

Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

Cetoacidosis diabética y estado hiperglucémico hiperosmolar

Nicole Glaser¹ | Maria Fritsch² | Leena Priyambada³ | Arleta Rewers⁴ |

Valentino Cherubini⁵ | Sylvia Estrada⁶ | Joseph I. Wolfsdorf⁷ | Ethel Codner⁸

¹ Department of Pediatrics, Section of Endocrinology, University of California, Davis School of Medicine, Sacramento, California, USA

² Department of Paediatric and Adolescent Medicine, Division of General Paediatrics, Medical University of Graz, Austria Medical University of Graz

³ Division of Pediatric Endocrinology, Rainbow Children's Hospital, Hyderabad, India

⁴ Department of Pediatrics, School of Medicine, University of Colorado, Aurora, CO, USA

⁵ Department of Women's and Children's Health, G. Salesi Hospital, Ancona, Italy

⁶ Department of Pediatrics, Division of Endocrinology and Metabolism, University of the Philippines-College of Medicine, Manila, Philippines

⁷ Division of Endocrinology, Boston Children's Hospital, Boston, Massachusetts, USA

⁸ Institute of Maternal and Child Research, School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Autora correspondiente: Nicole Glaser, MD, Division of Endocrinology, University of California, Davis, School of Medicine, Sacramento, California, USA, Email: nsglaser@ucdavis.edu, Telephone +1 916-734-7098, Fax: +1 916-734-7070

1. RESUMEN DE LO NUEVO O DIFERENTE

Entre los cambios a las recomendaciones anteriores se incluyen:

- Los criterios bioquímicos para diagnosticar la cetoacidosis diabética (CAD) incluyen bicarbonato en plasma <18 mmol/l
- Infusión de bolo/de bolos iniciales líquidos durante más de 20-30 minutos
- Ya no se considera necesaria la promoción de un aumento de concentraciones de sodio en plasma durante el tratamiento de la CAD
- Mayor énfasis en las diferencias de recomendaciones del tratamiento para el EHH y la presentación mixta de CAD y EHH (CAD hiperosmolar) en comparación con el tratamiento de la CAD estándar

2. RESUMEN

Los **criterios bioquímicos** para el diagnóstico de la CAD son:

- Hiperglucemia (glucemia >11 mmol/l [≥ 200 mg/dl])
- pH venoso <7.3 o bicarbonato en plasma <18 mmol/l (C)
- Cetonemia (betahidroxibutirato en sangre ≥ 3 mmol/l) (C) o cetonuria moderada o importante

No todos los niños o cuidadores expresan los clásicos síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia) en el momento de diagnóstico de CAD, y otros síntomas de la CAD son inespecíficos. Por lo tanto, hay que tener en cuenta hacer mediciones de glucemia mediante pinchazo en el dedo a todos los niños que se presenten con taquipnea o vómitos

y dolor abdominal, sin diarrea. Las siguientes recomendaciones se basan en la evidencia actualmente disponible, y pretenden constituir pautas generales para el manejo de la CAD. Como hay muchas diferencias individuales en la presentación de la CAD (que puede ser de leve a grave y potencialmente mortal), algunos niños podrían necesitar tratamiento específico que, según el criterio del médico tratante, de vez en cuando podría estar fuera del rango de las opciones que aquí se presentan. Se aplicará el criterio clínico para determinar el tratamiento ideal para el niño particular, y los ajustes que se hagan al tratamiento en tiempo y forma deberán basarse en el control clínico y bioquímico constante de la respuesta al tratamiento.

La evaluación de emergencia debe seguir las pautas generales de soporte vital avanzado pediátrico (SVAP) e incluir: Medición inmediata de glucemia, cetonas en sangre o en orina, electrolitos en plasma y gasometría, y evaluación del nivel de conciencia. **E** Hay que insertar dos vías intravenosas (IV) periféricas. **E**

El manejo debe llevarse a cabo en un centro con experiencia en el tratamiento de la CAD en niños y donde sea posible monitorear con frecuencia los signos vitales, el estado neurológico y los resultados de análisis de laboratorio. **E** Donde las restricciones geográficas requieran que el manejo se inicie en un centro con menos experiencia, se debe contar con apoyo por teléfono o videoconferencia de un médico experto en CAD. **E**

El monitoreo meticuloso de la respuesta clínica y bioquímica al tratamiento es necesario para poder hacer ajustes al tratamiento en tiempo y forma cuando los datos clínicos o de laboratorio así lo indiquen. **E**

Los objetivos del tratamiento son corregir la deshidratación, corregir la acidosis y revertir la cetosis, restituir gradualmente la hiperosmolalidad y la concentración de glucosa a valores casi normales, monitorear por posibles complicaciones agudas e identificar y tratar cualquier evento predisponente.

La rehidratación debe empezar antes que la insulino terapia. Expandir el volumen usando uno o más bolos de solución salina al 0.9 % durante 20-30 minutos para restituir la circulación periférica **E**. Calcular el índice posterior de administración de líquidos (solución salina a entre 0.45 y 0.9%), incluyendo el suministro de los líquidos de mantenimiento necesarios, con el fin de resolver el déficit de líquidos estimado en un plazo de 24 a 48 horas. **A**

Insulino terapia: Empezar con 0.05-0.1 U/kg/h (se pueden tener en cuenta 0.05 U/kg/h con un pH >7.15) al menos 1 hora DESPUÉS de empezar el tratamiento de rehidratación. **B**

Potasio: Si el niño tiene hiperpotasemia (potasio >5.5 mmol/l), hay que *postergar* el tratamiento de reposición de potasio hasta que se documente la diuresis. Empezar el tratamiento intravenoso con líquidos que no tengan potasio y medir el potasio una vez por hora. Empezar la infusión de potasio cuando su nivel sea <5.5 mmol/l. En el caso excepcional de un niño con hipopotasemia (potasio <3.0 mmol/l), *postergar* el tratamiento con insulina y administrar un bolo de potasio (de no más de 0.5 mEq/kg/h) con monitoreo cardíaco simultáneo. De lo contrario, empezar con 40 mmol de potasio/l. **E**

No se recomienda la administración de **bicarbonato**, salvo para el tratamiento de hiperpotasemia potencialmente mortal o de acidosis grave (pH venoso <6.9) con *evidencia de contractilidad cardíaca comprometida*. (C)

Las señales de advertencia y síntomas de una lesión cerebral se incluyen: Aparición de dolor de cabeza o vómitos tras el comienzo del tratamiento, o dolor de cabeza que empeora progresivamente o se vuelve intenso, ralentización de la frecuencia cardíaca no relacionada con el sueño ni con una mejoría del volumen intravascular, cambios en el estado neurológico (irritabilidad, letargo, confusión, incontinencia), señales neurológicas específicas (p. ej. parálisis de pares craneales), disminución de la saturación de oxígeno. (C) La hipertensión es común en niños con CAD y no se deben considerar una señal de advertencia de lesión cerebral en ausencia de otras manifestaciones.

En los casos de niños con múltiples factores de riesgo de lesión cerebral (concentración elevada de urea en sangre [>20 mg/dl]), acidosis grave (pH <7.1) o hipocapnia grave ($pCO_2 < 21$ mmHg, <5 años de edad) hay que tener manitol o solución salina hipertónica a pie de cama, y la dosis calculada. **E** Si se deteriora el estado neurológico en forma aguda, hay que aplicar inmediatamente un tratamiento hiperosmolar con manitol o solución salina hipertónica. **C**

Prevención: El manejo de la CAD no está completo hasta que se haya intentado identificar y tratar la causa. La CAD sin una enfermedad precedente en un niño con diabetes diagnosticada es, casi siempre, el resultado de no haber administrado correctamente las inyecciones de insulina o de la interrupción de administración de insulina, por lo general como resultado de un mal funcionamiento del juego de infusión de la bomba de insulina. En la diabetes de aparición reciente, la CAD es, con frecuencia, la consecuencia de un retraso en el diagnóstico. **E**

Los criterios para el **estado hiperglucémico hiperosmolar (EHH)**

incluyen todo lo siguiente:

- Concentración de glucemia >33.3 mmol/l (600 mg/dl)
- pH venoso >7.25, pH arterial >7.30
- Bicarbonato en plasma >15 mmol/l
- Cetonuria escasa, cetonemia ausente a leve
- Osmolalidad plasmática efectiva >320 mOsm/kg

En el EHH, los objetivos del tratamiento inicial con líquidos son expandir el volumen intravascular y extravascular, restituir la perfusión renal y promover una disminución gradual de la concentración de sodio en plasma corregida y la osmolalidad plasmática. Las diferencias de la estrategia de tratamiento entre el EHH y la CAD incluyen el volumen de líquido administrado, el momento de administración de la insulina y el monitoreo de la disminución de la concentración de sodio en plasma corregida.

En el EHH/hor, se inicia la **administración de insulina** a una dosis de 0.025 a 0.05 U/kg/h una vez que la glucemia bajó a menos de 3 mmol/l (50 mg/dl) por hora solo con líquidos **C**. Los índices de administración de líquidos, tanto en forma de bolos de líquido iniciales para restituir la circulación como para reposición constante del déficit son considerablemente más altos que en la CAD.

3. FISIOPATOLOGÍA

La CAD es el resultado de una deficiencia de insulina en circulación y un aumento de los niveles de hormonas contrarreguladoras: glucagón, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento.¹⁻³ En la mayoría de los casos, la CAD es provocada por la aparición de una diabetes, la omisión de inyecciones de insulina, la interrupción de administración de insulina en los niños que usan bombas de insulina o el manejo inadecuado de una infección. La deficiencia grave de insulina ocurre en casos de DT1 sin diagnóstico previo y cuando los pacientes, ya sea deliberadamente o sin darse cuenta, no se inyectan la insulina, en especial el componente de liberación prolongada de un régimen de bolo basal, o si se reduce notoriamente las dosis de insulina, p. ej. durante una enfermedad intercurrente, como la gastroenteritis. Los niños que usan bomba de insulina pueden desarrollar rápidamente CAD cuando falla la administración de insulina, por el motivo que fuera.⁴ La deficiencia de insulina relativa ocurre cuando las concentraciones de hormonas contrarreguladoras aumentan notablemente en condiciones tales como septicemia, trauma o enfermedad febril; eso agobia a los mecanismos homeostáticos y conduce a una descompensación metabólica, pese a que el paciente se inyecte la dosis de insulina habitual recomendada.

La combinación de deficiencia de insulina absoluta o relativa y altas concentraciones de hormonas contrarreguladoras provoca un estado catabólico acelerado: el hígado y los riñones (mediante gluconeogénesis y gluconeólisis) producen más glucosa y la utilización de la glucosa periférica es deficiente, por lo que se produce una hiperglucemia y una hiperosmolalidad. La insuficiencia de insulina y las altas concentraciones de hormonas contrarreguladoras aumentan, además, la lipólisis y la cetogénesis y provocan cetonemia y acidosis metabólica. La hiperglucemia que supere el umbral renal habitual de aproximadamente 10 mmol/l (180 mg/dl) junto con hipercetonemia

Figura 1. Fisiopatología de la cetoacidosis diabética. © 2006 American Diabetes Association. Adaptado de Diabetes Care, Vol. 29, 2006:1150-1159. Reimpreso con autorización de *The American Diabetes Association*.

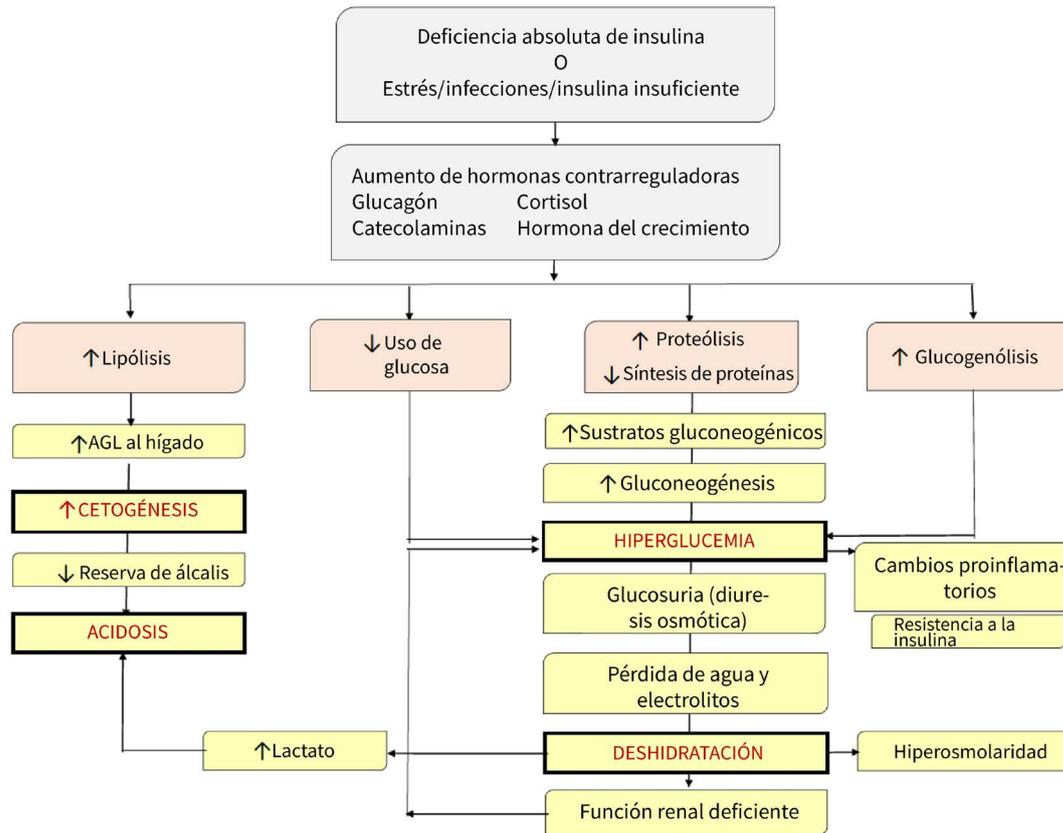


Tabla 1. Pérdidas de líquido y electrolitos en cetoacidosis diabética y requisitos de mantenimiento en niños sanos

	Pérdidas promedio (rango) por kg	Requisitos de mantenimiento durante 24 horas
Agua	70 ml (30-100)	*≤10 kg 100 ml/kg/24 h 11-20 kg 1000 ml + 50 ml/kg/24 h por cada kg de 11 a 20 >20 kg 1500 ml + 20 ml/kg/24 h por cada kg >20
Sodio	6 mmol (5-13)	2-4 mmol†
Potasio	5 mmol (3-6)	2-3 mmol
Cloruro	4 mmol (3-9)	2-3 mmol
Fosfato	0.5-2.5 mmol	1-2 mmol

Los datos provienen de mediciones en unos pocos niños y adolescentes.¹²⁵⁻¹²⁹ En cualquier paciente individual, las pérdidas reales pueden ser mayores o menores a los rangos que se muestran.

* Por lo general se usan tres métodos para determinar los requisitos de agua de mantenimiento en los niños: La fórmula de Holliday-Segar²⁷⁴ (Tabla 1), una fórmula de Holliday-Segar simplificada (ver más adelante) y una fórmula basada en el área de superficie corporal para los niños que pesen más de 10 kg (1500 ml/m²/24 h).²⁷⁵

† Los requisitos de electrolitos de mantenimiento en los niños corresponden a cada 100 ml de líquido IV de mantenimiento.^{275,276} Método simplificado basado en Holliday-Segar: <10 kg 4 ml/kg/h; 11-20 kg 40 + 2 ml/kg/h por cada kg entre 11 y 20; >20 kg 60 + 1 ml/kg/h por cada kg >20.

provocan diuresis osmótica y pérdida obligatoria de electrolitos (sodio, potasio, fosfato, magnesio), lo que conduce a una deshidratación, a menudo exacerbada por vómitos asociados con cetosis grave. Estos cambios estimulan una producción mayor de hormonas del estrés, lo que induce una resistencia a la insulina más grave y empeora la hiperglucemia y la hipercetonemia. La acidosis láctica por hipoperfusión podría contribuir a la acidosis.^{5,6} Además, la hiperglucemia causa un estado hiperinflamatorio que aumenta la resistencia a la insulina y participa en la fisiopatología de varias complicaciones de la CAD. Si este ciclo no se interrumpe con insulina exógena y tratamiento con líquidos y electrolitos, lo que ocurrirá a continuación serán una deshidratación y acidosis metabólica mortales (Figura 1).

La CAD se caracteriza por un grave nivel de agotamiento de agua y electrolitos tanto en los compartimentos de líquido intracelulares como extracelulares;⁵ la gama típica de pérdidas se muestra en la Tabla 1.

Pese a una deshidratación sustancial, en general los niños siguen manteniendo una presión arterial normal o incluso tienen presión arterial alta,^{7,8} posiblemente a causa de altas concentraciones de catecolamina en plasma, un aumento en la liberación de hormona antidiurética (HAD) en respuesta a la hiperosmolaridad (que aumenta la presión arterial a través de los receptores de la vasopresina 2), el aumento de la presión osmótica por hiperglucemia evidente u otros factores.^{7,8} Continúa una producción considerable de orina, porque la glucosuria hasta el punto de agotamiento extremo del volumen conduce a una disminución crítica de la circulación renal y la filtración glomerular. En el momento de presentación, los déficits específicos

en un niño particular varían según la duración y la gravedad de la enfermedad, el punto hasta donde el niño tolere la ingestión de líquidos y electrolitos y el contenido de alimentos y líquidos consumidos antes de buscar atención médica. El consumo de líquidos con alto contenido de carbohidratos (jugos de fruta o refrescos con azúcar) podrían exacerbar la hiperglucemia.⁹

Manifestaciones clínicas de cetoacidosis diabética

- Deshidratación
- Taquipnea; respiración profunda y con suspiros (Kussmaul)
- Náuseas, vómitos y dolor abdominal que podrían imitar a una afección abdominal aguda
- Confusión, somnolencia

4. DEFINICIÓN DE CETOACIDOSIS DIABÉTICA (CAD)

El diagnóstico de CAD se basa en una tríada: hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica; no obstante, los criterios bioquímicos específicos que se usan para definir la CAD varían en distintas partes del mundo y entre distintos estudios de investigación.³ Los tres criterios bioquímicos son necesarios para diagnosticar una CAD:¹⁰

- Hiperglucemia (glucemia >11 mmol/l [200 mg/dl])
- pH venoso <7.3 o bicarbonato en plasma <18 mmol/l
- Cetonemia* o cetonuria

* Si bien este análisis no está disponible en todo el mundo, es preciso medir la concentración de betahidroxibutirato (BOHB) en sangre siempre que sea posible. El BOHB ≥ 3 mmol/l es un indicador sensible de CAD¹¹ pero no es tan específico como un valor de ≥ 5.3 mmol/l, lo que tiene una precisión óptima (~91 %) para predecir la CAD en niños con hiperglucemia que se presenten en un departamento de emergencias.¹² Por lo general, el nivel de cetonas en orina es $\geq 2+$ (“moderado o grande”). Las pruebas de cetonas en orina detectan el acetoacetato y la acetona, pero no el BOHB, la principal cetona en la CAD.¹³ Por lo tanto, confiar solo en el análisis de orina podría subestimar la gravedad de la cetonemia. Varios fármacos que contienen sulfhidrilo (captopril, N-acetilcisteína, mesna, penicilamina) y el ácido valproico, que se elimina parcialmente como metabolito con contenido de cetonas,¹⁴ arrojan resultados positivos falsos en análisis de orina.^{15,16} Las tiras de prueba de orina vencidas o mal guardadas pueden arrojar resultados negativos falsos.¹⁷

Los niños tratados parcialmente o los que hayan consumido poco o nada de carbohidratos podrían tener concentraciones de glucemia apenas elevadas, lo que se denomina cetoacidosis euglucémica.^{18,19} Esto puede ser causado por inanición/ayuno, una dieta con bajo contenido de carbohidratos y alto contenido de grasas o el uso extraoficial de inhibidores de SGLT2.²⁰⁻²³ El manejo de la cetoacidosis euglucémica debe seguir las pautas estándar de la CAD, salvo que la administración de líquidos con dextrosa debe comenzar antes, inmediatamente después de la expansión de volumen inicial. La concentración de bicarbonato en plasma por sí sola puede sustituir al pH venoso para el diagnóstico de CAD y para clasificar la gravedad

en niños con diabetes mellitus de diagnóstico reciente, y es una alternativa al pH venoso en circunstancias en las que no es posible medir el pH.²⁴

La frecuencia de la diabetes tipo 2 en el rango de edad pediátrica está aumentando en todo el mundo.²⁵⁻²⁸ En general, entre el 5 y 25 % de los niños con diabetes tipo 2 tienen CAD en el momento del diagnóstico.^{29,30} En el estudio SEARCH sobre diabetes en los jóvenes en EE. UU., la CAD estuvo presente en casi el 6 % del total de jóvenes con diabetes tipo 2.^{31,32}

La **gravedad de la CAD** se categoriza según el grado de acidosis:^{10,33}

- Leve: pH venoso <7.3 o bicarbonato en plasma <18 mmol/l²⁴
- Moderada: pH <7.2 o bicarbonato en plasma <10 mmol/l
- Grave: pH <7.1 o bicarbonato en plasma <5 mmol/l

La CAD debe diferenciarse del EHH, el cual se caracteriza por hiperglucemia grave y un aumento notorio de la osmolalidad plasmática sin cetosis ni acidosis importantes. El EHH puede ocurrir en niños con diabetes tipo 2,^{30,34-36} diabetes tipo 1,³⁷ fibrosis quística,³⁵ y en bebés, en especial aquellos con diabetes neonatal.^{38,39} Los medicamentos tales como los corticosteroides⁴⁰ y los antipsicóticos atípicos⁴¹ pueden precipitar el EHH. Si bien las definiciones varían mínimamente,³ un comité de la Asociación de Endocrinología Pediátrica (*Pediatric Endocrine Society*) propuso los siguientes **criterios para EHH** en el rango de edad pediátrica:⁴²

- concentración de glucemia >33.3 mmol/l (600 mg/dl)
- pH arterial >7.30, pH venoso >7.25
- bicarbonato en plasma >15 mmol/l
- cetonuria escasa, cetonemia ausente a leve⁴¹
- osmolalidad plasmática efectiva >320 mOsm/kg
- obnubilación, agresividad física o convulsiones (en alrededor del 50 %)

Las características físicas del EHH y de la CAD podrían superponerse, y algunos niños con EHH, en especial los que tengan deshidratación grave, podrían tener acidosis leve o moderada causada, sobre todo, por hipoperfusión y acidosis láctica. A la inversa, algunos niños con CAD podrían tener características de EHH (hiperglucemia grave).⁹ El tratamiento debe modificarse debidamente para abordar la fisiopatología y los trastornos bioquímicos particulares de cada niño (ver a continuación).

5. FRECUENCIA Y CAUSAS DE LA CAD

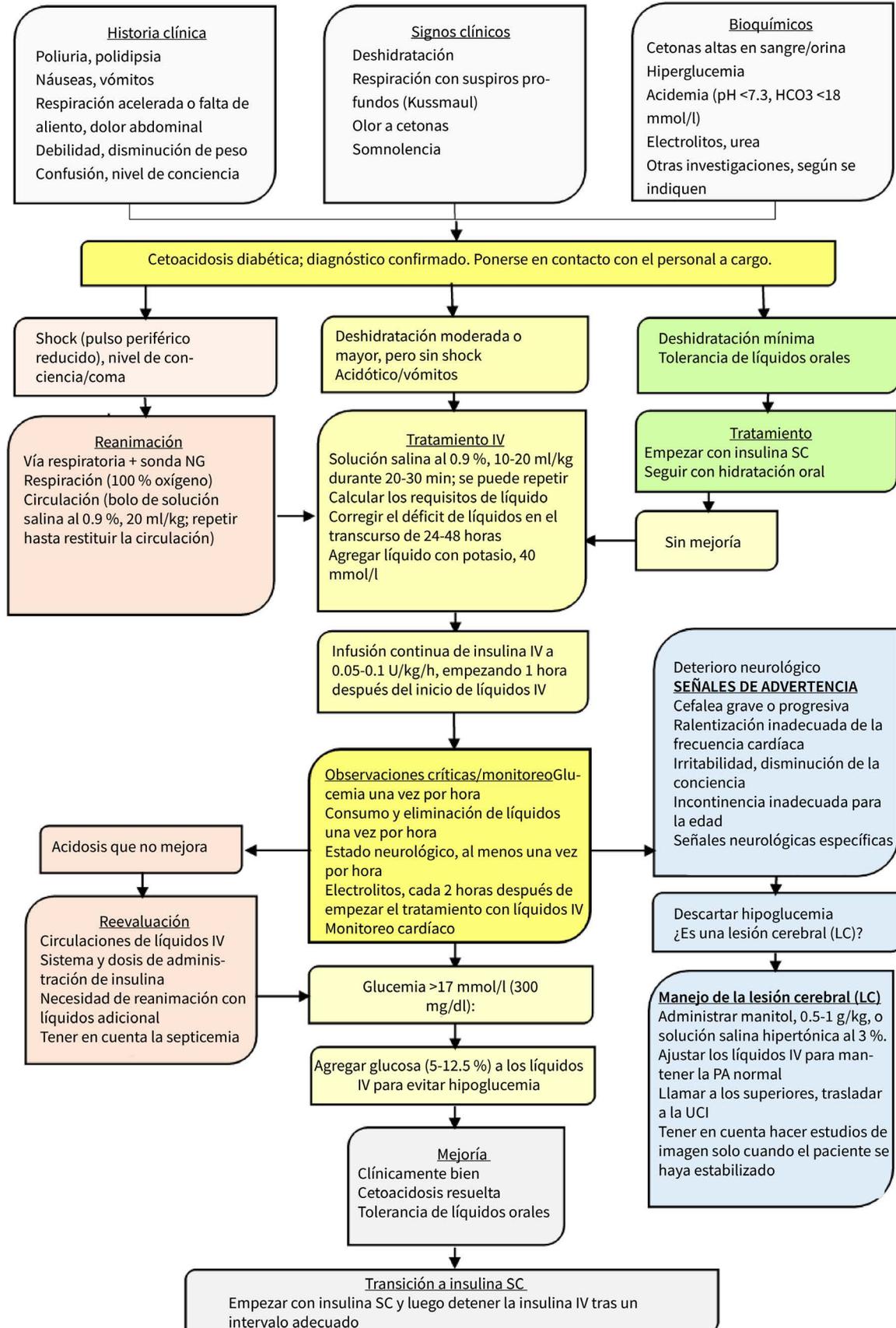
Los niños con diabetes tipo 1 (DT1) recién diagnosticada suelen presentarse con CAD. Las frecuencias varían entre alrededor del 15 % hasta el 70 % en Europa y América del Norte.^{32,43-51} Varios países reportaron aumentos recientes en la frecuencia de la CAD ante el diagnóstico de DT1.⁵¹⁻⁵³ Los niños muy pequeños y los pertenecientes a grupos étnicos marginados corren un mayor riesgo de presentar CAD.^{54,55} El diagnóstico retrasado de diabetes es un factor importante que aumenta el riesgo de CAD, y esta asociación se tornó particularmente evidente durante la pandemia de SARS-CoV2.⁵⁶⁻⁵⁹ Las

³⁸ Método de reacción de nitroprusiato.

Figura 2. Algoritmo para el manejo de la CAD.

Adaptado de Pinhas-Hamiel y Sperling.²⁷³

NG: nasogástrico; SC: subcutáneo



campañas de prevención dirigidas a la conciencia de los síntomas de diabetes han logrado con éxito reducir la frecuencia de la CAD.⁶⁰ En niños con diabetes diagnosticada, el riesgo de CAD recurrente es de 1-10 % por año-paciente.^{4,61-66} La mayoría de los casos de CAD en niños con diabetes diagnosticada se deben a la omisión o la interrupción de la administración de insulina en niños que usan bombas de insulina.^{63,64} Una minoría de casos de CAD en niños son causados por infecciones (sobre todo gastroenteritis).

6. MANEJO DE LA CAD

6.1 Evaluación de emergencia

El manejo agudo (Figura 2) debe seguir las pautas generales del SVAP,^{67,68} con particular atención a lo siguiente:

- Obtener los signos vitales y pesar. Hay que usar el peso actual, y no el de visitas anteriores, para los cálculos. Si se usa el área de superficie corporal para los cálculos de tratamiento con líquidos, medir la altura para determinar el área de superficie. Hay que tener en cuenta que pese a la deshidratación grave, hay hipertensión en el 12 % de los niños con CAD en el momento de la presentación, y se desarrolla durante el tratamiento en un 16 % adicional.⁷
- Introducir la vía intravenosa periférica, obtener sangre para la evaluación de laboratorio y empezar el tratamiento intravenoso con líquido conforme a las pautas (ver la sección 6.3).
- Medir inmediatamente los niveles de glucemia y de BOHB en sangre con medidores a pie de cama o concentraciones de ácido acetoacético en orina con tiras de prueba de orina si no estuvieran disponibles las mediciones de centonas en sangre a pie de cama. Las mediciones de la concentración de BPHB en sangre con un medidor en el punto de atención, si estuviera disponible, son muy útiles para confirmar la cetoacidosis (≥ 3 mmol/l en los niños)¹¹ y controlar la respuesta al tratamiento.^{12,69-75}
- Medir el pH venoso, el pCO_2 , la glucosa, los electrolitos (incluyendo bicarbonato en plasma), urea en sangre y creatinina.
- Hacer una historia y un examen físico detallados, prestando especial atención al estado mental y a cualquier posible fuente de infección.
- **Gravedad de la deshidratación**
 - La estimación del nivel de deshidratación es imprecisa en la CAD y solo muestra un acuerdo regular a moderado entre los examinadores.⁷⁶⁻⁷⁸ Las señales clínicas más útiles para predecir la deshidratación son:
 - tiempo de llenado capilar prolongado (el llenado capilar normal tarda ≤ 2 segundos), turgencia anormal de la piel (“tensión al pellizcar” o piel poco flexible), membranas mucosas secas, ojos hundidos, ausencia de lágrimas, pulso débil, extremidades frías.⁷⁹
 - Se ha descubierto que las mediciones de laboratorio son mejores predictores de la gravedad de la deshidratación que las señales clínicas.⁸⁰ Estas incluyen:
 - Urea en sangre más alta (>20 mg/dl)
 - pH más bajo (<7.1)
 - Se sugiere ≥ 10 % de deshidratación ante la presencia de
- pulsos periféricos débiles o imperceptibles a la palpación, hipotensión u oliguria.
- **Evaluación del nivel de conciencia** (escala de coma de Glasgow [Glasgow coma scale, GCS] – ver la Tabla 2).^{81,82}
- En un niño inconsciente o gravemente obnubilado, **sin reflejos normales de protección de las vías respiratorias**, hay que asegurar dichas vías mediante una colocación de sonda por secuencia rápida.
 - Introducir una sonda nasogástrica con succión continua para evitar la aspiración pulmonar.
 - Si fuera posible, hay que evitar la colocación de sonda; un aumento de la pCO_2 por encima del nivel que mantenía el paciente, durante o después de la colocación de la sonda, podría hacer que descienda el pH del líquido cefalorraquídeo (LCR) y hacer que empeore la lesión cerebral.^{83,84}
- Administrar **oxígeno** a los pacientes con trastornos circulatorios o *shock*.
- Es preciso utilizar un **monitor cardíaco** para evaluar el grado de taquicardia, controlar las arritmias y evaluar las ondas T para detectar evidencia de hiperpotasemia o hipopotasemia.^{85,86}
- Hay que colocar un segundo **catéter intravenoso (IV) periférico** para poder sacar muestras de sangre en forma reiterada, con practicidad y sin dolor. Excepcionalmente, es posible que se necesite un **catéter arterial** en algunos niños sumamente enfermos que reciben tratamiento en una unidad de cuidados intensivos.
 - Salvo que sea absolutamente necesario, **hay que evitar colocar un catéter venoso central**, debido al alto riesgo de trombosis. Si se introdujo un catéter central, habrá que retirarlo lo antes posible, en cuanto lo permita el estado clínico del niño.^{87,88} Hay que tener en cuenta la profilaxis mecánica y farmacológica (heparina de bajo peso molecular) para quienes tengan vías venosas centrales, en especial en niños >12 años.
 - No se debe administrar insulina a través de una vía central salvo que sea la única opción disponible, porque su infusión podría interrumpirse cuando se administran otros líquidos por la misma vía.
- Los **niños con evidencia de infección** podrían necesitar **antibióticos** luego de obtener los cultivos adecuados, como de sangre, de orina, de líquido cefalorraquídeo, de garganta o aspiración traqueal, según se indique.
- Por lo general no es necesario colocar una sonda vesical, pero deberá tenerse en cuenta si el niño está inconsciente o gravemente enfermo.
- Las **mediciones de laboratorio adicionales** incluyen:
 - Hemoglobina/hematocrito
 - Concentraciones de albúmina, calcio, fosfato y magnesio
 - La hemoglobina A1c puede ser útil para confirmar el diagnóstico de diabetes (p. ej. en un niño con hiperglucemia que se sospecha que es una respuesta al estrés y acidosis metabólica causada por la deshidratación) o como indicador de la duración de la hiperglucemia.
 - Los hemogramas completos con frecuencia muestran un

aumento de los glóbulos blancos y una desviación a la izquierda en niños con CAD, aunque no tengan infección. La evaluación de una infección debe basarse en la situación clínica y no en el nivel de glóbulos blancos.

- Si el análisis de potasio en sangre en laboratorio se retrasa, hay que hacer un **electrocardiograma** (ECG) para una evaluación inicial del estado del potasio.^{85,86}

6.2 ¿Dónde debe manejarse a un niño con CAD?

Después de recibir soporte vital inicial, el niño debe ser atendido en una unidad que tenga:

- Personal de enfermería experimentado y médicos con experiencia en el manejo de la CAD pediátrica, que estén disponibles para llevar a cabo un control meticuloso hasta que se haya resuelto la CAD.
- Políticas y procedimientos de atención basados en las pautas de práctica clínica. El personal debe tener acceso a las pautas de práctica clínica en formato impreso o electrónico.
- Acceso a un laboratorio que pueda ofrecer mediciones frecuentes y oportunas de las variables bioquímicas.

Siempre que sea posible, un pediatra especialista o consultante, con capacitación y experiencia en el manejo de la CAD, debe dirigir el manejo de los pacientes internados. Si esto no fuera posible, por restricciones geográficas o de recursos, hay que hacer los arreglos necesarios para acceder, por teléfono o por videollamada, al apoyo de un médico con experiencia en el manejo de la CAD.

Los niños con CAD grave (con síntomas de larga duración, circulación deteriorada o nivel de conocimiento deprimido) o los que tengan mayor riesgo de edema cerebral (p. ej. <5 años de edad, pH <7.1, pCO₂ <21 mmHg, urea en sangre >20 mg/dl) deberán ser tenidos en cuenta para recibir tratamiento inmediato en una unidad de cuidados intensivos (pediátricos, si la hubiera disponible) o en una unidad que tenga recursos y supervisión equivalentes, como un servicio pediátrico especializado en atención de la diabetes. Los equipos de traslado deben tener conocimiento sobre el manejo de la CAD o tener acceso a un profesional para el control médico con experiencia adecuada y contar con medicamentos de rescate a mano durante el traslado, incluyendo soluciones IV de dextrosa de alta concentración y manitol o solución salina hipertónica al 3 %.

En el caso de un niño con **diabetes diagnosticada**, cuyos padres hayan recibido capacitación sobre el manejo de los días de enfermedad, la hiperglucemia y la cetosis sin vómitos o deshidratación grave se pueden manejar en casa con insulina subcutánea, o en un centro médico ambulatorio (p. ej. una sala de emergencias) con supervisión de un equipo de diabetes con experiencia.^{33,89,90}

Metas del tratamiento

- Corregir la acidosis y revertir la cetosis
- Corregir la deshidratación
- Restituir la glucemia a valores en torno a lo normal
- Monitorear las complicaciones de la CAD y su tratamiento
- Identificar y tratar cualquier evento precipitante

6.3 Reposición de líquidos y electrolitos

6.3.1 Principios del tratamiento con líquidos y electrolitos

Los niños con CAD tienen déficit de volumen de líquido extracelular (LEC), que suele ser alrededor del 7 % del peso total.^{76,78,80} En la CAD pediátrica es poco frecuente el *shock* con afectación hemodinámica. Los cálculos clínicos del déficit de volumen basados en el examen físico y en los signos vitales no son precisos,^{76,78,80} por consiguiente, se asume que la deshidratación es de 5 % en la CAD leve, de 7 % en la CAD moderada y de 10 % en la CAD grave. Un aumento de la urea en sangre y la brecha aniónica en la presentación son las mediciones que se relacionan más estrechamente con un déficit de volumen.⁸⁰ La concentración de sodio en plasma es una medida poco confiable del grado de contracción del LEC porque la glucosa, que está en gran parte restringida al espacio extracelular, provoca un movimiento osmótico del agua hacia el espacio extracelular, causando por consiguiente hiponatremia por dilución.⁹¹ Es útil calcular la concentración de sodio corregida, para ayudar a valorar los déficits relativos de sodio y agua (la fórmula para el sodio corregido se encuentra en la sección Monitoreo).^{5,92} El sodio “corregido” representa la concentración esperada de sodio en plasma en ausencia de hiperglucemia. A medida que disminuye la concentración de glucosa en plasma luego de administrar líquidos e insulina, debería aumentar la concentración de sodio en plasma medida y la concentración de sodio corregida con glucosa debería disminuir lentamente o mantenerse dentro del rango normal.

Los objetivos del tratamiento de reposición de líquidos y electrolitos son:

- Restituir el volumen de circulación
- Resolver los déficits de sodio y agua
- Mejorar la filtración glomerular y la eliminación de glucosa y cetonas desde la sangre

Las controversias en torno a los regímenes ideales de tratamiento con líquidos para niños con CAD se han enfocado, en su mayoría, en el rol de los líquidos intravenosos para causar o contribuir al riesgo de edema cerebral y lesión cerebral.⁹³⁻⁹⁵ Si bien la patogénesis de las lesiones cerebrales relacionadas con la CAD siguen sin entenderse del todo, hay evidencia reciente que sugiere que las anomalías en la perfusión cerebral y el estado hiperinflamatorio que causa la CAD tienen mucho que ver, y que es probable que las variaciones del tratamiento con líquidos tengan efectos mínimos.⁹⁵⁻⁹⁹ Un ensayo clínico prospectivo grande y aleatorizado (el ensayo FLUID de la Red de Investigación Aplicada a Cuidados Pediátricos de Emergencia [*Pediatric Emergency Care Applied Research Network*, PECARN]) comparó los resultados neurológicos agudos y a largo plazo en 1389 niños con CAD tratados con administración de líquidos, más lenta y más rápida, usando solución salina al 0.45 % o al 0.9 %.⁹⁶ El ensayo FLUID de la PECARN no mostró ninguna diferencia relevante en la frecuencia de un estado mental alterado ni de diagnósticos clínicos de lesión cerebral en ninguna de las ramas, y los resultados neurocognitivos a largo plazo fueron similares en todos los grupos. Las estimaciones puntuales sugirieron frecuencias menores de estado mental alterado en los niños rehidratados más rápido con solución salina al 0.45 %, pero estas diferencias no alcanzaron relevancia estadística.⁹⁶ Los

resultados de este estudio sugieren que es posible usar una gama de protocolos de líquidos en forma segura para tratar la CAD en los niños, y que los profesionales médicos no deben restringir innecesariamente la administración de líquidos si las señales clínicas indican que es necesaria una expansión del volumen circulatorio. Como los protocolos fuera del rango que se usaron en el ensayo FLUID de PECARN no se han investigado en forma exhaustiva, recomendamos mantener el tratamiento con líquidos dentro de las variaciones que sí se usaron en el ensayo. Estas incluyen déficits de líquidos asumidos de 5-10 % del peso total, reposición de los déficits en un plazo de 24 a 48 horas⁹², suministro de líquidos de mantenimiento y uso de líquidos con un contenido sódico de entre 0.45 % y 0.9 % de NaCl.

Si bien los estudios retrospectivos anteriores encontraron asociaciones entre las disminuciones de concentraciones de sodio en plasma durante el tratamiento de la CAD y lesiones cerebrales relacionadas con la CAD,^{100,101} un estudio prospectivo grande reciente no encontró tal asociación.¹⁰² En ese estudio, las disminuciones de las concentraciones de sodio corregidas con glucosa no estuvieron asociadas con un estado mental alterado ni con una lesión cerebral clínicamente evidente. En gran medida, las tendencias de sodio en plasma durante el tratamiento de la CAD reflejaron el equilibrio entre el sodio y las pérdidas de agua en el cuadro clínico inicial; durante el tratamiento, se normalizaron las concentraciones de quienes tenían concentraciones de sodio iniciales más altas (más pérdida de agua libre). El estudio descubrió además que el contenido de sodio de los líquidos intravenosos influyó significativamente en los cambios de las concentraciones de sodio durante el tratamiento, pero el ritmo de infusión de los líquidos intravenosos causó efectos mínimos. Estos hallazgos sugieren que promover un aumento de la concentración de sodio en plasma no tiene que ser un punto focal de rutina en el tratamiento de la CAD. Si se necesitaran cambios en la concentración del sodio en plasma, habrá que ajustar el contenido de sodio de los líquidos intravenosos, pero no el ritmo de infusión.

Los principios descritos a continuación se basan en las declaraciones de consenso de paneles de médicos expertos representantes de la Sociedad de Endocrinología Pediátrica (*Pediatric Endocrine Society*, PES), la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica (*European Society for Paediatric Endocrinology*, ESPE) y la Sociedad Internacional de Diabetes Pediátrica y Adolescente (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*, ISPAD)^{10,103-105} e incorporan las recomendaciones del ensayo FLUID de PECARN⁹⁶ y otros datos recientes. Hay que tomar nota de que los líquidos IV administrados en otro centro antes de la evaluación deben tenerse en cuenta en los cálculos de los volúmenes de déficit y reposición.

6.3.2 Líquidos de reanimación

En niños hipovolémicos pero que no estén en *shock*, la expansión del volumen circulatorio (reanimación) debe comenzar inmediatamente con solución salina al 0.9 %, de 10 a 20 ml/kg administrados por

vía intravenosa durante 20-30 minutos, para restituir la circulación periférica. Si la perfusión tisular es mala, el volumen del bolo de líquido inicial debe ser de 20 ml/kg.

- En los casos excepcionales de niños con CAD en *shock*, hay que restituir el volumen circulatorio con solución salina al 0.9 %, en bolos de 20 ml/kg administrados lo más rápido posible a través de una cánula de calibre interior grande, haciendo una reevaluación del estado circulatorio después de cada bolo.
- Usar cristaloides, no coloides. No hay datos que respalden la preferencia de los coloides ante los cristaloides en el tratamiento de la CAD.

6.3.3 Líquidos para reposición de déficit

El manejo con líquidos **posterior** (reposición de déficit) se puede lograr con una solución salina al 0.45-0.9 % o con una solución de sales balanceada (lactato de Ringer, solución de Hartmann o Plasmalyte).^{96,102,106-115}

- El tratamiento con líquidos debe empezar con reposición de líquidos más los requisitos de líquido de mantenimiento.
 - Todos los niños experimentarán una disminución del volumen vascular cuando las concentraciones de glucemia bajen durante el tratamiento; por lo tanto, es fundamental asegurarse de que reciban suficientes líquidos intravenosos para mantener una perfusión tisular adecuada.
- La reposición del déficit debe hacerse con una solución que tenga una tonicidad dentro del rango de la solución salina al 0.45-0.9 %, con cloruro de potasio, fosfato de potasio o acetato de potasio añadidos (ver más adelante, bajo reposición de potasio).^{96,102,106-108,110,111,114,116,117} Las decisiones acerca del uso de solución isotónica o hipotónica para la reposición del déficit dependerá del criterio médico y se basará en el estado de hidratación del niño, la concentración de sodio en plasma y la osmolalidad.
- Además de administrar el requisito habitual diario de líquido de mantenimiento, hay que reponer el déficit de líquido estimado (menos el bolo de líquido inicial) durante 24 a 48 horas.⁹⁶ Si bien la rehidratación en general se planifica para que ocurra en el transcurso de 24 horas o más, la CAD suele resolverse antes de que pasen 24 horas y los déficits de líquidos que queden se reponen por vía oral luego de la transición a la insulina subcutánea.
- La evaluación clínica del estado circulatorio, el equilibrio de líquidos y las tendencias en los niveles de sodio en plasma son guías valiosas para el tratamiento de líquidos y electrolitos. La concentración de sodio en plasma típicamente aumenta a medida que la concentración de glucosa en suero disminuye.
- Es de fundamental importancia evitar la disminución del volumen intravascular en los niños con deshidratación grave o compromiso circulatorio. En estas situaciones, hay que aumentar el contenido de sodio del líquido si la concentración de sodio en plasma medida es baja y no sube debidamente a medida que baja la concentración de glucosa en plasma.^{102,113}
- Agregar las pérdidas urinarias al cálculo de líquido de reposición

⁹² En el ensayo FLUID de PECARN, los ritmos rápidos de infusión de líquido se calcularon para reponer la mitad del déficit de líquido estimado en un lapso de 12 horas y el resto del déficit en las siguientes 24 horas. Como la CAD suele resolverse en un plazo de 12 horas en casi todos los niños, estos ritmos equivalen a los calculados para reponer el déficit total en el transcurso de 24 horas en la mayoría. Por lo tanto, para más simplicidad, recomendamos la reposición de líquidos en un rango de entre 24 y 48 horas.

no es algo que deba hacerse como rutina, pero tal vez sea necesario hacerlo en ciertas circunstancias, en particular en los niños que presentan una mezcla de CAD y EHH (ver a continuación). Es fundamental el monitoreo atento de la ingestión y la eliminación de líquido para garantizar un equilibrio de líquidos positivo.

- El cálculo del ritmo de infusión de líquidos en los niños obesos debe ser similar al de los demás niños. No es necesario usar el peso corporal ideal para el cálculo de líquidos de estos niños. Si los cálculos de líquidos para niños obesos superan los que suelen usarse en protocolos de adultos, es posible usar protocolos de líquidos para CAD de adultos (p. ej. un máximo de 1 litro por bolo y 500 ml/h de infusión de líquidos).
- El uso de grandes cantidades de líquidos ricos en cloruro (combinados con la eliminación renal preferencial de cetonas respecto al cloruro) suele asociarse con el desarrollo de acidosis metabólica hiperclorémica.¹¹⁷⁻¹²²
 - Cuando se desarrolla hipercloremia, un déficit persistente de base o una baja concentración de bicarbonato se pueden interpretar erróneamente como consecuencia de una cetosis que continúa.¹²³
 - Para evitar esta interpretación incorrecta, hay que usar la medición de niveles de BOHB a pie de cama (o calcular la brecha aniónica si no estuviera disponible el BOHB a pie de cama) para determinar la resolución de la cetoacidosis.
 - La acidosis hiperclorémica suele ser asintomática y resolverse de manera espontánea.
 - La carga de cloruro se puede reducir usando sales de potasio que no sean cloruro de potasio, o usando líquidos como el lactato de Ringer o el Plasmalyte, en los que una porción del cloruro es sustituida por lactato o acetato, respectivamente.¹²⁴

6.3.4 Reposición de potasio

Los niños con CAD tienen un déficit de potasio total en el cuerpo en el orden de 3 a 6 mmol/kg.¹²⁵⁻¹²⁹ La principal pérdida de potasio proviene del contingente intracelular. El potasio intracelular se agota debido a los cambios transcelulares que causa la hipertonicidad (el aumento de la osmolalidad en plasma provoca un arrastre de solventes en los que el agua y el potasio son arrastrados fuera de las células) y la acidosis, así como también la glucogenólisis y la proteólisis secundarias a la deficiencia de insulina.⁵ El cuerpo pierde potasio a través de los vómitos y la diuresis osmótica. Además, el agotamiento del volumen causa un hiperaldosteronismo secundario, el cual promueve la eliminación de potasio en la orina. La incidencia y la gravedad de la hipopotasemia (potasio <3.5 mmol/l) pueden ser más altas en los niños desnutridos.¹³⁰ A pesar del agotamiento total del cuerpo, los niveles de potasio en plasma pueden ser normales, elevados o bajos al evaluar el cuadro clínico inicial.¹³¹ La disfunción renal causada por la CAD mejora la hipoglucemia y reduce la eliminación de potasio, aumentando por consiguiente las concentraciones de potasio en plasma en el cuadro clínico inicial.¹³¹ La administración de insulina y la corrección de la acidosis devuelven el potasio a las células, reduciendo los niveles de potasio en plasma durante el tratamiento de la CAD.¹³² La insulina también tiene un efecto similar al de la aldosterona que conduce

a una mayor eliminación de potasio en la orina. Las altas dosis que se administran por vía intravenosa durante un período prolongado podrían contribuir a una hipopotasemia pese a la administración de potasio. La duración y la dosificación de insulina intravenosa deben minimizarse para reducir el riesgo de hipopotasemia. La concentración de potasio en plasma podría disminuir rápidamente durante el tratamiento, generando una predisposición a arritmias. La hipopotasemia grave (<2.5 mmol/l) es un marcador independiente de malos resultados del tratamiento y de mortalidad.^{133,134}

La reposición de potasio es necesaria independientemente de la concentración del potasio en plasma, salvo que hubiera insuficiencia renal.^{126,135}

- Si el niño está hipopotasémico, hay que empezar la reposición de potasio *en el momento* de la expansión del volumen inicial y antes de empezar la insulino terapia. En los casos excepcionales de niños con niveles de potasio iniciales <3.5 mmol/l, *postergar* el tratamiento con insulina y administrar un bolo de potasio (de no más de 0.5 mmol/kg/h con monitoreo cardíaco simultáneo.¹³⁶ De lo contrario, hay que empezar a reponer el potasio *después* de la expansión de volumen inicial y simultáneamente al inicio de la insulino terapia. Si el niño tiene hiperpotasemia, hay que *postergar* el tratamiento de reposición de potasio hasta que se documente la diuresis. Comenzar la infusión con líquidos sin potasio, volver a medir el potasio una vez por hora y empezar la infusión de potasio cuando el potasio en plasma esté por debajo de los 5.5 mmol/l.
- Si no estuvieran disponibles las mediciones inmediatas de potasio, un ECG podría ayudar a determinar si el niño tiene hiperpotasemia o hipopotasemia.^{85,86} La prolongación del intervalo PR, el aplanamiento y la inversión de las ondas T, la depresión del segmento ST, ondas U prominentes y un intervalo QT evidentemente largo (debido a la fusión de las ondas T y U) indican hipopotasemia. Las ondas T altas, en pico y simétricas y el acortamiento del intervalo QT son signos de hiperpotasemia.
- La concentración inicial de potasio en el líquido de infusión debe ser de 40 mmol/l.¹³⁷ El posterior tratamiento de reposición de potasio debe basarse en las mediciones de potasio en plasma.
- Si hubiera hipopotasemia, la reposición de potasio debe comenzar simultáneamente a la expansión de volumen inicial, usando una vía IV aparte para la infusión.
- Se puede usar fosfato de potasio junto con cloruro o acetato de potasio, p. ej. 20 mmol/l de cloruro de potasio y 20 mmol/l de fosfato de potasio, o 20 mmol/l de fosfato de potasio y 20 mmol/l de acetato de potasio. La administración de potasio solamente en forma de cloruro de potasio contribuye al riesgo de acidosis metabólica hiperclorémica, mientras que la administración exclusiva de fosfato de potasio puede provocar hipocalcemia.
- La reposición de potasio debe continuar durante todo el tratamiento con líquidos IV.
- El ritmo máximo recomendado de reposición de potasio intravenosa suele ser de 0.5 mmol/kg/h.
- Si persistiera la hipopotasemia pese a un índice máximo de reposición de potasio, se puede reducir el ritmo de infusión de insulina.

6.3.5 Fosfato

El agotamiento del fosfato ocurre en la CAD debido a la diuresis osmótica y a un cambio de fosfato intracelular al compartimento extracelular como resultado de la acidosis metabólica.^{5,125-127,138,139}

Los niveles de fosfato en plasma se reducen durante el tratamiento debido a la dilución por reposición de líquidos y el ingreso de fosfato a las células mediado por la insulina.^{138,140-142} Durante el tratamiento, el 50-60 % de los niños desarrollan hipofosfatemia.⁹⁶ El grado de acidosis metabólica es un factor determinante principal.¹³⁹ Si bien puede ocurrir una hipofosfatemia grave en cualquier momento del tratamiento de la CAD, la continuación del tratamiento intravenoso sin consumo de alimentos durante más de 24 horas es un factor de riesgo de hipofosfatemia de relevancia clínica.¹²⁵⁻¹²⁷ Hasta la fecha, los estudios de reposición de fosfato en niños con CAD han involucrado a pequeñas cantidades de niños con poder estadístico limitado; por lo tanto, se carece de datos para elaborar pautas basadas en la evidencia. La hipofosfatemia grave es poco frecuente, pero puede tener consecuencias graves. Las manifestaciones clínicas se deben, en gran parte, al agotamiento del fosfato intracelular. La disminución de los niveles de trifosfato de adenosina (TFA) intracelular afecta las funciones celulares que dependen de compuestos de fosfato ricos en energía, y una disminución del nivel de ácido 2,3-bisfosfoglicérico (DPG) aumenta la afinidad de la hemoglobina por el oxígeno y reduce la liberación de oxígeno en los tejidos.¹⁴³ Pueden verse afectados muchos aparatos y sistemas. Las manifestaciones de hipofosfatemia grave incluyen encefalopatía metabólica, convulsiones,¹⁴⁴ contractilidad miocárdica deficiente, arritmia ventricular,¹⁴⁵ insuficiencia respiratoria,¹³⁸ anemia hemolítica,¹⁴⁶ disfunción muscular con miopatía proximal, disfagia, oclusión intestinal y rhabdomiólisis.¹⁴⁷⁻¹⁵⁰

- La hipofosfatemia grave (<1 mg/dl [0.32 mmol/l]), con o sin síntomas asociados, debe tratarse sin demora.^{144,151} Es probable que haya que reducir o suspender temporalmente la infusión de insulina hasta que suban los niveles de fósforo.
- Se recomienda la reposición de fosfato de rutina para evitar la hipofosfatemia en sitios donde este tratamiento esté fácilmente disponible, en particular para niños con CAD grave.
- El fosfato de potasio se puede combinar con cloruro de potasio o acetato de potasio para reponer el fosfato sin correr un riesgo considerable de hipocalcemia.
- Controlar minuciosamente el calcio en plasma y las concentraciones de magnesio durante la infusión de fosfato para evitar la hipocalcemia.^{152,153}

6.4. Insulinoterapia

La CAD es causada por una disminución en el nivel de insulina eficaz que circula en el torrente sanguíneo, asociado con aumentos de las concentraciones de las hormonas contrarreguladoras. Si bien la rehidratación por sí sola suele causar una notoria disminución de la concentración de glucemia,^{154,155} la insulinoterapia es fundamental para restituir el metabolismo celular normal, para suprimir la lipólisis y la cetogénesis y para normalizar las concentraciones de glucemia.¹⁵⁶

- Empezar la infusión de insulina una hora después de haber empezado el tratamiento con líquidos IV.¹⁵⁷
- Corrección de la deficiencia de insulina :

- Dosis: 0.05-0.1 U/kg/h de insulina regular (soluble) (p. ej. un método es diluir 50 unidades de insulina regular [soluble] en 50 ml de solución salina al 0.9 %, 1 unidad = 1 ml).¹⁵⁸⁻¹⁶⁵ Se puede tener en cuenta la dosificación más baja (0.05 U/kg/h) en niños con pH >7.15.
- Vía de administración: intravenosa (IV).
- No se debe usar un bolo de insulina IV al principio del tratamiento; no es necesario,^{164,166} puede precipitar un *shock* al disminuir rápidamente la presión osmótica y puede exacerbar la hipopotasemia.
- Hay que enjuagar la sonda de infusión con la solución de insulina antes de la administración.
- Si no es posible colocar una sonda IV debido a una deshidratación grave, se puede administrar insulina por vía IM.
- No hay que usar vías venosas centrales para administrar insulina, porque el gran espacio muerto podría causar una administración errática de insulina.
- Por lo general, la dosis de insulina debe mantenerse en 0.05-0.1 unidad/kg/h, por lo menos hasta que se resuelva la CAD (pH >7.3, bicarbonato en plasma >18 mmol/l, BOHB <1 mmol/l o cierre de la brecha aniónica), lo que sistemáticamente tarda más que la normalización de las concentraciones de glucemia.¹⁶⁷ Monitorear el pH venoso (y la concentración de BOHB en plasma) cada 2 horas para asegurarse de que haya una mejoría constante. Si el efecto de la insulina es el adecuado, el BOHB en plasma debe disminuir alrededor de 0.5 mmol/l por hora.⁷⁰ Aumentar la dosis de insulina si no se logra el ritmo de mejoría bioquímica esperado.
- Si el niño muestra una sensibilidad evidente a la insulina (p. ej. algunos niños pequeños con CAD, los niños con EHH y algunos niños mayores con diabetes diagnosticada), la dosis de insulina se puede reducir, siempre y cuando se siga resolviendo la acidosis metabólica.
- En casos de CAD menos grave (pH >7.15), 0.05 U/kg/h (0.03 U/kg/h para <5 años de edad con CAD leve) suelen ser suficientes para resolver la acidosis. Hay estudios retrospectivos sin control y ECA que reportaron eficacia y seguridad comparables con el uso de 0.05 unidad/kg/h en comparación con 0.1 unidad/kg/h,^{114,168-170} y algunos centros pediátricos utilizan habitualmente esta dosis para el tratamiento de la CAD.
- Durante la expansión de volumen inicial, la concentración de glucemia cae drásticamente.¹⁵⁴ De ahí en adelante, y luego de empezar la insulinoterapia, la concentración de glucemia suele disminuir a un ritmo de 2-5 mmol/l por hora.^{158-161,164,171}
- Para prevenir una disminución rápida indebida de la concentración de glucosa en plasma y una hipoglucemia, hay que agregar dextrosa al 5 % al líquido IV cuando la glucemia caiga a menos de aproximadamente 14-17 mmol/l (250-300 mg/dl), o antes si el ritmo de bajada se precipitara (>5 mmol/l/h después de la expansión de líquidos inicial).
 - Tal vez sea necesario usar dextrosa al 10 %, o incluso al 12.5 %, para prevenir la hipoglucemia mientras se sigue infundiendo insulina para corregir la acidosis metabólica.
- Si los parámetros bioquímicos de la CAD (pH venoso, brecha aniónica, concentración de BOHB) no mejoran, hay que volver a evaluar al niño, revisar la insulinoterapia y tener en cuenta

otras causas posibles de respuesta defectuosa a la insulina, p. ej. infección, errores en la preparación de insulina o en la vía de administración.

- En circunstancias en la que no sea posible la administración IV constante, y en niños con CAD sin complicaciones de leve a moderada, la administración de un análogo de insulina (insulina lispro o insulina aspart) de acción rápida, una vez por hora o cada 2 horas por vía subcutánea (SC), es segura y puede ser tan eficaz como la infusión de insulina regular IV.¹⁷¹⁻¹⁷⁵ No se debe usar este método en niños cuya circulación periférica sea deficiente. Dosis SC: 0.15 unidades/kg cada 2 horas (empezar 1 hora después del comienzo de la reposición de líquidos). La dosis se puede reducir a 0.1 unidad/kg cada 2 horas si la glucemia sigue bajando en >5 mmol/l (90 mg/dl) incluso después de agregar la dextrosa.¹⁷⁶⁻¹⁷⁸
- La administración subcutánea de insulina de liberación a corto plazo (regular) cada 4 horas es otro método de tratamiento alternativo en casos de CAD leve cuando no están disponibles la infusión IV ni los análogos de insulina de acción rápida.¹⁷⁹ Una dosis inicial sugerida es 0.13-0.17 unidades/kg/dosis de insulina regular cada 4 horas (0.8-1 unidad/kg/día en dosis divididas). Las dosis aumentan o disminuyen entre 10 y 20 % según el nivel de glucemia antes de la siguiente inyección de insulina.¹⁷⁹ Si la acidosis no mejorase, es posible aumentar la frecuencia de dosificación a cada 2 o 3 horas.

6.5 Acidosis

La reposición de líquidos e insulina revierte la acidosis. La insulina detiene la producción posterior de cetoácido y permite la metabolización de cetoácidos, lo que genera bicarbonato. El tratamiento de la hipovolemia mejora la perfusión tisular y la función renal, aumentando por consiguiente la eliminación de ácidos

orgánicos. Un estudio grande reciente en niños con CAD mostró que una administración de líquidos más rápida, en comparación con una más lenta, normalizó antes la brecha aniónica; no obstante, el pH no se normalizó más rápido con una infusión de líquidos más rápida, probablemente debido al aumento de la frecuencia de acidosis hiperclorémica.¹¹⁸

La falta de resolución de la acidosis se debe, casi siempre, al desarrollo de acidosis hiperclorémica. Esto suele ser una afección benigna y no debe retrasar la transición a la insulina subcutánea. Entre las causas poco frecuentes de acidosis persistente se incluyen administración insuficiente de líquidos, infección/septicemia y preparación incorrecta de la infusión de insulina intravenosa.

Los ensayos controlados no han demostrado que la administración de bicarbonato tenga algún beneficio clínico.¹⁸⁰⁻¹⁸³ El tratamiento con bicarbonato podría causar una acidosis paradójica del SNC,^{184,185} y la corrección rápida de la acidosis con bicarbonato causa hipopotasemia.^{184,186,187} La administración de bicarbonato puede ser de beneficio en casos excepcionales de niños con una hiperpotasemia potencialmente mortal o con acidosis particularmente grave (pH venoso <6.9) que tuvieran contractilidad cardíaca comprometida.¹⁸⁸

6.6 Presentación de líquidos orales y transición a inyecciones de insulina SC

- Los líquidos orales deben presentarse solo cuando haya ocurrido una mejoría clínica considerable (podría seguir habiendo acidosis/cetosis leve).
 - La medición de cetonas en la orina con tiras de prueba se basa en la reacción del nitroprusiato, que mide el acetoacetato y la acetona. La cetonuria persistente suele ocurrir durante varias horas después de que los niveles de BOHB hayan vuelto a la normalidad.^{70,71}
 - La ausencia de cetonuria *no* debe usarse como criterio de valoración para determinar la resolución de la CAD.

Tabla 2. Escala de coma de Glasgow (GCS).

Mejor respuesta ocular	Mejor respuesta verbal	Mejor respuesta verbal (niños que no hablan)	Mejor respuesta motriz
1. No abre los ojos	1. No hay respuesta verbal	1. No hay respuesta	1. Sin respuesta motriz
2. Abre los ojos ante el dolor	2. No emite palabras, solo sonidos incomprensibles; se queja	2. Inconsolable, irritable, inquieto, llora	2. Extensión ante el dolor (postura de descerebración)
3. Abre los ojos ante orden verbal	3. Emite palabras, pero incoherentes*	3. Consolable y quejoso en forma irregular; emite sonidos	3. Flexión ante el dolor (postura de decorticación)
4. Abre los ojos espontáneamente	4. Conversación confusa y desorientada†	4. Consolable al llorar, interactúa de manera inadecuada	4. Se retrae del dolor
	5. Conversación orientada y normal	5. Sonríe, orientado a los sonidos, sigue objetos e interactúa	5. Localiza el dolor
			6. Obedece indicaciones

La GCS consta de tres parámetros, y se califica entre 3 y 15: 3 es la peor calificación y 15 la mejor.⁸¹ Uno de los componentes de la GCS es la mejor respuesta verbal, la que no se puede evaluar en niños pequeños que no hablan. Se creó una modificación de la GCS para niños que son demasiado pequeños para hablar.

* Palabras inadecuadas, al azar o habla articulada exclamatoria pero sin intercambio de conversación sostenido.

† Puede mantener la atención; el paciente responde con coherencia las preguntas, pero hay algo de desorientación y confusión.

- Cuando se haya resuelto la cetoacidosis, la ingestión oral se tolera y se planifica el cambio a la insulina SC, se debe administrar una dosis de insulina basal (de liberación prolongada) además de una insulina de acción rápida o de liberación a corto plazo. El tiempo más conveniente para cambiar a la insulina SC es justo antes de comer. De manera alternativa, la insulina basal podría administrarse mientras el niño todavía recibe insulina intravenosa. Este método es seguro y podría ayudar a facilitar la transición a un régimen subcutáneo.^{189,190}
- Para evitar una hiperglucemia por rebote, la primera inyección SC (de insulina de acción rápida) se debe administrar 15-30 minutos antes de detener la infusión de insulina, para dejar tiempo suficiente para la absorción de la insulina. En el caso de la insulina de liberación prolongada, la superposición debe ser más prolongada y hay que disminuir gradualmente el ritmo de administración de insulina IV. Por ejemplo, en niños con un régimen de bolo de insulina basal, la primera dosis de insulina basal deberá administrarse por la noche y la infusión IV de insulina se detiene la mañana siguiente.
- El régimen, la dosis y el tipo de la insulina SC debe hacerse de conformidad con las preferencias y circunstancias locales.
- Después de la transición a la insulina SC, es necesario hacer controles de glucemia frecuentes para evitar la hiperglucemia y la hipoglucemia evidentes.

7. MONITOREO CLÍNICO Y BIOQUÍMICO

El manejo exitoso de la CAD y del EHH requiere de un **monitoreo metódico** y del registro de una respuesta clínica y bioquímica al tratamiento para poder hacer ajustes al tratamiento en tiempo y forma cuando los datos clínicos o de laboratorio así lo indiquen. Debe documentarse en un **diagrama de flujo** de observaciones clínicas, medicamentos, líquidos y resultados de análisis de laboratorio hora tras hora.

El monitoreo durante el tratamiento inicial de la CAD debe incluir lo siguiente:

- Una vez por hora (o con más frecuencia, según se indique)
 - **Signos vitales** (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria y presión arterial).
 - **Evaluación neurológica** (puntajes de la escala de coma de Glasgow o evaluaciones similares, Tabla 2) para identificar las señales de advertencia y los síntomas de lesión cerebral (ver la sección 8.2).
 - Cantidad de insulina administrada.
 - **Consumo y eliminación de líquidos** (incluyendo todos los líquidos orales) con exactitud.
 - La **concentración de glucemia capilar** debe medirse una vez por hora (pero hay que corroborarla contra la glucosa venosa en laboratorio porque los métodos capilares podrían no ser precisos cuando hay mala circulación periférica y cuando los niveles de glucemia son extremadamente altos). En la actualidad se está evaluando la utilidad de la vigilancia constante de la glucosa intersticial durante el manejo de la CAD.¹⁹¹

- **En el momento de la admisión en el hospital y cada 2-4 horas, o con más frecuencia, según las indicaciones clínicas.**
 - Electrolitos en plasma, glucemia, urea en sangre, calcio, magnesio, fosfato y gasometría.
 - Las concentraciones de BOHB en sangre, si estuvieran disponibles, son útiles para hacer un seguimiento de la resolución de la CAD.^{11,12,69-71,73,75} Las mediciones de BOHB en el punto de atención están bien correlacionadas con un método de referencia de hasta 3 mmol/l, pero no son precisas por encima de los 5 mmol/l.^{73,192}
- Observaciones de laboratorio.
 - El plasma puede ser lipémico, lo que en casos extremos puede interferir con la precisión de las mediciones de electrolitos en algunos laboratorios.¹⁹³
 - Si el laboratorio no puede proporcionar resultados en tiempo y forma, un analizador bioquímico portátil que mida los electrolitos en plasma y la gasometría en muestras de sangre obtenidas por un pinchazo en el dedo, a pie de cama, es un accesorio útil para determinaciones basadas en laboratorio. También se pueden medir a pie de cama la glucemia y las concentraciones de cetonas en sangre u orina mientras se esperan los resultados del laboratorio.
- Pesar al paciente cada mañana
- **Cálculos:**
 - Brecha aniónica = $\text{Na} - (\text{Cl} + \text{HCO}_3^-)$; la normal es 12 ± 2 mmol/l
 - En la CAD, la brecha aniónica suele ser de 20-30 mmol/l; una brecha aniónica >35 mmol/l sugiere una acidosis láctica concomitante.^{194,195}
 - Sodio corregido = $\text{Na medido} + 1.6 \left(\frac{[\text{glucosa en plasma} - 5.6]}{5.6} \right)$ mmol/l o $\text{Na medido} + 1.6 \left(\frac{[\text{glucosa en plasma} - 100]}{100} \right)$ mg/dl^{91,92,196}
 - Osmolalidad efectiva (mOsm/kg) = $2x (\text{Na en plasma}) + \text{glucosa en plasma en mmol/l}$; el rango normal es 275-295 mOsm/kg

8. COMPLICACIONES

8.1 Morbimortalidad

La CAD está asociada con una amplia gama de complicaciones. Entre ellas se incluyen:

- **Mortalidad**, sobre todo por lesión cerebral. En los países desarrollados, el índice de muertes por CAD es $<1\%$, mientras que en los países en vías de desarrollo es mucho más alto; puede llegar a entre 3 y 13 %.¹⁹⁷⁻²⁰⁰ Se reporta que el índice de mortalidad en casos de EHH es más alto; no obstante, no hay datos confiables en las poblaciones pediátricas.
- Las **secuelas neurológicas graves permanentes** como consecuencia de las lesiones cerebrales relacionadas con la CAD son poco frecuentes. No obstante, puede haber alteraciones de memoria, de atención, de cociente de inteligencia verbal y de microestructura cerebral por episodios de CAD aparentemente sin complicaciones. Incluso un episodio único de CAD se asocia con sutiles deterioros de memoria poco después de un diagnóstico de DT1.^{201,202}

- **La necrosis tubular (NT) y las lesiones renales agudas (LRA)**²⁰³⁻²⁰⁵ ocurren en un alto porcentaje (43 % a 64 %) de niños hospitalizados por CAD y es más común entre los niños con acidosis más grave y agotamiento de volumen.^{204,205} Las LRA se definen por los criterios de creatinina en plasma de las normas KDIGO (*Kidney Disease Improving Global Outcomes*): estadios 1, 2 o 3 de LRA definidos por una creatinina en plasma 1.5, 2 o 3 veces mayor que la creatinina inicial estimada.²⁰⁶ La NT y las LRA se manejan con reposición de líquidos, electrolitos y equilibrio glucémico.

Entre otras complicaciones se incluyen:

- Hipopotasemia*
- Hipoglucemia
- Hipocalcemia, hipomagnesemia¹⁵²
- Hipofosfatemia grave*^{139,144,146,150}
- Acidosis hiperclorémica¹¹⁸
- Alcalosis hipoclorémica²⁰⁷
- Otras complicaciones del sistema nervioso central, incluyendo trombosis de senos venosos cerebrales, trombosis de la arteria basilar, hemorragia intracraneal e infarto cerebral²⁰⁸⁻²¹⁰
- Trombosis venosa profunda*^{87,88,211}
- Embolia pulmonar*²¹²
- Mucormicosis rinocerebral o pulmonar^{213,214}
- Neumonía por aspiración*
- Edema pulmonar*^{215,216}
- Síndrome de dificultad respiratoria aguda²¹⁷
- QTc prolongado^{218,219}
- Neumotórax, neumomediastino y enfisema subcutáneo^{220,221}
- Rabdomiólisis*²²²
- Necrosis isquémica intestinal²²³
- Insuficiencia renal*
- Pancreatitis aguda*²²⁴

* Estas complicaciones, a menudo fatales, han sido más frecuentes en los casos de EHH.²²⁵ La fisiopatología y el manejo del EHH se comentan en otras secciones de estas pautas.

8.2 Lesión cerebral

La incidencia de lesiones cerebrales evidentemente relacionadas con la CAD desde un punto de vista clínico es de 0.5-0.9 % y el índice de mortalidad es de 21-24 %.^{101,226,227} Las anomalías del estado mental (puntajes de la GCS <14) ocurren en aproximadamente 4-15 % de los niños tratados por CAD y, a menudo, están asociadas con un edema cerebral leve que se observa en imágenes neurológicas.^{228,229} Los estudios de imágenes neurológicas han permitido apreciar que el edema cerebral no es un fenómeno excepcional en los niños con CAD sino que ocurre con frecuencia y en distintos niveles de gravedad.^{228,230,231} La lesión cerebral clínicamente evidente es la manifestación más grave de un fenómeno común.²³²

La causa de la lesión cerebral relacionada con la CAD es un tema de investigación constante. Inicialmente se pensó que la causa era la rápida administración de líquidos que provoca cambios en la osmolalidad plasmática; sin embargo, la evidencia más reciente sugiere que la hipoperfusión cerebral y el estado hiperinflamatorio causados

por la CAD tienen roles fundamentales.^{98,233-237} Cabe mencionar que el grado de edema cerebral que se desarrolla durante la CAD está correlacionado con el grado de deshidratación e hiperventilación en el cuadro clínico inicial, pero no con la osmolalidad inicial ni con los cambios osmóticos durante el tratamiento.²²⁹ Se ha demostrado evidencia de neuroinflamación en modelos de CAD en animales, que incluyeron concentraciones altas de citocinas y quimiocina, concentraciones en el tejido cerebral, activación de microglía cerebral y reactivación de astrogliosis.^{98,99,238-241} También se encontró, en casos de CAD, una perturbación de la barrera hematoencefálica, en particular en los casos de lesión cerebral mortal.^{237,242,243}

La lesión cerebral ocurre con más frecuencia en los niños más pequeños,²⁴⁴ en los niños con diabetes recién diagnosticada^{199,244} y los niños con síntomas de más larga duración.²⁴⁵ Estas asociaciones de riesgos podrían reflejar una mayor probabilidad de CAD grave en estos niños. Los estudios epidemiológicos han identificado varios factores de riesgo bioquímico en el momento del diagnóstico, lo que incluye:

- Mayor hipocapnia en el cuadro clínico inicial después de ajustar según el grado de acidosis^{101,229,246}
- Urea en sangre elevada en el cuadro clínico inicial^{101,229}
- Acidosis más grave en el cuadro clínico inicial^{157,247,248}

El tratamiento con bicarbonato para corregir la acidosis también se ha asociado con un mayor riesgo de lesión cerebral. Se descubrió que esta asociación persiste después de hacer ajustes conforme a la gravedad de la CAD.^{101,249}

Las lesiones cerebrales de relevancia clínica suelen desarrollarse dentro de las primeras 12 horas después de empezado el tratamiento, pero pueden ocurrir antes de que empiece el tratamiento^{101,226,250-252} o, excepcionalmente, tan tarde como 24-48 horas después de empezado el tratamiento.^{101,244,253} Los síntomas y signos son variables. No es raro que los niños con CAD presenten cefaleas leves a moderadas en el cuadro clínico inicial; no obstante, el desarrollo o el empeoramiento considerable de las cefaleas después de empezar el tratamiento es preocupante. A continuación se muestra un método de diagnóstico clínico basado en la evaluación a pie de cama del estado neurológico.²⁵⁴ Un criterio de diagnóstico, dos criterios principales o un criterio principal y dos criterios menores, tienen una sensibilidad de 92 % y un índice positivo falso de solo 4 %. Los signos que ocurren antes del tratamiento no se deben tener en cuenta en el diagnóstico. No son necesarias las imágenes neurológicas para diagnosticar una lesión cerebral.

Criterios de diagnóstico

- Respuesta motriz o verbal anormal al dolor
- Postura de decorticación o de descerebración
- Parálisis de pares craneales (en especial II, IV y VI)
- Patrón respiratorio neurogénico anormal (p. ej. quejidos, taquipnea, respiración de Cheyne-Stokes, apneusis)

Criterios principales

- Actividad mental alterada, confusión, nivel de conciencia fluctuante
- Desaceleración sostenida de la frecuencia cardíaca (disminución

de más de 20 latidos por minuto) no atribuible a la mejoría del volumen intravascular ni a estar dormido

- Incontinencia inadecuada para la edad

Crterios menores

- Vómitos
- Dolor de cabeza
- Letargo o dificultad para despertarse
- Presión arterial diastólica >90 mmHg
- Edad <5 años

8.2.1 Tratamiento de una lesión cerebral

- Iniciar el tratamiento ni bien se sospeche de la afección.
- Ajustar el ritmo de administración de líquidos según sea necesario para mantener la presión arterial normal a la vez que se evita una administración excesiva de líquidos que podría aumentar la formación de un edema cerebral. Evitar con diligencia la hipotensión, lo que podría comprometer la presión de perfusión cerebral.
- Tiene que haber agentes hiperosmolares de fácil acceso a pie de cama.
- Administrar manitol, 0.5-1 g/kg IV durante 10-15 minutos.²⁵⁵⁻²⁵⁷ El efecto del manitol debe ser evidente luego de ~15 minutos y se prevé que dure alrededor de 120 minutos. Si fuera necesario, se puede repetir la dosis tras 30 minutos.
- Se puede usar solución salina hipertónica (al 3 %), con dosis sugerida de 2.5-5 ml/kg durante 10-15 minutos, como alternativa al manitol o sumada a este, si no hubiera respuesta al manitol en un lapso de 15-30 minutos.^{258,259}
 - 2.5 ml/kg de solución salina hipertónica al 3 % es equimolar a 0.5 g/kg de manitol. Puede que sea necesaria la intubación en pacientes con insuficiencia respiratoria inminente debido a una grave afectación neurológica. En pacientes intubados, el nivel de PCO₂ debe aproximarse al previsto para el nivel de acidosis metabólica. Hay que evitar una hipocapnia por encima de este nivel, salvo cuando sea necesario el tratamiento clínico de una presión intracraneal evidentemente alta.²⁶⁰
- Después de haber empezado el tratamiento hiperosmolar, se puede tener en cuenta hacer estudios de imagen craneal. No obstante, no se debe retrasar el tratamiento del paciente con síntomas clínicos para hacer estudios de imagen.²⁶¹ La principal preocupación que justificaría un estudio de imágenes neurológicas es si el paciente tuviera una lesión que requiera neurocirugía de emergencia (p. ej. hemorragia intracraneal) o que tuviera una lesión que necesitara anticoagulantes (p. ej. trombosis cerebrovascular), según lo sugieran los hallazgos clínicos, en particular déficits neurológicos focales.^{208,262,263}

9. PREVENCIÓN DE LA CAD RECIDIVANTE

La mayoría de los episodios de CAD en niños con diabetes previamente diagnosticada son resultado de la omisión de insulina,

ya sea accidental o deliberada. Las familias de los niños con episodios recurrentes de CAD deben trabajar con un profesional especialista en diabetes para asegurarse de entender bien los procedimientos de manejo de los días de enfermedad y los fallos de las bombas de insulina. Hay que consultar a un trabajador social o a un psicólogo clínico para identificar los motivos psicosociales que contribuyen a los episodios de CAD cuando se sospecha una omisión deliberada de la insulina.

10. EHH

Este síndrome se caracteriza por concentraciones de glucosa en suero extremadamente altas e hiperosmolalidad con cetosis importante. Los índices de complicaciones del tratamiento y de mortalidad son sustancialmente más altos que los de la CAD.⁴² La incidencia del EHH en niños y adolescentes está aumentando;³⁵ hasta un 2 % de niños presentan EHH al principio de la diabetes tipo 2.³⁰ El EHH se manifiesta con poliuria y polidipsia de aumento gradual, que pueden pasar desapercibidas, por lo que acaban en una profunda deshidratación y en pérdidas de electrolitos en el cuadro clínico inicial. Con frecuencia se presenta acompañado de letargo, debilidad, confusión, mareos y cambios conductuales.^{35,264} La obesidad y la hiperosmolalidad pueden complicar la evaluación clínica de la deshidratación. Pese a un agotamiento del volumen y a la pérdida de electrolitos grave, la hipertonicidad conserva el volumen intravascular y los signos de deshidratación podrían ser menos evidentes.

Durante el tratamiento, la osmolalidad plasmática en disminución provoca un movimiento del agua fuera del espacio intravascular que resulta en una disminución del volumen intravascular. Además, la diuresis osmótica pronunciada podría seguir durante muchas horas en los niños con concentraciones de glucosa en plasma extremadamente altas. Al principio del tratamiento, las pérdidas de líquido en la orina podrían ser notables. Como el volumen intravascular podría reducirse rápidamente durante el tratamiento en niños con EHH, se necesita una reposición más agresiva del volumen intravascular (en comparación con el tratamiento de los niños con CAD) para evitar el colapso vascular.

10.1 Tratamiento del EHH

No hay datos prospectivos para guiar el tratamiento de niños y adolescentes con EHH. Las siguientes recomendaciones se basan en la vasta experiencia que hay en adultos² y en la valoración de las diferencias fisiopatológicas entre el EHH y la CAD²²⁵ (Figura 3). Hay que admitir a los niños en una unidad de cuidados intensivos o a un entorno similar donde haya servicios médicos, de enfermería y de laboratorio expertos.

10.1.1 Terapia de líquidos en EHH

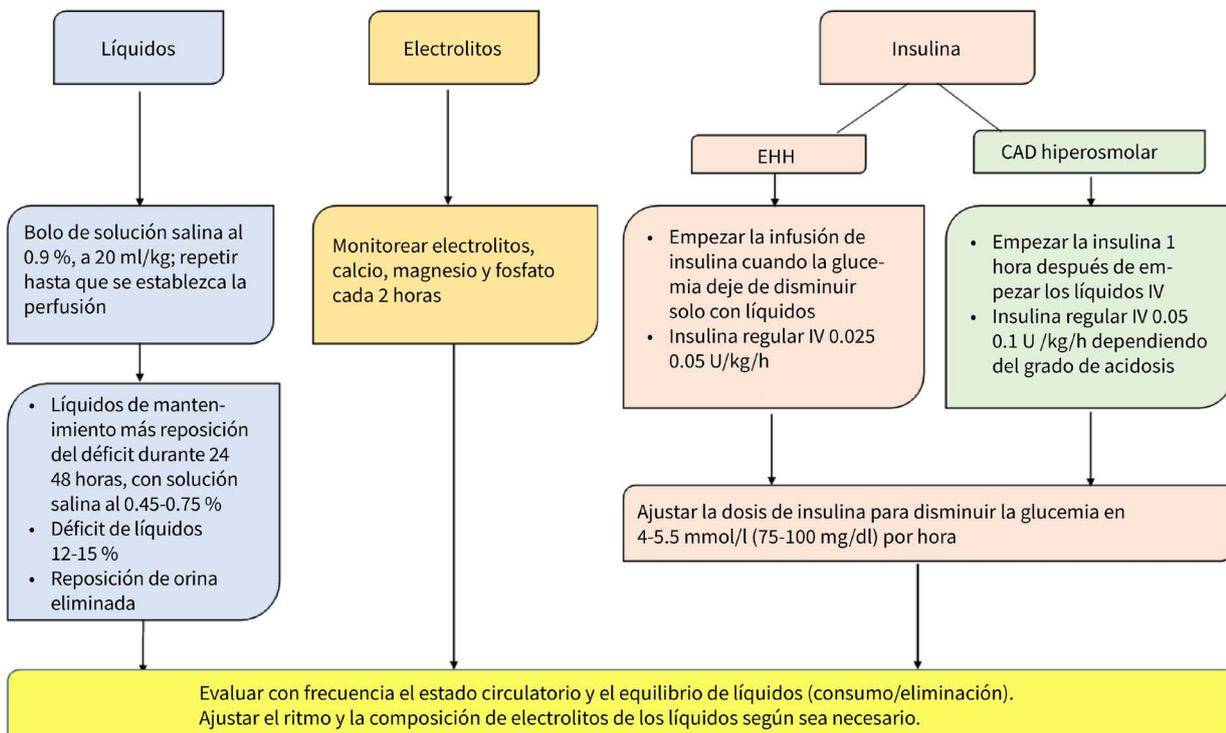
El objetivo del tratamiento de líquidos inicial es expandir el volumen intravascular y extravascular y restituir la perfusión renal normal. El ritmo de reposición de líquidos debe ser más rápido del recomendado para la CAD.

- El bolo inicial debe ser ≥20 ml/kg de solución salina isotónica (NaCl al 0.9 %) y se debe asumir que hay un déficit de líquido de

- aproximadamente 12 % a 15 % del peso total. Los bolos de líquido adicionales se deben administrar rápido, si fuera necesario, para restituir la perfusión periférica.
- De ahí en adelante, se debe administrar NaCl al 0.45 % a 0.75 % para reponer el déficit en el transcurso de 24 a 48 horas.
 - Como los líquidos isotónicos son más eficaces para mantener el volumen circulatorio, hay que reiniciar la administración de solución salina isotónica si la perfusión y el estado hemodinámico parecieran inadecuados mientras disminuye la osmolalidad plasmática.
 - Las concentraciones de sodio en plasma se deben medir con frecuencia y hay que ajustar las concentraciones de líquidos para promover una disminución gradual de la concentración de sodio en plasma corregida y de la osmolalidad.
 - Si bien no hay datos que indiquen un ritmo ideal de disminución de la concentración de sodio en plasma, se ha recomendado 0.5 mmol/l por hora en casos de deshidratación hipernatémica.²⁶⁵ Solo con la rehidratación adecuada (es decir, antes de empezar la insulino-terapia), las concentraciones de glucosa en suero deben disminuir entre 4.1 y 5.5 mmol/l (75 a 100 mg/dl) por hora.^{266,267}

- Se ha asociado la mortalidad con el fracaso de la disminución de la concentración de sodio en suero corregida con el tratamiento.³⁵
- Es típico que haya un ritmo de disminución de glucosa en suero más rápido durante las primeras horas del tratamiento debido a la expansión del volumen intravascular, lo que conduce a una mejor perfusión renal. Si hay una caída rápida continuada de la glucosa en suero (>5.5 mmol/l, 100 mg/dl por hora) después de las primeras horas, hay que pensar en agregar glucosa al 2.5 % o al 5 % al líquido de rehidratación. El fracaso de la disminución prevista de la concentración de glucosa en plasma debe dar lugar a una revaloración y a una evaluación de la función renal.
- A diferencia del tratamiento de la CAD, se recomienda la reposición de la pérdida urinaria.¹⁶⁵ La típica concentración de sodio en orina durante una diuresis osmótica se aproxima a la de una solución salina al 0.45 %; sin embargo, cuando hay preocupación respecto a si es adecuado el volumen circulatorio, las pérdidas urinarias se pueden reponer con un líquido que contenga una mayor concentración de sodio.

Figura 3. Tratamiento del síndrome hiperglucémico hiperosmolar (EHH).²²⁵



10.1.2 Insulinoterapia en el EHH

En casos de EHH no es necesario administrar insulina desde el principio, ya que la cetosis suele ser mínima y la simple administración de líquidos causa un descenso notorio de la concentración de glucosa en suero. La presión osmótica que ejerce la glucosa dentro del espacio

vascular contribuye al mantenimiento de la volemia. Una caída rápida de la concentración de glucosa en suero y de la osmolalidad después de la administración de insulina podría conducir a un compromiso circulatorio y a una trombosis venosa, salvo que la reposición de líquidos sea adecuada. Los niños con EHH tienen además déficits

de potasio extremos; un cambio rápido del potasio en el espacio intracelular inducido por la insulina puede desencadenar una arritmia.

- La administración de insulina debe comenzar cuando la concentración de glucosa en suero deje de descender a un ritmo de al menos 3 mmol/l (~50 mg/dl) por hora solo con administración de líquidos.
- No obstante, en los niños con cetosis y acidosis más graves (presentación mixta de CAD y EHH, lo que se comentará posteriormente), la administración de insulina debe empezar antes.
- Al principio se puede usar la administración constante de insulina a un ritmo de 0.025 a 0.05 unidades por kg por hora, con la dosificación ajustada para lograr una disminución de la concentración de glucosa en suero de 3-4 mmol/l (~50-75 mg/dl) por hora.
 - No se recomiendan los bolos de insulina.

10.1.3 Electrolitos en el EHH

En general, los déficits de potasio, fosfato y magnesio son mayores en el EHH que en la CAD.

- La reposición de potasio (40 mmol/l de líquido de reposición) debe empezar tan pronto como la concentración de potasio en suero esté dentro del rango normal y se haya establecido una función renal adecuada.
 - Tal vez sea necesario un ritmo más rápido de administración de potasio, en particular después de empezar la infusión de insulina.
 - Las concentraciones de potasio en plasma se deben monitorear cada 2-3 horas, junto con un monitoreo cardíaco.
 - Puede que sea necesario medir el potasio una vez por hora si el niño tuviera hipopotasemia.
- Está contraindicado el tratamiento con bicarbonato: aumenta el riesgo de hipopotasemia y podría afectar en forma negativa el suministro de oxígeno a los tejidos.
- En niños con hipofosfatemia, una solución intravenosa que tenga una mezcla de mitad de fosfato de potasio y mitad de cloruro de potasio o acetato de potasio en general permite una reposición adecuada de fosfato y evita una hipocalcemia de relevancia clínica.
- Hay que medir las concentraciones de fósforo en suero cada 3 a 4 horas.
- Hay que tener en cuenta la reposición de magnesio en el paciente esporádico que tenga hipomagnesemia e hipocalcemia graves durante el tratamiento. La dosis recomendada es de 25 a 50 mg/kg por dosis para 3 a 4 dosis administradas cada 4 a 6 horas, con un ritmo de infusión máximo de 150 mg/minuto y 2 g/h.

10.2 Complicaciones del EHH

- Para prevenir una trombosis venosa, hay que tener en cuenta la profilaxis mecánica y farmacológica (heparina de bajo peso molecular), en especial en niños >12 años.²²⁵
- Los niños con EHH pueden tener rabdomiólisis, que derive en una insuficiencia renal aguda, hiperpotasemia grave, hipocalcemia e inflamación muscular que provoque un síndrome compartimental.^{222,264,268,269} La clásica tríada de síntomas de

la rabdomiólisis incluye mialgia, debilidad y orina oscura. Para una detección temprana, se recomienda monitorear las concentraciones de creatina cinasa cada 2 a 3 horas.

- Por motivos que se desconocen, varios niños con EHH presentaron manifestaciones clínicas que coincidirían con una hipertermia maligna, la cual se asocia con un alto índice de mortalidad.^{270,271} Los niños que tienen fiebre asociada con un aumento de las concentraciones de creatina cinasa podrán recibir tratamiento con dantroleno, ya que reduce la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico y estabiliza el metabolismo del calcio dentro de las células musculares; no obstante, incluso con tratamiento, los índices de mortalidad son altos.^{270,271}
- El estado mental alterado es común en los adultos cuya osmolalidad plasmática supera los 330 mOsm/kg; sin embargo, el edema cerebral es excepcional.³⁵ Entre 96 casos de EHH reportados en la bibliografía hasta 2010, incluyendo 32 muertes, hubo un solo caso de edema cerebral,³⁵ y no hubo ningún otro informe de edema cerebral en los niños con EHH hasta la fecha. El deterioro del estado mental después de que la hiperosmolalidad mejora con tratamiento es inusual y debería investigarse sin demora.

10.3 EHH y CAD mezclados

La presentación mixta del EHH y la CAD suele pasar desapercibida y se maneja inadecuadamente, lo que puede aumentar el riesgo de complicaciones.²⁷² Los niños con un cuadro clínico inicial mixto reúnen los criterios de diagnóstico de CAD y tienen hiperosmolalidad (concentración de glucosa en sangre >33.3 mmol/l (600 mg/dl) y una osmolalidad efectiva de >320 mOsm/kg). El tratamiento debe tener en cuenta las posibles complicaciones de la CAD y del EHH. Hay que monitorear atentamente el estado mental, y es preciso reevaluar con frecuencia el estado circulatorio y el equilibrio de líquidos para guiar el tratamiento. Para mantener el volumen circulatorio adecuado, el ritmo de administración de líquidos y electrolitos suele superar lo necesario para un caso típico de CAD. Se necesita insulina para resolver la cetosis y detener la gluconeogénesis hepática; no obstante, hay que postergar la infusión de insulina hasta que el niño haya recibido los bolos de líquido iniciales y se haya estabilizado la circulación. Pueden ocurrir hipopotasemia e hipofosfatemia graves, por lo que hay que monitorear atentamente las concentraciones de potasio y fosfato tal como se describió para el EHH.

Referencias:

- Foster D, McGarry J. The metabolic derangements and treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med.* 1983;309:159-69.
- Kitabchi A, Umpierrez G, Miles J, Fisher J. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2009;32(7):1335-43.
- Dhatariya KK, Glaser NS, Codner E, Umpierrez GE. Diabetic ketoacidosis. *Nat Rev Dis Primers.* 2020;6(1):40.
- Hanas R, Lindgren F, B L. A 2-yr national population study of pediatric ketoacidosis in Sweden: predisposing conditions and insulin pump use. *Pediatric Diabetes.* 2009;10(1):33-7.
- Palmer BF, Clegg DJ. Electrolyte and Acid-Base Disturbances in Patients with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2015;373(6):548-59.
- Cox K, Cocchi MN, Saliccioli JD, Carney E, Howell M, Donnino MW. Prevalence and significance of lactic acidosis in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care.* 2012;27(2):132-37.
- DePiero A, Kuppermann N, Brown K, et al. Hypertension during Diabetic Ketoacidosis in Children. *J Pediatr.* 2020;223:156-63.
- Deeter K, Roberts J, Bradford H, et al. Hypertension despite dehydration during severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab.* 2011;12:295-301.
- McDonnell C, Pedreira C, Vadamalayan B, Cameron F, Werther G. Diabetic ketoacidosis, hyperosmolality and hypernatremia: are high-carbohydrate drinks worsening initial presentation? *Pediatr Diab.* 2005;6:90-4.
- Dunger D, Sperling M, Acerini C, et al. ESPE / LWPE consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Arch Dis Child.* 2003;89:188-94.
- Sheikh-Ali M, Karon BS, Basu A, et al. Can serum beta-hydroxybutyrate be used to diagnose diabetic ketoacidosis? *Diabetes Care.* 2008;31(4):643-7.
- Tremblay ES, Millington K, Monuteaux MC, Bachur RG, Wolfsdorf JI. Plasma beta-Hydroxybutyrate for the Diagnosis of Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(12):e1345-e1350. doi:10.1097/pec.0000000000002035
- Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 1999;15:412-26.
- Lewis J. Valproic acid (Depakene). A new anticonvulsant agent. *JAMA.* 1978;240(20):2190-2.
- Csako G. False-positive results for ketone with the drug mesna and other free-sulfhydryl compounds. *Clin Chem.* 1987;33:289-92.
- Csako G, Elin R. Spurious ketonuria due to captopril and other free sulfhydryl drugs [letter]. *Diabetes Care.* 1996;19(6):673-4.
- Rosenbloom A, Malone J. Recognition of impending ketoacidosis delayed by ketone reagent strip failure. *JAMA.* 1978;240(22):2462-4.
- Burge M, Hardy K, Schade D. Short term fasting is a mechanism for the development of euglycemic ketoacidosis during periods of insulin deficiency. *J Clin Endocrinol Metab.* 1993;76:1192-98.
- Pinkney J, Bingley P, Sawtell P. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: A prospective population-based study. *Diabetologia.* 1994;37:70-74.
- Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic Diabetic Ketoacidosis: A Potential Complication of Treatment With Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibition. *Diabetes Care.* 2015;38(9):1687-93.
- Goldenberg RM, Berard LD, Cheng AYY, et al. SGLT2 Inhibitor-associated Diabetic Ketoacidosis: Clinical Review and Recommendations for Prevention and Diagnosis. *Clin Ther.* 2016;38(12):2654-64 e1.
- Misaghian-Xanthos N, Shariff Al, Mekala K, et al. Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitors and Diabetic Ketoacidosis: A Case Series From Three Academic Institutions. *Diabetes Care.* 2017;40(6):e65-6.
- Danne T, Garg S, Peters A, Buse J, Mathieu C, et al. International consensus on risk management of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes treated with sodium-glucose cotransporter (SGLT) inhibitors. *Diabetes Care.* 2019;42(6):1147-1154. doi:10.2337/dc18-2316
- von Oettingen J, Wolfsdorf J, Feldman HA, Rhodes ET. Use of Serum Bicarbonate to Substitute for Venous pH in New-Onset Diabetes. *Pediatrics.* 2015;136(2):e371-7.
- Mayer-Davis EJ, Lawrence JM, Dabelea D, et al. Incidence Trends of Type 1 and Type 2 Diabetes among Youths, 2002-2012. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1419-29.
- Ingelfinger JR, Jarcho JA. Increase in the Incidence of Diabetes and Its Implications. *N Engl J Med.* 2017;376(15):1473-4.
- Fazeli Farsani S, van der Aa MP, van der Vorst MM, Knibbe CA, de Boer A. Global trends in the incidence and prevalence of type 2 diabetes in children and adolescents: a systematic review and evaluation of methodological approaches. *Diabetologia.* 2013;56(7):1471-88.
- American Diabetes Association. Type 2 diabetes in children and adolescents. (Consensus statement). *Diabetes Care.* 2000;23(3):381-9.
- Gungor N HT, Libman I, Bacha F, Arslanian S. Type 2 diabetes mellitus in youth: the complete picture to date. *Pediatr Clin North Am.* 2005;52(6):1579-609.
- Klingensmith G, Connor C, Ruedy K, et al. Presentation of youth with type 2 diabetes in the Pediatric Diabetes Consortium. *Pediatr Diab.* 2016;17:266-73.
- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2008;121:e1258-66.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford J, et al. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: the SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics.* 2014;133(4):e938-45.
- Chase H, Garg S, Jelley D. Diabetic ketoacidosis in children and the role of outpatient management. *Pediatr Rev.* 1990;11:297-304.
- Morales A, Rosenbloom A. Death caused by hyperglycemic hyperosmolar state at the onset of type 2 diabetes. *J Pediatr.* 2004;144:270-3.
- Rosenbloom A. Hyperglycemic hyperosmolar state: an emerging pediatric problem. *J Pediatr.* 2010;156(2):180-4.
- Canarie M, Bogue C, Banasiak K, Weinzimer S, Tamborlane W. Decompensated hyperglycemic hyperosmolality without significant ketoacidosis in the adolescent and young adult population. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2007;20:1115-24.
- Bagdure D, Rewers A, Campagna E, Sills MR. Epidemiology of hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children hospitalized in USA. *Pediatr Diabetes.* 2013;14(1):18-24.
- Temple IK, Shield JP. 6q24 transient neonatal diabetes. *Reviews in endocrine & metabolic disorders.* 2010;11(3):199-204.
- Chen T, Zhang D, Bai Z, et al. Successful Treatment of Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar Status in an Infant with KCNJ11-Related Neonatal Diabetes Mellitus via Continuous Renal Replacement Therapy. *Diabetes Ther.* 2018;(9):5.
- Roberts A, James J, Dhatariya K, Joint British Diabetes Societies for Inpatient Care Group. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med.* 2018;35(8):1011-7.
- Holt R. Association Between Antipsychotic Medication Use and Diabetes. *Curr Diab Rep.* 2019;19(10):96.
- Zeitler P, Haqq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: pathophysiological considerations and suggested guidelines for treatment. Review. *The Journal of Pediatrics.* Jan 2011;158(1):9-14, 14 e1-2. doi:10.1016/j.jpeds.2010.09.048
- Levy-Marchal C, Patterson C, Green A. Geographical variation of presentation at diagnosis of type 1 diabetes in children: the EURODIAB study. *Diabetologia.* 2001;44(suppl 3):B75-80.
- Lévy-Marchal C, Papoz L, de Beaufort C, et al. Clinical and laboratory features of type 1 diabetic children at the time of diagnosis. *Diabetic Med.* 1992;9:279-84.
- Usher-Smith J, Thompson M, Ercole A, Walter F. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia.* 2012;55:2878-94.
- Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Frohlich-Reiterer E, Waldhoer T. Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis in Austrian Children: A Population-Based Analysis 1989-2011. *J Pediatr.* 2013;163(5):1484-8.
- Rodacki M, Pereira JR, Nabuco de Oliveira AM, et al. Ethnicity and young age influence the frequency of diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007;78(2):259-62.
- Hanas R, Lindgren F, Lindblad B. Diabetic ketoacidosis and cerebral oedema in Sweden—a 2-year paediatric population study. *Diabet Med.* 2007;24(10):1080-5.
- Komulainen J, Lounamaa R, Knip M, Kaprio EA, Akerblom HK. Ketoacidosis at the diagnosis of type 1 (insulin dependent) diabetes mellitus is related to poor residual beta cell function. Childhood Diabetes in Finland Study Group. *Arch Dis Child.* 1996;75(5):410-5.

50. Cherubini V, Skrami E, Ferrito L, et al. High frequency of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in Italian children: a nationwide longitudinal study, 2004-2013. *Sci Rep*. 2016;6:38844.
51. Cherubini V, Grimsmann JM, Åkesson K, et al. Temporal trends in diabetic ketoacidosis at diagnosis of paediatric type 1 diabetes between 2006 and 2016: results from 13 countries in three continents. *Diabetologia*. 2020;63(8):1530-41.
52. Jensen ET, Stafford JM, Saydah S, et al. Increase in Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis Among Youth With Type 1 Diabetes: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. *Diabetes Care*. 2021;44(7):1573-8. doi:10.2337/dc20-0389
53. Manuwald U, Schoffer O, Hegewald J, et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children up to 14 years of age and the changes over a period of 18 years in Saxony, Eastern-Germany: A population based register study. *PLoS One*. 2019;14(6):e0218807. doi:10.1371/journal.pone.0218807
54. Vicinanza A, Messaoui A, Tenoutasse S, Dorchy H. Diabetic ketoacidosis in children newly diagnosed with type 1 diabetes mellitus: Role of demographic, clinical, and biochemical features along with genetic and immunological markers as risk factors. A 20-year experience in a tertiary Belgian center. *Pediatr Diabetes*. Aug 2019;20(5):584-593. doi:10.1111/pedi.12864
55. Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. 2011;343:d4092. doi:10.1136/bmj.d4092%JBMJ
56. Chao LC, Vidmar AP, Georgia S. Spike in Diabetic Ketoacidosis Rates in Pediatric Type 2 Diabetes During the COVID-19 Pandemic. *Diabetes Care*. 2021;44(6):1451-3.
57. Salmi H, Heinonen S, Hästbacka J, et al. New-onset type 1 diabetes in Finnish children during the COVID-19 pandemic. *Arch Dis Child*. 2022;107(2):180-185. doi:10.1136/archdischild-2020-321220
58. Lawrence C, Seckold R, Smart C, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med*. 2021;38(1):e14417.
59. Ho J, Rosolowsky E, Pacaud D, et al. Diabetic ketoacidosis at type 1 diabetes diagnosis in children during the COVID-19 pandemic. *Pediatr Diabetes*. 2021;22(4):552-7.
60. Cherubini V, Marino M, Carle F, Zagaroli L, Bowers R, Gesuita R. Effectiveness of ketoacidosis prevention campaigns at diagnosis of type 1 diabetes in children: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021;175:108838.
61. Maahs D, Hermann J, Holman N, et al. Rates of diabetic ketoacidosis: international comparison with 49,859 pediatric patients with type 1 diabetes from England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care*. 2015;38(10):1876-82.
62. Cengiz E, Xing D, Wong J, et al. Severe hypoglycemia and diabetic ketoacidosis among youth with type 1 diabetes in the T1D Exchange clinic registry. *Pediatr Diabetes*. 2013;14(6):447-54.
63. Rewers A, Chase H, Mackenzie T, et al. Predictors of acute complications in children with type 1 diabetes. *JAMA*. 2002;287:2511-8.
64. Morris AD, Boyle DI, McMahon AD, Greene SA, MacDonald TM, Newton RW. Adherence to insulin treatment, glycaemic control, and ketoacidosis in insulin-dependent diabetes mellitus. The DARTS/MEMO Collaboration. Diabetes Audit and Research in Tayside Scotland. Medicines Monitoring Unit. *Lancet*. 1997;350(9090):1505-10.
65. Smith CP, Firth D, Bennett S, Howard C, Chisholm P. Ketoacidosis occurring in newly diagnosed and established diabetic children. *Acta Paediatr*. 1998;87(5):537-41.
66. Rosilio M, Cotton J, Wieliczko M, et al. Factors associated with glycemic control. A cross-sectional nationwide study in 2,579 French children with type 1 diabetes. The French Pediatric Diabetes Group. *Diabetes Care*. 1998;21:1146-53.
67. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Pediatric basic and advanced life support: 2010 International Consensus on Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care Science with Treatment Recommendations. *Pediatrics*. 2010;126(5):e1261-1318.
68. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, et al. Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Pediatrics*. Nov 2010;126(5):e1361-99. doi:10.1542/peds.2010-2972D
69. Taboulet P, Haas L, Porcher R, et al. Urinary acetoacetate or capillary beta-hydroxybutyrate for the diagnosis of ketoacidosis in the emergency department setting. *Europ J Emerg Med*. 2004;11:251-8.
70. Noyes KJ, Crofton P, Bath LE, et al. Hydroxybutyrate near-patient testing to evaluate a new end-point for intravenous insulin therapy in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes*. 2007;8(3):150-6.
71. Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes, Nutrition & Metabolism*. 2003;16:312-6.
72. Ham M, Okada P, White P. Bedside ketone determination in diabetic children with hyperglycemia and ketosis in the acute care setting. *Pediatr Diab*. 2004;5:39-43.
73. Rewers A, McFann K, Chase HP. Bedside monitoring of blood beta-hydroxybutyrate levels in the management of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Technol Ther*. 2006;8(6):671-6.
74. Prisco F, Picardi A, Iafusco D, et al. Blood ketone bodies in patients with recent-onset type 1 diabetes (a multicenter study). *Pediatr Diabetes*. 2006;7(4):223-8.
75. Wiggam MI, O'Kane MJ, Harper R, et al. Treatment of diabetic ketoacidosis using normalization of blood 3-hydroxybutyrate concentration as the endpoint of emergency management. A randomized controlled study. *Diabetes Care*. Sep 1997;20(9):1347-52. doi:10.2337/diacare.20.9.1347
76. Ugale J, Mata A, Meert K, Samaik A. Measured degree of dehydration in children and adolescents with type 1 diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13:e103-7.
77. Sottosanti M, Morrison G, Singh R, et al. Dehydration in children with diabetic ketoacidosis: a prospective study. *Arch Dis Child*. 2012;97:96-100.
78. Koves I, Neutze J, Donath S, et al. The accuracy of clinical assessment of dehydration during diabetic ketoacidosis in childhood. *Diab Care*. 2004;27:2485-7.
79. Steiner MJ, DeWalt DA, Byerley JS. Is this child dehydrated? *JAMA*. 2004;291(22):2746-54.
80. Trainor J, Glaser N, DePiero A, et al. Clinical and Laboratory Predictors of Dehydration Severity in Children with Diabetic Ketoacidosis. (Personal Communication) 2021.
81. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2(7872):81-4.
82. Reilly P, Simpson D, Sprod R, Thomas L. Assessing the conscious level in infants and young children: a paediatric version of the Glasgow Coma Scale. *Child's Nerv Syst*. 1988;4:30-3.
83. Tasker R, Lutman D, Peters M. Hyperventilation in severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6:405-11.
84. Marcin J, Glaser N, Barnett P, et al. Clinical and therapeutic factors associated with adverse outcomes in children with DKA-related cerebral edema. *J Pediatr*. 2003;141:793-7. doi:10.1371/journal.pone.0218807
85. Malone J, Brodsky S. The value of electrocardiogram monitoring in diabetic ketoacidosis. *Diab Care*. 1980;3:543-7.
86. Soler NG, Bennett MA, Fitzgerald MG, Malins JM. Electrocardiogram as a guide to potassium replacement in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1974;23(7):610-5.
87. Worly J, Fortenberry J, Hansen I, Chambliss C, Stockwell J. Deep venous thrombosis in children With diabetic ketoacidosis and femoral central venous catheters *Pediatrics*. 2004;113:e57-60.
88. Gutierrez J, Bagatell R, Sampson M, Theodorou A, Berg R. Femoral central venous catheter-associated deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med*. 2003;31:80-3.
89. Bonadio WA, Gutzeit MF, Losek JD, Smith DS. Outpatient management of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child*. 1988;142(4):448-50.
90. Linares MY SJ, Lindsay R. Laboratory presentation in diabetic ketoacidosis and duration of therapy. *Pediatr Emerg Care*. 1996;12(5):347-51.
91. Katz M. Hyperglycemia-induced hyponatremia - calculation of expected serum sodium depression. *N Engl J Med*. 1973;289:843-4.
92. Oh G, Anderson S, Tancredi D, Kuppermann N, Glaser N. Hyponatremia in pediatric diabetic ketoacidosis: reevaluating the correction factor for hyperglycemia *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2009;163:771-2.
93. Harris G, Fiordalisi I, Finberg L. Safe management of diabetic ketoacidemia. *J Pediatr*. 1988;113:65-7.
94. Krane E. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 1989;114:166.
95. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic

- ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? *Pediatr Diabetes*. Dec 2009;10(8):534-41. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00511.x
96. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk J, et al. Clinical Trial of Fluid Infusion Rates for Pediatric Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2018;378(24):2275-87.
 97. Glaser N, Gorges S, Marcin J, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2004;145:164-71.
 98. Lo W, O'Donnell M, Tancredi D, Orgain M, Glaser N. Diabetic ketoacidosis in juvenile rats is associated with reactive gliosis and activation of microglia in the hippocampus. *Pediatr Diab*. 2016;17:127-39.
 99. Glaser N, Chu, S, Hung, B, Fernandez, L, Wulff, H, Tancredi, D, O'Donnell, ME. Acute and chronic neuroinflammation is triggered by diabetic ketoacidosis in a rat model. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(2):e001793.
 100. Harris G, Fiordalisi I, Harris W, Mosovich L, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: A retrospective and prospective study. *J Pediatr*. 1990;117:22-31.
 101. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2001;344:264-9.
 102. Glaser NS, Stoner MJ, Garro A, et al. Serum Sodium Concentration and Mental Status in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics*. 2021;148(3)doi:10.1542/peds.2021-050243
 103. Sperling M, Dunger D, Acerini C, et al. ESPE / LWPE consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics*. 2003;113:e133-40.
 104. Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling M. Diabetic ketoacidosis in infants, children and adolescents: A consensus statement from the American Diabetes Association. *Diab Care*. 2006;29:1150-9.
 105. Wolfsdorf J, Glaser N, Agus M, et al. Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Consensus Statement from the International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. *Pediatr Diab*. 2018;Suppl 27:155-77.
 106. Rother KI, WF S. Effect of rehydration fluid with 75 mmol/L of sodium on serum sodium concentration and serum osmolality in young patients with diabetic ketoacidosis. *Mayo Clin Proc*. 1994;69(12):1149-53.
 107. White P, Dickson B. Low morbidity and mortality in children with diabetic ketoacidosis treated with isotonic fluids. *J Pediatr*. 2013;163(3):761-6.
 108. Adrogue HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutary effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA*. Oct 20 1989;262(15):2108-13.
 109. Mel JM, Werther GA. Incidence and outcome of diabetic cerebral oedema in childhood: are there predictors? *J Paediatr Child Health*. 1995;31(1):17-20.
 110. Harris GD, Fiordalisi I, Harris WL, Mosovich LL, Finberg L. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: a retrospective and prospective study. *J Pediatr*. 1990;117:22-31.
 111. Harris GD, Fiordalisi I. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. A 5-year prospective pediatric experience in 231 episodes. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1994;148(10):1046-52.
 112. Wagner A, Risse A, Brill HL, et al. Therapy of severe diabetic ketoacidosis. Zero-mortality under very-low-dose insulin application. *Diabetes Care*. May 1999;22(5):674-7.
 113. Toledo JD, Modesto V, Peinador M, et al. Sodium Concentration in Rehydration Fluids for Children with Ketoacidotic Diabetes: Effect on Serum Sodium Concentration. *J Pediatr*. 2009;154:895-900.
 114. Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: A randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2014;doi:10.1001/jamapediatrics.2014.1211
 115. Yung M, Letton G, Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health*. 2017;53(1):12-17.
 116. Felner E, White P. Improving management of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatrics*. 2001;108(3):735-40.
 117. Basnet S VP, Andoh J, Verhulst S, Koirala J. Effect of normal saline and half normal saline on serum electrolytes during recovery phase of diabetic ketoacidosis. *J Intensive Care Med*. 2014;29(1):38-42.
 118. Rewers A, Kuppermann N, Stoner MJ, et al. Effects of Fluid Rehydration Strategy on Correction of Acidosis and Electrolyte Abnormalities in Children with Diabetic Ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2021;44(9):2061-2068. doi:10.2337/dc20-3113
 119. Adrogue HJ, Eknoyan G, Suki WK. Diabetic ketoacidosis: role of the kidney in the acid-base homeostasis re-evaluated. *Kidney Int*. 1984;25(4):591-8.
 120. Oh MS, Carroll HJ, Uribarri J. Mechanism of normochloremic and hyperchloremic acidosis in diabetic ketoacidosis. *Nephron*. 1990;54:1-6.
 121. Oh MS, Carroll HJ, Goldstein DA, Fein IA. Hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketosis. *Ann Intern Med*. 1978;89(6):925-7.
 122. Oh M, Banerji M, Carroll H. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981;30:310-13.
 123. von Oettingen JE, Rhodes ET, Wolfsdorf JI. Resolution of ketoacidosis in children with new onset diabetes: Evaluation of various definitions. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;135:76-84.
 124. Chua HR, Venkatesh B, Stachowski E, et al. Plasma-Lyte 148 vs 0.9% saline for fluid resuscitation in diabetic ketoacidosis. *J Crit Care*. 2012;27(2):138-45.
 125. Atchley D, Loeb R, Richards D J, Benedict E, Driscoll M. On diabetic ketoacidosis: A detailed study of electrolyte balances following the withdrawal and reestablishment of insulin therapy. *J Clin Invest*. 1933;12:297-326.
 126. Nabarro J, Spencer A, Stowers J. Metabolic studies in severe diabetic ketosis. *QJ Med*. 1952;82:225-48.
 127. Butler A, Talbot N, Burnett C, Stanbury J, MacLachlan E. Metabolic studies in diabetic coma. *Trans Assoc Am Physicians*. 1947;60:102-9.
 128. Danowski T, Peters J, Rathbun J, Quashnock J, Greenman L. Studies in diabetic acidosis and coma, with particular emphasis on the retention of administered potassium. *J Clin Invest*. 1949;28:1-9.
 129. Darrow D, Pratt E. Retention of water and electrolyte during recovery in a patient with diabetic acidosis. *J Pediatr*. 1952;41:688-96.
 130. Moulik NR, Jayashree M, Singhi S, Bhalla AK, Attri S. Nutritional status and complications in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):e227-33.
 131. Adrogue HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65(3):163-72.
 132. DeFronzo RA, Felig P, Ferrannini E, Wahren J. Effect of graded doses of insulin on splanchnic and peripheral potassium metabolism in man. *Am J Physiol*. 1980;238(5):E421-427.
 133. Pasquel FJ, Tsegka K, Wang H, et al. Clinical Outcomes in Patients With Isolated or Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperosmolar Hyperglycemic State: A Retrospective, Hospital-Based Cohort Study. *Diabetes Care*. 2020;43(2):349-57.
 134. Taye GM, Bacha AJ, Taye FA, Bule MH, Tefera GM. Diabetic Ketoacidosis Management and Treatment Outcome at Medical Ward of Shashemene Referral Hospital, Ethiopia: A Retrospective Study. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes*. 2021;14:11795514211004957.
 135. Tattersall R. A paper which changed clinical practice (slowly). Jacob Holler on potassium deficiency in diabetic acidosis (1946). *Diabet Med*. 1999;16(12):974-84.
 136. Davis SM, Maddux AB, Alonso GT, Okada CR, Mourani PM, Maahs DM. Profound hypokalemia associated with severe diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes*. 2016;17:61-65.
 137. Basnet S, Musaitif R, Khanal A, et al. Effect of Potassium Infusions on Serum Levels in Children during Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr Intensive Care*. 2020;9(2):113-8.
 138. Choi HS, Kwon A, Chae HW, Suh J, Kim DH, Kim HS. Respiratory failure in a diabetic ketoacidosis patient with severe hypophosphatemia. *Ann Pediatr Endocrinol Metab*. 2018;23(2):103-6.
 139. van der Vaart A WF, van Beek AP, et al. Incidence and determinants of hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis: an observational study. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2021;9:e002018.
 140. Riley MS, Schade DS, Eaton RP. Effects of insulin infusion on plasma phosphate in diabetic patients. *Metabolism*. 1979;28(3):191-4.
 141. Guest G RS. Electrolytes of blood plasma and cells in diabetic acidosis and during recovery. *Proc Am Diabetes Assoc*. 1947;7:95-115.
 142. Guest G. Organic phosphates of the blood and mineral metabolism in diabetic acidosis. *Am J Dis Child*. 1942;64:401-12.
 143. Clerbaux T, Reynaert M, Willems E, Frans A. Effect of phosphate on oxygen-hemoglobin affinity, diphosphoglycerate and blood gases during recovery from diabetic ketoacidosis. *Intensive Care Med*. 1989;15(8):495-8.

144. de Oliveira Iglesias SB, Pons Leite H, de Carvalho WB. Hypophosphatemia-induced seizure in a child with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*. 2009;25(12):859-61.
145. Miszczuk K, Mroczek-Wacinska J, Piekarski R, Wysocka-Lukasik B, Jawniak R, Ben-Skowronek I. Ventricular bigeminy and trigeminy caused by hypophosphatemia during diabetic ketoacidosis treatment: a case report. *Ital J Pediatr*. 2019;45:42.
146. Shilo S, Werner D, Hershko C. Acute hemolytic anemia caused by severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Acta haemat*. 1985;73:55-7.
147. Weisinger JR, Bellorin-Font E. Magnesium and phosphorus. *Lancet*. 1998;352(9125):391-6.
148. Knochel J. The pathophysiology and clinical characteristics of severe hypophosphatemia. *Arch Intern Med*. 1977;137(2):203-20.
149. Singhal PC, Kumar A, Desroches L, Gibbons N, Mattana J. Prevalence and predictors of rhabdomyolysis in patients with hypophosphatemia. *Am J Medicine*. 1992;92(5):458-64.
150. Kutlu AO, Kara C, Cetinkaya S. Rhabdomyolysis without detectable myoglobinuria due to severe hypophosphatemia in diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*. 2011;27(6):537-8.
151. Bohannon N. Large phosphate shifts with treatment for hyperglycemia. *Arch Intern Med*. 1989;149(6):1423-5.
152. Zipf W, Bacon G, Spencer M, Kelch R, Hopwood N, Hawker C. Hypocalcemia, hypomagnesemia, and transient hypoparathyroidism during therapy with potassium phosphate in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1979;2:265-8.
153. Winter RJ, Harris CJ, Phillips LS, Green OC. Diabetic ketoacidosis. Induction of hypocalcemia and hypomagnesemia by phosphate therapy. *Am J Medicine*. 1979;67(5):897-900.
154. Waldhausl W, Kleinberger G, Korn A, Dudczak R, Bratusch-Marrain P, Nowotny P. Severe hyperglycemia: effects of rehydration on endocrine derangements and blood glucose concentration. *Diabetes*. 1979;28:577-84.
155. Owen O, Licht J, Sapir D. Renal function and effects of partial rehydration during diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1981;30:510-8.
156. Luzi L, Barrett E, Groop L, Ferrannini E, DeFronzo R. Metabolic effects of low-dose insulin therapy on glucose metabolism in diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1988;37:1470-7.
157. Edge J, Jakes R, Roy Y, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*. 2006;49:2002-9.
158. Martin MM, Martin AA. Continuous low-dose infusion of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr*. 1976;89(4):560-4.
159. Edwards GA, Kohaut EC, Wehring B, Hill LL. Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. A prospective comparative study. *J Pediatr*. 1977;91(5):701-5.
160. Drop SL, Duval-Arnould JM, Gober AE, Hersh JH, McEnery PT, Knowles HC. Low-dose intravenous insulin infusion versus subcutaneous insulin injection: a controlled comparative study of diabetic ketoacidosis. *Pediatrics*. 1977;59(5):733-8.
161. Lightner ES, Kappy MS, Revisin B. Low-dose intravenous insulin infusion in patients with diabetic ketoacidosis: biochemical effects in children. *Pediatrics*. 1977;60(5):681-8.
162. Perkin RM, Marks JF. Low-dose continuous intravenous insulin infusion in childhood diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila)*. 1979;540:545-8.
163. Kappy MS, Lightner ES. Low-dose intravenous insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Am J Dis Child*. 1979;133(5):523-5.
164. Burghen G, Etteldorf J, Fisher J, Kitabchi A. Comparison of high-dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care*. 1980;3:15-20.
165. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Fisher JN, Murphy MB, Stentz FB. Thirty years of personal experience in hyperglycemic crises: diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008;93(5):1541-52.
166. Lindsay R, Bolte RG. The use of an insulin bolus in low-dose insulin infusion for pediatric diabetic ketoacidosis. *Pediatr Emerg Care*. 1989;5(2):77-9.
167. Soler NG, FitzGerald MG, Wright AD, Malins JM. Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet*. 1975;2(7947):1221-4.
168. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, et al. Low dose (0.05 units/kg/h) is comparable with standard dose (0.1 units/kg/h) intravenous insulin infusion for the initial treatment of diabetic ketoacidosis in children with type 1 diabetes—an observational study. *Pediatr Diabetes*. 2010;11:12-17.
169. Al Hanshi S, Shann F. Insulin infused at 0.05 versus 0.1 units/kg/hr in children admitted to intensive care with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:137-40.
170. Rameshkumar R, Satheesh P, Jain P, et al. Low-Dose (0.05 Unit/kg/hour) vs Standard-Dose (0.1 Unit/kg/hour) Insulin in the Management of Pediatric Diabetic Ketoacidosis: A Randomized Double-Blind Controlled Trial. *Indian Pediatr*. 2021;58(7):617-23.
171. Fisher JN, Shahshahani MN, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med*. 1977;297:238-41.
172. Sacks HS, Shahshahani M, Kitabchi AE, Fisher JN, Young RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med*. 1979;90:36-42.
173. Umpierrez GE, Latif K, Stoeber J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Medicine*. 2004;117:291-6.
174. Umpierrez GE, Cuervo R, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care*. 2004;27(8):1873-8.
175. Della Manna T, Steinmetz L, Campos P, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1856-61.
176. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;21(1):CD011281.
177. Priyambada L, Wolfsdorf JI, Brink SJ, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guideline: Diabetic ketoacidosis in the time of COVID-19 and resource-limited settings-role of subcutaneous insulin. *Pediatr Diabetes*. 2020;21(8):1394-1402.
178. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*. 2018;61(2):267-74.
179. Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, Zuckerman-Levin N, Shavit I, Shehadeh N. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):290-6.
180. Morris L, Murphy M, Kitabchi A. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Int Med*. 1986;105:836-40.
181. Okuda Y, Adrogue H, Field J, Nohara H, Yamashita K. Counterproductive effects of sodium bicarbonate in diabetic ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996;81:314-20.
182. Green S, Rothrock S, Ho J, et al. Failure of adjunctive bicarbonate to improve outcome in severe pediatric diabetic ketoacidosis. *Ann Emerg Med*. 1998;31:41-48.
183. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med J (Clin Res Ed)*. Oct 20 1984;289(6451):1035-8.
184. Assal J, Aoki T, Manzano F, Kozak G. Metabolic effects of sodium bicarbonate in management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 1973;23:405-11.
185. Ohman J, Marliss E, Aoki T, Munichoodappa C, Khanna V, Kozak G. The cerebrospinal fluid in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1971;284:283-90.
186. Soler N, Bennet M, Dixon K, Fitzgerald M, Malins J. Potassium balance during treatment of diabetic ketoacidosis with special reference to the use of bicarbonate. *Lancet*. 1972;September 30:665-7.
187. Lever E, Jaspan J. Sodium bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Am J Med*. 1983;75:263-68.
188. Narins RG, Cohen JJ. Bicarbonate therapy for organic acidosis: the case for its continued use. *Ann Intern Med*. 1987;106(4):615-8.
189. Shankar V, Haque A, Churchwell KB, Russell W. Insulin glargine supplementation during early management phase of diabetic ketoacidosis in children. *Intensive Care Med*. 2007;33(7):1173-8.
190. Harrison VS RS, Palladino AA, Ferrara C, Hawkes CP. Glargine co-administration with intravenous insulin in pediatric diabetic ketoacidosis is safe and facilitates transition to a subcutaneous regimen. *Pediatr Diabetes*. 2016;18:742-8.
191. Bichard L, Rushworth R, Torpy D. Flash Glucose Monitoring Compared to Capillary Glucose Levels in Patients With Diabetic Ketoacidosis: Potential Clinical Applications. *Endocr Pract*. 2021;27(8):813-8.
192. Yu HY, Agus M, Kellogg MD. Clinical utility of Abbott Precision Xceed Pro(R) ketone meter in diabetic patients. *Pediatr Diabetes*. 2011;12(7):649-55.

193. Lutfi R, Huang J, Wong HR. Plasmapheresis to treat hypertriglyceridemia in a child with diabetic ketoacidosis and pancreatitis. *Pediatrics*. 2012;129(1):e195-8.
194. Narins RG, Rudnick MR, Bastl CP. The kidney in health and disease: XVIII: lactic acidosis and the elevated anion gap (II). *Hosp Pract*. 1980;15(6):91-8.
195. Figge J, Bellomo R, Egi M. Quantitative relationships among plasma lactate, inorganic phosphorus, albumin, unmeasured anions and the anion gap in lactic acidosis. *J Crit Care*. 2018;44:101-10.
196. Moran SM, Jamison RL. The variable hyponatremic response to hyperglycemia. *West J Med*. 1985;142(1):49-53.
197. Curtis J, To T, Muirhead S, Cummings E, Daneman D. Recent trends in hospitalization for diabetic ketoacidosis in ontario children. *Diabetes Care*. 2002;25:1591-6.
198. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EWA, A. Trends in diabetic ketoacidosis hospitalizations and in-hospital mortality - United States, 2000-2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67:362-5.
199. Edge J, Ford-Adams M, Dunger D. Causes of death in children with insulin-dependent diabetes 1990-96. *Arch Dis Child*. 1999;81:318-23.
200. Poovazhagi V. Risk factors for mortality in children with diabetic ketoacidosis from developing countries. *World J Diabetes*. 2014;5:932-8.
201. Ghetti S, Kuppermann N, Rewers A, et al. Cognitive Function Following Diabetic Ketoacidosis in Children With New-Onset or Previously Diagnosed Type 1 Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(11):2768-75.
202. Aye T, Mazaika P, Mauras N, et al. Impact of Early Diabetic Ketoacidosis on the Developing Brain. *Diabetes Care*. 2019;42:443-9.
203. Marzuillo P, Iafusco D, Zanfardino A, et al. Acute Kidney Injury and Renal Tubular Damage in Children With Type 1 Diabetes Mellitus Onset. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(7):e2720-37.
204. Myers S, Glaser N, Trainor J, et al. Frequency and Risk Factors of Acute Kidney Injury During Diabetic Ketoacidosis in Children and Association With Neurocognitive Outcomes. *JAMA Netw Open*. 2020; Dec 1;3(12):e2025481.
205. Hursh B, Ronsley R, Islam N, Mammen C, Panagiotopoulos C. Acute kidney injury in children with type 1 diabetes hospitalized for diabetic ketoacidosis. *JAMA Pediatr*. 2017;171(5):e170020.
206. KDIGO Acute Kidney Injury Working Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl*. 2012;2:1-138.
207. Yasuda K, Hayashi M, Murayama M, Yamakita N. Acidosis-Induced Hypochloremic Alkalosis in Diabetic Ketoacidosis Confirmed by The Modified Base Excess Method. *J Clin Endocrinol Metab*. 2016;101:2390-5.
208. Keane S, Gallagher A, Ackroyd S, McShane M, Edge J. Cerebral venous thrombosis during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2002;86:204-6.
209. Ho J MJ, Hill MD, Pacaud D. Pediatric stroke associated with new onset type 1 diabetes mellitus: case reports and review of the literature. *Pediatric diabetes*. 2006;7(2):116-121. *Pediatr Diabetes*. 2006;7(2):116-21.
210. Cooper MR, Turner RA J, Hutaff L, Prichard R. Diabetic ketoacidosis complicated by disseminated intravascular coagulation. *Southern Medical Journal*. 1973;66(6):653-7.
211. Davis J, Surendran T, Thompson S, Corkey C. DKA, CVL and DVT. Increased risk of deep venous thrombosis in children with diabetic ketoacidosis and femoral central venous lines. *Ir Med J*. 2007;100:344.
212. Quigley R, Curran R, Stagl R, Alexander J. Management of massive pulmonary thromboembolism complicating diabetic ketoacidosis. *Ann Thoracic Surg*. 1994;57(5):1322-4.
213. Khanna S, Soumekh B, Bradley J, et al. A case of fatal rhinocerebral mucormycosis with new onset diabetic ketoacidosis. *J Diab Comp*. 1998;12:224-7.
214. Dokmetas H, Canbay E, Yilmaz S, et al. Diabetic ketoacidosis and rhino-orbital mucormycosis. *Diabetes Res Clin Pract*. 2002;57:139-42.
215. Young M. Simultaneous acute cerebral and pulmonary edema complicating diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1995;18:1288-90.
216. Hoffman W, Locksmith J, Burton E, et al. Interstitial pulmonary edema in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *Journal of Diabetes and its Complications*. 1998;12:314-20.
217. Breidbart S, Singer L, St.Louis Y, Saenger P. Adult respiratory distress syndrome in an adolescent with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 1987;111:736-7.
218. Kuppermann N, Park J, Glatter K, Marcin J, Glaser N. Prolonged QTc interval during diabetic ketoacidosis in children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(6):544-9.
219. Perez MM, Medar S, Quigley L, Clark BC. QTc Prolongation in Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis. *J Pediatr*. 2021;228:235-39. doi:10.1016/j.jpeds.2020.08.085.
220. Toomey FB, Chincock RF. Subcutaneous emphysema, pneumomediastinum, and pneumothorax in diabetic ketoacidosis. *Radiology*. 1975;116:543-5.
221. Ersoy B, Polat M, Coşkun S. Diabetic ketoacidosis presenting with pneumomediastinum. *Pediatr Emerg Care*. 2007;23:67.
222. Mercer S, Hanks L, Ashraf A. Rhabdomyolysis in Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis or Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Case Series. *Glob Pediatr Health*. 2016;30(3):2333794X16671391.
223. Dimeglio L, Chaet M, Quigley C, Grosfeld J. Massive ischemic intestinal necrosis at the onset of diabetes mellitus with ketoacidosis in a three-year old girl. *J Pediatr Surg*. 2003;38:1537-9.
224. Slyper A, Wyatt D, Brown C. Clinical and/or biochemical pancreatitis in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr Endocrinol*. 1994;7:261-4.
225. Zeitler P, Haaq A, Rosenbloom A, Glaser N. Hyperglycemic hyperosmolar syndrome in children: Pathophysiologic considerations and suggested guidelines for treatment. *J Pediatr*. 2010;in press
226. Lawrence S, Cummings E, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr*. 2005;146:688-92.
227. Edge J, Hawkins M, Winter D, Dunger D. The risk and outcome of cerebral oedema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child*. 2001;85:16-22.
228. Glaser N, Wootton-Gorges S, Buonocore M, et al. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diab*. 2006;7:75-80.
229. Glaser N, Marcin J, Wootton-Gorges S, et al. Correlation of clinical and biochemical findings with DKA-related cerebral edema in children using magnetic resonance diffusion weighted imaging *J Pediatr*. 2008;153:541-6.
230. Krane E, Rockoff M, Wallman J, Wolfsdorf J. Subclinical brain swelling in children during treatment of diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 1985;312:1147-51.
231. Hoffman W, Steinhart C, El Gammal T, Steele S, Cuadrado A, Morse P. Cranial CT in children and adolescents with diabetic ketoacidosis. *AJNR*. 1988;9:733-39.
232. Sperling M. Cerebral edema in diabetic ketoacidosis: an underestimated complication? *Pediatr Diabetes*. 2006;7(2):73-4.
233. Yuen N, Anderson S, Glaser N, O'Donnell M. Cerebral blood flow and cerebral edema in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2008;57:2588-94.
234. Lam T, Anderson S, Glaser N, O'Donnell M. Bumetanide reduces cerebral edema formation in rats with diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2005;54:510-6.
235. Glaser N, Yuen N, Anderson S, Tancredi D, O'Donnell M. Cerebral metabolic alterations in rats with diabetic ketoacidosis: Effects of treatment with insulin and intravenous fluids and effects of bumetanide. *Diabetes*. 2010;59:702-9.
236. Hoffman W, Burek C, Waller J, Fisher L, Khichi M, Mellick L. Cytokine response to diabetic ketoacidosis and its treatment. *Clin Immunol*. 2003;108:175-81.
237. Hoffman G, Stamatovic S, Andjelkovic A. Inflammatory mediators and blood brain barrier disruption in fatal brain edema of diabetic ketoacidosis. *Brain Res*. 2009;1254:133-48.
238. Glaser N, Little C, Lo W, et al. Treatment with the KCa3.1 inhibitor TRAM-34 during diabetic ketoacidosis reduces inflammatory changes in the brain. *Pediatr Diab*. 2017;18(5):356-66.
239. Woo M, Patterson E, Cepinskas G, Clarson C, Omatsu T, Fraser D. Dynamic regulation of plasma matrix metalloproteinases in human diabetic ketoacidosis. *Pediatr Res*. 2016;79:295-300.
240. Omatsu T, Cepinskas G, Clarson C, et al. CXCL1/CXCL8 (GRO α /IL-8) in human diabetic ketoacidosis plasma facilitates leukocyte recruitment to cerebrovascular endothelium in vitro. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2014;306:E1077-84.
241. Close T, Cepinskas G, Omatsu T, et al. Diabetic ketoacidosis elicits systemic inflammation associated with cerebrovascular endothelial cell dysfunction. *Microcirculation*. 2013;20:534-43.
242. Hoffman W, Casanova M, Cudrici C, et al. Neuroinflammatory response of the choroid plexus epithelium in fatal diabetic ketoacidosis. *Exp Mol Pathol*. 2007;83:65-72.

243. Vavilala MS, Richards TL, Roberts JS, et al. Change in blood-brain barrier permeability during pediatric diabetic ketoacidosis treatment. *Pediatr Crit Care Med.* 2010;11(3):332-8.
244. Rosenbloom A. Intracerebral crises during treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1990;13:22-33.
245. Bello F, Sotos J. Cerebral oedema in diabetic ketoacidosis in children. *Lancet.* 1990;336(8706):64.
246. Mahoney C, Vlcek B, Del Aguila M. Risk factors for developing brain herniation during diabetic ketoacidosis. *Pediatr Neurol.* 1999;21:721-27.
247. Durr J, Hoffman W, Sklar A, El Gammal T, Steinhart C. Correlates of brain edema in uncontrolled IDDM. *Diabetes.* 1992;41:627-32.
248. Durward A, Ferguson LP, Taylor D, Murdoch IA, Tibby SM. The temporal relationship between glucose-corrected serum sodium and neurological status in severe diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child.* Oct 4 2011;96:50-57. doi:adc.2009.170530 [pii]10.1136/adc.2009.170530
249. Bureau M, Begin R, Berthiaume Y, Shapcott D, Khoury K, Gagnon N. Cerebral hypoxia from bicarbonate infusion in diabetic acidosis. *J Pediatr.* 1980;96:968-73.
250. Glasgow A. Devastating cerebral edema in diabetic ketoacidosis before therapy. *Diabetes Care.* 1991;14(1):77-8.
251. Couch R, Acott P, Wong G. Early onset of fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care.* 1991;14:78-9.
252. Deeb L. Development of fatal cerebral edema during outpatient therapy for diabetic ketoacidosis. *Pract Diab.* 1989;6:212-3.
253. Edge J. Cerebral oedema during treatment of diabetic ketoacidosis: are we any nearer finding a cause? *Diabetes Metab Res Rev.* 2000;16:316-24.
254. Muir A, Quisling R, Rosenbloom A. Early diagnosis of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Diabetes.* 2000;49 Suppl.:A92-3.
255. Franklin B, Liu J, Ginsberg-Fellner F. Cerebral edema and ophthalmoplegia reversed by mannitol in a new case of insulin-dependent diabetes mellitus. *Pediatrics.* 1982;69(87-90)
256. Roberts M, Slover R, Chase H. Diabetic ketoacidosis with intracerebral complications. *Pediatr Diabetes.* 2001;2:103-14.
257. Shabbir N, Oberfield SE, Corrales R, Kairam R, Levine LS. Recovery from symptomatic brain swelling in diabetic ketoacidosis. *Clin Pediatr (Phila).* 1992;31(9):570-3.
258. Kamat P, Vats A, Gross M, Checchia P. Use of hypertonic saline for the treatment of altered mental status associated with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med.* 2003;4:239-42.
259. Curtis J, Bohn D, Daneman D. Use of hypertonic saline in the treatment of cerebral edema in diabetic ketoacidosis (DKA). *Pediatr Diabetes.* 2001;2:191-4.
260. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, et al. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr.* Dec 2002;141(6):793-7. doi:10.1067/mpd.2002.128888
261. Soto-Rivera CL, Asaro LA, Agus MS, DeCoursey DD. Suspected Cerebral Edema in Diabetic Ketoacidosis: Is There Still a Role for Head CT in Treatment Decisions? *Pediatr Crit Care Med.* 2017;18(3):207-12.
262. Roe T, Crawford T, Huff K, Costin G, Kaufman F, Nelson M. Brain infarction in children with diabetic ketoacidosis. *J Diabetes and its Complications.* 1996;10(2):100-108.
263. Kanter R, Oliphant M, Zimmermann J, Stuart M. Arterial thrombosis causing cerebral edema in association with diabetic ketoacidosis. *Crit Care Med.* 1987;15:175-6.
264. Price A, Losek J, Jackson B. Hyperglycaemic hyperosmolar syndrome in children: Patient characteristics, diagnostic delays and associated complications. *J Paediatr Child Health.* 2016;52(1):80-4.
265. Kronan K, Normal ME. Renal and Electrolyte Emergencies. In: Fleisher GR LS, ed. *Textbook of Emergency Medicine, 4th Ed.* Lippincott, Williams and Wilkins; 2000.
266. Matz R. Management of the hyperosmolar hyperglycemic syndrome. *Am Family Physician.* 1999;60(5):1468-76.
267. Delaney MF, Zisman A, Kettyle WM. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar nonketotic syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America.* 2000;29(4):683-705.
268. Shima S, Umino S, Kitamura M, Ushijima K, Yatsuga S. Severe Hyponatremia in Combined Diabetic Ketoacidosis and Hyperglycemic Hyperosmolar State: A Case Report of Two Japanese Children. *Cureus.* 2020;12(8):e9672.
269. Mannix R, Tan ML, Wright R, Baskin M. Acute pediatric rhabdomyolysis: causes and rates of renal failure. *Pediatrics.* 2006;118(5):2119-25.
270. Kilbane B, Mehta S, Backeljauw P, Shanley T, Crimmins N. Approach to management of malignant hyperthermia-like syndrome in pediatric diabetes mellitus. *Pediatr Crit Care Med.* 2006;7:169-73.
271. Hollander A, Olney R, Blackett P, Marshall B. Fatal malignant hyperthermia-like syndrome with rhabdomyolysis complicating the presentation of diabetes mellitus in adolescent males. *Pediatrics.* 2003;111:1447-52.
272. Agrawal S, Baird GL, Quintos JB, et al. Pediatric Diabetic Ketoacidosis With Hyperosmolarity: Clinical Characteristics and Outcomes. *Endocr Pract.* 2018;24(8):726-32.
273. Pinhas-Hamiel O, Sperling M. Diabetic ketoacidosis. In: Hochberg Z, ed. *Practical Algorithms in Pediatric Endocrinology, 3rd, revised edition.* Karger; 2017:112-3.
274. Holliday MA, Segar WE. The maintenance need for water in parenteral fluid therapy. *Pediatrics.* 1957;19(5):823-32.
275. Friedman A. Pediatric hydration therapy: historical review and a new approach. *Kidney Int.* 2005;67:380-88.
276. Collier S, Gura K, deLoid L, Dalton M. Parenteral Nutrition. In: Sonnevile K DC, ed. *Manual of Pediatric Nutrition 5th ed.* People's Medical Publishing House-USA; 2014:196-248.