

Cetoacidosis diabética en población pediátrica. Protocolo de manejo

Diabetic ketoacidosis in the pediatric population. management protocol.

Sandra Milena Quiroga Castañeda¹, Victor Clemente Mendoza Rojas², German Lauro Pradilla Arenas³

Forma de citar: Quiroga Castañeda SM, Mendoza Rojas VC, Pradilla Arenas GL. Cetoacidosis diabética en población pediátrica. Protocolo de manejo. rev.univ.ind.santander.salud 2013; 45 (2): 57-63

RESUMEN

La cetoacidosis diabética se debe a un estado de deficiencia de insulina. Los criterios bioquímicos que la definen son: hiperglucemia > 200 mg/dl, acidosis metabólica con pH sanguíneo < 7.3 o bicarbonato < 15 mmol/L, cetonemia intensa con cetonuria. El manejo incluye reconocimiento de la causa que desencadenó la descompensación y tratamiento de la misma. Evaluar minuciosamente el grado de deshidratación y considerar tiempo total de hidratación entre 24 -48 horas. En el paciente con shock se realizará reanimación con cristaloides, contemplar el uso de vasoactivos según sea necesario. Una vez superado el shock se continuará la reposición hidroelectrolítica y se establecerá la administración de insulina cristalina en infusión endovenosa a razón de 0.1 U/Kg/hora. Debe realizarse monitorización continua de la condición clínica y control horario de los parámetros de laboratorio con el fin de hacer un ajuste dinámico en la terapia. El descenso en la glucemia debe ser cercano a los 80 - 100 mg/dL/hora. Una vez se alcanzan valores de glucemia alrededor de 250 mg/dL se deberá cambiar la mezcla de líquidos endovenosos a solución que incluya dextrosa y continuar la reposición de insulina hasta que se resuelva la acidosis, momento en el cual se definirá el reinicio de la alimentación enteral y el cambio a insulina de administración subcutánea. El edema cerebral es una de las complicaciones más temidas.

Palabras Clave: Cetoacidosis diabética, acidosis metabólica, insulina, deshidratación, edema cerebral.

Nivel de Evidencia: IV

ABSTRACT

Diabetic ketoacidosis is due to a state of insulin deficiency. Hyperglycemia > 200 mg / dL, metabolic acidosis with blood pH <7.3 or bicarbonate <15 mmol / L, ketonemia and ketonuria are its defining biochemical criteria. Management includes recognition of triggering cause of misbalance and its treatment, as well as careful assessment of the degree of dehydration, with re-hydration time considered to be between 24-48 hours. Patients with shock require crystalloid resuscitation, and use of vasoactive is a consideration. Once the shock is overcome, continued electrolyte replacement and intravenous crystalline insulin infusion at a rate of 0.1 U / kg / hour are called for, as are continued monitoring of clinical status and scheduled control of laboratory parameters, so as

1. MD. Especialista de Pediatría, Universidad Industrial de Santander.

2. MD Endocrinólogo Pediatra. Docente. Departamento de Pediatría. Universidad Industrial de Santander.

3. MD Especialista en pediatría. Docente. Departamento de Pediatría. Universidad Industrial de Santander.

Correspondencia: Sandra Milena Quiroga Castañeda. **Dirección:** calle 94 # 47 – 76 casa 25 Santa Bárbara II etapa. **Teléfono:** 6315378, 311 543 8484. **E-mail:** smquiroga@gmail.com

Recibido: Febrero 15 de 2012 **Aprobado:** Julio 23 de 2013

to achieve dynamic adjustment in therapy. The decline in blood glucose levels should be around 80 - 100 mg / dL / hour. When blood glucose levels reach about 250 mg / dL, the mix of intravenous fluids must be changed to dextrose solution; continue replacement of insulin until acidosis is resolved, at which point resumption of enteral feeding and switching to subcutaneous insulin are to be defined. Cerebral edema is a highly feared complication.

Keywords: Diabetic ketoacidosis, metabolic acidosis, insulin, dehydration, cerebral edema.

Evidence Level: IV

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) puede presentarse como debut de la diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) hasta en el 90% de los casos, dependiendo de las características de la población a la cual se esté haciendo referencia. Lo anterior es más común en menores de cinco años o que tengan pobre acceso a servicios médicos. En niños con diagnóstico de DMT1 ya establecido se presenta en 1-10% de los pacientes por año. La CAD es la complicación aguda más frecuente de la DMT1. Los factores de riesgo son: pobre control metabólico, CAD previa, etapa peripuberal o adolescentes, trastornos psiquiátricos, circunstancias familiares adversas, omisión del tratamiento, limitado acceso al servicio de salud, disfunción de la bomba de insulina. En nuestro medio la mortalidad puede ser tan alta como del 20%, producto de fallas en el reconocimiento oportuno o en el tratamiento¹⁻⁵. Con este artículo se pretende realizar una revisión actualizada sobre el tema, ofrecer una guía práctica para el manejo y resaltar las complicaciones más frecuentes de la cetoacidosis diabética en pediatría.

DEFINICIÓN

Estado de alteración metabólica que resulta de la deficiencia absoluta o relativa de insulina circulante y los efectos combinados del incremento en niveles de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, glucagón, cortisol, hormona del crecimiento)².

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Signos de deshidratación, poliuria inicial, posteriormente puede haber disminución del gasto urinario por depleción del volumen intravascular y/o compromiso de la función renal; respiración de Kussmaul, náusea, vómito, dolor abdominal, alteración de conciencia⁶.

CRITERIOS BIOQUÍMICOS

Hiper glucemia (>11 mmol/L [\approx 200 mg/dL]); pH <7.3 o bicarbonato <15 mmol/L; Cetonemia > 7 mmol/L

y cetonuria > 1,5 mmol/L (2). La **Tabla 1** muestra la clasificación de severidad según estos parámetros.

Tabla 1. Clasificación de severidad de la CAD

SEVERIDAD DE LA CAD	pH	BICARBONATO
LEVE	<7.3	<15
MODERADO	<7.2	<10
SEVERO	<7.1	<5

FISIOPATOLOGÍA

La suma de la deficiencia de insulina y el incremento en las hormonas contrarreguladoras conlleva a un estado catabólico acelerado, que favorece el incremento en la producción de glucosa a nivel hepático y renal, a través de la glucogenólisis y la gluconeogénesis, con la consecuente hiperglucemia e hiperosmolaridad. Sin embargo, lo anterior se acompaña de alteración en la captación y utilización periférica de glucosa, por lo que se activan otras rutas metabólicas encaminadas a la producción de sustratos fuentes de energía, tales como la lipólisis y la cetogénesis. La hiperglucemia que excede el umbral de absorción renal (\approx 180 mg/dL) y la hipercetonemia, favorecen la diuresis osmótica, llevando a deshidratación y pérdida de electrolitos, lo cual frecuentemente se ve agravado por el vómito o por la acidosis láctica causada por pobre perfusión tisular o sepsis, convirtiéndose en un círculo vicioso. De no tratarse, sobreviene un estado de acidosis metabólica con anión GAP elevado, falla hemodinámica, desequilibrio hidroelectrolítico y deshidratación fatal^{2,6}.

EVALUACIÓN

Realizar una evaluación clínica general y específica, solicitar los exámenes encaminados a confirmar el diagnóstico y determinar la causa desencadenante de la CAD. Evaluar cuidadosamente si existe alguna evidencia de infección o fallas en el manejo que viene recibiendo el paciente. Establecer el peso para realizar los cálculos necesarios para el tratamiento. Estimar la severidad de la deshidratación²⁻⁴.

Se debe llevar un registro hora a hora del estado clínico y los resultados de laboratorio, que facilite una visualización del panorama de forma clara y permita la identificación de situaciones que ameriten la modificación oportuna de la conducta terapéutica en caso de ser necesario. En el seguimiento se debe prestar particular interés a los signos de alarma de edema cerebral, el cual constituye una de las complicaciones

más temidas en la CAD. Estos signos son los siguientes: cefalea, bradicardia, hipertensión, disminución de la saturación, vomito incoercible, alteración del estado de conciencia, signos neurológicos específicos (v.g. parálisis de un par craneal)^{2,3}. Es por ello que se debe realizar un monitoreo con una hoja de seguimiento detallada (**Tabla 2**).

Tabla 2. Hoja de registro y seguimiento

HOJA DE CONTROL - CETOACIDOSIS DIABÉTICA						FECHA:		Día de estancia:					
NOMBRE:						EDAD:		Nº historia:		PESO:		SC:	
HORA:													
PARAMETRO	RESULTADO												
Glasgow													
P. Arterial													
F. Cardíaca													
F. Respiratoria													
Temperatura													
Saturación O2 %													
Glucometría													
Glucemia													
pH (gases)													
Bicarbonato													
Sodio													
Potasio													
Cloro													
Creatinina													
BUN													
Osm sérica													
Anión GAP													
Cetonas urinarias													
Gasto urinario													
Tipo Líquidos administrados													
Volumen líquidos administrados													
K* administrado													
Insulina dosis y vía													

CÁLCULOS ADICIONALES

Anión GAP = $(Na^+ + K^+) - (Cl^- + HCO_3^-)$; normal: 14 ± 2 (mmol/L). El anión GAP en CAD esta aumentado, generalmente entre 20 y 30 mmol/L, pero un valor mayor, usualmente mayor de 35 sugiere la presencia de acidosis láctica concomitante.

Sodio corregido = Na^+ medido + $1.6 \times [(Glucemia \text{ mg/dL} - 100)/100]$. El sodio medido en CAD está bajo, esto se debe a hiponatremia dilucional producto del movimiento osmótico de agua hacia el espacio extracelular debido a la hiperglucemia y a que dado que la fracción lipídica en el suero esta elevada, se da un proceso de saponificación de las grasas en el que interviene el sodio.

Con el tratamiento, se espera que por cada 100 mg/dL de descenso en la glucemia, el sodio se eleve a razón de 1.6 mEq/L, una falla en esta respuesta es un signo ominoso de potencial edema cerebral.

Osmolaridad efectiva (mOsm/kg) = $2 \times (Na^+ + K^+) +$ glucosa (mmol/L) + BUN/2.8. En CAD la osmolaridad efectiva esta aumentada, alrededor de 300–350 mmol/Kg.

Factor de conversión glucemia mg/dL a mmol/L = dividir el valor de la glucemia (mg/dL) en 18 para obtener el resultado en mmol/L.

Déficit de líquido extracelular usual: 5-10%. Incremento del BUN y Hematocrito: indicadores de la severidad de la contracción del líquido extracelular^{2,4,7}.

MANEJO MEDIDAS DE SOPORTE

- Acceso vascular para administración de líquidos, electrolitos, insulina, otros fármacos y para toma de muestras.
- Protección de vía aérea en pacientes con alteración del estado de conciencia.
- Monitorización de la actividad eléctrica cardíaca para documentar posible alteración producto de

- hipokalemia o hiperkalemia.
- Oxigenoterapia: en pacientes con falla respiratoria. Considerar en pacientes con insuficiencia circulatoria o shock.
- Antibioticoterapia: Contemplar en pacientes febriles, una vez se hayan tomado las muestras para cultivos. Orientar manejo según condición y factores de riesgo de cada paciente ^{2,8,9}.

DÓNDE REALIZAR EL MANEJO:

Se debe tener en cuenta la experticia del equipo humano y la disponibilidad de recursos en urgencias para el acceso a equipos y pruebas de laboratorio para el seguimiento, monitorización y manejo integral. Los pacientes deberían ser manejados en unidades de cuidado metabólico como se está llevando a cabo en instituciones de otros países o en unidad de cuidado intensivo, sobre todo aquellos con mayor riesgo de complicación y mortalidad como los lactantes, y aquellos que presenten acidosis metabólica severa, falla renal, insuficiencia respiratoria, compromiso circulatorio, edema cerebral o sospecha del mismo, broncoaspiración, hipokalemia ($k^+ < 3$), Glucemia > 700 mg/dL, pH < 7.1 , osmolaridad sérica > 300 ^{2,8,21}.

MANEJO DE LIQUIDOS Y ELECTROLITOS

Paciente en shock

Si el paciente se encuentra en shock, el objetivo es restaurar el déficit de líquidos con una solución isotónica.

- Se debe usar solución salina normal o lactato de ringer en bolos de 20 cc/kg/hora.
- Revalorar después de cada bolo.
- Usualmente se requieren hasta máximo dos bolos. Si no es suficiente esta medida para resolver el estado de shock, se debe contemplar el inicio de fármacos vasoactivos y la posibilidad diagnóstica de otra causa de shock sobreagregada como por ejemplo shock séptico, entre otros, para lo cual se requerirá tratamiento específico.
- No existe soporte sobre el uso de coloides como medida inicial del paciente con CAD y shock ^{2,4,8}.

Shock resuelto

Una vez se resuelve el shock, se debe cambiar la mezcla de líquidos endovenosos a una solución salina al medio (0.45%) más cloruro de potasio dependiendo del valor de

potasio medido y la función renal, e instaurar la infusión de insulina cristalina endovenosa a razón de 0.1 U/Kg/hora. No se requiere bolo de insulina inicial. La escala móvil de insulina no tiene ninguna recomendación. Se tiene como meta el descenso de la glucemia alrededor de 80 - 100 mg/dL por hora. Con el seguimiento se definirán posibles ajustes necesarios en la infusión de insulina debido a que algunos casos muestran diferente sensibilidad a la acción de la insulina. Si no se logra el objetivo deseado en el comportamiento de los valores de glucemia, se deberá realizar un ajuste dinámico aumentando o disminuyendo en un 20% la dosis de la infusión de insulina según sea necesario ^{8,10-14}.

La resolución de la acidosis invariablemente toma más tiempo que la normalización de la glucemia, por lo tanto, una vez se logran valores de glucemia alrededor de 250 mg/dL, se debe cambiar la mezcla de líquidos endovenosos a una solución de dextrosa al 5% en solución salina al 0.45% más cloruro de potasio y continuar la infusión de insulina cristalina endovenosa hasta que la acidosis se resuelva. Ej: Preparación de 500 cc de solución de dextrosa al 5% en solución salina al 0.45%, se obtiene de la mezcla de 250 cc de DAD 10% + 250 cc de SSN 0.9% ¹⁴.

Potasio

El paciente con CAD tiene pérdida de potasio por diuresis osmótica, vómito o diarrea, y por acción de la aldosterona que puede elevarse como respuesta a la contracción del volumen del espacio intravascular. Adicionalmente, una vez iniciada la reposición de insulina, ocurre un movimiento de ingreso del potasio a la célula.

Verificar siempre función renal, valor de potasio sérico y correlacionar con hallazgos electrocardiográficos (EKG).

Recomendaciones para adicionar potasio a la mezcla de los líquidos endovenosos:

- Si $K^+ > 5.5$ mEq/L: no adicionar potasio a la mezcla, postergar el inicio de la reposición.
- Si $K^+ 4 - 5.5$ mEq/L: adicionar 30 mEq potasio/Litro
- Si $K^+ < 4$ mEq/L: adicionar 40 mEq potasio/Litro. (Tabla 3).

Tabla 3. Recomendaciones para administración de potasio

Ondas T EKG	Amplias, picudas ^a	Normales	Planas, disminuidas
K ⁺ sérico mmol/L	>5.5	2.5 – 5.5	< 2.5 ^b
Uso KCl (mEq/100 ml)	0	2 – 4	4

a: ver texto. b: ver texto

a). Hiperkalemia + cambios EKG: estabilizadores de membrana como el gluconato de calcio 10% a razón de 100 mg/kg/dosis infusión IV por dos a cinco minutos. Uso de fármacos para desplazamiento de potasio desde el espacio extracelular al intracelular: nebulización con salbutamol con 10 gotas en ≤ 25 kg, 20 gotas en > 25 kg + 4 cc de solución salina normal cada dos horas, o uso de bicarbonato sodio o solución repolarizante ^{4,8}.

b). Hipokalemia severa: manejo en UCIP, reposición por acceso venoso central con cloruro de potasio 0.25 – 0.5 mEq/Kg/hora, máximo 10 mEq en una hora.

VOLUMEN TOTAL DE LIQUIDOS

El volumen total de líquidos al día rara vez duplica las necesidades basales, generalmente se encuentra entre 1.5 y 2 veces las mismas.

El cálculo del volumen de líquidos se puede hacer sumando el déficit por deshidratación más las necesidades basales. Generalmente se estima la cantidad necesaria para 48 horas. El 50% del volumen total se administra en una tercera parte del tiempo calculado, es decir en las primeras 16 horas, y el otro 50% en las 32 horas restantes ^{2, 15, 17-19}.

Fosfato

En la CAD también se pierde fosfato por diuresis osmótica, y además una vez se inicia la reposición de insulina, ésta promueve el ingreso de fosfato a la célula. Estudios prospectivos no muestran beneficio clínico del reemplazo rutinario de fosfato. La hipofosfatemia severa, en conjunto con debilidad muscular, debe recibir manejo. La administración de fosfato puede inducir hipocalcemia. Cuando se requiere, las sales de fosfato de potasio pueden ser usadas como una alternativa segura en combinación con cloruro de potasio, vigilando niveles de calcio ^{15,17}.

Bicarbonato

El uso rutinario ha estado asociado a: Incremento en el riesgo de edema cerebral, acidosis paradójica a nivel del sistema nervioso central, hipokalemia, incremento

de la carga de sodio y la hiperosmolaridad, incremento en la producción hepática de cetonas, disminución en la entrega de oxígeno a los tejidos por desplazamiento de la curva de disociación de la hemoglobina.

Indicaciones de uso de bicarbonato:

- Acidemia severa (pH arterial < 6.9) en quienes la acidosis afecta seriamente el funcionamiento cardíaco.
- Hiperkalemia severa más cambios electrocardiográficos.

Dosis: 1–2 mEq/kg durante 60 minutos o 0.3 x déficit base x peso en kg en dos a cuatro horas ²².

TRANSICIÓN DE INSULINA ENDOVENOSA A SUBCUTÁNEA

El tiempo más conveniente para realizar cambio a subcutánea es antes de una comida principal, idealmente la primera de la mañana, y no hacer el cambio durante la noche.

Iniciar líquidos orales fríos cuando se haya presentado mejoría clínica sustancial y resuelto la acidosis.

Si tolera los líquidos, ofrecer una comida de mayor consistencia a las dos horas, con la previa aplicación de insulina de acción rápida (15 minutos antes de la ingesta) o regular (30 minutos antes de la ingesta).

Suspender la infusión de insulina cristalina 30 minutos luego de la aplicación de la SC si tolera la vía oral e ir disminuyendo los líquidos endovenosos ¹¹⁻¹⁴.

DOSIS DE INSULINA

Depende de la edad, el peso, el estado de desarrollo sexual, la duración de la diabetes, el estado de los sitios de aplicación de la insulina, el patrón de actividad física, las enfermedades intercurrentes y el resultado del control metabólico previo.

Fase de remisión parcial: < 0.5 U/kg/día. Etapa prepuberal: 0.7 – 1 U/kg/día. Pubertad: 1 – 2 U/kg/día¹². La **Tabla 4** muestra los tipos de insulina y su perfil de acción.

Tabla 4. Tipos de insulina y perfil de acción

TIPO DE INSULINA	INICIO DE ACCIÓN (hora)	PICO DE ACCIÓN (hora)	DURACIÓN DE ACCIÓN (hora)
Análogos de acción rápida (aspart, glulisina, lispro)	0.15 -0.35	1 -3	3 -5
Regular/soluble (acción corta)	0.5 – 1	2 – 4	5 – 8
Acción intermedia (NPH)	2 – 4	4 – 12	12 – 24
Análogos basales de acción prolongada			
Glargina	2 – 4	No	24
Detemir	1 – 2	6 – 12	20 – 24
Acción prolongada			
Tipo ultralento	4 – 8	12 – 24	20 – 30

ESQUEMA DE INSULINA SUBCUTÁNEA

Dos inyecciones diarias

Antes de desayuno (2/3 del total de la dosis) y comida (1/3 del total de la dosis).

En cada aplicación una mezcla de insulina de acción corta (1/3) e intermedia (2/3).

Régimen de bolo basal

El 60% de los requerimientos diarios en una dosis diaria de insulina de acción prolongada.

El porcentaje restante (40%) se divide en tres dosis de insulina regular o de acción rápida para administración antes de las comidas principales. Se administrará atendiendo al valor de glucometría preprandial, administrando una unidad de insulina de acción rápida por cada 50 mg/dL que excedan los 100 mg/dL en el resultado de la glucometría, tal como se muestra en la **Tabla 5**. Se debe tener particular cuidado en los pacientes más pequeños o de menor peso, teniendo en cuenta que no se puede sobrepasar la dosis máxima establecida como correspondiente a insulina de acción rápida¹².

POSIBLES COMPLICACIONES DEL MANEJO NO ADECUADO DE LA CAD

Inadecuada rehidratación, hipoglucemia, hipokalemia, acidosis hiperclorémica, edema cerebral, muerte¹⁸.

Tabla 5. Uso de insulina de acción rápida

Glucometría preprandial	Insulina de acción rápida preprandial SC ^a
≤ 100 mg/dl	no administrar
101 a 150 mg/dl	1 unidad
151 a 200 mg/dl	2 unidades
201 a 250 mg/dl	3 unidades
250 a 300 mg/dl	4 unidades
> 300 mg/dl	5 unidades

a. SC: subcutánea. **Precaución:** no exceder la dosis máxima calculada para el porcentaje correspondiente a la insulina de acción rápida, que usualmente corresponde al 40% de la total y se divide en tres dosis para administración antes de cada comida principal según resultado de glucometría preprandial.

MANEJO DEL EDEMA CEREBRAL

Debe realizarse en UCIP. Las medidas de manejo incluyen: Elevación de la cabecera. Proteger vía aérea. Intubación orotraqueal. Mantener PCO₂ 25 – 30 mmHg. Reducir la administración de líquidos en una tercera parte. Manitol 0.5–1 g/kg IV en 20 minutos, repetir si no hay respuesta inicial en 30 minutos a dos horas.

Solución salina hipertónica: 5–10 mL/kg en 30 minutos, como alternativa o segunda línea de manejo si no hay respuesta con el manitol.

Realizar TAC cerebral para descartar otras posibles causas de deterioro neurológico como trombosis o hemorragia que se beneficien de terapia específica²⁰⁻²¹.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Coll M, Durán P, Mejía L. Enfoque práctico de la cetoacidosis diabética en pediatría. CCAP 2008. Volumen 7 Número 3: 1 – 9.
2. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10(Suppl. 12): 118–133. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00569.x
3. White NH. Diabetic ketoacidosis in children. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2000 Dec; 29(4):657-82.
4. Umpierrez GE, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: risk factors and management strategies. *Treat Endocrinol*. 2003; 2(2):95-108.
5. McFarlane K. An overview of diabetic ketoacidosis in children. *Paediatr Nurs*. 2011 Feb; 23(1):14-9.
6. David B. Dunger, Mark A. Sperling, Carlo L. Acerini, et al. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2004; Vol. 113 No. 2.
7. Rewers A. Current controversies in treatment and prevention of diabetic ketoacidosis. *Adv Pediatr*. 2010; 57(1):247-67.
8. Klein M, Sathasivam A, Novoa Y, Rapaport R. Recent consensus statements in pediatric endocrinology: a selective review. *Pediatr Clin North Am*. 2011 Oct; 58(5):1301-15, xii.
9. Garcia-De Jesús R. Diabetic ketoacidosis in pediatrics: management update. *Bol Asoc Med P R*. 2008; Apr-Jun; 100(2):52-6.
10. Umpierrez G, Palacio M, Smiley D. Sliding Scale Insulin Use: Myth or Insanity? *The American Journal of Medicine*. 2007; 120, 563-567.
11. Bangstad H-J, Danne T, Deeb LC. Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10 (Suppl. 12): 82–99. doi: 10.1111/j.1399-5448.2009.00578.x
12. Weitzel D, Pfeffer U, Dost A, Herbst A, et al. Initial insulin therapy in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatric Diabetes*. 2010; 11: 159–165.
13. Puttha R, Cooke D, Subbarayan A, Odeka E, 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. *Pediatric Diabetes*. 2010; 11: 12–17.
14. Cardella F. Insulin therapy during diabetic ketoacidosis in children. *Acta Biomed*. 2005;76 Suppl 3:49-54.
15. Michael S.D. Agus, Joseph I. Wolfsdorf, MB. Diabetic Ketoacidosis in Children. *Pediatr Clin N Am*. 2005; 52: 1147– 1163.
16. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, et al. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med*. 2001; Vol. 344, No. 4.
17. Nicole A. Sherry and Lynne L. Levitsky. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatr Drugs*. 2008; 10 (4).
18. Glaser N, Kuppermann N. The Evaluation and Management of Children With Diabetic Ketoacidosis in the Emergency Department. *Pediatric Emergency Care*. 2004; Volume 20, Number 7.
19. Cooke D, Plotnick L. Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatrics in Review*. 2008; Vol.29 No.12.
20. Glasser N. Cerebral injury and cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis: could cerebral ischemia and reperfusion injury be involved?. *Pediatric Diabetes*. 2009; 10: 534–541.
21. Jahagirdar R, Khadilkar V, Lalwani S. Management of diabetic ketoacidosis in PICU. *Indian Journal of Pediatrics*. 2007; volumen 74; june.
22. Rosival V. Sodium Bicarbonate Is Beneficial in Patients With Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics*. 2009; 123; e354.