

PREÁMBULO

A partir del presente año el Comité Editor de la Revista ha considerado incluir una serie de artículos especiales, fundamentalmente protocolos de diagnóstico y tratamiento de diferentes patologías, aplicados en las unidades de endocrinología de los principales centros de salud del estado venezolano. El objetivo es lograr que todos los especialistas puedan conocerlos, contrastarlos, discutirlos, plantear posibles controversias para obtener un resultado final que sea una propuesta nacional y cuyo fin primordial es el de mejorar la práctica clínica y la utilización de los recursos sanitarios.

MANEJO DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES: Protocolo del Servicio de Endocrinología

del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes

Miguel Aguirre, Marcos M. Lima, Marjorie Villalobos, Mayela Guillén, Yajaira Briceño, Mariela Paoli, Grupo de Endocrinología Mérida (ENDO-MER)

¹Unidad de Endocrinología, Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes (IAHULA)

Rev Venez Endocrinol Metab 2012;10(1): 36-45

RESUMEN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus con mayor mortalidad, y resulta de una deficiencia absoluta de insulina asociado a un aumento de hormonas contrarreguladoras. La población pediátrica posee características clínicas que la distinguen de la población adulta por lo cual su manejo es algo diferente. En el presente artículo, basados en niveles de evidencia científica y en la práctica clínica de la unidad de endocrinología del IAHULA, se presenta el protocolo para el manejo de la CAD en niños y adolescentes, el cual incluye: criterios diagnósticos, manejo clínico, tratamiento, y complicaciones de la CAD. También se indican las recomendaciones actuales respecto a: la hidratación y el cuidado de no sobrehidratar al paciente, para prevenir consecuencias potencialmente fatales como el edema cerebral; la dosificación apropiada de insulina para corregir el defecto de base, la cual no debe suspenderse hasta que exista un estado óptimo en el equilibrio ácido base que se alcanza al detener la cetogénesis; la corrección paralela de electrolitos para restablecer el equilibrio del medio interno, así como el no menos controversial uso de bicarbonato, cuyos efectos deletéreos demostrados desde hace varios años, han restringido su administración a situaciones muy específicas.

Palabras clave: cetoacidosis, diabetes, insulina.

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the acute complications of diabetes mellitus with increased mortality, and results from an absolute insulin deficiency associated with an increase in counterregulatory hormones. The pediatric population has clinical features that distinguish it from the adult population, for which, management is something different. In this paper, based on levels of scientific evidence and clinical practice in the Unit of Endocrinology, IAHULA, we present the protocol for the management of DKA in children and adolescents, which includes: diagnostic criteria, clinical management, treatment and complications of CAD. It also indicates: the current recommendations regarding hydration and careful to avoid overhydration to prevent potentially fatal consequences such as cerebral edema; the proper dosage of insulin to correct the basic defect, which should not be stopped until the ketogenesis has been controlled and an optimal acid-base equilibrium has been reached; the parallel correction of electrolytes to restore the balance of the internal medium; and the no less controversial use of bicarbonate, which demonstrated deleterious effects have restricted its administration to very specific situations

Key words: ketoacidosis, diabetes, insulin.

Artículo recibido en: Septiembre 2011. Aceptado para publicación en: Diciembre 2011.

Dirigir correspondencia a: Dr. Miguel Aguirre. E-mail: miguelaguir@gmail.com

INTRODUCCIÓN

La CAD constituye una de las complicaciones agudas de la diabetes mellitus con mayor mortalidad, y resulta de una deficiencia absoluta de insulina asociado a un aumento de hormonas contrarreguladoras^{1,2}.

Aunque la base fisiopatológica es similar a los adultos, la población pediátrica posee ciertas características clínicas que hacen necesario que la estudiemos por separado. En primer lugar, los signos clínicos son tardíos y con frecuencia se confunden con enfermedades intercurrentes tales como neumonías, asma o bronquiolitis. Lo primero que aparece es la poliuria y nicturia, luego polidipsia, pérdida de peso y menos frecuente la polifagia^{3,4}. Además, la población pediátrica posee una elevada tasa de metabolismo basal, y una mayor área de superficie corporal relativa a la masa corporal total, por lo que se requiere una mayor precisión a la hora de manejar los fluidos⁵; así como los mecanismos de autorregulación cerebral no se encuentran bien desarrollados en el infante, por lo que tienen una mayor propensión al desarrollo de edema cerebral⁶⁻⁸.

Se analizaron artículos referentes a CAD. Se consideraron ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y generales, los metanálisis y cada uno de los estudios clínicos incluidos en estos, sin restricción de idioma y correspondientes a la edad pediátrica. Se establecieron niveles de evidencia en base al sistema de clasificación propuesto por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) para guías de práctica clínica tal y como se muestra en la tabla I⁹.

Tabla I. Sistema de Clasificación de la Evidencia de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (ADA)

Nivel de Evidencia	Descripción
A	Evidencia fuerte de estudios bien conducidos, aleatorizados, controlados y multicéntricos.
B	Evidencia apoyada por estudios de cohorte bien diseñados como estudios prospectivos, meta-análisis y casos-control.
C	Evidencia proveniente de estudios pobremente controlados o no controlados.
E	Consenso de expertos o experiencia clínica.

Tomado de referencia 9.

CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

El desbalance hormonal conduce a diuresis osmótica, deshidratación y acidosis metabólica, mecanismos fisiopatológicos que explican las

manifestaciones clínicas de la CAD, entre las que se describen: mucosas secas, taquicardia, hipotensión, respiración de Kussmaul, náuseas, vómitos, dolor abdominal, obnubilación u otra alteración del estado de consciencia, hipertermia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso^{1,8}.

Los criterios bioquímicos para la definición de CAD incluyen^{8,9}.

- Hiperglucemia (Glucosa sanguínea > 200 mg/dL)
- pH arterial < 7,3 y/o bicarbonato < 15 mEq/L.
- Cetonemia y/o Cetonuria.

Dependiendo de los parámetros bioquímicos, la CAD puede ser clasificada de acuerdo a su severidad, en leve, moderada o severa⁸, como lo muestra la tabla II.

Tabla II. Clasificación de la CAD según severidad

Criterios	Leve	Moderada	Severa
Glucemia (mg/dL)	> 200	> 200	> 200
pH Arterial	7,2 - 7,3	7,1 - 7,2	< 7,1
Bicarbonato mEq/L	10 - 15	5 - 10	< 5
Cetonemia/Cetonuria	+/+	+/+	+/+
Osmolaridad (mOsm/L)	≤ 320	≤ 320	≤ 320

Tomado de referencia 8.

MANEJO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA

En caso de que el niño sea diabético conocido y tenga CAD leve, y sus padres estén entrenados en el manejo diario de la enfermedad, se puede monitorizar de manera ambulatoria (C,E)¹⁰⁻¹². Si por el contrario, se trata de una CAD moderada a severa, o de un paciente menor de 2 años con cualquier grado de CAD, éste debe ser hospitalizado en una Unidad de Cuidados de Emergencia Pediátrica (C,E).

Deben realizarse las siguientes medidas básicas^{8,9}:

- Evaluación clínica minuciosa para confirmar el diagnóstico y determinar la causa desencadenante.
- Dieta absoluta.
- Determinar el peso actual del paciente, el cual será usado para los cálculos en el tratamiento.
- Evaluar el nivel de consciencia, para lo cual se recomienda utilizar la escala de Glasgow modificada (apéndice 1).
- Asegurar aporte de oxígeno y colocar 2 vías periféricas.

- Monitorear de forma horaria los signos vitales, glucemia capilar, así como balance de líquidos ingeridos y eliminados.
- Realizar cada 2 a 4 horas glucemia venosa (para ser cotejada con la glucemia capilar), gases arteriales y electrolitos, así como hematología completa, urea y creatinina al momento del ingreso.

• Calcular el anión GAP (brecha aniónica) y la osmolaridad efectiva. Para tal fin, las fórmulas son:

- Anion gap = Na - (Cl + HCO₃): Valor Normal 12 ± 2 (mmol/L).
- Osmolaridad Efectiva = 2 x Na + glucosa (mg/dL)/18 (mOsm/L)

TRATAMIENTO

La terapéutica de la CAD se basa en la hidratación, insulino terapia, administración de electrolitos y bicarbonato de sodio de ser necesario, además del tratamiento del factor precipitante, el cual no es objeto de este protocolo.

HIDRATACIÓN

La terapia con fluidos restaura el volumen circulatorio, el déficit de agua, la perfusión tisular y la filtración glomerular, lo que mejora el aclaramiento de glucosa y cetonas, logrando una disminución notable de la glucemia de hasta un 20-25%. La reposición de fluidos debe ser mediante el uso de soluciones cristaloides (solución de cloruro de sodio al 0,9% o Ringer Lactato en su defecto). (C,E). En todo caso, se debe iniciar con una expansión de volumen, esto es, uno o dos bolos intravenosos (IV) calculados de la siguiente manera:

- Niños menores de 15 Kg: 20 cc/Kg/dosis y repetir en caso de ser necesario.
- Niños mayores de 15 Kg, el bolo se calculará por m² de superficie corporal (m²SC) (apéndice 2) a 600 cc/m²SC/dosis y se repetirá en caso de ser necesario.

El cálculo máximo de fluidos de mantenimiento corresponderá a 210 cc/Kg/día para los niños menores de 15 Kg y 3000 cc/m²SC/día en el caso de niños mayores de 15 Kg.

La hidratación de mantenimiento, al igual que en el caso del bolo, se realizará con soluciones isotónicas, restando la cantidad de fluido administrado durante la expansión de volumen o bolo inicial.

El resto de los fluidos se administrará durante las 22 a 23 horas restantes en cantidades equitativas cada 6 horas. Las pérdidas urinarias no se deben restituir (E).

Ejemplo:

Paciente de 16 Kg.

Expansión 600 cc x 0,65 m² = 390 cc de solución fisiológica a pasar en bolo EV.

Repetir bolo de expansión si es necesario.

Mantenimiento: 3000 cc x 0,65 m² = 1950 cc – 390 cc de la expansión = 1560 cc a pasar en 23 horas. Se indican 520 cc cada 8 horas, a razón de 65 cc/ hora, esto es 65 microgotas o 22 gotas por minuto.

INSULINOTERAPIA

La insulino terapia resulta esencial no solo para normalizar la glucemia, sino principalmente para suprimir la lipólisis y la cetogénesis (A) ¹³.

• El bolo de insulina IV no se recomienda, ya que puede incrementar el riesgo de edema cerebral (C) ^{5,8,9,14}.

• La infusión IV con insulina debe iniciarse después de haber administrado la expansión de volumen, y en conjunto con el inicio de la hidratación de mantenimiento ^{5,8,9}.

• La dosis de insulina cristalina se calcula a 0,1 Uds/Kg/hora (diluyendo 10 Uds de insulina cristalina en 100 mL de solución. 0,9%, 1 ml = 0,1 Uds) ^{5,8,9}.

Ejemplo:

Paciente de 16 Kg.

Se calculan 0,1Uds x 16 Kg = 1,6 Uds/h

Se indican 10 Uds de Insulina Cristalina + 100 cc de Solución al 0,9% = 1Ud/10cc;

Esto es 1,6 Uds = 16 cc/h (16 microgotas o 48 gotas/min).

• Una vez iniciada la infusión de insulina, deben realizarse controles glucémicos horarios, asegurándose que la glucemia disminuya un 10%/hora con respecto a la glucemia de inicio ¹⁵. Si disminuye más del 10%/hora, puede reducirse la tasa de infusión a la mitad (0,05 Uds/Kg/hora). Si la glucemia disminuye menos del 10% por hora se puede aumentar la tasa de infusión de insulina al doble (0,2 Uds/Kg/h). Si aún así, no disminuye la glucemia, ni mejoran otros parámetros como el pH, considerar otras posibles causas, como vencimiento de la insulina (caducidad), errores en la preparación o en la velocidad de infusión, déficit de hidratación y patologías asociadas.

• Cuando la glucemia alcance los 250 – 300 mg/dL, cambiar la hidratación de mantenimiento a solución de dextrosa al 0,45%, o glucofisiológica, siempre manteniendo la infusión de insulina para corregir la acidosis metabólica; sin embargo, en pacientes con alta sensibilidad a la insulina, puede disminuirse en este momento la tasa de infusión a 0,05 Uds/

Kg/h (B). La resolución de la acidosis toma más tiempo que la normalización de la glucemia, se debe mantener insulina para inhibir lipólisis y cetogénesis, administrando glucosa para evitar hipoglucemia^{5,8,9,16}.

- Mantener la infusión de insulina hasta alcanzar los criterios de resolución de CAD ($\text{pH} \geq 7,3$ y bicarbonato ≥ 15 mEq/L) (B).

- En circunstancias en las cuales la administración IV no es posible, o en pacientes con CAD leve, sin compromiso neurológico y cuyos padres están bien entrenados y educados en el tratamiento de la misma, es posible el manejo ambulatorio con análogos de insulina de acción ultra-rápida vía subcutánea (VSC) a dosis de 0,1 Uds/Kg de forma horaria, ó 0,15 – 0,20 Uds/Kg cada dos horas y administración oral de una adecuada cantidad de líquidos^{11,12}.

POTASIO

Los niños con CAD sufren una pérdida total de potasio entre 3 – 6 mEq/Kg¹⁷. La mayor pérdida de potasio es del espacio intracelular, y se debe a la transferencia de este catión al espacio extracelular; la hipertonicidad del plasma, el aumento en la concentración de hidrogeniones en el espacio extracelular, la glucogenólisis y proteólisis secundarias al déficit de insulina, provocan la salida de potasio de las células al espacio extracelular, el cual es posteriormente eliminado como consecuencia de la diuresis osmótica y los vómitos. El paciente con CAD siempre presenta déficit de potasio intracelular, sin embargo a nivel sérico puede tener hipokalemia, normokalemia o hiperkalemia, ésta última en casos donde la disfunción renal evita la pérdida urinaria de potasio^{5,8,9}.

- Antes de iniciar la corrección de potasio, es necesario determinar la concentración sérica del mismo y verificar un gasto urinario adecuado (A). En centros en los cuales no se pueda realizar la determinación inmediata de potasio sérico, debe realizarse un electrocardiograma, con el fin de buscar signos sugestivos de hiperkalemia o de hipokalemia (C). El aplanamiento o inversión de la onda T, así como el alargamiento del intervalo QT, y la aparición de la onda U indican hipokalemia; mientras que la onda T alta y simétrica, y el acortamiento del intervalo QT son signos de hiperkalemia^{5,8,9}.

- El objetivo es mantener el potasio entre 3,5 y 5 mEq/L. Tomar en cuenta que la administración de insulina y la corrección de la acidosis retornan el potasio dentro de la célula y disminuyen el potasio sérico.

- La corrección de potasio se iniciará después de la expansión de volumen; en caso de hipokalemia

< 2,5 mEq/L, se recomienda colocar un bolo de corrección de 0,3 a 0,5 mEq/Kg/dosis de cloruro de potasio (KCL) diluido en 20-100 cc de solución fisiológica dependiendo de la cantidad de potasio, a pasar en un hora; si se trata de hipokalemia entre 2,5 y 3,5 mEq/L o normokalemia, se adiciona el potasio en la hidratación de mantenimiento, y la dosis se calculará de 2 – 3 mEq/Kg/día en menores de 10 Kg y de 40 – 60 mEq/m²SC/día en mayores de 10 Kg.

- En caso de hiperkalemia diferir la corrección de potasio hasta obtener un gasto urinario adecuado (mayor de 40 mL/h) (E).

- Algunos autores sugieren para corrección de potasio administrar 2/3 en forma de cloruro de potasio y 1/3 como fosfato de potasio para evitar la hipercloremia^{5,8} (E).

Ejemplo:

Paciente de 16 Kg con potasio en 2,8 mEq/L. Son 40 mEq x 0,65 m² = 26 mEq en 24 horas, distribuidos equitativamente en la solución de mantenimiento.

FOSFATO

Durante la CAD ocurre depleción de fosfato intracelular y se pierde a través de la diuresis osmótica¹⁸⁻²⁰, adicionalmente, el inicio del tratamiento con insulina promueve su paso al espacio intracelular²⁰⁻²². Esta hipofosfatemia puede empeorar si se prolonga el reinicio de la ingesta oral por más de 24 horas¹⁸⁻²⁰.

- No hay evidencia del beneficio clínico del reemplazo de fosfato (A), el déficit estimado es de 0,5 a 2 mmol/Kg, sin embargo, la hipofosfatemia severa o clínicamente manifiesta con debilidad muscular y depresión respiratoria debe corregirse, así como también en pacientes con disfunción cardíaca, anemia y fosfato sérico <1mg/dL(E)²⁴⁻²⁹.

- No existe una fórmula propuesta para la corrección de este electrolito; sin embargo, la ADA propone fosfato de mantenimiento de 0,5-1,5mmol/Kg⁵

- El efecto adverso más común de la administración de fosfato es la hipocalcemia (C)^{30,31}.

ACIDOSIS

La acidosis metabólica debe corregir al mejorar la hipovolemia por la eliminación renal de ácidos orgánicos y al suprimir la producción de cetoácidos mediante la administración de insulina⁵ (A).

USO DE BICARBONATO

- Se recomienda su uso solo en caso de acidemia severa (si el pH es < 6.9 y bicarbonato es <5 mEq/L)

luego de la expansión de volumen ya que esto puede afectar la acción de la adrenalina durante la reanimación cardiopulmonar debido a que en la acidemia severa existe un compromiso de la perfusión tisular por disminución en la contractilidad cardíaca y vasodilatación periférica, pudiendo cursar además con depresión del sistema nervioso central (SNC) (E)⁹.

- Entre los efectos deletéreos de la administración de bicarbonato se describen: incremento de la osmolaridad plasmática por exceso de sodio, riesgo de hipokalemia, disminución de la captación tisular de oxígeno, predisposición al edema cerebral y acidosis paradójica del SNC³²⁻³⁵.

- Se propone la fórmula de la Sociedad Internacional de Diabetes en Población Pediátrica y Adolescente (ISPAD) para la corrección de bicarbonato: 1-2 mmol/Kg IV en 60 minutos (1 mmol = 1 mEq, 1 ml de Bicarbonato de Sodio al 5% tiene 0,6 mEq de HCO₃), diluido en partes iguales con solución fisiológica o agua destilada, dependiendo de los niveles de sodio⁸. De acuerdo a la evolución, repetir después de las 6 horas, si es necesario (E).

Ejemplo:

Paciente de 16 Kg.

Se calculan 16 Kg x 1 mmol = 16 mmol o mEq

Si 1cc de Bicarbonato tiene 0,6 mEq, 16 mEq equivalen a 9,6 cc de Bicarbonato de Sodio al 5%, que se administra diluido con 9,6 cc de solución a pasar en 60 minutos

INICIO DE LA VÍA ORAL

- Está recomendado cuando exista mejoría clínica importante con cetosis leve y el paciente manifieste su deseo de comer, aunque para este momento la cetonuria puede estar presente aún (E).

- Se iniciará tolerancia oral con líquidos y si el paciente presenta buena tolerancia, se reducirá la administración de líquidos IV (E)

- El cambio de Insulina IV a VSC se hará cuando existan CRITERIOS DE RESOLUCIÓN: Bicarbonato sérico >15 mEq/L, pH >7,3 y glucosa plasmática < 200 mg/dL. El cambio de insulina debe hacerse justo antes de una comida, y para evitar hiperglucemia de rebote, se recomienda colocar la insulina VSC cuya dosis se calculará según el nivel de glucemia antes de suspender la infusión IV, o de acuerdo a los requerimientos promedios, o el ajuste al esquema previamente usado.

La insulina VSC se administra de 15-60 min antes de la comida si es un análogo de acción rápida, y 1-2 horas antes si es insulina regular o cristalina⁵.

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO CON INSULINA SUBCUTÁNEA

- Si el paciente es conocido diabético mantener su esquema habitual de insulina de acuerdo a la dosis calculada ajustada según el peso.

- Si el paciente acaba de ser diagnosticado se proponen dos opciones de tratamiento:

Cálculo de dosis:

- Prepuberal: 0,5-0,7 Uds/Kg/día
- Puberal: 1-1,2 Uds/Kg/día⁵

- Antes del desayuno se darán 2/3 de la dosis total diaria de insulina, fraccionados de la siguiente manera: 1/3 insulina de acción rápida y 2/3 insulina de acción intermedia. El 1/3 restante de la dosis total diaria de insulina se fraccionará en dos dosis equitativas de acción rápida e intermedia para administrar en la noche; en nuestro servicio se recomienda que la insulina de acción rápida se administre antes de la cena y la insulina de acción intermedia antes de dormir (esquema disociado).

- Otro esquema aceptado y más fisiológico es el basal-bolos; en esta modalidad el 50% de la dosis total diaria de insulina es de acción ultra-lenta (glargina, detemir) en una dosis antes de dormir, o intermedia (NPH) en dos dosis; el 50% restante se cubre con análogos de acción ultra-rápida (lispro, aspart, glulisina) o insulina regular y se administra dividido en tres dosis, antes de cada comida (bolos preprandiales).

- Durante las primeras 48 horas se debe hacer seguimiento continuo de las glucemias del paciente para evitar hiper o hipoglucemias graves corrigiendo con insulina adicional si la glucemia está por encima de 150 mg/dL.

Ejemplo	Esquema Tradicional	Esquema Basal-Bolos
Paciente debutante de 12 años	2/3 Predesayuno:	50% Bolos preprandiales (Insulina de acción corta)
Peso: 36 kg	16 Uds NPH + 8 Uds Cristalina	Predesayuno: 6 Uds
Dosis: 1 Ud/kg/día= 36 Uds/día	1/3 Resto del día:	Prealmuerzo: 6 Uds
	Preceña: 6 Uds de cristalina	Preceña: 6 Uds
	Hora sueño: 6 Uds de NPH	50% Basal: 18 Uds Hora sueño de insulina lenta o ultra-lenta

COMPLICACIONES

- El edema cerebral moderado es un fenómeno universal en la recuperación de la CAD, tal como quedó demostrado en una serie de casos³⁶; sin embargo, el edema cerebral grave y progresivo es la complicación más temida y se presenta en aproximadamente 0,5-1% de los casos, la mortalidad está alrededor del 21-24% y suele

desarrollarse en las primeras 4-12 horas luego del inicio del tratamiento^{7,37-39}. Hay factores de riesgo para el desarrollo de edema cerebral tales como: edad < 5 años, diabetes de reciente diagnóstico, larga duración de los síntomas, severa hipocapnia tras corregir la acidosis, elevación del nitrógeno ureico en sangre, acidosis severa, tratamiento con bicarbonato, hipernatremia y sobrehidratación inicial (C)^{7,37,39}. Todas las guías recomiendan evaluación neurológica continua con especial énfasis en respuesta motora, verbal y ocular, alteraciones pupilares, signos de focalización neurológica, bradicardia, hipertensión y reducción inexplicada de la saturación de oxígeno⁸. Se propone para su tratamiento manitol IV 0,25 a 1 g/Kg, administrar en 20 minutos (C). Repetir en 2 horas si no hay respuesta inicial^{40,41}. Como alternativa, solución salina hipertónica al 3% de 5 a 10 mL/Kg administrar en 30 minutos (C). En ocasiones puede ser necesaria la hiperventilación (C), no se recomienda el uso rutinario de esteroides^{42,43}.

- Hipoglucemia se presenta en el 10% de los pacientes y se debe usualmente a excesiva dosis de insulina o inadecuado aporte de dextrosa.

- Hiperglucemia de rebote, dada por la interrupción de la terapia con insulina IV luego de la recuperación del paciente, pasando en forma inmediata a la insulina VSC sin mantener la vía IV.

- Hipokalemia producida por la administración de insulina y el tratamiento de la acidosis sin la adecuada reposición de potasio, es una complicación potencialmente letal.

- Edema pulmonar por exceso de líquidos, insuficiencia miocárdica, disminución de la presión oncótica, aumento de la permeabilidad capilar o por causa neurológica como consecuencia del aumento de la presión intracraneal⁴⁴. Suele manifestarse como un síndrome de dificultad respiratoria.

APÉNDICES

Apéndice 1. Escala de Glasgow Modificada en Pediatría.

Respuesta Ocular	Respuesta Verbal	Respuesta Verbal (Lactantes)	Respuesta Motora
1.- No apertura ocular	1.- No respuesta verbal	1.- No responde	1.- No hay respuesta
2.- Apertura ocular al dolor	2.- Sonidos incomprensibles	2.- Inconsolable, irritable, no conecta con el medio	2.- Extensión al dolor
3.- Apertura ocular al llamado	3.- Lenguaje incoherente	3.- Llanto persistente, gemidos. Emite sonidos vocales	3.- Flexión al dolor
4.- Apertura ocular espontánea	4.- Confuso. Conversación desorientada	4.- Llanto consolable	4.- Retirada al dolor
	5.- Orientado. Conversación normal	5.- Se orienta al sonido. Sonrisa social. Balbuceo	5.- Localiza al dolor
			6.- Obedece órdenes

Tomado de referencia 8.

Apéndice 2. Cálculo de la Superficie Corporal

Peso	Fórmula
1-5 Kg	$0,05 \times \text{Kg} + 0,05$
6-10 Kg	$0,04 \times \text{Kg} + 0,10$
11-20 Kg	$0,03 \times \text{Kg} + 0,20$
21-40 Kg	$0,02 \times \text{Kg} + 0,40$

Grupo de Trabajo Unidad de Endocrinología, Mérida (ENDO-MER).

Yajaira Zerpa, Roald Gómez-Pérez, Andrés Bermúdez, Lilia Uzcátegui, Elsy Velázquez, Isabel Benítez, Marly Vielma, Jenny Rivera, Sonia Araujo, Alba Salas, Maracelly Mederico, María Alejandra Vergel, Darling Dávila, Yuraima Villarreal, Miguel Sánchez, Jueida Askoul, Yorgi Rincón, Magda Luna, Víctor Gil, José Zerpa, Julio Pacheco, Yanire Mejía, Gabriela Arata-Bellabarba.

1. Chiasson JL, Aris-Jilwan N, Bélanger R, Bertrand S, Beaugregard H, Ekoé JM, Fournier H, Havrankova J. Diagnosis and treatment of diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *CMAJ*. 2003; 168:859-866.
2. Umpierrez G, Murphy M, Kitabchi A. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar syndrome. *Diabetes Spectrum* 2002; 15:28-36.
3. Roche EF, Menon A, Gill D, Hoey H. Clinical presentation of type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2005; 6:75-78.
4. Levy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, Doutreix J, Froment V, Voirin J, Czernichow P. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabet Med* 1992; 9:279-284.
5. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling M. Diabetic ketoacidosis in infants, children, and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. 2006; 29:1150-1159.
6. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarolo J, Neely EK, Barnes P, Bottomly J, Kuppermann N. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2004; 145:164-171.
7. Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001; 85:16-22.
8. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10(Suppl 12):118-133.
9. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitsky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf JI; European Society for Paediatric Endocrinology; Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004; 113(2):e133-140.
10. Koves IH, Neutze J, Donath S, Lee W, Werther GA, Barnett P, Cameron FJ. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diabetes Care*. 2004; 27:2485-2487.
11. Umpierrez G, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire A, Kitabchi A. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care* 2004; 27:1873-1878.
12. Della Manna T, Steinmetz L, Campos P, Farhat S, Schwartsman C, Kuperman H, Setian N, Damiani D. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog. *Diabetes Care* 2005; 28:1856-1861.
13. Foster DW, McGarry JD. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Eng J Med* 1983; 309: 159-169.
14. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care* 1989; 5: 77-79.
15. Edge J, Jakes R, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, Murphy NP, Bergomi A, Widmer B, Dunger DB. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia* 2006; 49: 2002-2009.
16. Kitabchi AE. Low-dose insulin therapy in diabetic ketoacidosis: fact or fiction?. *Diabetes Metab Rev* 1989; 5: 337-363.
17. Nabarro J, Spencer A, Stowers J. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *Q J Med* 1952; 82: 225-248.
18. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child* 1988; 142: 448-450.
19. Linares MY, Schunk JE, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care* 1996; 12: 347-351.
20. Atchley D, Loeb R, Richards D, Jr., Benedict E, Driscoll M. On diabetic ketoacidosis: A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest* 1933; 12: 297-326.
21. Guest G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child* 1942; 64: 401-412.
22. Guest G, Rapoport S. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc* 1947; 7: 95-115.
23. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism* 1979; 28: 191-194.
24. Gibby OM, Veale KE, Hayes TM, Jones JG, Wardrop CA. Oxygen availability from the blood and the effect of phosphate replacement on erythrocyte 2,3- diphosphoglycerate and haemoglobin oxygen affinity in diabetic ketoacidosis. *Diabetologia* 1978; 15:381-385.
25. Keller U, Berger W. Prevention of hypophosphatemia by phosphate infusion during treatment of diabetic ketoacidosis and hyperosmolar coma. *Diabetes* 1980; 29:87-95.
26. Wilson HK, Keuer SP, Lea AS, Boyd AE 3rd, Eknayan G. Phosphate therapy in diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1982; 142:517-520.

27. Becker DJ, Brown DR, Steranka BH, Drash AL: Phosphate replacement during treatment of diabetic ketosis: effects on calcium and phosphorus homeostasis. *Am J Dis Child* 1983; 137:241–246.
28. Fisher JN, Kitabchi AE: A randomized study of phosphate therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Clin EndocrinolMetab* 1983; 57:177–180.
29. Clerbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A: Effect of phosphate on oxygenhemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med* 1989; 15:495–498.
30. Zipf WB, Bacon GE, Spencer ML, Kelch RP, Hopwood NJ, Hawker CD: Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1979; 2:265–268.
31. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC: Diabetic ketoacidosis: induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Med* 1979; 67:897–900.
32. Assal JP, Aoki TT, Manzano FM, Kozak GP: Metabolic effects of sodium bicarbonate inmanagement of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1974; 23:405–411.
33. Ohman JL, Jr., Marliss EB, Aoki TT, Munichoodappa CS, Khanna VV, Kozak GP: The cerebrospinalfluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1971; 284: 283–290.
34. Soler NG, Bennett MA, Dixon K, Fitzgerald MG, Malins JM: Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet* 1972; 2(7779): 665–7
35. Lever E, Jaspan JB: Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1983; 75: 263–268.
36. Krane EJ, Rockoff MA, Wallman JK, Wolfsdorf JI: Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1985;312:1147-1151.
37. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al: Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: the Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001; 344:264–269.
38. Bello FA, Sotos JF: Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children (Letter). *Lancet* 1990; 336:64
39. 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; 146:688–692.
40. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F: Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics* 1982; 69:87–90.
41. Roberts MD, Slover RH, Chase HP: Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes* 2001; 2:109–114
42. Curtis JR, Bohn D, Daneman D: Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes* 2001; 2:191–194
43. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia PA: Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:239–242.
44. Sprung CL, Rackow EC, Fein IA: Pulmonary edema; a complication of diabetic ketoacidosis. *Chest*. 1980;77:687-688.