

## Incidencia de Hipofosfatemia en niños con cetoacidosis diabética y tratamiento con insulina regular subcutánea. Estudio observacional

### Incidence of hypophosphatemia in children with diabetic ketoacidosis and treatment with subcutaneous regular insulin. Observational study

Gabriela Sanluis Fenelli<sup>a</sup>, Cecilia Bechara Aded<sup>a</sup>, Julieta Lagger<sup>a</sup>, Jesica Widmer<sup>a</sup>,  
Florencia Zucaro<sup>a</sup>, Victoria Aparo<sup>b</sup>, Juan Pablo Ferreira<sup>a</sup>, Mabel Ferraro<sup>c</sup>

<sup>a</sup>Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>b</sup>Bioquímica. División Laboratorio Central, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

<sup>c</sup>Servicio Nutrición y Diabetes, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Recibido: 4 de septiembre de 2023; Aceptado: 3 de febrero de 2024

#### ¿Qué se sabe del tema que trata este estudio?

En la Cetoacidosis diabética, el tratamiento inicial con fluidos intravenosos e insulina provoca la entrada repentina de glucosa y fosfato plasmáticos a los tejidos, produciendo hipofosfatemia. Esto trae como consecuencias importantes alteraciones respiratorias, cardíacas, neuromusculares, rabdomiólisis, convulsiones, coma y muerte.

#### ¿Qué aporta este estudio a lo ya conocido?

Nuestro estudio demuestra que los pacientes internados por cetoacidosis diabética (CAD) que presentaron hipofosfatemia, pueden ser tratados precozmente y de manera segura, con insulina subcutánea sin complicaciones clínicas asociadas a la hipofosfatemia que presentaron estos pacientes. Teniendo en cuenta que en muchos centros, el estándar de cuidado para el tratamiento de la CAD, es el empleo de insulina regular endovenosa; consideramos que nuestro estudio aporta una alternativa segura para el tratamiento de la CAD en pacientes pediátricos.

#### Resumen

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones más graves de la diabetes mellitus tipo 1. Su tratamiento requiere reposición hidroelectrolítica e insulina. La hipofosfatemia como complicación del tratamiento ha sido escasamente evaluada. **Objetivos:** Estimar la incidencia de hipofosfatemia en niños con cetoacidosis diabética, tratados con insulina regular Subcutánea (IRS), y explorar factores asociados con esta complicación. **Pacientes y Método:** Estudio observacional, prospectivo. Se incluyeron los pacientes con diagnóstico de CAD hospitalizados en sala de cuidados generales. Se registraron, al inicio y después de 24 h de tratamiento, fosfatemia, glucemia, estado ácido base y cantidad de IRS (U/kg) recibido. Se definió hipofosfatemia a valores inferiores a 2,5 mg/dl. Se evaluó la correlación entre fósforo inicial y a las 24 h de tratamiento; la incidencia de hipofosfatemia a las

#### Palabras clave:

Diabetes Mellitus;  
Cetoacidosis Diabética;  
Hipofosfatemia;  
Insulina Subcutánea

24h se expresó en porcentaje del total de pacientes. **Resultados:** Se incluyeron 30 pacientes, 15 sexo femenino, edad promedio  $11,4 \pm 3,2$  años. A las 24 h de tratamiento con IRS el 36,7%; IC95% (22-55%) presentó hipofosfatemia, valor promedio  $1,9 \pm 1,5$  mg/dl. El bicarbonato inicial  $< 10$  mmol/L se comportó como predictor de hipofosfatemia (OR 7,5 IC95% 1,4-39,8%  $p = 0,01$ ). Ningún paciente requirió corrección endovenosa de fosfato, ni se observaron complicaciones clínicas asociadas. **Conclusión:** En el grupo estudiado, la incidencia de hipofosfatemia alcanzó un 36,7% a las 24 h de tratamiento. El bicarbonato inicial menor a 10 mmol/L se asoció significativamente a hipofosfatemia. No se observaron complicaciones asociadas a hipofosfatemia.

## Abstract

Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the most serious complications of type 1 diabetes mellitus. Its treatment requires fluid and electrolyte replacement and insulin. Hypophosphatemia as a complication of treatment has been scarcely evaluated. **Objectives:** To estimate the incidence of hypophosphatemia in children with DKA, treated with subcutaneous regular insulin (IRS), and to explore factors associated with this complication. **Patients and Method:** Prospective, observational study. Patients diagnosed with DKA hospitalized in the general care ward were included. Data on phosphatemia, glycemia, acid-base status, and IRS amount (U/kg) received were recorded at baseline and after 24 h of treatment. Hypophosphatemia was defined as values below 2.5 mg/dl. The correlation between initial phosphate and at 24 h of treatment was evaluated; the incidence of hypophosphatemia at 24 h was expressed as a percentage of the total number of patients. **Results:** 30 patients were included, 15 were female, mean age  $11.4 \pm 3.2$  years. At 24 h of treatment with IRS, 36.7% (95%CI 22-55%) presented hypophosphatemia, mean value  $1.9 \pm 1.5$  mg/dl. Initial bicarbonate  $< 10$  mmol/L acted as a predictor of hypophosphatemia (OR 7.5; 95%CI 1.4-39.8%;  $p = 0.01$ ). No patient required intravenous phosphate correction, and no associated clinical complications were observed. **Conclusion:** In the group studied, the incidence of hypophosphatemia reached 36.7% at 24 hours of treatment. Initial bicarbonate lower than 10 mmol/L was significantly associated with hypophosphatemia. No complications associated with hypophosphatemia were observed.

## Keywords:

Diabetes mellitus;  
Diabetic Ketoacidosis;  
Hypophosphatemia;  
Subcutaneous Insulin

## Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones agudas, posiblemente la más grave de la diabetes mellitus tipo 1. La misma se presenta con hiperglucemia ( $\geq 200$  mg/dl), cetonemia, acidosis metabólica (bicarbonato  $\leq 15$  mmol/L y/o  $\text{ph} \leq 7,30$ ), glucosuria y cetonuria. Esta situación requiere un tratamiento de emergencia con administración de insulina y fluidos endovenosos<sup>1</sup>. En el 30-40% de los pacientes con diabetes mellitus 1 (DM1) la CAD es la forma de presentación<sup>2</sup>. Se han referido como complicaciones de la CAD, a hipofosfatemia, hipokalemia, hipoglucemia, alcalosis, acidosis hiperclorémica y el edema cerebral<sup>3</sup>.

En relación a la alteración de la concentración de fosfato sérico durante la CAD, debe reconocerse que frecuentemente es normal o ligeramente incrementada inicialmente, debido a la redistribución del fosfato intracelular hacia el líquido extracelular generada por la acidosis metabólica y lisis celular. El déficit de insulina y el estado hipercatabólico también contribuyen a la salida del fosfato al espacio extracelular. Con la evolución del cuadro, los pacientes pueden presentar depleción de fosfato sérico secundario a diuresis osmó-

tica, disminución de la reabsorción tubular proximal por aumento de la glucemia y a la acidosis<sup>3</sup>. Además, el tratamiento con fluidos endovenosos e insulina promueven el ingreso del fósforo a los tejidos. Todo lo antes mencionado puede ocasionar hipofosfatemia grave, con valores  $< 1$  mg/dl, pudiendo causar importantes alteraciones respiratorias, cardíacas, neuromusculares, rabdomiólisis, convulsiones, coma y muerte<sup>1,4</sup>.

En pacientes con CAD tratados con insulina endovenosa (EV) se ha reportado una incidencia de hipofosfatemia de 11-42%, a las 24-36 h de iniciado el tratamiento<sup>5,6</sup>.

Si bien la administración de insulina EV para el tratamiento de la CAD es estándar de cuidado en muchos centros, el empleo de insulina regular subcutánea es una modalidad de tratamiento aceptada y con buenos resultados, siendo una excelente alternativa para el manejo de la CAD no complicada, especialmente en escenarios de recursos limitados<sup>7</sup>. Existen pocos reportes sobre complicaciones asociadas a la hipofosfatemia en pacientes con CAD tratados con insulina regular subcutánea<sup>8</sup>.

Conocer la incidencia de hipofosfatemia luego del tratamiento con IRS en niños con CAD, y si existen

factores asociados podría ser importante para proponer modificaciones en su control y eventualmente en su manejo.

El objetivo de este estudio fue estimar la incidencia de hipofosfatemia en niños con cetoacidosis diabética en tratamiento con IRS, y explorar factores relacionados.

## Pacientes y Método

Estudio descriptivo observacional, longitudinal, con recolección prospectiva de datos.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de CAD (glucemia  $\geq 200$  mg/dl, bicarbonato  $\leq 15$  mmol/L y/o  $\text{ph} \leq 7,30$ ) de 1 a 18 años de edad, hospitalizados en sala de internación general del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde entre el 1 diciembre de 2018 al 31 marzo 2020. Se excluyeron pacientes con insuficiencia renal, con aportes exógenos de fósforo y con diagnóstico de CAD grave que, por su situación clínica (edema cerebral, shock, insuficiencia renal severa, etc) requirieron manejo en unidad de cuidados intensivos (por recibir tratamiento con insulina EV).

### Estimación del tamaño muestral

Teniendo en cuenta una incidencia de hipofosfatemia reportada en pacientes con CAD de 14%<sup>5-6</sup>, asumiendo un margen de error de 5% y un nivel de confianza de 95% se estimó un tamaño muestral mínimo de 29 sujetos. Epi Info Stat Calc 7.1.1

### Procedimiento del estudio

Todos los pacientes fueron tratados de acuerdo con el estándar de cuidado de cetoacidosis diabética del Servicio de Nutrición y Diabetes de la institución. Se registraron los resultados de las determinaciones en sangre (glucemia, urea, creatinina, fosfatemia, CPK (creatinfosfoquinasa), estado ácido-base, ionograma) a la hora 0 y a las 24 h de iniciado el tratamiento con insulina regular subcutánea.

La norma de tratamiento de la institución contempla: expansión inicial con 20 ml/kg de peso de solución fisiológica; luego se administra 0,1 UI/kg de IRS, que se repite en forma horaria hasta alcanzar las condiciones de estabilización metabólica. Se administra un plan de hidratación (sistema de dos bolsas) consistente en 2.000 ml/m<sup>2</sup> de superficie corporal (SC) de fluidos en 6 horas, incluyendo 70 mEq/L de cloruro de sodio, 30 mEq/L de cloruro de potasio y, flujo de glucosa inicial de 3,5 mg/kg/minuto. En las siguientes 18 horas se administrarán 2.000 ml/m<sup>2</sup> SC con 70 mEq/L de cloruro de sodio, 40 mEq/L de cloruro de potasio y un flujo de glucosa de 3,25 mg/kg/minuto<sup>9</sup>. Además, en todos los pacientes con fosfato  $< 1$  mg/dl se establece corrección con fosfato potásico o sódico endovenoso a 10 mg/kg

en 4-6 h, repetir hasta obtener un fósforo sérico mayor a 2 mg/dl<sup>1</sup>.

## Variables

### Bioquímicas

- Fosfatemia en sangre después de 24 h de tratamiento (mg/dl), la que fue clasificada, según los valores de referencia provistos por el fabricante del equipo, como hipofosfatemia (menor a 2,5), normal (2,6 a 5,9) e hiperfosfatemia (mayor a 6)<sup>10</sup>.
- Diferencia de fósforo basal - medido a las 24 h (deltaP): calculada a partir de la diferencia entre los valores iniciales de fósforo antes de tratamiento con insulina y después de 24 h de tratamiento con insulina regular subcutánea.
- Otras determinaciones bioquímicas, antes y a las 24 h de iniciado el tratamiento: glicemia (mg/dl), uremia (mg/dl), creatinemia (mg/dl), CPK (mg/dl), estado ácido base, ionograma sérico (mmol/L) La determinación de valores se realizó con el equipo autoanalizador marca Roche®, modelo COBOS 6000C50<sup>10</sup>.

### Otras variables

Edad, sexo, CAD como debut de la DM1, número de episodios previos de CAD, la cantidad insulina subcutánea administrada (UI/Kg) luego de 24 h de tratamiento y la gravedad de la cetoacidosis. Esta última fue clasificada de acuerdo a los valores de  $\text{ph}$  y bicarbonato (mmol/L) (leve:  $\text{ph} < 7,30 - \geq 7,20$  y bicarbonato  $< 15 - \geq 10$ ; moderada:  $\text{pH} < 7,20 - \geq 7,10$  y bicarbonato  $< 10 - \geq 5$  y severa:  $\text{pH} < 7,10$  y bicarbonato  $< 5$ )<sup>1</sup>.

### Evaluación estadística

Se realizó la descripción de las variables estudiadas, utilizando valores absolutos para variables categóricas, y media con desvío estándar o mediana con rango intercuartílico para las variables continuas, según ajuste o no a normalidad (Kolmogorov-Smirnov). Se evaluó la correlación entre fósforo inicial y fósforo después de 24 h de tratamiento (Pearson).

La incidencia de hipofosfatemia a las 24 h se expresó en porcentaje del total de pacientes.

Todos los porcentajes se expresan con su Intervalo de Confianza del 95% (IC95%).

Para explorar posibles factores asociados a hipofosfatemia después de 24 h de tratamiento se analizaron como variables de predicción las determinaciones basales (glucemia, uremia, creatinemia, CPK, EAB e ionograma sérico), el antecedente de diabetes, el número de CAD previas, y la gravedad de la CAD. Se utilizó Razón de Productos cruzados (OR) y prueba de t para muestras independientes. Se consideró significativo  $p < 0,05$ . Análisis realizado con IBM SPSS 20.0.

### Consideraciones éticas

El trabajo se rige bajo las normativas legales originadas en el Código de Nuremberg y la Declaración de Helsinki. El protocolo fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde. Se encuentra inscripto en el Registro Público de Investigación del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (N° 316/15).

### Resultados

Durante el período de estudio se hospitalizaron 45 sujetos con CAD, de los que se excluyeron 15 (6 por ingreso a unidad de terapia intensiva y 9 por dificultades de procesamiento de muestras de laboratorio) (figura 1). Respecto a los pacientes incluidos, estos tenían  $11,4 \pm 3,2$  años, la mitad fueron mujeres y en 9 la CAD fue la forma de debut de la enfermedad. Según la gravedad al ingreso: 9 fueron consideradas leves, 13 moderadas y 8 graves. La fosfatemia al inicio fue normal en la mayoría de los pacientes, solo fue elevada en el 26% de estos. Después de 24 h de tratamiento la fosfatemia (mg/dl) fue  $3,1 \pm 0,8$ , y 36,7% presentaban hipofosfatemia (tabla 1).

Al analizar los valores basales en los pacientes con hipofosfatemia y con fosfatemia normal a las 24 h se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos, tanto en el pH, ( $p = 0,01$ ) bicarbonato ( $p = 0,02$ ) y anión restante ( $p = 0,04$ ). En el resto de las variables analizadas al inicio del tratamiento no hubo diferencias significativas (tabla 2).

**Tabla 1. Características de la población en estudio**

Variable	n (%)	Promedio y DS
Femenino	15 (50)	
Edad (años)		$11,4 \pm 3,2$
Peso (Kg) ingreso		$37,8 \pm 13,4$
Talla (cm) ingreso		$142,4 \pm 15,9$
IMC	27 (90)	$17 \pm 4$
CAD debut	9 (30)	$7,7 \pm 2,8$ años
CAD diagnóstico previo	21 (70)	$1,3 \pm 2,2$ años
Acidosis moderada (pH < 7,20; Bicarbonato < 10)	13 (43)	
Acidosis grave (pH < 7,10; Bicarbonato < 5)	8 (26)	
Hipofosfatemia al inicio	8 (26)	
Hipofosfatemia a las 24 hs	11 (36)	

IMC: Índice Masa Corporal; CAD: Cetoacidosis diabética

Al considerar la gravedad de la CAD se observó que aquellos que presentaron formas moderadas con un pH < 7,20 (OR 3,8; IC95% 0,8-18,2) y un bicarbonato < 10 mmol/L (OR 7,5; IC95% 1,4-39,8) y las graves con un pH < 7,10 (OR 4,4; IC95% 0,8-24) y un bicarbonato < 5 mmol/L (OR 4; IC95% 0,31-50,2); tuvieron mayor probabilidad de desarrollar hipofosfatemia que los que tuvieron una forma leve (tabla 3).

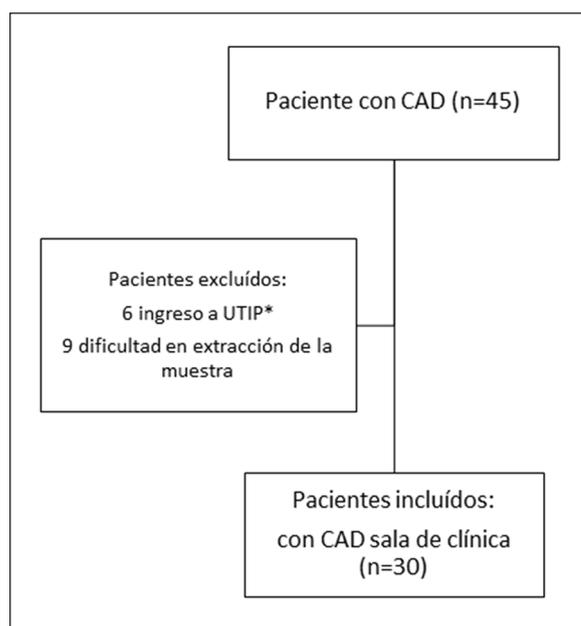
La variación de la fosfatemia (deltaP) promedio fue  $-1,9 \pm 1,5$  solo 2 pacientes presentaron incremento de la fosfatemia después del tratamiento.

Se verificó una correlación lineal indirecta entre deltaP y pH basal ( $r = 0,58$ ;  $p < 0,001$ ) y entre deltaP y bicarbonato basal ( $r = 0,52$ ;  $p = 0,003$ ). Además, se observó una correlación lineal directa entre delta P y la cantidad de insulina recibida ( $r = 0,49$ ;  $p = 0,005$ ) (figura 2)

Al evaluar la asociación del IMC en los pacientes con diagnóstico de CAD y la hipofosfatemia observamos que aquellos con IMC con IMC > percentil 97 tuvieron mayor probabilidad de presentar hipofosfatemia (OR 4; IC95% 0,31-50;  $p = 0,61$ ).

### Discusión

En este estudio, se evidenció que el 36,7% de los pacientes con CAD presentaron hipofosfatemia después de 24 h del tratamiento con IRS, sin otras complicacio-



**Figura 1.** Flujograma de pacientes con diagnóstico de CAD. \*1 paciente falleció en UTIP (Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica), 5 ingresaron a UTIP con tratamiento con insulina regular EV. Sala de clínica: es la sala de internación general de pacientes pediátricos.

**Tabla 2. Comparación de variables al inicio del tratamiento en pacientes con CAD con insulina regular subcutánea**

Variables (al inicio del tratamiento)	Luego de 24 hs de Inicio de tratamiento		p
	Pacientes con Hipofosfatemia (n = 11)	Pacientes con Normofosfatemia (n = 19)	
Glucemia (mg/dl)	550 ± 200	418 ± 154	0,079
Urea (mg/dl)	38 ± 13	35 ± 15	0,535
Creatinemia (mg/dl)	0,98 ± 0,27	0,83 ± 0,28	0,176
Fosfatemia (mg/dl)	4,9 ± 1,54	5 ± 1,6	0,807
CPK (mg/dl)	82 ± 57	72 ± 35	0,622
Na (mmol/L)	135 ± 4,8	136 ± 3,3	0,478
K (mmol/L)	4,5 ± 1,26	4,5 ± 0,72	0,98
Cl (mmol/L)	103 ± 5	103 ± 2,7	0,862
pH	7,11 ± 0,11	7,22 ± 0,09	0,014
pCO <sub>2</sub> (mm Hg)	25,6 ± 7,76	29,9 ± 7,5	0,271
Bicarbonato (mmol/L)	8,43 ± 3,9	12 ± 4,1	0,023
AR	23 ± 1	20 ± 3,7	0,041

CPK: creatinfosfoquinasa. AR: anión restante.

**Tabla 3. Asociación entre la gravedad de la acidosis de la CAD y valores de fosfatemia a las 24 horas**

Acidosis metabólica	Variables	Hipofosfatemia n, (%)	Normofosfatemia n, (%)	OR	IC95%	p
Moderada	pH < 7,20	7/11 (63%)	6/19 (32%)	3,8	0,8-18,2	0,13
	Bicarbonato < 10 (mmol/L)	8/11 (73%)	5/19 (26%)	7,5	1,4-39,8	0,018
Grave	pH < 7,10	5/11 (45%)	3/19 (16%)	4,4	0,8-24	0,1
	Bicarbonato < 5 (mmol/L)	2/11 (18%)	1/19 (5%)	4	0,31-50,2	0,613

nes asociadas en ninguno de los pacientes. Estos resultados son similares a los descriptos por Nirmalya y col en pacientes tratados con insulina EV, reportando una incidencia de hipofosfatemia del 42,4%, y ausencia de complicaciones asociadas<sup>6</sup>.

Ditzel y col. exponen que, en pacientes con CAD, existiría hiperfosfatemia inicial por la salida del fósforo intracelular al medio extracelular, y luego, con el inicio del tratamiento con insulina, ocurriría el mecanismo inverso y llevando a hipofosfatemia asociado al tratamiento. También describen complicaciones clínicas al alcanzar valores de fosfatemia < 1 mmol/L, como depresión respiratoria, miocardiopatías, arritmias, alteraciones neuromusculares, rabdomiólisis, convulsiones, coma y muerte<sup>11</sup>.

En las guías de la ISPAD (*International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes*) se menciona que la fosfatemia disminuye con el tratamiento insulínico de la CAD. Este fenómeno se inicia en las primeras 24 h de tratamiento y alcanza su máximo descenso entre las 24 y 36 h, coincidiendo con los resultados de nuestro trabajo<sup>12</sup>.

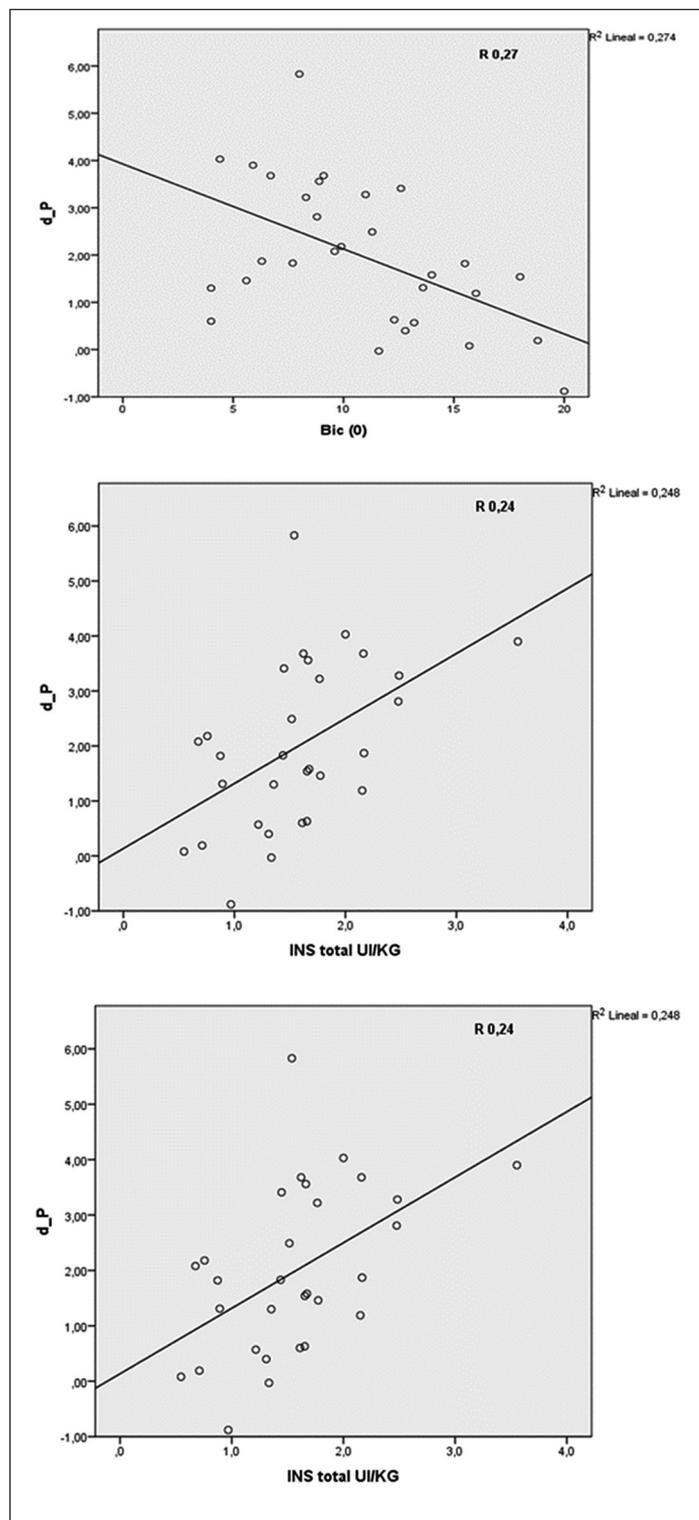
En los pacientes que desarrollaron hipofosfatemia (24 h) observamos una correlación directa entre el descenso de bicarbonato y pH con el descenso de la

fosfatemia. Esta correlación sólo se verificó en aquellos con CAD moderada o grave. El mismo fenómeno fue descrito por Shen y Braude, en 43 pacientes con 64 episodios de CAD severa, que mostraron un descenso significativo de la fosfatemia durante el tratamiento con insulina<sup>5</sup>.

En este estudio se encontró una relación lineal inversa entre el deltaP, bicarbonato y pH. Este fenómeno es consistente con la fisiopatología de la acidosis metabólica que se observa en la CAD y se relacionaría con la redistribución del fósforo. Así mismo, se observó una correlación lineal directa entre delta P y la cantidad de IRS recibida. Este resultado sería consecuencia de la actividad de la insulina a nivel celular, determinando el ingreso de fósforo al interior celular<sup>4</sup>.

Nuestro estudio tiene como limitantes que no se incluyeron pacientes hospitalizados en unidad de cuidados intensivos, ya que la gravedad de estos pacientes requiere utilización de insulina endovenosa y una terapia hidroelectrolítica diferente, elementos que podrían sesgar los resultados. Sin embargo, la meta de este estudio fue analizar la incidencia de hipofosfatemia y los factores asociadas a la misma, utilizando IRS en sala de cuidados generales, que es donde este tipo de tratamiento ha demostrado su eficacia y seguridad<sup>13, 14</sup>.

Otro limitante de nuestro estudio, es el criterio de inclusión de los pacientes hospitalizados con diagnóstico de CAD, que se utilizó con los puntos de corte de concentración de bicarbonato de las guías ISPAD 2018<sup>1</sup>.



**Figura 2.** Gráficos de correlación lineal de Pearson comparando el delta fósforo ( $d_P$ ) y pH, bicarbonato (Bic) y la dosis de insulina (INS) recibida.

Teniendo en cuenta el cambio de definición para el criterio de diagnóstico de CAD, en las guías ISPAD 2022 (bicarbonato  $< 18$  mmol/L), los datos que desarrollaría nuestro estudio serían diferentes<sup>15</sup>.

Por otro lado, nuestro estudio incluye la captura prospectiva de los datos, la utilización de un tratamiento estandarizado a todos los pacientes y el procesamiento de todas las muestras en el mismo laboratorio, favoreciendo la validez interna de nuestras observaciones.

Finalmente, en este estudio pudimos verificar que, aun utilizando la IRS para el tratamiento de la CAD, tampoco se producen complicaciones asociadas a la hipofosfatemia, como ya se ha verificado al usar insulina EV<sup>16</sup>.

## Conclusión

En nuestro estudio la incidencia de hipofosfatemia en pacientes con diagnóstico de CAD después de 24 h de tratamiento con IRS fue del 36,7%. Dicha incidencia fue mayor en pacientes con CAD moderada o grave. Evaluamos las modificaciones de la fosfatemia en las primeras 24 h de tratamiento con IRS en sala de internación general, donde no observamos complicaciones asociadas al déficit de fósforo. Son necesarios más estudios al respecto para confirmar estos resultados y sería de gran interés evaluar la fosfatemia en pacientes donde se administra insulina EV comparado con el uso de IRS.

## Responsabilidades Éticas

**Protección de personas y animales:** Los autores declaran que los procedimientos seguidos se conformaron a las normas éticas del comité de experimentación humana responsable y de acuerdo con la Asociación Médica Mundial y la Declaración de Helsinki.

**Confidencialidad de los datos:** Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

**Derecho a la privacidad y consentimiento informado:** Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

## Referencias

1. Wolfsdorf JL, Glaser N, Agus M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19(27):155-77. doi: 10.1111/pedi.12701.
2. Ramos O, Asenjo-Mardones S, Calzada-León R, et al. Documento de posición sobre diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 1 en el niño y adolescente. *Rev ALAD*. 2020;10:10-25. doi: 10.24875/alad.19000393.
3. Ramos O, Ferraro M. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. Primera edición. Buenos Aires: Ediciones Journal 2015.
4. Ditzel J, Lervang HH. Disturbance of inorganic phosphate metabolism in diabetes mellitus: clinical manifestations of phosphorus-depletion syndrome during recovery from diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2010;3:319-24. doi: 10.2147/DMSOTT.S13476.
5. Shen T, Braude S. Changes in serum phosphate during treatment of diabetic ketoacidosis: predictive significance of severity of acidosis on presentation. *Intern Med J*. 2012;42(12):1347-50. doi: 10.1111/imj.12001.
6. Moulik NR, Jayashree M, Singhi S, et al. Nutritional status and complications in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Crit Care Med*. 2012;13(4):e227-33. doi: 10.1097/PCC.0b013e31823c9a11.
7. Cohen M, Leibovitz N, Shilo S, et al. Subcutaneous regular insulin for the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Diabetes*. 2017;18(4):290-6. doi: 10.1111/pedi.12380.
8. Della Manna T, Steinmetz L, Campos PR, et al. Subcutaneous use of a fast-acting insulin analog: an alternative treatment for pediatric patients with diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 2005;28(8):1856-61. doi: 10.2337/diacare.28.8.1856.
9. Ramos O, Ferraro M, Barbeito S. Cetoacidosis diabética. *Rev Pediatr Elizalde* 2013;4(1):160.
10. Phosphate Inorganic. Sistema Roche/Hitachi Cobas C. V 3. Español. 2008-09.
11. Gallo de Moraes A, Surani S. Effects of diabetic ketoacidosis in the respiratory system. *World J Diabetes*. 2019;10(1):16-22. doi: 10.4239/wjd.v10.i1.16.
12. Jayashree M, Williams V, Iyer R. Fluid Therapy For Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis: Current Perspectives. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019 Nov 12;12:2355-61. doi: 10.2147/DMSO.S194944
13. Ferreira JP, Hamui M, Torrents M, et al. Empleo de insulina regular subcutánea en niños con cetoacidosis diabética, *Rev ALAD*. 2017;7:24-30.
14. Razavi Z, Maher S, Fredmal J. Comparison of subcutaneous insulin aspart and intravenous regular insulin for the treatment of mild and moderate diabetic ketoacidosis in pediatric patients. *Endocrine*. 2018;61(2):267-74. doi: 10.1007/s12020-018-1635-z.
15. Glaser N, Fritsch M, Priyambada L, et al. ISPAD clinical practice consensus guidelines 2022: Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2022;23(7):835-856. doi: 10.1111/pedi.13406.
16. Ferraro M, Ozuna B, Ferraro DM, et al. Estudio multicéntrico de cetoacidosis diabética en servicios pediátricos de Argentina. *Rev Soc Arg Diabetes*. 2009;43:127-36.