© N. Revenco, I. Palii, I. Mihu, E. Stasii, S. Hadjiu, A. Holban, A. Oglinda, O. Turcu, O. Cîrstea, O. Nicu, A. Anisei, T. Buzdugan

NINEL REVENCO[1,2], INA PALII[1,2], ION MIHU[1,2], ECATERINA STASII[2], SVETLANA HADJIU[2], ALA HOLBAN[2], ANA OGLINDA[1,2], OXANA TURCU[2], OLGA CÎRSTEA[2], OLESEA NICU[2], ANGELA ANISEI[3], TATIANA BUZDUGAN[4]

MANAGEMENTUL CETOACIDOZEI DIABETICE LA COPIL – PROTOCOL CLINIC STANDARDIZAT PENTRU UNITATEA DE PRIMIRE URGENȚE

[1]IMSP Institutul Mamei și Copilului
[2]Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”
[3]Centrul Național de Management în Sănătate
[4]Proiectul moldo-elvețian „Regionalizarea serviciilor pediatrice de urgență și terapie intensive în Republica Moldova” (REPEMOL)

Codul bolii (CIM-10): **E 10.1**

Definiție. Cetoacidoza diabetică reprezintă o complicație severă a diabetului zaharat, caracterizată prin triada de semne: hiperglicemie (>17 mmol/l); cetoză (sanguină și cetonurie) și acidoză metabolică (pH < 7,3; CO_2 21-26 mmHg).

NOȚIUNI GENERALE

Cauzele acidozei metabolice includ activarea cetogenezei prin deficit de insulină sau acidoza lactică prin hipoperfuzie tisulară.

Etiologie

- Cetoacidoza diabetică (CAD) ca manifestare de debut al diabetului zaharat primar diagnosticat
- CAD recurent la copiii cu diabet zaharat tip 1 confirmat

Factori de risc pentru dezvoltarea CAD:

- control metabolic neadevat (niveluri ridicate de hemoglobină glicozilată HbA1c
- episoade anterioare de CAD
- perioada de adolescență, cu predilecție la sexul feminin
- tulburări psihice, inclusiv dereglări de alimentație
- climat familial nefavorabil
- aderență slabă la tratamentul cu insulină a pacienților cu diabet
- utilizarea incorectă a pompei de insulină

MANIFESTĂRI CLINICE

Semnele clinice ale CAD	**Examenul clinic**
• Formula mnemotehnică **4P**: **P**oliurie, **P**olidipsie, **P**olifagie, pierdere **P**onderală • Simptome digestive: anorexie, grețuri, vărsături, dureri abdominale • Polipnee sau respirație Kussmaul • Alterarea stării generale, comă (10% pacienți)	• Halenă acetonemică • Hipotermie, uneori hipertermie ca semn de infecție • Tahicardie cu TA normală • Diminuarea reflexelor în urma hipopotasemiei • Șoc – extremități reci și palide, timpul de reumplere a capilarelor > 3 sec, puls slab și accelerat, TA poate fi normală (șoc compensat) sau scăzută (șoc decompensat)
• Apreciați greutatea corporală la momentul adresării [*nivel de dovezi NC*][5] • Evaluați gradul de deshidratare [*nivel de dovezi C*][5] (vezi protocolul „**Managementul copiilor cu diaree**”) • Evaluați gradul de alterare neurologică (scala Glasgow) (vezi protocolul „**Managementul alterării acute a stării de conștiință la copii**”)	

EXAMEN PARACLINIC

- Teste de laborator [*nivel de dovezi NC*][5]
  - glicemia serică
  - nivelul electroliților (Na+, K+, Cl-, Ca^{2+}, fosfor, magneziu, inclusiv bicarbonat)
  - osmolaritatea serică

  - echilibrul acido-bazic (pH venos, pCO2)
  - hemograma (hemoglobina, hematocrit, formula leucocitară)
  - albumina serică
  - nivelul HbA1c
- Sumarul urinei (nivelul corpilor cetonici)
- Prelevarea de probe pentru culturi (sânge, urină și frotiu faringe) doar în prezența semnelor de infecție (de exemplu, febră) [*nivel de dovezi LC*][5]
- Monitorizarea electrocardiografică continuă – evaluarea undelor T pentru a evidenția hiper- sau hipopotasemia [*nivel de dovezi NC*][5]

Calcule suplimentare care pot fi informative

- Gaura anionică = sodiu seric – (clor seric + bicarbonat seric)
- Valori de referință: 12±2 mmol/l
- Gaura anionică în CAD: 20-30 mmol/l
- Gaura anionică > 35 mmol/l sugerează acidoză lactică concomitentă
- Sodiu corectat = Na apreciat + 2 ([glucoza în plasmă -5,6]/5,6), mmol/l
- Osmolaritatea efectivă (mOsm/kg) = 2 x (Na + K) + glucoza (mmol/l): 300-350 mOsm/kg

Gradele de severitate ale CAD

Parametri	**Ușor**	**Moderat**	**Sever**
pH	≤ 7,30	≤ 7,20	< 7,10
PCO2 (mmHg)	20-16	15-11	10
HCO3	15-18	10 -14	< 10
BE (mEq/l)	-5/-10	-10/-15	≥ -15 – 20
Glicemie (mmol/l)	> 15	> 15	> 15
Statut neurologic	Alert	Somnolent	Precomă, comă
Semne clinice	astenie, anorexie, poliurie, polidipsie, halenă acetonemică	anorexie, epigastralgii, vărsături, halenă acetonemică, respirație Kussmaul	halenă acetonemică, respirație Kussmaul, deshidratare severă, hipotermie, tahicardie, hipotensiune arterială, hipotonie musculară, hiporeflexie, comă

Diagnostic diferențial cu alte stări de acidoză metabolică

- Astm bronșic / insuficiență respiratorie cu acidoză respiratorie
- Meningită sau pneumonie cu sepsis
- Abdomen acut / apendicită
- Gastroenterită cu deshidratare
- Starea hiperosmolară hiperglicemică
- Intoxicații cu salicitați, antidiabetice orale, alcool, etc.

TRATAMENT

Ajutorul de urgență și stabilizarea inițială a pacientului cu cetoacidoza diabetică:

- Evaluare ABCDE
- Asigurați permiabilitatea căilor respiratorii și aspirație nazogastrică continuă pentru a preveni aspirația pulmonară la pacientul inconștient sau sever afectat
- Administrarea O2 pacienților cu insuficiență cardio-respiratorie, șoc
- Asigurarea accesului vascular periferic pe 2 vene magistrale – inițierea reechilbrării hidroelectrolitice intravenoase 100 ml/oră
- Evaluarea statutului neurologic (agitație, precomă, comă) – scorul Glasgow [*nivel de dovezi LC*][5]
- Asigurarea poziției de confort semișezândă
- Cardiomonitoring permanent: FCC, FR, TA, TRC, SpO2, temperatura corpului
- **Monitorizare la fiecare oră sau mai frecvent** la indicații speciale, cu înregistrare în diagramă:
  - Evidența regimului hidric (aport/pierderi)
  - Medicație intravenoasă, orală, cantintatea de insulină administrată
  - Parametrii clinici vitali, statutul neurologic (scorul Glasgow)
  - Rezultatele investigațiilor: glicemia
- **Monitorizare la fiecare 2-4 ore sau mai frecvent** la indicații speciale, cu înregistrare în diagramă:
  - Rezultatele investigațiilor: electroliți serici, ureea serică, calciu, magneziu, fosfor, hematocrit și EAB

- **La indicații speciale:**
  - Cateter arterial – doar la pacienți în stare critică
  - Cateter venos central – la indicații absolute, cu extragerea acestuia cât mai precoce posibil
  - Cateterizarea vezicii urinare – pacient inconștient sau sugar mic

Managementul terapeutic al pacientului internat în salonul de observație/stabilizare din cadrul Unitățiii de Primire Urgențe (UPU)

1. **Repleție volemică**
   - Administrați intravenos în bolus 10-20 ml/kg de sol. Natrii chloridum 0,9% sau Combinație (Ringer lactat) timp de prima oră (maxim 1 litru) [*nivel de dovezi NC*][5]
   - În deshidratare severă poate fi necesar un al doilea bolus de sol. Natrii chloridum 0,9% 5-7 ml/kg sau Combinație (Ringer lactat) timp o oră [*nivel de dovezi LC*][5]
2. **Suplimentarea de potasiu**
   - Nivelul potasiului seric trebuie menținut la valori de 4-5 mmol/l.

     Note!
     - Cantitatea totală de K este de obicei scăzută, dar nivelul seric poate fi normal sau înalt. Pe măsură ce acidoza este corectată, K este condus intracelular fapt ce rezultă în scăderea K seric pe fon de aport crescut de K. Nivelul scăzut sau ridicat al potasiului seric poate fi cauză a aritmiei cardiace, care poate fi fatală!
     - Potasiu NU este administrat până la obținerea nivelului de potasiu seric.
     - Potasiu se administrează la valori normale sau scăzute ale potasiului seric și după prima oră de repleție volemică
     - Dacă potasiul seric este crescut, administrarea acestuia este întârziată până când K seric începe să scadă.
     - Potasiu NU este administrat în bolus intravenos rapid, risc de stop cardiac.
     - Hipokaliemia severă poate condiționa stop respirator prin disfuncție musculară.
   - Substituția potasiului se va efectua prin administrare de sol. Kalii chloridum de 4,2% prin fluidele intravenoase (cu excepția bolusului inițial) în dozele:
     - Copilul cu greutatea corporală <30 kg: 40 mmol/l (80-100 ml sol. Kalii chloridum 4,2%)
     - Copilul cu greutatea corporală >30kg: 40-60 mmol/l (80-120 ml sol. Kalii chloridum 4,2%)
3. **Administrarea Insulinum**
   - Nivelul glicemiei serice trebuie menținut la valori de 8-12 mmol/l.

     Note!
     - Insulina NU se administrează până la obținerea nivelului glicemiei.
     - Insulina NU este administrată anterior de fluide și electroliți – risc de șoc și aritmii! [*nivel de dovezi NC, C*][5]
     - Terapia cu insulină trebuie inițiată la 1-2 ore de la inițierea repleției volemice, dar nu trebuie întârziată mai mult de 2 ore.
     - Insulina NU este administrată intramuscular sau în bolus intravenos – risc de edem cerebral!
   - Utilizați seringi preumplute care conțin Insulinum solubilă 50 UN în 50 ml Natrii chloridum 0,9% (1 ml soluție = 1 UN Insulinum).
   - Utilizați perfuzie endovenoasă cu Insulinum solubilă în doză 0,05-0,1 UN/kg/oră
4. **Administrarea de Natrii hydrocarbonas**
   - NU se administrează de rutină al CAD, inclusiv și în forma severă (pH<7,1) – risc de acidoză paradoxală a SNC și edem cerebral
   - Este indicat DOAR în starea critică a pacientului (pH<7,0) asociată cu depresie miocardică și insuficiență circulatorie: administrați sol. Natrii hydrocarbonas 1-2 mmol/kg timp de 60 minute; asigurați o ventilație adecvată!
5. **Tratamentul edemului cerebral**

   Note! Semnele de agravare sau de alterare neurologică [*nivel de dovezi B, C*][5] includ:
   - Cefalee
   - Încetinirea ritmului cardiac
   - Reapariția vărsăturilor
   - Modificarea statutului neurologic (agitație, iritabilitate, somnolență crescută, incontinență) sau semne neurologice specifice (de exemplu, paralizii nervoase craniene, răspuns pupilar anormal)
   - Majorarea tensiunii arteriale
   - Reducerea SpO2
   - Creșterea rapidă a concentrației serice a sodiului care sugerează pierderea lichidului urinar liber ca manifestare a diabetului insipid.
   - **Începeți tratamentul imediat ce este suspectat edemul cerebral**
   - Reduceți volumul de lichide administrate intravenos cu o treime

- Administrați sol. Mannitolum 20%, 0,5-1 g/kg intravenos timp de 10-15 minute și repetați dacă nu există răspuns inițial timp de 30 min – 2 ore.
- Sol. Natrii chloridum hipertonă (3%), 2,5-5 ml/kg în decurs de 10-15 minute, poate fi utilizată ca alternativă la Mannitolum, în special dacă nu există un răspuns inițial la Mannitolum

6. Copiii cu CAD stabil, care necesită doar monitorizarea parametrilor clinici și de laborator vor fi urmăriți de personalul din cadrul UPU până la luarea deciziei finale în privința internării sau externării pacientului.

Criteriile de spitalizare a pacienților cu CAD în terapie intensivă [*nivel de dovezi LC*][5]:

- Vârsta copilului < 5 ani
- Retard neuromotor sau orice patologie care compromite comunicarea
- Glucoza serică ≤ 13 după repleția volemică
- Examen neurologic anormal după repleție volemică
- Disfuncția organelor interne
- pH ≤ 7,15
- HCO3 ≤ 10
- PCO2 <10
- Pacientului a fost administrat intravenos Natrii hydrocarbonas sau Insulinum în bolus
- mOsm calculat> 350
- Pacientului a fost administrat > 40 ml/kg repleție volemică inițial
- Sodiu corectat <140 mEq/L

Criteriile de spitalizare a pacienților cu CAD în secție [*nivel de dovezi LC*][5]:

- Diagnostic primar de diabet zaharat cu debut prin CAD
- CAD la copil cu diagnostic stabilit de diabet zaharat, dar care nu întrunește criteriile de intenare în terapie intensivă.
- Cauze care împiedică tratamentul diabetului zaharat în condiții de ambulator.

Criterii de externare la domiciliu din UPU [*nivel de dovezi C, NC*][5]

1. Etiologia CAD cunoscută
2. Status mental normal
3. Hidratarea orală adecvată
4. Pacient echilibrat clinic și metabolic
5. Copil mai mare de 5 ani
6. Părinte/Îngrijitor responsabil
7. Posibilitatea de a examina copilul în dinamică
8. Consultul părinților și oferirea unui booklet informativ
9. Recomandații scrise pentru medicul de familie
10. Referire către specialistul endocrinolog ambulator

Recomandări părinților când să revină

1. copilul dezvoltă „semne de pericol”
2. copilul consumă inadecvat lichide (50-75% de la volumul obișnuit sau absența scutecului umed timp de 12 ore)
3. copilul este letargic/somnolent
4. copilul devine extenuat (nu răspunde stimulilor obișnuiți, reacționează/se trezește la stimulare prelungită)

Abrevierile folosite în document:

CAD – cetoacidoza diabetică

FCC – frecvența contracțiilor cardiace

FR – frecvența respiratorie

Ps – puls

SpO_2 – saturația periferică în oxigen

TA – tensiunea arterială

TRC – timpul de reumplere capilară

Bibliografia

1. Bonadio W. Pediatric Diabetic Ketoacidosis: An Outpatient Perspective On Evaluation and Management. Pediatric Emergency Medicine Practice, 2013 vol 10, nr. 3, p. 2-14.
2. Cooke D W, Plotnick L. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. Pediatrics in Review, 2008, vol. 29, nr. 12, p. 431-436.
3. DKA Treatment Protocol. Barbara Davis Center for Childhood Diabetes, University of Colorado & Children's Hospital Colorado, 2015-2016 http://www.barbaradaviscenter.org.
4. Evidence Based Diabetic Ketoacidosis Clinical Practice Guideline. Children's Mercy Hospitals and Clinics, 2013.
5. Koves IH, ș.a. Diabetic Ketoacidosis (DKA) Pathway. Seattle Children's Hospital, 2011/2017. Available from: http://www.seattlechildrens.org/pdf/DKA-pathway.pdf
6. Lavoie ME. Management of a Patient With Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. Pediatric Emergency Care, 2015, vol. 31, nr. 5, p. 376-380.
7. Wolfsdorf JI, ș.a. A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatric Diabetes, 2014, vol. 15 (Suppl. 20), p. 154-179.

ALGORITM DE CONDUITĂ AL CETOACIDOZEI DIABETICE LA COPIL

Anamnestic (prezența unor sau a tuturor semnelor)
- poliurie
- polidipsie
- pierdere ponderală
- dureri abdominale
- oboseală marcată
- vome
- stare de confuzie
- respirație dificilă

Manifestări clinice
- respirație profundă tip Kussmaul fără raluri
- miros de cetonă a respirației
- letargie/somnolență, anizocorie
- deshidratare ușoară spre severă

Investigații
- sumarul urinei (corpi cetonici, glucoză)
- glicemia capilară
- examenul biochimic (glucoza, electroliți, uree, creatinină)
- alte investigații la indicații speciale

- **Evaluarea ABC**
- **Obținerea accesului venos periferic**

CAD confirmată
- cetonurie > 80 mg/dl
- glicemia > 11 mmol/l
- bicarbonat seric < 18 mmol/l
- pH <7,3

NU → Considerați alt diagnostic posibil

DA → **Consultul medicului endocrinolog**

Hipotensiune arterială (valorile PALS)

Vârsta	TA sistolică (mmHg)
0-1 luni	≤ 60
1-12 luni	≤ 70
1-10 ani	≤ 70 + (2 x vârsta în ani)
> 10 ani	≤ 90

Absența decompensării vasculare

- Deshidratare ușoară/minimală
- Tolerează lichide per os
- Auscultația abdomenului fără modificări
- Status neurologic normal

- Rehidratare orală timp de o oră
- Insulin s/c

AMELIORARE
- NU → **PEV NaCl 0,9%** 7 ml/kg în prima oră cu sol. KCl 4,2% **APOI** 3,5-5 ml/kg următoarea oră
- DA →

Criterii de externare din UPU
- Etiologia CAD cunoscută
- Status mental normal
- Hidratarea orală adecvată
- Pacient echilibrat clinic și metabolic
- Copil mai mare de 5 ani
- Părinte/Îngrijitor responsabil
- Posibilitatea de a examina copilul în dinamică

- Consultul părinților și oferirea unui booklet informativ
- Recomandații scrise pentru medicul de familie

OFERIȚI SFATURI PĂRINȚILOR CÎND SĂ REVINĂ:
- copilul dezvoltă „semne de pericol”
- copilul consumă inadecvat lichide (50-75% de la volumul obișnuit sau absența scutecului umed timp de 12 ore)
- copilul este letargic/somnolent
- copilul devine extenuat (nu răspunde stimulilor obișnuiți, reacționează/se trezește la stimulare prelungită)

Decompensare vasculară fără comă

- Deshidratare moderată
- Hiperventilație (acidoză)
- Conștiință ușor alterată
- TA normală (orto- clinostatism)
- Vome

NB!!! Insulina nu este administrată anterior de fluide și electroliți – risc de șoc și aritmii!

PEV NaCl 0,9% 7 ml/kg în prima oră cu sol. KCl 4,2% **APOI** 3,5-5 ml/kg următoarea oră

NB!!! Insulina nu este administrată în bolus – risc de edem cerebral!

AMELIORARE
- NU → **Deteriorare neurologică**
  - Cefalee, iritabilitate
  - Alterarea conștiinței
  - ↓ FCC
  → Excluderea sepsisului, hipoglicemiei **APOI** Tratamentul edemului cerebral
  - Sol. Mannitolum 0,5-1 h/kg timp 20-30 min
  → **Internare secție terapie intensivă**
- DA →

SAU
- Nivelul glicemiei < 15 mmol/l
- Glicemia scade cu > 5 mmol/l/h
- pH > 7,3; bicarbonat > 18 mmol/l

- Inițierea Insulinum s/c
- Sistarea sol. Insulinum i/v după ½ oră de la administrarea s/c a sol. Insulinum rapide sau la o oră de la administrarea s/c a sol. Insulinum obișnuite

Internare secție pediatrie sau endocrinologie

Decompensare vasculară cu comă

- Deshidratare severă
- Conștiință alterată sever / comă
- Hipotensiune arterială
- Puls periferic redus

- Aplicarea de oxigen 100% pe mască
- PEV sol. Natrii chloridum 0,9% - 10-20 ml/kg prima oră

APOI următoarea oră
- PEV Natrii chloridum 0,9% - 5-7 ml/kg/h cu sol. Kalii chloridum 4,2%
- PEV cu bicarbonat **DOAR** în caz de:
  - -Hiperkaliemie cu pericol vital
  - - Șoc inotrop-rezistent
  - - Stop cardiac

După primele 1-2 ore de PEV (fluide endovenoase)
- În caz de urinare în ultima oră și potasiul <5,5 mmol/l, la PEV sol. Natrii chloridum 0,9% se suplimentează sol. Kalii chloridum 40 mEq/l , pentru a menține potasiul seric între 4-5 mEq/l
- Perfuzie continuă de Insulinum 0,1 UI/kg/h = 1 ml/kg/h (soluție de 25 UI de Insulinum regulată în 250 ml sol. Natrii chloridum 0,9% (cantitate inclusă în cantitatea totală de lichid)
- Monitorizare cardio-respiratorie continuă (cu traseu ECG), neurologică timp de o oră