
ACTUALIZACIÓN

Cetoacidosis diabética: evaluación y tratamiento

Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment

Drs.: Juan Pablo Hayes Dorado *

Introducción

La diabetes mellitus es una de las enfermedades crónicas más comunes en niños y adolescentes, a nivel mundial¹.

La diabetes tipo 1 es una enfermedad autoinmune resultante de la interacción de factores genéticos, ambientales e inmunológicos; ciertos factores ambientales pueden desencadenar una respuesta inmune contra las células beta del páncreas, en individuos genéticamente predispuestos².

La cetoacidosis diabética (CAD) es la causa más común de hospitalización de niños con diabetes tipo 1; ocurre por la deficiencia de insulina (pacientes con debut de diabetes), cuando la dosis es insuficiente o cuando se presentan enfermedades intercurrentes³.

Epidemiología

La frecuencia de CAD en niños y adolescentes con diabetes tipo 1, aunque estable, permanece elevada⁴.

La prevalencia de CAD al momento del diagnóstico de diabetes, varía ampliamente en los diferentes países, oscilando entre el 15 y el 67%, siendo menor en los lugares donde la enfermedad es más común y mejor conocida⁵.

La frecuencia de CAD al momento del diagnóstico de diabetes tipo 1 puede llegar a ser del 80 % en algunos países (Emiratos Árabes Unidos, Arabia

Saudita, Rumania), siendo poco frecuente en Suecia, Eslovaquia y Canadá (13 %)⁶.

La incidencia de CAD es mayor en niños pequeños y en personas con estatus socioeconómico bajo⁷.

La CAD continúa presentando elevados rangos de morbilidad y mortalidad, a pesar de los avances en el tratamiento de la diabetes⁸.

Definición

La CAD, complicación importante de la diabetes, se caracteriza por una triada metabólica¹:

- Hiperglucemia.
- Acidosis metabólica con anión gap.
- Cetonemia / cetonuria.

La CAD produce deshidratación y trastornos electrolíticos; siendo la complicación más importante, el edema cerebral¹.

Diagnóstico

Los criterios bioquímicos para el diagnóstico de CAD (según ISPAD - International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes) son^{1,9}:

- Hiperglucemia > 200 mg/dL.
- pH venoso < 7.3 o bicarbonato < 15 mmol/L.
- Cetonemia o cetonuria.

* Médico pediatra. Centro Médico Siraní. Santa Cruz de la Sierra. Miembro de la Sociedad Latinoamericana de Endocrinología Pediátrica.

Correspondencia: Dr. Juan Pablo Hayes Dorado, correo electrónico: juanpablohayes@yahoo.com

Conflicto de intereses: ninguno que declarar.

Artículo aceptado para su publicación el 3/03/15.

Beta-hidroxibutirato (BOHB):

La presencia de cetonemia o cetonuria es cualitativa; las concentraciones sanguínea y urinaria de cetonas no están especificadas en la definición actual de CAD. La técnica que se utiliza para detectar cuerpos cetónicos en sangre u orina, es útil para verificar la presencia de acetona, pero no de BOHB, que es el principal cuerpo cetónico en la CAD. Normalmente el BOHB y el acetoacetato (AcAc) están presentes en el plasma en cantidades aproximadamente equimolares; en la CAD, la relación BOHB / AcAc varía desde 1.3/1 a 5.5/1. Las concentraciones de AcAc y BOHB reflejan directamente el rango de producción de cuerpos cetónicos, el cual es acompañado por una producción equimolar de iones hidrógeno. Por lo tanto, debería incluirse la determinación de la cantidad de BOHB como criterio diagnóstico de CAD, considerando un valor > 3 mmol/L⁹.

Los factores de riesgo, son^{1, 5-10}:

- Menor edad del paciente (< 5 años de edad).
- Ausencia de historia familiar de diabetes tipo 1.
- Mayor duración de los síntomas - Tratamiento tardío.
- Menor ingreso económico familiar.
- Carencia de seguro médico.
- Pertener a una minoría étnica.
- Menor índice de masa corporal.
- Infección precedente.

La severidad de la CAD está dada por⁵:

- CAD leve: pH venoso < 7.3 o bicarbonato < 15 mmol/L.
- CAD moderada: pH venoso < 7.2 o bicarbonato < 10 mmol/L.
- CAD severa: pH venoso < 7.1 o bicarbonato < 5 mmol/L.

Fisiopatología

La hormona que disminuye la glucemia es la insulina, al aumentar la captación periférica de glucosa

e inhibir la gluconeogénesis hepática. Las que elevan la glucemia son las hormonas contra reguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona de crecimiento), que incrementan la glucólisis, gluconeogénesis, proteólisis y lipólisis (generando ácidos grasos libres - cetogénesis, en ausencia de insulina)¹.

La CAD resulta de la deficiencia absoluta o relativa de insulina, la cual produce un exceso de actividad de las hormonas contra reguladoras¹:

- Causas de deficiencia absoluta de insulina: debut de diabetes tipo 1, omisión de dosis de insulina, falla de la bomba de insulina.
- Causas de deficiencia relativa de insulina: dosis insuficiente de insulina, resistencia a la insulina, incremento de los niveles de hormonas contrarreguladoras (por infección, trauma u otros agentes estresantes), administración de fármacos que elevan la glucemia como glucocorticoides, antipsicóticos e inmunosupresores.

La deficiencia de insulina estimula la elevación de las hormonas contra reguladoras; sin la habilidad de usar la glucosa, el cuerpo necesita fuentes alternativas de energía, aumenta la actividad de la lipasa, incrementando los ácidos grasos libres (a partir del tejido adiposo), los cuales son convertidos en acetil coenzima A, que por un lado produce energía (ciclo de Krebs) y por otro forma cetonas (acetona, AcAc y BOHB), las cuales son usadas para energía, pero se acumulan rápidamente. También el glucógeno y las proteínas son catabolizados a glucosa. Juntos, los factores anteriores producen hiperglucemia que provoca diuresis osmótica, deshidratación, acidosis metabólica y estado hiperosmolar⁸.

Clínica

Los pacientes presentan síntomas inespecíficos como fatiga o síntomas clásicos como poliuria, polidipsia y pérdida de peso¹¹.

Son frecuentes el dolor abdominal, náuseas y vómitos; también puede alterarse el estado de conciencia⁷.

Al examen físico los pacientes presentan frecuentemente taquicardia e hipotensión arterial; puede observarse respiración de Kussmaul, letargo y signos de deshidratación como mucosas secas y disminución de la turgencia⁷.

Los síntomas se presentan rápidamente cuando la diabetes lleva meses o años y el paciente omite la dosis respectiva de insulina; cuando la CAD representa el debut de la diabetes, los síntomas emergen en varios días¹.

La presencia de CAD al momento del diagnóstico de diabetes puede influir en el pronóstico, probablemente porque refleja la destrucción más avanzada de las células beta y el peor control glucémico después de iniciar la terapia con insulina².

La frecuencia de los síntomas es⁷: Poliuria y polidipsia (98% de pacientes), pérdida de peso (81%), fatiga (62%), disnea (57%), vómitos (46%), enfermedad febril precedente (40%), dolor abdominal (32%), polifagia (23%).

Los signos de deshidratación, son: taquicardia, menor turgencia de la piel, mucosas secas, hipotensión ortostática⁷ y los signos de acidosis metabólica son: respiración compensatoria profunda de Kussmaul, aliento cetónico, alteración del estado mental (somonolencia, letargo o coma)⁸.

Exámenes complementarios iniciales^{1, 8}:

- Hemograma.
- Glucemia
- Creatinina.
- Niveles plasmáticos de sodio, potasio, cloro, calcio, fósforo y magnesio.
- Gasometría venosa.
- Niveles de BOHB (preferentemente) o cetonas urinarias.
- Electrocardiograma.

La CAD es una acidosis metabólica con anión gap elevado, el cual se eleva por la cetogénesis, especialmente por el BOHB⁷. El anión gap se calcula usando el sodio medido, no el sodio corregido.

Cálculo del anión gap: $\text{Na (mEq/L)} - [\text{Cl (mEq/L)} + \text{HCO}_3 \text{ (mEq/L)}]$

La leucocitosis está presente en la CAD, aún en ausencia de infección; se explica por la elevación de las hormonas de estrés, como el cortisol y catecolaminas, siendo proporcional a la cetonemia¹².

La amilasa y la lipasa pueden estar elevadas en la CAD, en ausencia de pancreatitis; el incremento de ambas enzimas se asocia al aumento de osmolalidad plasmática¹².

Tratamiento

Es prudente corregir la hiperglucemia, acidosis y deshidratación lentamente, en 48 horas, ya que el descenso rápido de la osmolaridad incrementa el riesgo de edema cerebral⁹, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

● Hospitalización

Los pacientes requieren ser hospitalizados, muchos de ellos en cuidados intensivos, para el tratamiento de la CAD, observación y resolución de la causa o modificación hacia un esquema apropiado de medicación⁷.

● Rehidratación

Inicialmente se administrará solución fisiológica o salina al 0.9%, 10 mL/kg en una hora¹³.

La reposición de líquidos se efectuará en 48 horas, pudiendo administrarse 2/3 de los líquidos en las primeras 24 horas de terapia y 1/3 en las siguientes 24 horas, o uniformemente durante los dos primeros días de rehidratación; la solución a usarse puede ser la salina al 0.45% o la fisiológica o salina al 0.9%⁽⁹⁾.

La rehidratación salina constituye el tratamiento estándar de la deshidratación en la CAD. No se ha establecido aún si la administración de Ringer lactato es más segura que la de solución salina, la cual en ocasiones puede asociarse con acidosis hiperclorémica¹⁴.

Después de la resucitación inicial con solución salina al 0.9%, el tipo de solución a administrarse

dependerá de la natremia del paciente; si presenta hiponatremia, se continúa con solución salina al 0.9%; si la natremia es normal o elevada, se indica solución salina al 0.45%⁷.

Se ha observado que los niños rehidratados con cualquiera de las anteriores dos soluciones, requieren volúmenes similares de líquidos, normalizándose las glucemias en tiempos semejantes; cuando se administra solución salina al 0.9%, es más frecuente la acidosis hiperclorémica, la cual provoca un requerimiento mayor de insulina¹⁵.

● **Volumen de líquidos¹:**

Después de la administración de solución salina al 0.9%, 10 mL/kg/h por 1 a 2 horas, se indica un volumen de líquidos equivalente al líquido de mantenimiento más el líquido que corrija el grado de deshidratación; el total no debe exceder dos veces el líquido de mantenimiento.

A) Líquido de mantenimiento.- Aplicar “regla de 4 - 2-1”:

4 mL / kg / h, para los primeros 10 kg de peso.

2 mL / kg / h, para los siguientes 10 kg de peso (11 a 20 kg).

1 mL / kg / h, para cada kg por encima de los 20 kg de peso.

B) Grado de deshidratación:

CAD moderada.- Deshidratación de 5 a 7%.

CAD grave.- Deshidratación de 7 a 10%.

Se ha descrito que en promedio, el grado de deshidratación evidenciado en pacientes con CAD, es de 5.7% (percentiles 25 y 75: 3.8 y 8.3% respectivamente)¹⁶.

Cuando la glucemia del paciente baja a menos de 250 mg/dL, se inicia la administración de soluciones que contienen glucosa al 5 o al 10%.(¹⁷).

● **Potasio:**

En promedio, el déficit de potasio en niños con CAD, es de 3 a 5 mEq/kg, aunque puede ser mayor. Una vez que se confirma la adecuada función

renal, la hipokalemia se trata adicionando K, 20 a 30 mEq/h, como KCl, a la solución salina al 0.45%⁷.

● **Bicarbonato**

La ADA (American Diabetes Association) sugiere administrar bicarbonato a los pacientes con pH < 6.9; recomendación considerada controversial por varios autores⁷.

En adultos, no se han reportado diferencias en la mortalidad o el rango de recuperación neurológica entre los pacientes con CAD severa, que recibieron bicarbonato endovenoso y aquellos que no lo hicieron. En niños, la terapia con bicarbonato endovenoso puede incrementar el riesgo de edema cerebral; actualmente no se recomienda su administración porque no se ha evidenciado ningún beneficio en su uso en pacientes con CAD severa¹⁸.

● **Insulina**

Se recomienda la infusión endovenosa continua de insulina regular, siendo la dosis estándar de 0.1 U/kg/h; recientemente se han propuesto dosis bajas de insulina, de 0.03 a 0.05 U/kg/h, las cuales también pueden normalizar los niveles de BOHB, de manera efectiva, con menor riesgo de provocar edema cerebral¹⁷.

Aún no se ha establecido si los pacientes con CAD severa (pH < 7.1; HCO₃ < 5 mmol/L), responden de igual manera a dosis bajas en comparación a dosis estándar de insulina⁹.

La infusión endovenosa con insulina debe iniciarse una hora después de la fluidoterapia de resucitación con solución salina, evitando el bolo de insulina para minimizar el riesgo de edema cerebral¹³.

El bolo inicial de insulina no ha demostrado ser más eficaz que la administración continua de insulina, por lo cual actualmente no es recomendado⁷.

La insulina regular por vía endovenosa es igual de segura y efectiva que el análogo glulisina, en el tratamiento de la CAD; sin embargo, la insulina regular es más económica, por lo cual se sigue recomendando su uso¹⁹.

La insulina subcutánea se aplicará 30 a 60 minutos antes de suspender la infusión continua endovenosa de insulina, previniendo el aumento de la glucemia. La dosis en promedio de insulina subcutánea es de 0.6 a 0.8 U/kg/d⁷.

En niños con CAD leve a moderada, no complicada, la terapia con análogos de insulina de acción rápida, es segura y efectiva, constituyendo una alternativa al tradicional uso de insulina regular por vía endovenosa¹⁹.

Los pacientes con CAD severa o complicada siempre deben tratarse con insulina regular por vía endovenosa¹⁹.

Cuando se resuelve la CAD (pH > 7.3, bicarbonato > 15 mmol/L, BOHB < 1 mmol/L), se suspende la insulina endovenosa y se inicia la insulina subcutánea¹.

La monitorización de los niveles séricos de BOHB permite tomar decisiones respecto al cambio de la terapia con insulina, a la vía subcutánea¹³.

● **Controles de laboratorio**¹⁷

- * Glucemia capilar cada hora.
- * Gasometría e ionograma cada dos a cuatro horas.

● **Manejo del edema cerebral**⁸.

Es la complicación más severa de la CAD; se presenta en 0.5 a 1% de los casos.

La etiología es desconocida; se ha asociado con la administración de insulina en la primera hora de rehidratación, con dosis elevadas de insulina en las dos horas iniciales de tratamiento y con el descenso rápido del nivel de glucemia con la terapia con insulina⁹.

Los factores de riesgo, son: menor edad del paciente, debut de diabetes, mayor duración de los síntomas, baja presión parcial de CO₂, acidosis severa, nivel bajo de bicarbonato, hiponatremia, hiperglucemia acentuada, rehidratación rápida.

Las manifestaciones clínicas, son: cefalea, vómitos, hipertensión, bradicardia y letargo.

● **Resolución de la CAD, está dada cuando**⁷:

- Glucemia < 200 mg/dL.
- Normalización del anión gap.
- pH > 7.3 o bicarbonato > 15.
- La cetonemia y cetonuria pueden persistir por 24 a 36 horas, por su eliminación lenta.

Mortalidad

Antes del descubrimiento de la insulina, la mortalidad por CAD era > 90%; actualmente es cercana al 5% en la población general; siendo < 1% en algunos países desarrollados¹⁹.

La CAD presenta una mortalidad estimada del 2 a 12%, representando la causa principal de muerte en niños diabéticos⁶.

El edema cerebral es el responsable en el 60 a 90% de los casos, de la mortalidad por CAD en niños¹⁰.

Conclusiones

La CAD es un estado hiperglucémico asociado con tasas significativas de morbilidad y mortalidad, caracterizado por hiperglucemia, deshidratación y alteraciones electrolíticas.

Es importante aumentar los conocimientos referentes a los síntomas y signos de diabetes y CAD; por otro lado, mejorar el acceso de los pacientes diabéticos a los servicios de salud.

Las recomendaciones para el manejo de la CAD, se las resume con las siguientes consideraciones:

- Identificar la causa de CAD.
- **Evitar la hipokalemia:** verificar el nivel de potasio antes de administrar insulina.
- **Identificar la hipoglucemia:** la glucemia debe mantenerse entre 150 y 200 mg/dL.
- **Evitar la corrección rápida de volumen:** riesgo de edema cerebral.
- **Evitar la hipofosfatemia:** administrar fosfato en pacientes con debilidad muscular.

- **Evitar el uso de bicarbonato:** riesgo de hipokalemia y edema cerebral.
- **Administración simultánea de insulina EV y SC por una hora:** evitar la hiperglucemia.
- Examinar al paciente y solicitar exámenes de laboratorio cada 1 a 2 horas.

Referencias

1. Olivieri L, Chasm R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. *Emerg Med Clin N Am* 2013;31:755-73.
2. Beato P, Tormo M. Glycemic control and insulin requirements in type 1 diabetic patients depending on the clinical characteristics at diabetes onset. *Endocr Res* 2014;39:86-90.
3. White P, Dickson B. Low morbidity and mortality in children with diabetic ketoacidosis treated with isotonic fluids. *J Pediatr* 2013;163:761-6.
4. Dabelea D, Rewers A, Stafford J, Standiford D, Lawrence J, Saydah S, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133:938-45.
5. Choleau C, Maitre J, Filipovic A, Elie C, Barat P, Bertrand A et al. Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in french children and adolescents. *Diabetes Metab* 2014;40:137-42.
6. Hitman G. Diabetic ketoacidosis; could we do better? *Diab Med* 2013;30:511.
7. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis G. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emerg Med Clin N Am* 2014;32:437-52.
8. Westerberg D. Diabetic ketoacidosis: evaluation and treatment. *Am Fam Physician* 2013;87:337-46.
9. Wolfsdorf J. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2014;15:277-86.
10. Van Ness R, Hack J. Hyperglycemic crisis. *J Emerg Med* 2013;45:797-805.
11. Lokulo K, Moon R, Edge J, Davies J. Identifying targets to reduce the incidence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in the UK. *Arch Dis Child* 2014;99:438-42.
12. Maletkovic J, Drexler A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2013;42:677-95.
13. Koves I, Leu M, Spencer S, Popalisky J, Drummond K, Beardsley E et al. *Pediatrics* 2014;134:848-56.
14. Prashanth G, Bellad R, Inamdar P. Diabetic ketoacidosis with normal anion gap - to use or not to use normal saline? *Indian Pediatr* 2014;51:234-5.
15. Basnet S, Venepalli P, Andoh J, Verhulst S, Koirala J. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med* 2014;29:38-42.
16. Isaacs D. Dehydration in diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health* 2013;49:79-80.
17. Glaser N, Ghetti S, Casper T, Dean J, Kuppermann N. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury. *Pediatr Diabetes* 2013;14:435-46.
18. Duhon B, Attridge R, Hughes D. Response to comment on intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother* 2014;48:2-3.
19. Barski L, Kezerle L, Zeller L, Zektser M, Jotkowitz A. New approaches to the use of insulin in patients with diabetic ketoacidosis. *European J Internal Medicine* 2013;24:213-6.