

**TRABAJO DE INVESTIGACIÓN COMO REQUISITO PARA TITULACIÓN DE ESPECIALISTA EN  
CUIDADO INTENSIVO PEDIATRICO**

**CARACTERIZACIÓN DE PACIENTES PEDIATRICOS CON CETOACIDOSIS DIABETICA DE  
ACUERDO A LA PRESENTACION DE LA DIABETES MELLITUS EN HOSPITALES DE  
COLOMBIA, 2017 – 2018.**

**INVESTIGADOR**

Marleny Aurora Lara Bernal

**ASESOR TEMÁTICO**

Dra. Rosalba Pardo Carrero

**ASESOR METODOLÓGICO**

Dr. Pablo Vásquez Hoyos

**UNIVERSIDAD NUESTRA SEÑORA DEL ROSARIO**

**BOGOTÁ**

**2019**

## IDENTIFICACION DEL PROYECTO

**Institución académica:** Universidad del Rosario.

**Dependencia:** Escuela de Medicina y Ciencias de la Salud.

**Título de la investigación:** Caracterización de pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética de acuerdo a la presentación de la diabetes mellitus en hospitales de Colombia 2017 – 2018.

**Instituciones participantes:**

Fundación Hospital de la Misericordia. (Bogotá, Cundinamarca)

Clínica Infantil Colsubsidio. (Bogotá, Cundinamarca)

Hospital de San José. (Bogotá, Cundinamarca)

Hospital Infantil Universitario de San José. (Bogotá, Cundinamarca)

Hospital de Kennedy. (Bogotá, Cundinamarca)

Clínica Universitaria Colombia. (Bogotá, Cundinamarca)

UCIKids. (Manizales, Caldas)

**Investigador principal:** Marleny Aurora Lara Bernal

**Asesor clínico o temático:** Rosalba Pardo Carrero

**Asesor metodológico:** Pablo Vásquez Hoyos

## **Nota de salvedad de responsabilidad institucional**

“La Universidad del Rosario no se hace responsable de los conceptos emitidos por los investigadores en su trabajo, solo velará por el rigor científico, metodológico y ético del mismo en aras de la búsqueda de la verdad y la justicia”.

## Tabla de contenido

<b>1. INTRODUCCIÓN</b>	<b>9</b>
<b>2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b>	<b>10</b>
<b>3. JUSTIFICACION</b>	<b>15</b>
<b>4. MARCO TEORICO</b>	<b>17</b>
<b>CETOACIDOSIS DIABETICA (CAD)</b>	<b>19</b>
Complicaciones	28
Manejo	30
<b>5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b>	<b>33</b>
<b>6. OBJETIVOS</b>	<b>33</b>
<b>6.1. Objetivo General</b>	<b>33</b>
<b>7. METODOLOGÍA</b>	<b>35</b>
<b>7.1. Tipo de Estudio</b>	<b>35</b>
<b>7.2. Población disponible</b>	<b>35</b>
7.3.1. Criterios de inclusión	36
7.3.2. Criterios de exclusión	37
<b>7.4. Estrategia de reclutamiento</b>	<b>37</b>
<b>8. DEFINICIÓN DE VARIABLES</b>	<b>39</b>
<b>9. CONTROL DE SESGOS</b>	<b>43</b>
<b>11. PLAN DE ANALISIS</b>	<b>44</b>
<b>12. PRUEBA PILOTO</b>	<b>44</b>
<b>13. CONSIDERACIONES ÉTICAS</b>	<b>45</b>
<b>14. RESULTADOS</b>	<b>46</b>
<b>16. CONCLUSIONES</b>	<b>65</b>
<b>17. ADMINISTRACION DEL PROYECTO</b>	<b>67</b>
17.1. CRONOGRAMA	67
17.2. PRESUPUESTO	68
<b>18. BIBLIOGRAFÍA</b>	<b>70</b>

## INDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Criterios Diagnósticos de Edema Cerebral .....	31
<b>Tabla 2.</b> Variables .....	42
<b>Tabla 3.</b> Características sociodemográficas de los niños con cetoacidosis diabética .....	47
<b>Tabla 4.</b> Distribución de frecuencias de las variables clínicas de acuerdo a la Gravedad de la CAD .....	48
<b>Tabla 5.</b> Distribución de frecuencias de las variables clínicas .....	49
<b>Tabla 6.</b> Estadígrafos descriptivos de las variables antropométricas y edad .....	50
<b>Tablas 7 y 8.</b> Estadígrafos descriptivos de los valores de los gases arteriales o venosos .....	51
<b>Tabla 9.</b> Estadígrafos descriptivos de los valores de laboratorio .....	52
<b>Tabla 10.</b> Distribución de frecuencias del tipo de cristaloides administrado .....	53
<b>Tabla 11.</b> Estadígrafos descriptivos del tratamiento recibido .....	54
<b>Tabla 12.</b> Distribución de frecuencias de la alteración y tipos de hallazgos neurológicos .....	55
<b>Tabla 13.</b> Distribución de frecuencias de la toma y alteraciones en el TAC de cráneo simple .....	56
<b>Tabla 14.</b> Distribución de frecuencias de la toma y alteraciones en la RNM cerebral .....	57
<b>Tabla 15.</b> Distribución de frecuencias de las complicaciones de acuerdo a la Gravedad de la CAD.....	58
<b>Tabla 16.</b> Distribución de frecuencias de las complicaciones de acuerdo a la Gravedad de la CAD. ....	59
<b>Tabla 17.</b> Cronograma .....	67
<b>Tabla 18.</b> Presupuesto General .....	68
<b>Tabla 19.</b> Presupuesto detallado .....	69

## INDICE DE FIGURAS

**Figura 1.** *Distribución de frecuencias relativas de los hallazgos anormales en la TAC de cráneo simple ..... 56*

**Figura 2.** *Distribución de la frecuencia relativa de estancia en UCIP y hospitalaria de acuerdo a la severidad de la CAD..... 59*

## RESUMEN

**Introducción:** La cetoacidosis diabética (CAD) en pediatría es una complicación frecuente de la diabetes mellitus tipo 1 (DM-1). Diversos factores influyen en la respuesta al tratamiento y su comportamiento metabólico puede tener variaciones de acuerdo a si el diabético es conocido o es un debut.

**Objetivo:** Se describen las variables asociadas a la CAD en pacientes menores de 18 años, incluyendo características demográficas, clínicas, paraclínicas, estancia hospitalaria y complicaciones.

**Materiales y método:** Estudio de corte transversal, de una muestra de 391 pacientes pediátricos estratificados por severidad de la CAD al ingreso entre julio de 2007 a agosto de 2018. Se describen las variables demográficas, clínicas, bioquímicas y complicaciones durante el evento (CAD).

**Resultados:** De los 391 pacientes 236 pacientes fueron identificados como diabéticos conocidos vs. 155 pacientes debut. Del total 59.8% mujeres vs 40.2% hombres. Si se clasifica la CAD por el valor de pH el porcentaje de pacientes con CAD leve es del 43,7 % seguido por la CAD moderada 25,6 % y la CAD severa 30,7%, mientras que si se clasifica por el valor de bicarbonato los casos de CAD son predominantemente moderados con un 43.1%, seguidos por la CAD severa con un 28.3% y leve un 28,1 %. La estancia de los pacientes con debut de CAD es mayor tanto en hospitalización como en la unidad de cuidado intensivo.

**Conclusión:** La CAD tiene un comportamiento metabólico y un grado de severidad diferente de acuerdo a la variable utilizada para clasificarlo sea pH o bicarbonato, utilizar los valores de bicarbonato permiten clasificar bioquímicamente de manera más específica el trastorno, la complicación mas frecuente fue el edema cerebral y se presenta en los casos de CAD grave. La estancia hospitalaria es mayor en los casos de CAD grave.

**Palabras clave:** Cetoacidosis; Diabetes mellitus; Acidosis metabólica; niños; tratamiento.

## ABSTRACT

**Introduction:** Diabetic ketoacidosis (CAD) in pediatrics is a common complication of diabetes mellitus type 1 (DM-1). Several factors influence the response to treatment and its metabolic behavior may vary according to whether the diabetic is known or is a debut.

**Objective:** We describe the variables associated with CAD in patients under 18 years of age, including demographic, clinical, paraclinical characteristics, hospital stay and complications.

**Materials and methods:** Cross-sectional study of a sample of 391 pediatric patients stratified by severity of CAD on admission between July 2007 and August 2018. Demographic, clinical, biochemical and complications during the event (CAD) are described.

**Results:** Of the 391 patients, 236 patients identified as known diabetics. 155 patients debut. Of the total 59.8% women vs 40.2% men. If CAD is classified by the pH value, the percentage of patients with mild CAD is 43.7% followed by moderate CAD 25.6% and severe CAD 30.7%, while if it is classified by the value of bicarbonate cases of CAD are predominantly moderate with 43.1%, followed by severe CAD with 28.3% and slight 28.1%. The stay of patients with CAD debut is greater both in hospitalization and in the intensive care unit.

**Conclusion:** CAD has a different metabolic behavior and a degree of severity according to the variable used to classify it either pH or bicarbonate, using the bicarbonate values allows biochemically classifying the disorder more specifically, the most frequent complication was cerebral edema and it occurs in cases of severe CAD. The hospital stay is longer in cases of severe CAD.

**Keywords:** Ketoacidosis; Mellitus diabetes; Metabolic acidosis; children; treatment.

## 1. INTRODUCCIÓN

La Cetoacidosis Diabética (CAD) es una complicación aguda potencialmente mortal de la Diabetes Mellitus (DM) no controlada en la población infantil. (1) Según la Fundación Internacional para la Diabetes el número de niños con Diabetes Mellitus en el mundo para el 2015 fue de 542.000 y sigue aumentando un 3% anualmente, adicionalmente se reportaron más de 5 millones de muertes asociadas a esta patología. La complicación mas temida es la neurológica pues genera edema cerebral y el riesgo de secuelas neurológicas es descrito en las series y protocolos actualmente utilizados para el manejo de los pacientes con CAD.

El impacto de esta problemática puede ser reducido con producción de conocimiento científico que resulte en intervenciones efectivas, por esta razón se requieren estudios como el que se propone a continuación y que fue desarrollado de manera multicéntrica.

El presente estudio identifica las características de pacientes pediátricos diabéticos conocidos y debutantes, mostrando las características demográficas, manejo recibido en relación a líquidos e insulina, comorbilidades asociadas durante el cuadro clínico, estancia hospitalaria y complicaciones neurológicas presentadas, además del tiempo necesario para su resolución en ambos grupos.

## 2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas más relevantes, tanto por el impacto sobre la mortalidad y la calidad de vida de los pacientes, como por los costos derivados de ella.

Según el informe de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2010) para Colombia en el que se reportan los factores de riesgo para enfermedades crónicas se reportaron 134.500 muertes por enfermedades no transmisibles de las cuales 5% correspondieron a diabetes mellitus; en 2008 el 5.9% de la población presentó glucosa elevada, el 48,3% mostraba sobrepeso y el 17,3% obesidad. (3)

Los datos en relación a diabetes mellitus y cetoacidosis para pacientes menores de 18 años en Colombia son escasos. El estudio de Ballesteros y col. descriptivo, retrospectivo, de episodios de cetoacidosis diabética en menores de 15 años admitidos entre 2001 y 2010 al Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín mostró una mortalidad por cetoacidosis de 2% (4), mientras que el estudio de Alzate y col. en Manizales reportó una mortalidad de 1,4% (5).

En cuanto a las estadísticas a nivel mundial, además de las dadas por la OMS se encuentran series en diferentes continentes con resultados diversos, por ejemplo los estudios de la sociedad italiana de pediatría, diabetología y endocrinología que en una muestra de 1536 pacientes con diabetes mellitus mostraron una incidencia de cetoacidosis diabética del 38,5% y cetoacidosis diabética severa de 10,3%, en los niños en

edad preescolar la cetoacidosis diabética se observó en el 72% y la cetoacidosis diabética severa en el 16,7% (8).

En el continente asiático de igual manera se ratifica el hecho que la cetoacidosis diabética causa una morbilidad significativa y hospitalización prolongada (10), en un estudio publicado por Xu Y et al. en el 2016 se mostró que el factor desencadenante más común de la CAD fue la infección 40,1% seguido por una causa desconocida en un 36,9%, el incumplimiento del tratamiento de la diabetes 16,8%, los síntomas más frecuentes fueron los gastrointestinales y la deshidratación (10).

La importancia de la duración de los síntomas previo al inicio de la terapia se pone de manifiesto en el trabajo de Ballesteros y col. (4). En su casuística, los pacientes que debutaron representaron el 53,1%. Quienes debutaron tuvieron una duración promedio de los síntomas previa al manejo de 120 horas (72–240 horas), y quienes tenían el antecedente de DM 41 horas (24–96 horas) con una diferencia significativa ( $p < 0,001$ ), sin embargo, ambos grupos tenían un pH similar al ingreso, 7,13. La edad fue menor en el debut (6,3 años) que en quienes tenían el antecedente (11,5 años), en cuanto a las complicaciones y los desenlaces, el edema cerebral ( $p 0,013$ ), la estancia en UCIP más de 24 horas ( $p 0,002$ ) y la resolución más lenta de la CAD, se asociaron al debut.

Como se observa los peores desenlaces los tuvieron los debutantes, resultados que podrían ser explicados por la mayor duración de los síntomas antes del inicio del manejo, que los llevó a estar más tiempo expuestos a las alteraciones metabólicas, así como el valor del pH al ingreso, que si bien fue igual en ambos grupos los debutantes pudieron

tener ese valor durante más tiempo y por consiguiente ingresar con lesiones celulares más profundas.

A partir de estos resultados y de la revisión realizada, las diferencias hasta el momento encontradas entre los episodios de cetoacidosis en pacientes diabéticos previos y los diabéticos de novo se centra en el tiempo de evolución y severidad al ingreso a los hospitales para su manejo. Esta hipótesis plantea que a mayor duración de los síntomas antes de iniciar el tratamiento es más probable que las complicaciones empeoren, pues las alteraciones metabólicas son más profundas y las células están más tiempo expuestas a la injuria, de modo que con el paso de las horas empeoran y se perpetúa la acidosis, la hiperosmolaridad, la hipoperfusión y la isquemia y así el riesgo de lesión cerebral grave e irreversible aumenta.

La intención de este estudio es corroborar que la CAD como debut de la DM de novo tiene un curso bioquímico más desfavorable respecto a la CAD en la DM previamente diagnosticada, con alteraciones ácido-base más profundas, independiente de la severidad de su cuadro clínico al ingreso. Dado que es difícil conocer el momento exacto del inicio de la CAD, el diseño de este protocolo busca aproximarse aun más al conocimiento del impacto que el tiempo de evolución de la CAD pre-tratamiento tiene en el curso clínico de la CAD, especialmente en la recuperación del equilibrio ácido-base, además del impacto en la severidad de la acidosis metabólica al ingreso hospitalario y otros desenlaces secundarios clínicos y bioquímicos, comparando entre debut (mayor duración pre-

tratamiento) y complicación (menor duración pre-tratamiento) de una DM previamente diagnosticada realizando una estratificación por la severidad a su ingreso.

Finalmente se debe mencionar que en relación a las complicaciones que se generan secundarias a la CAD el edema cerebral tiene importancia clínica. Levin et al, en su revisión sistemática (11), argumenta que las causas y los mecanismos del edema cerebral aún son desconocidos y propone que pueden estar relacionados con la variación biológica individual, la severidad de los desórdenes metabólicos y el impacto en los factores de riesgo de la terapia. Desde la década de los setenta los investigadores han atribuido a la administración rápida de líquidos y al cambio brusco de la osmolalidad por el descenso rápido de la glicemia el desarrollo del edema cerebral. Arieff et al (12), propone que el cambio brusco de la osmolalidad por el descenso rápido de la glicemia es la causa del edema cerebral, similar a lo que habían explicado Kennedy et al, con el edema cerebral por el desequilibrio osmolar inducido por la diálisis (13). Explicaciones similares propuso Prockop et al, a partir de sus resultados (14).

Los factores de riesgo para la aparición de edema cerebral durante el tratamiento son: menor presión de bióxido de carbono ( $PCO_2$ ) al ingreso – reflejo de la hiperventilación secundaria a una acidosis metabólica profunda (16, 29) –, nitrógeno ureico sanguíneo (BUN) elevado al ingreso – por mayor deshidratación e hipoperfusión (16) –, alteraciones electrolíticas al inicio y durante el tratamiento (29), administración de bicarbonato de sodio (30), cambio brusco de la osmolalidad sérica (12, 14), ascenso del sodio sérico, caída temprana de la glicemia (31), grandes volúmenes hídricos para la reanimación en las

primeras 4 horas (29, 31) y administración de insulina en la primera hora(29). Los principales factores de riesgo demográficos para el edema cerebral son: menor edad (29, 32, 33), CAD como debut de la DM (27, 33) y mayor duración de los síntomas antes de la terapia (7, 29). Sin embargo no se encuentran estudios diseñados para verificar la asociación entre la duración de los síntomas antes de la terapia y las complicaciones de la CAD, especialmente de edema cerebral, excepto por algunas asociaciones secundarias observadas en otros resultados (29), por lo que los resultados de este estudio pueden mostrar una relación más concreta entre la aparición de la complicación mas temida en la CAD que es la neurológica y su relación en pacientes con diagnostico conocido vs debut.

### 3. JUSTIFICACIÓN

La Cetoacidosis diabética (CAD) es la complicación más grave de la Diabetes Mellitus, pues es la principal causa de muerte en los pacientes con esta patología (3,4). Entre el 0,15 y el 2,3% de los eventos de CAD son letales (3 - 5). El principal mecanismo de muerte de la CAD es el edema cerebral (4, 6).

La insulina regula la función mitocondrial, la producción energética y por ende la armonía del metabolismo celular para ejecutar funciones especializadas (28, 29). Otro mecanismo que podría llevar a la disfunción celular en general y al edema tanto sistémico como cerebral en particular es la privación crónica de insulina, que produce falla energética celular por alteración de las funciones mitocondriales y la expresión génica, llevando a un fenotipo celular e inmunológico proinflamatorio (30 - 32). Tanto el diabético que no tiene producción de insulina y no recibe suplencia, como el debutante de una Diabetes mellitus tipo I se encuentran en un estado inflamatorio crónico caracterizado por falla energética (30 - 33).

Ahora sabemos que la variación biológica individual, la severidad de los desórdenes metabólicos, el grado de deshidratación, el grado de acidosis, la hipoperfusión cerebral y la reperfusión con el tratamiento son factores determinantes del riesgo de complicaciones tisulares y cerebrales, que potenciados por otras situaciones adversas como un ambiente con inflamación activa, el cambio brusco de la osmolaridad y la caída abrupta de la glicemia, aceleran su aparición (20 - 23).

Ahora bien, la complicación mas temida es el edema cerebral y la causa de este ha sido atribuida a factores en el manejo tales como la hipocapnia profunda al ingreso por la hiperventilación secundaria a una acidosis metabólica severa, nitrógeno ureico sanguíneo (NUS) elevado por mayor deshidratación e hipoperfusión renal, alteraciones electrolíticas al inicio y durante el tratamiento (7, 8), administración de bicarbonato de sodio (9), caída rápida de la osmolaridad sérica y de la glucemia (10, 11), ascenso del sodio sérico (12), grandes volúmenes hídricos administrados en las primeras 4 horas (8, 12) y administración de insulina en la primera hora (8), adicionalmente se ha reportado que presentar el cuadro en los primeros años de vida (8, 13, 14), presentar CAD como debut de la Diabetes Mellitus (8) y mayor duración de los síntomas antes de la terapia (5, 8) generan mas riesgo de el edema cerebral.

Es por esto que se hace importante caracterizar a la población pediátrica que cursa con CAD en nuestro medio identificando la variabilidad de la presentación de síntomas, tiempo de evolución del cuadro, complicaciones y estancia hospitalaria de acuerdo a si es un diabético conocido o un debut los resultados pueden ser útiles para evaluar la respuesta al tratamiento, el costo en relación a estancia hospitalaria en nuestras instituciones, inferir sobre la eficacia en el tiempo de consulta y el diagnostico y mostrar como se asocia la presentación de la enfermedad en relación a las complicaciones.

#### 4. MARCO TEORICO

De acuerdo con la ISPAD (*International Society for Pediatric and adolescent Diabetes*) (7) y a la Asociación Americana de Diabetes (ADA) (42), la Diabetes Mellitus (DM) es un desorden metabólico cuya característica principal es la hiperglicemia crónica, causada por la insuficiente secreción de insulina, por su acción inadecuada, o ambas. Estos problemas llevan a alteraciones del metabolismo de los carbohidratos, los lípidos y las proteínas. Las manifestaciones que la ISPAD resalta en la edad pediátrica son: debut con CAD, poliuria, polidipsia, polifagia, nicturia, enuresis y pérdida de peso. (7)

En el 2015 el número de niños con DM-1 excedió el medio millón por primera vez, con 542.000, con un aumento de 3% anual, es decir, 86.000 niños por año con DM -1 de novo (2). La incidencia de DM-1 se sitúa entre 1 y 60/100.000 personas año (2, 34-36).

Para el diagnóstico de la de DM, debe cumplirse por lo menos uno de los siguientes criterios (7, 37-39):

- Síntomas de la enfermedad o crisis hiperglicémica, con glucosa plasmática > 200 mg/dL.
- Glucosa plasmática en ayuno mayor o igual a 126 mg/dL. Ayuno es la privación de la ingesta calórica por lo menos durante 8 horas. Si tiene hiperglicemia solo necesita una prueba, de lo contrario, debe repetirse.

- Glucosa plasmática, 2 horas poscarga de glucosa anhidra (prueba de tolerancia oral a la glucosa), mayor o igual a 200 mg/dL. La prueba se hace con máximo 75 gramos de glucosa anhidra (1,75 g/Kg). Si tiene hiperglicemia solo necesita una prueba, de lo contrario, debe repetirse.
- Hemoglobina glicosilada (HbA1c) > 6,5%. Este criterio en niños aún no está claro.

La DM se clasifica en 4 grupos de acuerdo con el mecanismo que la produce (7, 37, 39):

- Tipo 1: destrucción de la célula beta, que lleva a deficiencia absoluta de la producción de insulina, ya sea por mediación inmune o idiopática.
- Tipo 2: forma en la que predomina la resistencia periférica a la insulina.
- Tipo 3: DM gestacional.
- Tipo 4: otras formas con causas específicas como, defectos genéticos de la función de las células beta o en la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, inducida por medicamentos o tóxicos, infecciones, formas inmunes poco comunes, y otros síndromes genéticos que se asocian a diabetes.

De acuerdo a la frecuencia de la presentación (2, 7, 37), el tipo más frecuente es la DM- 2, aparece usualmente después de la adolescencia, en el contexto de un síndrome metabólico y relacionado con el sobrepeso y la obesidad, que corresponde del 80 al 90% de los casos, seguida de la DM-1 en el 10 al 15%, que se presenta en jóvenes y niños y usualmente no se asocia al síndrome metabólico. La Tipo 3 y 4 son las menos frecuentes.

En los niños hasta el 20% puede ser DM-2 manifestándose con mayor frecuencia en la pubertad cuando coincide con el pico de resistencia a la insulina (2, 7, 39, 40).

La única opción de tratamiento para la DM-1 es la administración exógena de insulina (7, 37, 38), y paradójicamente, la causa más común de muerte en los niños diabéticos es la dificultad para tener un adecuado acceso a la insulina (41).

Las complicaciones de la DM1 se pueden presentar en el debut o durante el tratamiento (4, 37, 42-44), e incluyen: complicaciones agudas como CAD, estado hiperglicémico hiperosmolar, hipoglicemia y trastornos electrolíticos, y crónicas como lesiones orgánicas endoteliales cerebrovasculares, cardíacas, renales, hematológicas, entre otras.

### **CETOACIDOSIS DIABETICA (CAD)**

Esta condición es una de las complicaciones más temidas dado que es la principal causa de muerte (32, 43-45). El riesgo de morir por CAD es del 0,15 – 0,3% (7, 46); en Colombia se ha encontrado una mortalidad de 1.4 - 2% (4, 5). La principal causa de muerte en la CAD es el edema cerebral (7) con una incidencia del 1% y mortalidad del 21 al 60% (6, 7), sin contar que de un 15% - 50% de los pacientes al ingreso tienen síntomas neurológicos (7, 16). En Colombia se ha encontrado edema cerebral del 2,8 al 5,1%, con una mortalidad del 100% (4, 5).

La CAD se define como una complicación grave de la DM, que se caracteriza por una producción exagerada de cuerpos cetónicos que genera acidosis metabólica, acompañada

de hiperglicemia, alteración de la composición hidroelectrolítica corporal y puede ser fatal (47, 48).

En cuanto a la fisiopatología de la CAD (51, 52) podemos analizarla a partir del modelo del metabolismo intermediario en el ayuno y en el estado postprandial (52). En el estado postprandial hay aumento de la glicemia que estimula a las células  $\beta$  del páncreas para secretar insulina (52, 53). El aumento de la glicemia y de la insulina activa la glucólisis aerobia y los procesos anabólicos destinados al almacenamiento energético, síntesis de proteínas y construcción de tejido (52, 54-56). La insulina activa la glucógeno-génesis hepática, la lipogénesis, frena el catabolismo proteico y produce un balance positivo de nitrógeno, en este estado se garantiza la producción de Adenosin Trifosfato (ATP) en condiciones aeróbicas, con un óptimo balance entre la cadena respiratoria, la fosforilación oxidativa y la glucólisis aerobia. Si hay este equilibrio la producción de ATP a partir de la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos (AG) continúa a un ritmo lento, garantizando la disponibilidad de ATP para el miocardio principalmente, y la cetogénesis, en los mamíferos no rumiantes, continúa a baja velocidad, sin que los cuerpos cetónicos generen problemas (52).

En el ayuno disminuye la disponibilidad de glucosa y de insulina y aumenta la producción y el estímulo de hormonas que movilizan glucosa a partir de los depósitos energéticos (57). Estas hormonas son llamadas contrareguladoras y están comandadas por el glucagón, que se sintetiza en las células  $\alpha$  del páncreas. Las otras hormonas son: catecolaminas, cortisol, hormona de crecimiento y en la inflamación sistémica, las citoquinas, entre otros (57-59).

Para garantizar la disponibilidad de glucosa, el glucagón genera catabolismo de los depósitos de glucógeno y de grasa activando la glucógenolisis hepática, la gluconeogénesis a partir del esqueleto de carbono de los aminoácidos gluconeogénicos, la proteólisis muscular en ayunos prolongados, y la lipólisis de los depósitos grasos (52, 55, 56, 59). Ya que la disponibilidad de glucosa disminuye, no puede parar la producción de ATP, pues si así fuera el organismo entraría en un estado de falla energética y muerte celular. Para garantizar la producción de ATP en el ayuno, las hormonas contra reguladoras lo logran a través de mecanismos que garantizan la disponibilidad de glucosa y mantienen la glucólisis aerobia mínima necesaria para el funcionamiento neuronal, y la  $\beta$  oxidación de los ácidos grasos, que en exceso conduce a una cetogénesis desproporcionada y patológica (51, 52, 54).

### **¿Cuales son las vías metabólicas que necesitamos entender para llegar a la génesis de la CAD?**

La glucosa, a través de la glucólisis aerobia se convierte en acetil coenzima A (Acetil CoA) que entra al ciclo de Krebs, donde se producen las moléculas necesarias para el transporte de electrones en la cadena respiratoria y la fosforilación oxidativa (52, 60). La degradación del esqueleto de carbono (C) de los aminoácidos también produce Acetil CoA (52). Los AG a través de la  $\beta$  oxidación producen Acetil CoA (52, 55). Así, el catabolismo de los 3 precursores lleva a la producción de Acetil CoA para que el ciclo de Krebs continúe funcionando y termine en la producción de suficiente ATP (52).

La oxidación de 1 mol de glucosa, en condiciones adecuadas, genera un saldo neto de 36 moléculas de ATP, mientras que la  $\beta$  oxidación de 1 mol de ácido palmítico genera 129 moléculas de ATP (52). Como vemos, es más eficiente energéticamente, oxidar 1 mol de AG que, de glucosa, pero en condiciones de equilibrio celular, predomina la glucólisis, excepto en el miocardio, cuya principal fuente de ATP es la  $\beta$  oxidación ya que necesita asegurar sin pausa la disponibilidad de altas cantidades de ATP. Aunque es más eficiente, la  $\beta$  oxidación no predomina de forma global, pues conduciría a una producción altísima de cuerpos cetónicos, resultando en cetoacidosis (51, 52, 55, 61, 62). Veamos por qué.

Estas vías metabólicas tienen puntos de regulación (52, 56). Se regulan por la disponibilidad del sustrato o del compuesto resultante, por cambios alostéricos y por estímulo hormonal. En la glucólisis hay 3 puntos enzimáticos de control: la hexoquinasa, la fosfofructo quinasa y la piruvato quinasa. Estas enzimas aumentan su actividad ante el aumento de la glucosa y la insulina, y la disminución de ATP y NADH<sup>+</sup>. Si bien el principal estímulo para activar la glucólisis en estos puntos es la glucosa intracelular, no es suficiente, pues necesita a la insulina como activador gatillo (52)(52,54,60). Estos 3 puntos se regulan negativamente por el aumento del glucagón y las otras hormonas contrareguladoras, la disminución de la insulina, y la menor concentración de glucosa intracelular (51, 52, 54, 55).

Como se mencionó antes, siempre hay  $\beta$  oxidación de AG, pero a un ritmo bajo en condiciones de equilibrio entre el estado de ayuno y el postprandial. Para aumentar la  $\beta$  oxidación es necesario que disminuya la glucólisis, de modo que siempre que disminuye

uno, aumenta el otro (51, 52). En el ayuno, la lipólisis aumenta la disponibilidad de AG transportados por las lipoproteínas desde el hígado (52, 55, 56, 63). Una vez dentro de la célula, activan el complejo enzimático que los transporta al interior de la mitocondria donde se hace la  $\beta$  oxidación (52). Este punto, el transporte hacia el interior de la mitocondria, es el principal regulador de la  $\beta$  oxidación y se activa por el aumento de los AG libres, la disminución de la glucólisis, la disminución del ATP y el aumento de las hormonas contra reguladoras (52, 59). Una vez dentro de la mitocondria, inicia la  $\beta$  oxidación con 4 enzimas. Estas enzimas son saturables, de modo que cuando llegan al límite de su actividad continúan con el proceso, pero el excedente de sustrato tiene que desviarse por otra vía: la cetogénesis, que ocurre cuando hay un índice alto de  $\beta$  oxidación de AG en el hígado (52). La mayoría de vías metabólicas disminuyen su actividad ante el aumento del producto, pero la  $\beta$  oxidación es la excepción, porque la célula sabe que está en ayuno, que su glucosa es baja y que necesita continuar la producción de ATP, información que es reforzada, transmitida y perpetuada, por las hormonas contrareguladoras. Así se garantiza en el ayuno la producción de ATP, pero en caso de que se prolongue y se sature la  $\beta$  oxidación, la cetogénesis aumenta rápidamente como una forma para no acumular AG libres intracelulares y disponer de otra fuente de Acetil CoA (51, 52, 55, 61).

La cetogénesis (52) inicia cuando 2 moléculas de Acetil CoA que resultan de la  $\beta$  oxidación se unen – reacción catalizada por la tiolasa – formando acetoacetil CoA; también puede surgir directamente de los 4 carbonos terminales de un AG después de la  $\beta$  oxidación. La acetoacetil CoA se une con otra Acetil CoA y forma la 3- Hidroxi – 3 –metilglutaril – CoA

(HMG – CoA), reacción facilitada por la HMG – CoA sintasa. La HMG – CoA liasa, separa la Acetil CoA y resulta el ácido acetoacético/acetoacetato (AA), que es el primer cuerpo cetónico. El AA se convierte en una reacción reversible controlada por el equilibrio RedOx en ácido  $\beta$  hidroxibutírico /  $\beta$  hidroxibutirato (BHB), por acción de la hidroxibutirato deshidrogenasa. Cuando disminuye el índice de  $\beta$  oxidación de AG, la reacción es favorecida en sentido inverso, de BHB a AA, y de este a Acetil CoA. El AA se convierte espontáneamente en acetona. Así se producen los 3 cuerpos cetónicos: AA, BHB y acetona (52). El AA y el BHB salen del hígado a la sangre y van a otros tejidos para convertirse en Acetil CoA y ser fuente de energía. La acetona es depurada en el pulmón por la ventilación. En el ayuno, los 3 cuerpos cetónicos aumentan por encima de 0,2 mmol/L que es el valor usual en mamíferos no rumiantes, estado conocido como cetosis, pero en caso de que se perpetúe el ayuno, los valores llegan a ser mayores de 3 mmol/L (de AA) generando acidosis, es decir, cetoacidosis (51, 52, 61). Después de la ingesta de nutrientes, cuando inicia el estado postprandial, disminuyen el glucagón y las otras hormonas contrareguladoras, aumenta la absorción de la glucosa, la glicemia y la insulina, activan la entrada de glucosa a la célula y la glucólisis aerobia, y disminuyen la  $\beta$  oxidación y la cetogénesis (52, 53, 57, 59). El BHB se convierte a AA y este en Acetil CoA, que sigue su curso hacia el ciclo de Krebs. Disminuye la disponibilidad de AG libres y de cuerpos cetónicos, y empieza el anabolismo – glucólisis, glucógeno-génesis, lipogénesis y síntesis de proteínas – (52, 53, 57).

En condiciones de salud óptima, existe un equilibrio entre el estado de ayuno y el postprandial. En caso de que no haya ayuno por una alta ingesta y absorción de

nutrientes, los depósitos de energía aumentan y se saturan, enviando señales para que no haya más entrada de glucosa a la célula, a pesar de la alta producción de insulina, llevando a hiperglucemia por resistencia a la acción de la insulina (52, 56, 63). Si el ayuno se prolonga en un sujeto sano, la cetosis no progresa a acidosis, porque hay una baja producción de insulina que garantiza un ritmo mínimo de glucólisis, lo cual desfavorece a la cetogénesis (51, 52, 59). La doctrina actual de la génesis de la CAD, es el desequilibrio entre la insulina, la glucosa, y las hormonas contrareguladoras (64). Cuando no existe producción de insulina, como en la DM tipo 1, la cetogénesis aumenta sin obstáculos, llevando a la cetoacidosis (51, 64). En este caso, la glucosa no puede entrar a la célula y queda confinada al espacio extracelular, generando hiperglicemia hiperosmolaridad, baja concentración de glucosa intracelular, acidosis intra y extracelular e hipercetonemia. Cuando el diabético tiene suplencia de insulina, también puede ocurrir la cetoacidosis, porque en situaciones estresantes que aumentan la producción de hormonas contrareguladoras, la dosis de insulina administrada no compensa los efectos catabólicos(51, 61, 62, 64).

A nivel celular, sumado al aumento del índice de la  $\beta$  oxidación y la cetogénesis, la célula agota sus reservas de oxígeno y fosfatos, pues estas reacciones los consumen a un ritmo acelerado. Al agotarse el oxígeno y los fosfatos, ya no continúa la producción de ATP y la célula entra en falla energética, anaerobiosis y muerte. Esta situación se refleja clínicamente con la disminución de la función de algunos tejidos (cerebro, corazón, riñón), la acidosis por el aumento de hidrogeniones y el aumento del lactato(51, 61, 62).

Esta tragedia metabólica empeora por problemas macro hemodinámicos y pérdida del equilibrio físico y químico entre el medio extra e intracelular (12, 14, 51). El aumento de la glucosa extracelular, genera hiperosmolaridad de este compartimiento, pues al no entrar en la célula se convierte en un osmol efectivo. El efecto que produce es la difusión por ósmosis del agua del espacio intracelular al extracelular, llevando a una pérdida importante del agua corporal total (12, 14, 51). Clínicamente el grado de pérdida de agua estará subestimado, pues al existir aumento de la osmolaridad extracelular, los signos clínicos de deshidratación son discretos (8, 47). La deshidratación empeora al aumentar la poliuria. Cuando la glucosa filtrada en el glomérulo excede la capacidad de reabsorción del túbulo proximal (transporte máximo de glucosa – TM –) aparece glucosuria, que altera los mecanismos de concentración tubular, genera poliuria osmótica y así aumenta la pérdida de agua corporal total, que contribuye a la deshidratación. De esta forma, la célula queda hipoperfundida, empeorando su déficit energético, llevando a mayor acidosis y creando un círculo vicioso (47, 51, 61, 62).

Además de la pérdida de agua, la pérdida de electrolitos agrava el problema. Siempre hay déficit del potasio corporal total. El potasio se pierde por traslocación desde la célula al espacio extracelular cuando es intercambiado por hidrogeniones extracelulares, y acompañando a las pérdidas urinarias de agua. También se pierde sodio por la poliuria (51, 65). El desequilibrio del sodio y el potasio empeoran en la medida que la bomba sodio – potasio ATPasa se altera por la falla energética (62, 66). La acidosis aumenta la liberación de fosfatos desde el hueso pero se pierden con la poliuria, y además no pueden ser utilizados por la célula por la falla energética (26, 51, 66). La acidosis y estas alteraciones

electrolíticas, perpetúan la falla celular y favorecen la apoptosis, como evento final del círculo vicioso (26, 47, 51, 62, 66). La deshidratación y la falla energética, llevan a que clínicamente se presente el compromiso neurológico (11, 24, 47), con disminución de las funciones cognitivas y alteración de la conciencia principalmente, poliuria, hipoperfusión mesentérica que genera dolor abdominal, hiperventilación para compensar la acidosis metabólica, y deshidratación (47). Bioquímicamente hay hiperglucemia, acidosis metabólica, hipercetonemia, cetonuria, y déficit de sodio, potasio y fósforo (47, 62, 65, 67). Aunque la deshidratación sea severa, es raro que haya choque, y como ya se mencionó, estimar con exactitud y precisión la magnitud del déficit de agua es difícil (47, 67, 68).

### **Criterios diagnósticos**

Para su diagnóstico se debe cumplir con los siguientes 3 criterios (7, 47, 49):

- Hiperglicemia > 200 mg/dL,
- pH venoso < 7,3 y/o bicarbonato < 15 mmol/L,
- Cetonemia y cetonuria: la cetonemia es indicadora de CAD cuando la beta hidroxibutirato es mayor o igual a 3 mmol/L.

La severidad de la CAD se clasifica de acuerdo a la profundidad de la acidosis, así (7, 47, 49, 50):

- Leve: pH venoso < 7.3 o bicarbonato < 15 mmol/L,
- Moderada: pH venoso < 7.2, bicarbonato < 10 mmol/L,
- Severa: pH venoso < 7.1, bicarbonato < 5 mmol/L.

### **Complicaciones**

Una de las complicaciones más temidas es el edema cerebral (11, 19). Los factores de riesgo clásicamente descritos para la aparición del edema cerebral son: hipocapnia profunda al ingreso por la hiperventilación secundaria a una acidosis metabólica severa, nitrógeno ureico sanguíneo (*NUS*) elevado por mayor deshidratación e hipoperfusión renal, alteraciones electrolíticas al inicio y durante el tratamiento (7, 8), administración de bicarbonato de sodio (9), caída rápida de la osmolaridad sérica y de la glucemia (10, 11), ascenso del sodio sérico (12), grandes volúmenes hídricos administrados en las primeras 4 horas (8, 12) y administración de insulina en la primera hora (8), adicionalmente se ha reportado que presentar el cuadro en los primeros años de vida (8, 13, 14), presentar CAD como debut de la Diabetes Mellitus (8) y mayor duración de los síntomas antes de la terapia (5, 8) generan mas riesgo de el edema cerebral.

Las causas del edema cerebral durante el manejo han sido atribuidas a la administración rápida de líquidos y a la caída brusca de la osmolaridad por el descenso rápido de la

glicemia (10, 11), condición similar a la que se presenta en pacientes que por diálisis presentan un desequilibrio osmolar muy abrupto(15).

Para identificar los pacientes que presentan compromiso neurológico la ISPAD propone los siguientes criterios para su diagnóstico (47, 76). De los siguientes criterios (Tabla 1), debe cumplir alguno de los siguientes requisitos:

- 1 criterio absoluto.
- 2 mayores o, uno mayor y 2 menores.

**Tabla 1. Criterios Diagnósticos de Edema Cerebral (47)**

<b><i>Criterios diagnósticos absolutos</i></b>	<b><i>Criterios mayores</i></b>	<b><i>Criterios menores</i></b>
<b>Respuesta anormal motora verbal al dolor</b>	Alteración o fluctuación de la conciencia	Vomito
<b>Decorticación o descerebración</b>	Bradicardia	Somnolencia
<b>Parálisis de los nervios craneales (III, IV, VI)</b>	Incontinencia	Cefalea
<b>Patrón respiratorio neurológico anormal</b>		PAD > 90 mmHg
		< 5 años de edad

En orden de frecuencia siguen las alteraciones electrolíticas (45, 65, 67). Se estima que las pérdidas de agua que ocurren en la CAD son de 30 – 100 ml/Kg, o 3% del agua corporal total en el caso de la CAD leve, 6% en la moderada y 9% en la severa. De sodio se estiman pérdidas de 5 – 13 mmol/Kg, de potasio de 3 – 6 mmol/Kg, de cloro de 3 – 9 mmol/Kg y de

fosfatos de 0.5 – 2.5 mmol/Kg (47, 67-69). Se han reportado otras complicaciones como falla renal aguda (70), complicaciones pulmonares (71), pancreatitis (72), entre otras.

## **Manejo**

De acuerdo a las recomendaciones de la ISPAD (47) el manejo de la CAD busca: corregir la deshidratación y la acidosis, revertir la cetogénesis, devolver la glicemia a un valor cercano a lo normal, monitorear y corregir las complicaciones, identificar y tratar los precipitantes.

### **Administración de líquidos:**

Dada la dificultad para medir la deshidratación recomiendan para casos moderados se considere una pérdida de aguda de 5 -7% y en casos severos 7-10%.

Rehidratación: busca restaurar el volumen circulante, reponer la pérdida de sodio y agua, y mejorar la filtración glomerular para favorecer la depuración de glucosa y cetonas. Para quienes tienen deshidratación severa pero no están en choque, administrar solución salina normal (SSN) 10 – 20 ml/Kg en 1 – 2 horas. Al disminuir la glucosa puede disminuir la osmolalidad y generar hipoperfusión; se previene con buena rehidratación. Si está en choque administrar 20 ml/Kg en bolo. No usar coloides. Se debe calcular pérdidas previas y mantenimiento. El déficit se debe calcular para 48 horas. Para el remplazo del déficit hacerlo con solución isotónica por 4 - 6 horas. Después continuar el remplazo con solución salina con NaCl < 0,9% adicionando potasio, fosfato de potasio o acetato de potasio.

Continuar con solución isotónica o hipotónica depende del estado de hidratación, de la concentración de sodio y de la osmolalidad.

La administración de líquidos a un goteo mayor disminuye el tiempo de normalización metabólica pero no modifica el tiempo de estancia hospitalaria (36) por lo tanto no se usa sistemáticamente.

#### **Administración de insulina:**

Se recomienda iniciar con dosis bajas, 0,05 – 0,1 U/Kg/h, 1 a 2 horas después de la reposición hídrica inicial (73, 74). Los pacientes sensibles a la insulina son: niños pequeños, estado hiperglicémico hiperosmolar, y DM previa. Los bolos de insulina pueden aumentar el riesgo de edema cerebral y de hipokalemia. La infusión de insulina debe permanecer hasta la resolución de la CAD.

La glucosa debe descender a un ritmo de 36 a 90 mg/dL/h. Cuando llegue a 250 – 300 mg/dL, se debe adicionar glucosa a los líquidos. Si la glucosa viene descendiendo rápido, adicionar dextrosa antes que llegue a 300 mg/dL.

#### **Corrección de alteraciones hidroelectrolíticas:**

Potasio: si inicialmente es bajo, adicionar potasio desde el inicio del manejo. Si es normal, adicionarlo con el inicio de la insulina. Si está elevado, iniciarlo cuando esté orinando y si cae el nivel de potasio. Debe iniciarse a 40 mmol/L. Si se administra en el inicio, usarlo a 20 mmol/L en la reanimación. Si es bajo a pesar de una buena reposición, disminuir la infusión de insulina.

La hipofosfatemia puede ser significativa si tiene más de 24 horas de ayuno. Se debe tratar cualquier grado de hipofosfatemia con síntomas.

Bicarbonato de sodio: no se recomienda su uso (75). Puede generar acidosis paradójica en el sistema nervioso central, hipokalemia, rehidratación inadecuada, hipoglucemia, acidosis hiperclorémica y edema cerebral (7).

**Reinicio de vía oral:**

El reinicio de los líquidos orales cuando haya mejoría clínica (acidosis leve, aún con persistencia de la cetosis).

De esta manera se revisan los conceptos generales de la DM, el diagnóstico y la clasificación de la cetoacidosis como principal complicación grave de la DM, su fisiopatología celular y bioquímica, su fisiopatología clínica, y las pautas generales de su manejo. El diagnóstico de edema cerebral con los criterios clínicos dados por la ISPAD puede ser subestimado en los pacientes. Ante cualquier síntoma neurológico que no mejore, debe existir alta sospecha de lesión neurológica grave, especialmente edema cerebral, y usar todos los recursos disponibles para diagnosticarlo, controlarlo y tratarlo.

## **5. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Cuales son las características clínicas y paraclínicas de los niños con cetoacidosis diabética en debut de Diabetes Mellitus versus niños con diagnóstico conocido en hospitales de Colombia, 2017 – 2018?

## **6. OBJETIVOS**

### **6.1. Objetivo General**

Caracterizar el comportamiento clínico, paraclínico y complicaciones de los pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética según si es debut de la diabetes mellitus o paciente con diagnóstico conocido en hospitales de Colombia en el periodo de 2017 a 2018.

### **7.2 Objetivos Específicos**

- Caracterizar las variables demográficas de los pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética en los hospitales de Colombia en el periodo de 2017 a 2018.
- Describir las características clínicas y paraclínicas de los pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética en los hospitales de Colombia en el periodo de 2017 a 2018.

- Describir el tratamiento recibido en los pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética en los hospitales de Colombia en el periodo de 2017 a 2018.
- Caracterizar las complicaciones de los pacientes pediátricos en relación a compromiso neurológico y muerte con cetoacidosis diabética en los hospitales de Colombia en el periodo de 2017 a 2018.
- Comparar la severidad, complicaciones y estancias hospitalarias de los pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética en los hospitales de Colombia en el periodo de 2017 a 2018 de acuerdo a la severidad.

## **7. METODOLOGÍA**

### **7.1. Tipo de Estudio**

Estudio descriptivo de corte transversal.

Los estudios de corte transversal son diseños de investigación donde las variables de interés se miden en una población o en una muestra poblacional, en un punto determinado en el tiempo. Se utilizan muy a menudo en investigación de servicios de salud, con el propósito de determinar la frecuencia de la magnitud y la distribución de eventos en salud o enfermedad, en un lugar y en un momento determinado en una población. Este diseño puede tener un componente analítico que permite calcular la asociación entre diversas variables, dejando claro que no se logra establecer temporalidad.

### **7.2. Población disponible**

Menores de 18 años con cetoacidosis diabética en la ciudad de Bogotá en el periodo de tiempo de julio de 2017 a agosto de 2018 en las siguientes instituciones:

- Fundación Hospital de la Misericordia. (Bogotá, Cundinamarca)
- Clínica Infantil Colsubsidio. (Bogotá, Cundinamarca)
- Hospital de San José. (Bogotá, Cundinamarca)
- Hospital Infantil Universitario de San José. (Bogotá, Cundinamarca)
- Hospital de Kennedy. (Bogotá, Cundinamarca)
- Clínica Universitaria Colombia. (Bogotá, Cundinamarca)
- UCIKids. (Manizales, Caldas)

### **7.3. Población de estudio**

Debido que no fue posible realizar una aleatorización de los pacientes que ingresaron al estudio se tomó como población de estudio a los pacientes menores de 18 años con diagnóstico de cetoacidosis diabética que ingresaron a las instituciones previamente mencionadas entre julio de 2017 y agosto de 2018 que cumplieron los criterios de inclusión.

#### **7.3.1. Criterios de inclusión**

1. Paciente con DM-1, en debut o previamente diagnosticada.
2. Edad del paciente: < 18 años, al momento del ingreso por el evento de CAD.
3. Episodio de CAD, cuando cumple los siguientes 3 criterios:
  - Acidosis metabólica: pH sanguíneo (arterial) < 7.3 y bicarbonato sérico (arterial) < 15 mmol/L.
  - Glucosa en sangre (venosa o arterial) > 200 mg/dL.
  - Cetonemia ( $\beta$ -hidroxibutirato en sangre  $\geq 3$  mmol/L) o cetonuria positiva ( $\geq 50$  mg/dL).

Para agrupar a los pacientes de acuerdo a la severidad se utilizó solamente el bicarbonato sanguíneo que refleja el componente metabólico de la acidosis, dado que con frecuencia en algunos casos el pH sanguíneo (arterial o venoso) cumple el valor para estar en una

categoría, pero no el bicarbonato, explicado porque tiene además un trastorno respiratorio asociado, definida como PCO<sub>2</sub> medido  $> o < 2$  mmHg del PCO<sub>2</sub> esperado.

Se definen así las siguientes categorías:

- CAD leve: Bicarbonato arterial  $\geq 10$  mmol/L y  $< 15$  mmol/L
- CAD moderada: Bicarbonato arterial  $\geq 5$  mmol/L y  $< 10$  mmol/L
- CAD severa: Bicarbonato arterial  $< 5$  mmol/L

### **7.3.2. Criterios de exclusión**

- Ingreso al centro hospitalario con infusión de insulina ya iniciada. Puesto que no se cuenta con información sobre la concentración de insulina utilizada en centro de remisión donde el paciente recibió el manejo inicial y genera sesgo.
- Egreso del centro hospitalario previo a la resolución de la cetoacidosis.
- Información incompleta en la historia clínica que permita diligenciar las variables a estudio.

### **7.4. Estrategia de reclutamiento**

Los datos fueron recolectados de forma retrospectiva basados en los registros clínicos del paciente incluyendo: revisión de los encabezados de las historias clínicas y notas de identificación, horas y fechas, notas de ingreso, evoluciones y epicrisis, resultados de paraclínicos, órdenes médicas, y registros de enfermería.

La información fue recolectada en una ficha diseñada para tal fin. Luego se revisaron los datos faltantes o extremos, y se tabularon en una base de datos en Excel.

El seguimiento del paciente comenzó con el inicio de los líquidos endovenosos y terminó cuando se logró un valor de bicarbonato arterial  $\geq 15$  mmol/L. Luego se realizó seguimiento a las posibles complicaciones, estancia y mortalidad o egreso hospitalario.

Para la búsqueda de historias clínicas se usó el diagnóstico CIE10 registrado en la historia clínica. Los diagnósticos CIE10 fueron: Diabetes Mellitus Insulinodependiente (E10), Diabetes Mellitus asociada con desnutrición (E12), Otras diabetes Mellitus especificadas (E13), Diabetes Mellitus, no especificada (E14), Acidosis (E87.2).

## 8. DEFINICIÓN DE VARIABLES

**Tabla 2. Variables**

<b>Nombre de la Variable</b>	<b>Descripción de la Variable</b>	<b>Nivel de Medición</b>	<b>Valores</b>
Sexo	Sexo de nacimiento del paciente	Nominal	1: Femenino 2: Masculino
Peso	Masa del paciente medidas en Kilogramos	De razón	Peso completo en kilogramos
Talla	Estatura del paciente en metros	Continua	Talla del paciente en metros
Edad	Años cumplidos al momento de la cetoacidosis	De razón	Número de años cumplidos
Ingresó Remitido	Atención previa en otro centro hospitalario	Nominal	1: Si 2: No
Valoración Médica Previa	Valoración médica previa a ingreso a la institución	Nominal	1: Si 2: No
Debut	CAD como primera manifestación de la diabetes mellitus	Nominal	1: Si 2: No
Tiempo Prehospitalario	Duración en horas desde la primera manifestación de la CAD hasta el ingreso a la institución	De razón	Número de horas totales
Clasificación por HCO <sub>3</sub>	Clasificación de la CAD de acuerdo al valor del bicarbonato en los gases arteriales o venosos	Ordinal	1: Severa 2: Moderada 3: Leve
Clasificación por pH	Clasificación de la CAD de acuerdo al valor del pH en los gases arteriales o venosos	Ordinal	1: Severa 2: Moderada 3: Leve
Tiempo de estancia total	Número de días de estancia en hospitalización	De razón	Número de días completos del paciente en la institución.
Tiempo de estancia en UCIP	Número de días de estancia en la UCIP tanto intensivo como intermedio	De razón	Número de días completos del paciente en la unidad de cuidado intensivo o intermedio

Temperatura mínima	Temperatura corporal mínima medida durante la estancia en °C	Continua	Valor de la temperatura en grado centígrados
Temperatura máxima	Temperatura corporal máxima medida durante la estancia en °C	Continua	Valor de la temperatura en grado centígrados
Desencadenante	Etiología de la descompensación	Nominal	1: Debut 2: Alimentación 3: Infección 4: Quirúrgica 5: Omisión del tratamiento 6: No disponibilidad del tratamiento 7: Otro/desconocido
pH al ingreso	Valor del pH en los gases arteriales o venosos al ingreso	Continua	Logaritmo inverso de la concentración de hidrogeniones
Presión de CO2 al ingreso	Valor de la presión del dióxido de carbono en los gases arteriales o venosos al ingreso	Continua	Presión en mmHg del CO2 a nivel arterial o venoso
HCO3 al ingreso a la institución	Valor del bicarbonato en los gases arteriales o venosos al ingreso	Continua	Milimol por litro
Lactato al ingreso a la institución	Valor de lactato en los gases arteriales o venosos al ingreso	Continua	Milimol por litro
Base exceso al ingreso a la institución	Valor de la base exceso en los gases arteriales o venosos al ingreso	Continua	Milimol por litro
Diferencia de iones fuertes al ingreso a la institución	Diferencia entre los valores séricos de la suma del sodio y potasio menos el cloro obtenidos al ingreso	Continua	Miliequivalentes por litro
Anión GAP al ingreso a la institución	Diferencia entre los valores séricos de la suma del sodio y potasio menos el cloro más el bicarbonato en gases arteriales o venosos obtenidos al ingreso	Continua	Milimol por litro

Glucemia al ingreso a la institución	Valor de la glucosa en sangre obtenida al ingreso	Continua	Miligramos por decilitro
Sodio sérico al ingreso a la institución	Valor del sodio medido en sangre al ingreso	Continua	Miliequivalentes por litro
Potasio sérico al ingreso a la institución	Valor del potasio medido en sangre al ingreso	Continua	Miliequivalentes por litro
Cloro sérico al ingreso a la institución	Valor del cloro medido en sangre al ingreso	Continua	Miliequivalentes por litro
Osmolaridad al ingreso a la institución	Valor de la osmolaridad sérica al ingreso. Estima el efecto puro de la CAD sin tratamiento. $Osm = 2 (Na+K) + (Glucemia/18)$	Continua	Miliosmol por litro
Cetonuria al ingreso a la institución	Valor de las cetonas en orina al ingreso	Continua	Miligramos por decilitro
Tipo de líquido en la primera hora	Tipo de Cristaloide administrado en la primera hora de atención	Nominal	1: Lactato de Ringer 2: Solución salina normal
Tiempo de Insulina	Duración en horas de la insulina administrada por vía endovenosa	De razón	Número de horas cumplidas
Dosis de Insulina	Dosis de insulina por unidad de peso y tiempo	Continua	Relación de unidades internacionales por kilogramo por hora
Líquidos totales por peso	Dosis total de LEV por kilogramo de peso	Continua	Relación de mililitros por hora
Balance hídrico	Diferencia total entre líquidos administrados y eliminados	Continua	Mililitros
Gasto urinario promedio	Medida de la producción de orina por kilogramo de peso en unidad de tiempo (horas)	Continua	Relación de mililitros por kilogramo por hora
Muerte	Paciente fallece durante atención	Nominal	1: Si 2: No
Alteración neurológica al ingreso	Presencia de síntomas o signos de alteración neurológica durante el curso de la CAD	Nominal	1: Si 2: No

Cual síntoma o signo neurológico al ingreso a la institución	Tipo de hallazgo neurológico durante el curso de la CAD	Nominal	1: Somnolencia 2: Estupor 3: Coma 4: Agitación 5: Desorientación 6: Convulsión 7: Bajo sedación
Glasgow de ingreso a la institución	Valor de la escala de coma de Glasgow al ingreso	De razón	Valor de la escala entre 3 a 15
Se realizó TAC de cráneo	Toma de tomografía axial computarizada de cráneo durante la estancia	Nominal	1: Si 2: No
TAC de cráneo anormal	Hallazgos anormales en el TAC de cráneo	Nominal	1: Si 2: No
Se realizó RNM cerebral	Toma de resonancia cerebral magnética de cerebro durante la estancia	Nominal	1: Si 2: No
RNM Cerebral anormal	Hallazgos anormales en la RNM cerebral	Nominal	1: Si 2: No
Hallazgos de TAC de cráneo anormal	Tipo de hallazgo anormal en la tomografía axial computarizada de cráneo	Nominal	Descripción de la lesión según la lectura oficial
Hallazgos de RNM Cerebral Anormal	Tipo de hallazgo anormal en la resonancia nuclear magnética de cerebro	Nominal	Descripción de la lesión según la lectura oficial

## **9. CONTROL DE SEGOS**

Sesgos de selección y detección de los casos se controlaron utilizando criterios universales de inclusión y una búsqueda sensible de detección de casos por códigos CIE-10.

Se presenta un sesgo de información dado que los datos se obtienen a partir de terceros – información de segunda mano, para controlar este sesgo se decidió que al utilizar múltiples fuentes de información debe existir una estandarización en la recolección de los datos a través de un formato de recolección con variables claramente definidas, proceso fue guiado por el investigador principal y un investigador asociado que reviso al azar la veracidad de los datos consignados para evitar errores en la recolección de los datos.

Las definiciones operativas que se asignan a cada variable nos permiten evitar el sesgo de mala clasificación.

## **10. LIMITACIONES DEL ESTUDIO**

Las principales limitaciones del estudio obedecen a un sesgo de información ya descrito donde la información se obtiene de segunda mano, adicionalmente al no tener un cálculo de muestra dado que se tomó toda la casuística en un periodo de tiempo delimitado incluyendo todos los pacientes que cumplieran con los criterios de inclusión se compromete la validez externa del estudio, dado que la extrapolación de los resultados a la población general se ve limitada.

## **11. PLAN DE ANALISIS**

Se realizó un análisis descriptivo de las características de la población utilizando proporciones para las variables cualitativas y promedios para las variables cuantitativas. Cuando fue pertinente se reportaron medianas al igual que se crearon figuras y tablas para resumir información.

## **12. PRUEBA PILOTO**

Se realizó una prueba piloto en Julio de 2017 para determinar la pertinencia de cada una de las variables además del ensayo de la ficha de recolección en cada una de las instituciones, lo cual permitió establecer la viabilidad de su diligenciamiento.

### **13. CONSIDERACIONES ÉTICAS**

Este protocolo de investigación cumple con los requisitos que exigen las normas científicas, técnicas y administrativas para la investigación en salud, dictadas en la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud de Colombia, así mismo se acoge a los principios de la declaración de Helsinki para investigación en humanos.

Es una investigación SIN RIESGO, dado que no realizará experimentación ni otro tipo de intervención en los pacientes. Se mantendrá la confidencialidad de la historia clínica, supervisada por el comité de ética e investigación de cada centro acogiendo a los principios de No maleficencia, beneficencia, justicia y autonomía.

Fue presentada y aprobada por los comités de ética de cada institución donde dieron aval para la recolección de la información y la presentación de los resultados como parte del trabajo de investigación del estudiante de postgrado en cuidado intensivo pediátrico de la Universidad del Rosario.

## 14. RESULTADOS

De las instituciones participantes se recolectaron 391 pacientes que cumplieron los criterios de inclusión.

- **RESULTADOS EN RELACIÓN A CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS**

Se observa que el 67.5% de los pacientes provenían de la misma institución y solo un 32.5% ingresan remitidos a la UCIP desde otras instituciones o del domicilio; solo el 28.9% de los pacientes reciben valoración médica previa al ingreso. La mayoría de pacientes no recibieron terapia con insulina previa y la proporción de pacientes con CAD como primera manifestación de la diabetes mellitus se presentó en un 40% de la población con una relación de 1.5:1 de pacientes con diagnóstico previo de DM frente a pacientes con debut de CAD. (Tabla 3). En relación a la distribución por género la CAD se presenta con más frecuencia en mujeres que en hombres.

Respecto a la causa que lleva a descompensación se encuentra que la mayoría de pacientes corresponden a la CAD como primera manifestación de la diabetes mellitus, la infección que corresponde al 22% de los pacientes, en cuanto la omisión del tratamiento ocupa el 2do lugar seguida causas no claras al ingreso en el 15% de la población estudiada. (Tabla 3).

**Tabla 3.** Características sociodemográficas de los niños con cetoacidosis diabética en los hospitales de Colombia en el periodo de 2017 a 2018. (n=391).

<b>Variable</b>	<b>Característica</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
¿Ingresó remitido?	<b>Si</b>	127	32.5
	<b>No</b>	264	67.5
¿Hubo valoración médica previa?	<b>Si</b>	113	28.9
	<b>No</b>	278	71.1
¿Insulina antes del ingreso?	<b>Si</b>	63	16.1
	<b>No</b>	328	83.9
Presentación de la Diabetes	<b>Debut</b>	155	39.6
	<b>Conocido</b>	236	60.4
Sexo	<b>Femenino</b>	234	59.8
	<b>Masculino</b>	157	40.2
Clasificación por HCO <sub>3</sub>	<b>CAD Grave</b>	104	26.6
	<b>CAD Moderada</b>	160	40.9
	<b>CAD Leve</b>	103	26.3
	<b>Sin dato</b>	24	6.1
Clasificación por PH	<b>CAD Grave</b>	120	30.7
	<b>CAD Moderada</b>	100	25.6
	<b>CAD Leve</b>	171	43.7
Desencadenante de la CAD	<b>Debut</b>	136	34.8
	<b>Alimentación</b>	13	3.3
	<b>Infección</b>	86	22.0
	<b>Quirúrgica</b>	3	.8
	<b>Omisión del tratamiento</b>	82	21.0
	<b>No disponibilidad del tratamiento</b>	11	2.8
	<b>Otro/desconocido</b>	60	15.3

La duración desde el inicio de los síntomas hasta la atención prehospitalaria tuvo un promedio de 24 horas, con un rango intercuartílico entre 18 -72 horas para la mitad de los pacientes. (Tabla 4)

**Tabla 4.** Estadígrafos descriptivos de la atención prehospitalaria en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Rango Intercuartílico</b>		<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
Tiempo pre-hospitalario (horas)	391	24	18	72	2	252

- **RESULTADOS EN RELACIÓN A CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS Y PARACLÍNICAS**

Según la clasificación por pH de pacientes con CAD el 43.7% del total de la población estudiada presentó CAD LEVE, seguida por CAD GRAVE con un 30.7% y moderada de un 25.6%, diferentes son los porcentajes de presentación si la clasificación se realiza por el nivel de bicarbonato donde la mayoría de pacientes se clasificaron como MODERADA seguido por GRAVE. (Tabla 5).

**Tabla 5.** Distribución de frecuencias de las variables clínicas en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

<b>CAD</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Clasificación por HCO <sub>3</sub>	<b>Grave</b>	104	26.6
	<b>Moderada</b>	160	40.9
	<b>Leve</b>	103	26.3
	<b>Sin dato</b>	24	6.1
Clasificación por pH	<b>Grave</b>	120	30.7
	<b>Moderada</b>	100	25.6
	<b>Leve</b>	171	43.7

En relación a la edad el promedio el 50% de los pacientes se encontraban en un promedio de 12 años de edad con un rango intercuartílico entre 9-14 años, el peso y la talla presentan una heterogeneidad importante asociada al rango amplio de edades. (Tabla 6).

**Tabla 6.** Estadígrafos descriptivos de las variables antropométricas y edad en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Rango Intercuartílico</b>		<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
Edad (años)	391	12	9	14	0	17
Peso (Kg)	391	34	25	47	6	70
Talla (metros)	391	1.43	1.30	1.55	.73	1.77

En relación a la gasimetría arterial o venosa el pH de ingreso el promedio fue un pH de 7.19, agrupándose en un rango intercuartílico entre 7.08 y 7.26, respecto al valor del bicarbonato la mitad de los pacientes presentaron un valor por debajo de 7.3, el 50% central se agrupo entre 4.8 a 10.7 y ninguno de los pacientes estuvo por encima de 18.7 con un mínimo de 1.3. (Tabla 7).

El 50% de los pacientes registró una base exceso por debajo de -19 agrupándose entre valores de -23 a -15 donde el más frecuente fue -17, el lactato se mantuvo por debajo de 1.8 en la mitad de los pacientes, el 50% de los pacientes se agrupó entre 1.13 a 2.8 y alcanzó valores máximos de 9.3. (Tabla 7).

El promedio en gasimetría del CO<sub>2</sub> fue de 19.4 un valor esperado dada la respuesta compensatoria respiratoria, la diferencia de iones fuertes en promedio fue de 33.8 con una desviación estándar de 7.8 y un anión GAP con promedio de 26 valor elevado y esperado en CAD. (Tabla 8)

**Tablas 7 y 8.** Estadígrafos descriptivos de los valores de los gases arteriales o venosos en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Rango Intercuartílico</b>		<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
pH al Ingreso	391	7.19	7.08	7.26	6.28	7.51
HCO <sub>3</sub> al Ingreso	391	7.3	4.8	10.7	1.3	18.7
BE al Ingreso	391	-19.0	-23.0	-15.0	-30.7	16.7
Lactato al Ingreso	391	1.80	1.13	2.80	.50	9.30

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>x</b>	<b>SD</b>
PCO <sub>2</sub> al Ingreso	391	19.4	7.0
DIFa al Ingreso	391	33.8	7.8
Anión Gap al Ingreso	391	26.0	8.4

En relación a los niveles de glucosa en sangre se encontró un promedio de 495 mg/dl con un rango intercuartílico en el 50% de los pacientes que se ubica entre 367 – 604 mg/dl, el máximo valor fue de 1000mg/dl y el mínimo de 50mg/dl con una marcada variabilidad. (Tabla 9).

El sodio sérico estuvo por encima de 132mEq/L en el 75% de los pacientes a partir de este punto se agrupó entre 140 a 166mEq/L, respecto al potasio sérico se encuentra que 3/4 de los pacientes cursaron con valores por encima de 3.8 mEq/L, la mitad presentó valores por encima de 4.3 mEq/L y valor más usual fue de 4.2 mEq/L con un rango amplio de 6.6

mEq/L. La mitad de los pacientes tuvo un cloro por encima de 106 mEq/L, donde el 50% central se agrupo entre  $\approx 100$  a 113 mEq/L ninguno presentó un valor por debajo de 83 o encima de 138 mEq/L. (Tabla 9).

La osmolaridad sérica para el 75% de los pacientes estuvo por encima de  $\approx 299$ mOsm/L, la mitad estuvo por encima de 307mOsm/L y  $\frac{3}{4}$  llegaron hasta  $\approx 317$ mOsm/L, ninguno supero una osmolaridad mayor a 377mOsm/L con una mínima de 274mOsm/L. (Tabla 12).

Respecto a la cetonuria se encuentra que en el 25% de los pacientes tuvo un valor entre 15 a 150 a partir de este punto todos los pacientes registraron cetonuria  $\geq 150$ mg/dl. (Tabla 9).

**Tabla 9.** Estadígrafos descriptivos de los valores de laboratorio en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

<b>Variable</b>	<b>n</b>	<b>Media</b>	<b>Rango Intercuartilico</b>		<b>Min.</b>	<b>Max.</b>
<b>Glucemia al Ingreso (mg/dL)</b>	391	495	367	604	50	1000
<b>Sodio Sérico al Ingreso</b>	391	136	132	140	120	166
<b>Potasio Sérico al Ingreso</b>	391	4.3	3.8	4.9	1.7	8.3
<b>Cloro Sérico al Ingreso</b>	391	106.0	100.3	113.0	83.0	138.2
<b>Osmolaridad al Ingreso</b>	391	307.4	298.7	316.7	273.9	376.4
<b>Cetonuria al Ingreso</b>	391	150	150	150	15	150

- **RESULTADOS EN RELACION AL TRATAMIENTO REALIZADO**

El cristaloiide de elección fue la solución salina normal durante la primera hora de tratamiento usada en el 61.9% de los pacientes. La relación en el uso de solución salina vs Lactato de ringer es de 1.6:1. (Tabla 10)

**Tabla 10.** *Distribución de frecuencias del tipo de cristaloiide administrado a los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.*

<b>Tipo de Líquido en la primera hora</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Lactato de Ringer	149	38.1
Solución Salina Normal	242	61.9

La duración de la infusión de insulina tuvo un promedio de 22 horas en donde el 50% de los pacientes se agruparon en un rango entre 13 a 32 horas; como mínimo requirieron 2 horas de insulina y la mayor duración fue de 17 días y medio. El 75% de los pacientes requirió una dosis por encima de 0.06 UI/Kg/hora, la dosis promedio de infusión fue de 0.06 UI/Kg/. (Tabla 11).

El promedio de administración de líquidos hasta lograr normalizar pH o bicarbonato fue de 151ml/Kg con un rango entre 98 – 230 ml/kg con una amplia heterogeneidad. El gasto urinario estuvo por encima de 2.5ml/Kg/h para el 75% de los pacientes, el 50% central presentó valores entre 2 a 4.4 ml/Kg/h y la mitad estuvo por encima de 3.1ml/Kg/h. (Tabla 11).

**Tabla 11.** Estadígrafos descriptivos del tratamiento recibido en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

<i>Variable</i>	<i>n</i>	<i>Media</i>	<i>Rango Intercuartilico</i>		<i>Min.</i>	<i>Max.</i>
<b>Tiempo de Insulina (Horas)</b>	391	22	13	32	2	419
<b>Unidades de Insulina desde el ingreso (UI/Kg)</b>	391	0.06	0.04	0.09	0.00	0.26
<b>Líquidos totales hasta lograr PH 7,3 o HCO<sub>3</sub> 15 (ml/Kg)</b>	391	151.2	98.2	230.6	15.6	1901.2
<b>Balance Hídrico (ml)</b>	391	2356	1160	4055	-358	92713
<b>Gasto Urinario (ml/kg/hora)</b>	391	3.1	2.0	4.4	.0	24.1

- **RESULTADOS EN RELACIÓN A COMPROMISO NEUROLÓGICO**

En relación a la condición neurológica evaluada con la escala de Glasgow se encontró que el promedio de Glasgow fue de 14 con desviación estándar de 1.

El 82.9 % de la población no presentó ningún síntoma o signo neurológico al ingreso, respecto a los pacientes que cursaron con alguna alteración neurológica la más usual fue la alteración del estado de conciencia con somnolencia presentada en más del 76.1 % de los casos, seguida por el estupor en ≈ 11.9% de la población estudiada; 2 pacientes

presentaron estado de coma, solo un paciente presentó un evento convulsivo y en dos pacientes no se pudo realizar valoración neurológica por estar bajo efecto de sedación. (Tabla 12).

**Tabla 12.** Distribución de frecuencias de la alteración y tipos de hallazgos neurológicos en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética 2017 a 2018.

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>¿Síntoma/signo neurológico al ingreso?</b>	<b>Si</b>	67	17.1
	<b>No</b>	324	82.9
<b>¿Cuál síntoma/signo neurológico al ingreso?</b>	<b>Somnolencia</b>	51	76.1
	<b>Estupor</b>	8	11.9
	<b>Coma</b>	2	3.0
	<b>Agitación</b>	1	1.5
	<b>Desorientación</b>	2	3.0
	<b>Convulsión</b>	1	1.5
	<b>Bajo Sedación</b>	2	3.0

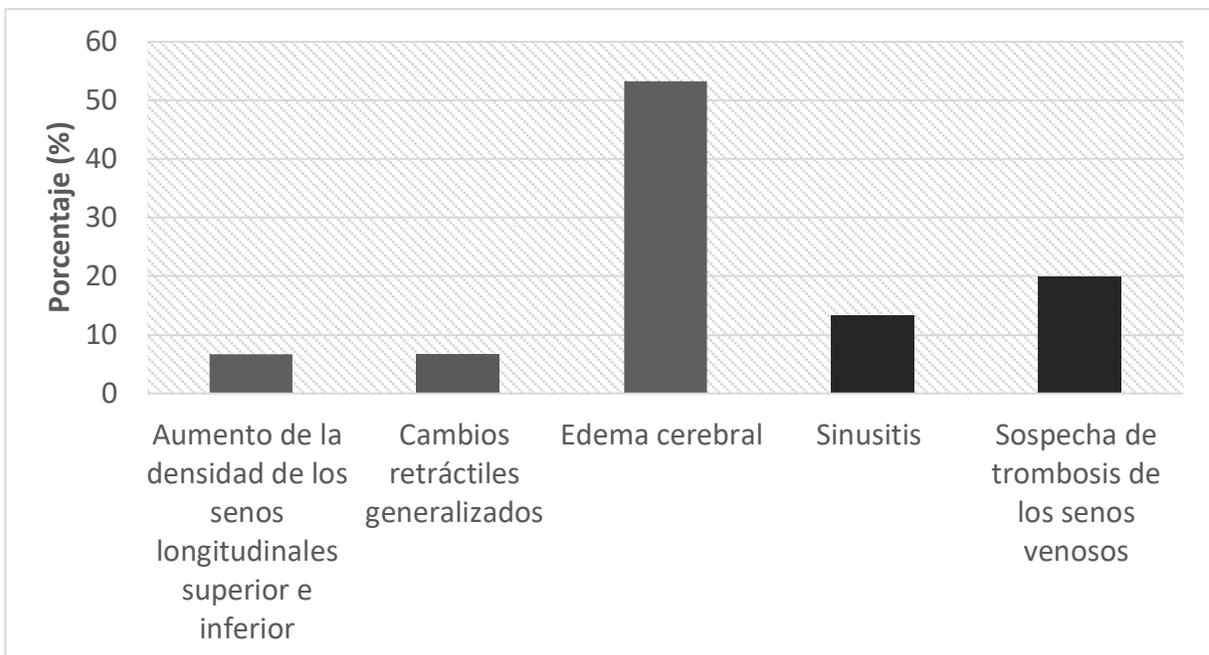
En relación a imágenes diagnósticas estas se realizaron a 40 pacientes (10% de la población total del estudio) en la modalidad de Tomografía axial computada (TAC) de cráneo, de los 40 pacientes a los que se les realizó el estudio en 62.5% se observaron anomalías, la más prevalente fue el edema cerebral que se presentó en 8 de 15 pacientes seguida por la sospecha de trombosis de los senos venosos (3/15). Otros

hallazgos fueron sinusitis (2/15) y cambios retráctiles generalizados en probable relación a la enfermedad de base (1/15). (Tabla 13) (Fig. 1)

**Tabla 13.** Distribución de frecuencias de la toma y alteraciones en el TAC de cráneo simple en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

<b>Variable</b>	<b>Categoría</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Se realizó TAC Cráneo Simple</b>	<b>Si</b>	40	10.2
	<b>No</b>	351	89.8
<b>¿TAC Cráneo simple anormal?</b>	<b>Si</b>	15	37.5
	<b>No</b>	25	62.5

**Figura 1.** Distribución de frecuencias relativas de los hallazgos anormales en la TAC de cráneo simple en los pacientes menores de 18 años entre 2017 a 2018.



La resonancia nuclear magnética fue realizada solo en 3 pacientes (menos del 1%) en donde fueron sometidos a la realización de resonancia nuclear magnética (RNM) cerebral y en estos 2 presentaron hallazgos anormales que fueron compatibles con

desmielinización de origen metabólico y trombosis del seno longitudinal superior asociado a lesión hipóxico-isquémicas. (Tabla 14).

**Tabla 14.** Distribución de frecuencias de la toma y alteraciones en la RNM cerebral en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

<i>Variable</i>	<i>Categoría</i>	<i>n</i>	<i>%</i>
<b>Se realizó RNM Cerebral</b>	<b>Si</b>	3	0.8
	<b>No</b>	388	99.2
<b>¿RMN cerebral anormal?</b>	<b>Si</b>	2	66.7
	<b>No</b>	1	33.3

- **RESULTADOS EN RELACIÓN A COMPLICACIONES**

En relación a la mortalidad se presentaron 2 casos, un caso en relación a CADG Grave y el otro caso respecto a CAD Moderada, en cuanto a los hallazgos neurológicos se evidencia una mayor proporción de alteraciones en los pacientes con CAD GRAVE donde 33.7% de los pacientes con esta clasificación presentó síntomas o signos neurológicos en comparación con solo el 6.8% de los pacientes que presentaron síntomas neurológicos y cursaron con CAD leve, el descenso de la prevalencia de alteraciones neurológicas es secuencial de mayor a menor en CAD severa, moderada y leve respectivamente. (Tabla 15).

**Tabla 15.** Distribución de frecuencias de las complicaciones de acuerdo a la Gravedad de la CAD en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

Variable		Clasificación por HCO3					
		Grave		Moderada		Leve	
		n	%	n	%	n	%
Muerte	Si	1	1.0%	1	.6%	0	0.0%
	No	103	99.0%	159	99.4%	103	100.0%
¿Síntoma/signo neurológico al ingreso?	Si	35	33.7%	24	15.0%	7	6.8%
	No	69	66.3%	136	85.0%	96	93.2%

En relación a complicaciones neurológicas entre pacientes debutantes vs conocidos se observa un promedio similar de casos, las 2 muertes presentadas una se ubico en un caso debut vs el otro fallecimiento en un diabético conocido. (Tabla 16).

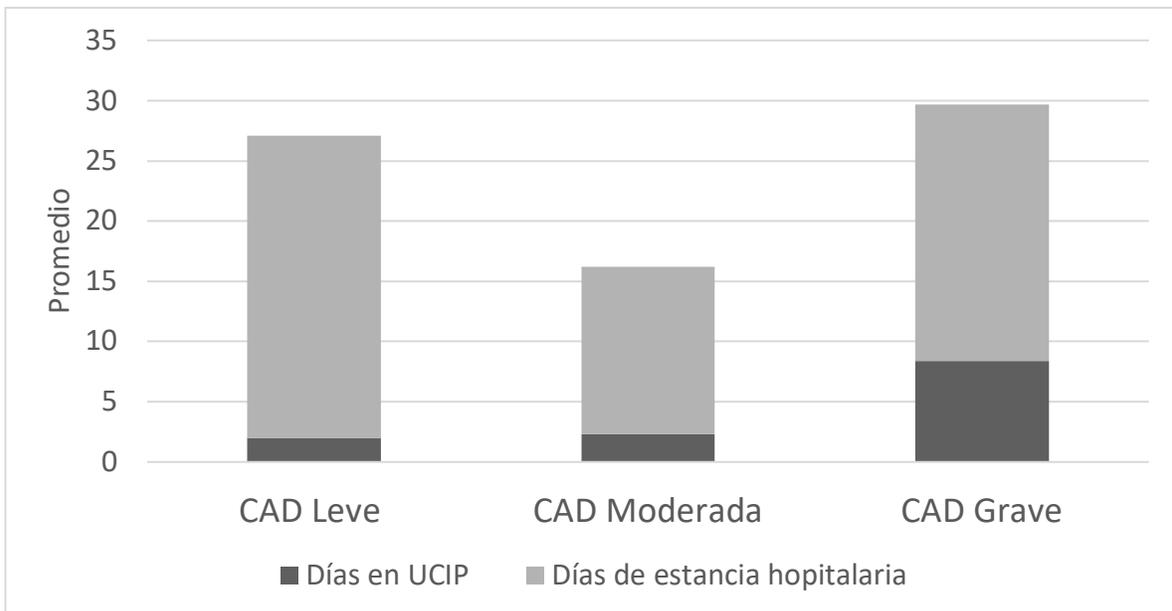
**Tabla 16.** Distribución de Frecuencias de las complicaciones de la CAD de acuerdo al debut de la Diabetes Mellitus en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.

Variable		Diabetes Mellitus			
		Debut		Conocido	
		n	%	n	%
¿Síntoma/signo neurológico al ingreso?	Si	31	20.0%	36	15.3%
	No	124	80.0%	200	84.7%
Muerte	Si	1	0.6%	1	0.4%
	No	154	99.4%	235	99.6%

- **RESULTADOS EN RELACION A ESTANCIA HOSPITALARIA**

En relación a la estancia hospitalaria en los casos de CAD grave la estancia fue mayor en la unidad de cuidado intensivo con un promedio de estancia de 8 días, en comparación con 2.36 días en casos de CAD moderada y 2.03 en casos leves. La estancia total en la institución mostró un cambio en la tendencia en la cual la CAD leve mostró un promedio de 25 días en comparación con 21 días para CAD severa y 13 días para CAD moderada. (Figura 2).

**Figura 2.** *Distribución de la frecuencia relativa de estancia en UCIP y hospitalaria de acuerdo a la severidad de la CAD en los pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética entre 2017 a 2018.*



## 15. DISCUSION

Los datos obtenidos del estudio nos permiten ver que en la población estudio si la clasificación de la CAD se hace de acuerdo al valor del PH se presentan más casos de cetoacidosis leve seguidos por cetoacidosis severa y por último moderada, sin embargo en relación al bicarbonato la frecuencia de presentación cambia de manera importante encontrándose una mayor frecuencia de cetoacidosis moderada y una frecuencia similar en los casos de cetoacidosis leve y severa, cuando se busca clasificar la CAD y definimos la acidosis metabólica y su severidad de acuerdo al bicarbonato estamos mostrando exclusivamente un trastorno metabólica, si por el contrario es el pH el valor que utilizamos éste puede ser modificado por la PaCO<sub>2</sub> es decir influenciado por los cambios fisiológicos que buscan compensar la alteración metabólica y adicionalmente tarda mucho menos que el bicarbonato en normalizar su valor, si ponemos estos hallazgos en el ámbito del tratamiento este pudiera no ser el adecuado si utilizamos el PH sanguíneo para clasificar la severidad y definir el momento de resolución de la CAD, por tal motivo los resultados del estudio podrían sugerir que el valor para definir la severidad de la CAD en leve, moderado y severo sea de mayor utilidad el nivel de bicarbonato sanguíneo menor o igual a 15, 10 y 5 mmol/L respectivamente, ahora bien los criterios para definir la resolución del trastorno metabólico de la CAD orientan a que el clínico utilice un bicarbonato sanguíneo  $\geq 15$  mmol/L y pH sanguíneo  $\geq 7,3$ .

Al contrastar los resultados del estudio con los resultados en la literatura médica, en los estudios revisados en población colombiana este es el primer estudio que muestra las

diferencias existentes entre la clasificación de CAD por pH vs Bicarbonato de la cetoacidosis y corresponde a las primeras mediciones realizadas en el ámbito colombiano, ahora bien en el estudio de Ballesteros et al (4) en población antioqueña mostró una frecuencia similar entre casos debut vs en pacientes diabéticos conocidos y la relación se mantuvo similar en frecuencia entre estos dos grupos, nuestro estudio muestra una mayor frecuencia de casos de CAD en pacientes conocidos teniendo un numero mucho mayor de muestra, lo que orienta a los tomadores de decisiones durante el manejo a identificar los casos con mayor precisión, estos resultados como lo sugerimos más adelante podrían ser útiles también en el momento de la generación de los protocolos de manejo de CAD entendiendo la condición metabólica y su tendencia en la población pediátrica, teniendo la precaución que se analizó una población de estudio y no una muestra.

En relación a la causa de la descompensación de la CAD los resultados de la población estudiada muestran que un importante porcentaje de los pacientes (34.8%) presentan el debut de la diabetes mellitus como desencadenante de la CAD, resultado que es importante en el contexto de la identificación temprana de síntomas sugestivos de la diabetes en la población pediátrica que usualmente se solapan con síntomas gastrointestinales que sugieren procesos infecciosos como primera aproximación diagnóstica y que en nuestra práctica clínica dilatarían el inicio de la terapia farmacológica para la CAD, estos resultados también son similares a los encontrados en el estudio de Ballesteros et al (4), en base a estos resultados se hace énfasis en la importancia de

realizar glucometría de manera temprana para la identificación de los pacientes pediátricos con síntomas no claros o asociados a cuadros de deshidratación y síntomas gastrointestinales.

Toma relevancia durante el análisis el hecho de encontrar la omisión del tratamiento en los pacientes diabéticos conocidos en un 21% (82 pacientes), esto refleja pobre adherencia y en este aspecto nuestro estudio muestra un resultado que en estudios posteriores permitiría identificar las causas de la omisión del tratamiento lo que implica riesgos clínicos para el paciente y adicionalmente aumento en los costos de tratamiento para nuestro sistema de salud.

Entre los resultados bioquímicos los rangos de electrolitos de ingreso esperados se encuentran entre los valores normales excepto por la concentración de cloro donde se observa un importante población con hipercloremia, que estaría reflejando el daño a nivel de la membrana celular, condición que se puede asociar también al uso con mas frecuencia de solución salina normal que de lactato de ringer también observado en los resultados y dadas las recomendaciones de las guías actuales del manejo de la CAD (8), este hallazgo sugeriría que para el manejo de líquidos en el cuadro agudo se debería evaluar el nivel de cloro de manera rutinaria al ingreso para definir el tipo de solución a usar para evitar la hipercloremia y de esta manera limitar el disbalance en las membranas celulares y el intercambio de iones sin discriminar por gravedad de la CAD.

Sobre las complicaciones, en la literatura mundial se considera que las complicaciones secundarias a la CAD son principalmente producidas por un inadecuado tratamiento (10 - 16), es por esta razón que la recomendación de las guías de manejo sugiera limitar el descenso muy rápido de la osmolaridad sérica y de la glicemia para evitar el edema cerebral (5). Sin embargo, la evidencia actual que demuestre una relación clara entre estas alteraciones y las complicaciones de la CAD es muy pobre, sin embargo se puede inferir que una terapia inadecuada puede empeorar y perpetuar la lesión celular que se generó con las agresiones bioquímicas, sin embargo no es la causa de base. Ahora bien, los resultados del estudio no muestran diferencias marcadas entre las complicaciones neurológicas y la mortalidad entre pacientes diabéticos conocidos vs debut lo que podría llegar a permitir considerar que ambos pacientes podrían tener un riesgo similar de presentarlas, con estos resultados se podría considerar que el seguimiento neurológico y los signos de deterioro del sistema nervioso central debieran ser vigilados y monitorizados de manera estricta durante el manejo de los pacientes para de esta manera identificar y limitar el riesgo de complicaciones neurológicas.

Llama la atención los resultados en relación al compromiso neurológico, si bien un 17% de los pacientes presentó un síntoma o signo neurológico al ingreso, solo el 10% de los pacientes fueron llevados a la realización de una tomografía cerebral, si los síntomas neurológicos son la expresión de cambios fisiológicos en la cetoacidosis las células de estos pacientes estuvieron mas tiempo en contacto con los agresores que en este caso serían los hidrogeniones, la isquemia y el compromiso oxidativo secundario que se produce (35-38), si estas noxas son prolongadas en el tiempo el riesgo que los pacientes

sufran una lesión irreversible es mas alta y empeoraría el pronóstico clínico por lo que se plantea de acuerdo a los resultados de esta población que de acuerdo a la condición metabólica de ingreso una neuroimagen sea pudiera ser realizada en pacientes que por el tiempo de evolución, síntomas neurológicos y reporte de paraclínicos muestren mayor riesgo de deterioro neurológico, ahora hay que tener en cuenta que influirá también de manera significativa que aunque la lesión pueda ser reversible si el tratamiento es inadecuado este puede contribuir a generar mas daño que lograr la resolución del cuadro.

En relación a la estancia hospitalaria en la población estudiada se identificó que esta es mayor en los pacientes diabéticos en debut y que la condición de cetoacidosis grave genera mayor estancia en la unidad de cuidado intensivo, aunque los resultados son esperados, se considera importante dejar planteada la importancia de la sospecha diagnóstica de CAD, de esta manera la progresión de la condición podría ser menor y disminuiría la estancia intrahospitalaria con una mayor respuesta al tratamiento y evitaría complicaciones.

## 16. CONCLUSIONES

Los resultados del estudio muestran que en la población estudiada la CAD tiene un nivel diferente de severidad de acuerdo a la variable utilizada para clasificarla sea PH o bicarbonato, utilizar los valores de bicarbonato permitiría clasificar bioquímicamente de manera mas específica el trastorno. Se considera entonces que se podría utilizar de manera rutinaria el bicarbonato para clasificar la severidad de la CAD aunque para estandarizar este valor se requerirá una muestra aleatorizado y un diseño prospectivo que confirme los resultados obtenidos en este estudio.

En relación a complicaciones en el estudio se presentan con mayor frecuencia en los pacientes con cetoacidosis grave sin embargo no hay diferencias marcadas con los pacientes diabéticos conocidos y los pacientes en debut, lo que hace considerar que el riesgo es el mismo en presentar CAD y plantea no subestimar la tolerancia a los cambios metabólicos del paciente diabético conocido y buscar identificar tempranamente al paciente con sospecha de debut de diabetes mellitus.

La estancia hospitalaria en los pacientes con CAD en debut es mayor que la de los diabéticos conocidos y la cetoacidosis severa es un factor determinante para la estancia mas prolongada en las unidades de cuidado intensivo, estos hallazgos reflejan el comportamiento fisiológico y el daño tisular previamente revisado y mencionado en el marco teórico, los resultados de nuestro estudio podrían ser relevantes para realizar una

comparación entre ambos grupos y evaluar las causas metabólicas que generan mayor estancia hospitalaria.

Los datos recolectados en este estudio y los resultados presentados permiten observar cambios bioquímicos y metabólicos que podrían contribuir en la generación de protocolos de tratamiento diferenciales de acuerdo a las características fisiológicas, metabólicas y bioquímicas de los pacientes.

Es por estos hallazgos junto con resultados similares de la literatura en relación a complicaciones y cambios metabólicos agudos que se considera plantear la estandarización en la clasificación de la CAD en base al bicarbonato para lograr una aproximación diagnóstica más eficiente y cercana a la condición metabólica de los pacientes, teniendo en cuenta las características de la población colombiana y aunque tenemos claridad meridiana que los datos deben ser aleatorizados para tener resultados confiables, este estudio permite iniciar un acercamiento hacia un diagnóstico más específico y útil de la CAD, realizar estudios clínicos analíticos adicionales y esperamos poder validar nuestros resultados en otros centros con estudios de tipo prospectivo.

## 17. ADMINISTRACION DEL PROYECTO

### 17.1. CRONOGRAMA

*Tabla 18. Cronograma*

MES	1	2	3	4	5	6	7	8 - 9	10	11 - 18	19	20	21
Planteamiento de la investigación	X	X											
Búsqueda de la literatura			X	X	X								
Desarrollo del protocolo						X	X						
Sometimiento del protocolo a los directivos								X					
Sometimiento del protocolo a los comités de ética									X				
Recolección de datos										X			
Análisis y redacción de resultados											X		
Corrección del documento final												X	
<b>Entrega del documento final</b>													X

## 17.2. PRESUPUESTO

**Tabla 19.** Presupuesto General

RUBROS	FINANCIADO POR LA FUCS		FINANCIADO POR UNAL		TOTAL
	Desembolsable	No Desembolsable	Desembolsable	No Desembolsable	
PERSONAL		\$ 7,200,000		\$ 9,000,000	\$ 16,200,000
OTRO PERSONAL		\$ -		0	\$ -
EQUIPOS		\$ -		0	\$ -
EQUIPOS DE USO PROPIO *		\$ 1,250,000		\$ 1,250,000	\$ 2,500,000
SOFTWARE		0		0	\$ -
MATERIALES		0		0	\$ -
VIAJES **					\$ -
SALIDAS DE CAMPO		0		0	\$ -
SERVICIOS TECNICOS		0		0	\$ -
CAPACITACIÓN		0		0	\$ -
MATERIAL BIBLIOGRAFICO		0		0	\$ -
PUBLICACIONES Y PATENTES		0		0	\$ -
<b>TOTAL</b>	\$ -	\$ 8,450,000	\$ -	\$ 10,250,000	<b>\$ 18,700,000</b>

\*Corresponde al 10 % del valor total del equipo (año)

\*\*Este rubro será evaluado una vez se obtengan productos de difusión.

**Tabla 20. Presupuesto detallado**

Personal				Recursos					
Nombre	Formación Académica	Función dentro del proyecto	Dedicación Hora/Semana	Financiado por FUCS		Financiado por contrapartida	Valor mensual	Numero de meses	Total
				Desembolsable	No Desembolsable				
Pablo Vásquez Hoyos	Intensivista Pediatra, Epidemiólogo Clínico	Asesor temático y metodológico, líder HSJ	6	0	\$ 4,500,000	\$ 9,000,000	\$ 750,000	18	\$ 13,500,000
Tomas Díaz Angarita	Pediatra	Líder HIUSJ	3	0	\$ 2,700,000	0	\$ 150,000	18	\$ 2,700,000
Leonardo Valero	Pediatra intensivista	Líder HOMI	10	0	0	0	0	18	0
<b>Marleny Lara Bernal</b>	<b>Pediatra, Residente Cuidado Intensivo Pediátrico</b>	<b>Estudiante subespecialidad Líder Clínica infantil Colsubsidio</b>	10	0	0	0	0	18	0
Susan Martínez	Médico, residente de pediatría	Estudiante especialidad	10	0	0	0	0	18	0
<b>TOTAL</b>			<b>39</b>	<b>0</b>	<b>\$ 7,200,000</b>	<b>\$ 9,000,000</b>	<b>\$ 900,000</b>	<b>90</b>	<b>\$ 16,200,000</b>
<b>Equipos de uso propio (No desembolsable)</b>				<b>Recursos</b>					
Nombre		Justificación		Valor Estimado					
Computadores portátiles		Recolección y tabulación		\$ 2,500,000					
<b>TOTAL</b>				<b>\$ 2,500,000</b>					

## 18. BIBLIOGRAFÍA

1. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016(1):CD011281.
2. Federation ID. IDF Diabetes Atlas: International Diabetes Federation; 2015. Available from: <http://www.diabetesatlas.org/>.
3. Tamayo DC. Descripción de la epidemiología actual. Observatorio de Diabetes de Colombia [Internet]. 2013:[1-11 pp.]. Available from: [http://www.odc.org.co/files/Diabetes en Colombia descripcion de la epidemiologia actual.pdf](http://www.odc.org.co/files/Diabetes%20en%20Colombia%20descripcion%20de%20la%20epidemiologia%20actual.pdf).
4. Ballesteros Calderón AL, Meneses Muñoz AP, Ríos Patiño D, Flórez Gómez ID, Quevedo Vélez A. Características epidemiológicas y clínicas y hallazgos de laboratorio de los niños menores de 15 años con cetoacidosis diabética atendidos en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia, entre enero de 2001 y diciembre de 2010. *Iatreia.* 2013;26(3):278-90.
5. Alzate Flórez JA, Alzate Ramos SA, Castaño Castrillón JJ, Gonzalez Cuartas J, Herrera Bustamante M, Herrera Muñoz V, et al. Morbimortalidad de los pacientes con cetoacidosis diabética que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos pediátricos del Hospital Infantil Universitario de la Cruz Roja, Rafael Henao Toro, de la ciudad de Manizales (Colombia), 2004-2010. *Archivos de medicina (Manizales).* 2012;12(2):168-77.
6. 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):688-92.
7. Kordonouri O, Klingensmith G, Knip M, Holl RW, Aanstoot HJ, Menon PS, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Other complications and diabetes-associated conditions in children and adolescents. *Pediatr Diabetes.* 2014;15 Suppl 20:270-8.
8. Zucchini S, Scaramuzza AE, Bonfanti R, Buono P, Cardella F, Cauvin V, et al. A Multicenter Retrospective Survey regarding Diabetic Ketoacidosis Management in Italian Children with Type 1 Diabetes. *J Diabetes Res.* 2016;2016:5719470.
9. Dhatriya KK, Nunney I, Higgins K, Sampson MJ, Iceton G. National survey of the management of Diabetic Ketoacidosis (DKA) in the UK in 2014. *Diabet Med.* 2016;33(2):252-60.

10. Xu Y, Bai J, Wang G, Zhong S, Su X, Huang Z, et al. Clinical profile of diabetic ketoacidosis in tertiary hospitals in China: a multicentre, clinic-based study. *Diabet Med.* 2016;33(2):261-8.
11. Levin DL. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(3):320-9.
12. Arieff AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas: effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits (J. Clin. Invest. 52:571-583, 1973). *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(9):1776-88.
13. Kennedy A, C., Linton AL, Luke RG, Renfrew S, Dinwoodie A. The Pathogenesis and Prevention of Cerebral Dysfunction During Dialysis. *Lancet.* 1964;1(7337):790-3.
14. Prockop LD. Hyperglycemia, polyol accumulation, and increased intracranial pressure. *Arch Neurol.* 1971;25(2):126-40.
15. Harris GD, Fiordalisi I, Finberg L. Safe management of diabetic ketoacidemia. *J Pediatr.* 1988;113(1 Pt 1):65-8.
16. 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):541-6.
17. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1985;312(18):1147-51.
18. Hoffman WH, Steinhart CM, el Gammal T, Steele S, Cuadrado AR, Morse PK. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 1988;9(4):733-9.
19. Sperling MA. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: an underestimated complication? *Pediatr Diabetes.* 2006;7(2):73-4.
20. Yuen N, Anderson SE, Glaser N, Tancredi DJ, O'Donnell ME. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 2008;57(10):2588-94.
21. Whalen MJ. Cerebrovascular autoregulation in diabetic ketoacidosis: time to go with the (microvascular cerebral blood) flow! *Pediatr Crit Care Med.* 2014;15(8):779-80.
22. Hoffman WH, Stamatovic SM, Andjelkovic AV. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res.* 2009;1254:138-48.

23. Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS, Chiu H, Pihoker C, Bradford H, et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med*. 2010;11(3):332-8.
24. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes*. 2009;10(8):534-41.
25. Glaser NS, Tancredi DJ, Marcin JP, Caltagirone R, Lee Y, Murphy C, et al. Cerebral hyperemia measured with near infrared spectroscopy during treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr*. 2013;163(4):1111-6.
26. Hoffman WH, Siedlak SL, Wang Y, Castellani RJ, Smith MA. Oxidative damage is present in the fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res*. 2011;1369:194-202.
27. Dekker TJ, Janson JA, Hoorn EJ, Sijpkens YW. [Fatal cerebral oedema during the treatment of diabetic ketoacidosis in an adult male]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. 2017;161(0):D734.
28. Glaser NS, Ghetti S, Casper TC, Dean JM, Kuppermann N, Group PECARNPDFS. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(6):435-46.
29. 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):2002-9.
30. Bureau MA, Bégin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr*. 1980;96(6):968-73.
31. Durward A, Ferguson LP, Taylor D, Murdoch IA, Tibby SM. The temporal relationship between glucose-corrected serum sodium and neurological status in severe diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2011;96(1):50-7.
32. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child*. 1999;81(4):318-23.
33. Rosenbloom AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1990;13(1):22-33.
34. Karvonen M, Viik-Kajander M, Moltchanova E, Libman I, LaPorte R, Tuomilehto J. Incidence of childhood type 1 diabetes worldwide. Diabetes Mondiale (DiaMond) Project Group. *Diabetes Care*. 2000;23(10):1516-26.

35. Harjutsalo V, Sund R, Knip M, Groop PH. Incidence of type 1 diabetes in Finland. *Jama*. 2013;310(4):427-8.
36. Svensson J, Cerqueira C, Kjærsgaard P, Lyngsøe L, Hertel NT, Madsen M, et al. Danish Registry of Childhood and Adolescent Diabetes. *Clin Epidemiol*. 2016;8:679-83.
37. 11. Children and Adolescents (Standards of Medical Care in Diabetes—2016). *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement 1):S86-S93.
38. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycaemia. Geneva: World Health Organization; 2006. Available from: [http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis\\_diabetes2006/en/](http://www.who.int/diabetes/publications/diagnosis_diabetes2006/en/).
39. 2. Classification and Diagnosis of Diabetes (Standards of Medical Care in Diabetes—2016). *Diabetes Care*. 2016;39(Supplement 1):S13-S22.
40. Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Petitti DB, Pihoker C, Rodriguez B, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics*. 2008;121(5):e1258-66.
41. Gale EA. Dying of diabetes. *Lancet*. 2006;368(9548):1626-8.
42. Hekkala A, Reunanen A, Koski M, Knip M, Veijola R, Register FPD. Age-related differences in the frequency of ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1500-2.
43. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ*. 2011;343:d4092.
44. de Vries L, Oren L, Lazar L, Lebenthal Y, Shalitin S, Phillip M. Factors associated with diabetic ketoacidosis at onset of Type 1 diabetes in children and adolescents. *Diabet Med*. 2013;30(11):1360-6.
45. Rewers A, Chase HP, Mackenzie T, Walravens P, Roback M, Rewers M, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002;287(19):2511-8.
46. Curtis JR, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1591-6.
47. Wolfsdorf JL, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:154-79.

48. Corwell B, Knight B, Olivieri L, Willis GC. Current diagnosis and treatment of hyperglycemic emergencies. *Emerg Med Clin North Am.* 2014;32(2):437-52.
49. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, et al. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2004;89(2):188-94.
50. Chase HP, Garg SK, Jelley DH. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev.* 1990;11(10):297-304.
51. Rosival V. Pathophysiology of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med.* 2015;32(11):1527.
52. Botham KM, Mayes PA, Bender DA. Bioenergética y el metabolismo de carbohidratos y lípidos. In: de León Fraga J, editor. *HARPER Bioquímica Ilustrada.* 28a ed. Mexico: Mc Graw Hill; 2010. p. 92-224.
53. Komatsu M, Takei M, Ishii H, Sato Y. Glucose-stimulated insulin secretion: A newer perspective. *J Diabetes Investig.* 2013;4(6):511-6.
54. Leney SE, Tavaré JM. The molecular basis of insulin-stimulated glucose uptake: signalling, trafficking and potential drug targets. *J Endocrinol.* 2009;203(1):1-18.
55. Nolan CJ, Madiraju MS, Delghingaro-Augusto V, Peyot ML, Prentki M. Fatty acid signaling in the beta-cell and insulin secretion. *Diabetes.* 2006;55 Suppl 2:S16-23.
56. Bhattacharya S, Dey D, Roy SS. Molecular mechanism of insulin resistance. *J Biosci.* 2007;32(2):405-13.
57. Kalsbeek A, la Fleur S, Fliers E. Circadian control of glucose metabolism. *Mol Metab.* 2014;3(4):372-83.
58. Donnelly D. The structure and function of the glucagon-like peptide-1 receptor and its ligands. *Br J Pharmacol.* 2012;166(1):27-41.
59. Quesada I, Tudurí E, Ripoll C, Nadal A. Physiology of the pancreatic alpha-cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes. *J Endocrinol.* 2008;199(1):5-19.
60. Silber HE, Jauslin PM, Frey N, Karlsson MO. An integrated model for the glucose-insulin system. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;106(3):189-94.
61. Patel SG, Hsu JW, Jahoor F, Coraza I, Bain JR, Stevens RD, et al. Pathogenesis of A<sup>-β</sup> ketosis-prone diabetes. *Diabetes.* 2013;62(3):912-22.
62. Feenstra RA, Kiewiet MK, Boerma EC, ter Avest E. Lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *BMJ Case Rep.* 2014;2014.

63. Rosenbloom AL. Obesity, Insulin Resistance, beta-Cell Autoimmunity, and the Changing Clinical Epidemiology of Childhood Diabetes. *Diabetes Care*. 2003;26(10):2954-6.
64. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1983;309(3):159-69.
65. Abdulaziz S, Dabbagh O, Al Daker MO, Hassan I. Hypokalaemia and refractory asystole complicating diabetic ketoacidosis, lessons for prevention. *BMJ Case Rep*. 2012;2012.
66. Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):132-7.
67. Linares MY, Schunk JE, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care*. 1996;12(5):347-51.
68. Napolova O, Urbach S, Davids MR, Halperin ML. Assessing the degree of extracellular fluid volume contraction in a patient with a severe degree of hyperglycaemia. *Nephrol Dial Transplant*. 2003;18(12):2674-7.
69. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics*. 1957;19(5):823-32.
70. Al-Matrafi J, Vethamuthu J, Feber J. Severe acute renal failure in a patient with diabetic ketoacidosis. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2009;20(5):831-4.
71. Mitsuishi S, Matoba K, Yamazaki H. Acute respiratory distress syndrome in diabetic ketoacidosis. *Intern Med*. 2014;53(14):1581.
72. Aboulhosn K, Arnason T. Acute pancreatitis and severe hypertriglyceridaemia masking unsuspected underlying diabetic ketoacidosis. *BMJ Case Rep*. 2013;2013.
73. Carmody D, Naylor RN, Philipson LH. Insulin dosing in pediatric diabetic ketoacidosis: where to start? *JAMA*. 2015;313(22):2274-5.
74. 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):137-40.
75. Duhon B, Attridge RL, Franco-Martinez AC, Maxwell PR, Hughes DW. Intravenous sodium bicarbonate therapy in severely acidotic diabetic ketoacidosis. *Ann Pharmacother*. 2013;47(7-8):970-5.

76. Muir AB, Quisling RG, Yang MC, Rosenbloom AL. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care*. 2004;27(7):1541-6.