



GAP 2020

Manejo de la Cetoacidosis Diabética en Pediatría

Fecha de última revisión: Enero de 2020

AUTORES:

Grupo de Trabajo Interdisciplinario de Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar - Hospital Garrahan

Dra. Gabriela KROCHIK (Jefa de Clínica del Servicio de Nutrición y Diabetes - HG)

Dra. Marcela ZUAZAGA (Médica de Planta de Unidad de Cuidados Intensivos - HG)

Dra. Ana FUSTIÑANA (Médica de Planta de Servicio de Emergencias - HG)

Dra. Carolina MARTINEZ MATEU (Médica de Planta de Servicio de Nutrición y Diabetes - HG)

Dra. Lucrecia ARPI (Coordinadora de Sala de Cuidados Intermedios y Moderados 63 - HG)

Dra. Solana PELLEGRINI (Médica de Planta de Unidad de Cuidados Intensivos - HG)

Dra. Mariana PRIETO (Médica de Planta de Servicio de Nutrición y Diabetes - HG)

REVISORES:

Dra. María Beatriz ARAUJO (Jefa del Servicio de Nutrición y Diabetes - HG)

AGRADECIMIENTO: A la Dra. Blanca Ozuna

Por formar a cada miembro de este grupo, compartiendo su saber con dedicación y paciencia.



HOSPITAL DE PEDIATRÍA “JUAN P. GARRAHAN”

Dirección Médica Ejecutiva: Dra. Patricia García Arrigoni

Coordinación de Unidad de Evaluación de Tecnología Sanitaria (UETS): Dra. Graciela Demirdjian

Guías de Atención Pediátrica (GAP)

Coordinación General:

Dra. Graciela Demirdjian (Coordinación UETS)

Comité Editorial:

Comité de Guías de Atención Pediátrica (GAP)

Farm. Marcela Rousseau (Coordinación de Evaluación de Medicamentos - UETS)

Farm. María Gabriela Fernández (Coordinación de Evaluación de Dispositivos y Equipos Médicos - UETS)

Dr. Hernán Rowensztein (Coordinación de Formación de Recursos Humanos)

Dra. Silvia Santos (Coordinación de Educación Continua)

Dra. María Teresa Rosanova (Servicio de Epidemiología e Infectología)

Dra. M. Teresa Mazzucchelli (Área de Neonatología)

Dr. Carlos Cambaceres (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Alberto Hernández (Área de Terapia Intensiva Pediátrica)

Dr. Martín Rubio (Servicio de Cirugía)

Dra. Marcela Dávila (Servicio de Cirugía)



ÍNDICE

	PÁGINA
RESUMEN: SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES	4
GLOSARIO Y TÉRMINOS MESH	12
ALCANCES Y METODOLOGÍA	13
INTRODUCCIÓN	15
DIAGNÓSTICO	15
CLASIFICACIÓN	16
TRATAMIENTO	16
MEDIDAS AL INGRESO	17
MONITOREO CLÍNICO Y BIOQUÍMICO	18
LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS	18
INSULINOTERAPIA	22
INDICACIONES DE INGRESO A UCIP	24
EDEMA CEREBRAL EN CAD	25
TRANSICIÓN A VÍA ORAL Y ESQUEMA INSULÍNICO INICIAL	25
CETOSIS SIN ACIDOSIS	27
ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO	27
ESTADOS MIXTOS: ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO CON CETOACIDOSIS	30
BIBLIOGRAFÍA	33



RESUMEN

SÍNTESIS DE LAS RECOMENDACIONES

A. MANEJO DIAGNÓSTICO:

PUNTOS CLAVE PARA EL DIAGNÓSTICO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD):

1. Glucemia >200 mg/dl
2. pH <7.3 o bicarbonato sérico (HCO_3) <15 mEq/l
3. Cetonemia ≥ 3 mOsm/l o cetonuria moderada o severa

B. MANEJO TERAPÉUTICO:

PUNTOS CLAVE DEL MANEJO DE UN EPISODIO DE CAD:

1. Clasificar la **gravedad del episodio de CAD** según pH y HCO_3 del primer estado ácido-base (EAB) obtenido al diagnóstico:
 - **Leve:** pH < 7.30 y/o Bic < 15 mEq/l
 - **Moderado:** pH < 7.20 y/o Bic < 10 mEq/l
 - **Severo:** pH < 7.10 y/o Bic < 5 mEq/l
2. Administrar **líquidos de inicio** en la primera hora según clasificación obtenida en el punto anterior: (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE**)
 - Solución fisiológica (SF) a 10 ml/kg en episodio de CAD moderado a pasar en una hora en forma endovenosa (EV)
 - SF a 20 ml/kg en episodio de CAD severa a pasar en una hora en forma EV
3. **Controles de laboratorio** según tabla de monitoreo horario.
4. Calcular **líquidos de mantenimiento** de las primeras 24 hs luego de los líquidos de inicio de la primera hora: (**NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE**)
 - a. **Volumen** según clasificación de gravedad de episodio de CAD:
 - Moderado: 3000 ml/m²/día (máximo: 5000 ml/día)
 - Severo: 3500 ml/m²/día (máximo: 6000 ml/día)
 - b. **Concentración de glucosa del plan de hidratación parenteral (PHP)** según valores de glucemia: (**NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN DÉBIL**)
 - Glucemia >250 mg/dl: colocar dextrosa al 2.5%
 - Glucemia <250 mg/dl: colocar dextrosa al 5%
 - c. **Electrolitos:**
 - i. **Sodio:**



- Si el Na^+ corregido es $<130 \text{ mEq/l}$: indicar en el PHP una concentración de sodio de 140 mEq/l .
- Si Na^+ corregido es $>130 \text{ mEq/l}$: indicar en el PHP una concentración de sodio de 100 mEq/l .

c2. Potasio:

- Si el K^+ sérico es $< 2.5 \text{ mEq/l}$: realizar corrección EV según guías de la institución.
- Si el K^+ sérico se encuentra entre $2.6\text{-}3.4 \text{ mEq/l}$: indicar en el líquido de inicio potasio a una concentración de 20 mEq/l y luego en el líquido de mantenimiento a 40 mEq/l .
- Si el K^+ sérico se encuentra entre $3.5\text{-}6 \text{ mEq/l}$: NO indicar potasio en los líquidos de inicio y SI indicarlo en los líquidos de mantenimiento a una concentración de 40 mEq/l .
- Si el K^+ sérico es $>6 \text{ mEq/l}$: NO indicar potasio y evaluar tratamiento de hiperkalemia según guías institucionales.

c3. Bicarbonato:

- No se recomienda corrección de la acidosis con bicarbonato de sodio. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)

c4. Fósforo:

- Solo se recomienda corregir el fósforo cuando su valor sea $<2 \text{ mg/l}$ o presente un descenso del 50% del valor inicial. Indicar la corrección EV según recomendaciones institucionales.

5. Insulinoterapia: (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIONES FUERTES)

- Indicar insulina regular (corriente o análogo de insulina rápida) siempre después de que hayan pasado los líquidos de inicio (nunca antes de la primera hora), a una dosis de 0.1 U/Kg en forma horaria, por vía subcutánea (SC) hasta resolución de cetoacidosis ($\text{pH} > 7.30$ y $\text{Bic} > 15$, cetonemia $< 1 \text{ mOsm/l}$).
- En los casos que requieran tratamiento en UCIP indicar la insulinoterapia en infusión continua. La insulina requiere contar con un acceso venoso exclusivo para su uso. (VER preparación de infusión de insulina EV)

6. Indicaciones de ingreso a UCIP: (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIONES DÉBILES)

- Todo niño menor de 2 años.
- Niños entre 2 y 5 años con episodio de CAD severa o que cumplan con 2 criterios menores de edema cerebral (cefalea, vómitos, letargia, tensión arterial (TA) diastólica $> 90 \text{ mmHg}$).
- Shock.
- Depresión respiratoria.
- Diagnóstico de edema cerebral (1 criterio diagnóstico, o 2 criterios mayores, o 1 criterio mayor + 2 criterios menores).
- Insuficiencia renal aguda con oligoanuria o compromiso hemodinámico o de la conciencia que no mejoran luego de la administración de 20 ml/kg de SF como líquido de inicio en 1 hora.
- Insuficiencia renal aguda con oligoanuria e hiperkalemia.
- CAD grave sin mejoría clínica y/o de laboratorio (como no aumento del Bic) luego de 4 horas de tratamiento adecuado.



7. EDEMA CEREBRAL (EC):

a. Factores de riesgo asociados al desarrollo de EC:

a1. Asociados a las características intrínsecas del paciente:

- Menor edad
- Reciente diagnóstico de diabetes
- Mayor duración de síntomas previos al diagnóstico

a2. Asociados a la severidad del episodio:

- Marcada hipocapnia
- Aumento de urea
- Acidosis severa

a3. Asociados al tratamiento:

- Administración de bicarbonato para tratamiento de acidosis
- Disminución marcada y temprana de la osmolalidad durante el tratamiento
- Falta de aumento de la natremia o descenso de la natremia al disminuir la glucemia durante el tratamiento
- Alto volumen de líquidos en las primeras 4 horas
- Administración de insulina durante la primera hora

b. Criterios diagnósticos: (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN FUERTE)

- Son suficientes para hacer diagnóstico e iniciar tratamiento la presencia de 1 criterio diagnóstico, o 2 criterios mayores, o 1 criterio mayor y 2 criterios menores, con una sensibilidad diagnóstica del 92% y una tasa de falsos positivos del 4%.
- No demorar el tratamiento para obtener una tomografía de cerebro.

c. Tratamiento del edema cerebral:

- Ajustar la administración de fluidos para mantener tensión arterial (TA) dentro de los rangos normales para la edad.
- Administración de líquidos hiperosmolares: manitol a 0.5-1 g/kg EV en 10 a 15 minutos, pudiendo repetirse después de 30 minutos y/o solución salina hipertónica (3%) 2.5 a 5 ml/kg en 10 a 15 minutos.
- Elevación de la cabeza a 30°.
- Sostén hemodinámico adecuado.

8. ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO (EHH)

PUNTOS CLAVES DEL DIAGNÓSTICO DE EHH:

- Hiperglucemia grave (>600 mg/dl)
- Hiperosmolalidad (osmolalidad sérica efectiva ≥ 320 mOsm/kg)



- *Hipovolemia*
- *Ausencia de cetoacidosis importante (pH >7.3 y HCO₃ >15 mEq/l)*
- *Ausencia o leve cetonemia y leve cetonuria*
- *Alteraciones de la conciencia*

PUNTOS CLAVES DEL MANEJO DEL EHH

1. *Administrar líquidos de inicio: expansión rápida inicial (push) con 20 ml/kg de SF.*
2. *Controles de laboratorio según tabla de monitoreo horario.*
3. *Administrar líquidos de mantenimiento:*
 - *El volumen (déficit previo y necesidades basales) se calculan a 6000 ml/m² a pasar en 24 hs. (máximo: 10.500 ml totales). Reponer además las pérdidas concurrentes, incluida la diuresis.*
 - *Solo indicar dextrosado al 2.5% en el PHP si la glucemia disminuye >100 mg/dl/hora o tiene valor absoluto ≤250mg/dl.*
4. *Electrolitos en los líquidos de mantenimiento:*
 - *Na⁺ a una concentración de 125 mEq/l*
 - *K⁺ a una concentración de 40 mEq/l*
 - *Bicarbonato NO recomendado*
 - *Fósforo solo corrección EV cuando su valor sea <2 mg/l o presente un descenso del 50% del valor inicial.*

INSULINOTERAPIA

- *La insulización NO es necesaria al inicio del tratamiento. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN FUERTE)*
- *Iniciar sólo cuando la glucemia desciende a una tasa menor de 50 mg/dl/hora con la hidratación exclusiva.*
- *Se utiliza insulina regular (corriente o análogo de insulina rápida) 0.05 U/kg/hora en infusión EV continua. Si no es factible, administrar 0.05 U/kg en forma subcutánea (SC) horaria.*

RECOMENDACIONES FINALES

- *Niños obesos: calcular peso ideal para la talla (máximo: 70 kg) (Ver ANEXO 1 página 31)*
- *Menores de 5 años o descenso de glucemia >100 mg/dl/hora: reducir insulioterapia a 0.05-0.03 U/kg/hora*
- *Utilizar **Tabla de controles horarios** de ANEXO 2 (página 32)*



ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO CAD

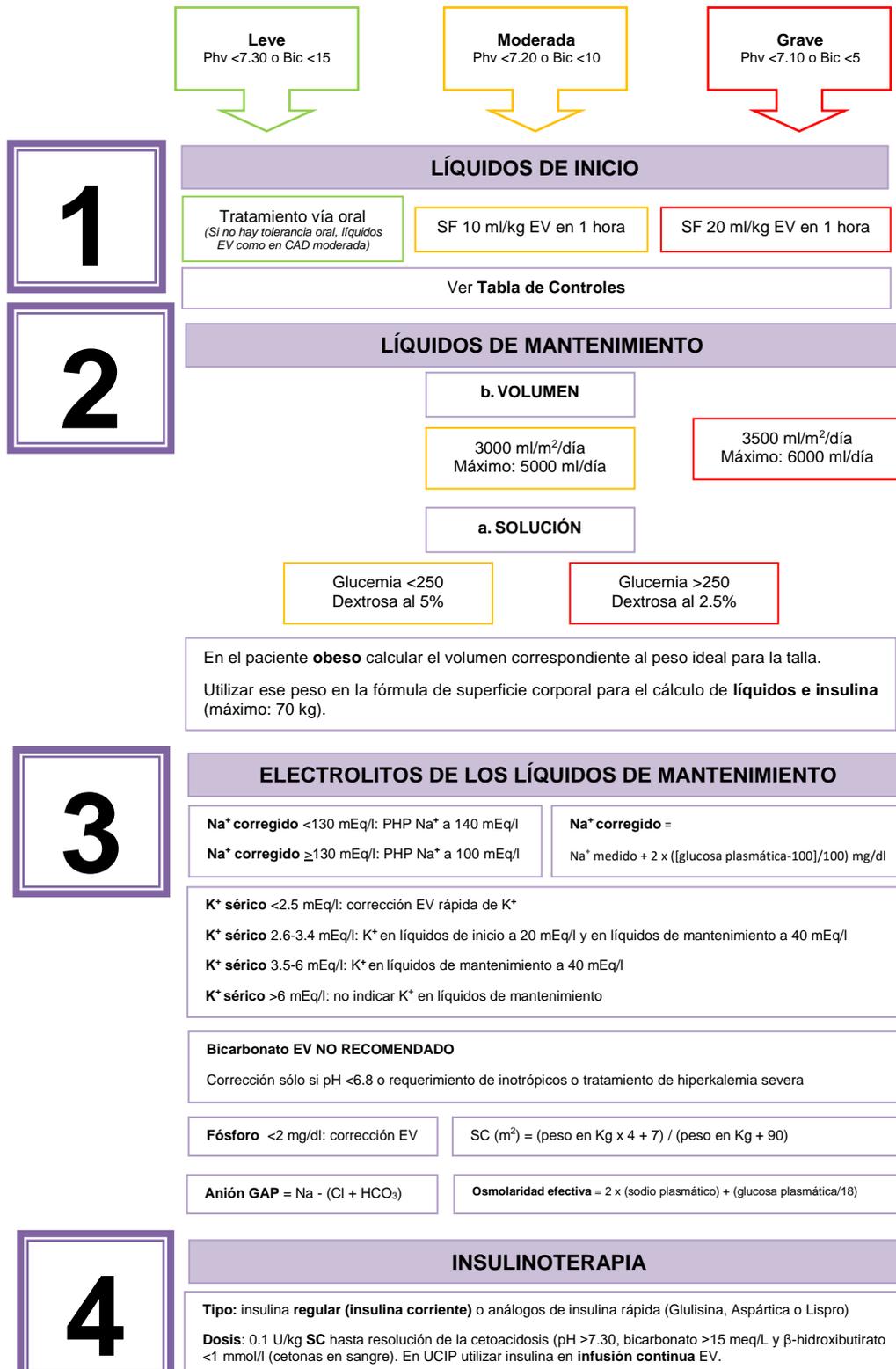




Tabla de Controles

FRECUENCIA	SIGNOS VITALES	GLUCOSA	EAB	CETONEMIA	Na/K/Cl	P/Ca/Mg	HEMOGRAMA	UREA - CREATININA
Ingreso	X	X	X	X	X	X	X	X
Horario hasta resolución del episodio de CAD cetonemia <1 mmol/l	X	X		X				
Cada 1 a 2 horas según tendencia a mejoría clínica y de laboratorio			X		X			
Cada 4 horas mientras se encuentre en CAD						X		X
Cada 4 horas desde la resolución de CAD hasta vía oral exclusiva	X	X	X	X	X	X	X	X

PREPARACIÓN DE GOTEO DE INSULINA

Jeringa de 60 ml y prolongador de 1 m (utilizar el más corto posible)

Solución de infusión de Insulina (para pacientes con más de 3 kg de peso corporal): cargar 60 U de insulina rápida regular y llevar a 60 ml con solución fisiológica. La concentración de la solución será de **1U de insulina/ml**

Purgar para saturar la adhesión de insulina y asegurar un aporte adecuado, según los siguientes pasos:

1. Preparar la solución en la jeringa
2. Llenar el prolongador
3. Dejar reposar 30 minutos la solución
4. Descartar el contenido de la jeringa
5. Utilizando la misma jeringa y prolongador, preparar la misma solución anterior y volver a llenar el prolongador
6. La solución está lista para utilizarse.

Correcciones de glucemia post-CAD (*orientativo*)

- 150-200 mg/dl: 0.05 UI/Kg/dosis SC
- 200-250 mg/dl: 0.075 UI/kg/dosis SC
- 250-300 mg/dl: 0.1 UI/kg/dosis SC

CRITERIOS DE UCI

- Todo niño <2 años
- Niños de 2-5 años con CAD grave o 2 criterios menores de edema cerebral (cefalea, vómitos, letargia, TA diastólica >2.90 mm Hg)
- Shock
- Depresión respiratoria
- Edema cerebral (1 criterio diagnóstico, o 2 criterios mayores, o 1 criterio mayor + 2 criterios menores)
- Compromiso hemodinámico o de la conciencia que no mejora luego de la administración de 20 ml/kg de SF como líq. de inicio en 1 h
- Insuficiencia renal aguda con oligoanuria que no mejora luego de la administración de 20 ml/kg de SF como líq. de inicio en 1 h
- Insuficiencia renal aguda con oligoanuria e hiperkalemia.
- CAD grave sin mejoría clínica y de laboratorio luego de 4 horas de tratamiento adecuado.



EDEMA CEREBRAL
FACTORES DE RIESGO

Clinicos:

- menor edad
- diagnóstico reciente de diabetes
- mayor duración de síntomas previos al diagnóstico

Laboratorio al diagnóstico:

- hipocapnia
- aumento de urea
- acidosis severa

Tratamiento:

- administración de bicarbonato para tratamiento de acidosis
- disminución marcada y temprana de osmolalidad
- falta de aumento de la natremia o disminución de la misma durante la corrección de glucosa
- volúmenes altos de líquidos en las primeras 4 horas
- administración de insulina en la primera hora

EDEMA CEREBRAL

CRITERIOS DIAGNOSTICOS (1)

- Respuesta motora o verbal anormal al dolor
- Postura de decorticación o descerebración
- Parálisis de nervios craneales
- Patrón de respiración anormal neurogénico

CRITERIOS MAYORES (2)

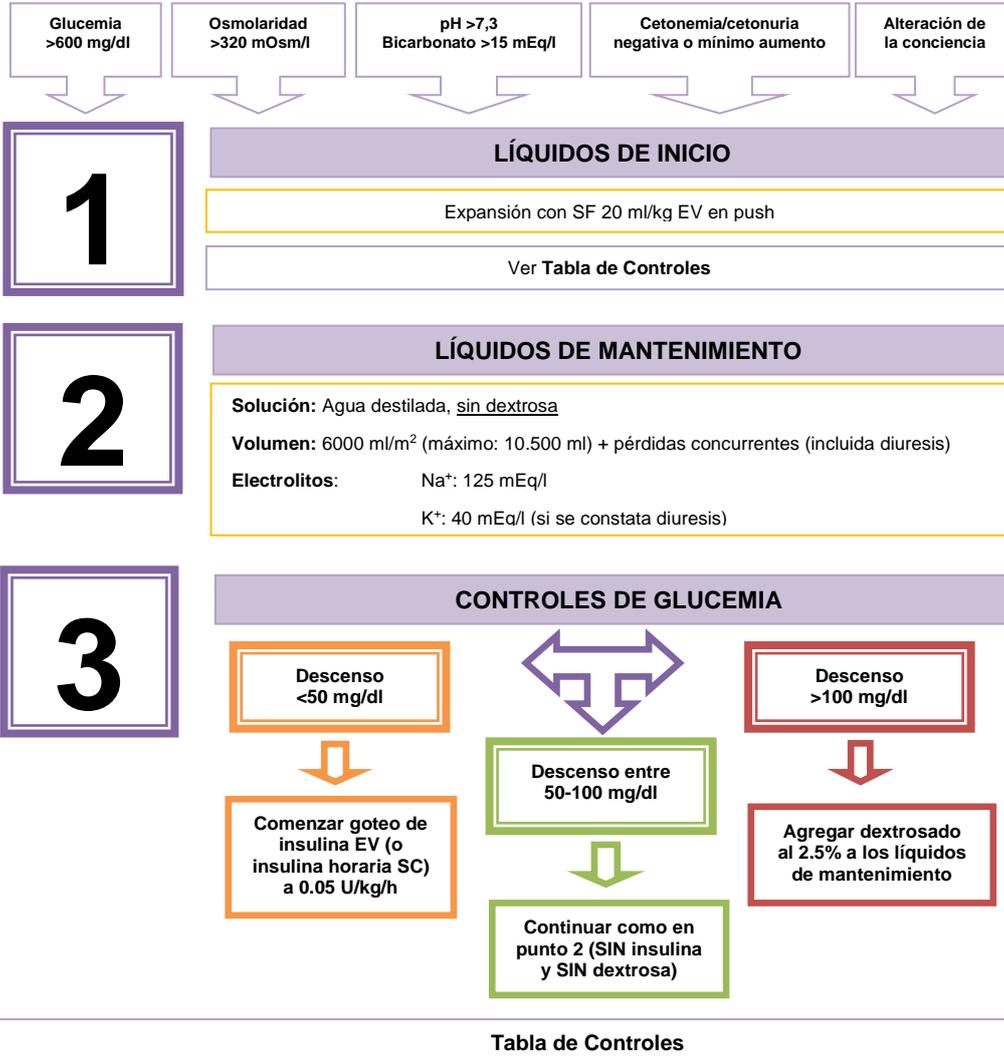
- Incontinencia de esfínteres no apropiada para edad
- Alteración del estado mental, confusión, fluctuación de conciencia
- Desaceleración sostenida de frecuencia cardíaca

CRITERIO MAYOR (1) + CRITERIOS MENORES (2)

- Vómitos
- Dolor de cabeza
- Tendencia al sueño o letargia
- Tensión diastólica >90 mm Hg
- Edad menor de 5 años



ALGORITMO DIAGNÓSTICO Y TERAPÉUTICO EHH



FRECUENCIA	SIGNOS VITALES	GLUCOSA	BALANCE I y E	OSM	EAB	Na/K/Cl	P/Ca/Mg	HEMOGRAMA	UREA - CREATININA	CPK
Ingreso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Horario hasta resolución	X	X	X	X	X	X				
Cada 2 horas										X
Una vez resuelto, cada 4 horas hasta suspender líquidos EV	X	X			X	X	X		X	



GLOSARIO

- 1. CAD: Cetoacidosis Diabética (MeSH: [Diabetic Ketoacidosis](#))** Complicación metabólica aguda seria de la diabetes mellitus. Es causada por un déficit relativo o absoluto de insulina y un incremento concomitante de las hormonas contrarreguladoras. Se caracteriza por un marcado aumento de la glucosa en sangre, que genera diuresis osmótica y deshidratación. Estimula la cetogénesis con la consecuente cetosis y acidosis, con deterioro de la conciencia que puede llegar al coma.
- 2. EC: Edema Cerebral (MeSH: [Brain Edema](#))** Aumento del líquido intracelular o extracelular en el cerebro. El edema citotóxico (edema secundario a aumento del líquido intracelular) indica una alteración en el metabolismo celular y suele asociarse a hipoxia y/o isquemia cerebral. Un aumento en el líquido extracelular puede deberse a aumento de la permeabilidad capilar (edema vasogénico), gradiente osmótico, obstrucciones en el pasaje de líquido intersticial o del flujo del líquido cefalorraquídeo (hidrocefalia obstructiva).
- 3. EHH: Estado Hiperglucémico Hiperosmolar (MeSH: [Hyperglycemic Hyperosmolar Nonketotic Coma](#))** Complicación grave principalmente de la diabetes tipo II. Es un estado caracterizado por hiperglucemia extrema e hiperosmolaridad en ausencia de cetosis significativa. Se caracteriza por: hiperglucemia grave (>600 mg/dL), hiperosmolaridad (osmolaridad sérica efectiva ≥ 320 mOsm/kg), hipovolemia, ausencia de cetoacidosis importante (pH >7.3 y $\text{HCO}_3^- >15$ mEq/L), cetonemia ausente o leve, cetonuria leve y alteraciones de la conciencia.



OBJETIVOS Y ALCANCES DE LA GUIA

OBJETIVOS Y PROPÓSITOS GENERALES

La presente **guía de práctica clínica (GUÍA DE ATENCIÓN PEDIÁTRICA)** tiene como **propósito** proveer recomendaciones basadas en la evidencia para el manejo de la cetoacidosis diabética en niños y adolescentes.

ALCANCES

Población diana: pacientes con sospecha o diagnóstico de **cetoacidosis diabética**.

Población de usuarios: profesionales de la salud que asistan a pacientes pediátricos con diabetes en todos los niveles de atención.

PREGUNTAS CLÍNICAS

1. *¿Cómo se define el grado de deshidratación?*
2. *¿Cómo se calculan los líquidos de inicio y de mantenimiento?*
3. *¿Cuáles son las consideraciones prácticas sobre electrolitos y flujo de glucosa?*
4. *¿Cuándo y cómo se indica la insulinoterapia?*
5. *¿Cuáles son los controles clínicos y bioquímicos recomendados?*
6. *¿Cómo se diagnostica y maneja el edema cerebral que es la complicación más grave?*
7. *¿Cuál es el manejo de la cetosis sin acidosis?*
8. *¿Cómo se diagnostica y trata el edema hiperosmolar hiperglucémico?*

METODOLOGIA

GRUPO DE TRABAJO

Esta guía fue elaborada por el Grupo de Trabajo Interdisciplinario de Cetoacidosis Diabética y Estado Hiperosmolar del Hospital Garrahan integrado por médicos pediatras especialistas en Medicina Interna, Emergentología, Nutrición y Cuidados Intensivos.

NIVELES DE EVIDENCIA Y GRADOS DE RECOMENDACIÓN

Las recomendaciones están basadas en la mejor evidencia disponible a la actualidad y se clasificaron según el **SISTEMA GRADE**.



SISTEMA GRADE

El **GRADE** es un sistema de valoración de la **calidad de la evidencia científica** que permite simplificar la **clasificación de las recomendaciones en fuertes o débiles** (ver **TABLA**).

CALIDAD DE LA EVIDENCIA	RECOMENDACIONES E IMPLICANCIAS
ALTA Ensayos clínicos aleatorizados sin fallas de diseño o evidencia muy fuerte de estudios observacionales.	FUERTES Beneficios superan riesgos y costos (o viceversa). Aplicables a la mayoría de los pacientes sin reservas.
MEDIA Ensayos clínicos aleatorizados con limitaciones importantes o evidencia consistente de estudios observacionales.	DEBILES Beneficios en estrecho equilibrio con riesgos y costos, o bien inciertos.
BAJA Estudios observacionales (cohorte, caso-control, serie temporal, antes-después, o serie de casos).	Cualquier alternativa puede ser igualmente razonable. Decisión en cada caso individual según otros criterios (acceso, disponibilidad, preferencias, riesgos o costos).

¿CUÁLES SON LAS VENTAJAS DEL SISTEMA GRADE?

Valorar adecuadamente la evidencia científica requiere considerar múltiples aspectos metodológicos que exceden la simple clasificación en base al **diseño del estudio**. Si bien los **ensayos clínicos controlados y aleatorizados (ECA)** o las **revisiones sistemáticas (RS)** basadas en ellos se consideran el máximo nivel de evidencia científica, estos estudios pueden tener limitaciones para su aplicabilidad o fallas metodológicas que generen sesgos o desviaciones al estimar los resultados. Otros diseños alternativos como los **estudios observacionales (cohorte o caso-control)** pueden a su vez generar evidencia muy sólida o consistente cuando abarcan un gran número de pacientes similares a los de la práctica en la vida real. La consideración de éstos y otros factores que sustentan las recomendaciones es una tarea que requiere equipos interdisciplinarios que sumen al entrenamiento metodológico y estadístico la experiencia clínica necesaria para el análisis crítico de la literatura específica. Todo este trabajo previo facilita luego la tarea para el lector de una guía, ya que se traduce en **2 grandes categorías de recomendaciones**:

- **Recomendaciones fuertes:** Surgen de **evidencia de alta calidad metodológica** (generalmente ensayos aleatorizados o revisiones sistemáticas) que garantizan que los beneficios superan a los riesgos y costos en la mayoría de los pacientes. Indican que existe suficiente evidencia para aconsejar (o desaconsejar) el uso de la intervención diagnóstica o terapéutica en cuestión.
- **Recomendaciones débiles:** Proviene de **evidencia de regular o baja calidad metodológica** (generalmente estudios observacionales o series de casos) que no proveen suficiente prueba de eficacia, sugiriendo utilizar otros criterios para tomar la decisión (como considerar la disponibilidad, los costos, los riesgos o preferencias de los pacientes).

EN RESUMEN:
Una RECOMENDACION FUERTE equivale a un “hágalo siempre” o bien “no lo haga nunca”
Una RECOMENDACIÓN DÉBIL implica un “puede hacerlo, pero considere otros factores”

Confiamos en que nuestra tarea redunde en una aplicación más racional y flexible de las recomendaciones enunciadas en estas guías, para el beneficio de nuestros pacientes y un mejor uso de los recursos de nuestro sistema de salud.

BIBLIOGRAFIA

- 1 Guyatt G, Gutterman D, Baumann MH, Addrizzo-Harris D et al: Grading Strength of Recommendations and Quality of Evidence in Clinical Guidelines. *Chest* 2006; 129: 174-181.
- 2 Marzo-Castillejo M, Alonso-Coello P: Clasificación de la calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones. *GRADE Working Group. Atención Primaria* 2006; 37(1): 1-11.



INTRODUCCION

La **cetoacidosis diabética (CAD)** es el resultado de un déficit absoluto o relativo de insulina.

Es frecuente como forma de presentación de la diabetes, y en el diabético conocido por omisión de las dosis de insulina o en el contexto de una enfermedad aguda.

A. DIAGNÓSTICO DE CAD:

Se basa en **criterios bioquímicos:** ¹

- Glucemia >200 mg/dl
- pH venoso < 7.30 o bicarbonato sérico < 15 mEq/l
- Cetonemia (β -hidroxibutirato en sangre ≥ 3 mmol/l) ²
- Si no se cuenta con cetonemia, cetonuria moderada o severa (++ o más)

El **cuadro clínico** se caracteriza por presentar deshidratación, taquicardia, taquipnea, respiración de Kussmaul, aliento cetósico, náuseas, vómitos, dolor abdominal. Los niños con cetoacidosis severa pueden presentar además visión borrosa, confusión, somnolencia y/o depresión en el nivel de conciencia.

Antes de comenzar:

- Si el cuadro se presenta con glucemias altas (>600 mg/dl), sin acidosis o con acidosis leve, y sin cetonas o con cetonas bajas, considerar que se deba a un estado hiperosmolar y no a una CAD ya que tienen indicados distintos tratamientos.
- El consumo previo a la consulta de bebidas ricas en hidratos de carbono puede exacerbar la hiperglucemia y confundir con un estado hiperosmolar. Si tuviera acidemia y cetonas positivas se trata de una CAD.
- Si el cuadro cumple con los criterios diagnósticos (glucemia >200 , acidosis y cetosis) pero el paciente no tiene poliuria pensar en sepsis. La sepsis puede presentarse con la tríada diagnóstica pero la poliuria la descarta casi por completo. Ciertos pacientes con CAD asocian insuficiencia renal y oligoanuria; en dichos pacientes es importante realizar un buen interrogatorio dirigido a confirmar descenso de peso en el último tiempo, poliuria, nicturia y polidipsisia (todos síntomas que apuntan a CAD y descartan sepsis).

La cetoacidosis diabética se caracteriza por presentar anión GAP aumentado (20-30 mmol/l); los valores superiores a 35 mmol/l son sugestivos de acidosis láctica agregada.

$$\text{Anión gap} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-)$$



B. CLASIFICACIÓN DE CAD: ³

Los **valores de laboratorio** a considerar para la **clasificación del episodio de CAD** son los del laboratorio inicial. (*TABLA 1*)

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA SEGÚN EAB INICIAL

	<i>LEVE</i>	<i>MODERADA</i>	<i>GRAVE</i>
<i>pH</i>	7.30 - 7.20	7.19 - 7.10	<7.10
<i>Bicarbonato</i>	15 - 10	10 - 5	<5

Si los resultados del EAB del paciente no se encuentran en una sola categoría, aconsejamos elegir la clasificación de mayor severidad.

Por ejemplo: si el pH es 7 (correspondiente a CAD grave) y el bicarbonato 6.5 (correspondiente a CAD moderada), realizar tratamiento asumiendo que el paciente presenta cetoacidosis grave.

C. TRATAMIENTO DE CAD

El **tratamiento** se inicia en el lugar de primer contacto con el paciente, luego se transfiere lo antes posible a un centro que disponga de personal con experiencia en el tratamiento de la CAD en niños y adolescentes, que posea guías de tratamiento impresas o accesibles en línea y acceso a laboratorio de urgencias.

Los niños con signos o síntomas de cetoacidosis severa y/o con riesgo aumentado de edema cerebral requieren ser tratados en la unidad de cuidados intensivos (UCI). ¹⁻⁴ (Ver INDICACIONES DE INGRESO A UCIP página 24)

La corrección del trastorno metabólico requiere ser gradual para prevenir las complicaciones asociadas al cuadro, particularmente el edema cerebral y la hipokalemia.

La administración de fluidos es inicialmente más importante que la administración de insulina.

La mortalidad temprana se produce por deshidratación y shock, más que por hiperglucemia.

La insulino terapia es necesaria para corregir la acidosis y la hiperglucemia.

Los **objetivos del tratamiento** son: ⁵

- Corregir la deshidratación
- Corregir la acidosis y la cetosis
- Normalizar la glucemia
- Monitorear las complicaciones de la CAD y de su tratamiento
- Identificar y tratar los factores desencadenantes



1. MEDIDAS AL INGRESO:

a. Apoyo vital inicial **ABC**: ⁶ (*NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE*)

A: Asegurar vía aérea

B: Colocar O₂ al 100% a través de máscara de reservorio.

C: Colocar acceso vascular periférico. Monitor cardíaco para valorar ondas T (picudas en hiperkalemia y planas en hipokalemia). Monitorizar frecuencia cardiaca y presión arterial.

b. Medir glucemia capilar y cetonas en sangre con tiras reactivas; si no es posible, medir cetonas en orina con tiras reactivas. Tomar muestras de laboratorio EAB, ionograma.

c. Pesar al paciente. Realizar todos los cálculos con el peso actual. Calcular la superficie corporal con peso actual.

En el paciente **obeso** calcular el peso ideal para la talla. Utilizar ese peso en la fórmula de la superficie corporal para el cálculo de líquidos e insulina (máximo: 70 kg) (Ver ANEXO 1 en página 32)

d. Grado de deshidratación: Dado que los signos clínicos son imprecisos e inexactos **NO** se recomienda estimar el grado de deshidratación de esta forma. ⁷⁻⁸⁻⁹⁻¹⁰ (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN FUERTE*)

e. Evaluar el **nivel de conciencia** usando la **escala de Glasgow**. (*TABLA 2*)

TABLA 2: ESCALA DE GLASGOW PARA EVALUACIÓN DEL NIVEL DE CONCIENCIA

RESPUESTA OCULAR	RESPUESTA VERBAL	RESPUESTA VERBAL EN NIÑOS NO VERBALES	RESPUESTA MOTORA
1. Ausente	1. Ausente	1. Ausente	1. Ausente
2. Al dolor	2. Sonidos incomprensibles	2. Llanto inconsolable, agitado	2. Extensión al dolor (descerebración)
3. A la voz	3. Palabras incoherentes	3. Consolable, por momentos irritable	3. Flexión al dolor (decorticación)
4. Espontánea	4. Conversación confusa	4. Llanto consolable	4. Retirada al dolor
	5. Conversación normal	5. Sonríe y sigue con la mirada, interactúa	5. Localiza dolor
			6. Obedece órdenes

f. Interrogar poliuria polidipsia y descenso de peso de manera dirigida. Examinar al paciente buscando una posible infección. Obtener cultivos si hay signos o sospecha de infección. Tratar el foco.

g. Si el paciente utiliza un infusor continuo de insulina, suspender la infusión y desconectar el mismo. Retirar el catéter. Observar el sitio de inserción, la tubuladura y el reservorio. Registre la presencia de lesiones en el sitio de inserción, fugas de insulina, burbujas o acodaduras. No utilizar el infusor para el tratamiento de CAD.

h. Recordar que inicialmente puede encontrarse leucocitosis no asociada a infección e inclusive leucocituria. Los lípidos pueden estar muy elevados y causar interferencias en los resultados de laboratorio. En nuestra institución es recomendable utilizar las máquinas de gases del laboratorio central y/o de la UCI que evitan esta interferencia para la medición de electrolitos. Se recomienda utilizar siempre el mismo método cuando se está tratando un episodio.



2. MONITOREO CLÍNICO Y BIOQUÍMICO

El éxito del tratamiento de la CAD depende de realizar los controles clínicos y de laboratorio y administrar el tratamiento en los tiempos establecidos.

Monitoreo horario: control de signos vitales y estado neurológico, glucemia capilar, β -hidroxibutirato capilar (cetonas en sangre), fluidos administrados, flujo de glucosa en mg/kg/min, dosis de insulina administrada.

Recomendamos un **esquema de controles** como los que se muestran en la **TABLA 3**:

TABLA 3: TABLA DE CONTROLES CLÍNICOS Y LABORATORIO Y FRECUENCIA DE REALIZACIÓN

FRECUENCIA	SIGNOS VITALES	GLUCOSA	EAB	CETONEMIA	Na/K/Cl	P/Ca/Mg	HEMOGRAMA	UREA - CREATININA
Ingreso	X	X	X	X	X	X	X	X
Horario hasta resolución del episodio de CAD cetonemia <1 mmol/l	X	X		X				
Cada 1 a 2 horas según tendencia a mejoría clínica y de laboratorio			X		X			
Cada 4 horas mientras se encuentre en CAD						X		X
Cada 4 horas desde la resolución de CAD hasta vía oral exclusiva	X	X	X	X	X	X	X	X

3. LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

Los **objetivos** del tratamiento con líquidos y electrolitos son:

- Restaurar el volumen circulatorio
- Reponer déficit de agua intra y extravascular y de electrolitos
- Mejorar el filtrado glomerular para favorecer el aclaramiento de glucosa y cetonas desde el plasma

Recordar:

La magnitud de la deshidratación oscila entre el 5% y el 10%. El shock hipovolémico es raro en CAD pediátrica. ⁷⁻¹⁰

La osmolalidad efectiva se encuentra habitualmente entre 300-350 mmol/kg. La urea y el hematocrito son útiles para valorar deshidratación.

La estimación clínica de la deshidratación es inexacta, por lo que recomendamos no estimarla por signos clínicos. ⁷⁻¹⁰

No expandir a los pacientes en bolo o *push*.



a. LÍQUIDOS DE INICIO EN LA PRIMERA HORA: ⁵⁻¹¹ (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)

- En **CAD severa** (por pH y Bicarbonato): indicar solución salina 0.9% a 20 ml/kg con bomba de infusión en 1 hora EV.
- En **CAD moderada** (por pH y Bicarbonato): indicar solución salina 0.9% a 10 ml/kg con bomba de infusión en 1 h EV

b. LÍQUIDOS DE MANTENIMIENTO EN 24 HS:

Los líquidos de mantenimiento ya incluyen las necesidades basales, el déficit previo y las pérdidas concurrentes. Se recomienda indicar de la siguiente manera:

b1. Volumen de líquido de mantenimiento en 24 hs: ¹¹⁻¹²⁻¹³ (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE)

- En **CAD severa**: 3500 ml/m²/día (máximo: 6000 ml/día).
- En **CAD leve con intolerancia oral o en CAD moderada**: 3000 ml/m²/día (máximo: 5000 ml/día)

En pacientes **obesos**, recordar que el cálculo de los líquidos a administrar se realiza con la superficie corporal calculada con el peso ideal para la talla (máximo: 70 kg)

Chequear que el volumen infundido durante las primeras 4 horas no exceda los 50 ml/kg. ¹⁴ (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN FUERTE)

$$(\text{Líquidos de inicio} + 3 \text{ hs de Líquidos de mantenimiento}) / \text{Peso} = < 50 \text{ ml/kg}$$

b2. Tipo de líquido de mantenimiento en 24 hs: ⁵ (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN DÉBIL)

- Con **glucemias** >250 mg/dl comenzar administrando una solución con dextrosa al 2.5%.
- Con **glucemia** ≤250 mg/dl preparar la solución con dextrosa al 5%.
- Luego en el transcurso del tratamiento, el contenido de glucosa en la solución puede aumentarse si la glucemia se encuentra cercana a 200 mg/dl y persiste la acidosis por cetosis.

b3. Vía de administración de líquido de mantenimiento: (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN DÉBIL)

La **vía inicial** es la **EV**. Cuando el paciente tenga parámetros de CAD leve y si tolera la vía oral podrá pasarse a hidratación oral. (Ver más adelante **CAD leve** página 26)

En lo posible, no colocar accesos centrales dado el riesgo aumentado de trombosis en estos pacientes.

La evidencia muestra que la mayoría de los pacientes resuelven la cetoacidosis en 11 ± 6 horas. ¹⁵⁻¹⁶

c. Electrolitos

c1. Sodio: ¹¹⁻¹⁷

Calcular el **sodio corregido**:

$$\text{Sodio corregido} = \text{Sodio sérico} + 2 \times ([\text{glucosa plasmática} - 100] / 100) \text{ mg/dl}$$



Utilizar el **sodio corregido** del laboratorio inicial para el cálculo de la concentración de sodio de los líquidos de mantenimiento (plan de hidratación parenteral, PHP), con el fin no retrasar el inicio del tratamiento.

- Si el **sodio corregido** es ≥ 130 mEq/l: indicar en el PHP una concentración de sodio de 100 mEq/l
- Si el **sodio corregido** es < 130 mEq/l: indicar en el PHP una concentración de sodio de 140 mEq/l
- Si el **sodio sérico** no aumenta por lo menos 1 mEq/l por cada 100 mg/dl que desciende la glucemia en los controles ulteriores, entonces aumentar la concentración del sodio del PHP a 140 mEq/l.
- Sospechar **edema cerebral** cuando el sodio plasmático no aumenta durante el tratamiento o cuando ocurre un ascenso brusco por la pérdida de agua libre secundaria al desarrollo de diabetes insípida.

El objetivo es reducir muy paulatinamente la osmolalidad efectiva hacia lo normal. ¹⁸⁻¹⁹⁻²⁰

Osmolalidad efectiva = 2 x (sodio plasmático) + (glucosa plasmática/18) Valor normal: 275 a 295 mOsm/kg

Por este motivo, la concentración de sodio plasmático requiere ir incrementándose al mismo tiempo que disminuye la concentración de glucosa plasmática. Si este aumento del sodio plasmático no ocurre, es necesario aumentar su aporte EV.

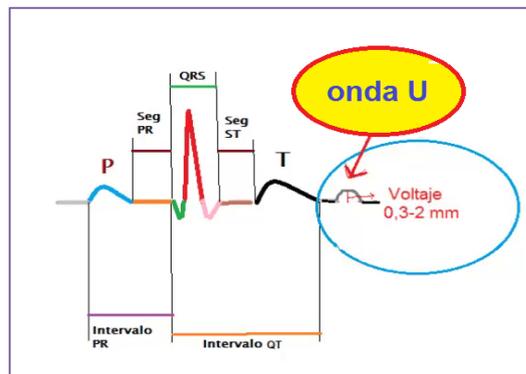
c2. Potasio: ⁵⁻¹⁷

El potasio en que se basan todas las recomendaciones es el potasio sérico medido. Nunca el potasio corregido.

Los pacientes en cetoacidosis presentan **depleción del potasio corporal total**, especialmente en el compartimento intracelular. Sin embargo, el **potasio plasmático** puede presentarse normal, alto o bajo. ²¹ Su concentración disminuirá al corregir la acidosis con insulina, por ingreso del potasio al espacio intracelular. ²²⁻²³ Por este motivo, se administra siempre potasio en la solución de hidratación.

Si se retrasa la medición de potasio plasmático, realizar un ECG para diagnóstico de hipokalemia (inversión de onda T, depresión ST, elevación de onda U, ver FIGURA 1) o hiperkalemia (elevación de onda T, depresión de onda P).

FIGURA 1: ECG ONDA U (De: Dr. Alberto Sanagustín: <https://www.albertosanagustin.com/2013/04/ecg-normal-19-onda-u.html>)



Recomendamos para manejo de la kalemia las guías institucionales: GAP 2015 - Manejo del Potasio ²⁴
http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP2015-MANEJO-DEL-POTASIO.pdf



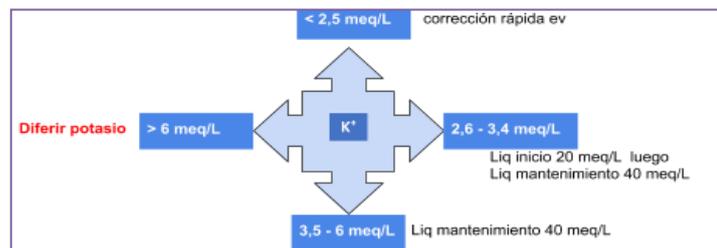
Dependiendo de los **valores séricos del potasio** se recomienda:

- Si el **potasio** es <2.5 mEq/l: Realizar una corrección rápida de potasio EV. Controlar en 1 hora con laboratorio. Con hipokalemia severa, posponer la administración de insulina hasta que los niveles séricos de potasio sean >2.5 mEq/l.
- Si el **potasio** está entre 2.6 mEq/l y 3.4 mEq/l: Administrar 20 mEq/l de potasio en los líquidos de inicio, continuando con 40 mEq/l en la solución de mantenimiento. Si durante el tratamiento de la CAD el potasio baja a estos niveles se puede aumentar la concentración en el líquido de mantenimiento hasta 60 mEq/l sin superar un flujo de 0.5 mEq/kg/hora.
- Si el **potasio** está entre 3.5 y 6 mEq/l: No colocar potasio en la solución de inicio y administrar potasio a 40 mEq/l en la solución de hidratación de mantenimiento.
- Si existe hiperkalemia (potasio >6 mEq/l): Diferir la administración de potasio hasta documentar diuresis y eventual tratamiento de la hiperkalemia dependiendo del valor, síntomas o alteraciones del ECG basándose en las guías de manejo.

La tasa máxima de administración de potasio EV recomendada es de 0.5 mEq/kg/hora.

Si durante el tratamiento de la CAD el potasio desciende a < 3.5 mEq/l se puede aumentar la concentración en el líquido de mantenimiento hasta 60 mEq/l sin superar el flujo de 0.5 mEq/kg/hora.

FIGURA 2: CONTROLES SEGÚN KALEMIA



Fósforo: ²⁵

Los pacientes con CAD presentan **depleción del fósforo corporal total**, especialmente en el compartimento intracelular. Su concentración disminuirá con la administración de insulina, por ingreso del fósforo al espacio intracelular. Existe un mayor riesgo de **hipofosfatemia** si continúa la hidratación EV por más de 24 horas sin administración de alimentos. Aunque la **hipofosfatemia** grave es poco frecuente, se requiere sospecharla en caso de síntomas de encefalopatía, alteración de contractilidad miocárdica, hemólisis o rabdomiólisis. En estos casos se necesita corregir el fósforo plasmático, recordando que la administración de fósforo puede inducir hipocalcemia.

Corregir el fósforo si el valor es <2 mg/dl o si su concentración cae a menos del 50% del valor del ingreso. ³

Recomendamos para el manejo de la hipofosfatemia las pautas institucionales: Boletín CIME – Electrolitos – Actualización 2022 ²⁶ https://www.garrahan.gov.ar/images/Electrolitos_2022.pdf

Recordar:

Una vez iniciada la alimentación, el aporte oral suele ser suficiente para mejorar los valores séricos del fósforo.



d. Acidosis

El uso de grandes cantidades de fluidos ricos en cloro para el tratamiento de la CAD puede asociarse al desarrollo de **hipercloremia** y como consecuencia **acidosis metabólica hiperclorémica**. Ésta puede enmascarar la resolución de la cetoacidosis, dado que disminuye la concentración de bicarbonato plasmático. Por este motivo, se requiere medir las **cetonas (beta-hidroxibutírico) en sangre** para demostrar la resolución de la cetoacidosis. La **acidosis hiperclorémica** puede disminuirse reemplazando parte del **cloruro de potasio** por **fosfato de potasio**.

Uso de bicarbonato:

La acidosis severa de la CAD es reversible con aporte de fluidos e insulina.

Estudios controlados y una revisión sistemática no mostraron beneficios clínicos con la administración de bicarbonato. NO se recomienda su administración dado que se asocia con mayor riesgo de edema cerebral. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE) ¹⁸⁻²⁷

La **administración de bicarbonato** solo podría requerirse en **acidosis metabólica severa** (pH <6.8) y que comprometa la contractilidad cardíaca.

4. INSULINOTERAPIA

Se recomienda iniciar el tratamiento insulínico en los episodios de CAD 1 hora después de haber comenzado la reposición de líquidos, dado que la administración precoz de insulina aumenta el riesgo de edema cerebral. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN FUERTE) ²⁸

1. Tipo de insulina

Puede utilizarse tanto **insulina regular (insulina corriente)** como **análogos de insulina rápida** (Glulisina, Aspártica o Lispro), ya que ambas clases de insulina han demostrado ser efectivas en el tratamiento de la cetoacidosis. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE) ²⁹⁻³⁰

Recomendamos ver insulinas disponibles en la institución en el recurso web: Uso seguro de insulina subcutánea en pacientes internados. ³¹ http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/Insulina_v3.pdf

Debido a que la descompensación del paciente podría deberse a un error en la conservación de la insulina, es necesario siempre utilizar para el tratamiento una nueva insulina.

2. Dosis de insulina

La dosis generalmente requerida es 0.1 unidad/kg/hora hasta la resolución de la cetoacidosis (pH >7.30, bicarbonato >15 mEq/L y β-hidroxibutirato <1 mmol/l cetonas en sangre).

Si el efecto insulínico es adecuado se espera que la glucemia no descienda más de 100 mg/dl/hora.



En los niños <5 años, o si durante el tratamiento la glucemia desciende más de 100 mg/dl/hora, puede reducirse la dosis de insulina a 0.05 unidades/kg/hora y en ocasiones llegar hasta 0.03 unidades/kg/hora. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN FUERTE) ³²⁻³³

Si la glucemia cae por debajo de 200 mg/dl antes de encontrarse resuelto el episodio de CAD, se necesita aumentar el flujo de glucosa. A los 15 minutos, constatar que la glucemia haya alcanzado el valor necesario para continuar con el tratamiento (≥ 200 mg/dl). Esta situación requiere reevaluar el tratamiento instaurado (dosis de insulina, aporte real de líquidos, vías de acceso etc.)

3. Vía de administración de insulina

En nuestra institución la vía de administración de insulina en los episodios de CAD leve, moderada o severa, atendidas en cuidados intermedios y moderados (CIM) es la vía subcutánea (SC). Si el paciente cumple criterios de ingreso a unidad de cuidados intensivos pediátricos (UCIP) la insulina se usa en infusión endovenosa continua. (NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE) ²⁹⁻³⁴⁻³⁵⁻³⁶⁻³⁷

NO administrar nunca bolos EV de insulina. Su uso ha mostrado aumentar el riesgo de edema cerebral, precipitar el shock por disminución rápida de la presión osmótica y producir hipokalemia grave. ²⁰⁻²⁸⁻³⁶

Si se administra **insulina EV** recordar que es una **medicación de alto riesgo**. Su efectividad y seguridad dependen de un monitoreo permanente e intensivo del paciente. ³⁸

Se sugiere que: (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIONES DÉBILES)

- Las indicaciones sean siempre escritas, no se haga ningún cambio en forma verbal y estén chequeadas por 2 médicos.
- La preparación de la infusión de insulina se realice en un área con conocimiento y experiencia y se chequee por 2 enfermeras o 2 farmacéuticos.
- El acceso venoso para la infusión de insulina sea de uso exclusivo para esta droga.

4. Preparación del goteo de insulina (recomendación del Comité de Drogas de Alto Riesgo del Hospital J. P. Garrahan):

Materiales necesarios:

- Set de infusión: jeringa de 60 ml y prolongador de 1 metro (utilizar el más corto posible)
- Solución de infusión de insulina: cargar 60 U de insulina rápida regular y llevar a 60 ml con solución fisiológica. La concentración de la solución a utilizar será de 1 unidad de insulina/ml. Dividiendo tal concentración (1 U/ml) por el peso del paciente se obtiene la cantidad de unidades/kg/ml, con la que se indicará el goteo.

Por ejemplo: Paciente de 7 kg de peso. Preparar 60 U de insulina corriente en 60 ml de SF (según instrucciones más abajo). Entonces $60 \text{ U}/60 \text{ ml}/7 \text{ kg} = 0.14 \text{ U/kg/ml}$. En 1 ml hay 0.14 U/kg para este paciente, si la dosis pretende ser a 0.1 U/Kg se indica el goteo a 0.7 ml/hora EV.



Instrucciones del armado de la solución de insulina: (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN DÉBIL*)³⁹⁻⁴⁰⁻⁴¹

Purgar para saturar la adhesión de insulina y asegurar un aporte adecuado, cumpliendo los siguientes **pasos**:

- Preparar la solución en la jeringa (60 U en 60 ml de SF)
- Llenar el prolongador
- Dejar reposar 30 minutos la solución
- Descartar el contenido de la jeringa y del prolongador
- Utilizando la misma jeringa y prolongador que se purgó, preparar la solución anterior y volver a llenar el prolongador
- La solución está lista para utilizarse durante 12 hs. Pasado este tiempo es necesario prepararla nuevamente.

INDICACIONES DE INGRESO A UCIP (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIONES DÉBILES*)⁵

Cada institución necesita evaluar si la sala de internación cumple los requisitos para controlar pacientes con CAD. En nuestra institución las **indicaciones de ingreso a UCIP** son:

- Todo niño <2 años.
- Niños de 2-5 años con CAD severa o 2 criterios menores de edema cerebral (cefalea, vómitos, letargia, TA diastólica >90 mm Hg)
- Shock.
- Depresión respiratoria.
- Edema cerebral (1 criterio diagnóstico, o 2 criterios mayores, o 1 criterio mayor + 2 criterios menores). (**Ver DIAGNÓSTICO DE EDEMA CEREBRAL, página 25**)
- Insuficiencia renal aguda con oligoanuria o compromiso hemodinámico o de la conciencia que no mejoran luego de la administración de 20 ml/kg de SF como líquido de inicio en 1 hora.
- Insuficiencia renal aguda con oligoanuria e hiperkalemia.
- CAD grave sin mejoría clínica y/o de laboratorio (*ejemplo: que no aumente el bicarbonato*) luego de 4 horas de tratamiento adecuado.

Recordar:

Aunque es infrecuente, si el paciente con CAD se encuentra en **shock** el tratamiento a instaurar es la reposición de volumen de forma rápida (expansiones a 20 ml/kg con control de signos de sobrecarga hídrica).

Una vez resuelto el shock se continúa con el tratamiento de la CAD.



EDEMA CEREBRAL EN CAD

La incidencia de **edema cerebral** con expresión clínica en la CAD es de 0.5 a 0.9%, y cuando ocurre su tasa de mortalidad es del 21 al 24%.⁴² Las alteraciones del estado neurológico (score de Glasgow < 14) se describen más frecuentemente durante el tratamiento de la CAD (4 al 15%) y se asocian con presencia de edema cerebral en las neuroimágenes (RNM).⁴³⁻⁴⁴

Los principales **factores de riesgo asociados a edema cerebral** son:¹⁸⁻²⁸

a. Intrínsecos del paciente:

- menor edad
- diabetes de reciente diagnóstico
- mayor duración de síntomas previos al diagnóstico

b. Laboratorio al diagnóstico:

- hipocapnia
- aumento de urea
- acidosis severa

c. Tratamiento:

- administración de bicarbonato para tratamiento de acidosis
- disminución marcada y temprana de osmolalidad
- falta de aumento de la natremia o su disminución durante la corrección de la glucemia
- volúmenes altos de líquidos en las primeras 4 horas
- administración de insulina en la primera hora

No son necesarias las neuroimágenes para el diagnóstico de edema cerebral.

El diagnóstico se hace con la evaluación clínica y neurológica. La presencia de **1 criterio diagnóstico o 2 criterios mayores**, o bien 1 criterio mayor y 2 criterios menores tienen una **sensibilidad diagnóstica del 92%** y una **especificidad del 96%** (tasa de falsos positivos del 4%). (*NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN FUERTE*)⁴⁵ (Ver TABLA 4)

TABLA 4: CRITERIOS DIAGNÓSTICOS PARA EDEMA CEREBRAL

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS	CRITERIOS MAYORES	CRITERIOS MENORES
Respuesta motora o verbal anormal al dolor	Alteración del estado mental, confusión, fluctuación de conciencia	Vómitos persistentes luego de la primera hora.
Postura de decorticación o descerebración	Desaceleración sostenida de frecuencia cardíaca	Dolor de cabeza
Parálisis de nervios craneales	Incontinencia de esfínteres no apropiada para edad	Tendencia al sueño o letargia
Patrón de respiración anormal neurogénico		Tensión diastólica > 90 mm Hg
		Edad menor de 5 años



Las principales **pautas de tratamiento del edema cerebral** son:

- Iniciar la terapéutica rápidamente ante sospecha del edema.
- Ajustar la administración de fluidos para mantener tensión arterial normal.
- Administrar líquidos hiperosmolares: manitol 0.5 a 1 g/kg EV en 10 a 15 minutos, pudiendo repetirse después de 30 minutos y/o solución salina hipertónica (3%) 2.5 a 5 ml/kg en 10 a 15 minutos.
- Elevar la cabeza a 30°.
- Proveer sostén hemodinámico adecuado.

TRANSICIÓN A VÍA ORAL Y ESQUEMA INSULÍNICO INICIAL

La administración oral de líquidos puede comenzar cuando el estado clínico del paciente lo permita (acidosis moderada o leve) aunque persista la cetonemia.

La prueba urinaria de cuerpos cetónicos mide acetoacetato y acetona; estos ácidos pueden estar presentes luego de varias horas de haber negativizado en sangre el β -hidroxibutirato. ⁴⁶ En consecuencia, puede haber cetonas urinarias positivas y ya estar resuelta la acidosis. Por este motivo recomendamos la medición plasmática con tiras de β -hidroxibutirato (cetonemia) durante la cetoacidosis. (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN FUERTE) ⁴⁷

Se asume resuelta la cetosis con cetonemia <1 mmol/l o trazas de cetonas en orina. No es necesario llegar a 0.6 mmol/l como en casos de cetosis sin acidosis, debido a que la acción de las dosis reiteradas de insulina continuará en las siguientes 3 horas.

Una vez resuelta la cetoacidosis:

Es conveniente administrar una dosis de insulina basal de aproximadamente 0.5 U/kg (NPH o Glargina) antes de que el paciente comience a alimentarse por vía oral. ⁴⁸ (NIVEL DE EVIDENCIA MEDIO – RECOMENDACIÓN FUERTE) Si el centro de atención está entrenado en el manejo de insulinización basal-bolo, se sugiere comenzar con insulina Glargina como basal. De lo contrario iniciar con insulina NPH.

Los controles de glucemia y aplicación de análogo rápido (Glulisina, Lispro o Aspártica) pasan a ser preprandiales, o bien cada 4 hs si el paciente está ayunado y está recibiendo un flujo de glucosa.

Las dosis de **corrección de la glucemia** se calculan entre 0.05 y 0.1 U/kg a partir de glucemias entre 150 y 200 mg/dl, con un esquema semejante al siguiente y redondeando la dosis para evitar decimales en la indicación:

- 150-200 mg/dL de glucemia: 0.05 UI/kg/dosis de insulina SC
- 200-250 mg/dL de glucemia: 0.075 UI/kg/dosis de insulina SC
- 250-300 mg/dL de glucemia: 0.1 UI/kg/dosis de insulina SC
- más de 300 mg/dL de glucemia: 0.15 UI/kg/dosis de insulina de insulina SC

Si el paciente está recibiendo insulina EV, 15 a 30 minutos antes de suspenderla, además de la aplicación de insulina basal, se recomienda administrar una dosis de corrección SC de insulina análogo rápido (Glulisina o Lispro o Aspart).



CETOSIS SIN ACIDOSIS

Algunos pacientes diagnosticados tempranamente pueden presentarse con cetonemia positiva sin acidosis metabólica o con cetoacidosis leve y buena tolerancia oral.⁴⁹ Esto también puede ocurrir en las primeras 24 a 48 horas, luego de la resolución del cuadro de cetoacidosis, hasta ajustar adecuadamente la dosis necesaria de insulina que requiere el paciente. En ambos casos, se trata de un cuadro de **cetosis sin acidosis**.

Se sugiere: (*NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIONES DÉBILES*)³⁷

- Controles de cetonemia y glucemia en forma horaria hasta lograr valores de cetonemia menores a 0.6 mmol/l.
- Correcciones horarias con insulina regular o análogo rápido a una dosis de 0.1 UI/kg en forma SC.
- Hidratación que asegure además el aporte de glucosa necesario para evitar que la glucemia descienda por debajo de 200 mg/dl mientras se requiere la insulinización horaria. Si esto ocurriera, podría perpetuarse la cetogénesis por falta de aporte adecuado de glucosa. Esta hidratación puede hacerse por vía oral, si el paciente presenta tolerancia adecuada, utilizando líquidos anticetogénicos.

Líquidos anticetogénicos:

Recomendamos utilizar **Sales de Rehidratación de OMS (SRO)** preparando un sobre en 1 litro de agua segura, lo que aporta 20 g/litro de glucosa:

- Peso <30 kg: 600 ml de SRO a administrar en 2 hs.
- Peso >30 kg: 800 ml de SRO a administrar en 2 hs.

También puede ofrecerse agua, gaseosa dietética o jugos de frutas.

ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO (EHH)

El **EHH** es un estado caracterizado por hiperglucemia extrema e hiperosmolaridad en ausencia de cetosis significativa. Se presenta con poliuria, polidipsia, debilidad, pérdida de peso, taquicardia, sequedad de mucosas, turgencia cutánea reducida, hipotensión y, en casos graves, shock. La alteración del nivel de conciencia (letargo, desorientación, estupor) ocurre con frecuencia y se correlaciona bien con la osmolalidad sérica efectiva. El coma es infrecuente y, si se observa, generalmente se asocia con una osmolalidad sérica >340 mOsm/kg. El tratamiento incluye la corrección del déficit hídrico y de las alteraciones electrolíticas, e insulina por vía EV.

A diferencia de la CAD la cantidad de insulina es suficiente para disminuir la lipólisis e inhibir la cetogénesis, por lo que no se asocia con acidosis metabólica por aumento de cuerpos cetónicos, pero resulta insuficiente para inhibir la glucogenólisis y la gluconeogénesis, y estimular la captación celular de glucosa, generando la marcada hiperglucemia característica del cuadro. La importante diuresis osmótica secundaria a la hiperglucemia será la responsable de la significativa depleción de volumen. Por este motivo el tratamiento se basa primordialmente en restituir el volumen y las alteraciones electrolíticas y no tanto en la administración de insulina. Si corregimos con insulina de forma precoz (luego de los líquidos de inicio como en la CAD), lo que se logra es que descienda la glucemia, descienda la osmolaridad y como consecuencia se exacerbe la hipovolemia, llegando inclusive a aparecer signos de shock.⁵⁰



DIAGNÓSTICO DEL EHH

El **EHH** se caracteriza por: ⁵

- hiperglucemia grave (>600 mg/dl)
- hiperosmolalidad (osmolalidad sérica efectiva ≥ 320 mOsm/kg)
- hipovolemia
- ausencia de cetoacidosis importante (pH >7.3 y $\text{HCO}_3^- >15$ mEq/l)
- ausencia o leve cetonemia y leve cetonuria
- alteraciones de la consciencia

La hiperglucemia, producida por un déficit relativo de insulina, ocasiona diuresis osmótica que se incrementa gradualmente. La depleción severa de líquidos y electrolitos da por resultado una deshidratación hipertónica severa. La hipoperfusión de los tejidos produce acidosis láctica, que suele ser leve o moderada.

TRATAMIENTO DEL EHH

Los **objetivos del tratamiento** son:

- Expandir el volumen intra y extravascular
- Normalizar la perfusión renal
- Disminuir gradualmente la osmolaridad sérica, determinada principalmente por el sodio y la glucosa.

Debido a la elevada mortalidad, constituye una emergencia diabetológica y, de ser posible, requiere ser asistida en ámbitos donde puedan ofrecerse cuidados intensivos.

1. Medidas iniciales para el EHH

a. Medidas al ingreso:

a1. Apoyo vital inicial **ABC**: (*NIVEL DE EVIDENCIA ALTO – RECOMENDACIÓN FUERTE*) ⁶

A: Asegurar vía aérea

B: Colocar O_2 al 100% a través de máscara de reservorio

C: Colocar acceso vascular periférico. Monitor cardíaco para valorar ondas T (picudas en hiperkalemia y planas en hipokalemia). Monitorizar frecuencia cardíaca y presión arterial.

a2. Medir glucemia capilar y cetonas en sangre con tiras reactivas; si no es posible, medir cetonas en orina con tiras reactivas. Tomar muestras de laboratorio EAB, ionograma.

a3. Pesar al paciente. Calcular la superficie corporal.

En el paciente obeso, usar el peso ideal para la talla (*máximo 70 kg*).



Por ejemplo: Niño de 12 años de edad con obesidad mórbida de 120 kg. Utilizar para el cálculo de líquidos 70 Kg.

a4. Evaluar el nivel de conciencia usando la escala de Glasgow. (Ver TABLA 2, página 17)

a5. Interrogar en forma dirigida poliuria, polidipsia y descenso de peso. Examinar al paciente buscando una posible infección. Obtener cultivos si hay signos o sospecha de infección. Tratar el foco.

2. Líquidos y electrolitos

a. Líquidos de inicio

Expansión rápida inicial (*push*) con 20 ml/kg de solución fisiológica.

Solicitar laboratorio luego de la expansión inicial: glucemia, ionograma, urea, creatinina, estado ácido-base, hemograma, calcio, fósforo y magnesio.

b. Líquidos de mantenimiento:

Para la hidratación luego de la expansión en el EHH, calcular el déficit previo y las necesidades basales se a 6000 ml/m² a pasar en 24 hs (máximo volumen total: 10.500 ml). Reponer además pérdidas concurrentes, incluida la diuresis.

Si la glucemia disminuye a una tasa mayor a 100 mg/dl/hora o a un valor absoluto de 250 mg/dl, agregar dextrosa en el plan a una concentración de 2.5%.

c. Electrolitos en el EHH

c1. Sodio

El sodio inicial en los líquidos de mantenimiento requiere un aporte de 125 mEq/l a pasar en 24 hs. La concentración de sodio necesita medirse frecuentemente (recomendamos hacerlo en forma horaria) y ajustar su aporte para lograr un descenso gradual. Se sugiere una tasa de declinación del mismo de 0.5 mEq/l/hora. Con esta hidratación, la glucosa plasmática debería descender a un ritmo de 75-100 mg/dl/hora. (NIVEL DE EVIDENCIA BAJO – RECOMENDACIÓN DÉBIL) ⁵¹⁻⁵²

El objetivo es reducir paulatinamente la osmolalidad efectiva hacia lo normal. Nunca más de 3 mOsm/l/hora.

Osmolalidad efectiva = 2 x (sodio plasmático) + (glucosa plasmática/18) Valor normal: 275 a 295 mOsm/kg

c2. Potasio

Luego de constatar que la función renal es adecuada y el potasio se encuentra dentro de parámetros normales, administrar potasio a 40 mEq/l en los líquidos de mantenimiento. Sus valores requieren ser controlados en forma horaria y su aporte continuamente ajustado. Recordar que su concentración plasmática puede disminuir al comenzar a administrar insulina.

c3. Fósforo - Magnesio

En el EHH existe gran déficit de fósforo y magnesio. Si se observa hipomagnesemia severa (<1 mEq/l o sintomática) corregirla. ²⁶ Corregir el fósforo si el valor es <2 mg/dl o si su concentración cae a menos del 50% del valor del ingreso.

En el EHH está contraindicada la administración de bicarbonato. Aumenta el riesgo de hipokalemia y empeora la llegada de oxígeno a los tejidos.



3. Insulinización del EHH ⁵⁰

La insulinización es innecesaria al inicio del tratamiento.

Con la administración de fluidos la glucemia disminuye a un ritmo de 75-100 mg/dl/hora. Un descenso mayor de la glucemia por administración de insulina puede ocasionar una caída brusca de la presión osmótica intravascular con colapso circulatorio, trombosis venosa e hipokalemia aguda severa, incrementando el riesgo de muerte.

La administración de insulina se inicia cuando la glucemia desciende a una tasa <50 mg/dl/hora con la hidratación.

Iniciar con insulina de acción rápida a 0.05 U/kg/hora en infusión endovenosa continua. Si no es factible, administrar 0.05 U/kg en forma subcutánea horaria. La dosis requiere ajustarse para alcanzar un descenso de glucemia entre 50-75 mg/dl/hora.

4. Monitoreo clínico y bioquímico del EHH

El éxito del tratamiento depende de realizar los controles clínicos y de laboratorio, y de administrar el tratamiento en los tiempos establecidos. (TABLA 5)

TABLA 5: TABLA DE CONTROLES CLÍNICOS Y LABORATORIO Y FRECUENCIA DE REALIZACIÓN

FRECUENCIA	SIGNOS VITALES	GLUCOSA	BALANCE I y E	OSM	EAB	Na/K/Cl	P/Ca/Mg	HEMOGRAMA	UREA - CREATININA	CPK
Ingreso	X	X	X	X	X	X	X	X	X	X
Horario hasta resolución	X	X	X	X	X	X				
Cada 2 horas										X
Una vez resuelto, cada 4 horas hasta suspender líquidos EV	X	X			X	X	X		X	

Las principales complicaciones del EHH son la trombosis venosa, la rhabdomiólisis y la hipertermia maligna.

La **trombosis venosa** profunda se asocia al uso de accesos venosos centrales por lo que se sugiere evitarlos en lo posible. ⁵³ Se requiere sospechar **rhabdomiólisis** cuando el paciente presente mialgias, debilidad muscular y orina oscura. Cuando ocurre es frecuente observar: falla renal, hiperkalemia severa, hipocalcemia y edema celular con síndrome compartimental. Un ascenso en los valores de CPK hace sospechar el cuadro. ⁵⁴ Por razones desconocidas puede ocurrir **hipertermia maligna**, que suele asociar fiebre y aumento de CPK. El tratamiento sugerido es el habitual para estos casos. ⁵⁵⁻⁵⁶⁻⁵⁷

ESTADOS MIXTOS: ESTADO HIPEROSMOLAR HIPERGLUCÉMICO CON CETOACIDOSIS

Puede existir superposición entre el EHH y la CAD. Su tratamiento requiere considerar que el déficit de insulina es mayor que en el EHH, como así también el grado de deshidratación y déficit de electrolitos lo son en comparación con la CAD. Son estados de mucha gravedad que requerirán la intervención de un especialista para su resolución. Se recomienda iniciar la insulinización a 0.1 u/kg/hora EV inmediatamente luego de administrar la expansión inicial y evaluar la kalemia. La dosis se ajusta para alcanzar un descenso de la glucemia entre 50-75 mg/dl/hora.



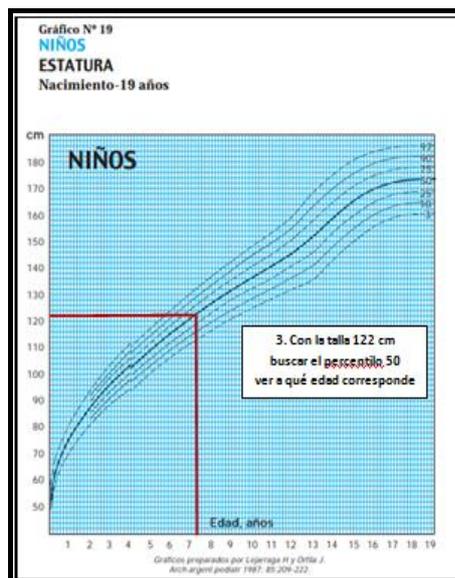
ANEXO 1: Cálculo del Peso ideal para la talla

Ejemplo para paciente varón de 6 años, peso 40 kg

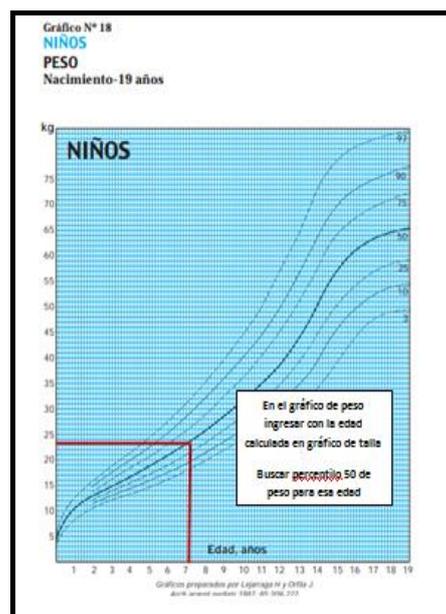
1. Tallar al paciente.

Ejemplo 122 cm

2. Ir a tabla de talla para edad



3. Ir a tabla de peso para la edad



Peso ideal para la talla 23 kg



BIBLIOGRAFÍA

- 1 Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. European Society for Paediatric Endocrinology, Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics* 2004; 113 (2): e133–140.
- 2 Sheikh-Ali M. Can Serum B-hydroxybutyrate be used to diagnose DKA? *Diabetes Care* 2008; 31 (4): 643–647.
- 3 Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatrics in Rev.* 1990; 11 (10): 297–304.
- 4 Monroe KW, King W, Atchison JA. Use of PRISM scores in triage of pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Am. J. Manag. Care* 1997; 3 (2): 253–258.
- 5 Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr. Diabetes* 2018; 19: 155–177.
- 6 Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA, Hazinski MF, Atkins DL, et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association guidelines for cardiopulmonary resuscitation and emergency cardiovascular care. *Pediatrics* 2010; 126 (5).
- 7 Koves I, Neutze J, Donath S, Lee W, Werthwe G, Barnett P CF. The Accuracy of Clinical Assessment of Dehydration During Diabetic Ketoacidosis in Childhood. *Diabetes Care* 2004; 27 (10): 2485–2487.
- 8 Fagan MJ, Avner J, Khine H. Initial fluid resuscitation for patients with diabetic ketoacidosis: how dry are they? *Clin. Pediatr. (Phila)* 2008; 47 (9): 851–855.
- 9 Ugale J, Mata A, Meert KL, Sarnaik AP. Measured degree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2012; 13 (2): 103–107.
- 10 Nabarro JD, Spencer AG SJ. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *Q. J. Med.* 1952; 21 (82): 225–248.
- 11 Kupperman N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, Myers SR, Nigrovic LE, Garro A, Brown KM, Quayle KS, Trainor JL, Tzimenatos L, Bennett JE, DePiero AD, Kwok MY, Perry III CD, Olsen CS, Casper C, Dean JM, Glaser NS for the PDFSG. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N. Engl. J. Med.* 2018; 378 (24): 2275–2287.
- 12 Hsia DS, Tarai SG, Alimi A, Coss-Bu JA, Haymond MW. Fluid management in pediatric patients with DKA and rates of suspected clinical cerebral edema. *Pediatr. Diabetes* 2015; 16 (5): 338–344.
- 13 Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J. Pediatr.* 1988; 113: 10–14.
- 14 Mahoney CP, Vlcek BW, Delaguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Neurol.* 1999; 21 (4): 721–727.
- 15 Fiordalisi I, Novotny WE, Holbert D, Finberg L, Harris GD, Perkin R, et al. An 18-yr prospective study of pediatric diabetic ketoacidosis: An approach to minimizing the risk of brain herniation during treatment. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8 (3): 142–149.
- 16 Ferraro DM, Ozuna B, Mazza C, Ramos O, Evangelista P, Eandi ML, et al. Estudio multicéntrico de cetoacidosis diabética en servicios pediátricos de argentina. *Diabetes* 2009; 43: 9–18.
- 17 Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and acid-base disturbances in patients with diabetes mellitus. *N. Engl. J. Med.* 2015; 373 (6): 548–559.
- 18 Glaser NI, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kupperman N; Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N. Engl. J. Med.* 2001; 344 (4): 264–269.
- 19 Ogle G, Middlehurst A, Silink M HR. Pocketbook for management of Diabetes in Childhood and Adolescence in Under-resourced countries. *International Society for Pediatric and Adolescents Diabetes. International Diabetes Federation.* 2013. p. 10–21.
- 20 Hoorn EJ, Carlotti APCP, Costa LAA, MacMahon B, Bohn G, Zietse R, et al. Preventing a Drop in Effective Plasma Osmolality to Minimize the Likelihood of Cerebral Edema During Treatment of Children with Diabetic Ketoacidosis. *J. Pediatr.* 2007; 150 (5): 467–473.
- 21 Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN EG. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Med.* 1986; 63 (3): 163–172.



- 22 DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am. J. Physiol.* 1980; 238 (5): E421–427.
- 23 Tattersall RB. A paper which changed clinical practice (slowly). Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis (1946). *Diabet. Med.* 1999; 16 (12): 978–984.
- 24 Rowensztein H, Monteverde M. GAP 2015. Manejo de las alteraciones del potasio. Hospital de Pediatría J.P.Garrahan. Disponible en: http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/gap_historico/GAP2015-MANEJO-DEL-POTASIO.pdf
- 25 Shen T, Braude S. Changes in Serum phosphate during treatment of diabetic ketoacidosis: Predictive significance of severity of acidosis on presentation. *Intern. Med. J.* 2012; 42 (12): 1347–1350. .
- 26 Boletín CIME: Electrolitos. Hospital de Pediatría J.P.Garrahan. Actualización 2022. Disponible en: https://www.garrahan.gov.ar/images/Electrolitos_2022.pdf
- 27 Chua H, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. *Ann. Intensive Care* 2011; 1 (1): 23.
- 28 Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49 (9): 2002–2009.
- 29 Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, Farhat SCL, Schwartsman C, Kuperman H, Setian N, Damiani D. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 2005; 28: 1856-1861.
- 30 Mazer M, Chen E: Is subcutaneous administration of rapid-acting insulin as effective as intravenous insulin for treating diabetic ketoacidosis? *Ann. Emerg. Med.* 2009; 53: 259-263.
- 31 Uso seguro de insulina subcutánea en pacientes internados. Disponible en: http://www.garrahan.gov.ar/PDFS/medicamentos/tablas/Insulina_v3.pdf
- 32 Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, et al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes - an observational study. *Pediatr. Diabetes* 2010; 11: 12-17.
- 33 Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2011; 12 (2): 137-140.
- 34 Sacks HS, Shahshahani M, Kitabchi AE, Fisher JN, Young RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann. Intern. Med.* 1979; 90 (1): 36–42.
- 35 Fisher JN, Shahshahani MN KA. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N. Engl. J. Med.* 1977; 297 (5): 238–241.
- 36 Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr. Diabetes* 2017; 18 (4): 290-296.
- 37 Savoldelli RD, Farhat SC, Manna TD. Alternative management of diabetic ketoacidosis in a Brazilian pediatric emergency department. *Diabetol. Metab. Syndr.* 2010; 2 (1): 41a.
- 38 Cobaugh DJ, Maynard G, Cooper L, Kienle PC, Vigersky R, Childers D, et al. Enhancing insulin-use safety in hospitals: Practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2013; 70(16):1404–1413.
- 39 Fuloria M, Friedberg MA, DuRant RH, Aschner JL. Effect of flow rate and insulin priming on the recovery of insulin from microbore infusion tubing. *Pediatrics* 1998; 102 (6): 1401-1406.
- 40 Greenwood BC, Chesnick MA, Szumita PM, Belisle C, Cotugno M. Stability of Regular Human Insulin Extemporaneously Prepared in 0.9% Sodium Chloride in a Polyvinyl Chloride Bag. *Hospital Pharmacy* 2012; 47 (5): 367-370.
- 41 Newby B, Holmes DT. Effect of Tubing Flush or Preconditioning on Available Insulin Concentration for IV Infusion: A Pilot Project. *Can. J. Hosp. Pharm.* 2017; 70 (4): 320–321.
- 42 Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J. Pediatr.* 2005; 146 (5): 688–692.
- 43 Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr. Diabetes* 2006; 7 (2): 75–80.
- 44 Glaser NS, Marcin JP, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Rewers A, Strain J, et al. Correlation of Clinical and Biochemical Findings with Diabetic Ketoacidosis-Related Cerebral Edema in Children Using Magnetic Resonance Diffusion-Weighted Imaging. *J. Pediatr.* 2008; 153 (4): 541-546.



-
- 45 Muir AD, Quisling RG, Yang MCK R AL. Cerebral Edema in Childhood Diabetic. *Diabetes Care: natural history, radiographic findings, and early identification. Diabetes Care* 2004; 27 (7): 1541–1546.
- 46 Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, Holmes A, Stark L, Oxley CD, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr. Diabetes* 2007; 8 (3): 150–156.
- 47 Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes Nutr. Metab.* 2003; 16 (5–6): 312-316.
- 48 Shankar V, Haque A, Churchwell KB, Russell W. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med.* 2007; 33 (7): 1173-1178.
- 49 Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood beta-hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet. Med.* 2013; 30 (7): 818-824.
- 50 Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: Pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. *J. Pediatr.* 2011; 158 (1): 9-14 e2.
- 51 Kronan K, Normal ME. Renal and electrolyte emergencies. In: Fleisher GR, Ludwig S, eds. *Textbook of Emergency Medicine.* 4th ed. Philadelphia, PA: Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
- 52 Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am. Fam. Physician* 1999; 60 (5): 1468–1476.
- 53 Gutierrez JA, Bagatell R, Samson MP, Theodorou AA, Berg RA. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. *Crit. Care Med.* 2003; 31 (1): 80-83.
- 54 Mannix R, TanML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics* 2006; 118(5): 2119-2125.
- 55 Morales AE, Rosenbloom AL. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J. Pediatr.* 2004; 144 (2): 270-273.
- 56 Hollander AS, Olney RC, Blackett PR, Marshall BA. Fatal malignant hyperthermia-like syndrome with rhabdomyolysis complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males. *Pediatrics* 2003; 111 (6, pt 1): 1447-1452.
- 57 Kilbane BJ, Mehta S, Backeljauw PF, Shanley TP, Crimmins NA. Approach to management of malignant hyperthermia-like syndrome in pediatric diabetes mellitus. *Pediatr. Crit. Care Med.* 2006; 7 (2): 169-173.