

Asociación entre la rehidratación y el desarrollo de edema cerebral en el tratamiento de la cetoacidosis diabética en niños

ANDREA SILVINA BARBIERO^a, CHUAN CHUAN LIN^b Y JUAN BAUTISTA DARTIGUELONGUE^c

RESUMEN

Introducción

El edema cerebral es una de las complicaciones de mayor morbimortalidad en la Cetoacidosis Diabética (CAD). Los mecanismos causantes son múltiples, entre ellos se encuentra la velocidad de rehidratación.

Objetivo

Evaluar la asociación entre el desarrollo de edema cerebral y la velocidad de rehidratación en el tratamiento de la CAD en niños menores de 18 años.

Materiales y métodos

Se realizó una revisión bibliográfica en MEDLINE, LILACS y COCHRANE. Se incluyeron 2 artículos; 1 ensayo clínico y 1 estudio observacional retrospectivo.

Conclusión

En función a los artículos analizados, no se encontró asociación entre el desarrollo de edema cerebral y la velocidad de rehidratación en el tratamiento de la CAD.

Palabras claves: edema cerebral, cetoacidosis diabética, rehidratación.

ABSTRACT

Introduction

Cerebral edema is one of the complications of increased morbidity and mortality in diabetic ketoacidosis (DKA). The causative mechanisms described are many, among which is the speed of rehydration.

Objective

To evaluate the association between the development of cerebral edema and speed rehydration in the treatment of CAD in children under 18 years.

Materials and methods

A literature review in MEDLINE, LILACS and COCHRANE was performed. 2 items were included; 1 clinical trial and one retrospective observational study.

Conclusion

According to the articles analyzed, no association between the development of cerebral edema and speed rehydration in the treatment of CAD was found.

Keywords: cerebral edema, diabetic ketoacidosis, rehydration.

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) se define como una descompensación metabólica que se caracteriza por la presencia de hiperglucemia mayor de 200 mg/dl cetonemia, glucosuria, cetonuria y acidosis metabólica con acidemia con valores de $\text{HCO}_3^- < 15$ mEq/l y $\text{pH} < 7,30$. Puede ocurrir como forma de comienzo de una diabetes tipo 1 o en pacientes diabéticos tipo 1 conocidos durante la evolución de la enfermedad ya sea secundario a infecciones, traumatismos, estrés o por omisión en la administración de insulina.

El edema cerebral se presenta en el 0,5 a 0,9% de los pacientes con cetoacidosis diabética¹. Se define como una depresión del nivel de conciencia o alteración del estado mental con o sin confirmación por tomografía axial computarizada (TAC). Si bien su frecuencia relativa es baja, constituye la complicación más grave ya que se asocia con una alta tasa de mortalidad (21-24%)¹. De los pacientes que sobreviven un 20% sufren discapacidades neurológicas graves y permanentes, tales como déficits motores y visuales, dificultades en el aprendizaje y trastornos del lenguaje.

Los mecanismos patogénicos son múltiples y no se encuentran completamente dilucidados. Existe evidencia de que tanto mecanismos vasogénicos como citotóxicos son responsables de su desarrollo, asociado a diversos factores de riesgo. Entre ellos se encuentran la sobreoferta de fluidos en las

a. Residente de 2° año de Nutrición Infantil, HNRG.

b. Residente de 1° año de Nutrición Infantil, HNRG

c. Médico de Planta, HNRG.

primeras 24 a 48 horas de tratamiento, la administración de fluidos hipotónicos por vía parenteral y el aporte innecesario de HCO_3^- . Tal es así que las guías terapéuticas para el manejo de la CAD recomiendan la reposición de no más de 1,5 a 2 veces las necesidades de mantenimiento de líquidos en una estrategia de 24 a 48 horas, con fluidos isotónicos y con estrictas indicaciones clínicas y bioquímicas para el aporte de HCO_3^- .²

Algunos investigadores sugieren que el edema cerebral es el resultado de cambios osmóticos de instauración rápida que desbalancean el equilibrio entre las tonicidades del líquido intracelular (LIC) y el extracelular (LEC). Estos cambios serían causados por una rápida rehidratación endovenosa (más aún si la misma es realizada con fluidos hipotónicos). Sin embargo algunos estudios retrospectivos controlados no detectaron asociación entre los cambios osmolares durante el tratamiento de la CAD y el desarrollo de edema cerebral.

Datos más recientes sugieren que la hipoperfusión cerebral podría tener un rol en el desarrollo del edema cerebral durante el tratamiento de la CAD. En función a esto se plantea que el tratamiento habitual de rehidratación en 24 a 48 horas podría retrasar la restitución de la perfusión cerebral normal y así aumentar el riesgo de su aparición.

Sin embargo, una rehidratación más rápida podría aumentar el componente vasogénico del edema, afectando la integridad de la barrera hematoencefálica³.

Incluso se ha reportado el desarrollo de edema cerebral en niños con CAD aún antes de iniciado el tratamiento.

OBJETIVO

Evaluar la asociación entre el desarrollo de edema cerebral y la velocidad de rehidratación en el tratamiento de la CAD en niños menores de 18 años.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en la base de datos electrónica de la National Library of Medicine (MEDLINE) a través de PUBMED, en COCHRANE y en LILACS.

Para la búsqueda se utilizaron como términos MESH "diabetic ketoacidosis" AND "cerebral edema" AND "fluid therapy".

En PUBMED se utilizaron los siguientes filtros metodológicos: edad (niños menores de 18 años), tipo de artículo (ensayo clínico, estudios comparativos y estudios observacionales) y el idioma (inglés y español).

Los criterios de inclusión y exclusión se detallan en la *Tabla 1*. Se obtuvieron como resultado 3 artículos, de los cuales 1 se descartó por ser un ensayo clínico controlado y aleatorizado que se encuentra actualmente en curso.

En COCHRANE la búsqueda fue realizada con los mismos términos, obteniendo 2 de los artículos que se obtuvieron en PUBMED, uno de los cuales fue descartado por el motivo citado anteriormente.

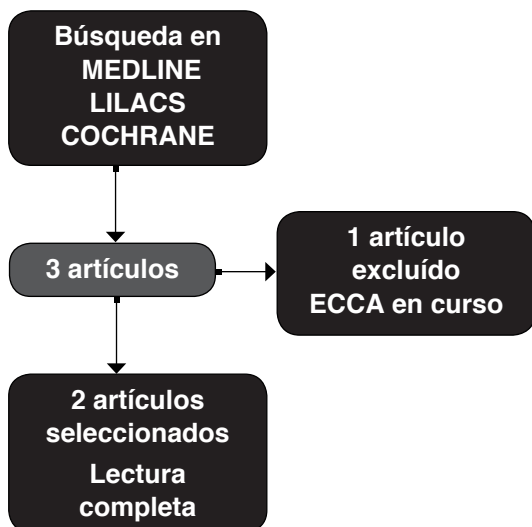
Por último, se realizó la misma búsqueda en LILACS en donde no se obtuvo ningún resultado.

Se analizaron 2 artículos completos, de los cuales 1 es un ensayo clínico controlado y aleatorizado y 1 es un estudio observacional retrospectivo.

Tabla 1. Criterios de inclusión y exclusión

	Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Idioma	Inglés, Español	
Población	Niños menores de 18 años con diagnóstico de cetoacidosis diabética	Pacientes que presenten alguna enfermedad neurológica, traumatismo craneoencefálico, uso de alcohol o drogas, meningitis, y/o alguna otra condición que afecte su función neurológica.
Diseño del estudio	ECCA, ensayos clínicos, cohortes, estudios retrospectivos	

FLUJOGRAMA DE SELECCIÓN DE PUBLICACIONES



RESULTADOS

El primer artículo analizado corresponde al de Nicole S. Glaser et al (2013) *“Subclinical Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis Randomized to 2 Different Rehydration Protocols”*. Fue realizado por el departamento de Pediatría, Radiología y Emergencia de la Escuela de Medicina de la Universidad de Davis, California, entre 2008 y 2011. Incluyó pacientes de 8 a 18 años de edad con diabetes tipo 1 y cursando cetoacidosis diabética.

El objetivo era realizar imágenes de resonancia magnética para calificar edema cerebral subclínico en niños con cetoacidosis diabética randomizados a 2 regímenes de rehidratación endovenosa (rápida vs. lenta).

El grupo A (rehidratación EV rápida) inicia con un bolo endovenoso de solución salina al 0,9% a 20 ml/kg y asume un déficit previo de 10%. 2/3 del líquido se administra en las primeras 24 horas y 1/3 en las siguientes 24 horas. La mitad de las pérdidas urinarias se reemplazan mientras la glucemia sea mayor a 250 mg/dl y el tipo de líquido utilizado con glucemia >250 mg/dl es solución salina al 0,9%, seguido por solución salina al 0,45%.

El grupo B (rehidratación EV lenta) inicia con un bolo endovenoso de solución salina al 0,9% a 10 ml/kg y asume un déficit previo de 7%. La reposición de líquidos debe ser administrada en 48 horas, no se reponen las pérdi-

das por orina y el tipo de líquido utilizado con glucemia >250 mg/dl es la solución salina al 0,9%, seguido por solución salina al 0,45%.

El resto de los aspectos del tratamiento de la cetoacidosis diabética se mantuvieron idénticos en ambos grupos. En los dos grupos se administraron bolos endovenosos adicionales de líquidos según la clínica del paciente.

Se realizó resonancia magnética en 3 momentos: 1) 3-6 horas luego de iniciado el tratamiento; 2) 9-12 horas luego de iniciado el tratamiento; y, 3) luego de la recuperación de la cetoacidosis diabética (>72 horas de iniciado el tratamiento). Se realizó un coeficiente de difusión aparente (ADC) cuantificando la difusión de las moléculas de agua en el cerebro. Compararon los cambios en el ADC en ambos grupos de rehidratación para determinar si la velocidad de rehidratación afecta el desarrollo de edema cerebral.

Entraron al estudio 18 pacientes. Dos pacientes tuvieron 2 episodios de cetoacidosis diabética, por lo tanto el estudio involucró 20 episodios. Diez episodios fueron randomizados al grupo A y 10 al B. Dos pacientes del grupo A no pudieron completar la resonancia magnética (uno experimentó ansiedad por claustrofobia y otro no se encontraba clínicamente estable para sobrellevar el estudio). El análisis final incluyó 18 episodios de cetoacidosis, 8 tratados en el grupo A y 10 en el grupo B.

Un paciente del grupo A fue tratado por sospecha de edema cerebral, presentó depresión del sensorio y recibió manitol. El estado mental del paciente mejoró a las 6 horas y se pudo realizar la resonancia magnética a las 9-12 horas sin hallazgos compatibles de edema cerebral.

Este estudio concluyó que la asignación a un grupo de tratamiento u otro no tuvo asociación significativa con cambios en el ADC por resonancia magnética y no hubo diferencia significativa en el ADC entre los pacientes que recibieron >50 vs. < 50 ml/kg de líquidos endovenosos durante las primeras 8 horas de tratamiento. Sugieren que la tasa de infusión de líquidos endovenosos no sería el principal determinante del edema cerebral asociado a la cetoacidosis diabética, pero que se deberían realizar estudios con mediciones diferentes o más sensibles de daño cerebral.

La principal limitación de este estudio es el número pequeño de pacientes que incluyó.

El segundo artículo analizado, cuyos autores son Felner EJ y White R, "*Improving Management of Diabetic Ketoacidosis in Children*"¹⁵ publicado en 2001 en *Pediatrics* y realizado en el *Children's Medical Center of Dallas*, es un estudio retrospectivo que abarca el período del 1° septiembre 1994 hasta el 31 de marzo de 2000.

El protocolo para el manejo de la cetoacidosis diabética utilizado en esta institución se revisó formalmente en 1997. Pacientes tratados antes y después de esa fecha se refirieron a dos grupos distintos (1 y 2 respectivamente). Compararon a los pacientes tratados con el protocolo tradicional del hospital (grupo 1: 220 pacientes, período del 01/09/94 al 30/06/97) y el protocolo revisado del período posterior (grupo 2; 300 pacientes, período del 01/07/97 al 31/03/00).

Todos los pacientes recibieron 20 ml/kg en bolo de NaCl al 0,9% durante 30-40 minutos. Bolos extra se repitieron de ser necesarios. Ambos grupos recibieron insulina humana regular endovenosa 0,2 U/ml en NaCl 0,9 % a una tasa de 0,1 U/kg/hora endovenosa.

Los requerimientos de líquidos se calcularon en forma diferente en los dos grupos. En el grupo 1 el déficit de líquido se calculó multiplicando el porcentaje de deshidratación (7-10 %) por el peso del paciente en kilogramos. A este déficit se le sumó 1,5 veces la tasa de mantenimiento para determinar los requerimientos totales de líquidos. La mitad de este requerimiento total se administró en las primeras 12 horas de tratamiento y el 50% restante en las siguientes 24 horas (total 36 horas).

En el grupo 2 los líquidos totales se calcularon 2,5 veces la tasa de mantenimiento, sin importar el grado de deshidratación. También la composición de los líquidos endovenosos difirió entre los dos grupos. Luego del bolo inicial, los pacientes del grupo 1 recibieron NaCl 0,45%, mientras que el grupo 2 recibió NaCl 0,675 %.

En los dos grupos si la glucemia descendía a 350 mg/dl en menos de 6 horas, bajaba más de 100 mg/dl/hora o cuando alcanzaba glucemia de 300 mg/dl se adicionaba dextrosa al régimen de hidratación.

Como resultado se administró una menor cantidad de líquidos endovenosos en las pri-

meras 24 horas en los pacientes tratados con el nuevo protocolo (5,3 vs. 4,1 l/m²/24 horas). El edema cerebral fue una complicación rara tanto antes como después de la revisión. Hubo un caso de edema cerebral en cada grupo (0,5-0,3 respectivamente) Estos pacientes tenían 17 y 14 meses de edad, con debut diabético en acidosis severa (pH inicial de 6,87 y 7,03 respectivamente). Ambos fueron mal diagnosticados inicialmente como asma y tratados con nebulizaciones de albuterol. Los 2 requirieron intubación, bloqueantes neuromusculares y monitoreo de la presión intracraneal y obtuvieron una recuperación completa luego del episodio.

En el grupo 1 no hubo ninguna muerte y en el grupo 2 hubo una que correspondió a un debut diabético que arribó en falla respiratoria al departamento de emergencias.

En este estudio la tasa de edema cerebral fue similar en ambos grupos (recibiendo mayor y menor cantidad de líquidos endovenosos) y por lo tanto, por los datos obtenidos, no pueden aseverar que reducir la tasa de infusión de líquidos per se reduce el riesgo de edema cerebral.

DISCUSIÓN

La fisiopatología del edema cerebral en el tratamiento de la CAD no se encuentra completamente dilucidada. Clásicamente se lo ha asociado a la velocidad de rehidratación y a la tonicidad de los fluidos endovenosos administrados. Sin embargo, hasta nuestros días/la actualidad no existen estudios que hayan podido demostrar significativamente dichas asociaciones.

En el primer artículo analizado, un ensayo clínico controlado y aleatorizado en donde se analizaron dos grupos de pacientes que recibieron diferentes regímenes de rehidratación endovenosa (rápido vs. lento) y se les realizó estudio de resonancia magnética para medir los cambios de ADC (medición indirecta de desarrollo de edema cerebral), no se encontró una asociación significativa entre los cambios de ADC y el régimen de rehidratación endovenosa utilizado.

En el segundo artículo analizado, un estudio observacional retrospectivo en donde se comparó a dos grupos de pacientes tratados con distintos volúmenes y tonicidades de líquidos endovenosos, se encontró una tasa similar de edema cerebral en ambos grupos.

Existen múltiples esquemas propuestos para la fluidoterapia inicial en el manejo de la CAD. Si bien al momento actual no existe evidencia suficiente, la mayoría de ellos coinciden en la administración de fluidos isotónicos a volúmenes que no superen el doble de las necesidades de mantenimiento en las primeras 24 horas.

Los postulados fisiopatológicos que identifican situaciones de riesgo para el desarrollo de edema cerebral durante el tratamiento de la CAD, deberán ser contrastados en futuros estudios para poder entender con mayor claridad dichos fenómenos.

Una debilidad de esta revisión es la escasez de ensayos clínicos controlados y alea-

torizados publicados que permitan analizar el riesgo de edema cerebral frente a las distintas estrategias de aporte de fluidos en el tratamiento de la CAD.

CONCLUSION

En función a los artículos analizados en esta revisión bibliográfica, no se encontró asociación entre la velocidad de rehidratación y el desarrollo de edema cerebral durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética.

Será necesario contar con un mayor número de ensayos clínicos controlados y aleatorizados que permitan definir riesgo y comprender más claramente los fenómenos involucrados en el desarrollo del edema ce-

Tabla 2. Resultados de las publicaciones analizadas

Publicación	N población	Diseño	Intervención realizada	Resultados
Glaser NS et al. Subclínical Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis Randomized to 2 Different Rehydration Protocols. <i>Pediatrics</i> 2013;131:e73-e80	18 pacientes (8-18 años de edad)	Ensayo clínico controlado y aleatorizado	Comparación de 2 regímenes de rehidratación endovenosa (rápida vs. lenta)	No tuvo asociación significativa con cambios en ADC por resonancia magnética y no hubo diferencia significativa en ADC entre los pacientes que recibieron >50 vs < 50 ml/kg de líquidos endovenosos durante las primeras 8 horas de tratamiento
Felner EJ y White R. Improving Management of Diabetic Ketoacidosis in Children. <i>Pediatrics</i> 2001;108;735	502 pacientes (edad media de 11 años)	Estudio observacional retrospectivo	Comparación de 2 regímenes de rehidratación endovenosa (déficit previo más 1,5 veces la tasa de mantenimiento con NaCl 0,45 % vs. 2,5 veces la tasa de mantenimiento sin considerar el déficit previo con NaCl 0,675 %)	En este estudio la tasa de edema cerebral fue similar en ambos grupos

rebral para poder elegir la mejor estrategia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA

- Wolfsdorf J, Allgrove J. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Diabetic Ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes* 2014;15(Suppl. 20):154-179.
- Wolfsdorf J. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis: do the guidelines need to be modified? *Pediatric Diabetes* 2014; 15:277-286.
- Glaser NS, Ghetti S. Pediatric Diabetic Ketoacidosis. Fluid Therapy and Cerebral Injury: The design of a Factorial Randomized Controlled Trial. *Pediatric Diabetes* 2013 September;14(6):435-466.
- Glaser NS et al. Subclinical Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis Randomized to 2 Different Rehydration Protocols. *Pediatrics* 2013;131:e73-e80.
- Felner EJ y White R. Improving Management of Diabetic Ketoacidosis in Children. *Pediatrics* 2001;108;735.
- Perrin C. White, MD, Bryan A. Dickson, MD. Low Morbidity and Mortality in Children with Diabetic Ketoacidosis Treated with Isotonic Fluids. *The Journal of Pediatrics* 2013;761-766.
- Watts W, Edge JA. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided? *Pediatric Diabetes* 2014;15:271-276.
- Cooke DW, Plotnick L. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatr Rev* 2008;29:431-436.