

## REVISIONES

# Fisiopatología de la cetoacidosis diabética

A Gutiérrez Macías, JJ Fernando Paredes, M Galindo Anaya, M Rodríguez Peñalver\*

\*Sección de Endocrinología Pediátrica y Sección de Escolares. Hospital Infantil "Virgen de la Arrixaca" Murcia.

### INTRODUCCIÓN

Se estima la frecuencia de la cetoacidosis diabética (CAD) en un 15% de los ingresos hospitalarios por diabetes<sup>(1)</sup>. La experiencia dicta que si hace unos años, según cifras de un estudio nacional<sup>(2)</sup>, la CAD se evaluaba en un 13% de todas los ingresos por diabetes en UCI pediátrica y en un 34% de formas graves, hoy día esas cifras han disminuido mucho gracias a un mejor y más pronto diagnóstico que han hecho posible al diabético acudir en situación más estable y por tanto más fácilmente tratable. Pocas enfermedades existen que puedan confundirse con la clínica (*poliuria, poli-dipsia y polifagia y/o anorexia*) y analítica (*cetonuria hiperglucemia, glucosuria*) de la diabetes infantil, diagnóstico que ha de hacerse sin dudas y así impedir una larga evolución que propicia la gravedad de la CAD.

El comienzo de la CAD puede ser gradual o debutar de forma dramática. Aproximadamente un 10-30% de los niños<sup>(1)</sup> de diagnóstico inicial de diabetes debutan como CAD cifra que va íntimamente ligada sobre todo a factores muy variados como son la pobre observación de los síntomas por parte de los padres y más raramente por el médico al confundirla con infección urinaria (poliuria), bronquitis y neumonía (por la respiración acidótica) o meningitis (cuando existe afectación cerebral). La infección en cualquiera de sus variantes y el stress son los principales *factores precipitantes*<sup>(1,3)</sup> seguido de la alteraciones psicosociales en los diabéticos ya establecidos<sup>(4)</sup> que suponen entre el 2 al 6% de ingreso. Por ese motivo la adolescencia es la edad más problemática de tratamiento de la diabetes.

En estos niños con diabetes ya establecida los fallos que propician la aparición de una CAD son la *no administración de insulina y los errores del tratamiento* (no incrementar las dosis de insulina ni corregir con insulina rápida las hiperglucemias con cetosis que se originan en la mayoría de los accesos febriles del diabético) así como la *no aceptación de la enfermedad por*

*el niño o los familiares*<sup>(4)</sup> con la consiguiente negación de la misma.

Es de recibo añadir que la CAD es más proclive a presentarse cuanto *más joven* es el niño y tiene cierta preferencia por el *sexo femenino* (0,134 por 0,101 en tasa de 100.000 habitantes)<sup>(3)</sup>.

### CONCEPTO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

La CAD se define<sup>(5)</sup> por:

- *Hiperglucemia* superior a 300 mg% (cantidad que en el diabético establecido puede ser menor).
- Presencia de *cetonuria*, que ¡siempre! se debe acompañar de *glucosuria*.
- *Acidosis metabólica* con Ph menor de 7,30 y/o bicarbonato menor de 15 Meq /l.
- Signos y síntomas de *deshidratación*.

### FISIOPATOLOGÍA DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

La mejor forma de tratar una CAD es la calma, la actitud racional y sobre todo conocer la Fisiopatología de la enfermedad a fin de comprender no solo el origen de sus manifestaciones sino también saber aplicar los principios terapéuticos que restablezcan la normalidad.

La CAD es producida por la *absoluta o relativa deficiencia de insulina y la suprasecreción de las hormonas contrareguladoras* (glucagón y catecolaminas sobre todo pero también de la hormona del crecimiento y del cortisol). Es sobre todo el desorden bihormonal (escasa insulina, excesivo glucagón) la llave de todo el proceso<sup>(6)</sup>.

La CAD es un estado en donde las células son incapaces de usar la glucosa por lo que los mecanismos homeostáticos que proveen de la misma al organismo son activados para originar glucosa. La célula, pese a

estar literalmente rodeada de dicho azúcar está hambrienta y ansiosa de dicho combustible. En este particular drama intervienen<sup>(6)</sup>.

### Insulina

Es una hormona anabólica, la más potente secretada por las células beta del páncreas en respuesta a la glucosa. La insulina ingresa en la circulación y se une a los receptores de membrana. Su deficiencia afectará a tres órganos: el *adipocito o célula grasa*, el *hígado* y el *músculo esquelético*.

### Glucagon

De las hormonas antagonistas de la insulina es el que adopta el papel principal en la patogénesis de la CAD. Sus cifras aumentan dramáticamente cuando la insulina se deprime.

### Otras hormonas contrareguladoras

La adrenalina y el cortisol están asimismo elevadas en la CAD. La hormona de crecimiento a veces esta elevada, e irónicamente, tiene su mayor aumento cuando se trata el proceso con insulina. El estrés es el mecanismo implicado en el aumento de estas hormonas contrareguladoras estimulando la cetogénesis y la neoglucogénesis.

En la CAD también intervienen, sin que se conozca suficientemente su papel<sup>(1)</sup>, otras hormonas tales como la *vasopresina* que puede contribuir a la hipovolemia y al aumento de tonicidad, la *renina* y *aldosterona*, el factor *atrial natriurético* (que está disminuido) y la *prostaglandina E1* que estimula el glucagón y favorece la hiperglucemia y la cetosis.

### Ácidos grasos libres

Cuando existe insulina los ácidos grasos libres (AGL) son atrapados dentro de la célula adiposa formando parte del componente lipídico de los triglicéridos. Al faltar la insulina grandes cantidades de AGL son expulsados fuera de la célula y llegan al hígado.

### Transportador de glucosa (GLUT).

Los miembros de la familia de transportadores se llaman según el orden de su descubrimiento (de GLUT-1 a GLUT-7). Tienen individualidad personalizada y dos de ellos son importantes en la CAD.

El GLUT-2 es el encargado de transportar la glucosa fuera y dentro, del hepatocito. Es dependiente de la insulina y no de los niveles de glucosa como otros transportadores. En la CAD la producción hepática

de glucosa es asombrosamente alta y al fallar el GLUT2, esa glucosa no es exportada a la circulación y colabora a la hiperglucemia por aumento de la producción hepática y no ser exportada a la circulación.

El GLUT-4 es el transportador responsable de que las células grasas y el músculo esquelético, los órganos más importantes en la utilización periférica de la glucosa, atrapen glucosa. Esta almacenado dentro de dichas células y solo se activa por la insulina. Al fallar el transportador, la glucosa languidece fuera de las células sin poder penetrar en ellas lo que contribuye a la hiperglucemia por disminución periférica de su uso.

Todo este conjunto de elementos actúa en diversos escenarios que son:

### La célula grasa

Dentro de la célula la insulina es el factor antilipolítico por excelencia. Inhibe a la lipasa tisular impidiendo la ruptura de los triglicéridos almacenados. Su fallo origina liberación masiva de AGL, proceso que es acelerado por las catecolaminas convirtiendo a estos AGL en precursores de los cetoácidos.

### El hígado

En circunstancias normales la insulina dentro del hígado impide la acción de las hormonas contrareguladoras. Con adecuados niveles la insulina estimula: a) la glucogenosíntesis; b) la glicolisis; c) la lipogénesis.

El glucagón tiene los efectos contrarios y en el déficit de insulina ejerce: a) estimulación de la glucogenolisis y estimulación de la neoglucogénesis, dos circunstancias que proveen verdaderos torrentes de glucosa, procedentes del glucógeno y del piruvato (amén de otros precursores como la alanina, el glicerol o el lactato), lo que asociado a la disminución, ya mencionada, de la utilización periférica contribuye a la hiperglucemia.

El glucagón también contribuye a inhibir la lipogénesis por inhibición de la Acetil-CoA-carboxilasa que convierte el acetil CoA en malonil CoA. La falta de esta última encargada de prevenir la oxidación de los ácidos grasos al actuar inhibiendo la carnitina palmitoil transferasa I (CPT I). hace que esta, libre de las ataduras de la malonil CoA moviliza los ácidos grasos libres (AGL) mitocondriales hacia la oxidación. Como hemos explicado antes los niveles de piruvato están disminuidos, "distráidos" con la neoglucogénesis y sin piruvato en las mitocondrias los AGL no

pueden ingresar en el Ciclo del ácido cítrico para su oxidación y se convierten en cetoácidos, acetoacetato y beta hidroxibutirato (BOHB). El metabolismo hepático deriva, pues, hacia la producción de glucosa y de cetoácidos (Figs. 1 y 2).

### El riñón

La hiperglucemia excede el umbral renal y aparece glucosa en orina. La función renal y una adecuada hidratación, si el niño bebe en abundancia, permite continuar la excreción de glucosa sin que esta sobrepase los límites del umbral renal. Si no se mantienen estas condiciones el riñón se compromete y así un nivel mayor de 300 mg/dl sugiere deshidratación y compromiso renal.

La diuresis osmótica hace que el fluido sea hipotónico. Los cetoácidos actúan como aniones no reabsorbibles en el túbulo distal y son excretados en la orina como sales de sodio y potasio, favoreciendo la pérdida de los mismos.

### El músculo esquelético

Las pérdidas renales causan severa deplección de potasio. En las formas de presentación de la CAD el  $K^+$  está *aumentado* en base a varios mecanismos: a) el potasio acompaña al agua desde el compartimiento intracelular al extracelular; b) el potasio se moviliza combinándose con los  $H^+$  y saliendo fuera de la célula; c) la pérdida de fosfato intracelular (de carga negativa) ayuda a la salida de  $K^+$  (carga +) para mantener la neutralidad eléctrica; d) sin insulina el  $K^+$  no puede ser conducido a la célula donde se almacenaría junto al glucógeno y las proteínas; e) sin insulina el glucógeno muscular y las proteínas se destruyen y liberan  $K^+$  a la circulación. Junto a estos factores la excreción renal disminuida, por la deshidratación y la disminución del filtrado glomerular compensa la pérdida de  $K^+$  así como un hipoadosteronismo asociado que a veces se ve en la diabetes (Fig. 3). A pesar de existir hiperkaliemia las cifras de  $K^{++}$  están, inicialmente, disminuidas en la CAD.

La *deficiencia de insulina* va a originar, por tanto, una neoglucogénesis y glucogenólisis aumentada con utilización periférica de la glucosa disminuida lo que originará *hiperglucemia* y por otra un incremento de la lipólisis y de la producción de cuerpos cetónicos que dará lugar a una *cetoacidosis*, situaciones propiciadas por la acción de las hormonas contrareguladoras puesta en marcha por la deficiencia de la insulina. Las células incapaces de utilizar la glucosa como fuente de

la energía, pese a la paradoja de prácticamente estar "bañadas" en ella, intentan utilizar los cuerpos cetónicos como material energético.

El aumento de las hormonas contrareguladoras trae aparejada una *resistencia a la insulina*, con disminución de la sensibilidad a la misma y reducción del número de receptores que agrava aún más el problema.

El paciente con CAD sufre inicialmente una deshidratación primordialmente del espacio intracelular con acidosis secundaria a la ganancia de cetoácidos, por tanto Anión GAP positiva. Por otro lado la hiperosmolaridad originará salida de agua de la célula, que intenta compensar la osmolaridad del fluido extracelular con el resultado de una deshidratación intracelular que lleva al coma. En un primer estadio el agua extraída del espacio intracelular como una auto-transfusión intenta restablecer la osmolaridad pero al continuar la diuresis existe pérdida de volumen, hiperosmolaridad de ambos espacios y deshidratación<sup>(7)</sup> (Fig.4).

La CAD dejada a su evolución natural origina un coma que llevará a la muerte (entre el 3 y el 16%<sup>(11)</sup>) por *shock hipovolémico, y uremia prerrenal con deshidratación intracelular*<sup>(7)</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA CAD

El tratamiento de la CAD ha pasado por variadas discusiones principalmente sobre la utilización de los fluidos a reponer, el tratamiento de la acidosis y las dosis y vía de administración de la insulina. Pese a que todavía existen divergencias importantes en estos apartados del tratamiento según los realicen endocrinólogos generales, intensivistas generales, urologos pediátricos o endocrinólogos pediátricos<sup>(10)</sup> el debate se centra ahora<sup>(9)</sup> sobre todo en el volumen, cantidad y calidad de los fluidos a administrar, así como el tiempo que debe ocupar la rehidratación.

El tratamiento de la CAD en ámbito domiciliario solo puede ser entendido si el paciente tiene un diagnóstico previo y esta lo suficientemente educado siendo casi siempre de tratamiento hospitalario, sobre todo en los casos de debut. Desde un punto de vista práctico es interesante definir a la CAD como *severa* cuando el paciente tiene  $Ph < 7,10$  y/ o bicarbonato  $< 5$  Meq/l, sinónimo, casi siempre, de ingreso en Unidad de Cuidados intensivos pediátricos (UCI) junto a las otras indicaciones de ingreso en la citada unidad (1): coma o deterioro del nivel de conciencia, shock

o inestabilidad hemodinámica situaciones estas últimas afortunadamente escasas.

El tratamiento de la CAD<sup>(1,3,5,11,12)</sup> se puede dividir en cuatro principios fisiológicos:

- Reposición del volumen hídrico
- Reposición de sales corporales
- Corrección de la acidosis.
- Inhibición de la lipólisis.

Los controles a seguir en toda CAD serán la *tensión arterial, frecuencia cardíaca y respiratoria, estado de conciencia, diuresis y balance de líquidos* como controles clínicos y la *glucemia (cada hora) Ph, bicarbonato, iones y Calcio (cada 2 horas), urea, y osmolaridad, glucosuria y cetonuria* (en cada micción) como controles analíticos.

Para ello y tras un lavado gástrico, sobre todo si el paciente presenta vómitos, el enfermo debe permanecer en dieta absoluta. Se le debe canalizar dos vías: una para la corrección hidroelectrolítica y otra para los controles analíticos antes enunciados.

Si el niño ingresa en coma, lógicamente la actuación, siempre en UCI, será de *intubación, aspiración gástrica y sondaje vesical*.

### Reposición del volumen hídrico

Es la medida que exige la atención más inmediata. La deshidratación, agravada por la poliuria osmótica secundaria a la hiperglucemia y los vómitos coadyuvantes es la situación más perentoria<sup>(7)</sup> y lo que finalmente conduce al éxitus al paciente si no se trata.

Las consideraciones son, por tanto<sup>(1)</sup>:

- Las necesidades de agua son superiores a la de los solutos por lo que globalmente los fluidos de 24 horas deben ser hipotónicos respecto al líquido extracelular
- Deben evitarse los cambios bruscos de volumen y osmolaridad entre los distintos compartimientos, para evitar en lo medida de lo posible la aparición de edema pulmonar o cerebral o ambos.

### Tipo de líquidos

Los líquidos utilizados en las dos primeras horas por lo tanto buscan reexpandir el volumen vascular.

En estas dos primeras horas:

Si está en shock se administrará *suero fisiológico*, a dosis de 20 cc/kg/hora pudiéndosele añadir *albúmina al 5%* (20 cc/Kg) si el shock no remite. El *bicarbonato 1 molar*, 1-2 Meq / Kg se añade a los líquidos si existiera acidosis extrema (Ph menor de

7.10 y/o bicarbonato menor de 5 Meq/l). La actuación, concretamente sobre esa cifra de Ph es puramente fisiopatológica. Con ese Ph la función miocárdica puede originar arritmias y se aumenta la resistencia a la insulina<sup>(12)</sup> El hecho de utilizar bicarbonato uno molar es debido a su acción más rápida para evitar los efectos ya señalados. No todo el mundo utiliza la concentración 1 molar y prefieren el 1/6 molar.

Si no está en shock ni acidosis severa el suero salino fisiológico se dará a 10 cc/Kg/hora. En las restantes horas se calcularán:

- EL *volumen a perfundir* en 24 horas. Será: necesidades basales (NB) más parte proporcional del déficit más pérdidas extraordinarias.
- Las necesidades basales son las típicas en Pediatría más la parte proporcional del déficit que se cifrarán en un 5-10% del peso del niño y las pérdida extraordinarias, (diuresis superior a 3 cc/kg/hora). Teóricamente de la cantidad total hay que restar lo administrado en las dos primeras horas pero esa cantidad puede ser considerada como dichas pérdidas extraordinarias.
- El *ritmo de perfusión* será para corregir en 36 horas, introduciendo el 50% del déficit calculado en las primeras 12 horas y el resto en las 24 horas siguientes. Recientemente<sup>(9)</sup> se ha preconizado un tiempo de corrección de 48 horas a frecuencia horaria constante. En todos los casos se recomienda no sobrepasar los 10 cc/Kg/hora en las dos-tres primeras horas.
- *Tipo de líquido*. Dependerá de la glucemia existente. Si esta es mayor de 300 mg / dl. se continuará con la administración de suero salino. Existe divergencia entre los que siguen utilizando el suero salino fisiológico al 0,9% y los que utilizan al medio (0,45% + 7 cc de Cl.Na al 20% (25 mEq).

En las dos primeras horas el suero salino fisiológico isotónico tiene una osmolaridad alrededor de 310 Mosm/kg y es el más indicado. Pero pasada estas dos horas donde se ha reexpandido el volumen extracelular y se comienza a hidratar el intracelular se necesitan sueros más hipotónicos y algunos autores<sup>(1,4)</sup> utilizan dicho Suero salino al medio (0,45%) al que se le añaden 25 Meq/ de cloruro sódico (7 cc de cl sódico al 20%). Esto no es seguido por todos<sup>(3,11-13)</sup> que siguen utilizando el suero salino iso-

tónico. Se arguye que las soluciones hipotónicas no consiguen corregir el déficit real de sodio, y que la misma hiperosmolaridad hace que, incluso el suero fisiológico, les resulte relativamente hipnótico. Es preferible corregir la natremia (ver después administración de Sodio) que refleja mejor la osmolaridad del paciente<sup>(6,9)</sup>.

Este suero salino se mantendrá hasta que la glucemia llegue a 250 mg/dl. Posteriormente se utilizará suero glucosalino al medio o a 1/3 dependiendo de la natremia corregida. La concentración de glucosa será de 5, 7,5 ó 10% dependiendo del grado de glucemia.

### Reposición de las sales corporales

#### Sodio

En la CAD la cifra de sodio suele ser normal o alta. Sin embargo existe una *hiponatremia*<sup>(1)</sup> originada en su mayor parte por pérdidas urinarias a la que se une factores como la hiperlipemia y la misma hiperglucemia que derivan el Na desde el espacio intracelular al extracelular acompañando al agua con lo que también disminuye la natremia.

Las necesidades de sodio (NB 1-3 Meq/kg más déficit: 6-10 Meq/kg) se cubren al emplear la solución de suero salino inicial, pero siempre hay que corregir la natremia con la fórmula:

Na corregido =

$$\text{Natremia actual} + 1,6 \frac{(\text{glucemia} - 100)}{100}$$

lo que da los Meq/l de Na a administrar

Si esta natremia corregida es > de 155 Meq las soluciones utilizadas serán escasas en sodio (Suero glucosalino (SGS) 4/5 1/5) y si es < de 130 Meq se necesitará perfusiones a mayores concentraciones (SGS al medio)<sup>(4)</sup>. Harris et al.<sup>(9)</sup> emplea concentraciones de Na de 125 Meq/l para reducirlos luego a 75 después de 12- 18 horas si el paciente es mayor o adolescente. En lactantes, que necesitan más agua y menos sodio utiliza 100 Meq/l en las primeras 12 horas y reduce luego a 50-75 Meq/l.

La monitorización del sodio permite vigilar el aumento del mismo a medida que va disminuyendo la glucemia y prevenir los cambios bruscos de osmolaridad. Los niveles séricos de Na que no aumentan al disminuir la glucemia pueden ser indicadores de edema cerebral y por tanto son una clara señal de alerta<sup>(9)</sup>.

#### Potasio

Las primeras determinaciones del K plasmático suelen ser normales o incluso altas (cuyas causas han sido explicadas en la fisiopatología) pero siempre existe un déficit marcado del mismo, que se acentúa aún más debido a la reexpansión vascular, corrección de la acidosis y administración de insulina que hace que dicho ion penetre en la célula

Se iniciará su administración a partir de la segunda hora, salvo que existan signos electrocardiográficos de hipokaliemia. La dosis es de 40 meq en cada litro de solución llegando a 60 Meq, con monitorización, en casos de hipokaliemia severa.

#### Fosfatos

Existe también un déficit de los mismos, debido a la diuresis osmótica, la competición con la glucosa para la reabsorción y disminución del 2.3 difosfoglicerato de los hematíes. Este déficit se obvia con la administración de la mitad de la dosis del K en forma de fosfato de potasio (sal de fósforo). No todos los autores<sup>(1,13)</sup> están de acuerdo en este punto e incluso advierten sobre la posible hipocalcemia e hipomagnesemia que puede originar.

#### Calcio

Se utilizará solo cuando se corrija la acidosis a dosis de 1-2 cc/Kg/día en forma de gluconato al 10% en cuatro dosis (no más de 5 cc por dosis) i.v. lento, o bien cuando se haya empleado bicarbonato para corregirla, en cuyo caso hay que administrarlo a continuación del mismo. Obviamente nunca se han de añadir a las soluciones bicarbonatadas.

#### Corrección de la acidosis

Ya está explicitada en el apartado de fluidoterapia. La acidosis se corrige sobre todo por la administración de insulina y la inhibición de la lipólisis. Está producida por los aniones cetooácidos y la deplección aguda del volumen.

El empleo de bicarbonato, pues, se debe restringir a aquellos niños con acidosis severa, menos de 7,10 y/o bicarbonato menor de 5 Meq/L y se debe administrar durante las dos primeras horas en los líquidos intravenosos mejor que en bolo, suspendiéndolo cuando se supera el 7,10. El uso del bicarbonato en otras situaciones es controvertido puesto que se le achacan diversos problemas tales como mayor afinidad de la Hb por el oxígeno con el consiguiente aumento de la hipoxia tisular, aumento paradójico de la acidosis del



Sistema nervioso central (por difusión rápida del CO<sub>2</sub> a través de la barrera hematoencefálica)...

En la CAD puede existir un grado de lactato elevado pero tiene escasa relevancia clínica<sup>(1)</sup>. Es originado por la situación hemodinámica con producción de lactato por el músculo como sustrato para la neoglucoogénesis y la glicólisis anaerobia en tejidos hipoperfundidos.

La acidosis metabólica origina hiperventilación que puede continuar incluso en las 24 horas siguientes ya que la respuesta del centro respiratorio es más lenta. Entonces puede existir Ph normal y seguir disminuido el bicarbonato.

La utilización de grandes cantidades de cloruros (en el SSF) puede originar que la acidosis se vuelva hiperclorémica

### Inhibición de la lipólisis

Se consigue con la *administración de insulina*. Ya pasaron los años del debate sobre las dosis y la vía de utilización que se resolvieron con la aceptación de la *infusión continua de insulina endovenosa en "dosis bajas"*.

La *insulina* será siempre de acción rápida debido a que la sensibilidad del diabético nuevo ante la insulina suele ser mayor que la del diabético ya establecido debe ser iniciada a la hora cuando ya exista una mejor hidratación.

Su propósito es disminuir la salida rápida de glucosa del hígado y el hecho de administrarla en pequeñas dosis y por vía intravenosa posee varias ventajas. En primer lugar al existir una hipoperfusión de la grasa subcutánea la insulina intravenosa ingresa directamente en los tejidos. Cuando se restablece la hidratación no existe el peligro de una captación súbita de insulina a partir del tejido subcutáneo que es una posibilidad de originar hipoglucemia que es sin duda la complicación más peligrosa de su uso. Nunca tendremos prisa en utilizar la insulina porque la hiperglucemia por sí sola no es más peligrosa que la deshidratación y conviene remediar esta antes que la hiperglucemia. En la CAD los tejidos periféricos muestran una resistencia marcada a la acción de la insulina y por ello la caída de la glucemia, que sigue al tratamiento, no se debe solo al tratamiento insulínico sino también a la disminución de la producción hepática de la glucemia y la dilución originada por los líquidos administrados<sup>(1)</sup>.

La dosis es de 0,1 U/kg/hora si la glucemia es > de 500 mg y de 0,05 U/kg si es < de 400 mg. El ritmo de bajada de la glucemia debe establecerse en 60-80

mg/hora pudiendo ser más rápido a medida que se va rehidratando el niño. Un dato importante es que la infección, que es una de las causas predisponentes o precipitantes de la CAD puede enlentecer el ritmo de disminución de la glucemia. En ese caso, si a las dos horas de iniciarse el tratamiento insulínico la glucemia desciende menos del 10% puede aumentarse la dosis de insulina a 0,2 kg/hora.

Lo más aconsejable es utilizar bombas de insulina Tabla I a dosis de 0,1 U/Kg y hora hasta que la glucemia descienda a 250 mg/dl. En ese momento es preferible<sup>(13)</sup> subir los aportes de glucosa (como enunciábamos en el anterior apartado de reposición de líquidos) al 7,5 ó 10% y mantener la perfusión de insulina, no reduciéndola a menos que la glucemia haya descendido mucho (dosis reducidas a 0,08-0,05 U/Kg y hora con glucosa al 7,5%).

Una vez restablecida la situación urgente se debe mantener la perfusión de insulina durante 24 horas hasta llegar a glucemias menores de 180 con Ph mayor de 7,30 y a ser posible cetosis negativa Tabla II.

### Interpretación de la cetosis en la CAD

El acetoacetato (A) y el betahidroxibutirato (BOHB) son reflejo del estado redox de la mitocondria. La relación BOHB/A en situación normal es de 23/1 y en la CAD es de 15/1. La acetona es el resultado de la conversión no enzimática de acetoacético en acetona y agua y como tal se elimina por la orina y por la respiración eliminando así 1/4 del exceso de H<sup>+</sup>. Pero si existe hipoxia la ecuación se invierte y el acetoacetato se convierte en BOHB perdiéndose así una excelente manera de tamponar el exceso de cetoácidos.

En clínica la cetosis se mide sobre todo por las tiritas reactivas, que miden acetoacético y algo menos cetona y no BOHB con lo cual el grado de cetosis se sobrestima. Una prueba de nitroprusiato sódico (tiritas) que muestre grandes cantidades, cuando los demás parámetros mejoran, indica la conversión de BOHB en acetona y no necesariamente agravación del cuadro de CAD. Por eso la cetosis medida en orina *es buena para establecer el diagnóstico* pero no para su seguimiento que es ampliamente superada por la cifra de Ph. Su negatividad junto a la normalización de los demás parámetros habla de compensación y de insulinización suficiente.

### Transición a insulina subcutánea

Se realiza cuando la glucemia es de < de 180 mg, el Ph > de 7,30 y bicarbonato < de 15 mEq y el paciente

ingere alimentos sin problemas La dosis más común es de 0,75-1 UI/kg /día repartidas cada 6 horas antes de las comidas. No se debe retirar la perfusión de insulina i.v. hasta 30' después de haber administrado las primera dosis s.c.

Posteriormente la dosis de NPH no suele exceder las 0,5-1 UI/kg/día administrándose 2/3 de esta dosis a las 9 horas y 1/3 antes de la cena Tabla III.

Si la diabetes es leve (Ph entre 7,30- 7,35) sin grandes cifras de hiperglucemia (< de 300 mg) la insulina no debe administrarse de forma endovenosa y recurrir a la vía intramuscular o subcutánea (dosis de 0,75-1 U/kg/día repartidas cada 6 horas antes de las comidas) para seguir posteriormente la misma pauta de insulinización antes enunciada.

La cetoacidosis que puede presentarse en un *diabético tratado* se corrige con estrecha vigilancia de la cetonuria y aumento de las dosis de insulina rápida y mantenimiento o aumento de las dosis habituales de NPH, junto a una hidratación abundante y la prescripción de una dieta hipocetogénica (zumos, caldo de verduras desgrasado, leche descremada, puré de frutas y verduras). La existencia de vómitos u otros síntomas tales como signos de deshidratación, respiración en "perro de caza" es motivo obligado de acudir al hospital pediátrico.

## APORTE ENERGÉTICO EN LA CAD

Se realiza inicialmente con la administración de la glucosa i.v. Posteriormente es deseable que el niño ingiera pronto alimentación, que nunca debe adelantarse si tiene mal estado de conciencia o presente náuseas o vómitos. La alimentación será la denominada anticetogénica con tomas fraccionadas de leche o yogur descremado, caldo desgrasado, puré de verduras o frutas y galletas.

## COMPLICACIONES DURANTE EL CURSO DE LA CAD

### Edema cerebral

Es la más ominosa, rara (1-3%), impredecible y a menudo fatal (80% de mortalidad)<sup>(1)</sup> complicación de la CAD y suele sobrevenir, paradójicamente, cuando los parámetros bioquímicos están mejorando<sup>(1)</sup> y muy raramente al inicio del cuadro. En la actualidad se reconoce que en todos los pacientes con CAD existe un edema subclínico<sup>(8)</sup> que suele evolucionar favo-

rablemente, aunque las diferencias entre los dos es puramente pronóstica. Uno va a evolucionar bien y el otro no.

Los signos y síntomas del edema cerebral suele ser un *deterioro progresivo del sistema nervioso central* con presencia de *cefaleas, aumento de la letargia, dificultad en permanecer consciente, aumento de la presión intracraneal y disminución de los reflejos*. Existen asimismo *alteraciones oculares* con presencia de *papiloedema, aumento de la presión intraocular, disminución de los reflejos pupilares* y no son raros la *hiperpirexia, hipertensión, o diabetes insípida*.

Su patogenia se ha achacado<sup>(1,8,14)</sup>, entre otras, a:

- 1) hidratación rápida
- 2) líquidos excesivos (> de 4 l/ metro cuadrado/día)
- 3) caída brusca de la hiperglucemia
- 4) hiponatremia extracelular por disregulación de la ADH.

No hay una explicación clara y lo que es peor no existen signos bioquímicos o terapéuticos premonitorios que avisen del peligro, salvo el aumento de presión del líquido cefalorraquídeo<sup>(1)</sup> para lo que se necesitaría tener a todos los niños con CAD monitorizados con medición de presión intracraneal central (PIC) o prácticas regulares de punción lumbar. HARRIS et al.<sup>(9)</sup> utilizó manitol i.v. en todos aquellos niños cuya natremia corregida no ascendía a medida que descendía la glucemia y presentaban signos neurológicos. Su cifra de edema, 2,6% de su casuística, se acerca a la establecida y se presentó pese a la cuidadosa utilización de los controles lo que indica lo imprevisible de la situación.

La prevención (evitar grandes volúmenes de líquidos hipotónicos, o corrección rápida de la acidosis, administración lenta de insulina y regular el descenso de la glucemia<sup>(8)</sup>) es la mejor arma terapéutica junto al reconocimiento precoz de los síntomas. El tratamiento debe ser rápido y consiste en la elevación de la cabeza respecto de la cama, la intubación e hiperventilación (PCO<sub>2</sub> de 25 a 27 mm Hg) manitol (1-2 g/kg de peso en bolo i.v.). La dexametasona es una droga anticontrareguladora y no suele emplearse en estas situaciones<sup>(8)</sup>.

### Edema pulmonar

Es una posible complicación, aunque infrecuente, en el tratamiento y que suele aparecer en las primeras 12-14 horas del tratamiento<sup>(1)</sup>. Su fisiopatología, no clara, parece deberse a fallo miocárdico, aumen-

to de la permeabilidad capilar o por aumento de la PIC. Se debe sospechar ante requerimiento mayor de oxígeno aun sin cambios radiológicos.

### Coma hiperosmolar hiperglucémico no cetósico<sup>(7)</sup>

Es una entidad extremadamente infrecuente en clínica pediátrica, al contrario que en el adulto y se caracteriza por *marcada hiperglucemia con gran osmolaridad, deshidratación, bajo nivel de conciencia pero sin cetosis ni acidosis*.

Su patogenia parece estar inducida por el fallo de la producción de cuerpos cetónicos, sin que haya alteración de sustratos o de los pasos enzimáticos del mismo. La relación insulina/glucagón alterada es incapaz de hacer saltar los mecanismos cetogénicos y se origina una pérdida de agua, un exceso de glucosa y un exceso de hormonas contrareguladoras, especialmente de glucagón.

El *tratamiento* consiste sobre todo en la administración de fluidos y un uso muy cauto de la *insulina a dosis de 0,05 U / Kg* dada la escasa resistencia que existe a la acción de la misma.

Otras complicaciones son las referidas a hipoglucemia, hipokaliemia, hipocalcemia, acidosis hipercolorémica y resistencia a la insulina ya descritas anteriormente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ros P. "Cetoacidosis diabética" en Diabetes mellitus en la infancia y adolescencia. Barrio R Ed. Actualizaciones en Endocrinología, Vol IV. Ed. Díaz de Santos, Madrid 1997. pp 109-124.
2. Rodríguez Rigual M. " Situación en España de la asistencia al niño y adolescente diabético: perspectivas" *Adv Diabetología* 1992; 5(Supl 3): 35-40.
3. Mortensen HB y Bendtson "Diabetic ketoacidosis: diagnosis and initial emergency management" *Diabetes and the young* 1993;29:4-8.
4. Dura T, De Dios JG, Castaño C, González R, Juste M, Carratala F, Herranz Y, Moya M. "Síndrome de cetoacidosis diabética recurrente: ¿inestabilidad metabólica y/o psicosocial" *Endocrinología* 1995; 42:266-268.
5. Comisión de Diabetes de la Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. "Protocolo de tratamiento de la cetoacidosis diabética de la infancia". Santander 1991.
6. Fleckman AM. "Diabetic ketoacidosis" *Endocrinol Metabolism Clin N América* 1993; 22:181-207.
7. Siperstein MD. "Diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma" *Endocrinol Metabolism Clin N América* 1992; 21:415-432.
8. Chase HP, Garg SK y Jelley DH. "Cetoacidosis diabética en niños y papel del tratamiento ambulatorio" *Pediatr Rev (Ed. esp)*. 1990; 11:299-306.
9. Harris GD, Fiordalis I. "Physiologic management of diabetic ketoacidosis. A 5 year prospective pediatric experience in 231 episodes" *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994; 148:1046-1052.
10. Glaser NS, Kuppermann N, Yee CKJ, Schwartz DL, Styne DM. "Variation in the management of pediatric diabetic ketoacidosis by specialty training" *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:1125-1132.
11. Weigle CG. "Metabolic and endocrine disease in pediatric intensive care" en Textbook of pediatric intensive care. Volumen 2. Ed. Rogers MC. Williams & Wilkins, Baltimore, 1986, pp 1057-1103.
12. Argente J, Muñoz MT, Nieto JA, Pozo J, García B, Y González A. "Protocolo diabetes mellitus II: complicaciones agudas y situaciones especiales" *Pediatriska* 1990; 10:224-235.
13. Dura T, De Dios JG, Castaño C, González R, Juste M, Herranz Y, Carratala F, Sirvent MC, Moya M. "Tratamiento de la cetoacidosis diabética infantojuvenil" *Act Ped Esp* 1996;54:242-248.
14. Duck SC, Wyatt DT. "Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis" *J Pediatr* 1988; 113:10-14.