

## PROTOCOLOS DIAGNÓSTICOS Y TERAPÉUTICOS

### Descompensación cetoacidótica del diabético

M. F. RIVAS CRESPO, I. RIAÑO GALÁN y M. CRESPO HERNÁNDEZ

La cetoacidosis diabética (CAD) es una urgencia médica que requiere para su correcto tratamiento, el conocimiento de su fisiopatología así como la aplicación de un esquema terapéutico que ha de ajustarse individualmente a cada caso.

Un enfermo está en CAD cuando presenta glucemia superior a 300 mg./dl. cuerpos cetónicos en suero superiores a 3 mmol/l (o que sean positivos en orina al utilizar la reacción del nitroprusiato), y acidosis con pH inferior a 7,30, bicarbonato por debajo de 15 mEq./l así como glucosuria y cetonuria, habitualmente intensas (1).

Actualmente se comprende la patogenia de la CAD como una deficiencia absoluta o relativa de insulina con un aumento de las hormonas contrarreguladoras (adrenalina, glucagón, cortisol y GH), que conduce a una situación metabólica caracterizada por hiperglucemia, hiperlipidemia y cetonemia con acidosis.

La hiperglucemia origina hiperosmolaridad sanguínea, con la consiguiente deshidratación intracelular. La glucosuria va a provocar una diuresis osmótica, que conlleva pérdida de agua y electrolitos. La intensidad de estas pérdidas depende de la duración de los síntomas, la coexistencia o no de vómitos y la administración previa de insulina. En la CAD establecida todos

los compartimentos corporales están deshidratados, existiendo un déficit absoluto de agua, sodio, potasio, cloro, magnesio, calcio y fosfatos. El trastorno electrolítico más severo en la CAD es el marcado déficit de potasio corporal total, que se estima entre 3 y 5 mEq/kg. A pesar de este déficit sólo en un 4-10 % de casos de CAD, la kalie-mia estará disminuida. En la mayoría es normal o incluso alta (2). Esta concentración normal o elevada es el reflejo de la contracción de volumen y de la acidosis metabólica.

Ocasionalmente, sobre todo en niños ya tratados con insulina, si la ingesta de hidratos de carbono es reducida o se desencadena por un cuadro de vómitos puede presentarse con glucemia menor de 300 mg./dl.

La CAD puede ser la manifestación inicial de la diabetes mellitus o aparecer como complicación en un diabético ya conocido. Pueden ser causas desencadenantes de CAD: infecciones, supresión de la administración de insulina, estrés (aumento de las hormonas contrarreguladoras) o transgresiones dietéticas. Casi en el 50 % la causa precipitante es desconocida (3).

Siguen existiendo diferentes criterios acerca de la utilización de insulina y soluciones de líquidos y electrolitos. Aunque el tratamiento debe individualizarse de

acuerdo con el estado clínico del niño, es aconsejable familiarizarse con un esquema de conducta conocido, a fin de evitar actuaciones insuficientes o erróneas.

Deben establecerse principios terapéuticos sobre:

- Tratamiento con insulina.
- Rehidratación.
- Corrección de los desequilibrios ácido-básico y electrolítico.
- Tratamiento de la enfermedad asociada desencadenante.

### TRATAMIENTO CON INSULINA

Tradicionalmente la CAD se trataba con dosis elevadas de insulina por la alta resistencia a la acción de la misma. Desde 1973 cada vez es mayor la evidencia de la eficacia de dosis bajas de insulina (4, 5).

El máximo efecto biológico de la insulina se consigue con concentraciones plasmáticas de 20-200 mcU/ml. (6), que se alcanzan con los tratamientos de bajas dosis.

Diferentes trabajos que no existen diferencias en cuanto a la corrección de la hiperglucemia y la cetosis, siendo menos frecuente la aparición de hipoglucemia e hipokaliemia en los que reciben bajas dosis (7). En cualquier caso debe tratarse de insulina cristalina humana (ICH).

La vía de administración también es causa de controversia. Tanto la i.v. como la i.m. parecen igualmente eficaces, salvo en los casos de pacientes muy deshidratados, con acidosis importante o aquellos que presenten hipotensión arterial en que se optará por la perfusión i.v. continua, ya que la absorción por vía i.m. puede ser irregular (8). Para evitar que la insulina se adhiera a las paredes del frasco y vía de infusión i.v., es suficiente añadir albúmina o simplemente «lavar» («purgar») el sis-

tema de perfusión con la solución antes de conectarla al paciente.

Lo esencial es obtener una insulinización suficiente de las membranas celulares. En general, se aconseja administrar inicialmente una dosis de impregnación i.v. de ICH a 0,1 U/kg., para continuar posteriormente con perfusión continua, mediante bomba de infusión, a un ritmo de 0,1 U/Kg./hora. No obstante, se cree (9) que el bolus inicial de insulina tiene escaso valor en niños gravemente acidóticos, mientras que en casos más leves eventualmente provoca hipoglucemia e hipokaliemia, por lo que puede no ser necesario.

Razones semejantes aconsejan, en menores de 3 años o cuando la descompensación es ligera, la perfusión continua de insulina a 0,05 U/Kg./hora. En todo caso, si no se observa respuesta satisfactoria se aumentará la dosis al doble de la inicial.

Cuando la glucemia sea inferior a 250 mg./dl, se disminuirá el ritmo de infusión a la mitad o menos, según control glucémico, hasta que desaparezca la cetosis, a la vez que se prueba la tolerancia digestiva con líquidos moderadamente ricos en iones y azúcar. Hay que tener en cuenta que la glucemia disminuye antes de que se corrija la cetogénesis por lo que la perfusión de insulina debe mantenerse mientras persista la cetosis. En este momento se pasará a la vía s.c. con 1 U/Kg/día repartido en 4 dosis (cada 6 horas aproximadamente y en relación, cada una de ellas, con una toma alimenticia. La perfusión i.v. se mantendrá al menos treinta minutos después de poner la primera dosis, para no provocar un descenso indeseado de la insulinemia.

### CORRECCIÓN HIDRO-ELECTROLÍTICA

El paciente con CAD sufre deshidratación intra y extracelular. Por ello es de vi-

tal importancia la reposición precoz y correcta de líquidos y electrolitos.

La mayoría de los pacientes tienen un déficit entre 60-100 ml./kg. (deshidratación del 10 %). En cualquier caso la reposición debe realizarse lentamente, en un plazo incluso superior a 48 horas (10).

La perfusión inicial debe ser isotónica (ClNa al 0,9 %), siendo recomendable no superar 12 ml./kg. durante la primera hora para evitar el temible edema cerebral (11). Si existe shock, deben administrarse expansores del plasma.

En caso de que la osmolaridad esté muy elevada ( $> 340$  mosm/l) o exista hipernatremia ( $\text{Na} < 150$  mEq/l) se usa solución salina hipotónica (al 0,45 %). No obstante, las soluciones isotónicas son relativamente hipotónicas para la osmolaridad del paciente y logran una muy deseable disminución lenta de la misma. Recuérdese que los cambios rápidos pueden tener consecuencias graves.

Existe unanimidad en no iniciar la rehidratación con sueros glucosados porque aumentan la osmolaridad, en tanto que el organismo puede utilizar el exceso de glucosa circulante. A unas dos horas del inicio de la insulino terapia y perfusión, si conviene recurrir a la misma, pues al cubrir las necesidades calóricas basales y recuperar una parte de las reservas hepáticas de glucógeno, la cetosis desaparece más rápidamente. Para no administrar cantidades excesivas de líquido se puede emplear suero glucosado al 10 % (12).

En las horas siguientes, el ritmo de perfusión será de 10-15 ml./kg./hora o incluso menor, con el fin de reponer lentamente las pérdidas.

*Potasio.* Inicialmente elevado en sangre, desciende rápidamente por captación celular del mismo y por las pérdidas urinarias. Para prevenir este descenso, se

recomienda un aporte, desde el inicio, de 40 mEq/l de perfusión. Si hay oliguria se disminuye el aporte en 20-50 %. Hay quien aporta un 50 % como CLK y el otro 50 % como fosfato potásico (13). En todo caso, se ajustará según control sanguíneo y electrocardiográfico.

*Fosfato.* La hipofosfatemia ocasiona una reducción del 2,3-difosfoglicerato eritrocitario, desplazándose la curva de disociación de la oxihemoglobina hacia la izquierda y reduciéndose por tanto la cesión de oxígeno a los tejidos. En niños, no obstante, no se ha demostrado efecto adverso sobre la fijación del oxígeno por la hemoglobina (14, 15), resultando contradictoria la información sobre el posible beneficio clínico tras la administración de fosfatos. Los que abogan por el empleo de fosfato potásico argumentan que, adicionalmente, se disminuye el aporte de CLK y la gravedad de la hipercloremia que frecuentemente aparece en las fases finales del tratamiento (9).

*Bicarbonato.* Es uno de los puntos más controvertidos en el tratamiento de la CAD. La acidosis es extra e intracelular. Su corrección sólo estaría justificada cuando el pH es inferior a 7,10 o el bicarbonato actual menor de 5 mEq/l (9, 12). El bicarbonato alcaliniza rápidamente la sangre pero pasa poco la barrera hematoencefálica, provocando una acidosis paradójica en el sistema nervioso central. Al corregirse la acidosis metabólica disminuye la respuesta ventilatoria, con lo que se retiene  $\text{CO}_2$ , que pasa fácilmente al líquido cefalorraquídeo, empeorando la acidosis cerebral. Por tanto, su empleo será, en todo caso, prudente.

*Calcio.* Es necesario aportar calcio para recuperar las pérdidas y evitar la aparición de hipocalcemia postacidótica.

*Magnesio.* Hay un déficit intracelular de magnesio por lo que es conveniente aportar unos 5 mEq/l de perfusión (12).

*Sodio.* Frecuentemente está falsamente disminuido por la hiperglucemia y la hiperlipidemia. Esto se debe a que el espacio osmótico está ocupado por las moléculas de glucosa. Por tanto habrá que tener en cuenta para su corrección la glucemia y lipemia. Se puede calcular la concentración real de sodio mediante la fórmula: concentración de glucosa en mg/dl  $\cdot$  100/18 (10). Este cálculo puede simplificarse así: añadir 2,75 mEq de sodio por cada 100 mg/dl de glucosa por encima de 100 mg/dl (10). Este conocimiento facilita el aporte de líquidos con el menor riesgo. Para evitar cambios bruscos de osmolaridad se aconseja emplear las primeras 12 horas en compensar la mitad de este déficit de sodio.

## COMPLICACIONES

Con la perfusión continua de dosis bajas de insulina se pueden evitar la hipoglucemia e hipopotasemia (7).

El edema cerebral es una complicación con frecuencia fatal, que puede aparecer a las pocas horas del tratamiento, cuando se iniciaba una mejoría clínica y analítica. Sigue siendo la causa aislada más frecuente de muerte en el niño diabético (9). Afortunadamente es raro, aunque estudios de imagen (ecografía y TAC) demuestran que casi siempre aparece de forma subclínica (16). La más reciente hipótesis explicativa de este hecho, se basa en la activación de la bomba intercambiadora  $\text{Na}^+/\text{H}^+$ , un sistema ubicuo de transporte plasmamembrana que actúa en la regulación del pH citoplasmático. El edema es osmótico y secundario a una ganancia neta de  $\text{Na}^+$  y de ácidos orgánicos débiles (cetoácidos y ácidos grasos libres). Esta hipótesis es compatible con la observación de que el edema cerebral clínicamente manifiesto coincide con una mejoría del estado ácido-base del paciente (17). Por ello, se recomienda

que el ritmo de administración de fluidos durante el primer día no sobrepase nunca los 4 l/m<sup>2</sup>/día. El fallo en la normalización de la natremia —real y calculada— es un posible signo de peligro que podría indicar una disregulación endógena de vasopresina (18).

Son predictores de alto riesgo de edema cerebral grave los siguientes signos (10):

1. Acidosis severa con pH inferior a 7,2 en la que los receptores de insulina parecen estar muy disminuidos.

2. Un sodio «corregido» elevado o incluso hipernatremia inicial, lo que refleja que existe una deplección importante de agua intracelular por compensación osmótica.

3. Aparición de síntomas de hipertensión intracraneal, como por ejemplo cefalea importante.

4. Descenso de la natremia, en vez del aumento esperado al normalizarse la glucemia por el tratamiento, y que podría ser índice de sobrehidratación. Suele acompañarse de un descenso en hematocrito y hemoglobina (18).

Lo más aconsejable es evitar su aparición, pues una vez establecido suele ser irreversible. Se corregirán todas las alteraciones metabólicas de una forma lenta y gradual hasta llegar a la homeostasis normal del organismo.

Sobre la base de las consideraciones anteriores, hemos recurrido al siguiente *Protocolo terapéutico*:

### *Medidas iniciales:*

- Disponer de, como mínimo, una buena vía venosa.
- Sondaje digestivo si está en coma o vomita.
- Sondaje vesical. Imprescindible en niños pequeños o si está en coma o tiene globo.

— Analítica básica: hemograma, equilibrio ácido-base, glucemia, ionograma, proteínas, urea y creatinina en sangre.

— Electrocardiograma (sobre todo en derivaciones a VR y II).

— Insulina (ICH): 0,1 U/Kg. i.v. en embolada (opcional).

— Monitorización cada 2 horas de:

- Constantes vitales.
- Ionograma, glucemia y equilibrio H/OH (muestra capilar).
- Diuresis, glucosuria y cetonuria (a la micción).

*Venoclisis inicial* (rehidratación extracelular) para 1-2 horas:

— ClNa al 0,9 %: 10 ml./kg./hora.

— ClK: 2 ml./100 ml.

— ICH: 0,1 U/kg./hora.

— Seroalbúmina: 2 ml./100 ml.

Se preparan 100 ml. más del volumen calculado para purgarlos antes de comenzar la perfusión i.v. continua a través del sistema ya montado.

*Venoclisis de recarga energética:*

Se perfundirán mediante bomba de perfusión 3 l/m<sup>2</sup>/día, de:

— Glucosado al 10 %: 950 ml.

— Glucosado R-50: 10 ml.

— ClNa al 20 %: 10 ml. (35 mEq).

— Gluconato cálcico al 10 %: 10 ml. (5 mEq).

— ClK: 16 ml. (40 mEq).

— ClMg (opcional) según preparación: 5 mEq.

En todos los sueros se pondrán 22 U de ICH por cada 1000 ml. Como se indicó, una vez preparada íntegramente y antes de conectar al paciente la solución, se purgarán siempre 100 ml.

Otra alternativa consiste en disponer en Y otro microgotero (1 ml = 60 gotas) a un ritmo de 0,1 ml./kg./hora que se reducirá a medida que descienda la glucemia.

Cuando la glucemia sea próxima a 250 mg/dl., se iniciará la prueba de tolerancia oral con líquidos. Habiendo desaparecido la cetosis, por lo común ésta es buena, permitiendo pasar a la administración de ICH por vía s.c. (1 U/kg/día en 4 dosis) en relación con las correspondientes tomas de alimento, hasta alcanzar el equilibrio metabólico deseado.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. SPERLING, M. A.: *Diabetic ketoacidosis*. *Pediatr. Clin. North. Am.* 1984, 31: 591-610.
2. SÁNCHEZ, J. L.; MELIÁN, A.; CABALLERO, M.; MAR, F.: *Cetoacidosis diabética*. *Pediatría* 1988, 52: 45-55.
3. KRANE, E. J.: *Cetoacidosis diabética*. *Clin. Ped. Nort. Am.* 1987, 4: 999-1.026.
4. ALBERTI, K. G.; HOCKADAY, T. D. R.; TURNER, R. C.: *Small doses intramuscular insuline in the treatment of diabetic «coma»*. *Lancet* 1973, 2: 515-521.
5. KAUFFMAN, I. A.; KELLER, M. A.; NYHAN, W. L.: *Diabetic ketosis and acidosis: The continuous infusion of low doses of insulin*. *J. Pediatr.* 1975, 85: 846-848.
6. SHADE, D. S.; EATON, R. P.: *Doses response to insulin in man. Differential effects of glucose and ketone body regulation*. *J. Clin. Endocrinol. Metab* 1977, 44: 1.038-1.053.
7. JOS, J.; OBERKAMPF, B.; COUPRIE, C.; PACLOT, C.; BOUGNERES, P.: *Comparaison de deux modes de traitement de l'acidocétose diabétique de l'enfant*. *Arch. Fr. Pediatr.* 1988, 45: 15-19.
8. SOLER, N. G.; WRIGHT, A. D.; FITZGERALD, M. G.; MALINS, J. M.: *Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis*. *Lancet* 1975, 2: 1.221-1.224.
9. BONNICI, F.: *Conducta clínica ante la diabetes mellitus*. En: BROOK, C. G. D. *Endocrinología clínica pediátrica*. Barcelona. Ancora, 1989: 613-632.
10. HARRIS, G. D.; FIORDALISI, I.; FINBERG, L.: *Safe management of diabetic ketoacidemia*. *J. Pediatr.* 1988, 113: 65-67.

11. JOS, J.; HUBERT, P.; MSELAT, J. C.; CHASSEVENT, J.; AMED, E. E.; MANESME, O.: *Edema cerebral aigu compliquant le traitement de l'acido-cétose diabétique de l'enfant*. Arch. Fr. Pédiatr. 1982, 39: 375-377.
12. LESTRADET, H.: *Le traitement de l'acido-cétose diabétique*. Arch. Fr. Pédiatr. 1982, 39: 583-586.
13. KITABACHI, A. E.; MURPHY, M. B.: *Cetoacidosis diabética y coma no cetósico hiperosmolar con hiperglucemia*. Clin. Ped. Nort. Am. 1988, 6: 1681-1702.
14. MUNK, P.; FREEDMAN, M. H.; LEVINSON, H.: *Effect of bicarbonate on oxygen transport in juvenile diabetic ketoacidosis*. J. Pediatr. 1974, 84: 510-517.
15. BECKER, D. J.; BROWN, D. R.; STERANKA, B. H.: *Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis: Effect on calcium and phosphorus homeostasis*. AJDC 1983, 137: 241-246.
16. KRANE, E. J.; ROCKOFF, M. A.; WALLMAN, J. K.; WOLFSDORF, J. I.: *Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis*. N. Engl. J. Med. 1986, 312: 1.147-1.151.
17. MEULEN, J. A.; KLIP, A.; GRINSTEIN, S.: *Possible mechanism for cerebral edema in diabetic ketoacidosis*. Lancet 1987, 2: 306-308.
18. DUCK, S. C.; WYATT, D. T.: *Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis*. J. Pediatr. 1988, 113: 10-14.