ARTÍCULO ESPECIAL

Documento de posición sobre complicaciones agudas en el niño y adolescente con diabetes mellitus tipo 1: hipoglucemia y cetoacidosis

Position document on acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus: hypoglycemia and ketoacidosis

Olga Ramos^{1*}, Sylvia M. Asenjo-Mardones², Raúl Calzada-León³, Hernán García-Bruce⁴, Matilde García-de Blanco⁵, Mabel Ferraro⁶, Adriana Lema-Izquierdo⁷, Leticia Martínez-Ariza⁸, Clemente Orellana-Sáenz⁹, Mirtha Prieto¹⁰, María I. Rojas-Gabulli¹¹ y Manuel Vera-González¹²

¹Departamento de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina; ²Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad de Concepción, Concepción, Chile; ³Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Pediatría, Ciudad de México, México; ⁴Departamento de Pediatría, Pontificia Universidad Católica, Santiago de Chile, Chile; ⁵Servicio de Endocrinología, Hospital de Niños J. M. de los Ríos, Caracas, Venezuela; ⁶Departamento de Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires, Argentina; ⁷Servicio de Endocrinología Pediátrica, Fundación Cardio-Infantil, Bogotá, Colombia; ⁸Endocrinología Pediátrica, Universidad Metropolitana, Barranquilla, Colombia; ⁹Servicio de Endocrinología, Hospital Metropolitano, Quito, Ecuador; ¹⁰Servicio de Diabetes, Hospital Docente Universitario Pedro Borrás Astorga, La Habana, Cuba; ¹¹Servicio de Endocrinología, Instituto Nacional de Salud del Niño, Lima, Perú; ¹²Centro de Atención al Diabético, Instituto de Nacional de Endocrinología, La Habana, Cuba

RESUMEN

Las complicaciones agudas de la diabetes mellitus tipo 1 en los niños y adolescentes son la hipoglucemia y la cetoacidosis. La primera, la más común, constituye la barrera psicológica más importante del buen control metabólico. El paciente y sus padres se afectan psicoemocionalmente ante estos episodios y, por lo tanto, evitan llevar los valores glucémicos a niveles normales. En la actualidad, la educación y la utilización de sensores continuos de glucemia, los análogos de insulina y los diferentes infusores de insulina han logrado disminuir la frecuencia y gravedad de esta descompensación. A pesar de todos los

ABSTRACT

Acute complications of type 1 diabetes mellitus in children and adolescents are hypoglycemia and ketoacidosis. The first, the most common, constitutes the most important psychological barrier of good metabolic control. The patient and his parents are affected psycho-emotionally by these episodes and, therefore, avoid carrying out glycemic values at normal levels. Currently, the education and use of continuous blood glucose sensors, insulin analogues and different insulin infusers have reduced the frequency and severity of this decompensation. Despite all the efforts made to disseminate knowledge about the signs

Correspondencia:

*Olga Ramos

E-mail: oramos@intramed.net

Fecha de recepción: 01-09-2019

Fecha de aceptación: 18-10-2019

DOI: 10.24875/ALAD.19000396

Disponible en internet: 04-03-2020

Rev ALAD. 2020;10:26-40

esfuerzos realizados para difundir los conocimientos sobre los signos y síntomas de la diabetes mellitus, la prevalencia del diagnóstico de la enfermedad en cetoacidosis es del 20 al 40% de los casos. La morbimortalidad secundaria al tratamiento ha disminuido gracias a la difusión de los diversos protocolos emitidos por las sociedades pediátricas internacionales. Estos responden a la fisiopatología, y las diferencias entre ellos son insignificantes. El protocolo óptimo es el que mejor se adapta a la formación profesional y al medio en que se utiliza. La actitud de los padres y el médico en el tratamiento de estas situaciones es determinante del éxito.

Palabras clave: DM1. Niños y adolescentes. Complicaciones agudas. Hipoglucemia. Cetoacidosis.

and symptoms of diabetes mellitus, the prevalence of the diagnosis of the disease in ketoacidosis is 20% to 40% of cases. The morbidity and mortality secondary to treatment has decreased due to the dissemination of the various protocols issued by international pediatric societies. These are according to the pathophysiology, and the differences between them are insignificant. The optimal protocol is the one that best adapts to professional training and the environment in which it is used. The attitude of parents and the doctor in the treatment of these situations is determinant of success.

Key words: DM1. Children and adolescents. Acute complications. Hypoglycemia. Ketoacidosis.

INTRODUCCIÓN

Estudios realizados sobre la mortalidad de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 muestran que estos tienen un riesgo de muerte 3 a 5 veces mayor que sus pares sin diabetes. La mitad de las muertes se debe a las complicaciones agudas, en particular hipoglucemia y cetoacidosis. Esta última corresponde aproximadamente al 83% de las muertes, y un número importante de estos casos se relaciona con el edema cerebral.

El aumento aparente de la prevalencia de la muerte en el lecho es también preocupante. Algunos de los pacientes con este síndrome tienen antecedentes de frecuentes hipoglucemias, entre los que se incluyen los episodios nocturnos. Se considera que la causa es una disfunción autonómica cardíaca concomitante con la hipoglucemia.

HIPOGLUCEMIA

¿Cuál es la definición de la hipoglucemia?

La hipoglucemia es una alteración metabólica caracterizada por el descenso de la glucemia, acompañada por síntomas clínicos relacionados con la magnitud de dicho valor. Se presenta en el paciente con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2 con tratamiento farmacológico con insulina o sulfonilureas¹.

¿Cómo se clasifica la hipoglucemia?

Existen clasificaciones de acuerdo con los valores y los signos y síntomas clínicos, que sirven como guía. En general, se consideran las clasificaciones de la *American Diabetes Association* (ADA) de 2019, y la de

la *International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes* (ISPAD) de 2018^{2,3}.

- ADA 2019
 - Nivel 1: glucosa < 70 mg/dl (3.9 mmol/l) y glucosa $\geq$ 54 mg/dl (3.0 mmol/l).
 - Nivel 2: glucosa < 54 mg/dl (3.0 mmol/l).
 - Nivel 3: evento severo caracterizado por alteración mental y/o estatus físico que requiere asistencia.
- ISPAD
 1. Alerta clínica de hipoglucemia: $\leq$ 70 mg/dl es un valor que requiere de atención para prevenir la hipoglucemia.
 2. Hipoglucemia clínicamente importante o grave: glucosa $\leq$ 54 mg/dl.
 3. Hipoglucemia grave: situación asociada a trastornos cognitivos, como coma y convulsiones, en la que se requiere ayuda de otra persona para que administre líquidos azucarados, glucagón y otras acciones correctivas.
- También puede clasificarse la hipoglucemia de acuerdo con su intensidad:
 - Leve o moderada. Es aquella que mejora rápidamente con la administración de alimentos azucarados vía oral.
 - Grave. Cuando el paciente presenta alteración de la consciencia o convulsiones y requiere tratamiento parenteral (glucagón o solución glucosada)⁴.

¿CUÁL ES LA PREVALENCIA-INCIDENCIA?

Si bien la incidencia exacta de la hipoglucemia es difícil de confirmar, la forma moderada es común. Es habitual que ocurran uno o dos episodios por semana y que los síntomas se reviertan con rapidez con bebidas azucaradas. Por el contrario, los episodios de hipoglucemia grave no son habituales y requieren de tratamiento urgente con sueros glucosados endovenosos y/o glucagón³.

La hipoglucemia leve o moderada puede ser diurna o nocturna. Esta última es difícil de identificar, por el sueño o por ser asintomática. Generalmente, los niños no se despiertan ni son conscientes de estos episodios. Hasta un 50% de niños y adolescentes tienen niveles bajos de glucemia durante la noche, siendo los niños pequeños los de mayor riesgo por su dificultad para comunicar los síntomas³.

Aunque el nivel bajo de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) es un factor de riesgo para presentar episodios de hipoglucemia grave, esta relación no se observa de la misma manera en la actualidad. El uso de distintos tipos de sensores continuos de glucemia, bombas de infusión continua de insulina con sensor o sin este, análogos de la insulina, etc., han permitido que el paciente presente un control metabólico más estricto, sin episodios de hipoglucemia grave⁵.

¿CUÁL ES LA FISIOPATOLOGÍA?

Los primeros signos y síntomas de la hipoglucemia se deben a la activación del sistema nervioso autónomo (hormonas de contrarregulación: glucagón, adrenalina, cortisol y hormona de crecimiento).

Posteriormente, los signos y síntomas de disfunción neurológica se deben a la privación de glucosa en el cerebro (neuroglucopenia).

La susceptibilidad del cerebro a los efectos adversos de la hipoglucemia grave puede diferir con la edad y el estadio de desarrollo neurológico⁶.

La hipoglucemia nocturna se debe a la disminución de la respuesta de las hormonas de contrarregulación durante el sueño. Frecuentemente, los pacientes no se despiertan aun en presencia de síntomas.

Se denomina hipoglucemia asintomática o sin aviso (*awareness*) al episodio de glucemia igual o menor a 65 mg/dl sin manifestación de signos o síntomas. Está motivada por la deficiente liberación de las hormonas hiperglucemiantes (mecanismos contrarreguladores) y la disminución de la respuesta autonómica³.

¿CUÁL ES LA CLÍNICA DE LOS EPISODIOS DE HIPOGLUCEMIA?

Factores facilitadores y desencadenantes

Los factores facilitadores de la hipoglucemia aguda son la menor edad, la mayor duración de la diabetes, los valores de HbA1c más bajos y recibir a diario una mayor dosis de insulina de lo necesario.

Los factores desencadenantes son múltiples⁷:

- Errores en la aplicación de la insulina (reemplazo de la insulina lenta por la rápida, o error en la dosis).
- Disminución u omisión de los alimentos y postergación o supresión de los horarios de las comidas.
- Ayunos prolongados especialmente en días festivos.
- Actividad física inusual.
- Pretender normoglucemia en lactantes o niños muy pequeños.
- Enfermedad hepática, renal o endocrina, o gastrointestinal asociada con diarrea o vómitos.
- Ingesta excesiva de alcohol.

La hipoglucemia provocada por el exceso de ingesta de alcohol se debe a que este inhibe la gluconeogénesis hepática, y por lo tanto, la liberación de glucosa en la sangre. Esta situación puede estar facilitada especialmente cuando se acompaña de una insuficiente ingesta de carbohidratos. Los síntomas de la hipoglucemia pueden quedar enmascarados por los efectos del alcohol⁸.

Signos y síntomas

Los signos y síntomas adrenérgicos son los siguientes: palpitaciones, taquicardia, temblor, diaforesis, sudoración fría, palidez, hambre, mareos, sensación de hambre, etc.

Los síntomas neuroglucopénicos son cefalea, mareo, confusión, falta de concentración, diplopía, pérdida de memoria, dificultad en la palabra y la marcha, alucinaciones, conducta extraña, disfunción sensorial, letargo, parálisis no sistematizadas, convulsiones y coma, etc. En algunas oportunidades, esta clase de signos y síntomas son confundidos con accidentes neurológicos vasculares, enfermedades infecciosas del sistema nervioso u otros^{4,6}.

En niños de edad preescolar, los signos y síntomas de la neuroglucopenia son más comunes que los autonómicos. Se manifiestan por alteraciones de la conducta, como berrinches, testarudez,

irritabilidad, o por quietud o tendencia al adormecimiento⁹.

Se debe sospechar de la presencia de hipoglucemia cuando el niño despierta con glucemia muy baja, cefalea o ha tenido pesadillas. Asimismo, la realización de ejercicio intenso en las últimas horas de la noche se asocia generalmente con la aparición de la hipoglucemia nocturna^{10,11}.

HIPOGLUCEMIA SIN AVISO O ASINTOMÁTICA

Esta situación está asociada a la mayor frecuencia de episodios de hipoglucemia grave, con convulsiones y coma³.

La disminución o ausencia de los síntomas autonómicos, que precede a la pérdida de los síntomas neuroglucopénicos, provoca que el paciente no detecte rápidamente la hipoglucemia y, por lo tanto, no intente evitarla consumiendo alimentos azucarados⁹.

Los episodios recurrentes de hipoglucemia moderada facilitan la presencia de hipoglucemia asintomática. Esto se debe a que la respuesta de las hormonas de contrarregulación disminuyen de manera paulatina, segregándose con valores de glucemia cada vez menores¹².

El tratamiento de este síndrome consiste en evitar la presencia de valores muy bajos de glucemia por 2 o 3 semanas, hasta que se recupere la acción de las hormonas adrenérgicas¹³.

En la tabla 1 se describen las recomendaciones del control metabólico, la glucemia y los niveles de HbA1c propuestos por el *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE), la ISPAD y la ADA.

TABLA 1. Recomendaciones del control metabólico, la glucemia y la HbA1c

	NICE (HbA1c ≤ 6.5%)	ISPAD (HbA1c < 7%)	ADA (HbA1c < 7.5%)
Ayunas y antes de las comidas	70-126 mg/dl	70-130 mg/dl	90-130 mg/dl
Posprandial	90-162 mg/dl	90-180 mg/dl	
Antes de irse a dormir	70-126 mg/dl	80-140 mg/dl	90-150 mg/dl

NICE: *National Institute for Health and Care Excellence*; ISPAD: *International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes*; ADA: *American Diabetes Association*.

¿CUÁL ES EL TRATAMIENTO DE LOS EPISODIOS DE HIPOGLUCEMIA?

La educación es el pilar más importante de la prevención y el tratamiento.

Tratamiento de la hipoglucemia leve o moderada

El objetivo de este tratamiento es restaurar la glucemia en valores superiores a 100 mg/dl, con el fin de evitar la aparición de hipoglucemia grave.

El tratamiento consiste en la administración rápida y en forma oral de un carbohidrato simple de absorción rápida, como: 125-200 ml de bebidas azucaradas, 2-3 cucharaditas de azúcar, tabletas de glucosa o azúcar (10-20 g) y alimentos ricos en carbohidratos (equivalentes a 15-20 g), que elevarán la glucemia entre 45 y 65 mg/dl. En general, la situación se mejora en 10 a 15 minutos. Si esto no ocurre, puede ser necesario administrar una mayor cantidad de dichos alimentos de acuerdo con la evolución del paciente. A continuación de estos alimentos, se podrá suministrar carbohidratos más complejos: 1 rebanada de pan, 1 banana o manzana, 100 g de yogurt endulzado o 1 vaso de leche

(300 ml). Siempre se debe evaluar la dosis de la insulina basal y tratar de conocer las posibles causas del episodio para evitarlas⁴.

En los niños que utilizan bomba, se debe suspender la actividad de esta inmediatamente y reiniciarla cuando el episodio haya sido superado. Con respecto a la dosis de insulina, es necesario disminuir la dosis horaria basal a la mitad, y se irá aumentando de acuerdo con los valores glucémicos que el paciente vaya presentando. En estos individuos, la pauta del tratamiento es semejante a la de aquellos que tienen un tratamiento con inyecciones de insulina. Es decir, una vez que el paciente se recupera del episodio, se continúa con la alimentación y las actividades habituales casi de inmediato¹⁴.

Tratamiento de la hipoglucemia grave

La hipoglucemia grave siempre se presenta con intolerancia oral, que puede estar acompañada por pérdida de conocimiento, convulsiones y coma. En estos casos, no se deben administrar líquidos azucarados debido al riesgo de broncoaspiración.

En el domicilio, se debe administrar glucagón intramuscular o subcutáneo, cuya presentación es un frasco con 1 mg de glucagón, acompañado de 1 jeringa con 1 ml de agua estéril. Se inyecta 0.5 ml de solución a los menores de 12 años y 1 ml a los mayores de esta edad. Se puede intentar mejorar el cuadro inyectando, vía endovenosa y de manera lenta, una solución de dextrosa en agua al 10% (100 mg/ml) en «bolo». Esto revierte la hipoglucemia más rápido que el glucagón intramuscular o subcutáneo^{4,6}.

Si el cuadro se mantiene, se debe hospitalizar al paciente, y el tratamiento indicado es el suero con

glucosa al 10%, 2-3 ml/kg hasta que la glucemia alcance valores superiores a 150-180 mg/dl y se haya comprobado con seguridad la tolerancia oral. El alta debe ser lo más precoz posible, siempre que el episodio no esté acompañado por enfermedades asociadas que le impidan al paciente mantener el tratamiento correcto en su domicilio³.

Estos episodios obligan a disminuir inmediatamente la dosis de insulina basal (*neutral protamin hagedom insuline* [NPH] o análogos lentos). En ese día, es necesario que el niño permanezca en su domicilio para el control de los niveles de glucemia y su recuperación total.

Si bien no hay que restarle importancia al episodio de hipoglucemia, se debe tratar de evitar magnificar el evento para que no se altere el ritmo diario de la vida del niño y su familia.

¿EN QUÉ CONSISTE LA PREVENCIÓN?

Los padres, profesores y otras personas que estén en contacto con el paciente deben recibir información sobre los síntomas precoces de hipoglucemia y su tratamiento inmediato.

El médico tratante debe ser informado por la familia de la presencia de hipoglucemia, en especial de la forma asintomática, para que decida las modificaciones en el tratamiento.

Es conveniente que los pacientes lleven algún tipo de identificación, especialmente los adolescentes, quienes tienen actividades sociales nocturnas donde casi siempre están presentes las bebidas alcohólicas.

En los casos más inexplicados y frecuentes de hipoglucemia, se sugiere evaluar la presencia de la enfermedad celiaca o la enfermedad de Addison¹⁵.

¿CUÁL ES EL IMPACTO PSICOLÓGICO?

Los episodios de hipoglucemia grave suelen tener consecuencias psicosociales indeseables y conductas compensatorias negativas. Los síntomas de hipoglucemia pueden provocar estrés e inestabilidad emocional en los individuos, lo cual compromete sus actividades académicas, sociales y físicas. Aparece un temor que puede provocar ansiedad, lo cual se asocia con el mal manejo de la diabetes. En la actualidad, el uso de los sensores de glucemia, que permiten conocer rápidamente la cifra aproximada y su tendencia, constituye una ayuda muy importante en la calidad de vida del paciente y su familia¹⁶.

¿QUÉ RECOMENDAR SOBRE LA ACTIVIDAD FÍSICA?

En caso de realizar actividad física, en especial si no es habitual, se debe tener en cuenta la necesidad de la disminución de la insulina, así como la incorporación de hidratos de carbono (HC) de acuerdo con la necesidad. No es conveniente que una persona con diabetes realice deportes en soledad por la posibilidad de presentar un episodio de hipoglucemia. Es aconsejable que dicha actividad se realice siempre en la compañía de una persona que reconozca los síntomas y las medidas de urgencia en caso de hipoglucemia.

¿CUÁL ES LA MORBIMORTALIDAD?

La asociación de la hipoglucemia con la liberación de las catecolaminas fue propuesta como una causa de la muerte en el lecho (*death-in-bed*). Se debería a la prolongación del intervalo QT, secundario a múltiples factores: hipoglucemia aguda, antecedentes de neuropatía autonómica, posibles influencias

genéticas, etc. Los cambios de repolarización cardíaca (hipoglucemia proarritmogénica) podrían llevar a la arritmia ventricular fatal y contribuir a la muerte súbita^{4,17}.

Si bien la hipoglucemia se considera causa de la disfunción cognitiva en niños pequeños, varios autores concuerdan en que la hiperglucemia también puede generar anomalías en la estructura y la función del cerebro. El efecto de la disglucemia (hiperglucemia e hipoglucemia) en el desarrollo del cerebro puede considerarse neurotóxico en los niños en edad preescolar. Esta situación puede provocar dificultades en la memoria espacial y posteriormente aumentar el riesgo de epilepsia¹⁸.

CETOACIDOSIS

¿Cuál es la definición de cetoacidosis?

La cetoacidosis diabética (CAD) es la descompensación metabólica de la diabetes mellitus que se presenta con hiperglucemia, cetonemia, acidosis metabólica, glucosuria y cetonuria, pH < 7.30 y bicarbonato < 15 mmol/l, debido a una deficiencia absoluta o relativa de insulina y que requiere tratamiento de emergencia con insulina y fluidos endovenosos. Resulta de un desequilibrio entre la acción de la insulina y de las hormonas catabólicas^{19,20}.

¿Cuál es la epidemiología?

La cetoacidosis en el niño con diabetes puede presentarse en el inicio de la enfermedad, por el diagnóstico tardío de esta última, o durante el tratamiento, como una descompensación aguda de este. La prevalencia del diagnóstico en este periodo tiene una variación geográfica importante, que se correlaciona de manera inversa con la incidencia de la

enfermedad en esa población. Cuanto mayor es la incidencia, la sociedad está más alertada, y los profesionales mejor entrenados en el diagnóstico precoz de la enfermedad, y viceversa. En Europa y EE.UU., la frecuencia varía entre el 15 y el 70%, siendo más común en menores de 5 años y en familias de escasos recursos^{21,22}.

El riesgo de presentar CAD en pacientes ya diagnosticados guarda una importante relación con la calidad del control metabólico, así como con la implementación de programas efectivos de educación^{23,24}.

¿Cómo es la fisiopatología?

La CAD resulta de un desequilibrio entre la acción de la insulina y de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, catecolaminas, somatotrofina). En efecto, tanto un déficit absoluto de insulina como un exceso de las hormonas catabólicas sin un aumento concomitante de aquella producen un déficit relativo de insulina que lleva a la cetoacidosis.

Las manifestaciones bioquímicas se expresan a nivel del metabolismo de los HC, proteínas, lípidos, agua y electrolitos.

HIDRATOS DE CARBONO

La hiperglucemia se produce por mecanismos activados por el déficit de insulina y el aumento de las hormonas de contrarregulación debido a la disminución de la relación insulina/hormonas de contrarregulación. En las alteraciones de este metabolismo participan las alteraciones en la gluconeogénesis, la glucogenólisis y la utilización periférica de la glucosa en los tejidos sensibles a la insulina, principalmente el músculo y el tejido adiposo.

La hiperglucemia determina el aumento de la presión osmótica del compartimiento extracelular, que favorece la difusión del agua de las células al espacio extracelular, lo cual lleva a una deshidratación intracelular y la dilución de los restantes componentes del espacio extracelular, principalmente del sodio.

El aumento de la glucemia por encima del umbral renal (170-180 mg/dl) determina la aparición de glucosa en la orina en cantidades crecientes, arrastrando agua y electrolitos, en particular sodio y potasio. La poliuria osmótica, junto con los vómitos y la polipnea, llevan al niño a la deshidratación. En pacientes en los cuales la descompensación metabólica es de larga evolución y presentan desnutrición grave con pérdida de masa muscular, se puede encontrar cetoacidosis grave con valores de glucemia relativamente bajos (< 200 mg/dl). Esto se debe a la depleción de los depósitos de glucógeno y agotamiento de los mecanismos de neoglucogénesis.

PROTEÍNAS

La disminución de la relación insulina/hormonas de contrarregulación determina la pérdida de la capacidad de utilización de los HC como fuente de energía, y el aumento del catabolismo proteico que se expresa como balance negativo de nitrógeno. La consecuencia inmediata es una disminución de la masa muscular con pérdida de peso corporal y un aporte aumentado de sustrato para la gluconeogénesis. El aumento de producción de urea, independientemente del acumulado por la alteración de la función renal, es un índice del catabolismo proteico y es un elemento que contribuye junto con la salida de potasio, fósforo y magnesio del espacio intracelular al extracelular, al aumento de la osmolaridad plasmática y urinaria, favoreciendo la diuresis osmótica.

LÍPIDOS

El mismo desequilibrio hormonal insulina/hormonas de contrarregulación produce en la célula del tejido adiposo una disminución de la lipogénesis y un aumento de la lipólisis. Este último fenómeno responde a la acción de la lipasa hormonosensible. La movilización de los ácidos grasos es inducida por la deficiencia de insulina, mientras que la β -oxidación es secundaria al aumento de la relación glucagón/insulina. Los ácidos grasos libres producidos en exceso, pasan al hígado, donde por medio de la elevación de los niveles de carnitina, estimulan la vía β -oxidativa, aumentando la producción de cuerpos cetónicos. Los cuerpos cetónicos en exceso liberados por el hígado no pueden ser metabolizados por el tejido muscular, acumulándose en la sangre. El resultado final es una acidosis metabólica en la cual los ácidos orgánicos que predominan son el β -hidroxibutírico y el acetoacético. Estos ácidos orgánicos fuertes reaccionan con los *buffers* de la sangre, formando las sales sódicas respectivas (β -hidroxibutirato de sodio y acetoacetato de sodio), con disminución del bicarbonato plasmático. Frente a estos desequilibrios, el organismo pone en juego mecanismos compensatorios: renales (caída del pH urinario, aumento de la acidez titulable, producción de amoniaco), respiratorios (hiperpnea, descenso de la presión parcial de dióxido de carbono [pCO_2]) y metabólicos (aumento de sustancias amortiguadoras). Cuando estos mecanismos fallan, sobreviene la acidosis metabólica, con caída de pH arterial, que unida a la deshidratación, conduce al *shock* y a la muerte si no se realiza el tratamiento adecuado.

LÍQUIDOS Y ELECTROLITOS

La depleción del volumen extracelular y la deshidratación celular son la consecuencia del

aumento de la osmolaridad plasmática, la diuresis osmótica y la hiperpnea. Esta situación se agrava por vómitos.

POTASIO

Siempre existe un déficit marcado de potasio corporal total. El potasio plasmático suele estar normal o elevado debido a la acidosis metabólica, el déficit de insulina (que impide la incorporación del potasio a la célula) y la caída de la filtración glomerular si la deshidratación es muy severa.

Los mecanismos que conducen a la depleción de potasio son los siguientes: a) catabolismo proteico (1 g de nitrógeno libera 3 mEq de potasio); b) glucogenólisis, que conduce a la depleción de los depósitos de glucógeno (3 g de glucógeno se depositan con 1 mEq de potasio); c) paso de potasio del espacio intracelular al extracelular, y d) pérdidas urinarias del ion aumentadas por diuresis osmótica, que se agravan por el hiperaldosteronismo secundario en caso de depleción de sodio y agua.

Las pérdidas promedio son de 5 a 10 mEq/l, por lo tanto, siempre ocurre kalocitopenia, aunque haya hiperpotasemia, incluso con valores de 6 mEq/l o superiores.

FÓSFORO

Al igual que el potasio plasmático, la concentración del fósforo plasmático antes de iniciar el tratamiento suele ser normal o elevada, pese a que las reservas celulares están disminuidas.

SODIO

La concentración del sodio en el plasma suele estar baja, pese a que existe mayor pérdida de agua libre que de sodio. La redistribución del agua contribuye a esta hiponatremia dilucional (recordar que cada 100 mg de aumento de glucemia disminuye el sodio sérico en 1.6 mEq/l) situación que se acentúa cuando existe hipertrigliceridemia.

En relación a las pérdidas de sodio, recordar que las pérdidas de agua exceden a las de sodio. El sodio se encuentra hemodiluido secundariamente a la hiperglucemia y las pérdidas promedio son de 7 a 10 mEq/l.

CAUSAS PRECIPITANTES

La CAD puede presentarse siguiendo la historia natural de la enfermedad en un niño que no ha sido diagnosticado o en un paciente con diagnóstico previo. En este último caso, las causas más frecuentes corresponden a la omisión de insulina, particularmente en los adolescentes, la dosis inadecuada por monitoreo insuficientes, estrés emocional y presencia de infecciones.

DIAGNÓSTICO: CLÍNICA Y EL LABORATORIO²²

La sintomatología que presenta el enfermo está relacionada con su trastorno metabólico. El paciente se presenta clínicamente deshidratado y con tendencia al *shock*, incluso en niños mayores. Puede aparecer rubicundez facial, aliento cetónico, respiración de Kussmaul, dolor abdominal y en la zona lumbar.

El compromiso del sensorio puede presentarse en cualquiera de estas etapas. Puede observarse irritabilidad (especialmente en el lactante), letargo o sensorio alternante. Se ha descrito que todos los pacientes al momento de comienzo del tratamiento de la cetoacidosis presentan cierto grado de edema cerebral. Es importante destacar que cuando la acidosis es muy severa, la respiración puede ser superficial y lenta, apareciendo recién la típica respiración de Kussmaul luego de iniciado el tratamiento.

Los errores diagnósticos más frecuentes son: abdomen agudo quirúrgico, bronquitis espasmódica, neumonía, infección de vías urinarias y meningitis o encefalitis, este último en particular en niños pequeños.

El laboratorio de diagnóstico incluye glucemia, estado ácido base y glucosuria y cetonuria o cetonemia (con tirillas reactivas y método bioquímico). El estudio se completará con: ionograma (potasio, sodio, cloro), fósforo, hematocrito y urea. Durante la internación se repetirá hematocrito y urea a las 24 horas; estado ácido base a las 2, 6 y 24 horas; ionograma y glucemia de laboratorio a las 2, 6 y 24 horas. Todos estos exámenes se hacen simultáneamente para poder calcular el valor corregido del Na.

En una plantilla diseñada para tal fin, se consignarán: signos vitales cada hora hasta la desaparición de los signos clínicos de acidosis y luego cada 4 horas, hasta completar las primeras 24 horas; peso corporal; balance horario de ingresos y egresos, se calculará el balance parcial (cada hora) y total (cada 4 horas), y la diuresis horaria. Controles de glucemia, glucosuria y cetonuria horarias hasta la recuperación ($\text{pH} \geq 7.30$ y bicarbonato ≥ 15), luego cada 4 horas hasta completar las primeras 24 horas. Las tirillas utilizadas para la glucemia deberán ser leídas en un reflectómetro, en su ausencia es recomendable realizar cada 2 a 4 horas glucemias por laboratorio.

¿CÓMO SE REALIZA EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS?

Primer día

El tratamiento de la CAD comprende el aporte hidroelectrolítico y el tratamiento insulínico. La insulina no debe retrasarse más de una o dos horas del inicio del tratamiento de hidratación, ya que es la única opción para frenar efectivamente la cetogénesis. La insulina debe estar acompañada de líquidos con glucosa y electrolitos para evitar el descenso brusco de la glucemia y la hipopotasemia.

TERAPÉUTICA HIDROELECTROLÍTICA

El aporte hídrico se indica a 4,000 ml/m², en el que se incluyen el déficit previo y las pérdidas concurrentes.

En el protocolo de las guías de la ISPAD, se considera el cálculo de las pérdidas previas y el mantenimiento de agua y electrolitos de acuerdo con el peso corporal, y se utiliza solución salina normal durante las 4 a 6 horas iniciales (Tabla 2)¹⁹.

Respecto del mismo tema, se describe en la tabla 3 un protocolo de hidratación sugerido, que responde a la fisiopatología de la cetoacidosis y es similar al propuesto por la ISPAD²⁵.

Hay que tener en cuenta que se debe utilizar la norma o el criterio que conozcamos y aplicarlo. En nuestra experiencia, la mayor parte de los pacientes que se complican son aquellos que no recibieron un tratamiento según la norma. Se deben respetar los tiempos de aplicación, los volúmenes de agua y electrolitos y las dosis de insulina. Fundamentalmente,

TABLA 2. Pérdidas de líquido y electrolitos en niños con CAD y volúmenes de mantenimiento según la ISPAD

	Pérdidas/kg	Mantenimiento/kg	Volúmenes de mantenimiento/kg/24 h
Agua	30-100 ml	≤ 10 kg 11-20 kg > 20 kg	100 ml/kg/24 h 1,000 ml + 50 ml/kg/24 h 1,500 ml + 20 ml/kg/24 h
Sodio	5-13 mmol		2-4 mmol
Potasio	3-6 mmol		2-3 mmol
Cloro	3-9 mmol		2-3 mmol
Fosfato	0.25-2.5 mmol		1-2 mmol

CAD: cetoacidosis diabética; ISPAD: International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes.

se debe estar cerca del paciente, monitorearlo, evitar y controlar el error, y responder a la fisiopatología de la afección²⁵.

INSULINOTERAPIA

La insulina que utilizar es la insulina de acción rápida, corriente a análogo rápido.

La vía de administración es endovenosa continua, subcutánea o intramuscular. En nuestra experiencia la administración subcutánea es segura y efectiva siempre que la inyección se realice en el abdomen²⁶.

Cada grupo de trabajo utilizará la vía de administración con la que se sienta seguro y tenga experiencia.

La dosis inicial de insulina es²⁵:

- Con glucemia ≥ 300 mg/dl, 0.2 U/kg.
- Con glucemia < 300 mg/dl, 0.1 U/kg.

TABLA 3. Terapéutica hidroelectrolítica de la cetoacidosis diabética

		Volumen	Composición	Preparación	Indicación
Expansión	– pH < 7.00	10 a 20 ml/kg	$\frac{1}{2}$ CO ₃ H 1/6 M + $\frac{1}{2}$ SF		– Clínica de <i>shock</i> – pH < 7.20
	– pH 7.01-7.19		SF		
Hidratación primer día (total: 4000 ml/m ² /día)	– Primeras 6 horas	2,000 ml/m ²	Solución estándar n.º 1: – ClNa: 70 mEq/l, flujo (Ø): 0.77 mEq/kg/h – ClK: 30 mEq/l, Ø 0.33 mEq/kg/h – Glucosa: 1.9 g, Ø 3.5 mg/kg/min	Para 500 ml: – Agua destilada: 380 ml – Glucosa al 10%: 95 ml – ClNa 20%: 10 ml – ClK 1M: 15 ml	Objetivo de la hidratación en las primeras 6 horas: recuperar del 3 al 5% del peso corporal (30-50% del déficit previo)
			Solución alternativa a la estándar n.º 1	– SF: 250 ml – Solución de dextrosa al 5%: 250 ml – ClK 1 M: 15 ml	
	– Restantes 18 horas	2,000 ml/m ²	Solución estándar n.º 2: – ClNa: 70 mEq/l, Ø 0.25 mEq/kg/h – ClK: 40 mEq/l, Ø 0.15 mEq/kg/h – Solución dextrosa 5%: Ø 3,25 mg/kg/min	Para 500 ml: – Solución de dextrosa al 5%: 480 ml – ClNa 20%: 10.3 ml – ClK 1 M: 20 ml	Completar la hidratación
			Solución alternativa a la estándar n.º 2	– Solución de dextrosa al 5%: 250 ml – SF: 250 ml – ClK 1M: 20 ml	

SF: solución fisiológica; ClNa: cloruro de sodio; ClK: cloruro de potasio.

CONTROL Y CORRECCIONES HORARIAS

Se continuará con dosis horarias de 0.1 U/kg hasta alcanzar las condiciones clínicas y de laboratorio para pasar a control cada 4 horas (Tabla 4). El descenso esperado de la glucemia es del 10% por hora. Si este no se produce en 2 horas sucesivas, se duplicará la dosis a 0.2 U/kg/h hasta lograrlo. Si la glucemia desciende rápidamente (más del 20% horario), se disminuirá la dosis de insulina horaria a 0.05 U/kg/h, manteniendo un flujo de glucosa de al menos 3.5 mg/kg/min. Si a pesar de un descenso satisfactorio de la glucemia persiste la acidosis (pH < 7.30) y/o no disminuye la cetonuria, se debe aumentar el flujo de glucosa. Si bien la insulina es suficiente, no alcanza para frenar la lipólisis, por lo cual se debe llevar el flujo a 5 mg/kg/min o más.

En pacientes con gran deterioro nutricional, puede ser necesario hasta un flujo de glucosa de 7 mg/kg/min.

CONDICIONES PARA PASAR A CONTROL CADA 4 HORAS²⁵

Las condiciones para pasar a control e insulino-terapia cada 4 horas son:

- Paciente clínicamente estable (sin signos de acidosis o deshidratación, buen estado general).
- pH ≥ 7.30 y/o bicarbonato plasmático ≥ 15 mmol/l.
- Glucemia de 250 mg/dl o menos.

TABLA 4. Insulinoterapia cada 4 horas de acuerdo con la glucemia

Glucemia (mg/dl)	Dosis (U/kg/h)
< 120	Colación y control en 1 hora
120 a 160	0.08
160 a 200	0.10
200 a 250	0.125
250 a 300	0.15
> 300	0.20
Glucosuria y cetonuria	0.25

Tratamiento del segundo día

Una vez completadas las primeras 24 horas de tratamiento y siempre que la evolución del paciente haya sido favorable (buena tolerancia oral, buen apetito, bien hidratado, bien conectado, sensación de bienestar), se pasará al esquema del segundo día.

TERAPÉUTICA HIDROELECTROLÍTICA

La terapia hidroelectrolítica es similar al primer día, con suero endovenoso con cloruro de sodio 50-70 mEq/l, potasio 40 mEq/l y glucosa 5-12.5%¹⁹.

INSULINOTERAPIA

Consiste en el mismo esquema insulinoterápico del primer día, administrado cada 4 horas (Tabla 4).

ALIMENTACIÓN

En este segundo día, se debe iniciar la hidratación vía oral, mediante la administración de líquidos (jugo de naranja, infusiones, leche y caldo), con el agregado de algunos alimentos con HC de lenta

absorción (p. ej., fideos, arroz, galletitas, pan). De acuerdo con el volumen que el niño ingiera, se podrá disminuir la hidratación endovenosa a un tercio del volumen aplicado en el primer día²⁵.

Tercer día

Al finalizar el segundo día, el niño en general presenta correcta tolerancia oral y puede ser medicado con insulina de acción prolongada, con dosis de insulina rápida preprandial y alimentación habitual¹⁹.

¿CUÁLES SON LAS COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO?

Edema cerebral

El edema cerebral clínico aparece de manera brusca e impredecible en pacientes conscientes durante el tratamiento de la CAD. Es una complicación poco frecuente y de mal pronóstico, que compromete con mayor frecuencia a niños.

En cuanto a la etiología del edema cerebral, se han postulado diversos mecanismos fisiopatológicos que incluyen la hipoxia, la disminución de la osmolaridad plasmática y la acumulación de osmoles idiógenos intracelulares, y el efecto directo de la insulina sobre la membrana plasmática, entre otros²⁷.

Trabajos recientes de Nicole Glasser que evaluaron la distribución del flujo sanguíneo cerebral durante episodios de CAD muestran una disminución de dicho flujo en tronco encefálico, corteza occipital y médula, y aumento en corteza frontal, ganglios basales, tálamo e hipocampo, lo que sugiere edema vasogénico en algunas regiones y edema citotóxico (isquémico) en otras áreas, por lo que la fisiopatología de la afección puede ser combinada²⁸.

Los factores asociados a su aparición y progresión pueden ser los siguientes:

- Relacionados con la situación del paciente: edad menor de 5 años, inicio, largo tiempo de evolución sin tratamiento adecuado; hipocapnia grave, urea elevada y acidosis grave.
- Relacionados con el tratamiento: volumen de líquidos administrados, velocidad de infusión, uso de soluciones hipotónicas o bicarbonato, dosis y formas de administración de insulina.
- Relacionados con la respuesta al tratamiento: descenso brusco de la glucemia, imposibilidad de elevar la natremia y de corregir la acidosis.

ORIENTACIÓN DIAGNÓSTICA

- Criterios menores: como vómitos, cefalea, letargo, presión diastólica > 90 mmHg y edad < 5 años.
- Criterios mayores: fluctuación o alteración del nivel de consciencia, desaceleración del ritmo cardíaco, incontinencia en niños mayores.
- Combinación: dos criterios mayores o uno mayor y dos menores tienen una sensibilidad del 92% y una falsa positividad del 4%.

La tomografía computarizada es innecesaria para el diagnóstico y puede retrasar o confundir la adecuada conducta terapéutica. El diagnóstico de edema cerebral es clínico.

Es necesario iniciar el tratamiento ante la sospecha de edema:

- Elevar la cabecera de la cama.
- Reducir la velocidad de la infusión en un 50%.
- Manitol a 0.25-1 g/kg endovenoso en 20 minutos y repetir si no hay respuesta a los 30 minutos.

- Solución salina al 3%: 5-10 ml/kg a pasar en 30 minutos.
- De ser necesario, intubación sin hiperventilación con la cabeza hacia arriba.

Otras complicaciones²⁹

- Hipoglucemia: puede evitarse manteniendo un flujo adecuado de glucosa. En niños pequeños en los que la sensibilidad a la insulina es mayor puede ser necesario disminuir la dosis de insulina (sin suspenderla) o aumentar el flujo de glucosa.
- Hipopotasemia: el déficit total de potasio en el paciente en cetoacidosis grave o coma diabético es muy importante, por lo que se recomienda la administración de potasio inmediatamente finalizada la expansión.
- Si la potasemia real es baja, se puede administrar potasio a 20 mEq/l durante la expansión, con una concentración máxima de 0.5 mEq/kg/hora. Si con un flujo adecuado la hipopotasemia se mantiene, se debe disminuir momentáneamente el aporte de insulina. Si hay dudas es recomendable la valoración electrocardiográfica: la prolongación del PR, la onda T plana, la depresión del ST y la aparente prolongación del QT son signos de hipopotasemia, y por el contrario las ondas T altas y picudas con acortamiento del QT signos de hiperpotasemia.
- Hipofosfatemia: si bien no hay acuerdo en cuanto a que la suplementación de fósforo sea beneficiosa en el tratamiento de la CAD, un fósforo en sangre menor de 1 mg/dl debe ser corregido. Si se asocia a depleción crónica de fosfato, puede asociarse a complicaciones graves como trombocitopenia, falla cardíaca o rabdomiólisis. De ser necesario, el aporte puede realizarse utilizando fosfato de potasio en reemplazo parcial de la solución de cloruro de potasio.

- Alcalosis: es una complicación actualmente menos frecuente, teniendo en cuenta el uso más racional del bicarbonato.
- Acidosis hiperclorémica: las pérdidas urinarias de sodio y potasio en forma de sales de cetonas pueden dar lugar a un exceso de retención de cloro, de forma que la acidosis hiperclorémica se superpone a la acidosis con aumento del *anion gap*.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos al Dr. José Agustín Mesa Pérez por haber estimulado al Grupo de Estudio Latinoamericano sobre Diabetes en el Niño y Adolescente (GELADNA) para realizar la presentación de este documento, y al Dr. Carlos Aguilar Salinas por su asesoramiento editorial.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2017. Abridged for Primary Care Providers. Clin Diabetes. 2017;35:5-26.
2. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2017;40(Suppl.1):S48-56.
3. Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2018;19(Suppl.27):178-92.
4. Andrés ME. Hipoglucemia. En: Ramos O, Ferraro M, editores. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Journal; 2015. pp.121-127.
5. Haynes A, Hermann JM, Miller KM, Hofer SE, Jones TW, Beck RW, et al. Severe hypoglycemia rates are not associated with HbA_{1c}: a cross-sectional analysis of 3 contemporary pediatric diabetes registry databases. Pediatr Diabetes. 2017;18:643-50.
6. Jones TW, Boulware SD, Kraemer DT, Caprio S, Sherwin RS, Tamborlane WV. Independent effects of youth and poor diabetes control on responses to hypoglycemia in children. Diabetes. 1991;40:358-63.
7. American Diabetes Association. Section 6: Glycemic Targets. Hypoglycemia. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care. 2015;38(Suppl.1):S33-40.
8. Turner BC, Jenkins E, Kerr D, Sherwin RS, Cavan DA. The effect of evening alcohol consumption on next-morning glucose control in type 1 diabetes. Diabetes Care. 2001;24:1888-93.
9. Tupola S, Rajantie J. Documented symptomatic hypoglycaemia in children and adolescents using multiple daily insulin injection therapy. Diabet Med. 1998;15:492-6.
10. Clarke W, Jones T, Rewers A, Dunger D, Klingensmith GJ. Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. Pediatr Diabetes. 2008;9:165-74.
11. Buckingham B, Wilson DM, Lecher T, Hanas R, Kaiserman K, Cameron F. Duration of nocturnal hypoglycemia before seizures. Diabetes Care. 2008;31:2110-2.
12. Heller SR, Cryer PE. Reduced neuroendocrine and symptomatic responses to subsequent hypoglycemia after 1 episode of hypoglycemia in nondiabetic humans. Diabetes. 1991;40:223-6.
13. Cranston I, Lomas J, Maran A, Macdonald I, Amiel SA. Restoration of hypoglycaemia awareness in patients with long-duration insulin-dependent diabetes. Lancet. 1994;344:283-7.
14. Ly TT, Nicholas JA, Retterath A, Lim EM, Davis EA, Jones TW. Effect of sensor-augmented insulin pump therapy and automated insulin suspension vs standard insulin pump therapy on hypoglycemia in patients with type 1 diabetes: a randomized clinical trial. JAMA. 2013;310:1240-7.
15. Phornphutkul C, Boney CM, Gruppuso PA. A novel presentation of Addison disease: hypoglycemia unawareness in an adolescent with insulin-dependent diabetes mellitus. J Pediatr. 1998;132:882-4.
16. Boileau P, Aboumrab B, Bougneres P. Recurrent comas due to secret self-administration of insulin in adolescents with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2006;29:430-1.
17. Novodvorsky P, Bernjak A, Chow E, Iqbal A, Sellors L, Williams S, et al. Diurnal differences in risk of cardiac arrhythmias during spontaneous hypoglycemia in young people with type 1 diabetes. Diabetes Care. 2017;40:655-62.
18. Schoenle EJ, Schoenle D, Molinari L, Largo RH. Impaired intellectual development in children with type 1 diabetes: association with HbA_{1c}, age at diagnosis and sex. Diabetologia. 2002;45:108-14.
19. Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018. Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. Pediatr Diabetes. 2018;19(Suppl.27):155-77.
20. International Diabetes Federation/International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes. Management of diabetic ketoacidosis. En: IDF/ISPAD. Pocketbook for management of diabetes in childhood and adolescence in under-resourced countries. IDF/ISPAD;2014. pp. 10-20.
21. Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, et al; SEARCH for Diabetes in Youth Study Group. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The SEARCH for Diabetes in Youth Study. Pediatrics. 2014;133:e938.
22. Dunger D, Sperling M, Acerini C, Bohn DJ, Daneman D, Danne TPA, et al. European Society for Pediatric Endocrinology. Consensus Statement on Ketoacidosis in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004;113(2):133-40.
23. Elding Larsson H, Vehik K, Bell R, Dabelea D, Dolan L, Pihoker C, et al; TEDDY Study Group; SEARCH Study Group; Swediabkids Study Group; DPV Study Group; Finnish Diabetes Registry Study Group. Reduced prevalence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of type 1 diabetes in young children participating in longitudinal follow-up. Diabetes Care. 2011;34:2347-52.
24. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, Foster NC, Kapellen TM, Allgrove J, et al; National Paediatric Diabetes Audit and the Royal College of Paediatrics and Child Health, the DPV Initiative, and the T1D Exchange Clinic Network. 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.
25. Ramos O, Ferraro M. Ketoacidosis diabética. En: Ramos O, Ferraro M, editores. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. Buenos Aires, Argentina: Ediciones Journal; 2015. pp.128-136.
26. Della Mann T, Steinmetz L, Campos P, Farhat S, Schvartsman C, Kuperman H, et al. Subcutaneous use of fast acting analog: an alternative treatment for pediatric patients with ketoacidosis. Diabetes Care. 2005;28(8):1856-61.
27. Glaser NS. Regional brain water content and distribution during diabetic ketoacidosis. J Pediatr. 2017;180:170-6.
28. Glaser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved? Pediatr Diabetes. 2009;10:534-41.
29. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society. Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. Pediatrics. 2004;113(2):e133-40.