



<https://doi.org/10.24245/mim.v38i3.4343>

Cetoacidosis diabética: puesta al día

Diabetic ketoacidosis: Update.

Carlos A Andrade-Castellanos

Resumen

La cetoacidosis diabética es un estado metabólico extremo causado por la deficiencia absoluta o relativa de insulina. La enfermedad refleja los efectos de la deficiencia de esta hormona en múltiples tejidos, lo que explica la poliuria, polidipsia, el dolor abdominal y la alteración del nivel de conciencia. La administración intravenosa de líquidos, con posterior aplicación de insulina, constituye la piedra angular del tratamiento. Este trabajo pretende ser una revisión actualizada del manejo de esta complicación aguda de la diabetes.

PALABRAS CLAVE: Cetoacidosis diabética; diabetes mellitus; insulina.

Abstract

Diabetic ketoacidosis is an acute, major, life-threatening complication of diabetes that occurs secondarily to relative or absolute insulin deficiency. Patients can present with polyuria, polydipsia, nausea, abdominal pain and altered sensorium. Successful treatment of diabetic ketoacidosis requires skillful fluid and insulin administration. This review covers updated management of diabetic ketoacidosis.

KEYWORDS: Diabetic ketoacidosis; Diabetes mellitus; Insulin.

Servicio de Medicina Interna, Hospital Civil de Guadalajara Dr. Juan I Menchaca, Jalisco, México.

Recibido: 30 de mayo 2020

Aceptado: 23 de junio 2020

Correspondencia

Carlos A Andrade Castellanos
caandrade@hcg.gob.mx

Este artículo debe citarse como:
Andrade-Castellanos CA. Cetoacidosis diabética: puesta al día. Med Int Méx 2022; 38 (3): 634-641.



ANTECEDENTES

La cetoacidosis diabética se caracteriza por la tríada clínica de hiperglucemia, cetosis y acidosis, que es el resultado de la disminución de insulina con posterior aumento en la excreción de hormonas contrarreguladoras.¹

El cortejo sintomático de la cetoacidosis diabética ocurre de manera rápida. Inicia con poliuria, polidipsia, anorexia, vómitos y dolor abdominal. La respiración rápida y profunda (de Kussmaul) representa la hiperventilación compensatoria y se acompaña del clásico aliento afrutado.

Se admiten en general los criterios de la Asociación Americana de Diabetes para el diagnóstico de cetoacidosis diabética, que incluyen: glucemia superior a 250 mg/dL, pH inferior a 7.30, cifra de bicarbonato plasmático inferior a 18 mEq/L y cetonuria o cetonemia.² La severidad del cuadro se determina con base en el pH y la cifra de bicarbonato. **Cuadro 1**

La administración de líquidos intravenosos es el primer paso del manejo; se administra inicialmente una carga de 1 L de solución salina al 0.9% para una hora. La reposición hídrica posterior depende del estado de hidratación y del nivel de sodio plasmático (**Figura 1**). Después de iniciada la reposición hídrica inicial y si la potasemia es superior a 3.3 mEq/L, se administra un bolo intravenoso de insulina rápida en dosis

de 0.1 unidad/kg, para continuar con una perfusión intravenosa continua a razón de 0.1 unidad/kg/h. **Figura 1**

La glucemia debe disminuir aproximadamente entre 50 y 70 mg/dL por hora con esa terapéutica; de no ser así, la infusión de insulina debe doblarse hasta que se logre la meta. Cuando la glucemia sea inferior a 200 mg/dL se reduce la infusión de insulina a 0.05 unidades/kg/h y se administra de forma paralela suero glucosado al 5% a razón de 250 mL/h para evitar la hipoglucemia. En este punto la glucemia debe mantenerse entre 150 y 200 mg/dL hasta el alivio de la cetoacidosis diabética.

El cuadro se considera curado con una glucosa inferior a 200 mg/dL, pH mayor de 7.30, bicarbonato sérico mayor de 18 mEq/L o con hiato aniónico inferior a 12.

Una vez que se cumplan los criterios de curación debe iniciarse con insulina subcutánea basal a razón de 0.5 unidades/kg al día y suspender la bomba de infusión una a dos horas después de aplicada la insulina subcutánea para evitar la hiperglucemia de rebote.

La administración de bicarbonato sódico es controvertida.³ Se acepta, no obstante, ante un pH inferior a 6.90.² Se administran 100 mEq de bicarbonato sódico (~ 11 ampulas) en 400 mL de solución fisiológica con 20 mEq de KCl a un ritmo de 200 mL/h durante 2 horas.

Cuadro 1. Criterios diagnósticos de cetoacidosis diabética

| | Leve | Moderada | Grave |
|---------------------|-------------|--------------------------|------------------------------|
| Glucosa (mg/dL) | > 250 | > 250 | > 250 |
| pH | 7.25 a 7.30 | 7.00 a 7.24 | < 7.00 |
| Bicarbonato (mEq/L) | 15 a 18 | 10 a 14 | < 10 |
| Hiato aniónico | > 10 | > 12 | > 12 |
| Nivel de conciencia | Alerta | Alerta o con somnolencia | Obnubilación, estupor o coma |

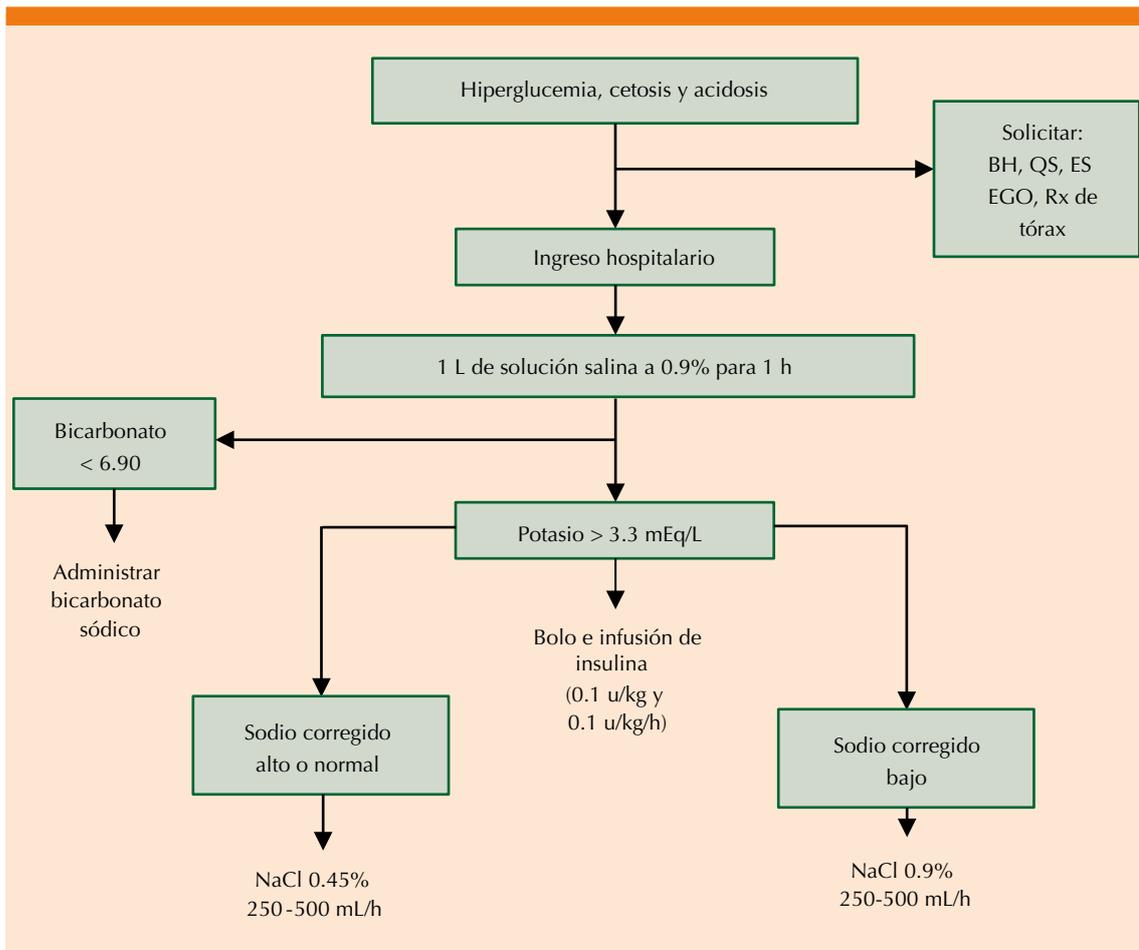


Figura 1. Manejo inicial de la cetoacidosis diabética.

BH: biometría hemática; QS: química sanguínea; ES: electrolitos séricos; EGO: examen general de orina; NaCl: cloruro de sodio.

El motivo de esta revisión es dar a conocer la evidencia reciente en relación con el manejo de la cetoacidosis diabética.

TERAPIA HÍDRICA

La solución salina al 0.9% es el líquido que más se utiliza en la reanimación de los pacientes con cetoacidosis diabética.² No obstante, una de las consecuencias de la administración de grandes cantidades de esta solución es la alteración en la concentración plasmática del cloro y sodio.⁴

Recientemente se le ha prestado especial atención a las denominadas soluciones balanceadas, que tienen una cantidad de electrolitos más parecida al plasma que otro tipo de soluciones.⁵ La característica más importante de estas soluciones es la menor cantidad de iones cloro que puede evitar la aparición de hipercloremia y acidosis metabólica hiperclorémica. La hipercloremia tiene efectos nocivos en la condición clínica del paciente críticamente enfermo; destaca, entre tales efectos, la lesión renal aguda como consecuencia de vasoconstricción renal.^{6,7} Semler



y su grupo⁵ realizaron un ensayo clínico con distribución al azar en el que se administró, por vía IV, solución balanceada a diversos pacientes adultos en estado crítico. El desenlace primario fue un resultado compuesto de muerte por cualquier causa, nueva terapia de reemplazo renal o disfunción renal persistente. El análisis final de los datos reveló que el uso de soluciones balanceadas reduce de forma significativa tal desenlace. No obstante, la reducción fue discreta: un paciente de cada 94 obtuvo dicho beneficio, que se observó predominantemente en pacientes con sepsis y en los que requirieron grandes volúmenes de cristaloides.

A la fecha, cuatro ensayos clínicos han evaluado la administración de soluciones balanceadas en pacientes con cetoacidosis diabética.⁸⁻¹¹ Mahler y colaboradores⁸ encontraron que el grupo de pacientes distribuidos al azar a recibir soluciones balanceadas mostraba una reducción significativa del sodio sérico y, por ende, de acidosis metabólica hiperclorémica. Con esta terapia también se reportó un aumento de bicarbonato sérico postresucitación (20 *versus* 17 mmol/L; $p = 0.20$), lo que llevó a la curación más temprana del cuadro en el grupo de tratamiento. Van Zyl y su grupo⁹ apreciaron reducción no significativa en el pH en el brazo de pacientes que recibió Ringer lactato (HR: 1.86 [IC95%: 0.93-3.70]; $p = 0.076$), sin demostrar cambios significativos en la natremia, en la concentración de cloro o en la creatinina sérica. Asimismo, el estudio de Young falló en demostrar un efecto favorable.¹⁰ No hubo cambio significativo en el bicarbonato o en el pH en el grupo asignado al azar a recibir solución de Hartmann y, tal como sucedió en el estudio de Van Zyl, no se apreció una diferencia en la concentración sérica de sodio postresucitación. Finalmente, un ensayo pequeño realizado en Indonesia falló en encontrar una diferencia en cuanto a la incidencia de lesión renal aguda o acidosis metabólica hiperclorémica con la administración de soluciones balanceadas.¹¹

De estos estudios podemos concluir que las soluciones balanceadas han demostrado ser al menos igual de eficaces que la solución salina al 0.9% en el manejo hídrico en pacientes con cetoacidosis diabética, pero no ofrecen ningún beneficio aparente en relación con los eventos de acidosis metabólica hiperclorémica o en la incidencia de lesión renal aguda. Vale la pena señalar que el efecto clínico de la acidosis hiperclorémica es menor cuando se compara con otro tipo de acidosis. Gunnerson y su grupo¹² analizaron una gran población de pacientes en estado crítico con acidosis y evaluaron su efecto en la mortalidad. En el análisis de subgrupos, los pacientes con acidosis hiperclorémica tuvieron mortalidad similar a la de los pacientes sin acidosis metabólica (29 *versus* 26%). Por el contrario, los pacientes que padecieron acidosis láctica tuvieron elevada mortalidad (56%). La acidosis hiperclorémica, a diferencia de la acidosis láctica, no es ocasionada ni traduce alteraciones de la perfusión tisular. Algunos autores, incluso, consideran que se trata de una afección benigna y de alivio espontáneo.^{13,14}

El edema cerebral ocurre en cerca de un 0.5-1% de todos los episodios de cetoacidosis diabética.¹⁵ Es debatido si tal episodio puede prevenirse con la administración lenta de líquidos. A este respecto Kuppermann y su grupo¹⁶ estudiaron 1389 episodios de cetoacidosis diabética distribuidos al azar en cuatro grupos terapéuticos de acuerdo con dos factores: tipo de líquido y velocidad de administración. El resultado fue que no hubo diferencia entre los grupos en términos de disminución de la función neurológica medida a través de la escala de coma de Glasgow. Con tales hallazgos, la asociación entre velocidad de infusión de líquidos y aparición de edema cerebral podría entrar en la categoría de mito, pues existe evidencia que apunta hacia una lesión cerebral de tipo inflamatorio que ocurre antes del inicio de la terapéutica.^{17,18}

INSULINA

Frederick Banting y Charles Best, de la Universidad de Toronto, Canadá, descubrieron la insulina en 1922.¹⁹ Desde entonces, la cetoacidosis diabética pasó de ser una afección invariablemente mortal a una enfermedad con letalidad inferior al 1%.²⁰

Todos los pacientes con cetoacidosis diabética precisan terapia insulínica (incluso los sujetos con la denominada cetoacidosis diabética euglucémica).²¹ Su administración, ya sea en la forma de perfusión continua intravenosa o por la vía subcutánea, varía según la severidad del cuadro. A menos que el episodio de cetoacidosis diabética se catalogue como leve, la insulina en perfusión continua intravenosa es el tratamiento de elección. Bolo e infusión de insulina en las dosis descritas en la **Figura 1** han de prescribirse en pacientes con cetoacidosis diabética moderada y grave. Las guías norteamericanas sugieren que podría omitirse el bolo endovenoso inicial mientras la insulina sea infundida a razón de 0.14 unidades/kg/h.² Tal recomendación no es avalada por las guías británicas.²²

La efectividad de la administración de análogos de insulina de acción rápida por la vía subcutánea ha quedado demostrada a través de varios ensayos clínicos con distribución al azar y un metanálisis de la Colaboración Cochrane.²³ En este último se analizaron 201 participantes, en su mayoría adultos, con cetoacidosis diabética leve y moderada que fueron distribuidos al azar a recibir ya sea insulina lispro o insulina aspártica o insulina regular intravenosa. El desenlace primario fue el tiempo hasta la resolución de la cetoacidosis diabética, que fue similar entre ambas estrategias (DM: 0.2 h [IC95%: -1.7-2.1]; $p = 0.81$; 90 participantes; 2 ensayos con insulina lispro) (DM: -1 h [IC95%: -3.2-1.2]; $p = 0.36$; 30 participantes; un ensayo con insulina aspártica).

Se administra un bolo inicial subcutáneo a razón de 0.3 unidades/kg para continuar, cada 2 h, con 0.2 unidades/kg hasta que la glucosa sea inferior a 250 mg/dL.^{2,22} En los pacientes con un episodio moderado es preferible la administración intravenosa de insulina en vista de que la evidencia disponible hasta ahora es de calidad baja.²³

La aplicación de análogos de insulina de acción prolongada en las primeras horas del diagnóstico de cetoacidosis diabética es atractiva por múltiples razones.²⁴ Entre los efectos benéficos observados destacan la reducción en el tiempo de alivio del cuadro y menor incidencia de hiperglucemia de rebote. La hiperglucemia de rebote, definida por una glucemia > 180 mg/dL en las primeras 24 horas tras el retiro de la infusión IV de insulina, se observa en la transición hacia la aplicación del esquema subcutáneo una vez remitido el cuadro de la cetoacidosis diabética.²⁵ En un metanálisis de ensayos clínicos de 135 casos de cetoacidosis diabética tratados con insulina glargina, se observaron reducciones significativas en el tiempo de alivio del cuadro (DM: -4.19 h [IC95%: -7.81-0.57]; $p = 0.02$; 110 participantes; 3 ensayos) y en la incidencia de hiperglucemia de rebote, sin mostrar diferencias significativas en relación con los episodios de hipoglucemia (RR: 1.02 [IC95%: 0.41-2.50]; $p = 0.97$; 135 participantes; 4 ensayos).¹ Es necesario tomar en cuenta que no hubo cegamiento en ninguno de los ensayos analizados, lo que conlleva a un sesgo de realización.²⁶ La dosis subcutánea de insulina glargina en tales casos es de 0.25 unidades/kg y debe aplicarse en las primeras horas del cuadro.²²

BICARBONATO

Las guías estadounidenses recomiendan la administración de bicarbonato sódico en las situaciones en las que el pH sea inferior a 6.90,² mientras que las guías británicas no lo aconsejan en absoluto.²² La razón de tratar a los pacientes



con cetoacidosis diabética grave con bicarbonato sódico se sustenta en los efectos de la acidosis en el corazón y los vasos. El tratamiento, se cree, mejora la contractilidad miocárdica y la respuesta cardiovascular a las catecolaminas.²⁷ No obstante, tales efectos benéficos derivados de la administración de bicarbonato sódico no se han demostrado por medio de ensayos clínicos.^{28,29,30} En contraparte, el bicarbonato puede provocar efectos indeseables que incluyen hipopotase-mia, acidosis paradójica intracelular, así como reducción de la oxigenación tisular. Incluso, se ha descrito que el tratamiento con bicarbonato sódico retrasa la eliminación de cuerpos cetónicos y del lactato.³⁰ Bajo estas consideraciones, Chua y su grupo³ decidieron conjuntar toda la evidencia disponible, prospectiva y retrospectiva, en una revisión sistemática. Basados en la evidencia científica que ellos encontraron, los autores afirman que no existe justificación para la administración de bicarbonato sódico por vía IV en pacientes con cetoacidosis diabética.

El aporte adecuado de líquidos podría ser suficiente para corregir el bicarbonato plasmático.³¹

INHIBIDORES DEL COTRANSPORTADOR DE SODIO-GLUCOSA TIPO 2 Y SU ASOCIACIÓN CON CETOACIDOSIS DIABÉTICA

Los inhibidores del cotransportador sodio-glucosa tipo 2 (SGLT2) son agentes que, mediante la inducción de glucosuria, reducen la glucemia plasmática. Tales fármacos, además, reducen la incidencia de enfermedad renal terminal en pacientes con nefropatía diabética.³² Se han comunicado casos de cetoacidosis diabética euglucémica en pacientes diabéticos bajo tratamiento con estos fármacos. La cetoacidosis diabética euglucémica es la que muestra glucemias < 250 mg/dL (debido a la glucosuria) y cetonuria no demasiado elevada: hallazgos que retrasan el diagnóstico. Entre los mecanismos

implicados destaca la hiperglucagonemia y la depleción de volumen inducida por este grupo de fármacos.³³

El metanálisis más reciente que exploró la incidencia de cetoacidosis diabética en usuarios de inhibidores de SGLT2 muestra resultados preocupantes. Liu y su grupo³⁴ analizaron los ensayos clínicos que reportaron la cetoacidosis diabética como complicación. Los hallazgos demuestran una diferencia significativa en la incidencia de cetoacidosis diabética con la administración de estos fármacos (OR: 2.13 [IC95%: 1.38-3.27]; p = 0.006; 39 ensayos). Si bien los mismos autores señalan que la tasa de eventos es baja (0.18%), el análisis sugiere que ciertos pacientes requieren vigilancia estrecha de esta complicación: pacientes ancianos y los que reciben de manera prolongada estos fármacos.

INFECCIÓN POR CORONAVIRUS (COVID-19) Y CETOACIDOSIS DIABÉTICA

El SARS-CoV-2, que ocasiona la COVID-19, es un virus ARN de una sola cadena que pertenece al género betacoronavirus. La infección se desencadena por la unión de las proteínas S1 y S2 del SARS-CoV-2 al receptor de membrana ECA2 (enzima convertidora de la angiotensina 2), que se expresa altamente en los pulmones, corazón y páncreas. La entrada del virus a este último puede determinar el agravamiento en la función endocrina y precipitar la cetoacidosis diabética.³⁵ Por otro lado, la reanimación hídrica vigorosa (tan necesaria en pacientes con cetoacidosis diabética) puede resultar contraproducente, pues la sobreexpresión de la angiotensina II, mediada por el SARS-CoV-2, aumenta la permeabilidad vascular pulmonar. Por otro lado, la sobresaturación de los servicios de salud puede derivar en carencia de bombas de infusión para la administración IV de insulina. Bajo estos dos escenarios, un grupo de profesionales del Reino Unido sugiere dos regímenes

alternativos para la terapia hídrica en pacientes con cetoacidosis diabética infectados con el SARS-CoV-2, y apoyan la administración de análogos de insulina de acción rápida por la vía subcutánea.³⁶ Las recomendaciones pueden consultarse en la siguiente página web: https://www.diabetes.org.uk/resources-s3/public/2020-04/COVID_DKA_SC_v3.2.pdf.

REFERENCIAS

1. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE. Systematic review with meta-analysis: Subcutaneous insulin glargine coadministration for diabetic ketoacidosis. *Gac Med Mex* 2016;152:761-769.
2. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32: 1335-1343. doi: 10.2337/dc09-9032.
3. Chua HR, Schneider A, Bellomo R. Bicarbonate in diabetic ketoacidosis - a systematic review. *Ann Intensive Care* 2011; 1 (1): 23. doi: 10.1186/2110-5820-1-23.
4. Oh MS, Banerji MA, Carroll HJ. The mechanism of hyperchloremic acidosis during the recovery phase of diabetic ketoacidosis. *Diabetes* 1981; 30: 310-313. doi: 10.2337/diab.30.4.310.
5. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 2018; 378: 829-839. DOI: 10.1056/NEJMoa1711584.
6. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, et al. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012; 308: 1566-1572. doi:10.1001/jama.2012.13356.
7. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 2012; 256: 18-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72.
8. Mahler SA, Conrad SA, Wang H, et al. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med* 2011; 29 (6): 670-674. doi: 10.1016/j.ajem.2010.02.004.
9. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic-acidosis--Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM* 2012; 105 (4): 337-343. doi: 10.1093/qjmed/hcr226.
10. Yung M, Letton G, Keeley S. Controlled trial of Hartmann's solution versus 0.9% saline for diabetic ketoacidosis. *J Paediatr Child Health* 2017; 53 (1): 12-17. doi: 10.1111/jpc.13436.
11. Aditiansih D, Djaja AS, George YWH. The effect of balanced electrolyte solution versus normal saline in the prevention of hyperchloremic metabolic acidosis in diabetic ketoacidosis patients: a randomized controlled trial. *Med J Indones* 2017; 26: 134-140. <https://doi.org/10.13181/mji.v26i2.1542>.
12. Gunnerson KJ, Saul M, He S, Kellum JA. Lactate versus non-lactate metabolic acidosis: a retrospective outcome evaluation of critically ill patients. *Crit Care* 2006; 10 (1): R22. doi: 10.1186/cc3987.
13. Mathes DD, Morell RC, Rohr MS. Dilutional acidosis: is it a real clinical entity? *Anesthesiology* 1997; 86 (2): 501-503. <https://doi.org/10.1097/0000542-199702000-00028>.
14. Doberer D, Funk GC, Schneeweiss B. Dilutional acidosis: an endless story of confusion. *Crit Care Med* 2003; 31 (1): 337-338. doi: 10.1097/00003246-200301000-00073.
15. Long B, Koefman A. Emergency medicine myths: cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis and intravenous fluids. *J Emerg Med* 2017; 53 (2): 212-221. doi: 10.1016/j.jemermed.2017.03.014.
16. 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* 2018; 378 (24): 2275-2287. DOI: 10.1056/NEJMoa1716816.
17. Couch RM, Acott PD, Wong GW. Early onset fatal cerebral edema in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care* 1991; 14 (1): 78-79. doi: 10.2337/diacare.14.1.78b.
18. Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Marcin JP, Buonocore MH, Dicarlo J, Neely EK, et al. Mechanism of cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2004; 145 (2): 164-171. doi: 10.1016/j.jpeds.2004.03.045.
19. Banting FG, Best CH, Collip JB, Campbell WR, Flecher AA. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus. *CMAJ* 1922; 12: 141-146.
20. Zhong VW, Juhaeri J, Mayer-Davis EJ. Trends in hospital admission for diabetic ketoacidosis in adults with type 1 and type 2 diabetes in England, 1998-2013: A retrospective cohort study. *Diabetes Care* 2018; 41 (9): 1870-1877. doi: 10.2337/dc17-1583.
21. Modi A, Agrawal A, Morgan F. Euglycemic diabetic ketoacidosis: A review. *Curr Diabetes Rev* 2017; 13 (3): 315-321. doi: 10.2174/1573399812666160421121307.
22. Savage MW, Dhataria KK, Kilvert A, Rayman G, Rees JA, Courtney CH, et al. Joint British Diabetes Societies guideline for the management of diabetic ketoacidosis. *Diabet Med* 2011; 28 (5): 508-515. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03246.x.
23. Andrade-Castellanos CA, Colunga-Lozano LE, Delgado-Figueroa N, Gonzalez-Padilla DA. Subcutaneous rapid-acting insulin analogues for diabetic ketoacidosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; (1): CD011281. doi: 10.1002/14651858.CD011281.pub2.
24. Houshyar J, Bahrami A, Aliasgarzadeh A. Effectiveness of insulin glargine on recovery of patients with diabetic ke-



- toacidosis: a randomized controlled trial. *J Clin Diagn Res* 2015; 9: OC01-5. doi: 10.7860/JCDR/2015/12005.5883.
25. Czosnowski QA, Swanson JM, Lobo BL, Broyles JE, Deaton PR, Finch CK. Evaluation of glycemic control following discontinuation of an intensive insulin protocol. *J Hosp Med* 2009; 4: 28-34. doi: 10.1002/jhm.393.
 26. Greenhalgh T. Assessing the methodological quality of published papers. *BMJ* 1997; 315 (7103): 305-308. doi: 10.1136/bmj.315.7103.305.
 27. Adrogué HJ, Madias NE. Management of life-threatening acid-base disorders. *N Engl J Med* 1998; 338 (1): 26-34. DOI: 10.1056/NEJM199801013380106.
 28. Hale PJ, Crase J, Natrass M. Metabolic effects of bicarbonate in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Br Med Bull* 1984; 289: 1035-1038. doi: 10.1136/bmj.289.6451.1035.
 29. Morris LR, Murphy MB, Kitabchi AE. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1986; 105 (6): 836-840. doi: 10.7326/0003-4819-105-6-836.
 30. Gamba G, Oseguera J, Castrejon M, Gomez-Perez FJ. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. A double blind, randomized, placebo controlled trial. *Rev Invest Clin* 1991; 43: 234-238.
 31. Adrogué HJ, Barrero J, Eknoyan G. Salutory effects of modest fluid replacement in the treatment of adults with diabetic ketoacidosis. Use in patients without extreme volume deficit. *JAMA* 1989; 262 (15): 2108-2113. doi: 10.1001/jama.1989.03430150076029.
 32. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, Bompoint S, Heerspink HJL, Charytan DM, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2019; 380 (24): 2295-2306. DOI: 10.1056/NEJMoa1811744.
 33. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, Cohan P, Diner JC, Hirsch IB. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015; 38 (9): 1687-1693. doi: 10.2337/dc15-0843.
 34. Liu J, Li L, Li S, Wang Y, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitors and the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Diabetes Obes Metab* 2020; 22 (9): 1619-1627. doi:10.1111/dom.14075.
 35. Yang JK, Lin SS, Ji XJ, Guo LM. Binding of SARS coronavirus to its receptor damages islets and causes acute diabetes. *Acta Diabetol* 2010; 47 (3): 193-199. doi:10.1007/s00592-009-0109-4.
 36. Rayman G, Lumb A, Kennon B, et al. Guidance on the management of diabetic ketoacidosis in the exceptional circumstances of the COVID-19 pandemic. *Diabet Med* 2020; 37 (7): 1214-1216. doi:10.1111/dme.14328.

AVISO PARA LOS AUTORES

Medicina Interna de México tiene una nueva plataforma de gestión para envío de artículos. En: www.revisionporpares.com/index.php/MIM/login podrá inscribirse en nuestra base de datos administrada por el sistema *Open Journal Systems* (OJS) que ofrece las siguientes ventajas para los autores:

- Subir sus artículos directamente al sistema.
- Conocer, en cualquier momento, el estado de los artículos enviados, es decir, si ya fueron asignados a un revisor, aceptados con o sin cambios, o rechazados.
- Participar en el proceso editorial corrigiendo y modificando sus artículos hasta su aceptación final.