



11237

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

T125

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO O.D
SERVICIO DE PEDIATRIA

PRINCIPALES CAUSAS QUE LLEVAN A
DESCOMPENSACION METABÓLICA:
CETOACIDOSIS DIABÉTICA, EN LA POBLACIÓN
PEDIATRICA PORTADORA DE DIABETES MELLITUS
INSULINODEPENDIENTE DE LA UNIDAD DE
PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
O.D

SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
ORGANISMO DESCENTRALIZADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:

T E S I S

PEDIATRÍA MÉDICA

P R E S E N T A:

DRA. MARIBELLE HERNÁNDEZ HERNÁNDEZ



DIRECCION DE ENSEÑANZA

ASESOR DE TESIS:
DR. MAURO ALBERTO VALDIVIESO CALDERÓN.

MÉXICO D.F.

2005



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

1



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

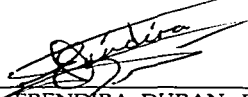
**TESIS
CON
FALLA DE
ORIGEN**



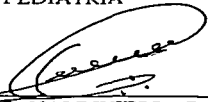
DR. LINO EDUARDO CARDIEL MARMOLEJO
JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA



DR. FRANCISCO MEJIA COVARRUBIAS
PROFESOR TITULAR DEL CURSO
JEFE DEL SERVICIO DE CONSULTA EXTERNA

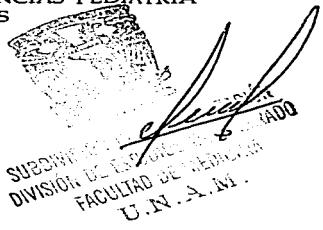


DRA. ROSA ERENDIRA DURAN RUIZ
COORDINADORA DE ENSEÑANZA MEDICA
EN PEDIATRIA



DR. MAURO ALBERTO VALDIVIESO CALDERON
MEDICO TERAPEUTA PEDIATRA
ADSCRITO AL SERVICIO DE URGENCIAS PEDIATRIA
ASESOR DE TESIS

2



SUBCOMISION DE EXAMENES DE GRADO
DIVISION DE EXAMENES DE GRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U.N.A.M.

AGRADECIMIENTOS

A DIOS.

A MIS PADRES POR DARME SU AMOR Y APOYO DURANTE TODA LA VIDA.

A MIS HIJOS GUILLERMO Y PAOLA QUE SON MI FUERZA PARA SEGUIR ADELANTE LOS AMO CON TODA MI ALMA.

A MIS HERMANOS ADRIANA, RAUL Y ALEJANDRA QUE SON MIS MEJORES AMIGOS

A MI ESPOSO. MEMO: GRACIAS POR TU APOYO Y COMPRESIÓN

A MIS AMIGOS Y COMPAÑEROS: ARABELLA, CRISTINA, ROSA ELENA, ROSARIO, GERARDO, DAVID, RITA, KARLA, MARISOL, OLGA Y NARA PORQUE EMPRENDIMOS JUNTOS ESTE CAMINO.

A MIS MAESTROS POR SER LOS MEJORES.

AL DR. MAURO A. VALDIVIESO POR SER UNA GRAN PERSONA Y PROFESIONISTA.

Y ESPECIALMENTE A TODOS LOS NIÑOS DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO

PRINCIPALES CAUSAS QUE LLEVAN A
DESCOMPENSACION METABÓLICA:
CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN LA POBLACIÓN
PEDIÁTRICA PORTADORA DE DIABETES
MELLITUS INSULINODEPENDIENTE DE LA
UNIDAD DE PEDIATRÍA DEL HOSPITAL
GENERAL DE MEXICO O.D.

INDICE

INTRODUCCIÓN	1
ANTECEDENTES	2
JUSTIFICACIÓN	13
HIPÓTESIS	14
OBJETIVOS	15
POBLACION Y MUESTRA	16
CRITERIOS DE INCLUSIÓN	16
CRITERIOS DE EXCLUSIÓN	16
VARIABLES ESTADÍSTICAS	17
VARIABLES METODOLOGICAS	17
DISEÑO	18
MATERIAL Y METODOS	18
RECURSOS DISPONIBLES	18
PROCEDIMIENTO	19
RESULTADOS	20
GRAFICAS	22
ANÁLISIS DE RESULTADOS	31
CONCLUSIONES	33
BIBLIOGRAFÍA	34

INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus insulino dependiente se ha identificado como la principal enfermedad endocrino metabólica en la infancia, siendo un problema de salud importante ya que condiciona un gran número de casos nuevos cada año y por lo tanto ingresos hospitalarios. El control metabólico requiere tratamiento diario con insulina, atención nutricional y automonitoreo de glucosa en sangre y orina; aunado a esto los pacientes enfrentan la posibilidad de complicaciones a largo plazo que involucran la micro y macrovasculatura. Estas complicaciones son responsables de alrededor 5000 mil casos anuales de ceguera y de un incremento en el número de pacientes que requieren diálisis o trasplante renal. A pesar de que estas complicaciones aparecen después de la pubertad y usualmente de 10 a 15 años después de establecida la diabetes cuando los pacientes ya no están al cuidado del pediatra, la génesis de las mismas ocurre en los primeros años de la enfermedad y están relacionadas con el control metabólico que presente el paciente. De ahí la trascendencia de mantener un metabolismo cercano a lo normal y proveer el nivel de cuidados que requieren los pacientes como principales metas del pediatra.

Dentro de las complicaciones tempranas de la enfermedad se encuentra como la más importante a la cetoacidosis diabética, la cual es un trastorno común en niños y causa de mortalidad en más de la mitad de los pacientes diabéticos menores de 24 años, por tanto, es la causa más frecuente de muerte en niños diabéticos. La prevención y el tratamiento óptimo de la cetoacidosis diabética, por tanto, tienen importancia para disminuir la morbimortalidad relacionada con la diabetes.

ANTECEDENTES

La diabetes mellitus es el trastorno endocrino metabólico más frecuente en la infancia causado por un déficit de insulina o de su acción, lo que provoca un metabolismo anormal de hidratos de carbono, proteínas y grasas. La hiperglucemia aguda con cetoacidosis puede conducir a problemas que atenten contra la vida tales como trastornos electrolíticos, edema cerebral, y colapso vascular. La elevación crónica de los niveles de glucosa en sangre puede resultar a largo tiempo en complicaciones que dañen diversos órganos, incluyendo, ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos. Todas estas consecuencias además de su tratamiento hacen de este padecimiento un gran problema de salud pública.

CLASIFICACION

La diabetes mellitus puede ser clasificada en dos grupos Primarios: El tipo I ó diabetes mellitus insulino dependiente y el tipo II ó Diabetes Mellitus No Insulino dependiente. Sin embargo se han descrito además algunas formas que se denominan secundarias o bien otros tipos específicos. La diabetes puede resultar por un defecto genético específico en las células beta o en los receptores de insulina, enfermedades del páncreas exocrino, otras endocrinopatías, drogas, infecciones, y otros síndromes genéticos (MODY). (1,2,5,6)

DIABETES TIPO I

La diabetes tipo I es debida a una deficiencia absoluta de insulina. La mayoría de los casos en niños y adolescentes (aproximadamente 95%) resultan por una destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. La enfermedad tiene una prevalencia de aproximadamente 1 en 2500 niños a la edad de 5 años y aproximadamente 1 en 300 niños a la edad de 18 años. Los rangos de incidencia varían ampliamente en cada país, existiendo mayor afectación en la raza caucásica comparada con los afroamericanos y asiáticos. (1,2,3,4,6,7)

El pico de edad al diagnóstico es de 12 años, y en 75-80% de individuos se desarrolla diabetes tipo I antes de los 30 años de edad. Ambos sexos se afectan prácticamente por igual. (1)

Algunas personas presentan cetacidosis al inicio de la enfermedad (usualmente niños), mientras que otras manifiestan evidencia de función residual de las células beta por años (más comúnmente adultos). Sin embargo la presentación clásica de la DMID en la infancia es una historia de varias semanas con poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso, ya que actualmente se sabe que el desarrollo de la enfermedad involucra un período de meses a años, probablemente como resultado de una agresión ambiental a un huésped genéticamente predispuesto.

(1,2,3,9)

PATOGÉNESIS

La diabetes mellitus tipo I autoinmune se desarrolla en individuos que son genéticamente susceptibles, y que han tenido contacto con algún factor ambiental, ocasionando destrucción inmune a las masas de las células beta, en un período variable de tiempo. (1,3)

Alrededor de 80-85% de pacientes que tienen diabetes tipo I, no tienen otro familiar afectado. Los genes que se encuentran involucrados en el desarrollo de diabetes están localizados en el cromosoma 6p21, el sistema HLA es el complejo principal de histocompatibilidad, constituido por un racimo de genes que codifican los antígenos de los trasplantes y que desempeñan un papel fundamental en las respuestas inmunitarias. La herencia de los antígenos HLA-D3 o D4 parece conferir riesgo doble o triple de desarrollar diabetes tipo I. Cuando se heredan ambos antígenos D3 y D4, el riesgo relativo de desarrollar diabetes aumenta entre 7 y 10 veces. Algunos virus, antígenos en la dieta y toxinas ambientales, se han propuesto como factores que conducen a desarrollar alteraciones inmunitarias que traerán como consecuencia reacciones de autoinmunidad contra las células beta, con la consiguiente destrucción de los mismos, y desarrollo de la diabetes mellitus tipo I. (1,2,3,4,7,9)

CUADRO CLINICO

Los signos y síntomas clásicos de la diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso), son debidos a una deficiencia de insulina. La gluconeogénesis se inicia al disminuir la entrada de glucosa a las células, incrementándose sus niveles de concentración en la sangre, y eventualmente excediendo los límites de filtración renal, llevando a una diuresis incrementada, lo que condiciona pérdida de líquidos, electrolitos y calorías^(1,2,3). Aproximadamente dos terceras partes de los pacientes son diagnosticados en este estadio antes de que ocurran descompensaciones metabólicas. (1) Detectando la presencia de glucosuria, acompañada de una muestra al azar de glucosa en suero mayor de 200 mg/dL o una determinación en ayunas mayor de 126 md/dL se puede realizar el diagnóstico. (1,10) Ocasionalmente glucosuria incidental debido a anomalidades tubulares renales puede ser observada, una hiperglucemia incidental puede ser encontrada en pacientes que tienen estrés físico significativo asociado con fiebre alta, hidratación intravenosa con soluciones que contengan glucosa, y admisión en una unidad de cuidados intensivos. Cuando se encuentra hiperglucemia incidental en ausencia de enfermedad, existe aproximadamente un 30% de riesgo de que el paciente desarrolle diabetes y la presencia de anticuerpos contra células de los islotes debe ser determinada. (9,13)

La diabetes mellitus tipo I se está volviendo altamente predecible a través de la identificación de marcadores específicos de la enfermedad entre personas que tienen alto riesgo de afectación. La identificación de anticuerpos contra células de los islotes en el suero de 70-90% de los sujetos con diabetes tipo I de nuevo inicio, hace de éste un buen test para identificar sujetos con diabetes pre-tipo I. La medición en la primera fase de respuesta a la insulina después de una prueba de tolerancia a la glucosa intravenosa y la presencia de anticuerpos contra la insulina, también han sido sugeridos como predictores de diabetes pre-tipo I. (9)

En diversos estudios se ha demostrado que los tratamientos con insulina en forma intensiva, previenen con mayor efectividad las complicaciones a largo plazo de la enfermedad; las que involucran el sistema microvascular y resultan en retinopatía, nefropatía y neuropatía. Con relación a la microangiopatía diabética se han propuesto dos hipótesis la primera que es predeterminada genéticamente y la segunda sugiere que es una consecuencia de anomalías metabólicas causadas con una deficiencia absoluta o relativa de insulina. (10,11,12,13,14)

En los niños, que presentan un pobre control en sus cifras de glucemia lo más peligroso son las complicaciones que se presentan en corto tiempo tales como la cetoacidosis diabética y la hipoglucemia, la primera como una causa importante de morbimortalidad. (13)

CETOACIDOSIS DIABÉTICA

La cetoacidosis diabética es la mayor fuente de morbimortalidad entre los niños y adolescentes que tienen diabetes mellitus tipo I. Puede presentarse como manifestación inicial en un rango de 20-40% de los pacientes o encontrarse en pacientes en los cuales se ha establecido el diagnóstico y el manejo de la enfermedad es inapropiado. Los rangos de mortalidad se han registrado entre 2-5% en países desarrollados hasta 6-24% en países en desarrollo. Las causas más comunes de cetoacidosis son infección (30%), no ajuste al tratamiento (20%), y diabetes de reciente diagnóstico (25%). En alrededor de un cuarto de los pacientes no se encuentra ningún factor precipitante. (19,20,22)

Los niños y jóvenes adultos son particularmente susceptibles de desarrollar edema cerebral severo que puede ser fatal durante el tratamiento. Esta complicación se ha estimado ocurre en 0.2-1.0% de los episodios de cetoacidosis. (21,23,24,26)

La cetoacidosis diabética es siempre causada por deficiencia absoluta o relativa de insulina, ocasionando problemas multiorgánicos, (20) esta deficiencia puede ser producida por:

1. Presentación inicial de diabetes mellitus tipo I.
2. Infecciones: con incremento de los requerimientos de insulina al aumentar el metabolismo celular.
3. Tratamiento inadecuado: trátese de falta de aplicación de insulina o bien dosis subóptimas de ésta.
4. Estrés quirúrgico, traumático, emocional, como consecuencia del incremento en la actividad de hormonas contrarreguladoras.
5. Sobreinsulinización crónica grave: la deglucogenación hepática ocasionadas por las reacciones hipoglucémicas repetidas son causa de una cetosis grave concomitante.
6. Medicamentos: alcohol, dilantin, bloqueadores de los canales de calcio, y los bloqueadores beta, que disminuyen la secreción de insulina, mientras que la hidrocortisona y el cortisol incrementan la resistencia a ésta
7. Otras enfermedades endocrinas: acromegalia, síndrome de Cushing, tirotoxicosis, feocromocitoma son causa de incremento de hormonas contrarreguladoras. (19,20,25)

PATOGENIA

La homeostasis de glucosa y la de lípidos dependen de una interacción compleja de la hormona pancreática insulina que disminuye la glucemia y las concentraciones de lípidos, y un grupo de hormonas que, en conjunto, reciben el nombre de hormonas contrarreguladoras, cuyas acciones se oponen principalmente a las de la insulina. Cuando tiene lugar una deficiencia relativa de insulina en el cuadro de actividad aumentada de hormonas contrarreguladoras, el resultado es la cetoacidosis diabética. (19,20)

La insulina actúa en todo el cuerpo, pero sus efectos sobre tres órganos blanco, son los más importantes en la cetoacidosis. En el hígado la insulina aumenta el ritmo de captación de la glucosa de la sangre portal, estimula la síntesis de glucógeno, e inhibe la

gluconeogénesis y la glucogenólisis. En el músculo esquelético la insulina también aumenta la captación de glucosa de la sangre; también estimula la síntesis de proteínas e inhibe la proteólisis. En las células adiposas, se necesita insulina para la captación de glucosa y lipoproteína en la sangre, estimula la lipogénesis e inhibe la lipólisis. Solamente el cerebro, la médula suprarrenal y los elementos formes de la sangre no necesitan la presencia de insulina para transportar glucosa extracelular al interior de la célula. La deficiencia de insulina es la principal anomalía endocrina que origina los trastornos metabólicos de cetoacidosis. Hay cuatro hormonas contrarreguladoras, glucagon, catecolaminas, cortisol y hormona del crecimiento, que contrarrestan los efectos de la insulina. Su secreción es estimulada por las situaciones de estrés, y su presencia aumenta las necesidades de insulina. Sus acciones a la vez, son moduladas por la insulina. Desde un punto de vista temporal, glucagon, cortisol y catecolaminas tienen importancia para cambios agudos del proceso metabólico, mientras que la hormona del crecimiento tiene una acción más retrasada. El glucagon es una hormona contrarreguladora secretada por las células alfa del páncreas; sus efectos son modular la secreción y la acción de la insulina en el individuo normal. Estos efectos aumentan la producción hepática de glucosa activando la glucogenólisis y la gluconeogénesis; el resultado es una hiperglucemia sostenida. (20)

La liberación de adrenalina y noradrenalina es estimulada por activación del sistema nervioso simpático a consecuencia de estrés, acidosis o fiebre. Estas hormonas estimulan dos procesos importantes; aumentan la glucemia y elevan las concentraciones de ácido graso libre. Los valores altos de adrenalina aumentan la salida de glucosa hepática, activando la gluconeogénesis y estimulando la glucogenólisis. La depuración de glucosa de la sangre periférica disminuye, efecto que persiste mientras duren los valores altos de adrenalina. Lipasas del tejido adiposo se activan; el resultado es la movilización de ácidos grasos y la cetogénesis secundaria en el hígado. Estas acciones son diferentes en los diabéticos dependientes de insulina. En ausencia de valores altos de insulina, se observa un aumento sostenido de producción de glucosa por el hígado.

El cortisol disminuye la utilización periférica de glucosa, mientras que influye poco en la producción de glucosa o de cetona, aunque se ha demostrado que el cortisol puede aumentar la producción hepática de glucosa en los diabéticos. En presencia de hipercortisolemia los niños con deficiencia de insulina sufrirán un aumento de glucemia mayor de lo que ocurre en individuos normales. La hormona del crecimiento no tiene efectos agudos sobre el metabolismo; sin embargo, un aumento sostenido de sus valores, como puede ocurrir durante periodos prolongados de estrés, acelera la producción hepática de glucosa e incrementa la lipólisis y los valores de ácido graso libre, que alimenta la cetogénesis hepática. (6,20)

La ausencia de concentraciones sanguíneas adecuadas de insulina por sí sola producirá hiperglucemia y cetosis, pero generalmente no desencadenará cetoacidosis. En el diabético una trasgresión alimentaria por sí sola no causará cetoacidosis, sino solamente hiperglucemia. Para desarrollarse tiene que existir al mismo tiempo una falta relativa de insulina y una hiperactividad relativa de hormonas contrarreguladoras. La glucemia aumenta debido a un incremento en la producción de glucosa por parte del hígado y una disminución de su utilización por el cuerpo, aumento de aminoácidos y ácidos grasos libres, e incremento espectacular de cetonas, por un aumento de su producción y una inhibición de su utilización. La proteína muscular es activada catabólicamente, dando aminoácidos. El aumento de cuerpos cetónicos origina acidosis metabólica. Por tanto ya se explico la tríada de cetoacidosis: hiperglucemia, cetosis y acidosis metabólica. La cetoacidosis diabética es un estado acelerado de acción de mecanismos homeostáticos, con los tejidos corporales privados de su sustrato energético normal, la glucosa. Este ciclo complicado suele ser desencadenado por una situación de estrés en una persona con déficit de insulina, incapaz de elevar los niveles de insulina endógena para contrarrestar los efectos de una actividad elevada de las hormonas contrarreguladoras provocada por el estrés. (20,21,22)

La situación de alarma o estrés desencadenante puede ser diversa, o puede ser fisiológica (p.ej., cirugía, ejercicio sostenido agotador, embarazo, deshidratación, hipertermia), infecciosa, incluso quizá psicológico. (20)

La hiperglucemia y la cetoacidosis provocan importantes alteraciones de la fisiología orgánica. La hiperglucemia causa diuresis osmótica y, finalmente, deshidratación, depleción de electrólitos e hipertonia. La acidosis metabólica es compensada parcialmente por hiperventilación e hipocapnia. Estos efectos, a su vez, provocan cambios de la función renal, y de la función de los sistemas cardiovascular y nervioso central, transporte de oxígeno por glóbulos rojos, y motilidad intestinal. (20)

CUADRO CLINICO Y DIAGNOSTICO

Los datos clínicos en un niño con cetoacidosis diabética son variables, los que constituyen datos para el diagnóstico son: náusea, vómito, poliuria, polidipsia, anorexia, dolor abdominal, acompañándose de signos como taquicardia, hipotensión, datos de deshidratación, piel fría y seca, respiración de Kussmaul, alteraciones de la conciencia, y olor afrutado (cetonas). (19, 20, 22)

Es importante considerar la causa fundamental de descompensación. La infección urinaria es frecuente en pacientes con diabetes mal controlada. (20)

La valoración sistémica de laboratorio de un niño con cetoacidosis ha de empezar por valorar la glucemia con análisis de orina, seguido de valoración sérica de electrolitos, calcio, BUN, creatinina, fosfato, y tensiones de gases en sangre arterial, pH y recuento sanguíneo. Los datos más constantes encontrados son hiperglucemia $>$ de 300 mg/dl, cetonemia $>$ 4mM ó positivo 1:2, glucosuria y cetonuria, osmolaridad sérica $>$ 295 pero $<$ 320, gasométricamente acidosis metabólica, con pH menor de 7.30, bicarbonato $<$ de 15. Otros datos son anión GAP $>$ 16 mMol/L y nitrógeno ureico elevado. (19,20)

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento debe ser inmediato, sin retraso, para mayor valoración diagnóstica el paciente debe manejarse en salas de cuidado intensivo. (24)

TRATAMIENTO

REANIMACION

Sólo 10% de los pacientes con cetoacidosis están comatosos cuando se observan por vez primera, pero la mayor parte tienen alterada la conciencia. La primera prioridad es comprobar la permeabilidad de la vía aérea, y la capacidad del paciente para protegerse contra secreciones o aspiraciones, en caso de requerirse proceder con intubación endotraqueal y descompresión gástrica por aspiración de sonda nasogástrica. (20)

La segunda prioridad es restituir el volumen extracelular con administración intravenosa de cristaloides o coloides para mantener una función cardíaca y renal adecuada. La expansión del espacio extracelular en la cetoacidosis con la administración de líquidos facilita la excreción de glucosa y disminuye la secreción de hormonas contrarreguladoras. Una mejora importante se presenta en las concentraciones de glucosa sanguínea y en la osmolaridad del suero, no así inicialmente en el pH sanguíneo, bicarbonato en suero y concentraciones de cetonas en plasma. (19, 20, 21, 22, 23, 24, 26)

Las preguntas más importantes en el manejo con líquidos son: En primer lugar cuál debe ser la osmolaridad de las soluciones ha administrar?, en segundo lugar, qué tan rápidamente deben ser administrados los líquidos?. Y finalmente si son preferibles las soluciones coloides contra las cristaloides?. Aunque existen pocos estudios controlados que avalen estas importantes interrogantes, se ha asumido que si la depleción de volumen es severa, se debe administrar soluciones hipotónicas ya que los individuos son más deficientes en agua libre que en electrólitos, existe controversia en cuanto a la cantidad de líquidos a administrar por el riesgo de producir edema cerebral. Diversos estudios han mostrado que hasta en 90% de los niños que desarrollaron edema cerebral, se utilizaron cantidades mayores de 4000 ml/m²/día, por lo que se recomiendan 3000 ml/m²/día. Si el paciente se encuentra con datos de choque hipovolémico, se administran cargas de cristaloides, solución fisiológica al 0,9% que en realidad es hipotónica con la osmolaridad sérica del paciente, puede ser de 10-20 ml/kg o bien 300 ml/m² hasta en

dos ocasiones. Si persisten los datos de hipovolemia, se deberán administrar soluciones coloides (plasma ó albúmina), plasma a razón de 10-15 ml/kg de peso /hora y albúmina a dosis de 0.5 a 1 g/kg de peso. Una vez restablecida la volemia, se continuará con la dosis de cristaloides ya comentada, fraccionada para 3 o 4 cargas. Cuando los valores de glucemia se encuentren igual o menores de 300 mg/dL (250 mg/dL en tira reactiva), debe emplearse dextrosa al 5% y solución fisiológica en una relación 1:1, con el objeto de evitar hipoglucemia, es recomendable lograr la rehidratación completa de forma lenta, aproximadamente en 24 a 36 hrs., para disminuir el riesgo de edema cerebral. Si la concentración calculada en suero de sodio o la concentración actual es mayor de 150 mmol/L, se prefiere el uso de solución salina al 0.45%. (19,20,21,22,23,24,26)

La hidratación inicial hará más previsible la reacción a las dosis fisiológicas de insulina. Se ha observado que disminuir la concentración de hormonas contrarreguladoras incrementa la sensibilidad a la insulina, logrando por sí sola disminuir las concentraciones séricas de glucosa por simple dilución, en mayor volumen de espacio extracelular, incrementa la capacidad renal para excretar glucosa y cuerpos cetónicos al restituir la función renal. (22,23,25)

Al mismo tiempo que se inicia la terapéutica hídrica debe agregarse insulina. Se utilizan microdosis con el objeto de disminuir la concentración sérica de glucosa alrededor de 80-100 mg/dl/hora, esto con el fin de evitar el riesgo de hipoglucemia e hipopotasemia. (21,23,25)

Se administra insulina de acción rápida a razón de 0.1 unidades/kg/hora, en forma de bolo IV directo o en goteo continuo por medio de una bomba para lograr infusión constante. Los valores de glucemia deben vigilarse cada hora. Una vez que se logran concentraciones iguales o menores a 300 mg/dl (250 mg en tira reactiva) se cambia la administración a subcutánea, continuando con insulina de acción rápida a razón de 0.2-0.3 unidades/kg cada cuatro a seis horas, para mantener los niveles de glucemia menores de 250 mg/dl durante las primeras 12 a 24 hrs. Una corrección más rápida de hiperglucemia puede incrementar el riesgo de edema cerebral. Una vez eliminados los cuerpos cetónicos por completo, los pacientes con diabetes pueden recibir su dosis habitual. (19, 20, 23,25)

Los pacientes con cetoacidosis están depletados de potasio corporal total a pesar de niveles séricos normales o incluso elevados, por lo que la principal meta de la terapéutica con potasio es prevenir la hipopotasemia ⁽¹⁹⁾ se sabe que al iniciar la terapéutica con insulina, el potasio sérico disminuirá al aumentar su movimiento de retorno hacia el interior de las células, además la rehidratación diluye la concentración plasmática y al restablecerse la diuresis, el potasio es excretado en ella, por lo tanto una vez que se presente, debe añadirse a las soluciones a razón de 3 a 4 mEq/kg/día (40-60 meq/m2SC/día) en forma de cloruro o fosfato, recordando que este último también se encuentra disminuido y una vez que se administra insulina puede producirse hipofosfatemia por el rápido aumento de intermediarios fosforilados de la glucólisis. ^(19,20)

El uso de bicarbonato sigue siendo motivo de controversia en el tratamiento de esta patología. En la mayoría de los casos la acidosis se corregirá con el tratamiento previo; no debe intentarse la corrección rápida porque es producto de la cetosis y al mejorar el cuadro de cetoacidosis, la producción de H⁺ puede revertir por la conversión de cuerpos cetónicos a triglicéridos o por oxidación completa, se han demostrado en diversos estudios que la administración de bicarbonato tiene más desventajas que ventajas; al agregar bicarbonato se produce alcalosis por metabolismo de las cetonas, lo cual aumenta la acidosis intracelular en el cerebro, esto se debe a que el bicarbonato se une con H⁺, disminuyendo el estímulo respiratorio, lo que eleva el bióxido de carbono sérico; éste difunde rápidamente al cerebro y al reaccionar con agua (H₂O) se disocia en bicarbonato e H⁺, ocasionando disminución del pH del líquido cefalorraquídeo así como incremento en las concentraciones de lactato. Para tratar la acidosis debe esperarse hasta mejorar la volemia y la glucemia, se reserva el uso cuando a pesar de estas medidas el pH sérico persiste menor de 7.1, otras indicaciones son hiperpotasemia sintomática e inestabilidad cardiovascular. ^(21, 27)

JUSTIFICACIÓN

La cetoacidosis diabética es la complicación más grave y frecuente de la Diabetes Mellitus Insulinodependiente, una de las endocrinopatías más comunes en la población pediátrica. El diagnóstico se ha establecido entre 20-40% de los casos como inicio de la enfermedad, y refiriéndose en la literatura que incluso un solo episodio de cetoacidosis en un diabético conocido debe considerarse indicativo de un mal conocimiento de la enfermedad o de una divergencia importante en el tratamiento escrito, por lo cual es necesario identificar en la población diabética de esta unidad, cuales son las causas más frecuentes que originan esta complicación, para así poder plantear mejorar nuestros alcances en el tratamiento y control de estos pacientes que deriven en una mejor atención y calidad de vida.

HIPÓTESIS

Si se determinan las causas que precipiten cuadros de cetoacidosis en la población pediátrica con Diabetes Mellitus Insulinodependiente del Hospital General de México, se podrán establecer tratamientos específicos, con el fin de evitar recaídas frecuentes y por lo tanto reingresos hospitalarios.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Identificar las causas que llevan a descompensación metabólica: Cetoacidosis diabética, en la población pediátrica portadora de Diabetes Mellitus Insulinodependiente de la unidad de Pediatría del Hospital General de México O.D.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

Establecer las principales causas de internamiento en los pacientes con Diabetes Mellitus Insulinodependiente en el área de Pediatría.

Determinar el porcentaje de presentación de cetoacidosis diabética como primera manifestación de la enfermedad.

Identificar las causas que condicionan más de dos ingresos por cuadros de cetoacidosis diabética.

Determinar las edades de presentación más frecuentes de cetoacidosis diabética, así como su relación con el sexo, y compararlo con lo revisado en la literatura.

Identificar las principales manifestaciones clínicas del cuadro de cetoacidosis diabética de los pacientes pediátricos que acuden al Hospital General de México.

POBLACIÓN Y MUESTRA

Pacientes pediátricos de entre 5-16 años, con diagnóstico de Diabetes Mellitus Insulinodependiente que ingresaron a la Unidad de Pediatría del Hospital General de México, O.D, en el período comprendido de junio del 1998 a julio del 2003, y cuya descompensación principal fue Cetoacidosis diabética.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se incluyen a todos los pacientes que tuvieron diagnóstico de Diabetes Mellitus Insulinodependiente de 5 – 16 años del Hospital General de México, del área de Pediatría, que durante su estancia se corroboró diagnóstico de cetoacidosis diabética con criterios clínicos además de parámetros gasométricos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Pacientes cuyo expediente se encontraba incompleto, diagnósticos de Diabetes Mellitus no Insulinodependiente y otras complicaciones, como hipoglucemia, coma hiperosmolar.

VARIABLES POR ANALIZAR

VARIABLES ESTADÍSTICAS

Diagnóstico de cetoacidosis diabética: Variable cualitativa nominal; que se consideró con los datos clínicos además de la presencia de gasometrías con $\text{pH} < 7.30$, $\text{HCO}_3 < 15$, hiperglucemia > 300 y cetonas en orina

Edad de presentación: Variable cuantitativa discontinua. Se registro en años cumplidos

Sexo predominante: Variable cualitativa nominal. Determinando femenino o masculino.

Causas que originaron cetoacidosis diabética en la población pediátrica: Variable cualitativa nominal. Se obtuvo dentro de las notas médicas como motivo de descompensación (trasgresión dietética, infecciones, etc.)

Número de reingresos por cetoacidosis: Variable cuantitativa discontinua. Se verificaron en el expediente el número de los mismos.

Días de estancia promedio: Variable cuantitativa continua.

Principales manifestaciones clínicas de cetoacidosis: Variable cualitativa nominal. Se obtuvieron determinando todas las manifestaciones referidas en el padecimiento actual.

VARIABLES METODOLOGICAS

VARIABLES INDEPENDIENTES: Cetoacidosis diabética, edad, sexo.

VARIABLES DEPENDIENTES: Manifestaciones clínicas, número de reingresos, días de estancia promedio.

DISEÑO

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo y observacional.

MATERIAL Y METODOS

Se revisaron expedientes del archivo clínico de la Unidad de Pediatría del Hospital General de México O.D, de los pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus Insulinodependiente durante el período comprendido entre junio de 1998 a julio del 2003, tomando en consideración las causas precipitantes de descompensación metabólica, criterios diagnósticos para cetoacidosis y el número de reingresos hospitalario por paciente.

RECURSOS DISPONIBLES

MATERIALES

Expedientes del Archivo clínico del Servicio de Pediatría del Hospital General de México O.D.

HUMANOS

Dr. Mauro Alberto Valdivieso Calderón.
Asesor de tesis.

Dra. Maribelle Hernández Hernández. Residente de III año
Pediatría Médica

INSTALACIONES

Servicio de Pediatría del Hospital General de México O.D.

PROCEDIMIENTO

1. Se identificaron los ingresos con diagnóstico de Diabetes Mellitus Insulinodependiente o cetoacidosis diabética en la población pediátrica, en el archivo clínico del Hospital general de México, durante el período comprendido entre junio de 1998 a julio del 2003 en las libretas correspondientes.
2. Se localizaron los expedientes y se obtuvo un registro de cada uno con el formato realizado para tal efecto, obteniendo información de la historia clínica inicial, notas de evolución y exámenes de laboratorio.
3. Se excluyeron expedientes incompletos, no localizables, o con diagnósticos de complicaciones diferentes a las requeridas.
4. Se obtuvieron datos y posteriormente porcentajes, mismos que se presentarán como gráficas en la sección correspondiente.
5. Se analizaron los resultados obtenidos, comparándolos además con lo referido en la literatura, y se realizaron conclusiones.

RESULTADOS

Se encontraron registrados 28 pacientes con diagnósticos de Diabetes Mellitus Insulinodependiente y/o cetoacidosis diabética, de los cuales se excluyeron dos pacientes por no contar con expediente completo.

De los 26 pacientes estudiados se estableció el diagnóstico de cetoacidosis diabética como última causa de ingreso en 14 (53.8%), en el resto 12 pacientes (46.1%) se encontró únicamente el diagnóstico de diabetes mellitus insulinodependiente, ingresando la mayoría para adiestramiento de la enfermedad. **GRAFICA 1.**

De los 14 pacientes con cetoacidosis diabética, se encontró predominio del sexo masculino con 9 pacientes (64.2%), con relación al femenino 5 pacientes (35.7%) **GRAFICA 2.**

Se agruparon las edades de presentación en dos grupos, siendo la mayor incidencia en el Grupo étareo de 11-16 años con 11 pacientes (78.5%), y de 6 - 10 años con 3 pacientes (21.4%). **GRAFICAS 3ª Y 3B.**

De los 14 casos de cetoacidosis diabética, en 4 pacientes se encontró el cuadro como primera manifestación de la enfermedad correspondiendo a un 28.5%, el resto : 10 pacientes presentaron dos ó más reingresos por el mismo cuadro (71.4%). **GRAFICA 4.**

Las principales causas que se asociaron con descompensación del cuadro y desarrollo de cetoacidosis fueron: Infecciones en 9 pacientes que corresponden al 60%, posteriormente trasgresión dietética en 3 pacientes (20%), suspensión del tratamiento en 2 pacientes (13.3%), y en una paciente sangrado de tubo digestivo asociado a stress (6.6%). **GRAFICA 5.**

Dentro de los procesos infecciosos se documentó como el más importante por frecuencia las infecciones de vías urinarias en 5 pacientes (55.5%), y el resto con un sólo caso fueron: sinusitis, absceso perianal, gastroenteritis infecciosa, y vulvovaginitis (11.1 %) cada uno. **GRAFICA 6.**

Cabe mencionar que en 5 pacientes (50%), se encontraron dos ó más causas desencadenantes asociadas, siendo las siguientes: supresión del tratamiento más infección en dos pacientes (40%), trasgresión dietética más infección en un paciente (20%), dos procesos infecciosos asociados (absceso perianal más urosepsis por cándida en 1 paciente (20 %), y en el último paciente se encontraron tres causas: suspensión del tratamiento, y dos focos infecciosos (urinario y vulvovaginal), también correspondiendo a un 20%. **GRAFICA 7**

El número de reingresos fue de 2 en 5 pacientes (50%), tres en 3 pacientes (30%), y más de 5 en dos pacientes (20%).

El promedio de días de estancia fue de 5.7 incluyendo desde 2 hasta 13 días de estancia como máximo.

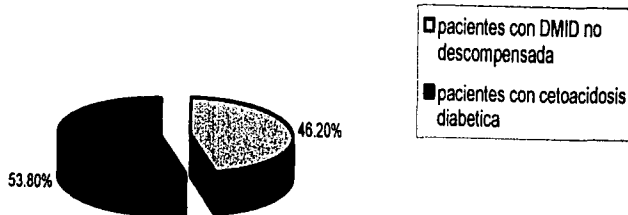
Las manifestaciones clínicas más frecuentes de cetoacidosis diabética fueron: vómito referido en un 80% de los pacientes, polidipsia en un 50%, dolor abdominal en un 40%, alteraciones del estado de conciencia (somnolencia y desorientación) en 30%; poliuria en un 30%, polifagia en 20% de los pacientes, náusea también en 20%, y finalmente alteraciones respiratorias y cefalea en 10% de los pacientes. **GRAFICA 8.**

En el lapso de estudio no se registraron fallecimientos por esta patología.

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO SERVICIO DE PEDIATRIA

Grafica 1.

Frecuencia de Cetoacidosis Diabetica en la población
pediatrica con DMID

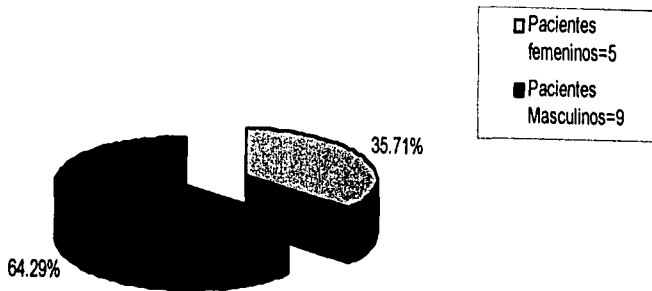


FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA HGM JUN-98/JUL 20003

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE PEDIATRIA

GRAFICA 2.

CETOACIDOSIS DIABETICA Y SU RELACION CON EL
SEXO

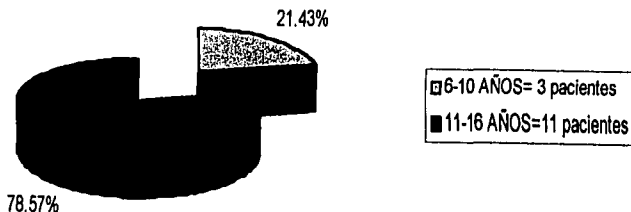


23

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE PEDIATRIA

Grafica 3A.

CETOACIDOSIS DIABETICA POR GRUPO
ETAREO



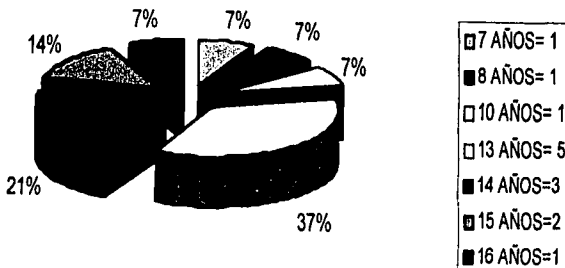
FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA HGM JUN-98/JUL 20003

24

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE PEDIATRIA

Grafica 3B.

Cetoacidosis Diabetica por edad

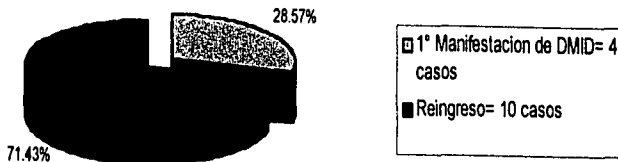


25

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE PEDIATRIA

Grafica 4.

**Cetoacidosis Diabetica como primera
manifestación de DM**



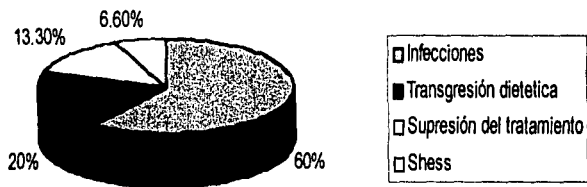
26

FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA HGM JUN-98/JUL 20003

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE PEDIATRIA

Grafica 5.

Principales causas que originaron
descompensaciones metabólicas y reingreso



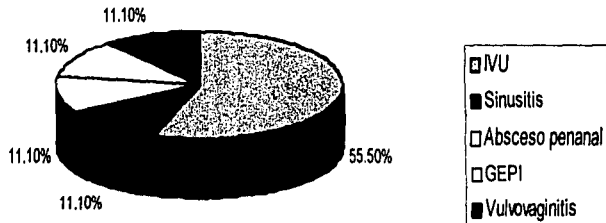
FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA HGM JUN-98/JUL 20003

22

HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE PEDIATRIA

Grafica 6.

**Prevalencia de infecciones encontradas como
principal causa desencadenante de Cetoacidosis**

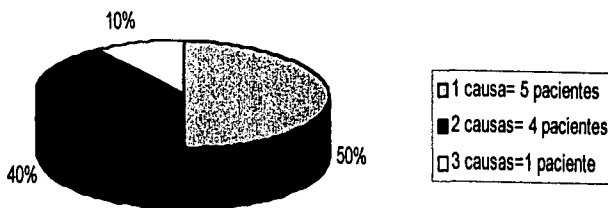


FUENTE: ARCHIVO CLINICO DE LA UNIDAD DE PEDIATRIA HGM JUN-98/JUL 20003

28

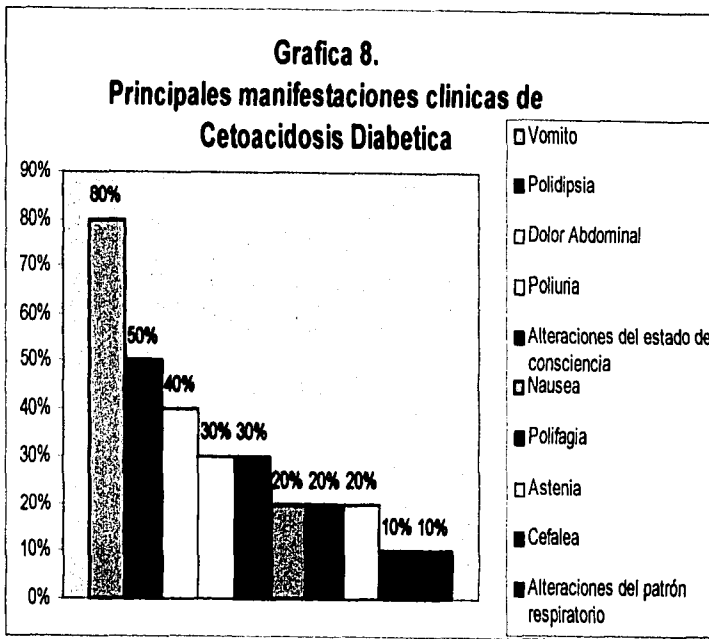
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE PEDIATRIA

Grafica 7.
**Numero de causas que presentaron como factor
condicionante de Cetoacidosis**



HOSPITAL GENERAL DE MEXICO
SERVICIO DE PEDIATRIA

Grafica 8.
Principales manifestaciones clinicas de
Cetoacidosis Diabetica



30

ANÁLISIS DE RESULTADOS

Dentro de los resultados obtenidos se encontró que la cetoacidosis diabética en la población pediátrica del Hospital General de México, O.D., es la principal causa de ingreso hospitalario en los pacientes que presentan Diabetes mellitus dependiente de insulina, esto con un porcentaje de 53.8% del total de ingresos asociados a esta enfermedad, encontrando que el resto de los pacientes (46.1%) reingresan por presentar otras complicaciones menos frecuentes o bien para adiestramiento de su enfermedad.

Con relación al sexo y la edad de presentación, aunque en la literatura se encuentra referido que no existe un predominio definido en cuanto al sexo, en nuestros pacientes se encuentra el padecimiento con mayor frecuencia en el masculino, y de acuerdo a lo reportado en la literatura, la edad promedio de presentación de la enfermedad fue a los 13 años (12 en la bibliografía), y la edad de predominio de la cetoacidosis diabética es entre los 13 y 15 años, lo cual concuerda con lo presentado en los resultados.

La presencia de cetoacidosis como primera manifestación de la enfermedad también fue semejante a lo encontrado en la bibliografía, con un porcentaje de 28.5%, el resto de pacientes con el padecimiento presentaban dos o más ingresos por esta causa, lo que es de considerarse, ya que si se lleva un control de los mismos en forma adecuada en la consulta externa esta cifra debería de ser menor.

Dentro de las principales causas que originaron descompensación del cuadro, encabezan los procesos infecciosos, lo cual es concordante con lo referido en otros estudios, y de éstos predominantemente las infecciones del tracto urinario, posteriormente la trasgresión dietética y las fallas en la administración de insulina fueron las que siguieron en orden de importancia. Cabe destacar que hasta en un 50% de los pacientes se pudieron encontrar dos o más causas atribuibles de descompensación.

Dentro del cuadro clínico inicial debe considerarse la presencia de vómitos, polidipsia, poliuria y dolor abdominal como las más características, seguidas de polifagia, alteraciones del estado de conciencia, náuseas, cefalea y alteraciones en el patrón respiratorio.

Es importante señalar que durante el manejo hospitalario de estos pacientes, no se registraron casos de edema cerebral como complicación del mismo ni fallecimientos, sin embargo deben tomarse en cuenta medidas preventivas que estén encaminadas a disminuir la incidencia de cetoacidosis diabética.

CONCLUSIONES

A pesar de varios adelantos recientes en el tratamiento en consulta externa de la diabetes insulino dependiente, y de la proliferación de programas sociales para diabéticos jóvenes y sus familias, no ha disminuido la incidencia de cetoacidosis diabética. Además encuestas en países desarrollados han demostrado que la prevalencia de diabetes dependiente de insulina está aumentando y que el número de diabéticos se duplica aproximadamente cada 10 años. Por lo tanto la cetoacidosis diabética será un problema más frecuente en salas de pediatría y unidades de cuidado intensivo.

El tratamiento cuidadoso de todos los casos de cetoacidosis diabética puede ayudar a disminuir la mortalidad, pero habrá siempre muchos niños con complicaciones imprevisibles que morirán a pesar de todos los esfuerzos. Para disminuir la mortalidad al mínimo así como las complicaciones que afecten la calidad de vida de los pacientes es necesario evitar los episodios de cetoacidosis diabética.

La prevención de cetoacidosis diabética puede lograrse en dos sentidos. El primero es instruir al paciente y su familia, con vigilancia estrecha en consulta externa por médicos de la comunidad, preferentemente el pediatra. El segundo es crear nueva tecnología para administrar insulina que evite los problemas frecuentes del paciente poco fiel al tratamiento médico.

Hay dos motivos para que los pacientes diabéticos desarrollen cetoacidosis, que no tomen insulina de la manera prescrita, o que las dosis de insulina se hayan disminuido equivocadamente, o incluso se hayan interrumpido, como fue el caso de nuestros pacientes, durante enfermedades intercurrentes, cuando en realidad son mayores las necesidades de insulina.

Un fin adecuado sería evitar todos los episodios recurrentes de cetoacidosis diabética en la población de diabéticos lo cual disminuiría la frecuencia por lo menos en 50%. Así solo pacientes con diabetes de comienzo reciente podrían desarrollar una cetoacidosis diabética.

Los primeros síntomas y signos de cetoacidosis casi siempre son fáciles de observar. La falta de enseñanza adecuada, y un cuidado de salud poco preciso siguen siendo los obstáculos principales para evitar muchos episodios de este problema y deben considerarse como temas de salud pública.

BIBLIOGRAFÍA

1. Francine Ratner Kaufman. Diabetes Mellitus. *Pediatrics* In Review 1997; 18 (11) : 383 – 93.
2. Harold E. Lebovitz. Etiology and pathogenesis of Diabetes Mellitus. *Pediatric Clinics of North America* 1984; 31 (3) : 521-29.
3. Mark A. Atkinson, Noel K. Maclaren. The pathogenesis of Insulin – Dependent Diabetes Mellitus. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331 : 1428 – 36.
4. Steven L. Rabinowe, George S. Eisenbarth. Type I Diabetes Mellitus a cronic autoimmune disease. *Pediatric Clinics of North America* 1984; 31 (3) : 531 – 43.
5. William E. Winter, Masamichi Nakamura, Dorlinda V. House. Monogenic Diabetes Mellitus in youth. The MODY syndromes. *Endocrinology and Metabolism Clinics* 1999; 28 : 765 – 83.
6. Mark A. Sperling. Aspects of the etiology, prediction and pre – vention on Insulin – Dependent Diabetes Mellitus in childhood. *Pediatric Clinics of North America* 1997; 44 (2) : 269 – 83.
7. Tamir M. Ellis, Mark A. Atkinson. Early infants diets and Insulin – Dependent Diabetes. *The Lancet* 1996; 347 : 1464 – 65.
8. Matthew H. Connors. Growth in the diabetic child. *Pediatric Endocrinology* 1997; 44 (2) : 301 – 05.
9. H. Peter Chase, Satish K. Garg, Nancy Butler- Simon, et al. Prediction of the course of pre-type I Diabetes. *The Journal of Pediatrics* 1991; 118: 838 – 41.
10. Charles Kilo. Value of glucose control in preventing complications of Diabetes. *The American Journal of Medicine* 1985;79: 33 – 37.
11. Nancy D. Leslie, Mark A. Sperling. Relation of metabolic control to complications in Diabetes Mellitus. *The Journal of Pediatrics* 1986; 108(4) : 491-97.
12. Carl Erik Mogensen, William F. Keene, Peter H. Bennett, et al. Prevention of diabetic renal disease with special reference to microalbuminuria. *The Lancet* 1995; 346 : 1080 – 84.

13. Bat-Sheva Levine, Barbara J. Anderson, Deborah A. Butler, et al. Predictors of glycemia control and short-term adverse outcomes in youth with type I Diabetes. *The Journal of Pediatrics* 2001; 139 : 197 – 203.
14. Margaret Grey, Elizabeth A. Boland, Maryanne Davidson, et al. Coping skills training for youth with Diabetes Mellitus has long-lasting effect of metabolic control and quality of life. *The Journal of Pediatrics* 2000; 137 : 107 – 13.
15. William V. Tamborlane, JoAnn Anher. Implications and results of the Diabetes control and complications trial. *Pediatric Clinic of North America* 1997; 44 (2) : 285 – 99.
16. Morey W. Haymond, Agneta Sunehag. Controlling the sugar bowl. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America* 1999; 28 (4) : 663 – 94.
17. Mark A. Sperling. Tratamiento de la diabetes sacarina en el paciente externo. *Pediatric Clinics of North America* 1994; 981 – 97.
18. American Diabetes Association. Implications of the Diabetes control and complications trial. *Diabetes* 1993; 42 : 1555 – 58.
19. Harold E. Lebovitz. Diabetic ketoacidosis . *The Lancet* 1995; 345 : 767 – 72.
20. Elliot J. Krane. Cetoacidosis diabética. Bioquímica, fisiología, tratamiento y prevención. *Pediatric Clinics of North America* 1994; 999 – 1026.
21. Glenn D. Harris, Irma Fiordalisi, Laurence Finberg, et al. Safe management of diabetic ketoacidemia. *The Journal of Pediatrics* 1988; 113 (1) : 65 – 68.
22. Kenneth B. Roberts. Fluid management of children who have diabetic ketoacidosis. *Pediatrics in Review* 1995; 16 (8) : 304-05.
23. Glenn D. Harris, Irma Fiordalisi. Physiologic management of diabetic ketoacidemia. *Arch Pediatric Adolescence* 1994; 148: 1046 – 52.

24. Glenn D. Harris, Irma Fiordalisi, William L. Harris, et al. Minimizing the risk of brain herniation during treatment of diabetic ketoacidemia: A retrospective and prospective study. *The Journal of Pediatrics* 1990; 117 : 22 – 31.
25. A. Kaufman, Margaret A. Keller, William L. Nyhan, et al. Diabetic ketosis and acidosis: The continuous infusion on low doses of insulin. *The Journal of Pediatrics* 1995; 87 (5) : 846-48.
26. Desmond Bohn, Denis Daneman. Diabetic ketoacidosis and cerebral edema. *Emergency and Critical Care Pediatrics* 2002; 14 : 287 – 91.
27. Lawrence R. Morris, Mary Both Murphy, Abbas E. Kitabchi. Bicarbonate therapy in severe diabetic ketoacidosis. *Annals of Internal Medicine* 1986; 105 : 836 – 40.