

Prevalencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética

Prevalence of cerebral edema among diabetic ketoacidosis patients

Dra. Paula González Pannia^a, Dra. Romina Balboa^a, Dra. Rocío Navarro^a,
Dra. Milva F. Nocita^a, Dra. Mabel Ferraro^a y Dra. Carla Mannucci^a

RESUMEN

Introducción. El edema cerebral (EC) es la complicación más grave de la cetoacidosis diabética (CAD) en niños. La patogénesis del EC no se conoce con exactitud y su aparición ha sido relacionada con la terapia de rehidratación endovenosa en el tratamiento inicial.

Objetivos. Estimar la prevalencia de EC en pacientes con CAD tratados en el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde mediante rehidratación endovenosa y analizar potenciales factores de riesgo para el desarrollo de EC.

Materiales y método. Estudio de diseño transversal para prevalencia y un análisis exploratorio para comparar las características clínicas y de laboratorio entre los pacientes con y sin EC. Se incluyeron pacientes de 1 a 18 años hospitalizados con diagnóstico de CAD desde el 1 de enero de 2005 hasta el 31 de diciembre de 2014.

Resultados. Se analizaron 693 episodios de CAD en 561 historias clínicas. En 10 pacientes, se evidenció EC (el 1,44%; intervalo de confianza del 95 %: 0,8-2,6). Los pacientes con EC presentaron mayor uremia ($p < 0,001$), menor presión de dióxido de carbono ($p < 0,001$) y menor natremia ($p < 0,001$) que aquellos pacientes sin EC.

Conclusión. La prevalencia de EC en pacientes con CAD fue del 1,44 %, menor que la reportada en nuestro país (del 1,8 %). Los factores de riesgo al ingresar asociados a su desarrollo fueron la presencia de uremia elevada, hiponatremia e hipocapnia.

Palabras clave: edema encefálico, cetoacidosis diabética, diabetes mellitus, niño.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.332>

Texto completo en inglés:

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2020.eng.332>

a. Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina.

Correspondencia:
Dra. Paula González Pannia:
pau.gp@hotmail.com

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 26-7-2019
Aceptado: 2-1-2020

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación grave de la diabetes con alta morbimortalidad. Es una causa frecuente de hospitalización y la primera causa de muerte en los pacientes diabéticos en la edad pediátrica.¹

El edema cerebral (EC) es la complicación más grave de la CAD en niños. Su prevalencia en nuestro país es del 1,8 % según un estudio multicéntrico realizado por la Sociedad Argentina de Diabetes,² mayor que la reportada por estudios en los que varía entre el 0,5 % y el 1 %.^{3,4} El EC sintomático es solo la forma de presentación más extrema de un fenómeno fisiopatológico común a todas las cetoacidosis y, en el 95 % de los casos, se presenta en menores de 20 años.³

La patogénesis del EC no se conoce con exactitud. Algunos investigadores lo han atribuido a edema celular generado por cambios rápidos en la osmolaridad plasmática durante el tratamiento de rehidratación endovenosa,⁴ y existiría EC subclínico al inicio de toda CAD en pediatría, independientemente del tratamiento.^{5,6}

En la actualidad, se cuenta con diferentes métodos de hidratación para tratar a los pacientes con diagnóstico de CAD. En el Hospital General de Niños Pedro de Elizalde (HGNPE), la normativa para el tratamiento indica una expansión inicial con solución fisiológica a razón de 20 ml/kg de peso. Luego, los pacientes reciben rehidratación endovenosa, que consiste en administrar 4200 ml por m² de superficie corporal durante las

Cómo citar: González Pannia P, Balboa R, Navarro R, Nocita MF, et al. Prevalencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética. *Arch Argent Pediatr* 2020;118(5):332-336.

primeras 24 horas, de las cuales las primeras 6 horas se administra la mitad del líquido calculado, y el resto, en las siguientes 18 h.^{7,8}

El objetivo del presente estudio fue estimar la prevalencia de EC y los posibles factores de riesgo asociados a su desarrollo, en los pacientes con CAD tratados en el HGNPE.

MATERIALES Y MÉTODO

Diseño

Se realizó un estudio de diseño transversal para prevalencia y luego un análisis exploratorio para comparar las características clínicas y de laboratorio entre los pacientes con y sin EC. Este último análisis se desarrolló entre todos los pacientes que presentaron EC y una muestra seleccionada de pacientes sin dicha complicación.

Población

Se incluyeron historias clínicas de pacientes de 1 a 18 años internados con diagnóstico de CAD en el HGNPE entre el 1 de enero de 2005 y el 31 de diciembre de 2014. Se definió como CAD el cumplimiento de los siguientes criterios bioquímicos: glucemia > 200 mg/dl, pH < 7,30 y/o bicarbonato < 15 mmol/l con glucosuria y cetonuria. El protocolo de hidratación inicial correspondiente a las normas del HGNPE⁷ fue el mismo durante todo el período de estudio. Se excluyeron los pacientes que hubieran recibido una hidratación diferente de la indicada por las normas del HGNPE y pacientes con patología y/o tratamiento conocido que pudieron alterar el medio interno.

Tamaño muestral

Para responder al objetivo primario, esperando una prevalencia del 1,5 % ± el 0,5 %, con un nivel de confianza del 99 %, en una población con 693 episodios de CAD en el período de estudio, se estimó el tamaño muestral en, al menos, 589 episodios de CAD.

Por tratarse de un evento de baja prevalencia, para la exploración de factores de riesgo asociados al desarrollo de EC, se tomaron la totalidad de los eventos de EC (n = 10) y se seleccionaron al azar 15 pacientes sin EC por cada uno de ellos (n = 150).⁹ Para efectuar la selección, se ordenaron las historias clínicas por antigüedad y se les asignó un número consecutivo. Luego, se seleccionó por una tabla de números aleatorios a las 150 necesarias. En caso de tratarse de una no elegible, se seleccionaba la inmediatamente siguiente.

Selección y definición de las variables

Variable de resultado. Edema cerebral sí/no (variable categórica). Se definió edema cerebral secundario a CAD según la presencia de dos criterios clínicos mayores o uno mayor y dos menores (criterios mayores: alteración del sensorio, bradicardia, incontinencia; criterios menores: vómitos, cefalea, letargo, tensión arterial diastólica –TAD– > 90 mmHg, edad menor de 5 años).¹⁰

Variables de predicción. Edad del paciente: expresada en años (variable continua). Forma de comienzo de la enfermedad: debut diabético sí/no (variable categórica). Parámetros bioquímicos iniciales (todos los pacientes incluidos poseían determinaciones de laboratorio de sangre venosa antes de cualquier intervención terapéutica realizada en el HGNPE):

- Uremia en mg/dl como variable continua.
- Natremia en mEq/l como variable continua.
- Natremia corregida por glucemia en mEq/l: Se consideró según la fórmula sodio real en mEq/l – [(glucemia en mg/dl – 100) × 1,6/100]. Se consideró como variable continua.
- Presión parcial de dióxido de carbono (pCO₂) en mmHg como variable continua.
- pH en unidades arbitrarias como variable continua.
- Bicarbonato plasmático expresado en mEq/l como variable continua (determinación efectuada mediante una estimación a partir de pH y pCO₂).

Variable de control. Sexo, femenino/masculino (variable categórica).

Recolección de datos y análisis estadístico. Se utilizaron como unidades de análisis las historias clínicas de los pacientes internados por CAD en el período de estudio. Todas las historias clínicas incluidas contaban con la información necesaria para el análisis. En la planilla de registro de uso habitual, estaban incluidos los criterios mayores y menores para el diagnóstico de EC. Los datos fueron extraídos y almacenados en una planilla de recolección de datos estandarizada y diseñada para tal fin. Los datos fueron totalmente disociados de la identidad del paciente.

La prevalencia de EC se expresó a partir de los casos de EC sobre el total de CAD observadas en el período de estudio, con su intervalo de confianza (IC) del 95 %. Para la exploración de factores de riesgo, la muestra se dividió en

dos grupos: pacientes con EC y sin EC. Las variables categóricas se presentaron como frecuencia de distribución y porcentajes, en tanto que las variables cuantitativas se expresaron como mediana (intervalo), ya que presentaron distribución no paramétrica.

Se realizó el análisis univariado. Las variables categóricas se compararon con el test exacto de Fisher y se expresaron mediante odds ratio con sus respectivos IC del 95 %. Las variables cuantitativas se compararon con el test de Wilcoxon. El análisis estadístico se realizó con el programa Statistix 7.0 y se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$.

Consideraciones éticas. De acuerdo con lo establecido en las normativas que regían la investigación en el ámbito de los establecimientos dependientes del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, se solicitó la aprobación del Comité de Ética del Hospital y del Comité de Docencia e Investigación. Dado que todos los datos fueron anonimizados, se solicitó al Comité de Ética autorización para no realizar el consentimiento informado. Registrado en el Comité de Ética en

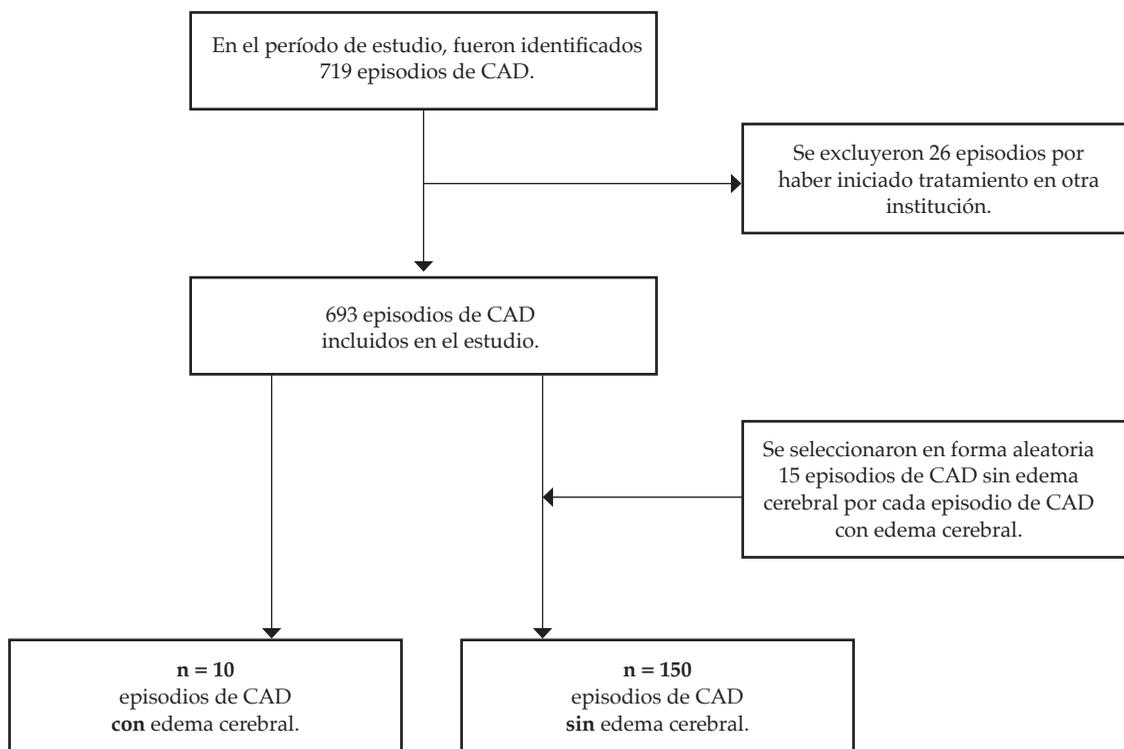
Investigación (CCEI) del Ministerio de Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (347/14).

RESULTADOS

Prevalencia de edema cerebral. En total, durante el período de estudio, ingresaron al HGNPE 719 casos de CAD. 26 de ellos se excluyeron, ya que recibieron el tratamiento inicial en otra institución (*Figura 1*). Se analizaron 693 episodios de CAD, en 561 pacientes. En 10 de ellos, se evidenció EC, lo que representó una prevalencia de EC en nuestro Hospital del 1,44 % (IC95 %: 0,8-2,6).

Variables bioquímicas iniciales. Para el estudio de los posibles factores de riesgo, se analizaron 160 episodios de CAD, 150 en el grupo sin EC y 10 en el grupo con EC. Del total de pacientes, 33 fueron debut de la enfermedad, y el restante tenía diagnóstico previo de diabetes mellitus de tipo 1. No se encontró asociación entre el debut de la enfermedad y el riesgo de desarrollar EC. De las variables bioquímicas analizadas, se encontró en los pacientes con EC urea elevada, mayor hiponatremia, mayor hipocapnia (*Tabla 1*).

FIGURA 1. *Flujograma del estudio*



CAD: cetoacidosis diabética.

DISCUSIÓN

En este trabajo, se encontró una prevalencia de EC del 1,44 % (IC95 %: 0,79-2,6). En los pacientes que desarrollaron EC, se evidenció, en el análisis de laboratorio inicial, mayor concentración de uremia y menor natremia y pCO₂ que aquellos sin EC.

En nuestra muestra, la prevalencia de EC fue del 1,44 %, valor menor que el comunicado previamente en nuestro país (del 1,8 %) en un estudio multicéntrico. En dicho estudio, se analizaron pacientes en distintos centros pediátricos de todo el país, y cada centro guio el tratamiento con protocolos propios. En todos los episodios de CAD, excepto los tratados en nuestro Hospital, los pacientes recibieron volumen constante durante las primeras 24 horas. El hecho de que la prevalencia de EC que se describió en este trabajo fuera menor que la descrita en nuestro país reforzó el concepto de que el ritmo de infusión de los líquidos no se asociaría a EC.²

La fisiopatología del EC en la CAD continúa siendo un tema controversial. Previamente, se han postulado varios factores causantes de edema cerebral, entre ellos, el edema osmótico que sería producido por la administración de grandes volúmenes de fluidos en las primeras horas de tratamiento.¹¹ Sin embargo, pese a que la presencia de fluctuación de la osmolaridad está presente en todos los pacientes con CAD, menos del 2 % desarrolla EC.¹¹ Datos más recientes sugieren que el EC en los pacientes con CAD está asociado a isquemia cerebral por hipoperfusión.⁴ La hipocapnia generada por la acidosis metabólica llevaría a la vasoconstricción cerebral, que, sumada a la deshidratación, son causa de

disminución del flujo sanguíneo cerebral, que genera isquemia cerebral, lesión cerebral y edema citotóxico. La rehidratación llevaría a lesión por reperfusión, hiperemia posisquemia y edema vasogénico.⁴

En 2017, Glaser et al., compararon cambios en la distribución del flujo sanguíneo en distintas regiones del cerebro en pacientes con CAD mediante resonancia magnética nuclear (RMN) al ingresar, a las 3 h y 6 h luego de la recuperación. Describieron un aumento del flujo sanguíneo en algunas regiones del cerebro y disminución en otras, lo que sugirió la coexistencia de edema cerebral vasogénico y citotóxico en el mismo paciente.¹³

Recientemente, se ha publicado un ensayo clínico multicéntrico, en el que los pacientes fueron divididos en cuatro grupos dependiendo del tipo de tratamiento que recibieron (cloruro de sodio del 0,9 % o del 0,45 % y administración lenta o rápida). No se encontró diferencia estadísticamente significativa en la tasa de EC entre los pacientes que recibieron los distintos tratamientos. Estos hallazgos subrayarían la falta de asociación causal entre la velocidad de administración de fluidos y el desarrollo de edema cerebral clínicamente significativo.¹² En este mismo sentido, hasta el 19 % de los pacientes con EC lo presentan al momento del ingreso.⁵ Este hecho sugiere que factores previos al tratamiento, así como alguna susceptibilidad individual, jugarían un rol importante en el desarrollo del EC más allá de los factores asociados al tratamiento.

En cuanto a los factores de riesgo asociados a EC, en nuestro estudio, los pacientes con EC presentaron valores de uremia iniciales más elevados (mayores de 40 mmol/l) y menor pCO₂

TABLA 1. Características de los pacientes antes del inicio del tratamiento

	EC (n = 10)	Sin EC (n = 150)	OR (IC 95 %)	p
Edad (años)	11,5 (3,0-18,0)	13,1 (2,0-18,8)		0,25
Sexo (masc./fem.)	7/3	60/90	3,5 (0,9-13,9)	0,09
Debut (sí/no)	3/7	25/125	2,1 (0,5-8,9)	0,38
Natremia (mEq/l)	134 (132-141)	140 (126-155)		< 0,001
Natremia corregida (mEq/l)	129 (125-135)	134 (119-149)		< 0,001
Uremia (mg/dl)	61 (47-89)	37 (15-102)		< 0,001
Presión de CO ₂ (mmHg)	20,3 (15,0-28,4)	27,2 (10,5-52,0)		< 0,001
pH (unidades arbitrarias)	7,17 (6,94-7,24)	7,17 (6,67-7,4)		0,52
Bicarbonato (mEq/l)	7,0 (4,1-12,0)	9,3 (2,2-17,0)		0,06

Las variables categóricas están expresadas como proporciones y se muestran sus OR (IC95 %).

Las variables continuas se expresan como mediana (rango). Se consideró como significativo un valor de p < 0,05.

EC: edema cerebral; OR: *odds ratio*; IC: intervalo de confianza; CO₂: dióxido de carbono.

inicial (menor de 20 mmHg) que los pacientes que no presentaron EC. Tuvieron, además, valores menores de natremia y natremia corregida por glucemia que el grupo sin EC. Estos datos son similares a los publicados en otros estudios.^{4,10} En estos pacientes, se debe tener un alto índice de sospecha de aparición de EC, dado que la identificación precoz y su tratamiento oportuno disminuye significativamente la mortalidad.¹⁴

La mediana de edad fue de 11 y 13 años, respectivamente, en los pacientes con y sin edema. Coincidiendo con otros autores, no se obtuvieron diferencias significativas en los pacientes de ambos grupos.^{4,5}

En cuanto al debut de la enfermedad como factor de riesgo para el desarrollo de EC, la evidencia es controvertida. Si bien, coincidiendo con otros trabajos,^{4,5} se observa la falta de asociación entre ambas variables, otros autores describen que los pacientes con debut de la enfermedad presentan más riesgo de EC.¹⁰ No hay aún evidencia suficiente para extraer una conclusión en este aspecto.

Este trabajo tiene como debilidad su carácter retrospectivo. Sin embargo, la pérdida de datos se pudo evitar, ya que, según las normas de la Institución, en todo paciente con CAD, se debía completar un formulario estandarizado, que incluía los datos utilizados en este trabajo. Además, pese a que se pudieron identificar ciertos factores de riesgo, dada la baja prevalencia del evento, el número de pacientes fue insuficiente para identificar valores de corte de las variables predictoras para el desarrollo de EC.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de EC en los pacientes con CAD fue del 1,44 %, y los factores de riesgo al ingresar asociados a su desarrollo fueron uremia elevada, hiponatremia e hipocapnia. ■

REFERENCIAS

1. Piva JP, Czepielewski M, García PC, Machado D. Current perspectives for treating children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr (Rio J)*. 2007; 83(5 Suppl):S119-27.
2. Ferraro M, Ozuna B, Mazza C, Ramos O, et al. Estudio multicéntrico de cetoacidosis diabética en servicios pediátricos de Argentina. *Rev Soc Argent Diabetes*. 2009; 43(3):127-36.
3. Muir A, Quisling R, Yang M, Rosebloom A. Cerebral edema in childhood diabetic ketoacidosis: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care*. 2004; 27(7):1541-6.
4. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, 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(4):264-9.
5. Lawrence S, Cummings E, 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.
6. Krane E, Rockoff M, Wallman J, Wolfsdorf J. Subclinical Brain Swelling in Children during treatment of Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1985; 312(18):1147-51.
7. Ramos O, Ferraro M. Cetoacidosis diabética. En: Voyer Luis E. Criterios de diagnóstico y tratamiento en Pediatría. 2da ed. Buenos Aires: Journal; 2012. Págs.95-9.
8. Ferreira J, Penazzi M, Taboada M, Funes S, et al. Comparación de dos sistemas de aporte de soluciones hidroelectrolíticas para el manejo de la cetoacidosis diabética: ensayo clínico controlado y aleatorizado en niños. *Rev Fac Cienc Med Córdoba*. 2015; 72(2):93-9.
9. Fleiss JL, Levin B. Sample Size determination in studies with matched pairs. *J Clin Epidemiol*. 1988; 41(8):727-30.
10. Wolfjor JL, Allgrove J, Craig M, Edge JA, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014; 15(Suppl 20):154-79.
11. Long B, Koyfman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J Emerg Med*. 2017; 53(5):212-21.
12. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J, Stoner M, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetes ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018; 378(24):2275-87.
13. Glaser N, Wootton-Gorges SL, Kim I, Tancredi D, et al. Regional brain water content and distribution during diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2017; 180:170-6.
14. Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, et al. The UK case-control study of cerebral edema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*. 2006; 49(9):2002-9.