

## Cetoacidosis diabética: revisión de literatura.

### Diabetic ketoacidosis: literature review.

Gerardo Villalobos Zúñiga<sup>1</sup>, María Jesús Solano Guillén<sup>2</sup>, Ana Victoria Vargas Cruz<sup>3</sup>

1, 2 y 3 Médico General, Caja Costarricense del Seguro Social, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Gerardo Villalobos Zúñiga gera\_49s@hotmail.com

## RESUMEN

La diabetes mellitus es una enfermedad que afecta a millones de personas hoy en día y presenta una gama de complicaciones, tanto crónicas como agudas. Una de las más importantes, debido a la severidad del cuadro y complejidad del tratamiento, es la cetoacidosis diabética (CAD). Dicho cuadro se puede llegar a dar tanto en pacientes conocidos diabéticos, como en pacientes que debutan con su enfermedad mediante una CAD; frecuentemente originada por un factor desencadenante. Estos factores originan un desbalance en los requerimientos metabólicos, ocasionando un trastorno hormonal donde se presenta una severa deficiencia de insulina y un aumento de las hormonas contrareguladoras de la insulina.

Criterios de la ADA para CAD: 1) Glicemia mayor a 250 mg/dl, 2) Acidosis metabólica con  $<7.3$ , 3) Bicarbonato  $<18$  mmol/L y 4) Brecha aniónica  $> 10$ . Esta condición, presente predominantemente en casos de diabetes mellitus tipo 1, se caracteriza por alteraciones tanto metabólicas como electrolíticas, las cuales pueden llegar a desencadenar un fallo multiorgánico consecuente o incluso la muerte. Es, por lo tanto, de máxima importancia iniciar un tratamiento lo más eficaz y eficiente posible, basado en hidratación, disminución de la glicemia mediante la administración de insulina y corrección del resto de alteraciones metabólicas.

**Palabras clave:** cetoacidosis diabética, hiperglucemia, diabetes mellitus.

## ABSTRACT

Diabetes mellitus is a disease that affects millions of people today and presents a range of complications, both chronic and acute. One of the most important, due to the severity of the condition and the complexity of the treatment, is diabetic ketoacidosis (DKA). This picture can occur both in known diabetic patients, and in patients who debut with their disease through a DKA; frequently caused by a triggering factor. These factors cause an imbalance in metabolic requirements, causing a hormonal disorder where there is a severe insulin deficiency and an increase in insulin counterregulatory hormones.

ADA criteria for DKA: 1) Glycemia greater than 250 mg/dl, 2) Metabolic acidosis with  $<7.3$ , 3) Bicarbonate  $<18$  mmol/L and 4) Anion gap  $> 10$ . This condition, predominantly present in cases of diabetes mellitus type 1, is characterized by both metabolic and electrolytic alterations, which can lead to a consequent multi-organ failure or even death. It is, therefore, of the utmost importance to start a treatment that is as effective

### Cómo citar:

Villalobos Zúñiga, G., Solano Guillén, M. J., & Vargas Cruz, A. V. Cetoacidosis diabética: revisión de literatura. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 7(2). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v7i2.501>

**Recibido:** 05/May/2022

**Aceptado:** 07/Jun/2023

**Publicado:** 15/Jun/2023



and efficient as possible, based on hydration, lowering blood glucose through the administration of insulin and correcting the rest of the metabolic alterations.

**Keywords:** diabetic ketoacidosis, hyperglycemia, diabetes mellitus.

## INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica considerada una pandemia con afectación de millones de personas, que produce un gran impacto socioeconómico y una carga abrumadora en los sistemas de salud a nivel mundial, por la enorme afectación en los distintos sistemas orgánicos que se observan en los pacientes que padecen de ella y en el sistema sanitario (1). Dentro de su evolución natural, la DM cursa con complicaciones propiamente crónicas como condiciones que se presentan ante un deterioro agudo de esta y una de las más importantes debido a su severidad y posible desenlace fatal se encuentra la cetoacidosis diabética (CAD).

La CAD es una condición aguda consecuente a un desbalance metabólico en el paciente diabético, caracterizada por una deficiencia absoluta o relativa de insulina con aumento simultáneo en las hormonas contrarreguladoras (2). Fue descrita por Derescheld en 1886 (2). La CAD se presenta mayoritariamente en la DM tipo 1, siendo una causa frecuente de hospitalización y la primera causa de muerte en los pacientes diabéticos en la edad pediátrica. El edema cerebral es la complicación más grave en la CAD con una prevalencia mundial que varía entre 0.3% a 1% de los casos. El 95% de los casos de edema cerebral se presenta en diabéticos menores de 20 años (3).

## METODOLOGÍA

Se realizó una revisión bibliográfica con artículos publicados desde el 2006 hasta el 2023. Se seleccionaron de bases de datos de Elsevier, Scielo y New England Journal of Medicine. Se utilizaron palabras de búsqueda como “Cetoacidosis diabética,” “hiperglicemia”, “emergencias diabéticas” y “diabetes mellitus”. Se seleccionó un total del libro de texto y 14 artículos tanto de revisión como experimentales, tanto en idioma español e inglés.

## Epidemiología

Aunque en la historia se ha mencionado la CAD como una complicación propia de la DM tipo 1, también se ha documentado dicha condición en pacientes que carecen de manifestaciones inmunitarias de la DM tipo 1 como lo son DM tipo 2, MODY y diabetes atípica (1, 2, 4). La incidencia anual, según estudios en Estados Unidos, está calculada en un rango de 4,6 a 8 episodios cada 1000 pacientes que padecen de DM tipo 1 (2, 5, 6), mientras que mucho menor es la cifra en aquellos individuos con DM tipo 2 la cual se estima en 0,32 a 2,0 casos por cada 1000 pacientes al año (5). En otros países desarrollados como Inglaterra se ha calculado que más de un 11% de los pacientes con DM tipo 1 tuvieron un episodio de CAD entre el 2004 y el 2009; sin embargo, la mortalidad se mantiene baja con un aproximado de un 2% (6).

La aparición de la CAD como manifestación de un debut diabético se comporta inversamente proporcional a la incidencia de DM1, esto debido a que en regiones con menor incidencia de la patología diabética poseen menor concienciación y, por ende, un diagnóstico más tardío (3).

Por otro lado, en niños con DM1 ya conocida presentan un riesgo de desarrollar CAD, el cual se sitúa entre 1% y 10% por paciente y año (3), tomando en cuenta además que dicho cuadro es la causa más común de hospitalización en niños con este tipo de diabetes (7). Dentro de este grupo, cabe resaltar que se ha documentado como principal factor precipitante para desarrollar CAD, la omisión del tratamiento insulínico (3).

En Costa Rica, la prevalencia de Diabetes Mellitus en adultos es de 10% según el Atlas de Diabetes 2021 de la IDF (Federación Internacional de Diabetes). Un estudio en Costa Rica finalizado en 2011 demostró que, de los casos nuevos de diabetes en menores de 15 años, el 82% fueron DM tipo 1 y el 13% DM2 (8).

## Fisiopatología

En el paciente diabético uno de los factores de mayor contribución para la instauración de la CAD es la relación insulina/glucagón, la cual en la mayor parte de ellos se va a encontrar disminuida, con mayor afectación en dicha relación en el periodo postprandial (8). Aunque se ha determinado la hiperglucagonemia como un eje principal en la fisiopatología de la DM, dicho factor deja de adquirir dicha influencia en el desarrollo de la CAD y se convierte la hipoinsulinemia en el principal agente predisponente para dicho cuadro (8). Dicho modelo se ajusta con la evolución de DM tipo 1, sin embargo, en ciertos casos de DM tipo 2 en etapas tempranas desarrollan CAD aún sin insulinopenia. Estos casos se les conoce como DM tipo 2 con tendencia a la cetosis, la cual es más común encontrarla en personas afroamericanas obesas (8).

Debido a la disminución de insulina y aumento de hormonas contrarreguladoras, por medio de la activación de la lipasa, se estimula la producción de triglicéridos y ácidos grasos libres los cuales son captados en el hígado (2). Estos ácidos grasos libres, una vez que ingresan a la mitocondria de los hepatocitos sufren una oxidación para formar 2 moléculas de Acetil CoA y posteriormente condensarse en acetoacetil CoA. Ulteriormente este último se une a un Acetil CoA para formar HMGCoA, el cual una vez separado por medio de la enzima HMGCL se obtiene acetoacetato (8). Por último, ya producido el acetoacetato este puede tomar 2 caminos: ser reducido a  $\beta$ -hidroxibutirato ( $\beta$ -HB); o sufrir descarboxilación espontánea a acetona (8).

Tanto el acetoacetato como el  $\beta$ -HB, en condiciones fisiológicas se disocian completamente con el consecuente exceso de hidrogeniones, los cuales al unirse al bicarbonato originan una disminución en el pH sérico originando la acidosis metabólica con brecha aniónica aumentada característica de la cetoacidosis diabética (2).

Gran parte de la clínica en la CAD se da debido a la hiperglucemia per se, la cual ocasiona una diuresis osmótica y pérdida severa de líquidos. En un condición de CAD, se puede perder hasta cinco a siete litros de déficit de agua total debido a dicha diuresis; ocasionando reducción en la tasa de filtración glomerular, la cual en un caso de hiperglucemia severa  $>800$  mg/dl puede reducirse hasta en un 50% debido a una deshidratación severa (2).

Aunado a este cuadro se observa un desequilibrio electrolítico dado en conjunto por la diuresis osmótica, las náuseas y los vómitos inducidos por la cetonemia y por la acidosis presente (6). En un primer punto se registra un déficit de sodio de 5 a 13 mmol/kg. Este déficit va a estar dado por: a) hiperglucemia restringida inicialmente al espacio extracelular lo cual induce un paso de agua diluyendo las concentraciones de sodio en el LEC y b) una diuresis osmótica con pérdida de agua y sodio urinarios, y disminución de la resorción a nivel del túbulo distal; aunque con mayores pérdidas de agua que de sodio (2). En un segundo aspecto la CAD se asocia con una reducción en el potasio sérico, de 3 a 15 mmol/kg dada por pérdida secundaria a la diuresis osmótica y a un hiperaldosteronismo secundario a deshidratación; aunque en un principio se podría observar un aumento de dicho ión debido a un cambio hacia el LEC del mismo desencadenado: acidosis, proteólisis e hipoinsulinemia (2).

## Diagnóstico y clínica

Los criterios clínicos para diagnóstico de CAD son los siguientes (3, 6, 7, 9, 10):

1. Glicemia mayor a 250 mg/dl
2. Acidosis metabólica con  $<7.3$
3. Bicarbonato  $<18$  mmol/L
4. Brecha aniónica  $>10$

La severidad de la CAD se divide en las siguientes categorías (10):

1. Leve: pH entre 7.25-7.30; HCO<sub>3</sub> entre 15-18 mmol/L, Anion gap >10, Estado mental: alerta
2. Moderada: pH entre 7.0-7.24; HCO<sub>3</sub> entre 10-15 mmol/L, Anion gap >12, Estado mental: alerta / somnoliento
3. Severa: pH menor a 7.0; HCO<sub>3</sub> menor a 10 mmol/L, Anion gap >12, Estado mental: estupor / coma

Dentro de la sintomatología asociada a la CAD se encuentra la clásica de la enfermedad diabética dada por la mnemotecnía de las 4 P's: Polifagia, poliuria, polidipsia y pérdida de peso, aunque dicho síntomas son fáciles de pasar por alto en caso de lactantes y niños que son alimentados por múltiples cuidadores (9). A menudo dichos síntomas se presentan de forma aguda en un transcurso de las primeras 24 horas; en conjunto a dolor abdominal intenso, náuseas y vómitos (1). Asociado a estos, los pacientes cursan con hipotensión y taquicardia debido a la deshidratación, fatiga y malestar general (1, 2, 4, 7, 9).

Respiratoriamente la CAD se presenta en un principio con taquipnea, con descenso consecuente en la CO<sub>2</sub>. Ante la progresión de la acidosis, los pacientes evolucionan a hiperpnea (incremento del volumen tidal). Y finalmente los pacientes progresan a una respiración con un patrón rápido, profundo y agónico conocido como "respiración de Kussmaul" (11). En casos severos de CAD se ha descrito la presentación de 2 tipos de edema pulmonar: a) por aumento de la presión venosa pulmonar y b) por aumento de la permeabilidad capilar pulmonar. En ambos casos el diagnóstico se realiza en base a los hallazgos clínicos de disnea, infiltrados en radiografía de tórax y un gradiente A-a en sangre arterial (11).

La somnolencia, hiporreflexia, alteraciones visuales y letargo hacen sospechar afectación del sistema nervioso central, pudiendo evolucionar a un coma; y en el peor de los casos culminando en un cuadro de edema cerebral (1). Aunque se ha vinculado al edema cerebral como consecuencia del tratamiento, estudios han encontrado una mayor relación de este como una reacción idiosincrática propia de la CAD y no del tratamiento, aunque no excluyen completamente a la administración de bicarbonato con un aumento del riesgo de este (12). Como alteración poco común posterior a una CAD se ha documentado el síndrome de desmielinización, el cual a pesar de ser una condición típicamente ligada a la corrección rápida en casos de hiponatremia, también puede observarse como un resultado del desplazamiento osmótico generado por cambios rápidos en los niveles de glucosa sérica (13).

## Factores desencadenantes

La CAD resulta del aumento en las necesidades de insulina como lo sucede con cada uno de los principales factores desencadenantes, dentro de los cuales se puede mencionar (1, 2, 5, 7):

- Debut de diabetes tipo 1
  - Omisión de la dosis de insulina (causa más frecuente en DM tipo 1 ya conocida)
  - Falla de bomba de insulina
  - Infección (neumonía, ITU, gastroenteritis, septicemia). Una de las causas más importantes
  - Infarto (miocardio, cerebral, mesentérico, periférico)
  - Trauma
  - Pancreatitis aguda
  - Drogas: cocaína
  - Medicamentos: esteroides, tiazidas, bloqueadores de canales de calcio, propranolol, fenitoína, antipsicóticos
1. Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2): se ha documentado con un riesgo del doble en comparación a otros hipoglicemiantes como el inhibidor de la dipeptidil dipeptidasa-4 (DPP4) (13).

## Abordaje y tratamiento

Dentro de la medida de abordaje que hay que realizar en estos pacientes se encuentran (9):

- Toma de signos vitales
- Medidas antropométricas (Principalmente peso)
- Glucosa por micrométodo
- ECG
- Bioquímica

1. Glucosa
2. Electrolitos completos: sodio, potasio, cloro, calcio, magnesio, fósforo
3. Creatinina y nitrógeno ureico

- Hemograma
- Gases arteriales o venosos. Según las guías debido a que las diferencias entre unidades de pH entre sangre arterial y venosa no son clínicamente significativas, con un rango de 0.02-0.15, no existe mayor indicación para toma de sangre venosa sobre arterial, tomando en cuenta la mayor complejidad, molestia y posibilidad de hemorragia en una toma arterial (6,9). Sin embargo, como excepción a esto, se encuentra la sospecha de un trastorno mixto como indicación de toma de gases arteriales (9).
- $\beta$ -hidroxibutirato o cetonas en orina

Los principios generales del tratamiento de la CAD son (2):

- Manejo de la condición hemodinámica y ventilatoria del paciente
- Corrección del trastorno hidroelectrolítico
- Tratamiento con insulina con el fin de disminuir la hiperglucemia y bloquear la cetogénesis
- Corrección de la acidosis metabólica
- Identificar y tratar la causa desencadenante
- Monitorización y manejo de complicaciones asociadas

### Reemplazo de líquidos

Dentro de una serie de intervenciones a realizar se encuentra descrita al reemplazo de líquidos como una de las más importantes. Se recomienda iniciar con cristaloides en lugar de coloides, dentro de las primeras el cloruro de sodio al 0.9% se indica como terapia inicial a una velocidad de 10-20 cc/kg en 1-2 horas IV; en caso de mantenerse hipotenso dicha dosis puede repetirse (1, 2, 7, 9). Una vez que se alcanza la estabilidad hemodinámica, se mantendrá la fase de reposición, la cual se puede recordar mediante la nemotecnia 4-2-1 (7, 9):

- 4 ml/kg/h en 24 horas para los primeros 10 kg de peso
- 2 ml/kg/h en 24 horas para los segundos 10 kg de peso
- 1 ml/kg/h en 24 horas para cada kg por encima de los 20 kg de peso

Es de énfasis recordar la necesidad de modificar dichas dosis en casos de falla renal o cardíaca (7).

Muchos autores han discutido sobre las diferencias en los resultados entre una rehidratación con solución al 0.9% o al 0.45%, por lo que en diferentes centros de emergencias en USA (15) se realizó un estudio aleatorizado, controlado el cual demostró no haber diferencias clínicamente significativas entre uno y todo. Sin embargo, si se ha observado mayor daño a nivel de SNC en pacientes con acidosis más severa y menor nivel de PCO<sub>2</sub>, por lo tanto, son pacientes que requieren de vigilancia más estricta (16).

## Insulinoterapia

La terapia de infusión de insulina IV de 0.1 unidades/kg es la recomendada (1, 2, 4, 6). En pacientes hipokalémicos si la concentración de potasio está menor a 3.3 meq/L está contraindicada la administración de insulina hasta que dicho trastorno se haya corregido debido a la entrada consecuente de potasio al LIC con la insulina (1, 5).

Posterior a dicha infusión IV con insulina, está indicado el traslape a una vía subcutánea, la cual se debe iniciar 30-60 min previo a la suspensión de la primera previniendo el aumento de la glucosa sérica. La dosis en promedio en vía subcutánea es de 0.6 a 0.8 U/kg/d (7).

## Potasio

El aporte de potasio se iniciará dependiendo de los niveles de este al momento del abordaje. En hipokalemia se inicia inmediatamente durante la expansión de volumen y en potasio normal cuando se inicie la insulinoterapia (3, 5).

- Hipokalemia menor a 3.3 meq/L: administrar 40 meq/L de KCl.
- Normokalemia 3.3 a 5.0 meq/L; administrar 10 a 40 meq/L de KCl.

Debe monitorizarse los niveles séricos cada 2 horas hasta que el paciente se estabilice y posteriormente cada 4 a 6 horas mientras persista el tratamiento con insulina (2), vigilando un potasio que se encuentre en niveles entre 4 y 5 meq/L idealmente (6).

## Fósforo

A pesar de que la CAD se presenta con un déficit de fosfato de aproximadamente 1 mmol/kg de peso corporal, no se ha documentado un beneficio claro en la reposición rutinaria de dicho electrolito. De todas maneras, se puede valorar la administración en casos de debilidad muscular severa o función cardíaca reducida (6, 9).

## Bicarbonato

Aunque la administración de bicarbonato en la CAD ha sido controversial entre múltiples autores, distintos estudios sugieren efectos perjudiciales ante su administración: aumento paradójico de la cetosis, aumento de la hipokalemia, estancias hospitalaria más largas en niños y se ha demostrado una fuerte asociación con el desarrollo de edema cerebral (6, 7, 9). A pesar de ello y ante persistencia de dicha controversia, ciertos expertos indican considerar la terapia con bicarbonato en ciertos casos en adultos con shock o acidosis con  $\text{pH} < 7.0$  (5).

Entre los criterios diagnósticos para definir la resolución de la CAD se encuentran (4):

- Glucosa menor a 200 mg/dl
- Bicarbonato sérico  $\geq 18$  mmol/L
- pH venoso mayor a 7.3

## CONCLUSIÓN

La CAD es un ente con una alta morbilidad y mortalidad entre la población diabética, que causa una carga sumamente alta tanto para cada enfermo como para el sistema sanitario.

Es una condición que todo clínico debe conocer, identificar y manejar independientemente del nivel en el que el paciente se detecte ya que debido a su complejidad y serie de trastornos metabólicos y electrolíticos del cuadro, el inicio de dicho manejo cambiará sustancialmente el destino del enfermo para así poder evitar sus complicaciones asociadas o incluso la muerte.

## Declaración de conflicto de interés

Ninguno de los autores tiene ningún conflicto de interés que declarar.

## Declaración de financiamiento

Ninguno de los autores tiene ningún conflicto o participación de financiamiento de entes externos y únicamente parte del esfuerzo de los autores de dicho artículo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jameson J, Fauci A, Kasper D, Hauser S, Longo D, Loscalzo J. Harrison. Principios de medicina interna. 20th. Ed. McGraw-Hill Companies; 2018.
2. Tavera H, Coyote N. Cetoacidosis diabética. An Med (Mex) [Internet]. 2006. [Consultado 10 Abril 2022]; 51 (4): 180-187. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/abc/bc-2006/bc064f.pdf>
3. Belda S, Guerra P, Palacios C. Cetoacidosis diabética. An Pediatr Contin [Internet]. 2014. [Consultado 10 Abril 2022]; 12 (2): 55-61. Disponible en: <https://www.elsevier.es/index.php?p=revista&pRevista=pdf-simple&pii=S1696281814701696&r=51>
4. Trejos Madrigal J. Diagnóstico y tratamiento de la cetoacidosis diabética en emergencias. Rev Med Cos Cen [Internet]. 2012. [Consultado 10 Abril 2022]; 69 (600): 37-45. Disponible en: <https://www.binasss.sa.cr/revistas/rmcc/600/art8.pdf>
5. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Goguen J, Gilbert J. Hyperglycemic emergencies in adults. Can J Diabetes [Internet]. 2018 [Consultado 10 Abril 2022]; 42 Suppl 1:S109-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcjd.2017.10.013>
6. Savage MW, Dhatariya KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JAE, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis: Diabetic ketoacidosis guidelines. Diabet Med [Internet]. 2011 [Consultado 10 Abril 2022]; 28(5):508-15. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2011.03246.x>
7. Hayes Dorado J. Cetoacidosis diabética: evaluación y tratamiento. Rev Soc Bol Ped [Internet]. 2015 [Consultado 10 Abril 2022]; 54 (1): 18-23. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n1/v54n1\\_a05.pdf](http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v54n1/v54n1_a05.pdf)
8. Ramírez F, Charpentier A, Rodríguez D, Rodríguez A, Suárez A. Cetoacidosis diabética: Fisiopatología y alteraciones del medio interno. Rev Med Ucr [Internet]. 2018 [Consultado 10 Abril 2022]; 12 (1): 50-66. Disponible en: <https://revistas.ucr.ac.cr/index.php/medica/article/download/34611/34141/>
9. Olivieri L, Chasm R. Diabetic ketoacidosis in the pediatric emergency department. Emerg Med Clin North Am [Internet]. 2013 [Consultado 10 Abril 2022]; 31(3):755-73. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2013.05.004>
10. Abbas E, Kitabchi, Guillermo E. Umpierrez, John M. Miles, Joseph N. Fisher. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. Diabetes Care 1 July 2009 [Consultado 15 Mayo 2023]; 32 (7): 1335-1343. Disponible en: <https://doi.org/10.2337/dc09-9032>

11. Gallo de Moraes A, Surani S. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. *World J Diabetes* [Internet]. 2019 [Consultado 10 Abril 2022];10(1):16-22. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4239/wjd.v10.i1.16>
12. Dunger DB, Edge JA. Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2001 [Consultado 10 Abril 2022];344(4):302-3. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200101253440412>
13. Duker AP, Espay AJ. Hemichorea-Hemiballism after Diabetic Ketoacidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2010 [Consultado 10 Abril 2022];363(17):e27. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmicm0909769>
14. Fralick M, Schneeweiss S, Patorno E. Risk of diabetic ketoacidosis after initiation of an SGLT2 inhibitor. *N Engl J Med* [Internet]. 2017 [Consultado 10 Abril 2022];376(23):2300-2. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMc1701990>
15. Kuppermann N, Ghetti S, Schunk JE, Stoner MJ, Rewers A, McManemy JK, et al. Clinical trial of fluid infusion rates for pediatric diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [Consultado 10 Abril 2022];378(24):2275-87. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejmoa1716816>
16. Sperling MA. Fluid composition, infusion rate, and brain injury in diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 [Consultado 10 Abril 2022];378(24):2336-8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMe1806017>