

HIDRATACION EN LA CETOACIDOSIS DIABETICA

¿COMO INFLUYE LA VELOCIDAD DE INFUSION?

DANIEL G. CAPUTO, FERNANDO VILLAREJO, GRACIELA B. VALLE, PABLO DIAZ AGUIAR, CARLOS J. APEZTEGUIA

Servicios de Clínica Médica, Terapia Intensiva y Nefrología, Hospital Nacional Profesor Alejandro Posadas, Haedo, Buenos Aires

Resumen La cetoacidosis diabética (CAD) se acompaña de severa depleción hidroelectrolítica; aunque habitualmente se utiliza hidratación abundante, el ritmo de reposición de fluidos en esta patología continúa siendo controvertido. A fin de determinar la velocidad de infusión de líquidos adecuada en la CAD sin patología asociada, se realizó un estudio prospectivo, randomizado, en 27 pacientes sometidos a dos planes terapéuticos diferentes sólo en el ritmo del aporte de líquidos. Un grupo (14 pacientes) recibió solución salina al 0,9% a una velocidad de 1000 ml/h, y otro grupo (13 pacientes) a 500 ml/h; el flujo de reposición hidrosalina se redujo a la mitad después de 4 horas de tratamiento. Al ingreso y a las 2, 4, 8, 12 y 24 horas se realizaron determinaciones del estado ácido-base en sangre arterial, y de sodio, potasio y cloro en plasma. Ambos grupos fueron similares en las determinaciones bioquímicas al ingreso. Todos los pacientes corrieron el cuadro de cetoacidosis y no se observó mortalidad ni complicaciones. No se hallaron diferencias significativas para ninguna de las variables metabólicas entre los grupos de tratamiento en ningún momento de la evolución. Se concluye que resulta igualmente efectivo utilizar una velocidad de reposición de líquidos de 500 ml/h que de 1000 ml/h, en cuanto a la morbitmortalidad de los pacientes con CAD no asociada a severa depleción de volumen. El uso de cantidades modestas de fluidos para la hidratación en estos pacientes resultaría en menores costos.

Palabras clave: diabetes, cetoacidosis diabética, hidratación, acidosis hiperclorémica

Es un hecho conocido que la cetoacidosis diabética (CAD) se acompaña de un importante déficit de volumen que afecta al líquido extracelular, como así también al compartimiento intracelular.¹ Tal depleción de volumen tiene un rol fundamental en la fisiopatología de la CAD y contribuye a la morbitmortalidad de la misma. Por lo tanto, la terapéutica con fluidos en la rehidratación de la CAD es uno de los pilares del tratamiento. Sin embargo, no existe un acuerdo acerca de la ve-

locidad de reposición de fluidos en esta patología.^{2, 3, 4}

En caso de ser escasa la rehidratación, pueden resultar comprometidas la situación hemodinámica y la perfusión renal, mientras que si el aporte de fluidos es excesivo se incrementan las pérdidas urinarias de precursores de bicarbonato (Co_3H^+),^{5, 6} generando acidosis metabólica hiperclorémica con requerimiento de tratamiento prolongado.⁷ Más aún, con planes de hidratación exagerados pueden aparecer efectos adversos relacionados con la sobrehidratación, como edema pulmonar y cerebral.^{8, 9, 10}

Se planificó este estudio prospectivo utilizando dos planes terapéuticos para la CAD, los cuales

Recibido: 24-IV-1996

Aceptado: 14-VIII-1996

Dirección postal: Dr. Carlos J. Apezteguia, J. B. Alberdi 940, 1706 Haedo, Provincia de Buenos Aires, Argentina

les sólo difirieron en la velocidad de administración de fluidos.

Material y métodos

Fueron estudiados 27 pacientes adultos internados en el Hospital con diagnóstico de CAD, en los servicios de Clínica Médica o Terapia Intensiva. Los criterios de inclusión requeridos fueron:

- 1) glucemia mayor a 250 mg/dl; 2) acidosis metabólica con CO_3H^- plasmático menor a 12 mEq/l; 3) cetonemia positiva.

Se excluyeron aquellos pacientes que presentaron: 1) shock; 2) diuresis menor de 40 ml/hora durante las primeras tres horas de la admisión; 3) insuficiencia renal evidenciada por urea plasmática mayor de 100 mg/dl; 4) evidencias clínicas o antecedentes de insuficiencia cardíaca.

Los pacientes fueron randomizados al azar en dos grupos de tratamiento. El grupo 1 (14 pacientes) recibió aporte de solución salina isotónica a una velocidad de 1000 ml/hora durante las primeras cuatro horas, con disminución a 500 ml/hora durante las siguientes cuatro horas; se agregó luego, según tolerancia, líquidos por vía oral o régimen de Dieta-Insulina-Tiempo.

El grupo 2 (13 pacientes) fue hidratado con solución de cloruro de sodio 0,9% a razón de 500 ml/hora las primeras cuatro horas, con reducción a 250 ml/hora las cuatro horas posteriores.

El resto del tratamiento fue el mismo en ambos grupos. Se utilizó insulina cristalina por vía endovenosa: 10 unidades inicialmente, seguidas de 0,1 U/Kg/hora.

Al descender la glucemia a 250 mg/dl se reemplazó el plan de hidratación previo por solución de Dextrosa al 5%.

Se utilizó reposición de bicarbonato de sodio como solución 1/6 molar en los pacientes cuyo pH plasmático de ingreso resultó ser igual o menor a 7,00.

Se realizó reposición de potasio en forma de cloruro de potasio, entre 15 y 30 mEq/litro de solución parenteral infundida, cuando la diuresis hubiera superado los 50 ml/hora y el dosaje de potasio plasmático resultara igual o menor a 5 mEq/litro.

Se realizaron determinaciones del estado ácido-base en sangre arterial y de sodio (Na^+), potasio (K^+) y cloro (Cl^-) plasmáticos al ingreso (hora 0) y a las 2, 4, 8, 12 y 24 horas de la determinación inicial. Se calculó el anión-gap plasmático según la fórmula

$$\text{Anión-gap} = \text{Na}^+ - (\text{Cl}^- + \text{CO}_3\text{H}^-)$$

La glucemia fue determinada (o fue estimada mediante tiras reactivas) en forma horaria. Hematócrito y urea se analizaron al ingreso y a las 8 y 24 horas de la admisión.

La evaluación estadística fue realizada mediante análisis de varianza con test de Tukey para los datos cuya distribución era normal, o Kruskal-Wallis con test de Dunn como técnica no paramétrica, según correspondiera. Los datos se presentan como medias aritméticas ± 1 desvió standard; fue aceptado un nivel de significación mínimo de p de $< 0,05$. Para el análisis estadístico se empleó el software CSS/Statistica, versión 3.0.

Resultados

En cuanto a los datos demográficos, sólo se observó una diferencia significativa en las edades de ambos grupos (Tabla 1). Al evaluar las variables clínicas (grado de deshidratación, estado hemodinámico, estado de conciencia y signos vi-

TABLA 1.— Características demográficas de la población

	Grupo 1 (n = 14)	Grupo 2 (n = 13)	p
Edad, años	$39,1 \pm 17,6$	$28,4 \pm 16,0$	$< 0,05$
Mujeres (%)	8(57,1)	8 (61,5)	NS
Hombres (%)	6(42,9)	5 (38,5)	NS
Evolución (años)	$8,5 \pm 5,1$	$5,2 \pm 1,8$	NS

NS: diferencias no significativas

TABLA 2.— Variación del pH durante el estudio

Hora	Grupo 1 (n = 14)	p*	Grupo 2 (n = 13)	p*
0	$7,04 \pm 0,08$		$7,10 \pm 0,10$	
1	$7,06 \pm 0,08$	NS	$7,12 \pm 0,12$	NS
2	$7,11 \pm 0,06$	$< 0,05$	$7,19 \pm 0,08$	$< 0,001$
4	$7,18 \pm 0,07$	$< 0,001$	$7,23 \pm 0,08$	$< 0,001$
8	$7,26 \pm 0,06$	$< 0,001$	$7,27 \pm 0,06$	$< 0,001$
12	$7,31 \pm 0,06$	$< 0,001$	$7,31 \pm 0,05$	$< 0,001$
24	$7,34 \pm 0,08$	$< 0,001$	$7,37 \pm 0,06$	$< 0,001$

* Significación respecto de la hora 0.

NS: diferencias no significativas

Las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística.

TABLA 3.- Variación del CO_3H (mEq/L) durante el estudio

Hora	Grupo 1 (n = 14)	p*	Grupo 2 (n = 13)	p*
0	4,4 ± 2,5		5,8 ± 3,4	
1	5,4 ± 2,5	NS	7,2 ± 3,6	NS
2	6,9 ± 2,5	< 0,05	9,1 ± 4,3	< 0,01
4	9,4 ± 2,6	< 0,001	11,0 ± 4,7	< 0,001
8	11,7 ± 2,7	< 0,001	14,6 ± 5,3	< 0,001
12	14,3 ± 3,7	< 0,001	15,8 ± 4,4	< 0,001
24	15,5 ± 4,5	< 0,001	18,0 ± 3,9	< 0,001

* Significación respecto de la hora 0.

NS: diferencias no significativas.

Las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística.

tales) no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos al inicio del tratamiento. Tampoco se presentaron diferencias en las variables humorales (hematócrito, urea, glucemia, ionograma, estado ácido-base).

En cuanto al incremento del pH, a partir de la hora 2 los valores diferían en forma estadísticamente significativa con respecto a los de la hora 0, tanto en uno como en otro grupo (Tabla 2). Igualmente, el tratamiento estadístico de los valores del CO_3H mostró que en los dos grupos los valores de la hora 2 fueron diferentes de manera significativa a los de la hora 0, sin evidenciar diferencias estadísticas entre ambos grupos (Tabla 3).

Al evaluar los datos del sodio, el potasio, el cloro y el anión gap, no se encontraron diferen-

TABLA 4.— Variación del Na^+ y el K^+ durante el estudio

Hora	Sodio (mEq/L)		Potasio (mEq/L)	
	G.1 (n = 14)	G.2 (n = 13)	G. 1 (n = 14)	G.2 (n = 13)
0	136,5 ± 6,8	138,5 ± 5,3	5,14 ± 1,20	4,71 ± 0,79
1	139,1 ± 8,7	139,0 ± 6,0	4,52 ± 0,67	3,73 ± 0,81
2	137,5 ± 7,5	140,7 ± 4,8	4,23 ± 1,10	4,25 ± 0,41
4	137,8 ± 5,3	137,5 ± 3,2	4,36 ± 0,97	4,16 ± 0,50
8	134,8 ± 4,4	137,7 ± 5,1	4,23 ± 0,89	3,96 ± 0,55
12	135,2 ± 3,3	137,9 ± 4,3	3,92 ± 0,71	3,78 ± 0,46
24	135,5 ± 4,2	134,4 ± 5,4	4,02 ± 0,80	3,95 ± 0,40

Las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística

TABLA 5.— Variación del Cl^- y el Anión-Gap durante el estudio

Hora	Cloro (mEq/L)		Anión gap (mEq/L)	
	G. 1 (n = 10)	G. 2 (n = 10)	G. 1 (n = 10)	G. 2 (n = 10)
0	106,9 ± 15,6	100,8 ± 8,9	27,0 ± 12,9	37,0 ± 12,7
1	117,3 ± 17,8	107,5 ± 10,6	17,0 ± 15,5	23,4 ± 14,8
2	110,5 ± 12,9	111,2 ± 11,1	18,6 ± 13,4	24,7 ± 11,2
4	113,7 ± 14,3	106,2 ± 7,2	17,5 ± 13,0	22,9 ± 9,3
8	113,5 ± 12,8	105,4 ± 8,2	11,1 ± 8,9	19,0 ± 12,6
12	109,8 ± 11,1	111,3 ± 10,1	12,4 ± 10,8	17,1 ± 8,8
24	112,7 ± 13,7	105,3 ± 8,3	12,2 ± 14,3	16,5 ± 9,4

Las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística.

TABLA 6.— Variación de la glucemia (mg/dl) durante el estudio

Hora	Grupo 1 (n = 14)	p*	Grupo 2 (n = 13)	p*
0	527 ± 219		445 ± 160	
2	354 ± 204	< 0,05	291 ± 63	< 0,005
4	295 ± 100	< 0,005	231 ± 68	< 0,001
8	313 ± 75	< 0,005	196 ± 65	< 0,001
12	224 ± 88	< 0,001	176 ± 43	< 0,001
24	184 ± 50	< 0,001	179 ± 73	< 0,001

* Significación respecto de la hora 0.

Las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística.

TABLA 7.— Variación del hematocrito (%) durante el estudio

Hora	Grupo 1 (n = 14)	p*	Grupo 2 (n = 13)	p*
0	45,8 ± 5,8		42,1 ± 6,1	
8	36,7 ± 5,4	< 0,01	36,3 ± 9,8	< 0,05
24	36,0 ± 4,4	< 0,05	33,8 ± 4,0	< 0,05

* Significación respecto de la hora 0.

Las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística.

TABLA 8.— Variación de la urea (mg/dl) durante el estudio

Hora	Grupo 1 (n = 14)	p*	Grupo 2 (n = 13)	p*
0	61 ± 35		48 ± 20	
8	42 ± 43	< 0,01	29 ± 12	< 0,01
24	22 ± 4	< 0,05	27 ± 10	< 0,05

* Significación respecto de la hora 0.

Las diferencias entre ambos grupos no alcanzaron significación estadística.

cias significativas entre los dos grupos de tratamiento (Tablas 4 y 5).

Tanto en el Grupo 1 como en el Grupo 2, la glucemia descendió a valores estadísticamente significativos a la hora 2, en comparación con los registros iniciales (Tabla 6).

El hematocrito y la urea descendieron significativamente a las 8 hs de iniciado el tratamiento, en ambos grupos (Tablas 7 y 8).

En ninguno de los grupos hubo pacientes que presentaran complicaciones importantes; tampoco se observó mortalidad.

Discusión

En la bibliografía, las opiniones son muy variadas en cuanto al ritmo de hidratación inicial recomendada para la CAD: desde 7 ml/kg/hora hasta 28 ml/kg/hora (500 ml/hora a 2000 ml/hora para un adulto medio).^{1,3,11,12} Así como han sido descriptos efectos benéficos de una abundante hidratación acerca de la corrección de la hiperglucemia,¹³ la utilización de grandes volúmenes de fluidos en el tratamiento de la CAD ha sido postulado como generador de acidosis hiperclorémica en el curso de la recuperación del episodio de acidosis diabética.¹⁴ Este mecanismo estaría fundamentado en: 1) pérdida de cetonas (precursores de CO₃H⁻) a consecuencia de la poliuria, y 2) desproporcionada ganancia de cloro con respecto al sodio al infundir grandes cantidades de cloruro de sodio isotónico.

Este estudio muestra que el grupo de pacientes tratado con una reposición de fluidos moderada revirtió el cuadro de CAD en todos los casos, sin evidenciar complicaciones en relación al régimen que utilizó un mayor aporte de fluidos. Si bien los grupos se diferenciaron en la edad, consideramos que esto no ha influido en la evolución. Interpretamos que la persistencia de acidosis metabólica entre los pacientes del grupo 1 obedece a la generación de hiperclorémia; si bien la comparación entre ambos grupos no mostró diferencias estadísticamente significativas en los dosajes de cloro plasmático, ello podríamos atribuirlo a que el número de observaciones resultó insuficiente.

Aunque no hemos observado otros efectos adversos relacionados con la sobrehidratación durante la utilización del plan de hidratación más amplio, la bibliografía pone en claro la relación entre estos planes de hidratación y la aparición de edema pulmonar y edema cerebral.^{8, 9, 10} Estas complicaciones han sido reportadas más frecuentemente en pediatría. De tal modo, una abundante hidratación puede demorar la recupe-

ración de la acidemia debido a la aparición de acidosis hiperclorémica.¹⁴ Ello, sumado a la posibilidad de presentación de complicaciones y a la utilización de mayor cantidad de soluciones parenterales, puede incrementar los costos del tratamiento en comparación con un régimen de hidratación moderada.

La rehidratación con menor administración de fluidos constituye, por tanto, una alternativa preferible ante el amplio aporte de volumen habitualmente utilizado. Debe quedar claramente establecido, sin embargo, que aquellos pacientes con severo déficit de volumen o los que presentaran shock al ingreso deben ser tratados con generosa expansión, o incluso con coloides para restablecer el estado hemodinámico.

Acerca del tipo de fluidos a infundir, tampoco existe consenso definitivo en la literatura. Algunos autores proponen la utilización de soluciones hipotónicas (cloruro de sodio al 0,45%).¹⁵ Ello se fundamenta en que las pérdidas urinarias son hipotónicas en cuanto a los electrolitos, y que el déficit hidroelectrolítico en la CAD ocurre predominantemente a expensas de agua libre. Este tratamiento estaría justificado en aquellos pacientes con hipernatremia inicial.

Sin embargo, en otras comunicaciones se postula que es más probable el desarrollo de edema cerebral cuanto mayor es la velocidad de corrección de la osmolaridad plasmática.¹⁶ Por ello, si bien no todos los autores coinciden acerca de los factores etiológicos de esta complicación,¹⁷ resultaría riesgosa la corrección con soluciones hipotónicas.^{16, 18}

Otro punto de controversia radica en la utilización o no de bicarbonato de sodio cuando la acidemia es severa.^{19, 20} En el presente estudio no se presentaron efectos indeseables por la acidemia ni por la reposición de bicarbonato de sodio en los casos en los que fue administrado.

No hemos utilizado bicarbonato de sodio en los pacientes que desarrollaron acidosis hiperclorémica durante la recuperación de la CAD. Algunos autores⁷ consideran útil su administración en esta situación debido a la lentitud de la restitución del equilibrio ácido-base, que requiere excreción renal de ácido como ion amonio. Sin embargo, esta no es una conducta uniformemente recomendada.

En conclusión, consideramos que en pacientes sin severa depleción de volumen ni estados hipertónicos una moderada reposición de fluidos

isotónicos es segura y se asocia a una adecuada recuperación del cuadro de CAD, con menor posibilidad de complicaciones.

Summary

Hydration in diabetic ketoacidosis. How much influence does the rate of infusion have?

Diabetic ketoacidosis (DKA) involves severe volume depletion; usually a large volume of saline solution is used, but fluid reposition rate remains controversial. With the aim of properly defining fluid administration in DKA without associated illness, we performed a prospective, randomized study in 27 patients under two therapeutic regimes which differed only with regard to the repletion rate. Group 1 (14 patients) received 0.9% saline solution at a rate of 1000 ml/h, and group 2 (13 patients) at 500 ml/h. At admission to the hospital, at 2, 4, 8, 12 and 24 hours, arterial acid-base status and plasma sodium, potassium and chloride levels were measured.

Both groups had similar biochemical characteristics at admission. All patients corrected the ketoacidotic disorder and there was neither mortality nor complications. We did not find any significant difference in any of the metabolic determinations among the different groups along the evolution. With regard to baseline determinations, in both groups, arterial pH increased after two hours. No changes were observed in anion gap, chloride, sodium or potassium among the therapeutic groups.

We conclude that, regarding morbidity and mortality, in DKA patients without severe volume depletion it is equally effective to infuse 500 ml/h as 1000 ml/h as fluid repletion rate. Administration of modest amounts of fluids in these cases would result in reducing costs.

Bibliografía

- Grekin RJ, Tannen RL. Ketoacidosis, hyperosmolar states and lactic acidosis. In: Kokko JP, Tannen RL, (eds). Fluids and electrolytes. Philadelphia: Saunders, 1993; 873-82.
- Adrogue HJ, Mahila G. Diabetic Ketoacidosis. In: Acid-base and electrolyte disorders. London: Churchill Livingstone, 1991.
- Lebovitz HE. Diabetic Ketoacidosis. *Lancet* 1995; 345: 767-72.
- Hillman K. Fluid resuscitation in diabetic emergencies. A reappraisal. *Inten Care Med* 1987; 13: 4-8.
- Adrogue HJ, Eknayan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base

- homeostasis re-evaluated. *Kidney Int* 1984; 25: 591-8.
6. Hammeke M, Bear R, Lee R, et al. Hyperchloremic metabolic acidosis in diabetes mellitus: a case report and discussion of pathophysiological mechanisms. *Diabetes* 1978; 27: 16-20.
 7. Adrogué HJ, Wilson H, Boyd AE, et al. Plasma acid-base patterns in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1982; 307: 1603-10.
 8. Sprune CL, Dackow EL, Fein YA. Pulmonary edema: a complication of diabetic ketoacidosis. *Chest* 1980; 77: 687-8.
 9. Duck SC, Wyatt DT. Factors associated with brain herniation in the treatment of diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 1988; 113: 10-4.
 10. Hammond P, Wallis S. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. Still puzzling and often fatal. *Br J Med* 1992; 305: 203-4.
 11. Kreisberg RA, Siegal AM. Diabetic ketoacidosis and hypoglycemia. In: Carlson, R W, Geheb MA (eds). Principles and practice of medical intensive care. Philadelphia: Saunders, 1993: 1245-56.
 12. Kitabchi AE, Wall BM. Diabetic ketoacidosis. *Med Clin NA* 1995; 79: 9-37.
 13. Kreisberg RA. Diabetic ketoacidosis: revisited again. *Mayo Clin Proc* 1988; 63: 1144-6.
 14. Adrogué HJ, Barrero J, Eknayan G. Salutary effects of modest fluids replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA* 1989; 262: 2108-13.
 15. Narins RG, Kopit NP, Kleeman CR. Acidosis y coma diabético. En: Maxwell, Kleeman y Narins (Eds). Trastornos clínicos y electrolíticos. Buenos Aires: Ed. Panamericana, 1991: 564-90.
 16. Harris GD, Fiordalisi Y, et al. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr* 1990; 117: 22-31.
 17. Rosenbloom, AL. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1990; 13: 22-33.
 18. Levine SN, Lowestain JE. Treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch Intern Med* 1981; 141: 713-5.
 19. Lever E, Jaspan JB. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med* 1983; 75: 263-8.
 20. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105: 836-40.
-

LA PORTADA

Raúl Russo (1912-1984): *Puerto de Algeciras*. Oleo sobre hardboard; 0,80 x 1,22 m. Primer Premio, Salón Anual Manuel Belgrano, 1960. Cortesía del Museo de Artes Plásticas Eduardo Sívori, Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

Para datos biográficos del autor, ver *Medicina (Buenos Aires)* 1990; 50: 570