

FACTORES DE RIESGO EN MORTALIDAD DE NIÑOS CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN UN HOSPITAL PEDIÁTRICO LATINOAMERICANO

Omar Eugenio Naveda Romero

Recibido: 15/01/2024

Aceptado: 30/03/2024

RESUMEN

Introducción: La cetoacidosis diabética (CAD) es la causa principal de morbilidad y mortalidad en niños con diabetes mellitus tipo 1. **Objetivo:** Determinar factores de riesgo para mortalidad por CAD. **Métodos:** Estudio transversal retrospectivo analítico realizado en el Hospital "Dr. Agustín Zubillaga" (Barquisimeto, Venezuela), entre 2010 y 2020. Se registraron las siguientes variables: Edad, sexo, peso, factores desencadenantes (infección, omisión del tratamiento o desconocido), exámenes de laboratorios iniciales (glicemia, HbA1C, osmolaridad, sodio, potasio, nitrógeno ureico séricos, gases arteriales), volumen de líquidos administrados, tratamiento con bicarbonato de sodio, tasa de descenso de la glicemia, complicaciones, días de hospitalización y mortalidad. **Resultados:** Se incluyeron 105 niños (40% masculinos) con edad mediana de 8,7 años. La mortalidad fue del 10,5%. Los factores asociados a mortalidad fueron: edema cerebral, hipoglicemia, pH arterial de 6,9 – 7,0, tratamiento con bicarbonato de sodio. Mediante un modelo de regresión de Cox se identificaron como predictores independientes de mortalidad: Edema cerebral (HR=6,359; IC95%: 1,097 – 36,871; p = 0,039) e hipoglicemia (HR=12,898; IC95%: 2,061 – 80,727; p = 0,006). Mediante el método de Kaplan-Meier se observó un incremento significativo del riesgo de muerte con pH arterial en la admisión entre 6,9 – 7,0 (p = 0,009) y con el tratamiento con bicarbonato de sodio (p = 0,001). **Conclusión:** El desarrollo de edema cerebral e hipoglicemia fueron identificados como variables independientes asociadas a mortalidad en niños con CAD. La terapia con bicarbonato de sodio y el pH arterial en la admisión entre 6,9 – 7,0 podrían incrementar el riesgo de mortalidad en niños con CAD.

Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (1): 9 - 15

Palabra Clave: Cetoacidosis diabética, mortalidad, hipoglucemia, edema cerebral, bicarbonato de sodio, niños.

RISK FACTORS OF MORTALITY IN CHILDREN WITH DIABETIC KETOACIDOSIS AT A LATINOAMERICAN PEDIATRIC HOSPITAL

SUMMARY

Introduction: Diabetic ketoacidosis (DKA) is the main cause of morbidity and mortality in children with type-1 Diabetes Mellitus. **Objective:** To determine risk factors for mortality in children with DKA. **Methods:** An analytical retrospective cross sectional study was conducted in Pediatric University Hospital "Dr. Agustín Zubillaga" (Barquisimeto, Venezuela), between 2010 and 2020. The following data was registered: Age, gender, weight, triggering factors (infection, interruption of treatment), initial laboratory tests (glycemia, HbA1C, serum osmolality, sodium, potassium, blood urea nitrogen, arterial blood gases), volume of administered fluids, treatment with sodium bicarbonate, rate of blood glucose reduction, complications, hospitalization days, and mortality. **Results:** A total of 105 children with DKA were included. Mortality rate was 10,5%. Factors associated with mortality were: arterial pH on admission (6,9 – 7,0), bicarbonate treatment, cerebral edema and hypoglycemia. Independent predictors for mortality were identified by means of a Cox regression model: cerebral edema (HR=6,359; CI95%: 1,097 – 36,871; p = 0,039) and hypoglycemia (HR=12,898; CI95%: 2,061 – 80,727; p = 0,006). In addition, a significant increase in the risk of mortality was observed with arterial pH on admission between 6,9 – 7,0 (p = 0,009) and bicarbonate treatment (p = 0,001). **Conclusions:** Cerebral edema and hypoglycemia were identified as independent variables related with mortality in children with DKA. Sodium bicarbonate therapy and arterial pH on admission between 6,9 – 7,0 could increase the risk of mortality in children with DKA

Arch Venez Puer Ped 2024; 87 (1): 9 - 15

Keywords: Diabetic ketoacidosis, mortality, hypoglycemia, cerebral edema, sodium bicarbonate, children.

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es la emergencia metabólica más frecuente en pediatría y constituye la forma de debut en el 20-50% de los niños con diabetes mellitus tipo 1 (1). La incidencia de diabetes mellitus tipo 1 se ha incrementado mundialmente en los niños entre 0 y 14 años de edad, con una tasa inversamente proporcional a la de la prevalencia de diabetes mellitus en la población general (2). La mortali-

dad por CAD en países desarrollados y en vías de desarrollo es de alrededor de 0,15 – 0,31% y de 3,4 – 13,4% respectivamente (3). De hecho, datos recientes mostraron que la CAD sigue siendo la principal causa de muerte en individuos menores de 15 años recién diagnosticados con diabetes mellitus tipo 1 (4). Los objetivos del tratamiento son: corregir la deshidratación, resolver la acidosis y la hiperglicemia, y disminuir la cetosis. Varios factores como: edema cerebral, sepsis, shock, falla renal y retardo en el diagnóstico de cetoacidosis pueden aumentar el riesgo de mortalidad en pacientes con CAD (3). Otros factores de riesgo como la discontinuación de la terapia con insulina, la alteración del nivel sérico de bicarbonato, del pH, las alteraciones electrolíticas y la precipitación de una CAD por infección pueden influir en la mortalidad (5). El edema cerebral es la principal causa de mortali-

Hospital Universitario de Pediatría "Dr. Agustín Zubillaga".

Médico adjunto.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1900-850X>

Autor correspondal:

Omar Eugenio Naveda / omarnavedamd@yahoo.com

dad en los niños con CAD en países desarrollados, es la complicación más temida y se presenta en aproximadamente 0,5-1% de los casos. La mortalidad está alrededor del 21-24% (6) y suele ocurrir en las primeras 12-24 horas luego del inicio del tratamiento. (7).

Con la notoria diferencia en las tasas de mortalidad de los niños con CAD entre países desarrollados y en vías de desarrollo, más allá de los aspectos técnicos y de la disponibilidad de recursos, existe una necesidad urgente de estudiar los factores que contribuyen con la mortalidad por esta entidad. Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de identificar factores de riesgo de mortalidad en niños menores de 15 años de edad con diagnóstico de CAD.

MÉTODOS

Se llevó a cabo un estudio transversal retrospectivo analítico, en el que se revisaron las historias médicas de todos los pacientes menores de 15 años de edad con diagnóstico de CAD admitidos en el Servicio de Urgencias pediátricas y Unidad de cuidados intensivos del Hospital Universitario de Pediatría “Dr. Agustín Zubillaga (Barquisimeto, Estado Lara, Venezuela) entre el 2010 y el 2020. Se excluyeron pacientes menores de un mes de edad o con diabetes neonatal, hiperglicemias por otras causas, síndrome genético o con registros incompletos. El estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la institución.

El protocolo de la institución para la atención del paciente con CAD es el recomendado por la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, ISPAD (8), por sus siglas en inglés, cuyos principales objetivos son: Corregir la acidosis y revertir la cetosis, corregir la deshidratación, restaurar la glicemia a valores próximos a la normalidad, monitorear las complicaciones de la CAD y su tratamiento e identificar y tratar los eventos precipitantes (omisión del tratamiento con insulina, infecciones o enfermedades intercurrentes). La administración de bicarbonato queda indicada en el caso de hiperpotasemia potencialmente mortal o en los casos de acidosis grave con $\text{pH} < 6,9$ que compromete la contractilidad cardíaca (falla cardíaca). Los valores de gases arteriales, glicemia, electrolitos séricos y HbA1C (hemoglobina glicada) utilizados para el estudio fueron los obtenidos inicialmente durante las primeras 6 horas de atención médica.

Se registraron variables generales: Edad, sexo y peso. Con respecto a la CAD se registraron los siguientes datos: diabetes de nueva aparición, factor desencadenante (infección, omisión del tratamiento o desconocido), laboratorio inicial (glicemia, HbA1C, osmolaridad, sodio y potasio séricos, brecha aniónica (Anion Gap), nitrógeno ureico en sangre, pH arterial, bicarbonato sérico y PaCO_2), alteraciones electrolíticas (hipokalemia, hiperkalemia, hiponatremia e hipernatremia), volumen de líquidos administrados, tratamiento con bicarbonato de sodio, tasa de descenso de la glicemia, complicaciones (edema cerebral [tiempo de desarrollo del edema cere-

bral], hipoglicemia, falla renal aguda, shock, sepsis, edema pulmonar y trombosis venosa cerebral), días de hospitalización y mortalidad.

Los criterios bioquímicos para definir CAD fueron: Glucosa sanguínea $> 200 \text{ mg/dl}$, pH arterial $< 7,3$ o bicarbonato sérico $< 15 \text{ mEq/l}$, con presencia de cetonemia o cetonuria (9). La osmolaridad sérica fue calculada con la fórmula: $2 (\text{sodio medido}) + \text{glicemia}/18 + \text{BUN}/2,8$; la brecha aniónica con la fórmula: $(\text{sodio medido}) - (\text{Cloro} + \text{bicarbonato séricos})$; el sodio corregido con la fórmula: $\text{sodio medido} + [1,6 (\text{glicemia} - 100)/100]$ y el BUN (mg/dl) con la fórmula $\text{Urea} (\text{mg/dl})/2,1$.

El volumen de líquidos administrados incluyendo las expansiones con cristaloideos (ml/m^2 de superficie corporal/día) y la tasa de descenso de la glicemia (mg/dl/hora) fueron calculados desde la admisión del paciente hasta el día en que se alcanzó el objetivo de una glicemia menor de 200 mg/dl estable por 6 horas o más. El tratamiento con bicarbonato de sodio incluyó la administración de, al menos, una dosis de alcalinizantes IV para corregir una acidosis metabólica grave (pH arterial $< 7,3$ o bicarbonato sérico $< 15 \text{ mEq/l}$).

El edema cerebral y la trombosis venosa cerebral fueron identificados a través de tomografía de cráneo en pacientes con deterioro neurológico. El tiempo de desarrollo del edema cerebral se tomó desde el momento de la admisión del paciente. Se consideró hipoglicemia a toda cifra de glucosa en sangre venosa menor de 70 mg/dL durante el tratamiento con insulino terapia en infusión endovenosa continua de acuerdo a las Guías clínicas de la ISPAD (8). La falla renal aguda fue definida según los criterios de la guía Kidney Disease: Improving Global Outcomes (10). Se consideró shock a la hipotensión arterial de acuerdo a la edad del paciente refractaria a la administración mayor de 40 cc/Kg de peso de fluidos (cristaloideos) en una hora, que requirió uso de soporte vasoactivo. El diagnóstico de sepsis se basó en la disfunción de dos o más órganos con evidencia de infección. El edema agudo de pulmón se diagnosticó por imágenes radiológicas.

Para el análisis estadístico se utilizó el programa SPSS Statistics®, versión 17.0. El análisis descriptivo incluyó medianas y rangos intercuartílicos (RIC) para variables cuantitativas y porcentajes para variables cualitativas. Se utilizó χ^2 de Pearson para contrastar datos cualitativos y Test U de Mann-Whitney para contrastar datos cuantitativos. Se consideró significativo toda $p < 0,05$. Cuando fue posible, se procuró transformar las variables cuantitativas en variables dicotómicas para facilitar su análisis. Las variables comparadas según mortalidad fueron estudiadas por medio de análisis bivariado. Las variables clínicamente relevantes y asociadas a mortalidad en el análisis bivariado fueron utilizadas para crear un modelo de regresión de Cox con un valor de p menor a $0,05$. El método utilizado para desarrollar la regresión fue un procedimiento de “Introducir” o “Enter”. Las va-

riables relevantes asociadas a mortalidad fueron analizadas mediante una curva de supervivencia por el método de Kaplan-Meier, y se estimó su significancia estadística con la prueba de Log Rank.

RESULTADOS

De los 105 pacientes con CAD analizados, 40% eran masculinos; la mediana de edad fue de 8,7 años y el 27,6% de los casos fueron de diabetes de nueva aparición. La infección fue el factor desencadenante en el 35,2% de los casos y la omisión del tratamiento en el 26,7% de los casos. En el 38,1% de los pacientes no se determinó el factor desencadenante. La mediana de glicemia inicial fue de 496 mg/dL. En el 26,7% de los pacientes el pH sanguíneo estuvo entre 6,9 y 7,0 en la admisión y la mediana de bicarbonato sérico inicial fue de 9 mEq/L. La hiperkalemia fue la alteración electrolítica más común presentándose en el 21% de los casos (Tabla 1). El 7,6% de los pacientes recibió al menos una vez tratamiento con bicarbonato de sodio. La mediana del volumen de líquidos administrados fue de 3.160 ml/mt2 y la tasa de descenso

de glicemia fue de 63 mg/dl/hora hasta alcanzarse el objetivo de una glicemia menor de 200 mg/dl. Las complicaciones se describen en la Tabla 1.

Las variables que mostraron diferencias significativas al comparar el grupo de pacientes supervivientes con el de fallecidos fueron: pH arterial en la admisión entre 6,9 – 7,0 (23,4% vs. 54,5%; $p = 0,027$), tratamiento con bicarbonato (4,3% vs. 36,4%; $p < 0,0001$), edema cerebral (2,1% vs. 36,4%; $p < 0,0001$) e hipoglicemia (3,2% vs. 54,5%; $p = 0,002$) (Tabla 2).

Los predictores independientes asociados a mortalidad en niños con CAD fueron: Edema cerebral (HR=6,359; IC95%: 1,097 – 36,871; $p = 0,039$) e hipoglicemia (HR=12,898; IC95%: 2,061 – 80,727; $p = 0,006$) (Tabla 3). Adicionalmente, en las curvas de supervivencia se observó un incremento significativo del riesgo de muerte en niños con CAD con pH arterial en la admisión entre 6,9 – 7,0 (Log Rank Mantel-Cox, $p = 0,009$) y con el tratamiento con bicarbonato de sodio (Log Rank Mantel-Cox, $p = 0,001$), Figuras 1 y 2 respectivamente.

DISCUSIÓN

Los principales hallazgos de este estudio fueron la identificación de dos factores de riesgo independientes de mortalidad en niños con CAD: edema cerebral e hipoglicemia, y la existencia de un incremento significativo en el riesgo de morir en pacientes con CAD con pH arterial entre 6,9 – 7,0 en la admisión y con tratamiento con bicarbonato de sodio. La determinación del edema cerebral, de pH arteriales bajos y del tratamiento con bicarbonato, este último que aún resulta controversial, son factores conocidos asociados a mortalidad en pacientes con CAD; sin embargo, la hipoglicemia no es un factor que se mencione con frecuencia en la literatura médica asociado a mortalidad por CAD.

El edema cerebral es la complicación más grave y temida de la CAD en niños, la mayoría de los estudios reportan una prevalencia entre el 0,5 - 1,0% en países desarrollados, pudiendo alcanzar hasta el 5% en países en vías de desarrollo (11,12). La fisiopatología del edema cerebral en la CAD continúa siendo un tema controversial. Se han postulado varios factores causantes de edema cerebral relacionado con CAD; entre ellos, el edema osmótico que sería producido por la administración de grandes volúmenes de fluidos en las primeras horas de tratamiento (13). Sin embargo, en este estudio el volumen de líquidos administrados hasta la estabilización de la glicemia a valores inferiores de 200 mg/dL no mostró diferencias significativas entre ambos grupos de pacientes (supervivientes y fallecidos) y se encuentra dentro de los rangos recomendados en distintas publicaciones (8,14,15). Datos recientes sugieren que el edema cerebral en los pacientes con CAD está asociado a isquemia cerebral por hipoperfusión (16). La hipocapnia generada por la acidosis metabólica llevaría a la vasoconstricción cerebral, la cual, sumada a la deshidrata-

Tabla 1. Características generales de niños con CAD

VARIABLES	N = 105
Peso en Kg, mediana (RIC)	25,8 (10,0)
Laboratorio inicial, mediana (RIC):	
HbA1C, %	11,2 (3,0)
Osmolaridad sérica, mOsm/L	317 (24)
Anión Gap, mEq/L	21 (12)
Sodio corregido, mEq/L	147 (12)
BUN, mg/dL	19,6 (6,5)
PaCO ₂ , mm de Hg	18 (10)
Alteraciones electrolíticas (%)	
Hipokalemia	10,5
Hiperkalemia	21,0
Hiponatremia	12,4
Hipernatremia	8,6
Complicaciones, %:	
Edema cerebral	5,7
Tiempo de desarrollo del edema*	
Al ingreso	16,7
Antes de 12 horas	66,6
Después de 12 horas	16,7
Hipoglicemia	8,6
Falla renal aguda	13,3
Shock	26,7
Sepsis	8,6
Edema de pulmón	4,8
Trombosis venosa cerebral	4,8
Días de hospitalización (RIC)	6 (2)

RIC: Rango Intercuartílico. HbA1C: hemoglobina glicada;
BUN: Nitrógeno Ureico en sangre (mg/dl).

*En base a 6 pacientes que desarrollaron edema cerebral

Tabla 2. Análisis bivariado: niños con CAD según mortalidad.

VARIABLES	SUPERVIVIENTES N = 94	FALLECIDOS N = 11	p*
Generales:			
Edad en años, mediana (RIC)	8,6 (3,3)	9,1 (1,9)	0,326
Sexo masculino, %	37,2	63,6	0,091
Peso en Kg, mediana (RIC)	25,7 (14,0)	26,3 (7,0)	0,573
Diabetes de nueva aparición, %	25,5	45,5	0,162
Factor desencadenante, %:			
Infección	37,2	18,2	0,211
Omisión de tratamiento	27,7	18,2	0,501
Desconocido	35,1	63,6	0,065
Laboratorio inicial, mediana (RIC):			
Glicemia, mg/dL	495 (194)	507 (166)	0,606
HbA1C, %	11,1 (3,0)	12,0 (3,3)	0,130
Osmolaridad sérica, mOsm/L	317 (33)	312 (23)	0,394
Anión Gap, mEq/L	21 (12)	20 (16)	0,417
Sodio corregido, mEq/L	148 (14)	145 (11)	0,338
BUN, mg/dL	19,6 (5,5)	19,8 (7,1)	0,595
pH arterial	7,1 (0,1)	7,0 (0,2)	0,001
pH (6,9 – 7,0), %	23,4	54,5	0,027
Bicarbonato sérico, mEq/L	9,1 (3,0)	7,8 (5,0)	0,077
PaCO ₂ , mm de Hg	18 (10)	15 (8)	0,077
Alteraciones electrolíticas, %:			
Hipokalemia	9,6	18,2	0,378
Hiperkalemia	19,1	36,4	0,184
Hiponatremia	11,7	18,2	0,537
Hipernatremia	7,4	18,2	0,229
Volumen de líquidos administrados en ml/mt ² , mediana (RIC)	3147 (729)	3262 (770)	0,521
Tratamiento con bicarbonato, %	4,3	36,4	0,000
Tasa de descenso de la glicemia en mg/dL/hora, mediana (RIC)	62 (21)	68 (27)	0,152
Complicaciones, %:			
Edema cerebral	2,1	36,4	0,000
Hipoglicemia	3,2	54,5	0,000
Falla renal aguda	13,8	9,1	0,662
Shock	24,5	45,5	0,136
Sepsis	7,4	18,2	0,229
Edema de pulmón	4,3	9,1	0,476
Trombosis venosa cerebral	4,3	9,1	0,476
Días de hospitalización (RIC)	6 (2)	7 (2)	0,260

RIC: Rango Intercuartílico. HbA1C: hemoglobina glicada; BUN: Nitrógeno Ureico en sangre (mg/dl).

* χ^2 de Pearson para datos cualitativos y test U de Mann-Whitney para datos cuantitativos

Tabla 3. Modelo de Regresión multivariable de Cox para mortalidad por CAD.

Variable	HR	IC95%	p
pH arterial (6,9 – 7,0)	0,875	0,157 – 4,887	0,879
Tratamiento con bicarbonato	0,343	0,040 – 2,973	0,332
Edema cerebral	6,359	1,097 – 36,871	0,039
Hipoglicemia	12,898	2,061 – 80,727	0,006

HR: Hazard ratios IC: Intervalo de confianza

ción, podrían ser causa de disminución del flujo sanguíneo cerebral con la consecuente isquemia regional y global, lesión cerebral y edema citotóxico. Adicionalmente, la rehidratación podría conducir a una lesión por reperfusión, hiperemia post-isquemia y edema vasogénico.

Es destacable que hasta el 19% de los pacientes con edema cerebral lo presentan al momento de la admisión (17), lo cual podría sugerir que factores previos al tratamiento, así como alguna susceptibilidad individual, jugarían un rol importante en el desarrollo del edema cerebral más allá de los factores asociados al tratamiento (18). En esta investigación, la mayoría de los pacientes que presentaron edema cerebral lo desarrollaron en las primeras 12 horas desde la admisión, lo que puede aludir que su desarrollo podría estar relacionado con el tratamiento. Independientemente de la causa del edema cerebral y de los mecanismos intrínsecos que lo ocasionan, todas las alteraciones en la fisiología cerebral y el impacto en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral, más la hipertensión endocraneana subsecuente, pueden explicar la asociación independiente entre edema cerebral y muerte en niños con CAD.

La hipoglucemia severa a menudo se cita como una de las complicaciones iatrogénicas de la CAD que pueden contribuir a la morbilidad y mortalidad (19).

Sin embargo, a pesar del seguimiento y tratamientos adecuados, esta es la complicación más frecuente reportada dentro de las primeras 24 horas de iniciado el tratamiento (20). Los estudios que reportan la ocurrencia de hipoglucemia en niños tratados por CAD utilizan diferentes definiciones y, a menudo, no especifican los criterios considerados para el diagnóstico. Sin embargo, los resultados del presente estudio coinciden con la literatura consultada (21,

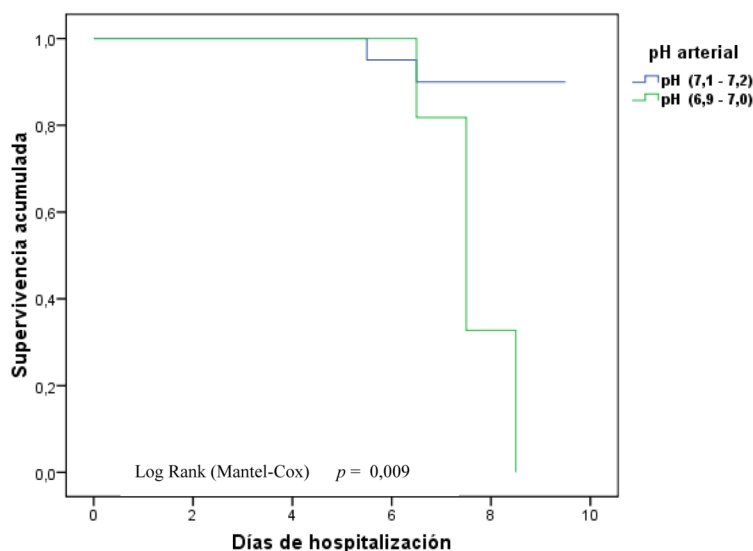


Figura 1. Curva de supervivencia por método de Kaplan-Meier según pH arterial en la admisión en niños con CAD.

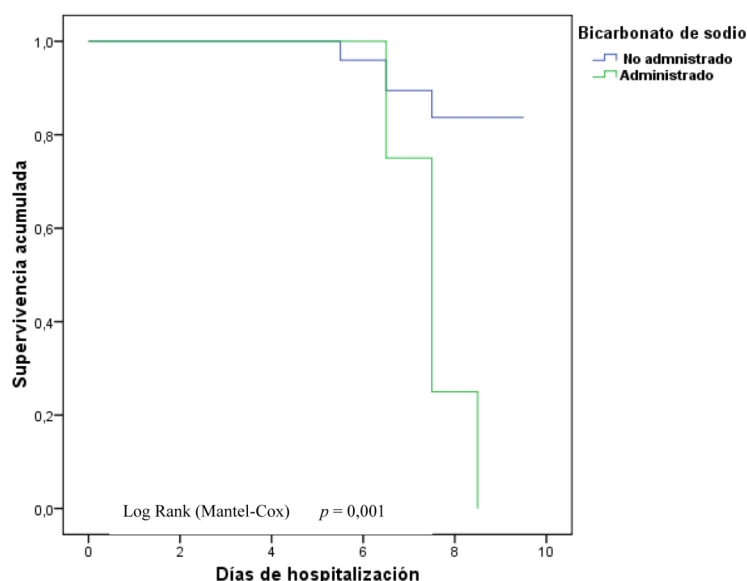


Figura 2. Curva de supervivencia por método de Kaplan-Meier según tratamiento con bicarbonato de sodio en niños con CAD.

22, 23). La hipoglucemia como causa de muerte en niños diabéticos ha sido reportada previamente (24). La hipoglucemia grave conduciría a la muerte por trastornos letales del ritmo cardíaco, fallas de múltiples órganos y muerte cerebral (25). Hay reportes que han demostrado que el uso de insulino terapia a dosis menores de 0,05 UI/Kg/hora podría prevenir caídas abruptas de la glicemia a diferencia de las dosis entre 0,05 - 0,1 UI/Kg/hora (26), que es la dosis recomendada ampliamente y utilizada en el tratamiento de los pacientes de este estudio. Aunque se reconoce que la terapia de infusión intravenosa continua de insulina a dosis de 0,1 UI/Kg/hora ha con-

tribuido a la reducción de la incidencia de hipoglucemia durante el tratamiento de la CAD (27).

En cuanto al sistema nervioso central, la consecuencia de un episodio hipoglucémico es el daño neuronal, el cual es debido a que el cerebro es altamente dependiente del aporte sanguíneo de glucosa que es su fuente principal de energía. Una gran variedad de funciones celulares se alteran en condiciones de déficit energético tales como el mantenimiento de los gradientes iónicos, la liberación y recaptura de neurotransmisores, la regulación de la concentración intracelular de calcio y la función mitocondrial. Así mismo, existen evidencias que señalan la participación del glutamato como excitotoxina en la muerte neuronal hipoglucémica y se ha propuesto que el estrés oxidativo juega un papel importante en este proceso (28). Todas estas alteraciones ocasionadas en distintos órganos y sistemas, sobre todo a nivel miocárdico y cerebral, pueden explicar la identificación de la hipoglucemia como un predictor de muerte en niños con CAD. Ello indica la necesidad de prevenirla a través de una vigilancia continua del paciente, la indicación correcta y oportuna de soluciones glucosadas y el ajuste de la velocidad de infusión de insulina en función del cuidadoso monitoreo de la glicemia.

El pH arterial en la admisión entre 6,9 - 7,0 y el tratamiento con bicarbonato de sodio se asociaron significativamente con mortalidad por CAD, aunque no constituyeron predictores independientes en la regresión. Un pH menor de 7,1 al ingreso ha sido identificado como factor de mal pronóstico en niños con CAD (29,30). La administración de terapia alcalina con bicarbonato de sodio para corregir acidosis metabólica se ha asociado con mal pronóstico, edema cerebral e incremento en la mortalidad en niños con CAD (31). Las consecuencias de la acidosis metabólica resultan catastróficas para diferentes órganos y sistemas, que pueden por sí mismas llevar a la muerte: Disminución de la contractilidad miocárdica, reducción del flujo coronario, arritmias cardíacas, hipoxemia, hipokalemia, hipocalcemia, reducción del flujo sanguíneo cerebral y convulsiones (32).

Este estudio tiene limitaciones importantes. La naturaleza de un diseño retrospectivo y el uso de datos registrados en las historias médicas podrían tener sesgo de información. Por otro lado, los datos de infecciones fueron obtenidos a partir de los registros médicos, sin la disponibilidad en todos los casos de pruebas “estándar de oro” como cultivos o reacción de cadena polimerasa para identificar gérmenes etiológicos. También, es importante destacar que no fueron evaluadas las posibles alteraciones del ritmo cardíaco o de la contractilidad miocárdica ocasionadas por la hipoglucemia y los desequilibrios electrolíticos y acido-base. Adicionalmente, el cumpli-

miento del uso de insulina también se juzgó simplemente por los registros de la historia médica. No se evaluaron otros aspectos que podrían tener relación con la mortalidad como son las manifestaciones clínicas y tiempo de evolución de los síntomas antes de recibir atención médica.

CONCLUSIONES

Los resultados de este estudio permiten identificar el edema cerebral y la hipoglicemia como variables independientes asociadas a mortalidad en niños con CAD. Una acidosis metabólica severa con un pH entre 6,9 – 7,0 en la admisión y la terapia con bicarbonato de sodio IV podrían incrementar el riesgo de mortalidad en niños con CAD. Se plantea la necesidad de mantener programas de educación continua para fomentar la educación de padres con hijos diabéticos y de los propios pacientes sobre la detección de signos de alarma. Adicionalmente, alertar a la población en general para identificar los primeros síntomas de la diabetes mellitus. Asimismo, insistir en el equipo médico sobre la detección de hipoglicemia durante el tratamiento con insulino terapia, la identificación de signos precoces de edema cerebral y el establecimiento de indicaciones claras y precisas para el uso adecuado del tratamiento con bicarbonato de sodio en la acidosis metabólica de niños con CAD.

REFERENCIAS

- Ongun EA, Celik N. Risk factors associated with resolution of diabetic ketoacidosis in pediatric critical care units. *Cumhuriyet Medical Journal*. 2019; 41 (1): 42 – 50.
- Lawrence JM, Divers J, Isom S, Saydah Sh, Imperatore G, Pihoker C, et al. SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in prevalence of type 1 and type 2 diabetes in children and adolescents in the US, 2001-2017. *JAMA*. 2021; 326: 717–727.
- Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic keto acidosis from developing countries. *World J Diabetes*. 2014; 5: 932-938
- Morgan E, Black CR, Abid N, Cardwell CR, McCance DR, Patterson CC. Mortality in type 1 diabetes diagnosed in childhood in Northern Ireland during 1989-2012: a population-based cohort study. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19:166–70. doi: 10.1111/pedi.12539
- Patterson CC, Karuranga S, Salpea P, Saeedi P, Dahlquist G, Soltesz G, Ogle GD. Worldwide estimates of incidence, prevalence and mortality of type 1 diabetes in children and adolescents: results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019; 157:107842. doi: 10.1016/j.diabres.2019.107842
- Azova S, Rapaport R, Wolfsdorf J. Brain injury in children with diabetic ketoacidosis: review of the literature and a proposed pathophysio-logic pathway for the development of cerebral edema. *Pediatr Diabetes*. 2021; 22(2), 148–160.
- Pyziak A, Mlynarski W, Zmysłowska A. Risk of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis in the course of type 1 diabetes. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab*. 2015; 21(4):171-176.
- Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018; 19 Suppl 27:155-177. doi:10.1111/pedi.12701
- Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W et al. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2009; 10 (Suppl 12):118-133.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO). Acute kidney injury work group: KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int*. 2012; Suppl 2:1-138.
- Glaser NS, Stoner MJ, Garro A, Baird S, Myers SR, Rewers A, et al. Serum sodium concentration and mental status in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatrics*. 2021; 148(3):e2021050243. doi.org/10.1542/peds.2021-050243
- Agarwal N, Dave C, Patel R, Shukla R, Kapoor R, Bajpai A. Factors associated with cerebral edema at admission in Indian children with diabetic ketoacidosis. *Indian Pediatr*. 2020; 57(4): 310–313.
- Balado MN, Ochoa C. Los sueros isotónicos se asocian a menor edema cerebral en la cetoacidosis diabética. *Evid Pediatr*. 2022; 18:25.
- Aguirre M, Lima M, Villalobos M, Guillén M, Briceño Y, Paoli M. Manejo de cetoacidosis diabética en niños y adolescentes: Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab*. 2012; 10(1): 38-45.
- Patino-Galarza D, Duque-Lopez A, Cabra-Bautista G, Calvache JA, Florez ID. Fluids in the treatment of diabetic ketoacidosis in children: A systematic review. *J Evid Based Med*. 2024; 17(2): 317-328. doi: 10.1111/jebm.12603.
- Heddy N. Guideline for the management of children and young people under the age of 18 years with diabetic ketoacidosis (British Society for Paediatric Endocrinology and Diabetes). *Arch Dis Child Educ Pract Ed*. 2021; 106(4): 220-222. doi: 10.1136/archdischild-2020-320076.
- Hamud AA, Mudawi K, Shamekh A, Kadri A, Powell C, Abdelgadir I. Diabetic ketoacidosis fluid management in children: systematic review and meta-analyses. *Arch Dis Child*. 2022; 107(11):1023-1028. doi: 10.1136/archdischild-2022-324042.
- González P, Balboa R, Navarro R, Nocita MF. Prevalencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética. *Arch Argent Pediatr*. 2020; 118(5): 332-336.
- Oko A, Kambourou J, Moya E, Lombet L, Ngakengni N, Mandilou S, et al. Severe Hypoglycemia in Hospitalized Children with Diabetic Ketoacidosis in Brazzaville. *Open J Pediatr*. 2020; 10: 236-245.
- Lone SW, Siddiqui EU, Muhammed F, Atta I, Ibrahim MN, Raza J. Frequency, clinical characteristics and outcome of diabetic ketoacidosis in children with type-1 diabetes at a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc*. 2010; 60(9):725-729.
- Lopes CL, Pinheiro P, Barberena L, Eckert G. Diabetic Ketoacidosis in a Pediatric Intensive Care Unit. *Jornal de Pediatria*. 2017; 93: 179-184. https://doi.org/10.1016/j.jpmed.2016.05.008
- Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J.E. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018; 378: 2275-2287. https://doi.org/10.1056/NEJMoa1716816
- Karges B, Tittel S, Bey A, Freiberg C, Klinkert Ch, Kordonouri O, et al. Continuous glucose monitoring versus blood glucose monitoring for risk of severe hypoglycaemia and diabetic ketoacidosis in children, adolescents, and young adults with type 1 diabetes: a population-based Study. *The Lancet Diabetes &*

- Endocrinology. 2023; 11(5): 314 – 323.
24. Urakami T. Severe Hypoglycemia: Is It Still a Threat for Children and Adolescents With Type 1 Diabetes? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2020; 15(11): 609. doi: 10.3389/fendo.2020.00609. PMID: 33042005; PMCID: PMC7523511.
 25. Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, Iqbal A, Sellors L, Williams S, et al. Diurnal Differences in Risk of Cardiac Arrhythmias During Spontaneous Hypoglycemia in Young People With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2017; 40 (5): 655–662. <https://doi.org/10.2337/dc16-2177>
 26. Bradley P, Tobias J. Serum Glucose Changes During Insulin Therapy in Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis. *American Journal of Therapeutics*. 2007; 14 (3): 265-268 doi: 10.1097/01.mjt.0000209687.52571.65
 27. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL. ESPE/LWPES consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Archives of Disease in Childhood*. 2004; 89:188-194.
 28. Haces del Blanco M, Massieu-Trigo L. Mecanismos de muerte neuronal asociados a la hipoglucemia. *Arch. Neurocién*. 2005; 10 (2): 83-91.
 29. Isik G, Aydin C. The effect of serum biochemical parameters on clinical prognosis in children presenting with diabetic ketoacidosis. *Rev Assoc Med Bras*. 2024; 70(7): e20240242. doi: 10.1590/1806-9282.20240242.
 30. Lazar I, Wizeman-Orlov D, Hazan G, Orbach A, Haim A, Cavari Y, et al. The role of anion gap normalization time in the management of pediatric diabetic ketoacidosis. *Front Pediatr*. 2023; 30(11): 1198581. doi: 10.3389/fped.2023.1198581.
 31. Kostopoulou E, Sinopidis X, Fouzas S, Gkentzi D, Dassios T, Roupakias S, et al. Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents; Diagnostic and Therapeutic Pitfalls. *Diagnostics*. 2023; 13(15): 2602. <https://doi.org/10.3390/diagnostics13152602>
 32. Raphael KL. Metabolic Acidosis in CKD: Pathogenesis, Adverse Effects, and Treatment Effects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(10): 5187. <https://doi.org/10.3390/ijms25105187>