

11237
Zej
48



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS SUPERIORES
CENTRO HOSPITALARIO "20 DE NOVIEMBRE" ISSSTE.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA DE
LA LACTANCIA TEMPRANA
PRESENTACION DE UN CASO Y REVISION
DE LA BIBLIOGRAFIA

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA

P R E S E N T A

DR. JORGE ZEPEDA GARCIA

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D. F.

1 9 8 3



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA:

ZEPEDA, G.J.:

CONTENIDO:

CAPITULO I

Justificación

Historia. Antecedentes

Definición

Objetivos

Hipótesis

CAPITULO II

Cuadro clínico

Diagnóstico diferencial

Homeostásis neonatal de la glucosa

Etiopatogenia

Tratamiento

Casos reportados en la literatura

CAPITULO III

Caso clínico

Discusión

CAPITULO IV

Conclusiones

Ruta crítica para el diagnóstico y tratamiento

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

Capitulo I : Introducción .

Justificación

La realización del presente trabajo, fué motivada en gran parte , por el interés particular que reviste la presentación de la Diabetes Mellitus en la Lactancia Temprana (antes de las 6 semanas de vida), observada en un paciente atendido en nuestro servicio.

Se sabe que esta entidad es, hasta cierto punto rara en esta etapa de la vida, y de naturaleza benigna, (en el caso de la forma transitoria), sin embargo, la falta de diagnóstico y tratamiento oportunos, puede tener consecuencias fatales, sobre todo en la fase aguda de la enfermedad.

Revisando la literatura existente al respecto, encontramos únicamente 35 casos reportados, de los cuales 34 correspondían a autores norteamericanos e ingleses y sólo uno francés.

En nuestro medio no encontramos reporte alguno. Creemos que esto se debe a que no se piensa en esta enfermedad y por lo tanto no se diagnostica; probablemente estos casos se resuelven espontáneamente, por selección natural, sin ensayarse el tratamiento específico.

Debido a que en el mayor número de ocasiones se hace necesaria la utilización de insulina y en forma particular en esta

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA ZEPEDA, G.J.
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

edad se observa una gran labilidad a su administración, existe el riesgo por demás importante de que el neonato o lactante menor desarrolle tanto hipoglicemia como hiperglicemia, causantes tanto de muerte como de daño neurológico residual de grado variable.

Consideramos pues, de interés, hacer el reporte de un caso de Diabetes Mellitus Transitoria de la Lactancia Temprana y a la vez, efectuar una revisión de la literatura relacionada, tabulando los hechos de observación de mayor trascendencia para la elaboración del diagnóstico y elección del tratamiento más adecuado, conjuntando estos datos con la experiencia obtenida durante el manejo en nuestro servicio del caso que nos ocupa. De esta forma se pretende que mediante la revisión del presente trabajo se haga en lo futuro, una detección más frecuente de esta enfermedad, lo que brindaría a estos pacientes una atención oportuna y por lo tanto una disminución de los riesgos de muerte y daño neurológico definitivo.

Historia. Antecedentes :

La Diabetes Mellitus, se define como una enfermedad crónica, hereditaria, caracterizada por niveles anormalmente elevados de glucosa en la sangre y la excreción de ese azúcar por la orina.

Dentro de la edad pediátrica, la incidencia de esta

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

enfermedad , en relación con la población total de diabéticos, corresponde al 4.1 %, con picos de presentación, a los 11 años de edad en niñas y 13 años en niños, según la Clínica Joslin (36) .

En muy raras ocasiones, esta entidad se observa antes de los 6 meses de edad (15, 30, 32).

Existe un Síndrome, poco frecuente que presenta todo el cortejo sintomático de la Diabetes: Hiperglicemia persistente, Glucosuria, deshidratación, Poliuria, Polidipsia y Polifagia, sensible al tratamiento con insulina y en ocasiones acompañado de cerosis; pero en forma característica, si se identifica y controla oportunamente, es de curso benigno y su remisión es completa.

Ha existido controversia entre los autores involucrados con la descripción de este síndrome, en cuanto a clasificación y denominación, ya que por su naturaleza relativamente benigna, se sale del contexto de Diabetes.

Ha recibido diferentes nombres : Diabetes Transitoria del Neonato, Pseudodiabetes del neonato, Glucosuria Infantil, Hiperglicemia Neonatal Transitoria, Paradiabetes Mellitus Infantil, Diabetes Congénita Temporal, Hiperglicemia Temporal.

El primer caso del que se tiene conocimiento, fué reportado por Kitselle en 1852 (21), quién describe un caso de

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

poliuria, polidipsia y polifagia en su hijo recién nacido, quien además presentaba un grado importante de desnutrición intrauterina, muriendo a los 6 meses de edad por urosepsis.

Ramsey en 1926 (I), hace la descripción de un caso, ya integrado como un Síndrome definido, de esta enfermedad, en un neonato de término, con bajo peso, en el que se identificó glucosuria, además de polifagia, polidipsia, poliuria e infección de vías respiratorias superiores. Fué tratado exitosamente con insulina, remitiendo el estado hiperglicémico en forma definitiva, observándose un desarrollo físico y mental normal en su seguimiento.

Otro caso reportado por Strandqvist en 1932 (I), muy similar al anterior, con un foco infeccioso en hombro derecho, en el que se documentó hiperglicemia de 400 mg. %, glucosuria, sin cetosis ; fué tratado con insulina, obteniéndose reversión completa de su diabetes a los 14 días de iniciado el tratamiento. Se sugirió al proceso infeccioso como factor etiológico.

Posteriormente en 1947, Schwartzman y Cols. (I), reportaron 57 casos de diabetes en niños menores de un año; 3 de estos casos, parecen corresponder a la forma transitoria. Otros dos, presentaron un proceso infeccioso severo, que se pensó fué la causa desencadenante.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

En 1969, Gentz y Cornblath (4), de 50 casos de hiperglicemia, revisados en la literatura, en pacientes menores de 6 meses, 30 fueron considerados como transitoria, 11 de la forma permanente y en 9 su naturaleza fué incierta.

Definición :

La diabetes Mellitus Transitoria de la Lactancia Temprana, es un estado de hiperglicemia y glucosuria, con desarrollo de deshidratación, poliuria, pérdida de peso, en ocasiones con fiebre, más raramente con cetosis, en niños menores de 6 semanas, en la mayoría de los casos pequeños para su edad gestacional, sensible al tratamiento con insulina y de carácter completamente reversible.

Objetivos :

- 1.- Hacer una identificación más frecuente del problema, al disponer de una revisión y tabulación adecuadas de los signos y síntomas más frecuentes.
- 2.- Revisar la experiencia de los diferentes autores en cuanto al uso de insulina.
- 3.- Hacer una revisión de los mecanismos homeostáticos de la glucosa en el neonato y su relación con los estados de hipoglicemia e hiperglicemia.
- 4.- Presentar un caso de hiperglicemia, catalogado

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA ZEPEDA, G.J.
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

como diabetes mellitus transitoria de la lactancia temprana.

Hipótesis :

Existe una relación estrecha entre la presentación del Síndrome de Diabetes Mellitus Transitoria de la Lactancia Temprana y los pacientes que a su nacimiento presentan datos de disfunción placentaria. Por lo tanto los pacientes que a su nacimiento presenten un peso menor en relación a su edad gestacional , desnutrición, placenta hipotrófica, con infartos, etc., Deben ser vigilados dentro de las 6 semanas posteriores buscando glucosa en orina, desarrollo de poliuria, falta de incremento ponderal o pérdida repentina de peso y deshidratación.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

Capítulo II :

Cuadro Clínico :

Por lo general, son niños pequeños, pálidos, activos, muy alertas, con páncreo adiposo depletado, que no ofrecen problemas en la aceptación de la alimentación ofrecida, sin embargo, su peso se mantiene estacionario o disminuye en forma repentina, coincidiendo con deshidratación importante (25), muchas veces sin encontrarse una explicación lógica a primera vista (vómitos, diarrea) pues en esta edad, un dato como es la poliuria, puede pasar desapercibido y sólo se establece al buscarse intencionadamente.

Desde 1926 (I), existen 35 casos reportados del padecimiento, en los que se observan una mayor incidencia entre pacientes con una gestación de término, únicamente 3 fueron de pretérmino, uno fué de postérmino y en 2 se desconoce la edad gestional.

De los 30 pacientes de término y postérmino, 20 fueron de peso igual o menor de 2 360 Kg. (por debajo de la percentilla 10) y en lo que se observó un peso mayor a este.

La distribución por sexos es 1:1 , 18 pacientes fueron masculinos y 17 femeninos.

El inicio de la sintomatología vario de 12 horas a 30 días, con una mayor incidencia, dentro de los 15 días.

Uno de los casos (14) permaneció asintomático y no re

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA ZEPEDA, G.J.
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

quirió tratamiento.

El tiempo de administración de la insulina osciló entre 3 días y 523 y en todos los casos, la remisión del estado diabético fué completa y definitiva.

El exámen de laboratorio que demostró mayor sensibilidad en la detección del problema, fué la determinación de glucosa en orina.

Las determinaciones de glicemia al hacerse el diagnóstico, fluctuaron entre 225 y 1 292 mg. por 100 ml.

Comblath (9), sugiere que la curva de tolerancia de la glucosa, ante estos niveles de glicemia, puede no ser necesaria para el diagnóstico.

En varios pacientes hubo la necesidad de hacer exámenes de líquido cefalorraquídeo (2,6, 12, 21, 24, 31), encontrándose como dato relevante y frecuente la elevación de los niveles de glucosa.

Pueden presentarse alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base ; la hipernatremia y la acidosis en grado variable con hallazgos comunes. La cetosis fué observada unicamente en 3 pacientes, otros presentaron solo " trazas ", en orina.

En escasos reportes se practicaron determinaciones de insulina plasmática, con niveles bajos en la mayoría, antes de

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

iniciarse el tratamiento con insulina, o como se presentó en el caso de Le Dune (25), en el que hubo respuesta insulínica a la administración oral de glucosa, pero de actividad biológica nula. Después de iniciado el tratamiento insulínico, pueden encontrarse cifras elevadas de insulina plasmática la que se encuentra parcialmente metabolizada e inactiva, sin mostrar por lo tanto, repercusión en los niveles de Glicemia (26).

Diagnóstico Diferencial :

En la fase inicial del padecimiento, resulta imposible hacer la diferenciación con la forma permanente y solo el seguimiento posterior nos dará el diagnóstico diferencial, tan importante en cuanto a pronóstico, por demás diferente de ambos padecimientos.

Otra enfermedad de la que se deberá diferenciar, es el Síndrome Adrenogenital, en su variedad perdedora de sal, causada por una deficiencia de 21-hidroxilasa, que en el neonato, puede dar un cuadro muy semejante a la Diabetes Mellitus Transitoria, manifestándose con deshidratación importante y peso bajo y cuyo pronóstico sin tratamiento es malo. La diferenciación se hace mediante la determinación de 17-cetoesteroides, pregnanotriol y testosterona urinarios, que se hallarán elevados; sin embargo, se menciona que en las primeras 3 semanas de vida estos valores altos pueden ser normales.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

El diagnóstico definitivo se hará en base a la deter
minación de excreción anormal de sodio, además de la presencia de
cambios androgénicos (virilización), presentes en el Síndrome Adreno
genital (22).

La presencia de sustancias reductoras en orina,
pueden ocurrir tanto en la Diabetes como en la Galactosemia, puede
por lo tanto, ser necesaria su diferenciación, que se logra al encon-
trarse glicemias altas, además, la positividad específica a glucosa
en la orina, ausentes en la galactosemia.

Homeostásis Neonatal de
la Glucosa :

En el período neonatal, la homeostásis de la glu-
cosa, es un evento de especial trascendencia, pues comprende un es
labón fundamental en la cadena de eventos que se suceden durante el
cambio, de un estado de completa dependencia del ser en formación,
a una situación de relativa autonomía; esto es, el producto de la ges
tación, quién momentos ántes recibía pasiva, uniforme y constante-
mente los medios para satisfacer sus requerimientos energéticos
(básicamente glucosa), vertidos en forma casi directa (únicamen-
te por intermedio de la placenta) a su torrente sanguíneo, se ve obl
gado, repentinamente a echar mano de sus propios mecanismos

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

reguladores (en ocasiones aún inmaduros) para tratar de mantener un nivel sanguíneo de glucosa, que evite al máximo posible el sufrimiento de los diferentes tejidos del organismo (principalmente células nerviosas).

Antes de recibir los aportes calóricos exógenos, el neonato obtiene su energía de las reservas orgánicas, principalmente glucógeno hepático y en forma secundaria, grasas y proteínas. Estas reservas son acumuladas en mayor proporción hacia el término del embarazo, por lo que en los productos de pretérmino y los que presentan datos de disfunción placentaria, estas reservas se encuentran disminuidas (23).

Al nacimiento, en condiciones normales, la glicemia del producto corresponde al 60 a 70 % de la glicemia materna, que a su vez, esta condicionada por diversos factores (periodo de ayuno, administración de soluciones glucosadas, etc.). Este nivel de glicemia sufre una disminución rápida y característica, más rápida aún, en neonatos con glicemias altas en cordón, peso bajo al nacer, asfixia, ayuno, o en situaciones de alarma (frío, toxemia, diabetes materna) (29), debido a un incremento de la demanda energética.

El glucógeno hepático, es consumido en la mayoría de los casos en las primeras 2 a 3 horas, iniciándose lipólisis y aumen

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA .

ZEPEDA, G.J.

to de ácidos grasos libres, mediado esto, por acción de la hormona del crecimiento y la epinefrina (23). Las reservas de menor utilidad energética son las protefmas, que solo aportan el 4 % de las necesidades energéticas totales (29).

Los mecanismos que regulan la utilización de estas reservas, se encuentran principalmente en el hígado y el pancréas, con la interacción de sistemas hormonales, enzimáticos y neurales. (9).

En condiciones basales, el hígado proporciona al organismo aproximadamente de 6 a 8 mg. x Kg. x minuto de glucosa. (9) :

En estudios efectuados en el adulto, se ha encontrado que el tejido cerebral dispone alrededor del 50 % de esta glucosa (9.36)

En el neonato, no se cuenta con estudios al respecto, sin embargo se supone existe una demanda similar o mayor.

La conversión de glucógeno a glucosa (glucog^enolísis fig. No. 1), es catalizada por un sistema de fosforilasa, ayudado a su vez, por la acción del glucagon y la adrenalina, por intermedio del AMP-Cíclico, ejerciendo además, una acción inhibitoria sobre la sintetasa del glucogeno (33).

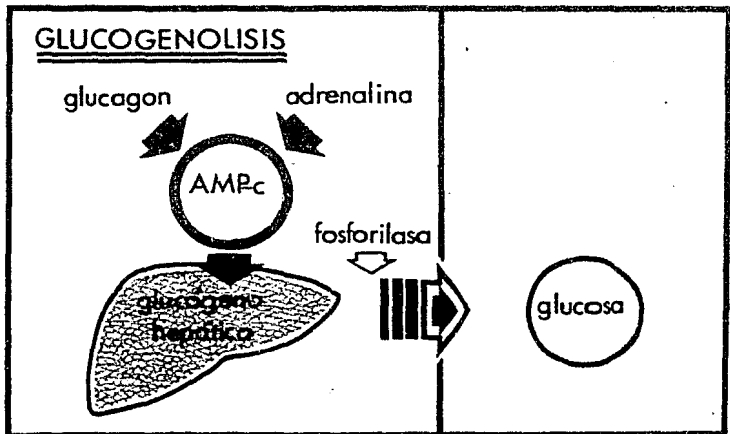


fig.1

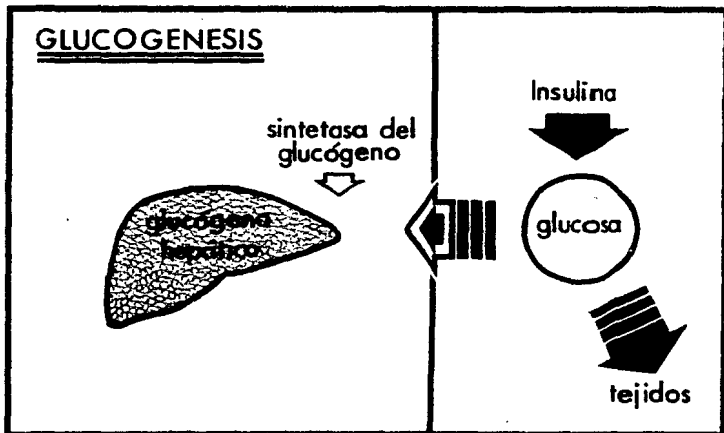


fig.2

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA ZEPEDA, G.J.
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

Por otro lado, la conversión de glucosa a glucógeno (glucogenolisis fig. No. 2), es catalizada por la acción de la sintetasa del glucógeno, cuya acción es favorecida por la insulina (quien además disminuye la glicemia que ejerce una acción inhibitoria en la glucogenólisis al inhibir la acción de la fosforilasa.

En el neonato normal y en el de bajo peso para su edad gestacional, la respuesta insulínica a la estimulación mediante cargas orales e intravenosas de glucosa, es pobre en el primero y muy deficiente en el segundo (10,24,35), dando una curva de tolerancia a la glucosa, que en adulto, correspondería a Diabetes Mellitus. Esto difiere marcadamente con el hijo de madre diabética, quien presenta franco hiperinsulinismo, con un rápido descenso en los niveles de glicemia al realizar esta prueba.

En los neonatos con bajo peso para su edad gestacional, la incidencia de hipoglicemia, se ha observado en el 34 %, dentro de las primeras 48 horas. (9).

Estos niños también pueden presentar hiperglicemia, en un porcentaje que varía de 20 a 80 %, generalmente el período comprendido entre las 24 y 48 horas y la mayoría de las veces, por administración iatrogénica de soluciones de dextrosa, con aportes igual o mayores de 6 mg. por Kg. de peso y por minuto. Esta hiperglicemia, conlleva el

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

riesgo de hiperosmolaridad, que se ha demostrado, puede condicionar la producción de hemorragia intracraneal (27).

En resúmen, antes y después de iniciado el aporte exógeno de glucosa en el organismo del neonato, el desarrollo de la homeostásis de la glucosa, requiere de un balance entre la disponibilidad del sustrato y la coordinación de los sistemas hormonales, neurales y enzimáticos.

La vulnerabilidad tan especial de estos mecanismos en esta etapa, pueden conducir al recién nacido, tanto a un estado de hipoglicemia como hiperglicemia, especialmente en el pequeño de bajo peso para su edad gestacional o en el enfermo por otras causas.

Etiopatogenia :

Desde los primeros reportes de Diabetes Mellitus Transitoria, se ha intentado encontrar una explicación lógica de su producción, sin lograrse del todo, hasta nuestros días.

Según las observaciones efectuadas por Arey (I.), en su paciente y en los reportes anteriores, esta enfermedad iba acompañada de una alteración de fondo, la cuál al resolverse ocasionaba la reversión del estado hiperglicémico; la autora concluye que este mecanismo fundamental, podría ser un efecto tóxico sobre las células de los islotes pancreáticos inmaduros. Esta posibilidad no fué apoyada en los

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

casos reportados posteriormente, en los que no se sustentó proceso o alteración subyacente (9) .

Hubo un caso de Diabetes Congénita, no incluido en el grupo de la forma transitoria, ya que falleció durante la etapa aguda de la enfermedad; se realizó estudio postmortem, encontrándose un páncreas normal. (32).

Gerrard (14) realizó una prueba de tolerancia de la glucosa a la madre de un paciente con la enfermedad, encontrando un aplanamiento de la curva; concluyó que las cifras constantemente bajas de glicemia en útero, producían una subestimulación de las células Beta pancreáticas del feto, con retraso consiguiente en su maduración, condicionando un estado de hipoinsulinismo refractario a los aumentos en los niveles de glicemia.

Esta atractiva posibilidad, fué refutada posteriormente por Coffey (7), quién encontró una curva ligeramente diabética en la madre de un caso tratado por él.

Hutchison (19), reportó 4 casos, en los que observó daño neurológico residual, al igual que en el caso de Coffey (7) y de Le Dune (25).

Esto se pensó, era debido a hipoglicemia producida por el tratamiento insulínico inadecuado; sólo en dos casos reportados por Hutchison se presentó hipoglicemia. Posteriormente, se

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

demostró que estos niños, durante la etapa aguda de la enfermedad, debido a las condiciones de inmadurez del sistema nervioso central, además de el estado hiperosmolar, secundario a la hiperglicemia, pueden presentar hemorragias intracraneanas, de grado variable (27).

Engleson y Zetterqvist sugirieron, como posible mecanismo de producción del estado diabético, una insuficiencia adrenocortical; en los casos presentados posteriormente se estudio esta posibilidad, encontrandose valores normales de Cortisol, 17-cetosesteroides y 17-hidroxicorticoides urinarios (18, 14, 23).

Lewis y Mortimer (26), propusieron la presencia de antagonistas de la insulina en estos pacientes; esto es poco probable, debido a la naturaleza sensible al tratamiento con insulina de esta enfermedad.

Ferguson (11), propuso un mecanismo único de fondo, común tanto para la hipoglicemia como para la hiperglicemia; inmadurez de los sistemas enzimáticos hepáticos, secundaria a desnutrición intrauterina.

En una publicación posterior, conjuntamente con Milner (28) sugieren que la inmadurez, era a nivel de las células Beta pancreáticas, condicionada por :

- 1.- Una glicemia materna con escasas fluctuaciones

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

y por lo tanto produciendo hipoestimulación de las células pancreáticas.

- 2.- Una función placentaria deficiente que estuviera ocasionando deficiencia enzimática, contribiyendo por lo tanto con la maduración retardada de estas células.

Le Dune (25), encontró una respuesta insulínica exagerada a la estimulación con glucosa exógena, en un paciente con la enfermedad, pero sin observarse repercusión sobre los valores de glicemia deduciendo que esta insulina era biológicamente inactiva.

Plagiara (33), encontró en un caso tratado por él, que la glucosa y la tolbutamida eran estímulos inadecuados para la secreción insulínica en etapas iniciales, lo cuál cambiaba en forma importante al emplear estos medicamentos en asociación con metilxantinas (cafeína y teofilina principalmente), cuya acción básica es el aumento del AMP-Cíclico, al bloquear a los nucleótidos de Fosfodiesterasa.

Este autor encontró una respuesta poco significativa de disminución en los niveles de Glicemia (al igual que Le Dune) ante el incremento de la secreción insulínica, explicándola, por una estimulación simultánea del AMP-Cíclico hepático, que estimula a su vez la glucogenolísis.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G.J.

Nathan (31), propone un defecto intrínseco de la maduración, tanto de células Bera, como Alfa del páncreas, que se traduce en una pérdida del mecanismo de control recíproco que ejercen la insulina y el glucagon sobre el metabolismo de los carbohidratos en el hígado.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

Tratamiento:

Inicialmente, el problema mas obvio del paciente es la deshidratación. Por esta razón, una parte importante del tratamiento consiste en la reposición de líquidos perdidos ,principalmente a través de la orina durante el estado de hiperosmolaridad . Esta situación lleva implícito una concentración de solutos impermeables en el en el líquido extracelular y una depleción volumétrica neta del líquido intracelular (34).

Existen cambios compensatorios dentro de las células cerebrales , como es la generación de solutos (idiogénicos); estos mecanismos actúan en los procesos de generación mas o menos lenta. Si el estado de hipertonicidad se desarrolla súbitamente, estos no podrán actuar a tiempo para prevenir daño tisular, o , en el peor de los casos , la muerte.

La reposición de líquidos y electrolitos se basa fundamentalmente en la valoración clínica y de exámenes de laboratorio.

Si la deshidratación presentada por el paciente es importante (por un déficit mayor del 10%) y se observan datos de compromiso circulatorio, deberá administrarse en forma inicial una carga rápida con solución fisiológica normal a 20 ml X Kg, durante una hora, continuándose posteriormente con soluciones 1:1, de fisiológico y gluco_

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

_cosado al 5%.

La mayoría de estos pacientes presentan un grado variable de acidosis que se valorará clínicamente y mediante gasometría, si no se cuenta con este último recurso, pero existen datos clínicos que indiquen acidosis, deberá administrarse bicarbonato de sodio a dosis de 1 a 2 mEq X Kg. de peso, por dosis. Si se cuenta con gasometrías y se reporta un pH igual o menor a 7.1, el cálculo de la dosis se hace en base a la diferencia entre bicarbonato ideal y el reportado, el cual se multiplica por el peso y por el líquido extracelular (30%) del paciente. Este mismo cálculo puede hacerse pero empleando el déficit de base (E.B.).

El volumen total de líquidos a administrar, se calcula tomando en cuenta:

NECESIDADES DE SOSTEN: 1700 ml. por metro cuadrado de superficie corporal. En el neonato en sus primeras 48 a 72 horas de vida, se calcula al 66% de esta cifra. Después de la primera semana, los requerimientos por metro cuadrado de superficie corporal son iguales para todas las edades.

PERDIDAS CALCULADAS: Se obtienen de la valoración de las condiciones clínicas; deshidratación de grados I, II y III, que equivalen respectivamente a pérdidas del 5, 10 y 15 % del peso corporal,

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA ZEPEDA, G. J.
DE LA LACTANCIA TEMPRANA;

por lo tanto , deberán reponerse 50, 100 y 150 ml. X kg de peso , según el caso. El 50% de este cálculo deberán administrarse en las primeras 8 horas , junto con las soluciones de sostén. Si se administró carga rápida , debe restarse a estas soluciones.

PERDIDAS CONTINUAS: Este es un dato dinámico, cuyo cálculo se hace en base al cierre del balance de líquidos en cada turno.

Resumiendo, los líquidos a administrar son: la suma de las necesidades de sostén mas las pérdidas calculadas, mas las pérdidas continuas.

INSULINOTERAPIA: Es otra fase determinante en el tratamiento de estos pacientes .

Varios autores (9, 8, 4) , coinciden en que el tratamiento debe hacerse con insulina , de acción rápida , a dosis de 1 a 2 unidades por Kg. de peso por día.

En condiciones de compromiso circulatorio, la administración por vía subcutánea , no es confiable, por lo que deberá administrarse de preferencia intravenosa. Basándose en las propiedades farmacológicas de esta presentación , las dosis se proporcionan cada 6 a 8 horas, efectuándose determinaciones de glicemia con los mismos intervalos.

Otro método aceptado , es el de "microdosis", que

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

comprende una dosis inicial de insulina rápida a 0.1 unidades por kg. de peso , en bolo, seguido por una infusión continua a esta misma dosis pero para cada hora. Este ritmo de infusión puede modificarse en función de las glicemias reportadas, procurándose una disminución a proximada de 75 a 100 mg. % cada hora.

Cuando las cifras de glicemia se aproximen a 250 mg. %, deberá emplearse solución glucosada al 2.5 o 5 %.

Si las condiciones clínicas lo permiten , se pasará a la administración de insulina por vía subcutánea, a una dosis de 0.30 unidades por kg. de peso, cada 4 a 6 horas, hasta el segundo día de tratamiento, después de lo cual , si ya se inició la vía oral , podrán aislarse las determinaciones de glicemia a cada 12 o 24 horas y se harán determinaciones de glucosurias para control.

El método . empleado en nuestro servicio (mismo que se utilizó en nuestro paciente) es con insulina de acción rápida en dosis de 0.33 unidades por kg. de peso por dosis , cada hora por vía intravenosa, pero en forma alternativa puede emplearse la intramuscular.

Una vez salvada la etapa inicial, puede iniciarse la administración de insulina en base a glucosurias , expresadas en cruces, a la dosis de 0.25 unidades por cruz , a partir de ++, vía subcutánea o intramuscular.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

En estos pacientes en particular, por la gran labilidad que presentan al tratamiento con insulina, no se recomienda el uso de la forma intermedia (NPH).

Nathan (31), propone el uso de insulina , y con la administración de glucagon 2 horas después, para ofrecer de esta manera un mecanismo de "acelerador-freno", sobre los niveles de glicemia , protegiendo así al neonato del riesgo de hipoglucemia , sugiriendo además que mediante este tratamiento el periodo sintomático de este padecimiento se acorta , por efecto del glucagon , que actúa como estímulo de la maduración de las células beta del páncreas. Menciona además que el paciente por el tratado no presentó la labilidad observada en reportes anteriores.

CASOS REPORTADOS DE DIABETES MELLITIS TRANSITORIA

AUTOR	PESO/NAC.	TRAT.	AUTOR	PESO/NAC.	TRAT.
RAMSEY (1926)	2,200KG	INSUL..18	LEWIS (1964)	3,170KG	INSUL..58
LAWRENCE (1931)	3,500KG	" " 5	CHANCE (1966)	1,500 "	" " 115
STRANDQVIST	2,200 "	" " 14	WEILL (1966)	2,570 "	" " 35
NAWROCKA (1952)	2,700 "	? ?	COFFEY (1967)	1,512 "	" " 60
AREY (1953)	2,200 "	INSUL..43	KLOSS (1967)	2,045 "	" " 27
KEIDAN (1955)	2,800 "	NINGUNO	COFFEY (1967)	1,740 "	" " 102
ENGLERSON (1957)	2,780 "	INSUL..85	FERGUSON (1970)	2,155 "	" " 92
ENGLERSON (1957)	2,020 "	" " 186	FERGUSON (1970)	2,360 "	" " 93
JEUNE (1960)	2,930 "	" " ?	HARRIS (1970)	2,050 "	NINGUNO
KOUVALAINEN	?	" " 30	LE DUNE (1971)	1,890 "	INSUL. 3
GERRARD (1962)	2,260 "	NINGUNO	MILNER (1971)	2,040 "	" " 131
HUTCHISON (1962)	2,410 "	INSUL..510	SCHIFF (1972)	2,155 "	" " 85
HUTCHISON (1962)	1,930 "	" " 143	MCDONALD (1972)	2,100 "	" " 15
HUTCHISON (1962)	2,130 "	" " 17	PAGLIARA (1973)	1,600 "	" " 25
HUTCHISON (1962)	1,840 "	" " 50	DORAY (1974)	3,190 "	" " 16
SWEETNAM (1962)	1,540 "	" " 225	FITZHARDINGE	2,115 "	NINGUNO
BURLAND (1964)	1,850 "	" " 10	FERGUSON	2,510 "	INSUL. 67
LEWIS (1964)	1,980 "	" " ?			

A. - Sólo 2 pacientes fueron de prer término.

B. - En 30 pacientes el inicio de la sintomatología ocurrió antes de los 15 días de vida.

C. - Cuatro pacientes iniciaron los síntomas después de los 15 días y antes de las 6 semanas. Uno fué asintomático.

D. - Sólo 31% de los pacientes tenían historia familiar de diabetes mellitus.

E. - Los 34 pacientes sintomáticos presentaron el mismo cuadro clínico: deshidratación, disminución de peso, poliuria. El examen de laboratorio más útil en la detección del padecimiento, fué la búsqueda de glucosa en la orina. Sólo dos casos desarrollaron cetosis.

F. - En el seguimiento de los pacientes, que osciló entre un mes y 25 años, 5 de los 35 pacientes desarrollaron daño neurológico de grado variable. 30 pacientes fueron normales.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

Capítulo III: Caso clínico.

El 7 de Mayo de 1981, se recibió en el servicio de urgencias de Pediatría del C.H. "20 de Noviembre" a un lactante menor masculino de 44 días de edad, producto de la cuarta gestación, sin complicaciones, madre de 23 años. Antecedente de tía materna con diabetes mellitus, tres hermanos con gestaciones de término y pesos normales al nacimiento. Parto eutócico, peso de 2,050 kg. (por abajo de la percentila 3). Se desconocen otros datos, ya que no nació en nuestro hospital.

Su evolución posterior al nacimiento había sido satisfactoria, recibiendo alimentación con leche materna, bien aceptada, con incremento de peso no cuantificado. Cuatro días antes de su ingreso se le notó irritable, con hipertermia no cuantificada, tos seca, polipnea, y 6 evacuaciones de aspecto normal.

Fue visto inicialmente en el C.H. "Zaragoza", donde lo encontraron polipnéico, deshidratado y como hallazgo, una glicemia de 800 mg.%. Con esto, se hizo el diagnóstico de diabetes mellitus. Se inició tratamiento con insulina rápida (0.1 us X Kg.) y soluciones con bicarbonato de sodio. Pese a este manejo, sus condiciones clínicas continuaron deteriorándose, por lo que se decidió su traslado a nuestra unidad.

A su llegada, se le encontró decaído, hipoactivo, pálido, polipnéico, fontanela anterior deprimida, tono ocular disminuido, mu

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

cosas orales secas , F.C: 160X', F.R. 36 X', temp. 37.7°C. Extremi_
dades hipertónicas , manos empuñadas, reflejos miotáticos exaltados,
llenado capilar retrasado. Electrolytos séricos: sodio 144mEq por litro,
potasio 5.4 mEq, Glicemia 542 mg. %. Orina con pH de 5.5, glucosa ++++.
Hemoglobina 10 gr. %, Hematocrito 30%, leucocitos 11,100, 35 % de lin_
focitos , 62 % de neutrófilos, 16% de bandas. Gasometría: acidosis meta_
bólica.

Se inició tratamiento con insulina de acción rápida a dó_
sis de 0.33 us por kg. de peso , cada hora , haciendose determinaciones
de glicemia con la misma frecuencia. Se administró una carga rápida ini_
cial , con solución fisiológica normal a 30 ml. por kg. de peso , en una ho_
ra, continuándose con soluciones a 200 ml por kg. de peso , para 24 horas.

Con este tratamiento , se aprecia mejoría a las 6 horas
de estancia.

Dos horas después , presenta temblor fino distal , crí_
sis oculógiras , desviación de la comisura labial a la derecha, se toma un
dextrostix , que muestra 250 mg%, glucosuria +++ . Se catalogan como
crísis convulsivas y se inicia tratamiento con fenobarbital a 3 mg por kg.
de peso , así como diazepam durante las crísis.

Por error en la dosificación , se administran 8 us. de
insulina , en lugar de 0.8 us; se observan nuevamente crísis convulsivas,
movimientos iterativos de párpados , desviación conjugada de globos ocu_

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

lares hacia arriba, se toma un dextrostix, que muestra 0%. Se administran de inmediato soluciones glucosadas al 15%, con lo cual se recupera.

Continúa con fluctuaciones importantes en los niveles de glicemia, pero sus condiciones generales son satisfactorias.

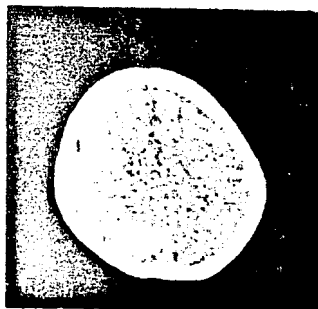


fig.3

Al cuarto día de internamiento en urgencias, se transfiere al área de medicina interna de lactantes.

En este servicio se observó persistencia de la sintomatología neurológica (crisis convulsivas, espasticidad generalizada, mioclonias).

Se efectuaron varios estudios electroencefalográficos, en los cuales se reportó "daño cerebral difuso". Una tomografía axial computada (fig 3) demostró atrofia cerebral difusa y calcificaciones en hemisferio cerebral izquierdo. Se detectó microcefalia. En base a lo anterior, se le determinaron anticuerpos por inmunofluorescencia en dos ocasiones, que se reportaron negativos. Se hizo búsqueda de cuerpos de inclusión, cuyos resultados no fueron concluyentes. Urografía excretora normal.

Las determinaciones de niveles plasmáticos de insulina fueron

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

de 48, 400, 840, 1100 ; todas ellas durante el tratamiento con insulina.

En su estancia en el hospital de 5 meses y medio, el retraso psicomotor fué haciéndose cada vez mas evidente.

Se egresó el 20 de Noviembre de 1981, ya sin tratamiento insulínico, con normalización de glicemias , negativización de glucosurias (estas últimas persistieron por un tiempo después de discontinuar la insulina) .

Acudió a consulta de control a los 13 meses de edad, observándosele con retraso psicomotor importante, microcefalia (P.C: 41 cm, por abajo de percentila 3) , talla 77 cm (en percentila 50) , peso 8,600 kg. (abajo de percentila 3) . Glicemia 97 mg % , urea 26, creatinina 0.4 , examen general de orina normal.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

Discusión :

Nuestro paciente , producto de término , con bajo peso para su edad gestacional , como en la mayoría de los casos reportados , con historia familiar positiva de diabetes mellitus (tía materna) , inició su sintomatología a las 6 semanas de vida , siguiendo el patrón descrito para esta enfermedad: deshidratación mas o menos repentina , no explicada por causas obvias (vómito , diarrea) ante ingestas adecuadas , poliuria y acidosis metabólica . No se cuantificó pérdida de peso por falta de peso anterior. En este caso la hiperglicemia y glucosuria , fueron detectados por los exámenes considerados de rutina (examen general de orina y química sanguínea) . Presentó cetosis en varias determinaciones , hallazgo infrecuente en este padecimiento , (como en dos de los casos reportados) . No hubo alteración electrolítica .

Se observó una labilidad importante a la administración de insulina y , a pesar de proporcionarse un aporte calórico constante y adecuado a su edad , muchas veces la determinación de la dosis total para su control fue muy difícil , lo que coincide con varios de los reportes revisados .

Presentó sintomatología neurológica , como se observó en los casos reportados por Hutchison (19) , Coffey (7) y Le Dune (25) y desarrolló microcefalia y espasticidad generalizada , como en el caso reportado por este último .

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ESTA TESIS
SALIDA DE LA
ZEPEDA, DE J. LA
NO DEBE
BIBLIOTECA

Existen pues, tres causas probables para el desarrollo del daño neurológico el el presente caso:

1.-La hiperglicemia condiciona un estado de hiperosmolaridad , lo cual produce a su vez , un gradiente de presión , directamente proporcional a los niveles de glicemia. Esto es causante de hemorragias intracraneanas, especialmente en parénquima cerebral.

2.-Los periodos de hipoglicemia se traducen en daño cerebral , pues el Sistema Nervioso Central , es , en condiciones basales, el tejido que mayores demandas energéticas tiene; por lo tanto , en los estados de hipoglicemia es de los primeros afectados.

3.-Ante la presencia de microcefalia y calcificaciones cerebrales , demostradas mediante tomografía axial computada, los padecimientos que obligadamente deberán investigarse , son los comprendidos en el síndrome de TORCH (toxoplasmosis, rubeola , citomegalovirus y hérpes). A la exploración física , no hubo mas datos que apoyaran esta posibilidad. Los exámenes realizados fueron insuficientes , por lo que no se puede excluir con certeza.

La microcefalia puede presentarse en ocasiones con atrofia cerebral, que en este padecimiento puede relacionarse a su vez, con la hemorragia cerebral presentada; por otro lado es también componente del síndrome de TORCH mencionado .

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

Los niveles de insulina plasmática determinados, fueron excesivamente altos, pero de acuerdo a lo observado por varios autores, esta, es biológicamente inactiva, ya que no se observó repercusión sobre los niveles de glicemia.

Corno en todos los casos, hubo reversión del cuadro clínico, en forma completa, lo cual ocurrió a los 6 meses y medio de iniciada la sintomatología.

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

Capítulo IV : Conclusiones.

1.- El patrón sintomático , es casi constante y bien ca_racterístico: deshidratación , poliuria , polifagia, en niños menores de 6 semanas, que tuvieron un peso pequeño para su edad gestacional que en la mayoría de los casos es de término, y presentan además datos de dis_función placentaria.

2.- Es una alteración completa y definitivamente rever_sible , lo que se demuestra , y por lo tanto diferencia de la forma perma_nente, únicamente con el seguimiento.

3.-Es una enfermedad susceptible y dependiente (en for_ma transitoria) del tratamiento con insulina.

4.- La insulina de elección en el tratamiento de esta al_teración , es la de acción rápida , e inicialmente la vía óptima de adm_i_nistración es la intravenosa.

5.- El riesgo de daño neurológico, está relacionado tan_to con los periodos de hipoglicemia (durante el tratamiento con insulina) como con los periodos de hiperglicemia , que caracteriza la fase inicial de este padecimiento. Por lo tanto una identificación y tratamiento oportunos y aplicación de un metodo adecuado de insulino terapia , se tradu_cirá en la disminución de la presentación de esta complicación.

6.- La alteración del sistema AMP-cíclico de las célu_

DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

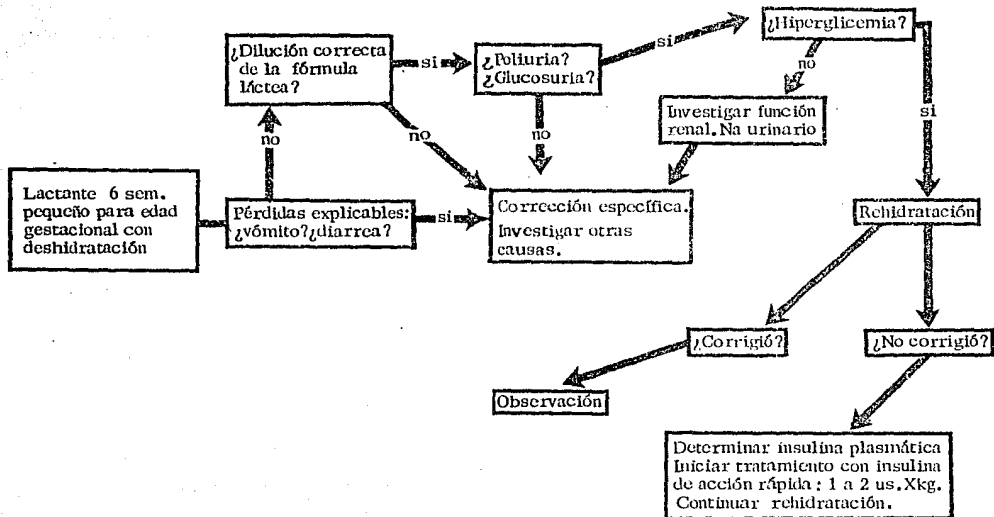
ZEPEDA, G. J.

las beta del páncreas, productoras de insulina, es un hecho ya establecido, pero se desconocen el factor o factores que inducen esta alteración.

RUTA CRITICA PARA LA DETECCION DE DIABETES MELLITUS TRANSITORIA DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

Para incluir un paciente en la presente ruta crítica, es necesario que existan : antecedentes de disfunción placentaria, deshidratación, dentro de las primeras 6 semanas de vida, pues es dentro de este período donde se han presentado la totalidad de casos hasta hoy reportados. El paso siguiente, será determinar la causa de la deshidratación. ¿Existe una explicación lógica de la misma? (vómito, diarrea, ingestas deficientes, etc.), si es este el caso, deberá darse el tratamiento específico. Si la respuesta es negativa, se pasa al cuadro que sigue: Revisar la técnica alimentaria. Existen reportes de deshidratación hiperosmolar debido a la administración de fórmulas muy concentradas y sin administración suplementaria de líquidos (20). Si esta es la causa, deberá hacerse la corrección pertinente. Si la técnica de alimentación es correcta, se pasa al cuadro que sigue: debe investigarse poliuria, mediante la colocación de una bolsa colectora y aprovechando para determinar en una muestra la presencia de glucosa. Si estas pruebas son normales, deberán buscarse otras causas para esa deshidratación y dar el tratamiento correspondiente. De corroborarse poliuria y glucosuria, deberá determinar

RUTA CRITICA PARA LA DETECCION DE DIABETES MELLITUS
TRANSITORIA DE LA LACTANCIA TEMPRANA.



DIABETES MELLITUS TRANSITORIA
DE LA LACTANCIA TEMPRANA.

ZEPEDA, G. J.

se glicemia . De ser normal pasaremos a investigar función renal , so-
licitándose excreción de sodio urinario, pues es de importancia , sobre
todo en el neonato hacer diagnóstico diferencial con el síndrome adre-
nogenital , en su variedad perdedora de sal. Si la glicemia esta elevada,
se iniciará rehidratación , si hay corrección del estado hiperglicémico y
la deshidratación se continuará exclusivamente con observación.

Si no hay mejoría , deberá iniciarse tratamiento con
insulina, y , de ser posible , antes de su administración hacerse deter-
minación de niveles plasmáticos de insulina , lo cual es de valor diag-
nóstico ya que el neonato o lactante con esta enfermedad presenta nive-
les bajos. Las determinaciones posteriores al inicio del tratamiento con
insulina exógena , no son confiables , pues pueden determinarse valores
exageradamente altos y se trata de insulina parcialmente metabolizada ,
biológicamente inactivas , que no tienen ninguna repercusión sobre los
niveles de glicemia.

No se incluye a la prueba de tolerancia de la glucosa
en esta ruta , pues no se considera indispensable para el diagnóstico,
pues los pacientes que presentan esta enfermedad muestran cifras muy
elevadas de glicemia (de valor diagnóstico); además su realización es
difícil desde el punto de vista técnico , en neonatos o lactantes pequeños.

Bibliografia

- 1.- Arey, Stuart Lane. Transient Diabetes in Infancy. Pediatrics 11:140, 1953.
- 2.- Assevero, Moss. Diabetes Mellitus in Infancy. J. Pediatrics 53:227, 1958.
- 3.- Behrman. Neonatal and Perinatal Medicin. T.C.V. Mosby CO. Saint Louis, 1977. Pag. 695.
- 4.- Bilginturan, Jackson. Transient Hyperglycemia in Infancy and Child. Clin.Pediatrics. Vol. 17#4:338, 1978.
- 5.- Burland. Diabetes Mellitus Syndrome in the Newborn Infant. Pediatrics 65:122, 1964.
- 6.- Chance and Bower. Hypoglycaemia and Temporary Hyperglycaemia in Infants of Low Birthweight for Maturity. Arch. Dis. Child. 41:279, 1966.
- 7.- Coffey, Womack, Natchez. Transient Neonatal Diabetes Mellitus in half sisters. Amer.J.Dis.Child. 113:480, 1967.
- 8.- Colle, Eleanor. Transient Diabetes in the Newborn. Metabolic, Endocrinologic and Genetic Disorders of Child. Vol. 2, Harper & Row, 1974.
- 9.- Cornblath M. & Schwartz R. Disorders of Carbohydrate Metabolism in Infancy. Sec. Edit. Saunders, 1976.
- 10.- Cser, Milner. Glucose Tolerance and Insulin secretion in very small babies. Acta Paed. Scand. 64:457, 1975.
- 11.- Ferguson. Neonatal Hyperglycaemia; case report with plasma insulin studies. Arch. Dis. Child. 42:509, 1966.
- 12.- Ferguson & Milner. Transient Neonatal Diabetes Mellitus in Sibs. Arch. Dis. Child. 45:80, 1970.
- 13.- Geefhuysen. Temporary Idiopathic Neonatal Hyperglycaemia. Pediatrics. 38:1009, 1966.
- 14.- Gerrard & Chin. The Syndrome of Transient Diabetes. J.Ped.61:89, 1962.
- 15.- Greenwood & Traisman. Permanent Diabetes Mellitus in a neonate. The J. Ped. 79:296, 1971.

16. - Harris. Temporary Neonatal Hyperglycaemia. Arch. Dis. Child. 45:808, 1970.
17. - Hickish. Neonatal Diabetes. Br. Med. J. 14:95, 1956.
18. - Hochman y Grodin. Deshidratación, Cetoacidosis diabética y cho que en el paciente pediátrico. Clínicas Ped. de N.A. vol. 4, 1979.
19. - Hutchison, Keay & Kerr. Congenital Temporary Diabetes Mellitus. Br. Med. J. 2:436, 1962.
20. - Jung & Done. Extreme Hyperosmolality and "Transient Diabetes". Amer. J. Dis. Child. Vol. 118:859, 1969.
21. - Keidan, S.E. Transient Neonatal Diabetes. Arch. Dis. Child. 30:291. 1955.
22. - Kempe, Silver. Diagnóstico y tratamiento Pediátricos. Manual Mod. 1978.
23. - Klaus & Fanaroff. Care of High Risk Neonate. W.B. Saunders, CO. 1979.
24. - Kloss, Joseph. Transient Diabetes in the Newborn. Clin. Ped., 6:303 1967.
25. - Le Dune. Insulin studies in Temporary Neonatal Hyperglycaemia. Arch. Dis. Child. 46:392, 1971.
26. - Lewis & Mortimer. Idiopathic Neonatal Hyperglycaemia. Arch. Dis. Child. 39:618, 1964.
27. - McDonald. Sudden Dehydration in a newborn. Clin. Ped. 11:126, 1972.
28. - Milner & Ferguson. Aetiology of Transient Neonatal Diabetes. Arch. Dis. Child. 46:724, 1971.
29. - Miranda y Dweck. Homeostasia perinatal de la glucosa: carácter ú nico de la hipoglicemia y la hiperglicemia, en lactantes de muy bajo peso al nacer. Clínicas de perinatología. vol. 4#2, 1977.
30. - Moschos & Nicholopoulos. Permanent Neonatal Diabetes Mellitus. Clin. Pediatrics. 11:661, 1972.

31. - Nathan, Rudolph. Transient Neonatal Diabetes. Possible Therapeutic use for Glucagon. J. Ped. 16:475, 1975.
32. - Osborne. Congenital Diabetes. Arch. Dis. Child. 40:332, 1965.
33. - Pagliara, Anthony. Transient Neonatal Diabetes: delayed maturation of the pancreatic beta cell. J. Ped. vol. 49#97, 1973.
34. - Perkins, Levin. Common fluid and electrolyte problems in the Pediatric Intensive Care Unit. Ped. Clin. N.A. 27:3, 1980.
35. - Pildes. Plasma Insulin response during oral Glucose Tolerance Test in newborns of normal and gestational mothers. Ped.44:76, 1969.
36. - Salas, Max. Síndromes Pediátricos. Prensa Med. Mex. 1977.
37. - Schiff, Colle, Stern. Metabolic and growth patterns in Transient Neonatal Diabetes. New.Eng. J. Med. 287#3:119, 1972.
38. - Sweetnam & Sykes. Congenital Diabetes Mellitus. Br.Med.J.8:671, 1962.