

Guías de Práctica Clínica de la ISPAD 2022

Manejo de días de enfermedad en niños y adolescentes con diabetes

Helen Phelan¹ | Ragnar Hanas² | Sabine E. Hofer³ | Steven James⁴ | Alanna Landry⁵ | Warren Lee⁶ | Jamie R. Wood⁷ | Ethel Codner⁸

¹ John Hunter Children's Hospital, Newcastle, New South Wales, Australia

² Department of Pediatrics, NU Hospital Group, Uddevalla Hospital, Uddevalla, and Sahlgrenska Academy, Institute of Clinical Sciences, University of Gothenburg

³ Department of Pediatrics, Medical University of Innsbruck, Austria

⁴ University of the Sunshine Coast, Petrie, Queensland, Australia

⁵ Department of Paediatrics, Oak Valley Health, Markham, Ontario, Canada

⁶ Dr Warren Lee's Paediatrics, Growth & Diabetes Centre, and KK Hospital, Singapore

⁷ University Hospitals Rainbow Babies and Children's Hospital, Case Western Reserve University, Cleveland, Ohio, United States

⁸ Institute of Maternal and Child Research (IDIMI), School of Medicine, University of Chile, Santiago, Chile

Autor correspondiente: Ethel Codner, MD, Institute of Maternal and Child Research (IDIMI), School of Medicine, University of Chile. Santa Rosa 1234, Postal Code: 8360160, Santiago, Chile. Email: ecodner@med.uchile.cl. Telephone: 562-29770855. Fax: 562-24248240.

Cornisa: Manejo de días de enfermedad en casos de diabetes

Palabras clave: Diabetes tipo 1, pediatría, manejo de días de enfermedad, cetonas, CAD

1. ¿QUÉ HAY DE NUEVO EN EL MANEJO DE LOS DÍAS DE ENFERMEDAD?

- Esta nueva versión de las pautas para días de enfermedad otorga un mayor énfasis en el modo de manejar la diabetes para prevenir la cetosis y el manejo con nuevas tecnologías.
- Las infecciones, como la COVID-19, e incluso las vacunas contra la COVID-19, pueden precipitar aumentos persistentes en los requisitos de insulina durante días o semanas.
- Las pautas anticipatorias para manejar los patrones predecibles de mayores requisitos de insulina, como por ejemplo en afecciones crónicas que requieran tratamiento con esteroides o hiperglucemia asociada con períodos menstruales, reducirán la ansiedad y la morbilidad innecesarias.
- El uso de plataformas para compartir datos electrónicos ayudará a las familias y a los equipos de atención médica en la asistencia necesaria para el manejo de los días de enfermedad.
- Las tecnologías en lazo cerrado, que combinan bombas con sensores, y su regulación interactiva mediante sistemas de inteligencia artificial (sistemas en lazo cerrado híbrido, administración automática de insulina o AAI), podrían ser útiles para ayudar a mantener los niveles de glucosa dentro del rango

objetivo durante los días de enfermedad, en particular los sistemas que incorporan objetivos de glucosa personalizables y modos iniciados por el usuario para reducir o intensificar la administración de insulina en situaciones especiales.

2. RESUMEN Y RECOMENDACIONES

2.1 Preparación para días de enfermedad

Las personas con diabetes, sus familias y sus cuidadores:

- Deben recibir educación y pautas que los preparen para manejar la diabetes durante una enfermedad. Esta educación se debe impartir en ocasión del diagnóstico, en los seguimientos por lo menos una vez al año y según sea oportuno. **C**
- Se debe enseñar a ajustar de manera proactiva el tratamiento de la diabetes para prevenir la hiperglucemia sintomática o no controlada, la deshidratación, la cetosis hiperglucémica, la cetoacidosis hipo- o normoglucémica o la hipoglucemia grave. **E**

2.2 Manejo para prevenir la cetosis

- Jamás detenga por completo la administración de insulina. Sustituya el cartucho y la aguja de la pluma de insulina, o el

cartucho, la vía y la sonda de la bomba para asegurar que la administración de la insulina sea adecuada. **B**

- Controle los niveles de glucosa y cetonas al menos 1-2 veces por hora. **E**
- Es preferible controlar los niveles de cetonas en sangre en vez de las cetonas en orina.
- El control del nivel de cetonas en sangre durante una enfermedad puede reducir las visitas a la sala de emergencias y las hospitalizaciones. **B**
- El objetivo debe ser niveles de glucosa de entre 3.9 y 10 mmol/l (70-180 mg/dl) y niveles de cetonas por debajo de los 0.6 mmol/l. **E**
- Ajustar la dosis de insulina en respuesta a los niveles de glucemia y cetonas. **E**
- Puede que sea necesario aumentar considerablemente las dosis de insulina durante la enfermedad en niños que estén en una fase de remisión parcial o en fase de “luna de miel” cuando las dosis son relativamente bajas. **E**
- Mantener la hidratación y buscar asesoramiento médico urgente si el niño no pudiera beber.
 - Es necesario consumir líquidos orales que contengan carbohidratos si el nivel de glucosa estuviera por debajo de 14 mmol/l (250 mg/dl); cuando la glucosa está por encima de los 14 mmol/l (250 mg/dl), es preciso administrar líquidos sin carbohidratos.
 - Tener en cuenta el inicio en tiempo y forma de los líquidos intravenosos si el niño no pudiera beber. **E**
- Las enfermedades menores que se gestionen de buena manera en casa reducirán el impacto y los costos sobre los servicios de la salud y la familia. **E**
- Hay que alentar a los cuidadores a buscar la revisión médica y tratamiento si [**E** para todo lo incluido a continuación]:
 - el estado de salud del niño se deteriora
 - la enfermedad subyacente no está clara
 - la fiebre no cede
 - la comprensión de los cuidadores o sus dificultades para entender el idioma complican la comunicación con la familia
 - la familia no tiene recursos para manejar la enfermedad en casa
 - hay comorbilidades (p. ej. síndrome de Down, trastornos de la conducta alimentaria, enfermedad mental, epilepsia, enteropatía inflamatoria, malaria, infecciones parasitarias)
 - el niño es muy pequeño (*menor de 5 años*)
 - los padres no logran mantener el nivel de glucosa por encima de los 3.9 mmol/l (70 mg/dl)

2.3 Manejo en presencia de vómitos o enfermedad gastrointestinal

- Tener en cuenta las náuseas o los vómitos como un signo de deficiencia insulínica y de cetosis hasta que se demuestre lo contrario. **E**
- La hipoglucemia con hipercetonemia, lo que puede suceder en el marco de una enfermedad gastrointestinal o por inanición, requiere de administración de insulina e ingestión de carbohidratos juntos. **E**
- Las enfermedades gastrointestinales, en especial la gastroenteritis

viral, constituyen la causa más frecuente de hipoglucemia durante días de enfermedad, y tal vez requieran que se reduzcan las dosis de insulina. **E**

- Procurar una revisión de médico especialista URGENTE en un entorno de emergencias si [**E** para todo lo incluido a continuación]:
 - disminución de peso que sugiere que sigue empeorando la deshidratación y posible compromiso circulatorio
 - los vómitos persisten durante más de 2 horas (en particular en niños pequeños)
 - imposibilidad de mantener el nivel de glucosa >3.9 mmol/l (70 mg/dl)
 - si no es posible corregir la hipoglucemia, hay que proceder con líquidos intravenosos con dextrosa además de monitoreo constante.

2.4 Manejo cuando se sospecha o confirma cetosis

- Administrar pequeñas cantidades de líquido que tengan agua y electrolitos cada 5-10 minutos, líquidos que tengan carbohidratos si el nivel de glucosa es inferior a 14 mmol/l (250 mg/dl). Se debe apuntar a 4-6 ml/kg/hora.
- Administrar dosis adicionales frecuentes de insulina de acción ultrarrápida, rápida o de liberación a corto plazo para tratar la cetosis y evitar que progrese a una cetoacidosis y a una hospitalización.
- Procurar una revisión de médico especialista URGENTE en un entorno de emergencias si [**E** para todo lo incluido a continuación]:
 - el nivel de glucosa sigue aumentando pese a las dosis de insulina adicionales
 - se detecta o empeora un olor frutal (acetona) en el aliento
 - el nivel de cetonas en sangre sigue alto (>1.5 mmol/l) o el de cetonas en orina sigue abundante pese a la insulina adicional y a la hidratación
 - el niño o adolescente está quedando agotado, confundido, hiperventila (respiración de Kussmaul) o tiene dolor abdominal fuerte
 - hay un cambio en el estado neurológico, confusión mental, pérdida de conocimiento, convulsiones o evolución de la confusión para evitar un posible edema cerebral o una lesión cerebral-
- Es preciso poner a disposición el transporte adecuado, lo antes posible y conforme a las circunstancias locales.
- El equipo de diabetes debe ponerse en contacto con el personal médico local para asegurarse de que haya sistemas implementados para el monitoreo inicial de la glucosa y los electrolitos, junto con la administración de insulina y líquidos intravenosos.

2.5 Consejos específicos sobre el manejo de días de enfermedad cuando se usa tecnología para la diabetes (bomba de insulina, sistemas en lazo cerrado híbrido, sensores de glucosa)

- Si están disponibles, es preferible usar dispositivos de vigilancia constante de la glucosa (VCG) o de vigilancia constante de la glucosa escaneada intermitentemente (VCGei) para complementar el control de la glucemia. **E**
- El uso de bombas de insulina, incluyendo tanto modelos de lazo

cerrado como híbridos, puede continuar en el hospital cuando los equipos de atención médica estén familiarizados con la tecnología, si hay acceso a insumos adecuados para las bombas de insulina o si la persona o su cuidador pueden seguir operando la bomba en forma segura.

- Si hubiera altos niveles de glucosa y vómitos y/o cetonemia, hay que suspender el lazo cerrado y la bomba deberá funcionar en lazo abierto o en modo manual en tanto se sigan las reglas de manejo de días de enfermedad.

3. EFECTO DE LA ENFERMEDAD SOBRE LA DIABETES

Los niños y jóvenes con un óptimo manejo de la diabetes no deberían sufrir más enfermedades ni infecciones que sus pares sin diabetes. No obstante, incluso las enfermedades comunes de la infancia complican el manejo de la diabetes y aumentan el riesgo de la cetoacidosis diabética (CAD) o la hipoglucemia (en especial en casos de gastroenteritis). Si bien hay muy pocos estudios sobre enfermedades intercurrentes en la diabetes tipo 1 (DT1), un estudio donde participaron adultos con DT1 reportó un mayor riesgo de infecciones de las vías urinarias, infecciones bacterianas en la piel o infecciones de las membranas mucosas, si bien las infecciones de las vías respiratorias altas no fueron más frecuentes en los adultos con DT1 que en las personas de los grupos de control.¹ Hay cierta evidencia de deterioro de la función leucocitaria con alteración del control metabólico, y los niños con un manejo de la diabetes subóptimo podrían tener una función inmunitaria alterada, resultando en una mayor susceptibilidad y una mayor demora de la recuperación en casos de infección.² Un estudio pediátrico descubrió concentraciones bajas de IgG y una reducción de los niveles de la variante B de la proteína del complemento C4 (C4B) relacionadas con una alteración del control metabólico.³

La mayoría de las enfermedades, en particular cuando hay fiebre, elevan los niveles de glucemia debido a la circulación de niveles más altos de hormonas del estrés (contrarreguladoras) que promueven la gluconeogénesis, la glucoenergólisis y la resistencia a la insulina.⁴ La enfermedad suele aumentar la producción de cuerpos cetónicos debido a niveles de insulina inadecuados y la respuesta hormonal contrarreguladora. Por otro lado, las enfermedades asociadas con vómitos y diarrea (p. ej. gastroenteritis viral) podrían disminuir los niveles de glucosa y aumentar la posibilidad de hipoglucemia en vez de hiperglucemia. La menor ingestión de alimentos, el vaciado gástrico demorado, la mala absorción intestinal o la diarrea manifiesta con tiempo de tránsito más rápido en casos de gastroenteritis podrían contribuir al riesgo de hipoglucemia. Los requisitos de insulina pueden aumentar durante algunos días en el período de incubación de una infección, antes de la aparición de los síntomas. Del mismo modo, la mayor necesidad de insulina podría persistir durante algunos días cuando hayan pasado los síntomas. No obstante, las necesidades de insulina son sumamente variables de una persona a otra y de una enfermedad a otra. Sin embargo, durante una típica “epidemia” viral, pueden presentarse patrones

que permitan hacer ciertas generalizaciones con mayor facilidad para ayudar a asesorar a pacientes o familias posteriores.

Las infecciones como la COVID-19, e incluso las vacunas contra la COVID-19, pueden precipitar aumentos persistentes de los requisitos insulínicos durante días o semanas. Es posible que se necesiten dosis de insulina de hasta 2.2 unidades/kg/día para mantener la normoglucemia durante la respuesta inflamatoria pico, pero puede que, durante la recuperación, sea necesario reducir rápidamente las dosis. En el caso de la COVID-19, sería prudente preguntar a las familias acerca de síntomas respiratorios en el marco de una hiperglucemia inexplicable en una persona con diabetes previamente estable.⁵⁻⁸

Algunas afecciones están asociadas con la resistencia a la insulina: los niños con enfermedades crónicas que requieren de tratamiento con esteroides a veces experimentarán patrones predecibles de mayores requisitos de insulina.⁹ De manera similar, algunas mujeres experimentan habitualmente hiperglucemia inmediatamente antes de su período menstrual y durante este. En un estudio, el 67 % de las mujeres experimentó cambios en los niveles de glucemia o glucosuria antes de la menstruación y el 70 % durante la fase menstrual.¹⁰ La exposición de una persona con celiaquía a una comida con gluten podría precipitar un período de hiperglucemia prolongada, con o sin dolor abdominal y heces diarreicas, y esta posibilidad debe tenerse en cuenta si hay antecedentes de episodios similares recurrentes. La hiperglucemia podría durar toda la noche y necesitar de las dosis de insulina para los “días de enfermedad”.¹¹⁻¹⁴

4. PRINCIPIOS DE MANEJO DE LA DIABETES EN DÍAS DE ENFERMEDAD

4.1 Las pautas para los días de enfermedad deben enseñarse poco después del diagnóstico y hay que repasarlas al menos una vez por año. Ver a continuación la sección 5. “Preparación para los días de enfermedad”

4.2 Control frecuente de los niveles de glucosa

El control frecuente de los niveles de glucosa permite un manejo óptimo durante la enfermedad (con supervisión de un adulto, incluso en los adolescentes). Es preciso controlar la glucemia cada 1-2 horas. Los ajustes de insulina están guiados por los resultados de los controles constantes de glucosa y cetonas.

El uso de VCG en niños, adolescentes y adultos jóvenes ha aumentado muchísimo en los últimos años en países con buenos recursos.¹⁵ La precisión y la practicidad de la tecnología de VCG ha mejorado significativamente, y ahora es más frecuente el uso de VCG sin controles de glucemia de confirmación. Los dispositivos de VCG son más eficaces para detectar tendencias a la hiperglucemia y a la hipoglucemia,^{16,17} lo que parece ser muy útil para el manejo de los días de enfermedad, ya que el dispositivo de VCG puede señalar si la glucosa sigue subiendo o bajando o si está estable. No obstante, uno tiene que ser consciente de las limitaciones y las posibles interferencias de los fármacos que se usen en el manejo de los días de enfermedad (p. ej. paracetamol, ácido ascórbico,

ácido salicílico) y el dispositivo de VCG específico que se usa.¹⁸ En este caso, las mediciones de glucemia siguen siendo necesarias, acompañadas de mediciones de cetonas en orina y en sangre. Además, la hipoperfusión a causa de la deshidratación también pueden reducir la precisión de la VCG. Los padres y adolescentes deben estar atentos a las tendencias de la glucosa, asegurándose de que el equipo de atención de la diabetes tenga acceso a los datos compartidos, siempre que sea posible, y que los padres sean seguidores de los patrones de glucosa de su niño o adolescente si fuera posible.

4.3 Controlar las cetonas; lo ideal es hacerlo mediante pruebas de sangre por pinchazos en el dedo

Las cetonas son producidas por el hígado a partir de ácidos grasos libres que se movilizan como fuente de energía alternativa cuando falta glucosa para el metabolismo intracelular, ya sea por ingestión inadecuada o por incapacidad de utilizar la glucosa en un entorno de la deficiencia de insulina. La cetosis por inanición ocurre cuando no hay suficientes carbohidratos en la alimentación.

Los cuerpos cetónicos son tres: el acetoacetato, la acetona y el betahidroxibutirato. Las tiras de cetonas para orina miden el acetoacetato (AcAc) y la acetona (si la tira contiene glicina), mientras que los análisis de laboratorio y las tiras de cetonas en sangre miden el betahidroxibutirato (BOHB), la cetona predominante en la CAD. La medición en casa de las concentraciones de BOHB en niños y adolescentes permite identificar y tratar antes la cetosis en comparación con las pruebas de cetonas en orina, y disminuye las visitas al hospital relacionadas con la diabetes (tanto las visitas al departamento de emergencia como las hospitalizaciones).¹⁹⁻²¹ Hay que alentar a las familias a tener un medidor de cetonas en sangre y tiras de prueba. No obstante, las tiras de cetonas en sangre pueden no ser asequibles para muchos núcleos familiares, podrían no estar cubiertas por los programas de seguros o no estar disponibles. En estas circunstancias, las tiras de cetonas en orina se pueden usar para el manejo de días de enfermedad. En los países donde la diabetes es poco común, o no es algo prioritario, hay que alentar a personas y familias a llevar tiras de cetonas en sangre con su medidor o tiras de cetonas en orina al hospital si el niño tuviera que ser hospitalizado, por si el hospital no tuviera las instalaciones necesarias para hacer pruebas de cetonas.

Los estudios en adultos han demostrado que el tiempo que se tarda en llegar al diagnóstico de cetosis después de detener una bomba de insulina es significativamente más largo para la cetonuria que para la cetonemia plasmática²² y que las pruebas de cetonas en orina pueden mantenerse positivas por más de 24 horas después de la resolución de la cetoacidosis en la mayoría de las personas.²³

Puede que haya una disociación entre las concentraciones de cetonas en orina (AcAc) y las concentraciones de BOHB en sangre; p. ej., las pruebas de cetonas pueden dar resultados negativos o mostrar solo trazas o bajos niveles de cetonas cuando la concentración de BOHB ya es alta, lo que indica la necesidad de tratamiento.^{19,24}

Luego de la resolución de la CAD, la disociación entre las cetonas en orina y las cetonas en sangre continúa, ya que los niveles

de cetonas en orina siguen siendo altos, y eso puede conducir a una administración excesiva de insulina y a un riesgo de hipoglucemia si el tratamiento se basa en el valor de las cetonas en orina en vez del nivel de cetonas en sangre.

Las tiras de cetonas en orina no son caras, pero pueden deteriorarse más o menos en el plazo de un mes después de abrir el frasco, por lo que habrá que asegurarse de tener a mano un frasco nuevo cuando el anterior haya estado abierto durante más de un mes. Si estuvieran disponibles, se recomiendan las tiras envueltas individualmente en papel de aluminio.

El control del BOHB en sangre puede ser particularmente útil para los niños muy pequeños que no pueden dar muestras de orina a demanda o para las personas a quienes les cueste dar muestras de orina. La medición continua de cetonas en paralelo a la medición continua de glucosa está actualmente en proceso de desarrollo de investigación, por lo que el sistema aún no está clínicamente disponible.

4.4 Monitorear y mantener la hidratación con un equilibrio adecuado de sal y agua

La hiperglucemia, la fiebre, la glucosuria excesiva y la cetonuria contribuyen a una mayor pérdida de líquidos. La prevención de la deshidratación debe ser una prioridad durante los días de enfermedad.

4.5 No suspender la insulina

Recordar a la familia que la DT1 es una enfermedad causada por la falta de insulina, no por el exceso de glucosa. Tal vez sea necesario aumentar o disminuir la dosis de insulina, pero jamás suspenderla. El error más común que cometen los equipos de atención médica y los cuidadores que no están familiarizados con la diabetes es recomendar la omisión total de la insulina, porque “el niño está enfermo y no está comiendo” o porque “la glucemia está baja”, aumentando por ende el riesgo de que sufra una CAD.^{4,24-26} Incluso en ayunas, la insulina es un requisito de las necesidades metabólicas básicas, y ese requisito podría aumentar durante una enfermedad aguda, cuando los niveles de las hormonas contrarreguladoras o del estrés están altos.

4.6. Tratar todas las enfermedades subyacentes que se desencadenen

La enfermedad subyacente se debe tratar como se recomiende para cualquier niño o adolescente sin diabetes (es decir, antibióticos para las infecciones bacterianas, etc.). La fiebre, el malestar y el dolor de cabeza se pueden tratar con antipiréticos o analgésicos, como paracetamol o ibuprofeno, salvo que haya alergias a esos medicamentos. Se puede recomendar a las familias incluir supositorios de paracetamol a sus insumos para los días de enfermedad, para usarlos cuando sea difícil la asimilación enteral, como en los casos de gastroenteritis. El paracetamol, o los medicamentos para el resfrío que contengan paracetamol, pueden causar interferencias en algunos dispositivos de VCG;^{27,28} no obstante, algunos sensores de VCG de generación más nueva no son susceptibles a la interferencia del paracetamol.^{18,29}

5. PREPARACIÓN PARA LOS DÍAS DE ENFERMEDAD (FIGURA 1)

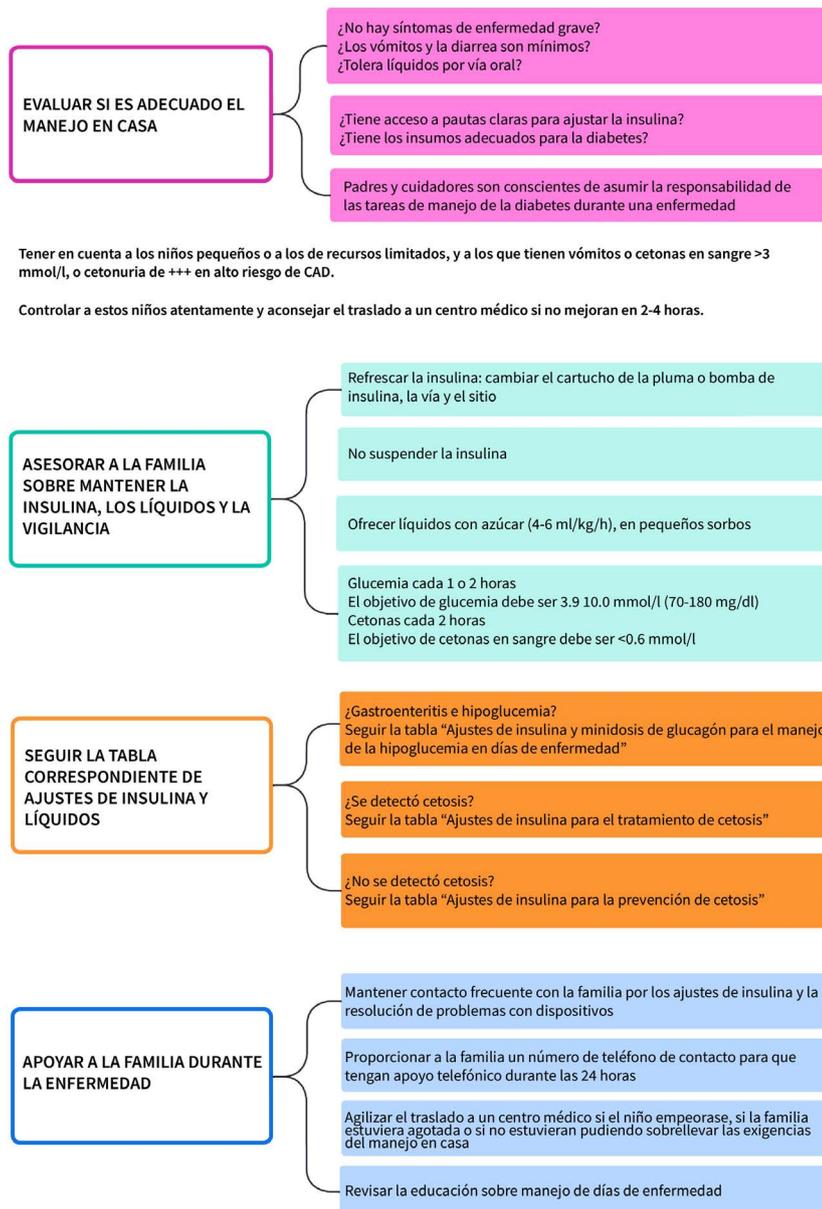
5.1 Educación para los días de enfermedad

Todas las familias deben recibir educación sobre el manejo de los días de enfermedad y cómo tener acceso a las pautas (ya sea en formato impreso o electrónico) sobre su manejo. En el momento del diagnóstico de diabetes, las familias pueden sentirse abrumadas con la información nueva y les puede resultar difícil retener información sobre el manejo de días de enfermedad.³⁰ Por este motivo, la información en el momento del diagnóstico debe ser simple, enfocada en la importancia del monitoreo frecuente y de *no suspender* la insulina durante una enfermedad, además de comunicarse pronto con los equipos de atención médica para obtener asesoramiento. A medida que las familias se tornan más competentes en su atención de la diabetes, es preciso repetir la educación sobre manejo de los días

de enfermedad por lo menos una vez por año. Se ha demostrado que la capacitación intensiva sobre las reglas para los días de enfermedad reduce la incidencia de la CAD.³¹

El equipo de atención médica debe adaptar la educación para adecuarla a la edad del niño o adolescente y a la etapa del desarrollo.³² En los casos de niños muy pequeños, las familias deben recibir el asesoramiento adecuado sobre el manejo de la gastroenteritis y la necesidad de intervención temprana y el posible uso de minidosis de glucagón (Tabla 2).³³ Los adolescentes mayores deben recibir educación sobre el manejo de los días de enfermedad en un formato que sea el más adecuado para ellos a medida que se vuelven más independientes en su autogestión de la diabetes, si bien hay que asesorar a las familias sobre el manejo de las tareas relacionadas con la diabetes durante una enfermedad independientemente de la edad, ya que manejar cualquier enfermedad intercurrente es un desafío sin el apoyo y las pautas correspondientes.

Figura 1. Plan de acción de las pautas de ISPAD para el manejo de días de enfermedad.



5.2. Insumos para los días de enfermedad

Los núcleos familiares deben tener tiras de prueba para el control de la glucosa y las cetonas, insulina y un kit de glucagón de emergencia o glucagón nasal, así como también tener un plan de manejo de días de enfermedad, ya sea en formato electrónico o en papel, con pautas claras sobre:

- los objetivos de glucosa y los ajustes de la insulina
- los requisitos de líquidos/hidratación que incluyan qué tipo de líquido hay que ofrecer, la frecuencia para ofrecer líquido y alimento y cuánto se debe consumir
- frecuencia del control de glucosa y cetonas y cómo responder ante la presencia de cetonas
- resolución de problemas de dispositivos de administración de insulina y recomendaciones de dosificación en caso de falla de la bomba de insulina
- instrucciones sobre minidosis de glucagón
- vómitos y cuándo solicitar asesoramiento médico
- información sobre cuándo y cómo acceder a los miembros del equipo de atención médica

5.3 Comunicación con el equipo de atención médica

La disponibilidad del equipo de atención médica por teléfono facilita la comunicación, permite un asesoramiento temprano y la implementación de las pautas de los días de enfermedad, y reduce o minimiza la descompensación clínica y evita el uso de la sala de emergencia y la hospitalización.³⁴⁻³⁶

5.4 Vacunaciones y gripe

Durante la temporada de gripe, los profesionales de la salud deben evaluar el conocimiento del manejo de días de enfermedad de las familias y revisar los planes de manejo de días de enfermedad.³⁷ Hay que asesorar a las familias sobre las recomendaciones locales respecto a la vacunación contra la gripe y la COVID. Donde estén disponibles y se recomiendan la vacuna contra la gripe y la vacuna antineumocócica, por ejemplo en Estados Unidos de América, durante la temporada de gripe, los profesionales de la salud deben hacer énfasis en la importancia de estas vacunas para las personas con diabetes.³⁷ En los países donde están disponibles y se recomiendan varias vacunas para los grupos etarios pediátricos, los profesionales de la salud deben alentar a las familias para que vacunen a sus niños y abordar todos los obstáculos para la vacunación que se expresen, incluyendo las preocupaciones que pudieran tener respecto al manejo de los efectos secundarios menores.

6. MANEJO DE LA DIABETES PARA CASOS DE ENFERMEDAD LEVE Y PREVENCIÓN DE CETOSIS (FIGURA 2)

6.1 Almacenamiento de la insulina

Hay que revisar la cadena de frío. Si no se mantiene la cadena de frío hasta el punto de venta (p. ej. la farmacia podría guardarla en un refrigerador pero tal vez haya estado expuesta a altas temperaturas antes, p. ej. en el depósito), o si el transporte y el almacenamiento no fueran los ideales (p.

ej. el transporte de insulina a casa después de la compra, o el empaque de la insulina en un equipaje de bodega durante un vuelo: la insulina se congela y luego se descongela), podría verse afectada la potencia de la insulina, lo que provocará un deterioro en su acción.³⁸

6.2 Ajustes de la dosis de insulina

Las enfermedades, en especial cuando hay fiebre, suben los niveles de glucosa y se necesitan dosis de insulina mayores. Por lo general, se necesitará un aumento de la insulina basal y prandial para contrarrestar el efecto de la resistencia a la insulina que se observa en casos de enfermedad aguda, para prevenir la cetosis. Las siguientes pautas generales podrían ser útiles en estos casos:

- Si hubiera hiperglucemia sin hipercetonemia, o no más que una leve cetonuria, las recomendaciones habituales son administrar un bolo o inyección adicional complementaria de insulina de acción rápida o de insulina de liberación a corto plazo. Hay que empezar por administrar la dosis habitual para cubrir los carbohidratos y la dosis de corrección. Repetir la dosis de corrección, si fuera necesario, luego de 2 horas.
- Puede que sea necesario aumentar las dosis de insulina basal — ya sea que se administren como análogo de insulina de liberación prolongada o insulina de acción intermedia en un tratamiento a base de inyecciones, o como índice basal cuando se usa una bomba de insulina— en un 20-30 %, dependiendo de la magnitud de hiperglucemia.
- Es probable que se necesiten dosis de insulina prandial más altas, ya sea insulina ultrarrápida, de acción rápida o de liberación a corto plazo. Para una elevación leve de los niveles de glucosa después de las comidas, aumentar el bolo calculado en un 10 %, mientras que en los casos en los que haya una elevación posprandial moderada a grande, puede que sea necesario un aumento del 20 % de los bolos de insulina.

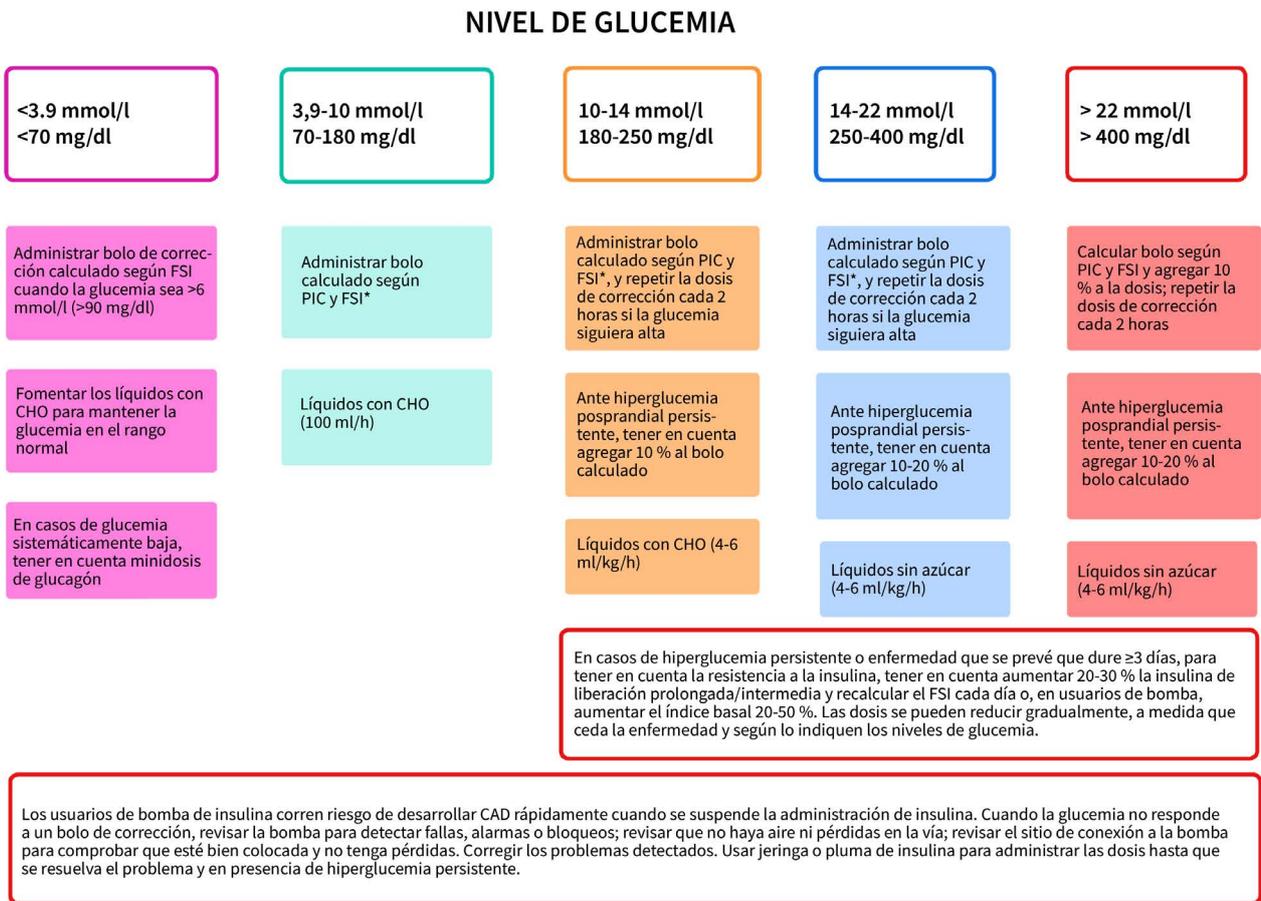
6.3 Administración de insulina y técnica de inyección

Es importante revisar las posibles causas de interrupción accidental de la administración de insulina. Es fundamental que, durante la enfermedad, los profesionales de la salud insten a los padres y cuidadores a evaluar la administración adecuada de la insulina. En el caso de usuarios de plumas de insulina, evaluar lo siguiente:

- colocación correcta de la aguja de la pluma, pliegues de piel levantados e infección cutánea
- soporte de cartucho de insulina roto
- exceso de aire en el cartucho de insulina
- contadores de unidades de dosis que no se mueven, o que se mueven de manera incorrecta, e insulina que no se administra al apretar el botón de la dosis

Revisar que la insulina se esté administrando en forma correcta es de particular importancia para los usuarios de bomba de insulina, ya que la cetosis se desarrolla en pocas horas si el set de infusión de la bomba estuviera bloqueado o retorcido. (Ver la sección 9 sobre consejos específicos sobre el manejo de días de enfermedad en niños y adolescentes que usan elementos auxiliares para diabetes –bombas de insulina, sistemas en lazo cerrado híbrido y sensores de glucosa–).

Figura 2. Insulina y líquidos para la prevención de la cetosis.



REVISAR LAS CETONAS CADA 2-4 HORAS

6.4 Control de glucosa y cetonas durante enfermedades leves para prevenir la CAD

Tal como se explicó en “Principios del manejo de días de enfermedad”, hay que controlar la glucosa cada 1-2 horas y las cetonas cada 2-4 horas. Si no hubiera equipos de monitoreo de glucemia o cetonemia, se pueden medir la glucosa y las cetonas en la orina.^{24,25} Los niveles de glucosa y cetonas guían los ajustes de la insulina. Cuando se usa VCG, los padres y el adolescente deben tener en cuenta que es preferible medir la glucosa en sangre capilar cuando hay días de enfermedad y la persona no se siente bien.

Las pruebas de cetonas en sangre –uo las pruebas de cetonas en orina cuando no está disponible el monitoreo del nivel de cetonas en sangre– ayudan a guiar el manejo de días de enfermedad:

- El BOHB en sangre ≥ 0.6 mmol/l es anormal en los niños con diabetes.^{39,40}
- Las mediciones de BOHB en sangre pueden ser de especial valor para prevenir la CAD en personas que usan bombas de insulina, ya que en este tipo de tratamiento solo se usa insulina de acción rápida, de liberación a corto plazo o ultrarrápida. Los aumentos del BOHB en sangre pueden ser antecedentes de aumentos de las cetonas en orina debido a la interrupción de

la administración de insulina⁴¹ (p. ej., puede que se observen trazas de cetonas relacionadas con el ayuno. Estos niveles bajos se deben tratar con una comida y una dosis de insulina).

- Durante la resolución de la cetosis, el BOHB en sangre se normaliza antes que las cetonas en orina.^{24,25}

6.5 Monitorear y mantener la hidratación con sal y agua

La prevención de la deshidratación debe ser una prioridad durante los días de enfermedad. Al vomitar, se recomienda tomar pequeños sorbos de líquidos frescos, que se toleran mejor que los líquidos tibios. Se puede ayudar con la hidratación con paletas heladas o barras de jugo congelado (sin azúcar, en un contexto de hiperglucemia, o con azúcar cuando la glucosa es <14 mmol/l, ~ 250 mg/dl).

Si se redujo el apetito, sustituir las comidas por alimentos de fácil digestión (p. ej. caldos de arroz o lentejas, gachas de arroz y líquidos con azúcar) que aportan calorías (carbohidratos) puede ayudar a prevenir la cetosis por inanición, siempre que se administre insulina. Puede ser útil sacar el exceso de efervescencia (burbujas) a los refrescos. Los líquidos efervescentes pueden alterar la distribución de los alimentos dentro del estómago y causar hinchazón en algunas personas.⁴² Hay que recomendar a

las familias que tengan insumos que puedan usar para prevenir la deshidratación durante una enfermedad.

- Pastillas de glucosa, dulces o caramelos como grajeas de gelatina o paletas (para chupar), al igual que fruta deshidratada, para evitar la hipoglucemia
- Agua potable (hervida o purificada según sea necesario) para hidratar
- Líquidos con azúcar y electrolitos como las bebidas deportivas, limonada casera con azúcar y sal, mezclas de electrolitos o refrescos que tengan azúcar, para proporcionar hidratación, glucosa y sales
- Carbohidratos fáciles de digerir como galletas de agua, fideos, arroz, gachas de arroz o yogur

Durante las enfermedades gastrointestinales, es razonable aconsejar el reemplazo de comidas por pequeñas cantidades de bebidas con azúcar para aportar calorías, administradas junto con la cobertura de insulina correspondiente, además de líquidos que tengan electrolitos, como se comentó anteriormente. Se puede volver a ofrecer una dieta sencilla que incluya arroz, galletas de agua, puré de manzana, bananas, té, pan, yogur y papas, por ejemplo, dependiendo de la disponibilidad y las costumbres locales.

- Incluir bebidas con azúcar, con cobertura de insulina.
- Dar líquidos suficientes para mantener la hidratación, llevando un registro de cuánto ha bebido el niño.
- Prestar atención a la producción de orina y observar el peso, si fuera posible en casa, cada 4-6 horas. El peso constante sugiere una hidratación y reemplazo de líquidos adecuados, mientras que la disminución de peso constante suele requerir de un contacto con el equipo médico para evaluar la necesidad de atención en la sala de emergencias o de hospitalización para tratamiento con líquidos intravenosos.

7. MANEJO DE DÍAS DE ENFERMEDAD CUANDO HAY VÓMITOS O GASTROENTERITIS

7.1 Vómitos

Hay que tener en cuenta las náuseas o los vómitos como un signo de deficiencia insulínica hasta que se demuestre lo contrario.

Las náuseas y los vómitos pueden ser causados por:

- una deficiencia de insulina que resulte en hiperglucemia y cetosis, con riesgo de CAD
- una enfermedad en sí misma (es decir, gastroenteritis, intoxicación alimentaria, una afección quirúrgica como la apendicitis, otras enfermedades, etc.)
- hipoglucemia grave

Cuando una persona con hiperglucemia tiene vómitos y hay presencia de cetosis, es preciso administrarle insulina adicional, aunque tenga náuseas y vómitos. De hecho, es probable que los vómitos cesen una vez administrada la insulina adicional, porque

se maneja la cetosis.

Si los vómitos persisten más de 2 horas, en especial en niños menores de 5 años, o si no se puede corregir la hipoglucemia, hay que administrar líquidos intravenosos con dextrosa y aplicar un monitoreo constante, según lo comentado en las Pautas para hipoglucemia (ver el Capítulo 11 de las Pautas de práctica clínica de la ISPAD 2022 sobre manejo de la hipoglucemia en niños y adolescentes con diabetes).

En el caso de vómitos asociados con gastroenteritis, hay que tener en cuenta un tratamiento con medicamentos antieméticos, si estuvieran disponibles, y si no hubiera ninguna alergia conocida ni otra contraindicación médica a dicho tratamiento. Los medicamentos antieméticos pueden ser inyectables o supositorios rectales (p. ej. ondansetrón, prometazina), ya que la administración oral de tales medicamentos podría ser difícil con vómitos constantes. Algunos niños o familias tuvieron buenos resultados con antieméticos orales, como el ondansetrón, si se administraron al principio del curso de la enfermedad o justo después de una crisis de vómitos. Esos medicamentos están contraindicados en cualquier cuadro que presente cambios en el estado mental. Estos medicamentos también se deben usar con precaución en casos de intoxicación alimentaria, ya que podrían estar contraindicados. Además, si las náuseas y los vómitos se deben a una CAD, hay que tratarlas conforme a las Pautas para la CAD de ISPAD (ver el Capítulo 13 de las Pautas de práctica clínica de la ISPAD 2022 sobre cetoacidosis diabética y estado y síndrome hiperglucémico hiperosmolar), ya que los antieméticos están contraindicados.

7.2 Infecciones gastrointestinales (GI) asociadas con la hipoglucemia (Tabla 1)

Las infecciones GI, en especial la gastroenteritis viral, suelen causar hipoglucemia. De vez en cuando, las personas con diabetes y sus familias reportan una hipoglucemia inexplicable como preámbulo de una gastroenteritis viral, incluso antes de la primera crisis emética. Además, la hipoglucemia podría continuar más allá de la etapa sintomática de náuseas y vómitos, ya que la absorción intestinal insuficiente podría persistir durante varios días, mientras el intestino sana. La vigilancia frecuente de la glucosa puede guiar las reducciones temporales de las dosis de insulina; no obstante, jamás se debe suspender del todo la insulina.^{24-26,43,44}

Durante las enfermedades GI asociadas con hipoglucemia hay que reducir el total diario de dosis de insulina entre 20 y 50 % (Tabla 1), comenzando en general con una reducción del 20 % de las insulinas basal o de acción intermedia y una reducción del 50 % de la dosis en bolo, que se puede administrar después de comer para asegurar la absorción de la bebida o comida preparada. La vigilancia frecuente y constante es necesaria porque una reducción excesiva de la dosis podría provocar una deficiencia de insulina y generar un riesgo de cetosis y cetoacidosis.

Revisar los niveles de cetonas junto con los de glucosa como guía para determinar si está ocurriendo una cetosis por inanición. Esas cetonas, asociadas con una hipoglucemia, reflejan un suministro insuficiente de calorías e indican la necesidad de ingestión de más carbohidratos con la insulina.

Tabla 1. Normogluceemia/Hipogluceemia

CETONAS (inanición)		GLUCEMIA	
SANGRE	ORINA	<5.0 mmol/l <90 mg/dl	5.0-10 mmol/l 90-180 mg/dl
<0.6 mmol/l	Resultado negativo/trazas	<ul style="list-style-type: none"> No requiere insulina adicional Reducir el TDD de insulina un 20 % Líquidos azucarados por vía oral y CHO adicionales* Si la glucemia es <70 mg/dl (3.9 mmol/l) Corrección de la hipo (tener en cuenta las minidosis de glucagón) 	<ul style="list-style-type: none"> No requiere insulina adicional
0.6-0.9 mmol/l	Trazas/pocas	<ul style="list-style-type: none"> Reducir el TDD de insulina un 15 % Administrar bolo común Azúcar por vía oral, líquidos CHO adicionales* 	<ul style="list-style-type: none"> Azúcar por vía oral, líquidos CHO adicionales*
1-1.4 mmol/l	Pocas/moderadas	<ul style="list-style-type: none"> Azúcar por vía oral, líquidos CHO adicionales* Administrar bolo de corrección según FSI cuando la glucemia haya aumentado a más de 5-6 mmol/l (90-110 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> Administrar bolo común Azúcar por vía oral, líquidos CHO adicionales*
1.5-2.9 mmol/l	Moderadas/muchas	<ul style="list-style-type: none"> No reducir el TDD de insulina Azúcar por vía oral, líquidos CHO adicionales* Administrar bolo de corrección según FSI cuando la glucemia haya aumentado a más de 5-6 mmol/l (90-110 mg/dl) 	<ul style="list-style-type: none"> Agregar +5 % de TDD o 0.05 U/kg a un bolo común Azúcar por vía oral, líquidos CHO adicionales*
≥3 mmol/l	Muchas	<ul style="list-style-type: none"> Si hubiera vómitos o no fuera posible comer o beber, tener en cuenta una solución salina + 5 % de glucosa por vía IV 	<ul style="list-style-type: none"> Agregar +5 % de TDD o 0.05 U/kg a un bolo común
Riesgo de cetoacidosis			
REVISAR GLUCEMIA Y CETONAS CADA 2 HORAS			

* Carbohidratos adicionales, si se toleran; **TDD**, total de dosis diaria, **CHO**, carbohidratos. Bolo común = insulina de corrección habitual o para cubrir carbohidratos.

- Para calcular el TDD, hay que sumar toda la insulina que se administra en un día habitual (es decir, de acción rápida, de liberación a corto plazo y de liberación prolongada o intermedia) o sumar los índices basales diarios y los bolos de una bomba.
- Incluir bolos adicionales administrados para la corrección de la hipergluceemia.
- Recalcular el FCI (factor de corrección de insulina) cada día durante la enfermedad para tener en cuenta el aumento de la resistencia a la insulina que causa la enfermedad.
- En los niños y adolescentes con requisitos habituales de insulina bajos (<0.7 U/kg/día) o altos (>1 U/kg/día), hay que tener en cuenta usar el cálculo de porcentaje (%) en vez de la dosis complementaria empírica de 0.05-0.1-0.2 U/kg.
- La glucemia alta y las cetonas elevadas indican una falta de insulina.
- Las cetonas en sangre "por inanición" suelen ser <3.0 mmol/l.
- Cuando el niño se siente mal o tiene vómitos, y los niveles de cetonas son negativos o bajos (trazas o escasos), con una glucemia <10-14 mmol/l (<180-250 mg/dl), deberá intentar beber líquidos con azúcar, en pequeñas cantidades (al menos 100 ml/h) para mantener elevada la glucemia.
- Cuando aumentan los niveles de cetonas, la prioridad es administrar insulina adicional. Si simultáneamente está baja la glucemia, probablemente sea necesario administrar una solución salina con 5 % de dextrosa por vía IV.
- Las dosis adicionales de insulina son siempre de acción rápida o de liberación a corto plazo. La insulina de liberación a corto plazo se puede administrar por vía intramuscular para acelerar la absorción.
- El nivel de cetonas puede aumentar levemente (10-20 %) dentro de la primera hora posterior a la administración de insulina adicional, pero luego debería disminuir.
- Las cetonas en sangre (BHOB) se normalizan antes que las cetonas en orina.
- Si los niveles de glucosa del niño fueran sistemáticamente altos, o si se prevé que la enfermedad dure 3 días o más, hay que tener en cuenta una insulina de liberación prolongada o de acción intermedia, o aumentar los índices basales por bomba en un 10-20 % (o incluso más, hasta 50 %, por la bomba, en ocasiones, si fuera necesario), durante los días de enfermedad previstos, y reducir gradualmente a medida que la enfermedad se vaya resolviendo. **E**

7.3 En casos de hipoglucemia persistente, tener en cuenta las minidosis de glucagón (Tabla 2)

Si la hipoglucemia persiste con niveles de glucemia <3.9 mmol/l (<70 mg/dl), junto con náuseas, vómitos, anorexia o rechazo del alimento, se puede administrar una dosis de glucagón más chica que la habitual; a esta se le llama "minidosis de glucagón". La minidosis de glucagón puede aumentar el nivel de glucosa llevándolo de vuelta a un rango seguro, siempre y cuando haya depósitos de glucógeno adecuados en el hígado; no obstante, el glucógeno hepático podría ser deficiente después de una crisis de vómitos o un ayuno prolongados. Sin embargo, es seguro probar la minidosis de glucagón en esas circunstancias.^{33, 45} La minidosis se administra con una jeringa de insulina después de preparar el glucagón con el diluyente proporcionado en el kit de glucagón. La dosis empieza con 0.02 mg (equivalente a 2 unidades en una jeringa de insulina U100) para niños de hasta 2 años de edad, y luego aumenta 0.01 mg (1 unidad en una jeringa de insulina) por año de

vida, hasta una dosis máxima de 0.15 mg (15 unidades en una jeringa de insulina). La minidosis se puede repetir pasados 30-60 minutos, si fuera necesario. Si la hipoglucemia persistiera o si no hubiera glucagón disponible, será necesaria la administración de líquidos intravenosos con dextrosa en los servicios de emergencia.

Los medicamentos orales para el alivio sintomático de la gastroenteritis no han demostrado ser eficaces, por lo que, en general, no se recomiendan. Las enfermedades diarreicas infecciosas se manejan de la mejor manera en los centros de salud, donde los equipos de atención médica locales deben tener conocimiento de los medicamentos adecuados y si hubiera alguno recomendado. Hay que evitar los medicamentos alternativos desconocidos o inciertos. Los esfuerzos de educación sobre los días de enfermedad deben incluir una conversación sobre el uso seguro y el uso inseguro de los esfuerzos de manejo, con una revisión de todos los medicamentos.

Tabla 2. Dosis recomendada de minidosis de glucagón.

Edad (años)	Cantidad			
	microgramos	mg	cc (1 mg/cc)	unidades en jeringa de insulina
<2	20	0.02	0.02	2
2-15	10 por año de edad	0.01 por año de edad	0.01 por año de edad	1 por año de edad
>15	150	0.15	0.15	15

Tener en cuenta que las dosis que se recomiendan en la tabla son bastante diferentes (más chicas) que las dosis de emergencia que se administran en casos de hipoglucemia grave.

8. TRATAMIENTO DE LA CETOSIS (FIGURA 3)

8.1 Monitoreo de la cetosis

Los niveles de BOHB en sangre guían el tratamiento, ya que el aumento de los niveles de BOHB se correlacionan con los niveles de pH en descenso y reflejan la gravedad del estado clínico. Los niveles de cetonas en sangre descienden en respuesta a la insulino terapia.^{24,25,35,41} Hay que tener cuidado cuando las decisiones de tratamiento se basan en la cetonuria, ya que la cetonuria persistente podría deberse a la eliminación lenta de AcAc. En respuesta a la insulino terapia, los niveles de BOHB suelen disminuir mucho antes que los niveles de AcAc. La prueba de nitroprusiato frecuentemente usada solo detecta la AcAc en sangre y orina, por lo que el monitoreo de rutina de la cetonas en orina suele mostrar una cetonuria prolongada, incluso cuando la cetosis grave y la hiperketonemia ya hubieran respondido al tratamiento.⁴⁸

- Los niveles de BOHB por debajo de 0.9 mmol/l o las trazas de cetonas en orina podrían corresponder a una cetosis por inanición.
- Los niveles de BOHB 1-2.9 mmol/l se pueden tratar en casa. De hecho, la disminución de los niveles de BOHB serán evidentes, a nivel clínico, antes de la disminución de los niveles de glucosa en respuesta a los análogos de insulina de acción rápida. El BOHB puede aumentar dentro de la primera hora, pero casi siempre habrá disminuido 2 horas después de la administración de insulina adicional.

- Un nivel de BOHB de 3 mmol/l o más, o una cetonuria importante, sugieren una posible cetosis. Será necesario trasladar al niño a un departamento de emergencias para que lo evalúen y, si fuera necesario, para que reciba tratamiento para la CAD. En algunos casos, la cetosis por inanición puede aumentar >3 mmol/l, y se necesitará una evaluación bioquímica adicional, que incluya medición del pH venoso, para distinguir entre CAD y cetosis por inanición.

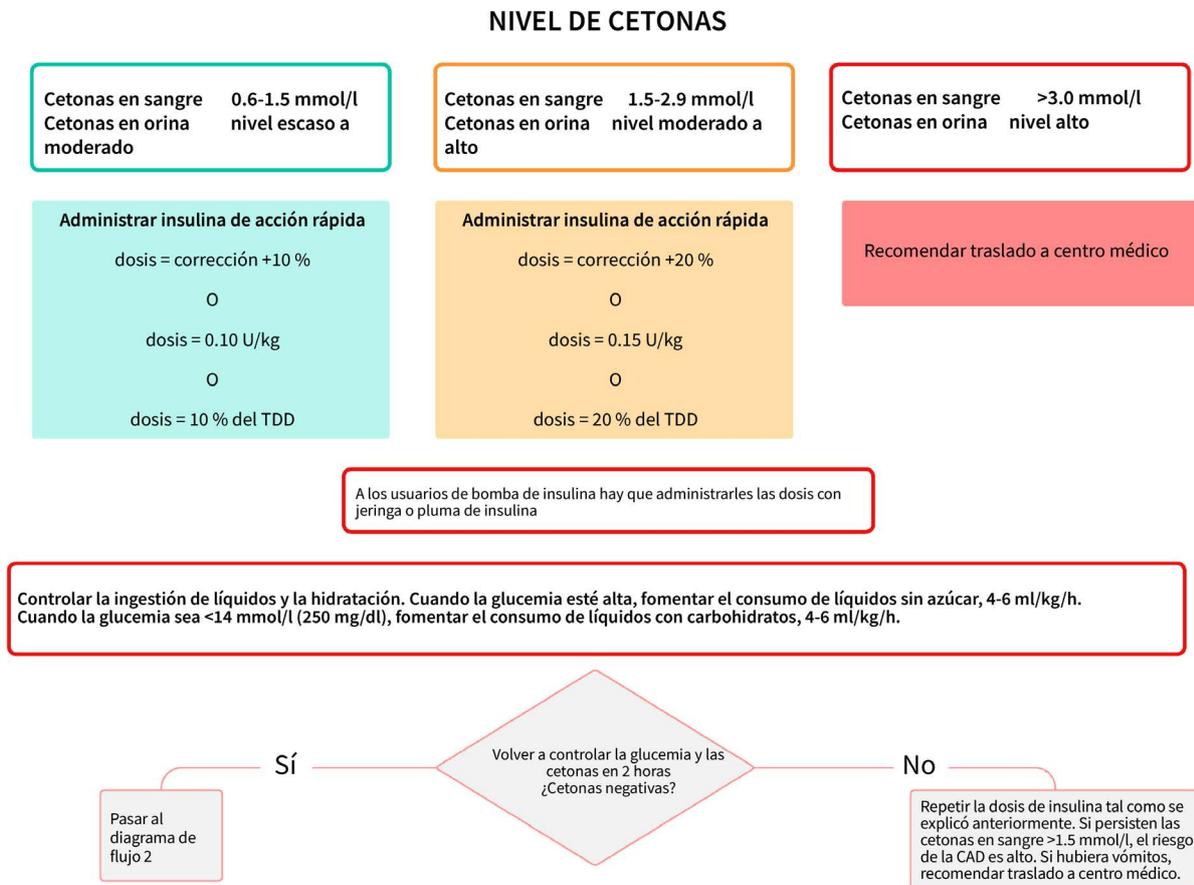
8.2 Hidratación

En presencia de cetosis, la hidratación es un pilar del tratamiento para evitar déficits de agua y electrolitos que pudieran progresar y convertirse en acidosis y CAD.^{4,24-26,43,44,48} Hay que administrar con frecuencia pequeños sorbos de líquido que tenga agua y electrolitos, cada 5-10 minutos. El volumen aproximado sugerido de líquidos puede ser 4-6 ml/kg/h o 100 ml/h. A los niños que tengan niveles de glucosa <14 mmol/l (~ 250 mg/dl) habrá que administrarles líquidos con glucosa. Cuando la hiperglucemia sea de más de 14 mmol/l (~ 250 mg/dl) y se observe cetosis, siempre que sea posible la hidratación oral deberá contener sal, pero no glucosa.

8.3 Ajuste de la insulina

En presencia de cetosis, se necesitan con frecuencia dosis adicionales de insulina de acción ultrarrápida, de acción rápida o de liberación a corto plazo para detener la cetogénesis, reducir los niveles de glucosa

Figura 3. Insulina y líquidos para tratamiento de la cetosis en casa.



y evitar la progresión a una cetoacidosis y una hospitalización.^{24,25,48,49} En el mundo se aplican varios métodos para calcular las dosis de insulina complementaria. Todos estos métodos consideran que la dosis y la frecuencia del bolo de insulina subcutánea dependerá de la gravedad de la cetosis y del nivel y la duración de la hiperglucemia.

Las dosis complementarias de análogo de insulina de acción rápida subcutánea (insulina lispro, aspart, glulisina, aspart de acción rápida) deben repetirse cada 1-2 horas si la cetosis fuera grave, y cada 2-4 horas si la cetosis fuera leve. Se puede usar insulina (común) de liberación a corto plazo repetida cada 2-4 horas si no hay análogos de insulina disponibles. Los resultados de la vigilancia frecuente de la glucosa y las cetonas guiarán la frecuencia y la insulina adicional que hay que usar en las dosis excesivas posteriores. Los métodos de uso más frecuente para tratar la hiperglucemia y la cetosis se basan en el peso, el aumento de las dosis de corrección en 10-20 % y las dosis como porcentaje del TDD (total de dosis diaria) de insulina.

A. Método del peso

Para el tratamiento de la cetosis, es seguro administrar un análogo de insulina de acción rápida (lispro, aspart o glulisina), por vía SC, cada 1-2 horas.⁵⁰⁻⁵⁴ También se puede usar insulina aspart de acción rápida.

- La dosis de 0.1 a 0.15 unidades/kg es una recomendación general para niños y adolescentes con requisitos de insulina estándar de aproximadamente 0.7-1.0 unidades/kg/día. No obstante, para los niños o adolescentes con requisitos de insulina diarios habitualmente bajos, o aquellos con resistencia a la insulina y

requisitos de insulina diarios altos, los cálculos de porcentaje (ver más adelante) podrían ser más adecuados que la dosis adicional empírica de unidades/kg.

- Cuando los niños o adolescentes están en la etapa de remisión, de “luna de miel”, y las dosis de insulina son relativamente pequeñas, tal vez sea necesario aumentar las dosis de insulina complementaria; hay que tener en cuenta la administración de dosis complementarias (~0.05-0.1 unidades/kg) y evaluar la respuesta, ya que la dosis complementaria estándar de 10-20 % del TDD podría no ser suficiente para disminuir los niveles de glucosa en tiempo y forma.

B. Método de aumento del porcentaje

Cuando se maneja la diabetes sobre la base de un régimen de ajustes de glucosa y comidas, la dosis de insulina adicional para cetosis se puede calcular como un aumento porcentual de la dosis basándose en el factor de sensibilidad a la insulina/factor de corrección. El cuidador calcula la dosis habitual para corregir la hiperglucemia y aumenta la dosis en un 10 % cuando hay presencia de cetosis leve y en un 20 % cuando la cetosis es moderada/grave. Si la cetosis no mejora, también se puede administrar 150-200 % de la dosis de corrección calculada, repitiéndola cada 2-4 horas, según la respuesta. Por ejemplo, un niño tiene un nivel de glucosa que, por lo general, requiere de 5 unidades para corregirse, pero en presencia de cetonas moderadas, el cuidador podría aumentar la dosis un 20 % y administrar 6 unidades.

C. Método del total de dosis diaria (TDD)

Con este método, el cuidador debe calcular el TDD, que se define como el total de insulinas de acción rápida o de liberación a corto plazo, o de liberación a largo o medio plazo para un día (o el total de insulina en bolo y basal que administra una bomba). Este método se basa en administrar 10-20 % del TDD para el tratamiento de la cetosis.

9. BOMBAS DE INSULINA Y SISTEMAS EN LAZO CERRADO HÍBRIDO

Los principios clave del manejo de días de los enfermedad son los mismos para usuarios de bombas de insulina y de lazo cerrado híbrido que para quienes reciben inyecciones de insulina.^{44,55,56} Algunos puntos a destacar para los usuarios de bomba son:

9.1 Hiperglucemia y riesgo de CAD

Las personas que usan bombas de insulina solo utilizan insulina de acción rápida o de liberación a corto plazo y no tienen ningún depósito inyectado de insulina de liberación prolongada, por lo que rápidamente puede desarrollarse una CAD cuando se interrumpe la administración o durante una enfermedad intercurrente. Las mediciones de BOHB en sangre podrían resultar de especial valor para evitar la CAD en personas que usan una bomba de insulina. Los incrementos del BOHB en sangre podrían preceder a los aumentos de cetonas en la orina causados por la interrupción de la administración de insulina.⁴¹

Si el nivel de glucosa fuera 14 mmol/l (~250 mg/dl) o superior, hay que revisar que la bomba de insulina o el sistema de administración no tengan ningún problema. Los problemas comunes incluyen una sonda retorcida, aire en la vía de infusión, mordeduras de gato en las sondas que dejen un agujero, pérdidas en las conexiones, desconexión de vías (en particular en el sitio de inserción) e inflamación en el sitio de inserción. Renueve el cartucho de insulina y sustituya la aguja, la sonda y la vía de la insulina. Hay que administrar bolos adicionales para corregir la hiperglucemia y la cetonemia (Figuras 2 y 3). Después de administrar insulina adicional, el nivel de cetonas en sangre debería aumentar temporalmente 10-20 % durante las primeras 1-2 horas, pero se prevé que disminuya posteriormente. Si no disminuyó, hay que repetir la dosis con insulina proveniente de un cartucho o vial nuevo. No use una bomba de insulina para administrar insulina adicional en esta situación.

Use aumentos temporales del índice basal de entre 20 y 50 %, o más altos, hasta que los niveles de glucosa mejoren y los niveles de cetonas vuelvan a la normalidad (BOHB <0.6 mmol/l o cetonas en orina negativas o escasas). Hay que tener en cuenta que tal vez sea necesario aumentar el índice basal por hora máximo que puede administrar la bomba cuando se usan aumentos temporales del índice basal para el manejo de días de enfermedad.

Si el nivel de cetonas es ≥ 3 mmol/l (o si las cetonas en orina siguen siendo altas) a pesar de la insulina adicional y la hidratación, el riesgo de CAD es alto y hay que trasladar al paciente a una sala de emergencias para que lo evalúen y le administren líquidos por vía intravenosa.

9.2 Enfermedades GI e hipoglucemia

Puede que sea necesario reducir los bolos de insulina con las comidas durante las enfermedades GI, tal como se comentó anteriormente, cuando la hipoglucemia sea un factor preocupante. Los índices de insulina basal también se pueden reducir 20-50 % cuando la hipoglucemia es un factor de preocupación, a modo de reducción temporal del índice basal, durante 2-4 horas o más, según sea necesario sobre la base de la vigilancia constante de glucosa y cetonas. Si aparecen cetonas, la dosis de insulina se redujo demasiado.

9.3 Tecnologías de lazo cerrado

Las actuales tecnologías de lazo cerrado, que combinan bombas de insulina con sensores, y su regulación interactiva mediante sistemas de inteligencia artificial (sistemas en lazo cerrado híbrido, AAI) se están usando cada vez más en todos los grupos etarios pediátricos, incluso en los menores de 3 años.^{57,58} Tienen el potencial de aumentar sustancialmente el tiempo en el rango y mejorar el control metabólico.^{59,60} Varios sistemas incorporan objetivos de glucosa personalizables y modos iniciados por el usuario para reducir o intensificar la administración de insulina en situaciones especiales.⁶¹ Estas herramientas hacen que los sistemas en lazo cerrado sean útiles para ayudar a mantener el objetivo de los niveles de glucosa durante los días de enfermedad. No obstante, ante la duda, será mejor hacer funcionar el sistema de lazo cerrado en modo manual durante una enfermedad. Los posteriores bolos de corrección se aumentan 10-20 % durante el período de enfermedad, según los resultados de glucosa y cetonas, y se pueden administrar con bomba una vez que se haya cambiado la configuración de infusión. Si los niveles de glucosa son altos y hubiera vómitos o malestar, es importante medir las cetonas. Si las cetonas fueran de 0.6 mmol/l o más, o si hubiera vómitos, hay que detener el lazo cerrado e implementar el manejo de días de enfermedad en lazo abierto o en modo manual, siguiendo las reglas para días de enfermedad, para garantizar la administración adecuada de insulina complementaria.⁶²

9.4 Hospitalización

Las personas hospitalizadas que reciben tratamiento con bomba de insulina necesitan ser asesoradas respecto a si es posible seguir usando o no la bomba durante la hospitalización. La conclusión depende de la capacidad de la persona de operar con seguridad la bomba, la disponibilidad de insumos para bombas de insulina y el nivel de familiaridad que tenga el equipo de atención médica con el tratamiento con bomba. Puede que se inste a los usuarios de bomba con experiencia a seguir con su tratamiento con bomba durante la hospitalización, ya que algunos estudios demostraron que ocurren menos episodios graves de hiperglucemia e hipoglucemia y que la mayoría de las personas podrían usar sus bombas con seguridad en el entorno hospitalario. Los motivos para suspender el tratamiento con bomba podrían ser la falta de insumos para la bomba, el mal funcionamiento de la bomba, un nivel de conciencia alterado y amenazas de suicidio.⁶³ De manera similar al uso de la bomba de insulina, el uso del lazo cerrado en personas hospitalizadas puede ser exitoso si los equipos de atención médica están actualizados y familiarizados con estas nuevas tecnologías para el manejo de la diabetes.⁶⁴

10. TRATAMIENTO COMPLEMENTARIO

Se ha reportado que el uso complementario de la nueva clase de agentes orales, llamados inhibidores de SGLT2 (o SGLT1/2) aumentan el riesgo de CAD en personas con DT1 y/o diabetes tipo 2. La mayor preocupación surge del riesgo de CAD, que puede ocurrir en casos sin hiperglucemia extrema (CAD euglucémica), en especial en el entorno de las dietas bajas en carbohidratos o la ingestión de escasos carbohidratos o en relación con la deshidratación.^{65,66} A toda persona que reciba inhibidores de SGLT1/2 se le debe impartir una educación rigurosa sobre el manejo de días de enfermedad, y también se debe hablar sobre las estrategias para mitigar el riesgo de CAD para evitar una progresión a una CAD. Esto incluye capacitación sobre la vigilancia de cetonas en sangre y consejos a pacientes respecto a una posible CAD sin hiperglucemia grave si se toman inhibidores de SGLT1/2. Hay que suspender los inhibidores de SGLT-2 siempre que la persona se sienta mal o si las cetonas aumentan.^{67,68}

11. DIETAS CON BAJO CONTENIDO DE CARBOHIDRATOS

En tiempos recientes, las dietas con bajo contenido de carbohidratos se han vuelto más populares y, pese a ser controvertidas, se están usando en los niños con diabetes. Hay ensayos clínicos en desarrollo para evaluar su seguridad, su eficacia y el impacto que causan sobre la calidad de vida específicamente de las personas con diabetes.^{69,70} Es preocupante el alto riesgo de hipercetonemia, en especial en niños enfermos; el bajo consumo de carbohidratos o las dietas con muy bajo contenido de carbohidratos pueden conducir a una CAD. Además de su posible efecto adverso sobre el crecimiento y un perfil metabólico de mayor riesgo cardiovascular, la ocurrencia de una CAD es un riesgo destacado, en especial durante los episodios de enfermedad aguda.⁷¹ El riesgo aumentado de CAD se puede mitigar mediante una mayor vigilancia de cetonas en sangre.⁷² En el futuro, las tecnologías más nuevas, como sensores de cetonas, podrían mejorar la vigilancia de las cetonas.⁷³⁻⁷⁵

Conflictos de intereses:

JW tiene becas de investigación no vinculadas con el presente manuscrito, otorgadas por: AstraZeneca, Novo Nordisk, Boehringer Ingelheim y MannKind.

SEH ha recibido honorarios de conferencista de parte de Eli Lilly, Sanofi, Medtronic, Pfizer, Insulet y Vertex.

RH lleva a cabo actividades de consultoría no vinculadas con el manuscrito actual con Abbott, AstraZeneca y Novo Nordisk. HP y AV[not mentioned elsewhere] no reportan conflictos.

WL ha trabajado como consultor para Novo Nordisk en el pasado, y recibió honorarios de conferencista de parte de Eli Lilly, Sanofi, Medtronic y Merck. Ninguna de esas actividades entra en conflicto con este manuscrito.

Referencias:

- Muller LM, Gorter KJ, Hak E, et al. [Increased risk of infection in patients with diabetes mellitus type 1 or 2]. *Ned Tijdschr Geneeskd*. Mar 11 2006;150(10):549-53. Toegenomen risico op infecties bij patiënten met diabetes mellitus type 1 of 2.
- Bagdade JD, Root RK, Bulger RJ. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes*. Jan 1974;23(1):9-15. doi:10.2337/diab.23.1.9
- Liberatore RR, Jr, Barbosa SF, Alkimi M, et al. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes*. Dec 2005;6(4):206-12. doi:10.1111/j.1399-543X.2005.00136.x
- Walker M, Marshall SM, Alberti KG. Clinical aspects of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Metab Rev*. Dec 1989;5(8):651-63. doi:10.1002/dmr.5610050803
- Lee HJ, Sajan A, Tomer Y. Hyperglycemic Emergencies Associated With COVID-19 Vaccination: A Case Series and Discussion. *J Endocr Soc*. Nov 1 2021;5(11):bvab141. doi:10.1210/edms/bvab141
- Wu L, Girgis CM, Cheung NW. COVID-19 and diabetes: Insulin requirements parallel illness severity in critically unwell patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. Oct 2020;93(4):390-393. doi:10.1111/cen.14288
- Lockhart SM, Griffiths H, Petrisor B, et al. The excess insulin requirement in severe COVID-19 compared to non-COVID-19 viral pneumonitis is related to the severity of respiratory failure and pre-existing diabetes. *Endocrinol Diabetes Metab*. Jul 2021;4(3):e00228. doi:10.1002/edm2.228
- Alonso GT, Ebekozien O, Gallagher MP, et al. Diabetic ketoacidosis drives COVID-19 related hospitalizations in children with type 1 diabetes. *J Diabetes*. Aug 2021;13(8):681-687. doi:10.1111/1753-0407.13184
- Aberer F, Hochfellner DA, Sourij H, Mader JK. A Practical Guide for the Management of Steroid Induced Hyperglycaemia in the Hospital. *J Clin Med*. May 16 2021;10(10)doi:10.3390/jcm10102154
- Cawood EH, Bancroft J, Steel JM. Perimenstrual symptoms in women with diabetes mellitus and the relationship to diabetic control. *Diabet Med*. Jun 1993;10(5):444-8. doi:10.1111/j.1464-5491.1993.tb00096.x
- Singh P, Arora A, Strand TA, et al. Global Prevalence of Celiac Disease: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Jun 2018;16(6):823-836.e2. doi:10.1016/j.cgh.2017.06.037
- Yuan J, Zhou C, Gao J, et al. Prevalence of Celiac Disease Autoimmunity Among Adolescents and Young Adults in China. *Clin Gastroenterol Hepatol*. Oct 2017;15(10):1572-1579.e1. doi:10.1016/j.cgh.2017.04.025
- Yap TW, Chan WK, Leow AH, et al. Prevalence of serum celiac antibodies in a multiracial Asian population—a first study in the young Asian adult population of Malaysia. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121908. doi:10.1371/journal.pone.0121908
- Hujoel IA, Jansson-Knodell CL, Hujoel PP, et al. Estimating the Impact of Verification Bias on Celiac Disease Testing. *J Clin Gastroenterol*. Apr 1 2021;55(4):327-334. doi:10.1097/mcg.0000000000001361
- Miller KM, Hermann J, Foster N, et al. Longitudinal Changes in Continuous Glucose Monitoring Use Among Individuals With Type 1 Diabetes: International Comparison in the German and Austrian DPV and U.S. T1D Exchange Registries. *Diabetes Care*. Jan 2020;43(1):e1-e2. doi:10.2337/dc19-1214
- Rodbard D. Continuous Glucose Monitoring: A Review of Recent Studies Demonstrating Improved Glycemic Outcomes. *Diabetes Technol Ther*. Jun 2017;19(S3):S25-s37. doi:10.1089/dia.2017.0035
- Spanakis EK, Levitt DL, Siddiqui T, et al. The Effect of Continuous Glucose Monitoring in Preventing Inpatient Hypoglycemia in General Wards: The Glucose Telemetry System. *J Diabetes Sci Technol*. Jan 2018;12(1):20-25. doi:10.1177/1932296817748964
- Calhoun P, Johnson TK, Hughes J, Price D, Balo AK. Resistance to Acetaminophen Interference in a Novel Continuous Glucose Monitoring System. *J Diabetes Sci Technol*. Mar 2018;12(2):393-396. doi:10.1177/1932296818755797
- Laffel LM, Wentzell K, Loughlin C, Tovar A, Moltz K, Brink S. Sick day management using blood 3-hydroxybutyrate (3-OHB) compared with urine ketone monitoring reduces hospital visits in young people with T1DM: a randomized clinical trial. *Diabet Med*. Mar 2006;23(3):278-84. doi:10.1111/j.1464-5491.2005.01771.x
- Klocker AA, Phelan H, Twigg SM, Craig ME. Blood β -hydroxybutyrate vs. urine acetoacetate testing for the prevention and management of ketoacidosis in Type 1 diabetes: a systematic review. *Diabet Med*. Jul 2013;30(7):818-24. doi:10.1111/dme.12136
- Vanelli M, Chiari G, Capuano C, Iovane B, Bernardini A, Giacalone T. The direct measurement of 3-beta-hydroxy butyrate enhances the management of diabetic ketoacidosis in children and reduces time and costs of treatment. *Diabetes Nutr Metab*. Oct-Dec 2003;16(5-6):312-6.
- Guerci B, Benichou M, Floriot M, et al. Accuracy of an electrochemical sensor for measuring capillary blood ketones by fingerstick samples during metabolic deterioration after continuous subcutaneous insulin infusion interruption in type 1 diabetic patients. *Diabetes Care*. Apr 2003;26(4):1137-41. doi:10.2337/diacare.26.4.1137
- Umpierrez GE, Watts NB, Phillips LS. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate determined by reflectance meter in the management of diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. Jan 1995;18(1):137-8. doi:10.2337/diacare.18.1.137
- Laffel L. Sick-day management in type 1 diabetes. *Endocrinol Metab Clin North Am*. Dec 2000;29(4):707-23. doi:10.1016/s0889-8529(05)70160-2
- Choudhary A. Sick Day Management in Children and Adolescents with Type 1 Diabetes. *J Ark Med Soc*. Jun 2016;112(14):284-6.
- Brink SJ LW, Pillay K, Kleinebreil L. *Diabetes in children and adolescents. Basic training manual for healthcare professionals in developing countries. Changing diabetes in children*. NovoNordisk; 2011.
- Basu A, Veetil S, Dyer R, Peyser T, Basu R. Direct Evidence of Acetaminophen Interference with Subcutaneous Glucose Sensing in Humans: A Pilot Study. *Diabetes Technol Ther*. Feb 2016;18 Suppl 2(Suppl 2):S243-7. doi:10.1089/dia.2015.0410
- Maahs DM, DeSalvo D, Pyle L, et al. Effect of acetaminophen on CGM glucose in an outpatient setting. *Diabetes Care*. Oct 2015;38(10):e158-9. doi:10.2337/dc15-1096
- Accessed April 30, 2018. <https://www.freestylelibre.us/cgm-reinvented>
- Soni A, Agwu JC, Wright NP, et al. Management of children with type 1 diabetes during illness: a national survey. *Postgrad Med J*. Aug 2016;92(1090):447-9. doi:10.1136/postgradmedj-2015-133786
- Dye AM, Alemzadeh R, Wang J, Tolley EA, Lahoti A. Intensive sick day rules to prevent recurrent diabetic ketoacidosis- An intervention that exemplifies health disparities. *J Natl Med Assoc*. Feb 2022;114(1):30-37. doi:10.1016/j.jnma.2021.10.001
- Deeb A, Yousef H, Abdelrahman L, et al. Implementation of a Diabetes Educator Care Model to Reduce Paediatric Admission for Diabetic Ketoacidosis. *J Diabetes Res*. 2016;2016:3917806. doi:10.1155/2016/3917806
- Haymond MW, Schreiner B. Mini-dose glucagon rescue for hypoglycemia in children with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. Apr 2001;24(4):643-5. doi:10.2337/diacare.24.4.643
- Golden MP, Herrold AJ, Orr DP. An approach to prevention of recurrent diabetic ketoacidosis in the pediatric population. *J Pediatr*. Aug 1985;107(2):195-200. doi:10.1016/s0022-3476(85)80124-4
- Alexander V on behalf of Diabet SU. Reducing DKA: a practical approach. *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. 2002;15(22)
- Farrell K, Holmes-Walker DJ. Mobile phone support is associated with reduced ketoacidosis in young adults. *Diabet Med*. Aug 2011;28(8):1001-4. doi:10.1111/j.1464-5491.2011.03302.x
- Chiang JL, Kirkman MS, Laffel LM, Peters AL. Type 1 diabetes through the life span: a position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*. Jul 2014;37(7):2034-54. doi:10.2337/dc14-1140
- Carter AW, Heinemann L. Insulin Concentration in Vials Randomly Purchased in Pharmacies in the United States: Considerable Loss in the Cold Supply Chain. *J Diabetes Sci Technol*. Jul 2018;12(4):839-841. doi:10.1177/1932296817747292
- Samuelsson U, Ludvigsson J. When should determination of ketonemia be recommended? *Diabetes Technol Ther*. 2002;4(5):645-50. doi:10.1089/152091502320798286
- Guerci B, Tubiana-Rufi N, Bauduceau B, et al. Advantages to using capillary blood beta-hydroxybutyrate determination for the detection and treatment of diabetic ketosis. *Diabetes Metab*. Sep 2005;31(4 Pt 1):401-6. doi:10.1016/s1262-3636(07)70211-2
- Guerci B, Meyer L, Sallé A, et al. Comparison of metabolic deterioration between insulin analog and regular insulin after a 5-hour interruption of a continuous subcutaneous insulin infusion in type 1 diabetic patients. *J*

- Clin Endocrinol Metab.* Aug 1999;84(8):2673-8. doi:10.1210/jcem.84.8.5912
42. Poudroux P, Friedman N, Shirazi P, Ringelstein JG, Keshavarzian A. Effect of carbonated water on gastric emptying and intragastric meal distribution. *Dig Dis Sci.* Jan 1997;42(1):34-9. doi:10.1023/a:1018820718313
 43. R H. *Type 1 diabetes in children, adolescents and young adults- How to become an expert on your own diabetes.* 3rd ed. Class Publishing; 2007.
 44. Chase HP MD. *Understanding diabetes.* 13th ed. Children's Diabetes Foundation; 2014.
 45. Hartley M, Thomsett MJ, Cotterill AM. Mini-dose glucagon rescue for mild hypoglycaemia in children with type 1 diabetes: the Brisbane experience. *J Paediatr Child Health.* Mar 2006;42(3):108-11. doi:10.1111/j.1440-1754.2006.00807.x
 46. Sherr JL, Ruedy KJ, Foster NC, et al. Glucagon Nasal Powder: A Promising Alternative to Intramuscular Glucagon in Youth With Type 1 Diabetes. *Diabetes Care.* Apr 2016;39(4):555-62. doi:10.2337/dc15-1606
 47. Battelino T, Tehranchi R, Bailey T, et al. Dasiglucagon, a next-generation ready-to-use glucagon analog, for treatment of severe hypoglycemia in children and adolescents with type 1 diabetes: Results of a phase 3, randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes.* Aug 2021;22(5):734-741. doi:10.1111/pedi.13220
 48. Laffel L. Ketone bodies: a review of physiology, pathophysiology and application of monitoring to diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* Nov-Dec 1999;15(6):412-26. doi:10.1002/(sici)1520-7560(199911/12)15:6<412::aid-dmrr72>3.0.co;2-8
 49. Ilkowitz JT, Choi S, Rinke ML, Vandervoot K, Heptulla RA. Pediatric Type 1 Diabetes: Reducing Admission Rates for Diabetes Ketoacidosis. *Qual Manag Health Care.* Oct/Dec 2016;25(4):231-237. doi:10.1097/qmh.0000000000000109
 50. Fisher JN SM, Kitabchi AE. Diabetic ketoacidosis: low-dose insulin therapy by various routes. *N Engl J Med.* 1977;297:238-41.
 51. Sacks HS SM, Kitabchi AE, Fisher JN, Young RT. Similar responsiveness of diabetic ketoacidosis to low-dose insulin by intramuscular injection and albumin-free infusion. *Ann Intern Med.* 1979;90:36-42.
 52. Umpierrez GE LK, Stoever J, et al. Efficacy of subcutaneous insulin lispro versus continuous intravenous regular insulin for the treatment of patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Medicine.* 2004;117:291-6.
 53. Umpierrez GE CR, Karabell A, Latif K, Freire AX, Kitabchi AE. Treatment of diabetic ketoacidosis with subcutaneous insulin aspart. *Diabetes Care.* 2004;27(8):1873-8.
 54. Della Manna T, Steinmetz L, Campos P, 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.
 55. Walsh J RR. *Pumping Insulin: Everything you need for success on a smart insulin pump.* 4th ed. Torrey Pines; 2006.
 56. FR K. *Insulin pumps and continuous glucose monitoring.* 1st ed. American Diabetes Association; 2012.
 57. Nevo-Shenker M, Phillip M, Nimri R, Shalitin S. Type 1 diabetes mellitus management in young children: implementation of current technologies. *Pediatr Res.* Mar 2020;87(4):624-629. doi:10.1038/s41390-019-0665-4
 58. Tauschmann M, Allen JM, Nagl K, et al. Home Use of Day-and-Night Hybrid Closed-Loop Insulin Delivery in Very Young Children: A Multicenter, 3-Week, Randomized Trial. *Diabetes Care.* Apr 2019;42(4):594-600. doi:10.2337/dc18-1881
 59. Breton MD, Kanapka LG, Beck RW, et al. A Randomized Trial of Closed-Loop Control in Children with Type 1 Diabetes. *N Engl J Med.* Aug 27 2020;383(9):836-845. doi:10.1056/NEJMoa2004736
 60. Tauschmann M, Thabit H, Bally L, et al. Closed-loop insulin delivery in suboptimally controlled type 1 diabetes: a multicentre, 12-week randomised trial. *Lancet.* Oct 13 2018;392(10155):1321-1329. doi:10.1016/s0140-6736(18)31947-0
 61. Fuchs J, Hovorka R. Benefits and Challenges of Current Closed-Loop Technologies in Children and Young People With Type 1 Diabetes. *Front Pediatr.* 2021;9:679484. doi:10.3389/fped.2021.679484
 62. <https://www.bdcpantherdiabetes.org/>.
 63. Umpierrez GE, Klonoff DC. Diabetes Technology Update: Use of Insulin Pumps and Continuous Glucose Monitoring in the Hospital. *Diabetes Care.* Aug 2018;41(8):1579-1589. doi:10.2337/dci18-0002
 64. Thabit H, Hovorka R. Bridging technology and clinical practice: innovating inpatient hyperglycaemia management in non-critical care settings. *Diabet Med.* Apr 2018;35(4):460-471. doi:10.1111/dme.13563
 65. Teng R, Kurian M, Close KL, Buse JB, Peters AL, Alexander CM. Comparison of Protocols to Reduce Diabetic Ketoacidosis in Patients With Type 1 Diabetes Prescribed a Sodium-Glucose Cotransporter 2 Inhibitor. *Diabetes Spectr.* Jan 2021;34(1):42-51. doi:10.2337/ds20-0038
 66. Horii T, Oikawa Y, Atsuda K, Shimada A. On-label use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors might increase the risk of diabetic ketoacidosis in patients with type 1 diabetes. *J Diabetes Investig.* Sep 2021;12(9):1586-1593. doi:10.1111/jdi.13506
 67. Biester T, Kordonouri O, Danne T. Beyond type 2 diabetes: sodium glucose co-transporter-inhibition in type 1 diabetes. *Diabetes Obes Metab.* Apr 2019;21 Suppl 2:53-61. doi:10.1111/dom.13659
 68. Siebel S, Galderisi A, Patel NS, Carria LR, Tamborlane WV, Sherr JL. Reversal of Ketosis in Type 1 Diabetes Is Not Adversely Affected by SGLT2 Inhibitor Therapy. *Diabetes Technol Ther.* Mar 2019;21(3):101-104. doi:10.1089/dia.2018.0356
 69. Turton JL, Raab R, Rooney KB. Low-carbohydrate diets for type 1 diabetes mellitus: A systematic review. *PLoS One.* 2018;13(3):e0194987. doi:10.1371/journal.pone.0194987
 70. Bolla AM, Caretto A, Laurenzi A, Scavini M, Piemonti L. Low-Carb and Ketogenic Diets in Type 1 and Type 2 Diabetes. *Nutrients.* Apr 26 2019;11(5) doi:10.3390/nu11050962
 71. de Bock M, Lobley K, Anderson D, et al. Endocrine and metabolic consequences due to restrictive carbohydrate diets in children with type 1 diabetes: An illustrative case series. *Pediatr Diabetes.* Feb 2018;19(1):129-137. doi:10.1111/pedi.12527
 72. Vanelli M, Mastrorilli C, Fainardi V, et al. Clinical utility of beta-hydroxybutyrate measurement in the management of physiological ketosis at home in children under 5. *Acta Biomed.* May 23 2019;90(2):215-220. doi:10.23750/abm.v90i2.8260
 73. Alva S, Castorino K, Cho H, Ou J. Feasibility of Continuous Ketone Monitoring in Subcutaneous Tissue Using a Ketone Sensor. *J Diabetes Sci Technol.* Jul 2021;15(4):768-774. doi:10.1177/19322968211008185
 74. Teymourian H, Moonla C, Tehrani F, et al. Microneedle-Based Detection of Ketone Bodies along with Glucose and Lactate: Toward Real-Time Continuous Interstitial Fluid Monitoring of Diabetic Ketosis and Ketoacidosis. *Anal Chem.* Jan 21 2020;92(2):2291-2300. doi:10.1021/acs.analchem.9b05109
 75. Lee MH, Paldus B, Krishnamurthy B, et al. The Clinical Case for the Integration of a Ketone Sensor as Part of a Closed Loop Insulin Pump System. *J Diabetes Sci Technol.* Sep 2019;13(5):967-973. doi:10.1177/1932296818822986