



FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO

EDEMA CEREBRAL EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA  
PEDIÁTRICA SEGÚN PROTOCOLO DE FLUIDOTERAPIA DE  
GUIA NICE VS ISPAD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 2022

PRESENTADO POR  
JULIA DEL CARMEN SILVA PORRAS

ASESOR  
JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN  
PARA OPTAR EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA

LIMA- PERÚ  
2022



**Reconocimiento - No comercial  
CC BY-NC**

El autor permite entremezclar, ajustar y construir a partir de esta obra con fines no comerciales, y aunque en las nuevas creaciones deban reconocerse la autoría y no puedan ser utilizadas de manera comercial, no tienen que estar bajo una licencia con los mismos términos.

<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>



**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA  
UNIDAD DE POSGRADO**

**EDEMA CEREBRAL EN CETOACIDOSIS DIABÉTICA PEDIÁTRICA  
SEGÚN PROTOCOLO DE FLUIDOTERAPIA DE GUIA NICE VS  
ISPAD  
INSTITUTO NACIONAL DE SALUD DEL NIÑO 2022**

**PROYECTO DE INVESTIGACIÓN**

**PARA OPTAR**

**EL TÍTULO DE SEGUNDA ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA**

**ASESOR**

**DR. JOSÉ LUIS PACHECO DE LA CRUZ**

**PRESENTADO POR**

**JULIA DEL CARMEN SILVA PORRAS**

**LIMA, PERÚ**

**2022**

# ÍNDICE

	Págs.
<b>Portada</b>	
<b>Índice</b>	
<b>CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....</b>	<b>1</b>
1.1 Descripción de la situación problemática.....	1
1.2 Formulación del problema.....	2
1.3 Objetivos.....	3
1.4 Justificación.....	4
1.5 Viabilidad y factibilidad.....	5
1.6 Limitaciones.....	5
<b>CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>6</b>
2.1 Antecedentes.....	6
2.2 Bases teóricas.....	11
2.3 Definición de términos básicos.....	16
<b>CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES.....</b>	<b>17</b>
3.1 Formulación de la hipótesis.....	17
3.2 Variables y su definición operacional.....	17
<b>CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA.....</b>	<b>18</b>
4.1 Tipos y diseño.....	18
4.2 Diseño muestral.....	18
4.3 Técnicas de recolección de datos.....	19
4.4 Procesamiento y análisis de datos.....	20
4.5 Aspectos éticos.....	21
<b>CRONOGRAMA.....</b>	<b>22</b>
<b>PRESUPUESTO.....</b>	<b>23</b>
<b>FUENTES DE INFORMACIÓN.....</b>	<b>24</b>
<b>ANEXOS</b>	
Matriz de consistencia	
Instrumento de recolección de datos	

## CAPÍTULO I: PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

### 1.1 Descripción de la situación problemática

La cetoacidosis diabética (CAD) es la emergencia hiperglucémica aguda más común en individuos con diabetes *mellitus* (1), la cual es predominante en el grupo de pacientes pediátricos. En niños (<18 años de edad), la CAD se produce comúnmente en el diagnóstico inicial de DM1, con una incidencia que varía en diferentes poblaciones del 13% al 80%(2). En el estudio, “*Search for Diabetes in Youth Study*”, la prevalencia de CAD en el momento del diagnóstico en niños con DM1 fue 29,4%, mientras que en los niños con DM2 fue 9,7% (3). En cuanto a la incidencia en base al sexo, se ha visto que podría existir una leve predominancia por el sexo femenino con una relación hombre-mujer de 1: 1,5 (36), se menciona que, durante la adolescencia, las mujeres tienen mayor resistencia a la insulina que los hombres, lo que puede afectar la frecuencia y gravedad de la cetoacidosis diabética (37) sin embargo, en cuanto a la prevalencia de la diabetes tipo 1, no se han evidenciado diferencias en cuanto al sexo (3).

Es así que, actualmente, se tienen diversas guías que plantean protocolos de manejo que difieren principalmente en la fluidoterapia. Esto debido a que existen diversos estudios en los cuales se menciona que existe una relación entre la cantidad de volumen, tasa de velocidad de administración e incluso tonicidad, con el riesgo de edema cerebral tras el inicio del tratamiento.

Por otro lado, existen nuevos estudios que refutan esta relación mencionada e indican que no existe relación significativa entre ambos factores (4), por lo cual, se requieren estudios que permitan comparar diversos protocolos de fluidoterapia de guías ya validadas, para poder identificar aquellas características tanto del paciente, cuadro clínico y del mismo tratamiento, que lleven a una mayor incidencia de edema cerebral. Al ser esta la complicación más temida durante el tratamiento de la cetoacidosis diabética, resulta de gran importancia conocer aquellos factores que permitan en cierta medida predecir su aparición y prevenirla, e incluso poder

identificar aquellas características del paciente y cuadro clínico que sugieran que se logrará un mayor beneficio con un protocolo específico de fluidoterapia.

## **1.2 Formulación del problema**

¿Cuál es la incidencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética, en quienes se aplicó el protocolo de fluidoterapia de la guía NICE en comparación con aquellos en los que se aplicó el protocolo de la guía ISPAD?

## **1.3 Objetivos**

### **1.3.1 Objetivo general**

Determinar la incidencia de edema cerebral en cetoacidosis diabética pediátrica tras aplicación de protocolo de fluidoterapia de guía NICE en comparación con la guía ISPAD, durante el periodo 2020-2021 en el Instituto Nacional de Salud del Niño.

### **1.3.2 Objetivos específicos**

Describir gravedad de cetoacidosis diabética de aquellos pacientes que cursaron con edema cerebral durante la fluidoterapia según guía NICE e ISPAD.

Determinar velocidad de resolución de acidosis según fluidoterapia NICE e ISPAD.

Determinar incidencia de acidosis metabólica hiperclorémica según fluidoterapia NICE e ISPAD.

Determinar días de hospitalización según fluidoterapia NICE e ISPAD.

## **1.4 Justificación**

### **1.4.1 Importancia**

Actualmente, se cuentan con diversas guías acerca del tratamiento de esta patología en pediatría, en su mayoría difieren principalmente en cuanto al volumen de fluidoterapia que indican y no se cuenta con un tipo de fluido, volumen ni velocidad de administración óptima. Ello debido a que en aquellas que indican un mayor volumen, hacen referencia a la evidencia que este no se ha relacionado a

una mayor incidencia de edema cerebral; sin embargo, existen otras guías cuyas sugerencias permanecen cautelosas en cuanto al volumen, contenido y tiempo de administración. El presente estudio, resulta de gran importancia, ya que en primer lugar no se cuenta con estudios que comparen estas guías, en cuanto a la incidencia de edema cerebral tras la aplicación de cada una de ellas. Por lo tanto, esta investigación permitirá determinar y comparar la aplicación de dos protocolos de fluidoterapia, que difieren de manera importante en cuanto al volumen que indican; siendo la guía NICE la que sugiere un volumen aproximadamente 50% menor al indicado por la guía ISPAD, diferencia que promueve su aplicación en el presente estudio. Además, de poder asociar aquellas características del paciente y cuadro clínico que podrían estar relacionados a la incidencia de edema cerebral, en relación a la aplicación de cada guía de manejo. Además, identificar posibles factores predictivos de mejor respuesta para aplicación de cada guía de manejo.

#### **1.4.2 Viabilidad y factibilidad**

Para este trabajo, se cuenta con el apoyo y compromiso de especialistas del área de emergencia del Instituto Nacional de Salud del Niño, además de los recursos económicos para el desarrollo. Para su aplicación, se asignará de manera aleatoria el protocolo de fluidoterapia de la guía NICE o de la guía ISPAD; posteriormente, se realizará el seguimiento de los pacientes hospitalizados, a fin de determinar la incidencia de edema cerebral, evolución y obtención de características de interés. Ambas guías están actualizadas y validadas.

#### **1.5 Limitaciones**

La limitación principal del estudio estaría relacionada a no detectar los casos de edema cerebral subclínico ya que para su diagnóstico se requiere mayormente la realización de resonancia magnética para cálculo de coeficiente de difusión, sin embargo, se cuenta con tomografía cerebral para obtener datos sugerentes de dicha patología.

En cuanto al conocimiento del personal de salud que labora en emergencia, al momento se aplica un solo esquema de manejo; por lo que, se socializará cada guía de manera adecuada para lo cual se formularán flujograma del manejo sugerido por cada una; y serán colocados en el servicio mencionado.

## **CAPÍTULO II: MARCO TEÓRICO**

### **2.1 Antecedentes**

J A Edge, en un estudio descriptivo, en 2001, desarrollaron un estudio con 2940 episodios de cetoacidosis diabética en Escocia, Inglaterra y Gales. Identificaron que 34 pacientes pediátricos desarrollaron edema cerebral durante el tratamiento. Concluyen que el edema cerebral es una complicación importante de la cetoacidosis diabética y que se asocia a una morbimortalidad significativa (5).

En 2007, Hoorn E, elaboró un estudio caso control retrospectivo de paciente pediátricos con edema cerebral desarrollado durante el manejo de cetoacidosis diabética y pacientes sin edema cerebral con o sin hipernatremia. El estudio concluye que el desarrollo del mismo durante el manejo estuvo asociado a una caída en la osmolaridad plasmática, además de que el obtener una elevación progresiva del sodio sérico ayudaría a prevenir esta caída (8).

Toledo, en 2008, aplicó un estudio de cohorte retrospectivo en el periodo 2000-2005; con 42 pacientes de 0-14 años con cetoacidosis diabética. Usó un protocolo de rehidratación con un sistema de 2 bolsas en 48 horas y fluidos isotónicos; la consecuencia directa es que al modificar el contenido de sodio de las soluciones de rehidratación se puede influir en la tendencia de la natremia, disminuyendo así el riesgo de desarrollar edema cerebral (9).

En el 2008, con una revisión sistemática, en Estados Unidos, Hom, incluye tres estudios clínicos con pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética, para determinar la evidencia acerca de la asociación entre fluidos endovenosos y edema cerebral. Se obtuvo que no hay evidencia fuerte que sugiera que la tasa de infusión o el volumen de fluidos sea un factor precipitante de edema cerebral en estos pacientes (45).

Schepp, N en un estudio retrospectivo analítico en el año 2010, con seis pacientes entre 5-9 años con cetoacidosis diabética, determinó si la velocidad de tratamiento endovenoso (18 a 28 horas) se asociaría a edema cerebral. Se obtuvo que ningún paciente cursó con edema cerebral (44).



En el 2011, Van Zyl, realizó un ensayo clínico aleatorizado doble ciego, en Sudáfrica, durante el periodo 2008-2009, con pacientes mayores de 18 años con cetoacidosis diabética. Se estudiaron 57 pacientes a quienes se les aplicó el mismo protocolo de fluidoterapia el cual consistió en 28 pacientes con ringer lactato y 27 con suero salino. Se encontró que el tiempo para disminuir la glucosa fue significativamente menor con ringer lactato, pero no se vio diferencia en cuanto al tiempo de resolución de la acidosis (39).

En el mismo año, Savas et al. elaboraron un ensayo clínico aleatorizado, realizado en Turquía, durante el periodo del 2002-2009, con pacientes menores de 18 años que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos. Se estudiaron 32 casos en los cuales se evaluó la eficiencia y seguridad del uso de fluidos con diferente contenido de cloruro de sodio (75 vs 100 meq/l) durante el mantenimiento. Concluyeron que no hubo ninguna diferencia en la osmolaridad, sodio sérico, resolución de acidosis y no hubo casos de edema cerebral en ambos grupos (10).

En 2012, Glaser realizó un ensayo clínico aleatorizado que comparó la rehidratación lenta y rápida en pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética con el coeficiente de difusión cerebral, con 18 pacientes. Determinó que la tasa de velocidad de administración de fluidos no se asoció a cambios en el coeficiente de difusión cerebral (11).

White P, en 2013, desarrolló un estudio retrospectivo durante el periodo 1999-2011, en el hospital de Texas. Evaluó 3712 casos de cetoacidosis diabética en pacientes pediátricos de los cuales, se vio 20 casos de edema cerebral. Se aplicó el protocolo de manejo local (Dallas), que indicaba un volumen mayor en comparación con el sugerido por la Asociación Americana de Diabetes (ADA). Se concluyó que este protocolo se asoció a bajas tasas de complicaciones neurológicas y de mortalidad (12).

En 2015, Hsia, realizó un estudio de cohorte retrospectivo, en Texas, Estados Unidos, con 944 casos de cetoacidosis diabética; en los cuales comparó el uso de suero salino con lactato de ringer y un volumen de 3500 cc/m<sup>2</sup> en comparación con menos de 2500 cc/m<sup>2</sup> en 24 horas. Se vio que no hubo diferencia significativa en la incidencia de efectos adversos en ambos grupos (13).

En el mismo año, Patel, mediante un estudio de cohorte, en Nueva York, durante el periodo de 2002-2012, con 52 049 pacientes indicó que 205 desarrollaron edema cerebral. Concluyó que la incidencia del edema cerebral disminuye con la edad, tienen un mayor tiempo de hospitalización y mayores costos (14).

Ferreira, con un ensayo clínico controlado y aleatorizado, en Argentina, en 32 pacientes entre 1-18 años con cetoacidosis diabética, se les asignó uno de dos sistemas de hidratación (tradicional y alternativo este último compuesto por 2 bolsas con o sin dextrosa). Se obtuvo que el sistema alternativo (2 bolsas), llevó a estabilización del paciente en menor tiempo de manera significativa (42).

En 2015, Bakes desarrolló un ensayo clínico aleatorizado, en Estados Unidos, en el periodo 2007-2010 con 50 pacientes entre 0 a 18 años con cetoacidosis diabética, con el objetivo de determinar si el volumen o tasa de infusión influenciaba en el tiempo de normalización metabólica. Se concluyó que la administración de mayor volumen acortó el tiempo de normalización metabólica de manera significativa, pero sin modificar el tiempo total de hospitalización (46).

Glaser, en 2015, realizó un ensayo clínico aleatorizado, en Estados Unidos con 18 pacientes entre 8 a 18 años con cetoacidosis diabética. Se les asignó de manera aleatoria uno de dos protocolos de fluidoterapia con mayor y menor volumen de fluidos respectivamente y se les realizó resonancia magnética a las 3 a 6 horas y 9 a 12 horas posterior al inicio del protocolo respectivamente de modo de poder calcular coeficiente de difusión y determinar edema cerebral subclínico. Se obtuvo que el coeficiente de difusión durante el tratamiento no es afectado de manera sustancial por el volumen de fluidos endovenoso (47).

En el 2016, Barbiero, con una revisión sistemática, en Argentina, evaluó la asociación entre el desarrollo de edema cerebral y la velocidad de rehidratación en el tratamiento de cetoacidosis diabética. Concluyó que no se encontró asociación entre ambos factores (15).

Long, en 2017, con un estudio tipo revisión sistemática, en Estados Unidos, evaluó los factores asociados a la incidencia de edema cerebral, su presentación clínica, evaluación de la deshidratación y asociación a fluidos endovenosos. Realizaron revisión de 15 estudios y obtuvieron que el edema cerebral en pacientes pediátricos

con cetoacidosis diabética es raro pero severo y múltiples mecanismos llevan a este; sin embargo, los fluidos intravenosos probablemente ni se asocian a su desarrollo (40).

Kupperman, elaboró un ensayo clínico aleatorizado multicéntrico en el 2018, en Estados Unidos, con 1255 pacientes pediátricos con 1389 episodios de cetoacidosis diabética. Se asignó de manera aleatoria cuatro protocolos de hidratación de manera rápida, lenta, hipotónica e isotónica. Se concluyó que ni la velocidad de administración ni el contenido de cloruro de sodio del fluido intravenoso, influyó de manera significativa en los resultados neurológicos, en cuanto a la caída de la evaluación en la Escala de Glasgow durante el tratamiento, en la incidencia de daño cerebral clínicamente aparente, alteración de memoria a corto plazo ni en el coeficiente intelectual posterior (4).

Shafi, en 2018, realizó un ensayo clínico aleatorizado en el periodo 2011-2013 en la India con 40 pacientes menores de 18 años con cetoacidosis diabética. Se les asignó de manera aleatoria el uso de suero salino y solución hipertónica como fluido de resucitación. Se obtuvo que ambos fueron igualmente efectivos como fluido inicial en cuanto a mejoría hemodinámica, resolución de acidosis y corrección de hiperglucemia (43).

Raghunathan, elaboró en 2021 un estudio retrospectivo, en la India, en el periodo 2015-2020, con 48 pacientes < 18 años con cetoacidosis diabética; se evidenció que el mayor valor de sodio corregido, mayor valor de urea y menor valor de bicarbonato al ingreso son predictivos de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética (41).

El autor Glaser, en 2021, diseñó un ensayo clínico aleatorizado, en Estados Unidos, con datos recolectados en estudio *Pediatric emergency care applied research network fluid therapies under investigation in diabetic ketoacidosis* (4). Analizó a pacientes entre 0-18 años con 1389 episodios de cetoacidosis diabética, a quienes se les asignó 1 de 4 tipos de protocolos que difieren en el contenido de sodio y tiempo de infusión. Se evidenció que las soluciones con sodio al 0.45% se asoció a caída de sodio en solo 12 horas; por otro lado, la alteración en la escala de Glasgow y cuadros de daño cerebral fueron similares. Se concluyó que la disminución de sodio no se asoció a cambios en el estado mental (38).

## **2.2 Bases teóricas**

La cetoacidosis diabética es la emergencia hiperglucémica más común en personas con diabetes *mellitus*. Se produce debido a una absoluta o relativa falta de insulina y elevación concomitante de hormonas contrarreguladoras, generalmente resulta en la tríada de hiperglucemia, acidosis metabólica y cetosis (niveles elevados de cetonas en la sangre u orina) además de grados variables de deshidratación (1).

### **Factores de riesgo**

Como factores de riesgo en el caso de paciente con debut de diabetes *mellitus*, se tiene a la edad más joven, diagnóstico tardío, menor nivel socioeconómico, residencia en un país con baja prevalencia de diabetes *mellitus* tipo 1. Por otro lado, en el caso de pacientes ya diagnosticados, omisión de insulina por varias razones, acceso limitado a servicios médicos (1). Además, pacientes con cuadros de gastroenteritis con vómitos persistentes e imposibilidad de mantener una adecuada hidratación, pacientes con cuadros psiquiátricos (incluidos trastornos alimentarios), pacientes con familias disfuncionales, mujeres adolescentes y peripuberales (16).

### **Clasificación de severidad**

En cuanto a la clasificación de severidad, la guía ISPAD cataloga como leve: pH venoso  $<7.3$  o bicarbonato  $<15$  mmol/L, moderada: pH  $<7.2$ , bicarbonato  $<10$  mmol/L y severa: pH  $<7.1$ , bicarbonato  $<5$  mmol/L (16). Por otro lado la Guía NICE lo clasifica en leve a moderado: pH  $<7.3$ , bicarbonato sérico  $<18$  mmol/L y severo: pH  $<7.1$  (18).

### **Fisiopatología**

La fisiopatología de la cetoacidosis diabética, inicia con concentraciones séricas de insulina inadecuadas por deficiencia absoluta o relativa (estrés, infección, ingesta inadecuada de insulina) esto asociado a un aumento de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento); es así que, esta combinación conduce a la gluconeogénesis y glucogenólisis con aumento de la producción de glucosa y disminución de la captación de glucosa periférica; dando como resultado una hiperglucemia, hiperosmolalidad, aumento de la lipólisis y cetogénesis; posteriormente cuando se supera el umbral renal de glucosa, se produce glucosuria y la hipercetonemia causa diuresis osmótica,

deshidratación y pérdida de electrolitos (incluyendo pérdida de sodio, potasio, magnesio, calcio y fosfato); todo esto a su vez estimula la producción de mayor cantidad de hormonas contrareguladoras, empeorando la deshidratación, la acidosis metabólica y láctica, e incluso, puede ocurrir la muerte (17).

### **Factores precipitantes**

Los factores precipitantes comunes para la CAD son los siguientes; se menciona un control metabólico deficiente o dosis de insulina omitidas, enfermedad asociadas (aumentar los niveles de la hormona del estrés), medicamentos (corticosteroides, los antipsicóticos atípicos, el diazóxido y las tiazidas en dosis altas) y el uso de drogas y alcohol (22).

### **Presentación clínica**

Los síntomas clásicos incluyen poliuria (producción excesiva de orina), polidipsia (sed excesiva) y, en aquellos para quienes la CAD es la primera presentación de diabetes *mellitus*, pérdida de peso (17). A nivel gastrointestinal, síntomas como náuseas, vómitos y dolor abdominal se da en más del 60% de los pacientes (23).

El dolor abdominal, que a veces simula un abdomen agudo quirúrgico, es especialmente común en niños y pacientes con acidosis metabólica severa. En general, el dolor abdominal típicamente se resuelve durante las primeras 24 horas de tratamiento, dentro de las causas de las alteraciones gastrointestinales están el íleo y las alteraciones electrolíticas (1).

### **Diagnóstico**

Se basa en criterios bioquímicos: Glucemia >200 mg/dl, pH venoso < 7.30 o bicarbonato sérico < 15 mEq/l y cetonemia ( $\beta$ -hidroxibutirato en sangre  $\geq 3$  mmol/l); si no se cuenta con cetonemia, cetonuria moderada o severa (++ o más) en el caso de la guía ISPAD(16); en cuanto a la guía NICE (18) menciona una acidosis indicada por un pH sanguíneo inferior a 7,3 o bicarbonato plasmático inferior a 18 mmol / litro, cetonemia indicada por beta-hidroxibutirato en sangre por encima de 3 mmol / litro o cetonuria (++ o más); para el caso de una cuadro grave refiere un pH sanguíneo inferior a 7,1 (18).

## **Tratamiento**

### **Objetivos de tratamiento (16)**

Corrección de acidosis y revertir cetosis

Corrección de deshidratación

Corrección de hiperglucemia

Monitoreo de complicaciones

Identificar y tratar factor precipitante

### **Manejo inicial**

Asegurar vía aérea, colocación de oxígeno al 100% a través de máscara (18, 21,22) o solo a pacientes con insuficiencia circulatoria o shock (16).

Colocación de acceso vascular periférico y debe colocarse un segundo para muestreo sanguíneo repetitivo indoloro (16), monitor cardíaco para evaluar frecuencia cardíaca, presión arterial y trazado que indique alteración de potasio (16, 18, 21,22)

Medir glucemia capilar y cetonas en sangre con tiras reactivas; si no es posible, medir cetonas en orina (21). Obtener muestra de sangre para la medición de laboratorio de glucosa sérica, electrolitos, urea, creatinina, osmolaridad sérica, AGA y hemograma completo, además de examen de orina y muestras para cultivo (sangre, orina, garganta), solo si hay evidencia de infección como fiebre (16).

Pesar al paciente. Si esto no es posible debido a la condición clínica, utilizar peso más reciente o un peso estimado según tablas de percentiles (22).

Evaluar el grado de deshidratación, dado que los signos clínicos son imprecisos e inexactos no se recomienda estimar el grado de deshidratación de esta forma (16, 21).

Evaluar sensorio usando la escala de Glasgow (16,18,21,22).

### **Fluidoterapia**

El volumen de líquido a administrar en CAD tiene tres componentes (23)

Volumen de bolo

Volumen deficitario

Volumen de mantenimiento

### **Fluidoterapia según guía ISPAD (16)**

En la cetoacidosis diabética hay un déficit de volumen entre 5-10%; siendo 5-7% en pacientes con cuadros moderados y 7-10% en cuadros severos; los casos con shock y alteración hemodinámica son raros. En este último se debe administrar bolos de 20cc/kg de suero salino de manera rápida con reevaluación tras cada uno; por otro lado, en el resto de pacientes el volumen del bolo a administrar es de 10cc/kg en 30-60 minutos.

La fluidoterapia consta del reemplazo del déficit junto al volumen de mantenimiento en 24-48 horas; todos los fluidos deben contener cloruro de potasio, fosfato de potasio o acetato de potasio. El volumen de mantenimiento debe corresponder a 2 a 2.5 veces el volumen calculado; el cual, podría ser disminuido a 1 a 1.5 veces a las 24 horas de iniciado el tratamiento.

### **Fluidoterapia según guía NICE (18)**

Indica no administrar bolo de fluidos en caso de pacientes con cetoacidosis diabética leve o moderada. En el caso de aquellos cuadros severos, sugiere administrar no más de un bolo de 10cc/kg de suero salino. Para el déficit de volumen, considerar 5% para cuadros leves y moderados y 10% para aquellos con cuadros severos. Este se debe administrar en 48 horas, al cual se le añadirá el volumen de mantenimiento, que se calculará mediante el peso: si el paciente pesa menos de 10 kg, administrar 2 ml/kg/hr, si está entre 10-40 kg administrar 1 ml/kg/hr y si alcanza más de 40 kg, administrar 40 ml/hr. Estos volúmenes son menores a los estándares, ya que menciona que mayores cantidades están asociadas a mayor riesgo de edema cerebral. En caso se hayan administrados bolos por encima de 20cc/kg, deben ser restados del volumen de fluido calculado total. Sugiere añadir dextrosa en cuanto la glucosa sérica descienda a menos de 14 mmol/l y que todo fluido debe contener 40 mmol/l de cloruro de potasio, a menos de que exista insuficiencia renal asociada.

### **Insulinoterapia**

Se inicia una hora después del inicio del tratamiento con dosis de 0.05 a 0.1 U/kg/h endovenosa, no requiere bolos. En el caso de pacientes menores de 5 años se

podría administrar a 0.03 U/kg/h. Si la glucosa cae a más de 5 mmol/L/h tras inicio de fluidoterapia, se puede añadir dextrosa incluso antes de que la glucosa llegue a 17 mmol/l (18).

Si persiste la cetosis, se debe continuar administrando insulina a una dosis de 0,05 U/ kg / hr. Si el nivel de beta-hidroxibutirato en sangre no disminuye dentro de las 6 a 8 horas, se debe considerar aumentar la dosis de insulina a 0.1 U/ kg /hr o más (19).

### **Inicio de vía oral y transición a insulina subcutánea**

Cuando se presente resolución de la cetosis, el paciente esté alerta y tolere la vía oral sin náuseas ni vómitos, se puede realizar el cambio a insulina subcutánea al menos 30 minutos antes de suspender la administración de insulina intravenosa (18). Para prevenir la hiperglucemia de rebote, la primera inyección subcutánea debe administrarse de 15 a 30 minutos (en caso de insulina de acción corta o rápida) o de 1 a 2 horas (con insulina regular) antes de detener la infusión de insulina para dejar tiempo suficiente para su absorción; con insulina de acción intermedia o prolongada, la superposición debe ser más prolongada y la velocidad de administración de insulina IV debe disminuir gradualmente (16).

### **Monitoreo de tratamiento**

Sodio sérico: muchos pacientes tienen hiponatremia leve debido a los efectos osmóticos de la hiperglucemia. Durante el tratamiento, la concentración de sodio sérico debe aumentar gradualmente. Debe medirse cada dos a cuatro horas durante el tratamiento para asegurarse de que aumente a una velocidad de aproximadamente 1,6 mEq / L por cada 100 mg / dL (5,5 mmol / L) de disminución en la concentración de glucosa (24). El hecho de que la concentración de sodio sérico no aumente a medida que disminuye la concentración de glucosa se ha asociado con desarrollo de edema cerebral (6, 25).

Potasio sérico: estos pacientes tienen un déficit corporal total de potasio (16,18,19), aunque los niveles de potasio en el momento de la presentación pueden ser normales o incluso elevados, por lo que si hay hiperkalemia, no se debe administrar potasio inicialmente, pero debe iniciarse cuando el potasio sérico normalice y



después de evidenciar diuresis o función renal adecuada. Si hay normokalemia y hay diuresis, se debe administrar potasio al comienzo de la terapia con insulina. La concentración inicial habitual es 40 mEq / L (40 mmol / L) de potasio añadido a la solución líquida intravenosa (pero no en el bolo inicial de líquido); y por último, si hay hipokalemia, se debe iniciar inmediatamente la reposición de potasio y retrasar la infusión de insulina hasta que el potasio sérico se haya restablecido a una concentración casi normal (16,18). Las concentraciones séricas de potasio deben controlarse cada hora y ajustarse el reemplazo según sea necesario (16,18).

Acidosis metabólica: se puede usar el anión gap (18) o las concentraciones séricas de beta-hidroxibutirato (BHB) para controlar la resolución de la cetosis (19). La cetonuria (acetoacetoato en orina) persiste durante algunas horas tras incluso la resolución de la CAD y no debe considerarse una indicación de cetoacidosis persistente. La acidosis hiperclorémica a menudo se desarrolla durante el tratamiento con cetoacidosis diabética como resultado de la pérdida de cetoácidos urinarios (que reduce la generación de bicarbonato por oxidación de cetoácidos) y la alta carga de cloruro administrada en líquidos intravenosos (19).

Bicarbonato: La terapia con bicarbonato generalmente no debe usarse en pacientes con cetoacidosis diabética (16,18,19,21,22). Además de la falta de beneficio clínico (26), existen riesgos potenciales de la terapia con bicarbonato: puede disminuir el estímulo ácido para la hiperventilación (19), llevar a una acidosis paradójica del pH cerebral a medida que el dióxido de carbono atraviese rápidamente la barrera hematoencefálica (19, 23), puede reducir la velocidad de resolución de la cetosis y se ha asociado con el desarrollo de edema cerebral. En casos de acidosis severa que produce inestabilidad hemodinámica e hiperpotasemia severa, se puede considerar la administración de bicarbonato (16,17,18,22).

Fosfato: de manera similar a la concentración sérica de potasio, puede estar inicialmente normal o elevada debido al movimiento del fosfato fuera de las células. Posteriormente pueden disminuir durante el tratamiento y puede ocurrir hipofosfatemia (16,18) ; por lo tanto, el fosfato debe reemplazarse en casos de hipofosfatemia grave sintomática asociada con encefalopatía metabólica, reducción de la contractilidad del miocardio, miopatía, disfagia o íleo (22).

Calcio y magnesio: durante el tratamiento pueden producirse cuadros de hipocalcemia e hipomagnesemia leves; los casos graves o sintomáticos son raros (16,18).

### **Complicaciones**

Entre las complicaciones graves de la cetoacidosis diabética, la lesión cerebral es la más reconocida (16), la lesión cerebral grave se produce en el 0,3–0,9% de los episodios de cetoacidosis diabética en niños (27,28), y se asocia a alta mortalidad (21–24%) y morbilidad neurológica permanente (20–26%) (27,28). Dentro de los factores de riesgo asociados a desarrollo de edema cerebral, están el debut de diabetes mellitus como cetoacidosis diabética, edad menor a 5 años, acidosis severa, hipocapnia severa, administración de insulina en la primera hora de manejo, aumento de urea sérica, bicarbonato bajo inicial, tratamiento con bicarbonato y disminución lenta del sodio sérico durante el tratamiento (29).

Se ha evidenciado un déficit sutil en la memoria, atención e inteligencia en niños con diabetes mellitus tipo 1 con antecedentes de cetoacidosis diabética en comparación con niños con diabetes *mellitus* tipo 1 sin antecedentes de cetoacidosis diabética (1).

La causa del edema cerebral es controversial; algunos autores mencionan que se da como resultado de la administración rápida de líquidos con cambios abruptos en la osmolaridad sérica (30,31): sin embargo, investigaciones más recientes han encontrado que la deshidratación y la hipoperfusión cerebral estarían asociadas con la cetoacidosis diabética; es decir, que existen factores intrínsecos a la cetoacidosis diabética que pueden ser la causa de una lesión cerebral, que podría empeorar durante el tratamiento (32,33).

Los signos y síntomas del edema cerebral incluyen el inicio de la cefalea tras el tratamiento o empeoramiento progresivo. Este cambio en el estado neurológico como irritabilidad, confusión, incapacidad para despertar, incontinencia o signos neurológicos entre ellos la parálisis de pares craneales, papiledema y la tríada de Cushing con el aumento de presión arterial, bradicardia y depresión respiratoria, son signos tardíos, pero importantes de aumento de la presión intracraneal y disminución de la saturación de oxígeno (16).

El diagnóstico se hace con la evaluación clínica y neurológica. La presencia de un criterio diagnóstico o dos criterios mayores, o bien un criterio mayor y dos criterios menores tienen una sensibilidad diagnóstica del 92% y una especificidad del 96% (tasa de falsos positivos del 4%) (34).

### **Criterios de diagnóstico**

Respuesta motora o verbal anormal al dolor

Postura de decorticación o descerebración

Parálisis de pares craneales (especialmente III, IV y VI)

Patrón respiratorio neurogénico anormal (p. Ej., Gruñidos, taquipnea, respiración de Cheyne-Stokes, apneusis)

### **Criterios mayores**

- Alteración del sensorio, confusión, nivel fluctuante de conciencia
- Desaceleración sostenida de la frecuencia cardíaca (disminuye más de 20 latidos por minuto) no atribuible a la mejora del volumen intravascular o estado de sueño.
- Incontinencia inapropiada para la edad

### **Criterios menores**

- Vómitos
- Dolor de cabeza
- Letargo o no se despierta fácilmente
- Presión arterial diastólica > 90 mm Hg
- Edad <5 años

El manejo del edema cerebral debe iniciar de manera precoz con el ajuste de la velocidad de administración de líquidos según sea necesario para mantener la presión arterial normal y evitar la administración excesiva de líquidos, que podría aumentar la formación de edema cerebral; además, de cuadros de hipotensión que podrían afectar la presión de perfusión cerebral (16). En cuanto a los agentes hiperosmolares, se tiene como opción el manitol a dosis 0.5 a 1 g / kg IV durante 10 a 15 minutos (16, 19, 21, 22, 35) . El efecto del manitol inicia tras 15 minutos con

una duración de alrededor de 120 minutos (16). La solución salina hipertónica (3%) a dosis de 2,5 - 5 ml / kg por 10 a 15 minutos, puede usarse como una alternativa al manitol, o asociado a este en caso no haya habido respuesta dentro de los 15 a 30 minutos (16,19,21,22). La solución salina hipertónica (3%) 2.5 mL / kg es equivalente al manitol a 0.5 g/kg (16). Otras medidas a tomar son la elevación de la cabecera 30° y mantenerla en la línea media (16,19,21,22).

Dentro de otras complicaciones, están la hipokalemia, hipofosfatemia, hipoglucemia, trombosis venosas, injuria renal aguda, edema pulmonar, pancreatitis, cardiomiopatía, rabdomiólisis y necrosis y sangrado gastrointestinal (1).

### **2.3 Definición de términos básicos**

**Acidosis metabólica:** Proceso en el cual hay disminución del pH (por incremento de la concentración de H<sup>+</sup>), debido a disminución en la concentración de bicarbonato o por un aumento en la presión arterial de dióxido de carbono (48).

**Anión gap:** Es la diferencia entre las cargas positivas y negativas del plasma. Valores 12 +/- 2 mEq/l.

**Cetoacidosis diabética:** Es la complicación metabólica aguda más frecuente de la diabetes mellitus tipo 1. Es causada por un déficit relativo o absoluto de insulina asociado a un incremento hormonas contra reguladoras que lleva a un marcado aumento de la glucosa en sangre, que genera diuresis osmótica y deshidratación; además de estimulación de cetogénesis con la consecuente cetosis y acidosis (21).

**Cetosis:** Es una condición metabólica en la que existe un aumento en la sangre de los compuestos llamados cuerpos cetónicos (21).

**Diabetes mellitus:** Es un trastorno que se caracteriza por hiperglucemia crónica debido a falta de secreción de insulina, falla en su acción o ambas alteraciones.

**Edema cerebral:** Es el aumento del líquido intracelular o extracelular en el cerebro., puede deberse a aumento de la permeabilidad capilar (edema vasogénico), gradiente osmótico, obstrucciones en el pasaje de líquido intersticial o del flujo del líquido cefalorraquídeo (hidrocefalia obstructiva).

**Fluidoterapia:** Tratamiento cuyo objetivo básico es restablecer el volumen y la composición de los líquidos corporales a lo normal con respecto al equilibrio hidroelectrolítico.

**Guía ISPAD:** Es la guía de práctica clínica de la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (ISPAD). Son recomendaciones clínicas para niños, adolescentes y adultos jóvenes con diabetes.

**Guía NICE:** Es el Instituto Nacional de Excelencia en Salud y Atención (NICE) es una organización independiente encargada de proveer orientación e información para la promoción de la salud, la prevención y manejo de las enfermedades en el Sistema Nacional de Salud en Inglaterra.

**Hiperglucemia:** Aumento anormal de la cantidad de glucosa que hay en la sangre.

**Insulina:** La insulina es una proteína producida y secretada por las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas. La insulina permite que la glucosa de la sangre ingrese a nuestras células y sea usada por estas.

## CAPÍTULO III: HIPÓTESIS Y VARIABLES

### 3.1 Formulación de hipótesis

Hay menor incidencia de edema cerebral con el uso de protocolo de fluidoterapia según guía NICE vs ISPAD.

### 3.2 Variables y su definición operacional

Variable	Definición	Tipo	Indicador	Escala de medición	Categorías y sus valores	Medio de verificación
Cetoacidosis diabética	Cuadro agudo caracterizado por cetosis, acidosis, bicarbonato bajo e hiperglicemia	cuantitativa	Ph, bicarbonato y cetonas en orina	continua	Ph:<7.3 Bicarbonato <15 Cetonas en orinas > ó = a ++	Análisis de gases arteriales y cetonas tomadas al ingreso a emergencia
Severidad de cetoacidosis diabética	Grado de severidad del cuadro de cetoacidosis diabética	cuantitativa	Ph y bicarbonato	ordinal	leve: pH venoso <7.3 o bicarbonato <15 mmol/L, moderada: pH<7.2, bicarbonato <10 mmol/L y severa: pH<7.1, bicarbonate <5 mmol/L	Análisis de gases arteriales y cetonas tomado al ingreso a emergencia
Edema cerebral	Cuadro de deterioro clínico neurológico tras el inicio de fluidoterapia de cetoacidosis diabética	cuantitativa	Criterios de diagnóstico, criterios mayores y menores.	Nominal	Si: La presencia de 1 criterio diagnóstico o 2 criterios mayores, o bien 1 criterio mayor y 2 criterios menores No: no cumple criterios	Historia clínica
Acidosis metabólica hiperclorémica	Presencia de acidosis asociado a aumento de cloremia	cuantitativa	Ph, cloro, bicarbonato y cetonas	Continua	Ph < 7.3, bicarbonato <15, cloro en sangre >107, cetonas negativas,	Análisis de gases arteriales y electrolitos séricos
Edad	La edad pediátrica comprende	cuantitativa	años	De razón	0-18 años	Historia clínica

	desde el nacimiento hasta los 18 años.					
Días de hospitalización	Número de días que paciente permanece hospitalizado	cuantitativa	días	discreta	Número de días desde el ingreso hasta que paciente es dado de alta	Historia clínica
Fluidoterapia	Uso de fluidos para el manejo terapéutico de cuadro clínico	cualitativa	Protocolo de fluidoterapia	nominal	1: Protocolo NICE: administrar bolo de suero salino en cuadros severo, máximo 10cc/kg/bolo. El déficit de volumen, considerar 5% para cuadros leves y moderados y 10% para aquellos con cuadros severos, en 48 horas, al cual se le añadirá el volumen de mantenimiento, que se calculará mediante el peso: si el paciente pesa menos de 10 kg, administrar 2 ml/kg/hr, si pesa entre 10-40 kg administrar 1 ml/kg/hr y si pesa más de 40 kg, administrar 40 ml/hr. En caso se haya administrados bolos por encima de 20cc/kg, deben ser restados del volumen de fluido calculado total. 2: Protocolo	Historia clínica

					<p>ISPAD: salvo casos de shock administrar bolo de 10cc/kg de suero salino. Se asignará déficit de 5-7% en cuadros moderados y 7-10% en cuadros severos al cual se añadirá el volumen de mantenimiento en 24-48 horas el cual es 2 a 2.5 veces el volumen calculado.</p>	
--	--	--	--	--	--	--



## **CAPÍTULO IV: METODOLOGÍA**

### **4.1 Diseño metodológico**

Es un ensayo clínico ya que es la evaluación experimental de dos protocolos de fluidoterapia controlado no aleatorizado simple ciego.

Es controlado y aleatorizado pues se designará al azar a los pacientes que recibirán uno de los protocolos de fluidoterapia.

Es simple ciego ya que el investigador conoce qué pacientes recibirán cada uno de los protocolos de fluidoterapia; sin embargo, esto es desconocido por el paciente.

No se evidencia diferencia en la incidencia de edema cerebral en el uso de protocolo de fluidoterapia de guía NICE vs ISPAD.

### **4.2 Diseño muestral**

#### **Población universo**

No se cuenta con estadística actual acerca del número de pacientes con cetoacidosis diabética atendidos por año en el establecimiento de salud donde se desarrollará el presente estudio. Se plantea incluir a todo paciente que sea diagnosticado de cetoacidosis diabética, en el servicio de Emergencia del Instituto Nacional de Salud del Niño durante el periodo 2020-2021.

#### **Población de estudio**

Todo paciente con diagnóstico de cetoacidosis diabética que sea atendido en el servicio de Emergencia del Instituto Nacional de Salud del Niño durante el periodo 2020-2021.

#### **Criterios de selección**

##### **Criterios de inclusión**

Pacientes diagnosticados de cetoacidosis diabética

##### **Criterios de exclusión**

Pacientes fallecidos previo al inicio de tratamiento con fluidoterapia

Con patologías neurológicas de fondo (parálisis cerebral infantil, hidrocefalia congénita, portadores de válvula de derivación ventrículo peritoneal)

Los que requieran restricción de volumen (cardiópatas, nefrópatas)

### **Tamaño de la muestra**

#### **Muestreo o selección de la muestra**

Se seleccionará a los individuos mediante un muestreo no probabilístico de casos consecutivos.

### **4.3 Técnicas de recolección de datos**

#### **Instrumentos de recolección y medición de variables**

Se realizará un seguimiento diario a todos los pacientes incluidos en el estudio, recolectando datos de la historia clínica e introduciéndose en el software Excel; en cuanto a, valores de laboratorio como análisis de gases arteriales, hemoglucotest, hemograma, perfil de función renal y electrolitos; así mismo, datos de la evaluación neurológica.

#### **4.4 Procesamiento y análisis de datos**

Los datos serán introducidos en el software Excel. Dentro de las pruebas estadísticas a aplicar están el test de Wilcoxon y chi cuadrado.

#### **4.5 Aspectos éticos**

En el presente estudio, los protocolos de fluidoterapia a investigar pertenecen a guías ya validadas para el uso en pacientes pediátricos; por lo cual no se requerirá consentimiento para su aplicación ya que no se está investigando la creación de una nueva guía, sino la aplicación de un tipo de manejo ya validado y usado a nivel mundial. Sin embargo, se solicitará consentimiento informado para el uso de datos. Asimismo, se recogerán solo los necesarios de acuerdo a ficha de recolección, los cuales serán usados únicamente para el presente proyecto a fin de asegurar la confidencialidad de los pacientes.

Se declara no tener conflictos de intereses financieros ni personales que pudiesen influir de manera inadecuada en el desarrollo de la presente investigación.

## CRONOGRAMA

Fases	2022					2023				
	Agosto	Setiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
Redacción final del proyecto de investigación	X									
Aprobación del proyecto de investigación		X								
Recolección de datos			X	X	X	X	X	X	X	X
Procesamiento y análisis de datos										
Elaboración del informe										
Correcciones del trabajo de investigación										
Aprobación del trabajo de investigación										
Publicación del artículo										

## PRESUPUESTO

---

Concepto	Monto estimado (soles)
Material de escritorio	S/20
Soporte especializado	S/30
Impresiones	S/50
Logística	S/20
Traslado y refrigerio	S/20
<b>TOTAL</b>	<b>S/140</b>

---

## FUENTES DE INFORMACIÓN

1. Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primer.* diciembre de 2020;6(1):40
2. Poovazhagi, V. Risk factors for mortality in children with diabetic ketoacidosis from developing countries. *World J. Diabetes* 5, 932–938 (2014)
3. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al. Trends in the Prevalence of Ketoacidosis at Diabetes Diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *PEDIATRICS.* 1 de abril de 2014;133(4):e938-45
4. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med.* 14 de junio de 2018;378(24):2275-87.
5. Edge, J A. "The Risk and Outcome of Cerebral Oedema Developing during Diabetic Ketoacidosis." *Archives of Disease in Childhood*, vol. 85, no. 1, 2001, pp. 16–22., doi:10.1136/adc.85.1.16.
6. Glaser, Nicole, et al. "Risk Factors for Cerebral Edema in Children with Diabetic Ketoacidosis." *New England Journal of Medicine*, vol. 344, no. 4, 2001, pp. 264–269., doi:10.1056/nejm200101253440404.
7. Lawrence, Sarah E., et al. "Population-Based Study of Incidence and Risk Factors for Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis." *The Journal of Pediatrics*, vol. 146, no. 5, 2005, pp. 688–692., doi:10.1016/j.jpeds.2004.12.041.
8. Hoorn, Ewout. "Preventing a Drop in Effective Plasma Osmolality to Minimize The Likelihood of Cerebral Edema During Treatment of Children With Diabetic Ketoacidosis." *The Journal of Pediatrics*, vol. p44, 2007.
9. Toledo, J., Modesto, V., Peinador, M., Álvarez, P., López-Prats, J., Sanchis, R., & Vento, M. (2009). Sodium Concentration in Rehydration Fluids for Children with Ketoacidotic Diabetes: Effect on Serum Sodium Concentration. *The Journal Of Pediatrics*, 154(6), 895-900. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.12.042
10. Savaş Erdeve, Ş., Berberoğlu, M., Oygur, P., Şıkla, Z., Kendirli, T., & Hacıhamdioğlu, B. et al. (2011). Efficiency of Fluid Treatments with Different Sodium Concentration in Children with Type 1 Diabetic Ketoacidosis. *Journal Of Clinical Research In Pediatric Endocrinology*, 3(3), 149-153
11. Glaser, N., Marcin, J., Wootton-Gorges, S., Buonocore, M., Rewers, A., & Strain, J. et al. (2008). Correlation of Clinical and Biochemical Findings with Diabetic Ketoacidosis–Related Cerebral Edema in Children Using Magnetic Resonance Diffusion-Weighted Imaging. *The Journal Of Pediatrics*, 153(4), 541-546.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2008.04.048

12. White, P., & Dickson, B. (2013). Low Morbidity and Mortality in Children with Diabetic Ketoacidosis Treated with Isotonic Fluids. *The Journal Of Pediatrics*, 163(3), 761-766.
13. Hsia, D., Tarai, S., Alimi, A., Coss-Bu, J., & Haymond, M. (2015). Fluid management in pediatric patients with DKA and rates of suspected clinical cerebral edema. *Pediatric Diabetes*, 16(5), 338-344. doi: 10.1111/pedi.12268
14. Patel, A., Singh, D., Bhatt, P., Thakkar, B., Akingbola, O., & Srivastav, S. (2016). Incidence, Trends, and Outcomes of Cerebral Edema Among Children With Diabetic Ketoacidosis in the United States. *Clinical Pediatrics*, 55(10), 943-951. doi: 10.1177/0009922815617975
15. Barbiero, A. (2016). Asociación entre la rehidratación y el desarrollo de edema cerebral en el tratamiento de la cetoacidosis diabética en niños. *Rev. Hosp. Niños*, 67.
16. Wolfsdorf, J., Glaser, N., Agus, M., Fritsch, M., Hanas, R., & Rewers, A. et al. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, 19, 155-177. doi: 10.1111/pedi.12701
17. Cashen, K., & Petersen, T. (2019). Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics In Review*, 40(8), 412-420. doi: 10.1542/pir.2018-0231
18. Diabetic ketoacidosis in children and young people. (2020). *NICE*, (2019), 1-13.
19. Uptodate. (2020). *Diabetic ketoacidosis in children: Treatment and complications* [Ebook].
20. Umpierrez, G. & Freire, A. X. Abdominal pain in patients with hyperglycemic crises. *J. Crit. Care* 17, 63–67 (2002).
21. Manejo de la Cetoacidosis Diabética en Pediatría. (2020). *HOSPITAL DE PEDIATRÍA "JUAN P. GARRAHAN"*.
22. BSPED Interim Guideline for the Management of Children and Young People under the age of 18 years with Diabetic Ketoacidosis. (2020). *British Society For Paediatric Endocrinology And Diabetes (BSPED)*.
23. Jayashree, M., Williams, V., & Iyer, R. (2019). Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives. *Diabetes, Metabolic Syndrome And Obesity: Targets And Therapy*, Volume 12, 2355-2361. doi: 10.2147/dms0.s194944
24. Oh G, Anderson S, Tancredi D, et al. Hyponatremia in pediatric diabetic ketoacidosis: reevaluating the correction factor for hyperglycemia. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2009; 163:771.
25. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, et al. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990; 117:22.
26. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105:836.
27. Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulin dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child*. 1999;81(4): 318-323

28. Decourcey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MS. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7): 694-700.
29. Long B, Koyfman A. Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids. *J Emerg Med*. agosto de 2017;53(2):212-21.
30. . Arieff AI, Kleeman CR. Studies on mechanisms of cerebral edema in diabetic comas. Effects of hyperglycemia and rapid lowering of plasma glucose in normal rabbits. *J Clin Invest*. 1973;52(3):571-583.
31. . Kamel KS, Halperin ML. Acid-base problems in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2015;372(6):546-554.
32. . Rosenbloom AL, Schatz DA, Krischer JP, et al. Therapeutic controversy: prevention and treatment of diabetes in children. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85(2):494-522. 232.
33. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes*. 2009;10(8):534-541.
34. Muir AD, Quisling RG, Yang MCK R AL. Cerebral Edema in Childhood Diabetic. *Diabetes Care*: natural history, radiographic findings, and early identification. *Diabetes Care* 2004; 27 (7): 1541–1546.
35. . Roberts MD, Slover RH, Chase HP. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes*. 2001;2:109-114
36. Onyiriuka, A., & Ifebi, E. (2013). Ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: frequency and clinical characteristics. *Journal Of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12(1). doi: 10.1186/2251-6581-12-47
37. Khanolkar, A., Amin, R., Taylor-Robinson, D., Viner, R., Warner, J., Gevers, E., & Stephenson, T. (2017). Diabetic Ketoacidosis Severity at Diagnosis and Glycaemic Control in the First Year of Childhood Onset Type 1 Diabetes—A Longitudinal Cohort Study. *International Journal Of Environmental Research And Public Health*, 15(1), 26. doi: 10.3390/ijerph15010026
38. Glaser NS, Stoner MJ, Garro A, et al. Serum Sodium Concentration and Mental Status in Children With Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics*. 2021;148(3):e2021050243
39. Van Zyl, D. G., Rheeder, P., & Delpport, E. (2011). Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer 's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM*, 105(4), 337–343.
40. Long, B., & Koyfman, A. (2017). Emergency Medicine Myths: Cerebral Edema in Pediatric Diabetic Ketoacidosis and Intravenous Fluids. *The Journal of Emergency Medicine*, 53(2), 212–221.

41. Raghunathan V, Jevalikar G, Dhaliwal M, Singh D, Sethi SK, Kaur P, *et al.* Risk Factors for Cerebral Edema and Acute Kidney Injury in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Indian J Crit Care Med* 2021;25(12):1446-1451.
42. Ferreira, J. P. (2015). Comparación de dos sistemas de aporte de soluciones hidroelectrolíticas para el manejo de la cetoacidosis diabética. *Revista de la facultad de Ciencias Médicas*, 72(2), 93–99.
43. Shafi, O., & Kumar, V. (2018). Initial Fluid Therapy in Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A comparison of Hypertonic Saline Solution and Normal Saline Solution. *Pediatric Endocrinology Diabetes and Metabolism*, 24(2), 56–64.
44. Schepp, N. (2009). Letter to the Editor. *Journal of Orofacial Orthopedics / Fortschritte der Kieferorthopädie*, 70(6), 528–530.
45. Hom, J., & Sinert, R. (2008). Is Fluid Therapy Associated With Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis? *Annals of Emergency Medicine*, 52(1), 69–75.e1.
46. Bakes, K., Haukoos, J. S., Deakyne, S. J., Hopkins, E., Easter, J., McFann, K., Brent, A., & Rewers, A. (2016). Effect of Volume of Fluid Resuscitation on Metabolic Normalization in Children Presenting in Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Controlled Trial. *The Journal of Emergency Medicine*, 50(4), 551–559.
47. Glaser, N. S., Wootton-Gorges, S. L., Buonocore, M. H., Tancredi, D. J., Marcin, J. P., Caltagirone, R., Lee, Y., Murphy, C., & Kuppermann, N. (2013). Subclinical Cerebral Edema in Children With Diabetic Ketoacidosis Randomized to 2 Different Rehydration Protocols. *Pediatrics*, 131(1), e73-e80.
48. Berend, K., de Vries, A. P. J., & Gans, R. O. B. (2014). Physiological approach to assessment of acid–base disturbances. *New England Journal of Medicine*, 371(15), 1434–1445.



## ANEXOS

### 1. Matriz de consistencia

Pregunta de Investigación	Objetivo	Tipo y diseño de estudio	Población de estudio y procesamiento de datos	Instrumento de recolección
<p>¿Cuál es la incidencia de edema cerebral en pacientes con cetoacidosis diabética, en quienes se aplicó el protocolo de fluidoterapia de la guía NICE en comparación con aquellos en los que se aplicó el protocolo de la guía ISPAD?</p>	<p>Determinar la incidencia de edema cerebral tras aplicación de protocolo de fluidoterapia de guía NICE en comparación con la guía ISPAD, en cetoacidosis diabética durante el periodo 2020-2021 en el Instituto Nacional de Salud del Niño.</p>	<p>Es un ensayo clínico controlado no aleatorizado simple ciego.</p>	<p>Todo paciente con diagnóstico de cetoacidosis diabética que sea atendido en el servicio de Emergencia del Instituto Nacional de Salud del Niño durante el periodo 2020-2021.</p> <p>Los datos serán introducidos en el software Excel. Dentro de las pruebas estadísticas a aplicar están el test de Wilcoxon y chi cuadrado.</p>	<p>Formato creado en software Excel</p>

## 2. Instrumento de recolección de datos

### FICHA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

#### 3. Tabla de codificación

n° caso	edad	antecedentes patológicos	severidad de CAD	fluidoterapia aplicada	acidosis metabólica hiperclorémica	tiempo de resolución de CAD	edema cerebral	días de hospitalización

<b>Variable</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>
Cetoacidosis diabética	Ph:<7.3 Bicarbonato <15 Cetonas en orinas > ó = a ++ Glucosa >200 mg/dl	Ph:>7.3 Bicarbonato >15 Cetonas en orinas negativas glucosa <200 mg/dl	
Severidad de cetoacidosis diabética	leve: pH venoso <7.3 o bicarbonato <15 mmol/L,	moderada: pH<7.2, bicarbonato <10 mmol/L y	severa: pH<7.1, bicarbonato <5 mmol/L
Edema cerebral	La presencia de 1 criterio diagnóstico o 2 criterios mayores, o bien 1 criterio mayor y 2 criterios menores	No cumple criterios diagnósticos	Criterios de diagnóstico, criterios mayores y menores.
Acidosis metabólica hiperclorémica	Ph < 7.3, bicarbonato <15, cloro en sangre >107, cetonas negativas,	Ph > 7.3, bicarbonato >15, cloro en sangre <107	Ph, cloro, bicarbonato y cetonas
Edad	1 mes - 5 años años	5-10 años	11 - 18 años
Días de hospitalización	<7 días	7 - 14 días	>14 días
Fluidoterapia	basada en protocolo NICE	basada en protocolo ISPAD	