



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION.**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION EN
PEDIATRIA**

TITULO DEL PROYECTO

**“ANALISIS CLINICO DE PACIENTES CON CETOACIDOSIS
DIABETICA COMO DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN
EL HOSPITAL PEDIATRICO COYOACAN EN EL PERIODO
FEBRERO 2008 A JUNIO 2012”**

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

**PRESENTADO POR
DRA. MARCELA ESPINOZA RAMIREZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN PEDIATRIA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. MARIO ARELLANO PENAGOS**

**ASESOR DE TESIS
DRA. CAROLINA SALINAS OVIEDO**



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.



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN.**

**SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN
SUBDIRECCIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN**

**CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN EN
PEDIATRÍA**

TÍTULO DEL PROYECTO

**“ANÁLISIS CLÍNICO DE PACIENTES CON CETOACIDOSIS
DIABÉTICA COMO DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN
EL HOSPITAL PEDIATRICO COYOACÁN EN EL PERIODO
FEBRERO 2008 A JUNIO 2012”**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLINICA

**PRESENTADO POR
DRA. MARCELA ESPINOZA RAMÍREZ**

**PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN PEDIATRÍA**

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. MARIO ARELLANO PENAGOS**

**ASESOR DE TESIS
DRA. CAROLINA SALINAS OVIEDO**

2013

**“ANÁLISIS CLÍNICO DE PACIENTES CON CETOACIDOSIS
DIABÉTICA COMO DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN
EL HOSPITAL PEDIÁTRICO COYOACÁN EN EL PERIODO
FEBRERO 2008 A JUNIO 2012”**

AUTOR: DRA. MARCELA ESPINOZA RAMÍREZ

Vo. Bo.

**DR. LUIS RAMIRO GARCÍA LÓPEZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO UNIVERSITARIO
DE ESPECIALIZACIÓN EN PEDIATRÍA**

Vo. Bo.

**DR. ANTONIO FRAGA MOURET
DIRECTOR DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN**

**“ANÁLISIS CLÍNICO DE PACIENTES CON CETOACIDOSIS
DIABÉTICA COMO DEBUT DE DIABETES MELLITUS TIPO 1 EN
EL HOSPITAL PEDIÁTRICO COYOACÁN EN EL PERIODO
FEBRERO 2008 A JUNIO 2012”**

AUTOR: DRA. MARCELA ESPINOZA RAMÍREZ

Vo. Bo.

**DR. MARIO ARELLANO PENAGOS
DIRECTOR DE TESIS**

Vo. Bo.

**DRA. CAROLINA SALINAS OVIEDO
ASESORA METODOLÓGICA**

DEDICATORIA

Con mucho cariño principalmente a mis padres que me dieron la vida y han estado conmigo en los momentos más difíciles. Gracias por todo mamá y papà, por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí. Mamá, gracias por todo tu esfuerzo y cariño, gracias porque siempre has estado a mi lado aunque hemos pasado momentos difíciles, siempre me has apoyado dándome todo tu amor y paciencia. Papá gracias igual por tu esfuerzo y por ser el pilar más fuerte de nuestra familia, quiero compartir con ustedes uno más de mis logros y por todo esto es que les agradezco de todo corazón el que estén a mi lado.

A mis hermanos José Luis y Juan Carlos gracias por estar conmigo y apoyarme siempre, los quiero mucho gracias por aguantar a su hermana menor.

A mis abuelos, que me han visto crecer quiero compartir con ellos este momento tan importante, a mi abuelo wulfrano y a mi tío Beto por ser los que guían mis pasos y me cuidan desde el cielo. A mis tíos y primos gracias por su apoyo.

Adrián, mi gran amor gracias por estos 4 años en los cuales hemos compartido tantas cosas, gracias por estar conmigo y apoyarme en los momentos más importantes de mi carrera, por aguantar mis desveladas y mis malos ratos. Gracias por haber llegado a mi vida y por compartir conmigo este momento.

A todos mis profesores no solo de la carrera sino de toda la vida, gracias porque de alguna manera forman parte de lo que ahora soy. En especial a mi asesor de tesis y a la Dra. Lupita y a la Dra. Maru gracias por todo su apoyo.

INDICE

	Pág
I. INTRODUCCION	.
1.1. Antecedentes Científicos.....	7
1.2. Planteamiento del Problema.....	31
1.3. Justificación.....	32
1.4. Objetivos.....	33
II. MATERIAL Y METODOS	
2.1. Diseño del estudio.....	34
2.2. Universo y muestra.....	34
2.3. Variables.....	35
2.4. Instrumento de Medición.....	36
2.5. Plan de Tabulación y análisis Estadístico.....	36
2.6. Riesgo del estudio.....	36
III. RESULTADOS.....	37
IV. DISCUSION.....	41
V. CONCLUSIONES.....	44
VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	46
VII. ANEXOS.....	48

RESUMEN

La Cetoacidosis diabética (CAD) se define como la condición clínica que resulta de una glucemia elevada, por lo común de más de 200mg/dl, acidosis con pH sérico < 7.3, bicarbonato (HCO_3) <15 mEq/L, acumulación de cetonas medibles en suero u orina, así como incremento del anión gap y osmolaridad sérica igual o menor a 320 mOsm/l. La causa fundamental es una deficiencia absoluta o relativa de insulina. Las principales causas de la deficiencia de insulina son: la dosificación inadecuada o su suspensión en pacientes ya diagnosticados; situaciones de estrés quirúrgico, infeccioso, traumático o emocional. Se estima una incidencia de 14 por 100 000 habitantes en la población general, se identifica en 35 – 40 % de los niños y adolescentes en el momento del diagnóstico de DM 1. La presentación de estos pacientes regularmente inicia con náusea y vómito, al interrogatorio encontramos antecedentes de poliuria, polidipsia, ocasionalmente polifagia, dolor abdominal secundario a íleo por la presencia de acidosis, cetosis e hipocalcemia. Los objetivos del tratamiento son corregir la deshidratación, la acidosis, revertir la cetosis, restaurar la glucemia a valores lo más cercano a lo normal, evitar las complicaciones del tratamiento e identificar y tratar las causas precipitantes o desencadenantes de la CAD. **Objetivo:** Conocer la presentación clínica y los factores asociados a la Cetoacidosis Diabética como debut de Diabetes Mellitus tipo 1 en pacientes del Hospital Pediátrico Coyoacán durante los últimos 5 años. **Métodos:** Se realizó un estudio del área clínica, de tipo observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo en el periodo de febrero 2008 a junio 2012. **Resultados:** se revisaron 17 expedientes clínicos, encontrándose una incidencia anual entre 3 y 4 casos por año, sin aparente tendencia al incremento en el número de casos, predominaron las mujeres con 10 casos, todos los pacientes presentaron un cuadro infeccioso asociado, destacando las infecciones respiratorias superiores; los parámetros clínicos y de laboratorio no variaron con respecto a la literatura revisada. Cabe destacar que el grado de severidad de Cetoacidosis Diabética fue en su mayoría grave. En el tratamiento de los 17 casos se utilizaron líquidos parenterales con soluciones isotónicas, insulina a 0.1 U/kg/h en infusión continua, cambiando a solución dextrosa al 5% una vez que los valores de glucosa se encuentran entre 250 – 300 mg/ dL, manteniendo estas infusiones hasta la corrección de la acidosis. Solo en 5 de estos pacientes fue necesario el uso de bicarbonato. **Conclusiones:** En el presente estudio se encontraron datos clínicos y paraclínicos que no difieren a lo referido en la literatura nacional e internacional. Se encontró como único factor asociado en todos los pacientes, que las infecciones son el factor desencadenante que lleva a estos pacientes al debut de diabetes Mellitus.

Palabras clave. Cetoacidosis Diabética, Diabetes Mellitus Tipo 1, Análisis clínico.

I. INTRODUCCION

1.1. Antecedentes Científicos.-

El término Diabetes Mellitus (DM) describe una enfermedad metabólica crónica de etiología múltiple, caracterizada por una hiperglucemia con daño del metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas, resultado de un defecto en la secreción o la acción de la insulina o ambas. ¹

Criterios diagnósticos y clasificación de Diabetes Mellitus (DM)

Los pacientes pueden presentar un debut clásico con las siguientes manifestaciones clínicas: poliuria, polidipsia, polifagia y baja de peso; que orientan el diagnóstico, el que es formulado en un período variable de 2 a 6 semanas; en algunos casos existe una rápida progresión de los síntomas, los que se acompañan de vómitos, deshidratación, y grados variables de compromiso de conciencia, cuadro correspondiente a Cetoacidosis Diabética.² La ADA (*Asociación Americana de Diabetes*) definió en el 2004 los siguientes criterios diagnósticos para Diabetes Mellitus que hasta la fecha son vigentes:

- a) Síntomas clásicos de diabetes y una glicemia casual (a cualquier hora del día) igual o mayor a 200 mg/dL.
- b) Dos glicemias en ayunas (por lo menos de ocho horas) igual o mayor a 126 mg/dL.
- c) Glicemia igual o mayor a 200 mg/dL dos horas después de una carga de glucosa durante una prueba de tolerancia a la glucosa oral.

Se define como intolerancia a la glucosa una glicemia entre 140 y 199 mg/dL a las 2 horas de la prueba de tolerancia oral a la glucosa y glicemia de ayuno alterada a una glicemia de ayuno entre 100 y 125 mg/dL. A estos dos criterios se les ha denominado últimamente pre-diabetes indicando mayor riesgo de desarrollar diabetes.

La clasificación actualmente utilizada, es la recomendada por la ADA desde 1997 y por el Comité de Expertos para la Clasificación y Diagnóstico de la Diabetes (OMS, 1998).² Clasifica la Diabetes Mellitus (DM) en:

- a) **DM tipo 1**, antes llamada Diabetes Mellitus dependiente de insulina, inmunomediada (1a) e idiopática (1b).
- b) **DM tipo 2** que puede variar desde predominantemente insulina-resistente con deficiencia relativa de insulina a un defecto preferentemente secretor con o sin resistencia insulínica.
- c) Tipos específicos de DM que comprende: Defectos genéticos de la función de la célula β , **MODY** (*Maturity Onset Diabetes of the Young*), de la acción de la insulina, enfermedades del páncreas exocrino, endocrinopatías, acción de drogas o tóxicos, infecciones y en otros casos asociada a síndromes genéticos.
- d) DM gestacional es aquella que se presenta en el curso del embarazo.

La Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1) es una enfermedad crónica caracterizada por la destrucción total o parcial de las células beta de los islotes de Langerhans con la consiguiente incapacidad para producir insulina. El proceso de destrucción puede llevar meses o años, pero la enfermedad se presenta clínicamente cuando queda aproximadamente 10 – 20 % de tejido indemne.³

La DM1 es poco frecuente bajo el año de edad, presenta mayor prevalencia entre los 4 y 6 años y aún mayor entre los 10 y 14 años. Actualmente, se observa una tendencia al aumento en la incidencia de DM 1, incluso en niños menores de 5 años.¹ Y es en el niño y en el adolescente en los que se presenta en la forma más compleja y esto se asocia a lo difícil que resulta mantener un buen control durante estas edades, siendo en la actualidad la Cetoacidosis Diabética la forma de debut que con más frecuentemente se diagnostica la diabetes en edades pediátricas.

La DM1 es una enfermedad autoinmune, resultado de la afectación inmunológica que disminuye poco a poco la capacidad de producir insulina, desarrollándose hiperglucemia inicialmente en ayunas y posteriormente de forma permanente.

La presencia constante de inflamación en los islotes pancreáticos en el momento del inicio de la enfermedad, junto al daño mediado por autoanticuerpos y la infiltración linfocitaria, evidencian una actividad inmunológica humoral y celular. Uno de los signos más distintivos de autoinmunidad contra las células productoras de insulina es la presencia de autoanticuerpos circulantes para diferentes estructuras de la célula β . La DM1 se caracteriza por deficiencia de insulina causada por la destrucción de las células β pancreáticas y representan aproximadamente 10 % de todos los casos de diabetes.⁴

El páncreas se desarrolla a partir de la evaginación del endodermo embrionario y está formado por dos tejidos funcionalmente diferentes: el páncreas exocrino, encargado de producir las enzimas digestivas para procesar a los alimentos ingeridos, el páncreas endocrino, encargado de modular el metabolismo de los

nutrientes mediante hormonas vertidas al torrente sanguíneo. La porción endocrina consta de aproximadamente un millón de grupos microscópicos de células llamados islotes de Langerhans, los cuales están formados por cuatro tipos de células (α , β , δ y PP) representan alrededor de 20, 68, 10 y 2% de la población celular presente en el islote. Las células α secretan glucagón; las β insulina; las δ somatostatina; las PP, polipéptido pancreático.

Mecanismos de destrucción de células β

Los mecanismos que contribuyen a la destrucción de células B son principalmente mediados por infiltración linfocítica. Los linfocitos T reaccionan contra los antígenos de las células β y provocan daño celular. Estas células T incluyen:

- Células T CD4+ del subtipo T_H1 , que causa lesión tisular mediante activación de los macrófagos.
- Linfocitos T citotóxicos CD8+ que destruyen a las células β directamente y secretan citocinas que también activan a los macrófagos.

Las lesiones pancreáticas que han podido observarse, muestran a los islotes con necrosis celular e infiltración linfocítica, estas lesiones se denominan *insulitis*. La infiltración está formada por células T CD4+ y CD8+. Las células β supervivientes a menudo expresan moléculas de MHC-II, probablemente efecto de la producción local de la citosina IFN γ por las células T . Diversas investigaciones han implicado a una enzima de las células β , el ácido glutámico deshidrogenasa, y a la propia insulina como autoantígenos, aunque las pruebas que apoyan su importancia son en gran medida circunstanciales o están basadas en modelos murinos.

La producción local de citocinas también contribuye al daño a las células β pancreáticas. Entre las citocinas implicadas en la lesión celular están IFN γ producido por las células T , y el TNF e IL1, generados por los macrófagos activados durante la reacción inmunitaria. Se ha demostrado que todas las citocinas pueden inducir apoptosis de las células β . Ver cuadro I.

Grado	Determinación del grado de insulinitis	Muerte celular
0	No infiltración	No hay muerte celular
1	Infiltración polar en islotes	Aislada
2	Infiltración periférica en islotes	Microfocal (4-5 células)
3	Infiltración difusa en islotes	Parcial (50% células)
4	Infiltración extensa en islotes	Muerte celular total

Cuadro I. Muestra una clasificación del grado de insulinitis, que refleja la intensidad de infiltrado linfocitario presente en el páncreas.

En 70 a 80% de los pacientes con DM 1 son identificados autoanticuerpos contra los islotes celulares e insulina. Los antígenos son procesados por las células presentadoras de antígenos y presentados a las células T cooperadoras (TH), en asociación con las moléculas MHC – II. Los autoanticuerpos reaccionan con diferentes antígenos de las células β , incluyendo el ácido glutámico deshidrogenasa. Es probable que muchos de estos mecanismos inmunes actúen juntos para producir la progresiva destrucción de las células β , conduciendo al desarrollo de diabetes clínica. Los factores que predisponen a la autoinmunidad son la infiltración de IL12 de las células presentadoras de antígenos activas CD4 TH1, responsables del balance inmune entre las células (efectoras y reguladoras).

Las células TH1 producen IL12, la cual activa a las células β (*T* precitotóxicas específicas) para convertirse en citotóxicas y liberar INF γ , también pueden activar a los macrófagos, haciendo que sean citotóxicos. Estos macrófagos citotóxicos producen citocinas contra las células β , incluyendo IL1b, TNF α , TNF γ y formación de radicales libres. Las células *B* antígeno específicas CD8+ (CTL) reconocen antígenos expresados en la célula asociados con moléculas MHC – I, y liberan citolisinas tóxicas para la célula β de esta manera, macrófagos, células *T* y citocinas actúan para destruir a las células β , dando como resultado el desarrollo de Diabetes Mellitus autoinmune (figura 1).⁴

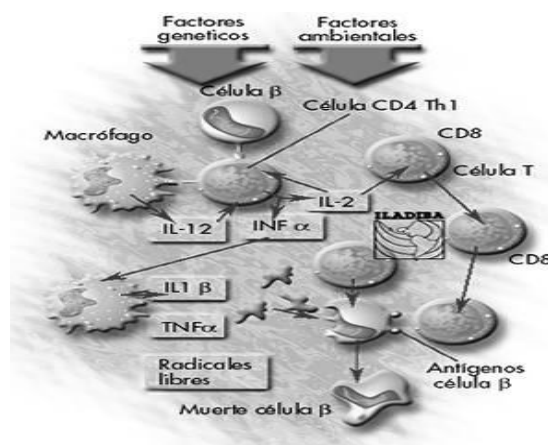


Figura 1. Etiología de la Diabetes Tipo 1. La predisposición genética parece un requisito. Aunado a ello, factores como virus, toxinas y dieta pueden influir en el inicio de la manifestación clínica.

Colaboración entre macrófagos y células T

Los macrófagos están involucrados en el proceso de lesión y las células presentadoras de antígenos en la inducción de la respuesta inmune, contribuyendo a la creación de un microambiente para el desarrollo y activación

de células *T* y de las células β citotóxicas. Los macrófagos producen mediadores solubles tóxicos para la célula β , participando en la destrucción de las células y, por lo tanto, en el desarrollo subsecuente de la diabetes (figura 2). Los antígenos de la célula β pueden ser liberados durante el daño celular espontáneo y son procesados por las células dendríticas o los macrófagos, siendo presentados a las células *T* cooperadoras (célula CD4+TH1) conjuntamente con las moléculas MHC-II. Los macrófagos activados secretan IL12, que activa a las células *T* (CD4+TH1) que a su vez secretan citocinas (IFN γ , TNF α , TN β e IL2). Mientras ocurre este proceso, las células *T* precitotóxicas (célula *T*-CD8+ Tc1) se pueden reclutar en los islotes, donde podrían ser activadas por IL2 y otras citocinas en infiltrados de células β CD4 +TH1 para distinguir de las células *T* CD8+ efectoras.

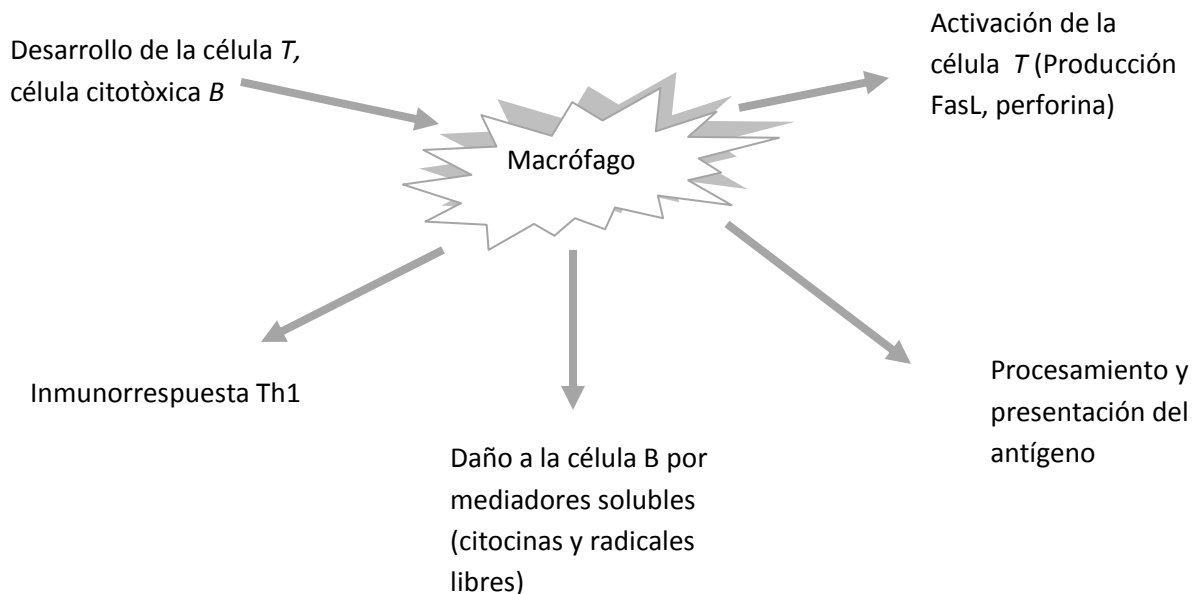


Figura 2. Los macrófagos se encuentran implicados en el procesamiento de antígenos provenientes de la célula β y en la presentación e inducción de la respuesta inmune TH1, contribuyendo a la creación del microambiente para la activación y daño de las células *T* citotóxicas contra la célula pancreática.

El IFN γ secretado por las células CD4+ TH1 y por las células T citotóxicas CD8+ puede hacer que los macrófagos se vuelvan citotóxicos y secreten grandes cantidades de citocinas (TNF α , IFN γ), y podrían inducir la expresión de Fas en las células β pancreáticas. Todas estas vías conjuntas motivan la destrucción de las células β pancreáticas. Todas estas vías conjuntas motivan la destrucción de las células β por procesos de apoptosis mediante la activación de Fas o granzimas y perforinas (citolisinas) tóxicas. Los radicales libres del oxígeno secretados por los macrófagos activados participan también en el daño celular. Aun cuando es probable que muchos de estos mecanismos inmunes actúen juntos para producir la destrucción progresiva de las células B, se ha podido observar que la susceptibilidad genética predispone a la enfermedad. La DM1 tiene un complejo patrón de asociaciones genéticas y se han identificado genes de susceptibilidad al menos en 20 localizaciones distintas, muchas son regiones cromosómicas donde los genes específicos afectados no se conocen todavía. De las múltiples regiones asociadas, la más importante se encuentra en el locus MHC, que contribuye aproximadamente a la mitad de la susceptibilidad genética, y el conjunto de los genes restantes a la otra mitad. Este locus de susceptibilidad para DM1 reside en la región que codifica a las moléculas MHC-II, situada en el cromosoma 6p21 (HLA-D). El primer gen no MCH asociado a la enfermedad fue la insulina, cuyas repeticiones en tándem en la región promotora se asocian con la susceptibilidad de la enfermedad.⁴

Autoantígenos pancreáticos de la célula B específicos en DM1. Los Autoantígenos pancreáticos de la célula B son los blancos de destrucción inmune de las células B y se encuentran involucrados en la destrucción celular. Uno de los marcadores inmunológicos más comunes en seres humanos con diabetes autoinmune es la presencia de autoanticuerpos y células T autorreactivas dirigidas contra autoantígeno, de la célula β como la insulina, anticuerpos contra el ácido glutámico deshidrogenasa, antígenos de las células insulares, etc. El riesgo de desarrollar diabetes se relaciona con el número de autoanticuerpos marcadores.

Anticuerpos anti-insulina. En la DM1, la insulina actúa como un importante autoantígeno primario humoral. Es específica, ya que solo se encuentra en la célula β . La autoinmunidad celular, por otro lado, se debería a la proinsulina, molécula precursora de la insulina. Los anticuerpos anti-insulina junto a los anticuerpos contra las células insulares, antiácido glutámico deshidrogenasa y anti-IA -2, asumen un valor de marcadores inmunológicos y tienen aplicación clínica en el diagnóstico y predicción de la enfermedad. Debido a que los autoanticuerpos tienen la característica de unirse a la molécula de insulina en forma reversible, mientras el complejo insulina – anticuerpo se mantenga unido (insulina no activa), los pacientes pueden registrar niveles de glucemia altos. Al desligarse el complejo y liberarse la hormona (insulina activa), el paciente puede pasar a hipoglucemia.

Anticuerpos contra las células insulares. Reaccionan contra estructuras citoplasmáticas de todas las células endocrinas dentro de los islotes pancreáticos.

Para su identificación se utiliza inmunofluorescencia indirecta y el resultado es positivo en 70 a 90% de los pacientes con diagnóstico reciente de DM1.

Antiácido glutámico deshidrogenasa. Esta enzima pertenece a la familia de las deshidrogenasas y cataliza la conversión de L-glutamato a ácido gamma-amino butírico (GABA). Se localiza principalmente en las células β . Los autoanticuerpos antiácido glutámico deshidrogenasa están presentes en 60 – 85% de los pacientes con DM1.

Factores ambientales

Hay evidencia de que los factores ambientales, especialmente las infecciones, están involucrados en el desencadenamiento de la autoinmunidad en la DM1. Actúan como disparadores de la respuesta inmune contra las células β del páncreas en un individuo genéticamente predispuesto. Los virus se han asociado al desarrollo de DM1, sobre todo el picornavirus. La relación con este género parece particularmente fuerte, sobre todo con el Coxsackie virus del grupo B. La infección por virus actuaría como paso inicial para una serie de cambios inmunológicos, asociados con la destrucción de la célula β a través de los siguientes mecanismos: 1) Destrucción celular directa por virus betacitotrópicos, 2) Generación de citocinas que dañan las células β , 3) Mimetismo molecular. Esto podría explicar porque el comienzo de la enfermedad es más frecuente en otoño e invierno. Los virus relacionados con el desarrollo de diabetes son el de la parotiditis, la rubeola y picornavirus como los Cosaxckie del grupo A o B, citomegalovirus, y retrovirus.⁴⁻¹⁵

A edades tempranas el inicio de la enfermedad es de forma aguda, recordando a otras enfermedades como la gastroenteritis o las enfermedades respiratorias agudas y acompañadas de fiebre, vómitos, deshidratación, hiperglucemia y glucosurias con o sin cetonuria.

La **Cetoacidosis diabética** (CAD), se define como la condición clínica que resulta de una glucemia elevada, por lo común de más de 200mg/dl, acidosis con pH sérico < 7.3, bicarbonato (HCO_3) <15 mEq/l, acumulación de cetonas medibles en suero u orina, así como incremento del anión gap y osmolaridad sérica igual o menor a 320 mOsm/l. ⁵

La causa fundamental es una deficiencia absoluta o relativa de insulina, inadecuada para la hiperglucemia. Las principales causas de la deficiencia de insulina son: la dosificación inadecuada o su suspensión en pacientes ya diagnosticados; situaciones de estrés quirúrgico, infeccioso, traumático o emocional; sobreinsulinización crónica con frecuentes episodios de hipoglucemia, que provocan la depleción de glucógeno hepático, cetosis grave no proporcional a la magnitud de la hiperglucemia y en diabéticos aún no diagnosticados en que aparece la incapacidad secretoria.

Epidemiología

La incidencia de la CAD no se ha reducido a pesar los avances en el campo de la Diabetes Mellitus. Las cifras exactas son difíciles de obtener, aunque se estima una incidencia de 14 por 100 000 habitantes en la población general, se identifica en 35 – 40 % de los niños y adolescentes en el momento del diagnóstico de DM1.

De acuerdo con los datos obtenidos por el *National Diabetes Data Group*, de EUA, su incidencia anual es de 3 a 8 casos por cada 1 000 pacientes diabéticos, más entre mujeres que entre hombres, con una proporción de 1.5 a 1.8:1. Desde su descripción original en 1886 por Dreschfeld hasta el descubrimiento de la insulina en 1922, la tasa de mortalidad por esta complicación era cercana al 100%, constituyendo en aquel momento la primera causa de muerte entre los diabéticos. En 1932 la tasa disminuyó a 29% y actualmente se estima la mortalidad se mantiene entre 5 y 10%, incluso en los casos en los que se da un manejo adecuado.⁶⁻⁷

Factores precipitantes

La CAD se debe siempre a una deficiencia (absoluta o relativa) de insulina. El principal factor precipitante es una infección grave u otra enfermedad aguda intercurrente. En otras ocasiones, es producto de una omisión en la aplicación de insulina, de disminución en la dosis de ésta, o de una falla inadvertida en la bomba de infusión de insulina. El aumento exagerado en la secreción de catecolaminas, cortisol y glucagón, que a menudo es causado por una enfermedad aguda intercurrente, induce consecuencias metabólicas predecibles que pueden dar como resultado cetoacidosis.

Fisiopatología

Las alteraciones metabólicas características de la CAD son, resultado de una deficiencia de insulina. Cuando la secreción de ésta es insuficiente para contrarrestar las acciones catabólicas de las hormonas contrarreguladoras, se

pierde la homeostasis hormonal. Como resultado de ello se desarrolla hiperglucemia, cetosis y acidosis (componentes de la tríada que caracteriza a la Cetoacidosis Diabética) y esta situación pone en peligro la vida del paciente.⁸

Metabolismo de la glucosa

En el sujeto normal la glucosa en estado de ayuno se mantiene en una concentración constante (54 a 90 mg/dL, o 3 a 5mmol/L), regulada por la producción hepática de esta sustancia. La producción hepática de glucosa se debe a la glucogenólisis y a la gluconeogénesis resultantes de la estimulación de las catecolaminas, el glucagón y la hormona de crecimiento (GH). Este estímulo se encuentra restringido por la acción de la insulina, aun en concentraciones bajas, por ejemplo, las de ayuno. En estas condiciones existe aumento del flujo de sustratos precursores de la gluconeogénesis y, en consecuencia, incremento en la producción hepática de glucosa. El paso metabólico clave para la glucogenólisis o la gluconeogénesis es la conversión de la fructosa 6-fosfato a fructosa 1,6-bifosfato. El glucagón y la adrenalina inhiben la formación de fructosa 2,6-bifosfato, el mayor estimulador de la formación de fosfofructocinasa e inhibidor de la fructosa 1,6- bifosfatasa. Debido a ello, en el estado de ayuno se observa un cambio de glucogenólisis a gluconeogénesis. En los tejidos periféricos, las concentraciones relativamente bajas de insulina (normales en el ayuno) son insuficientes para promover la captación de glucosa. Por su parte, las hormonas contrarreguladoras también inhiben dicha captación. En estas circunstancias, los sustratos energéticos son los ácidos grasos y los cuerpos cetónicos. En la CAD, la deficiencia de insulina produce extensión y aumento del impacto del estado de

ayuno. La producción hepática de glucosa aumenta con rapidez en las primeras 2 a 4 h a partir de que la deficiencia de insulina se hizo presente. La hiperglucemia con concentraciones bajas de insulina estimula, sobre todo, los procesos no oxidantes de la utilización de glucosa. Así, las concentraciones plasmáticas de glucosa se elevan con rapidez al principio para llegar a una meseta alrededor de los 290 mg/dL (16 mmol/L). Estos cambios se correlacionan con el incremento agudo de glucagón. Las otras hormonas contrarreguladoras experimentan pocos cambios en las primeras horas. En la CAD, la producción hepática de glucosa basal es cercana al doble de la observada en pacientes diabéticos estables. Además, se registra menor utilización periférica de glucosa, lo cual confirma la función preponderante del hígado en la patogénesis de la hiperglucemia. Por sí misma, ésta disminuye la utilización periférica de glucosa e induce reducción global de la captación de glucosa. Estos cambios pueden generar una falla en la movilización del transportador de glucosa sensible a la insulina Glut-4. También se presenta reducción de la secreción residual de glucosa, y ello forma un círculo vicioso que incrementa la concentración plasmática de dicha sustancia.

Metabolismo de los cuerpos cetónicos

En el estado de ayuno la producción de los cuerpos cetónicos está limitada por la inhibición de la lipólisis inducida por la insulina circulante basal, siempre y cuando existan concentraciones fisiológicas de hormonas contrarreguladoras. Así mismo, se genera un efecto inhibitorio directo de la insulina en la producción hepática de la cetogénesis. Este efecto es independiente del aporte de ácidos grasos no esterificados, y puede ser mediado por la inhibición de la carnitina-acilCoA-

transferasa-1. Dichos cambios pueden favorecer la reesterificación de los ácidos grasos no esterificados más que su oxidación. Ante la deficiencia absoluta o relativa de insulina, tal como ocurre en la cetoacidosis, se magnifica la acción de las hormonas contrarreguladoras. La lipólisis entra en un estado incontrolable y se desarrolla un aporte significativo de ácidos grasos no esterificados al hígado. La falta de insulina produce estimulación directa de la carnitina-acilCoA-transferasa. Por su parte, las concentraciones elevadas de glucagón inducen una inhibición de la formación de malonil-CoA, y ello estimula aún más la formación de transferasa. Los ácidos grasos se oxidan en lugar de reesterificarse, con lo que se origina aumento de los cuerpos cetónicos circulantes. El cortisol se eleva en forma directa a la producción de cuerpos cetónicos, en tanto que las catecolaminas y la GH incrementan la lipólisis. Así, las condiciones están dadas para la aparición de cetosis; los dos cuerpos cetónicos más importantes son el ácido acetoacético y el 3-hidroxibutírico.

Acetona

La acetona se forma de manera espontánea por descarboxilación no enzimática de acetoacetato. Su producción es directamente proporcional a la concentración de acetoacetato y varía de modo amplio en la cetoacidosis. La excreción urinaria de acetona es más o menos constante (alrededor de 7% del grado de producción). Una pequeña parte de la acetona es convertida en glucosa.⁹

Balance ácido-base

Los dos cuerpos cetónicos más importantes (el ácido hidroxibutírico y el acetoacético) son ácidos débiles que se disocian totalmente ante pH fisiológico. En la CAD, la alta carga de iones hidrógeno excede con rapidez la capacidad amortiguadora del organismo. Al aumentar la acidez, el cuerpo intenta eliminarla a través de la respiración y la orina. Entonces, el sujeto comienza a hiperventilar con el fin de eliminar iones hidrógeno mediante el aumento en la excreción de ellos por orina, junto con fosfatos y amonio. No obstante, ello es insuficiente y aumenta la brecha aniónica, característica de la cetoacidosis. Algunos pacientes capaces de mantener una ingesta de agua y sal continúan excretando cuerpos cetónicos y sodio por orina, lo cual puede originar el desarrollo de acidosis hiperclorémica. Durante el tratamiento de la cetoacidosis, la infusión de soluciones salinas es capaz de producir una alteración similar. Es posible que la producción de acidosis láctica complique todavía más el cuadro. La concentración de iones hidrógeno (pH) no guarda relación alguna con el grado de la glucemia, pero es directamente proporcional a la lipólisis.

Cambios hidroelectrolíticos

La deficiencia de insulina produce una reducción en el intercambio de sodio y de potasio a través de la pared celular. La acidosis induce disminución del potasio intracelular, extrae potasio e introduce hidrógeno a la célula.

La concentración sérica final de potasio depende de la cantidad de éste que se haya perdido por la orina. El déficit de sodio está determinado por la diuresis del paciente y puede agravarse por vómito y/o diarrea en los casos en que éstos se presentan. La hipomagnesemia y la hipofosfatemia son comunes en la cetoacidosis, sobre todo durante el tratamiento, sin embargo no hay estudios que justifiquen su administración durante el tratamiento de la cetoacidosis, aunque se debe considerar la reposición de fosfato si los valores son menores de 1 mg/dl.⁹⁻⁵

Cambios hematológicos

Tal como sucede en todos los casos de deshidratación, el hematócrito se encuentra elevado. Esta situación, junto con la activación de factores de coagulación y el aumento plaquetario, hace que las complicaciones tromboembólicas sean frecuentes. La cuenta leucocitaria, sobre todo de neutrófilos, se eleva a raíz de la cetosis y la acidosis, por lo que su incremento no siempre significa que exista alguna infección.⁹⁻⁵ Es común encontrar leucocitosis (de 15 000 a 20 000 leucocitos/mm³). La función de los neutrófilos y los monocitos se altera, incluso, ante hiperglucemia moderada, por lo que las infecciones son más frecuentes y pueden ser el origen de precipitar la Cetoacidosis, por lo tanto se debe realizar una cuidadosa evaluación y valorar el inicio de antimicrobianos.⁹⁻⁵

Manifestaciones clínicas

La presentación de estos pacientes regularmente inicia con náusea y vómito, al interrogatorio encontramos antecedentes de poliuria, polidipsia, ocasionalmente polifagia, dolor abdominal secundario a íleo por la presencia de acidosis, cetosis e hipocalcemia. Ver Cuadro 2.

Evolución de los síntomas:

- 50% -----◇ > 4 semanas
- 40%-----◇ 2 a 4 semanas
- 10%-----◇ < 4 semanas

Síntomas	Signos
Poliuria	Taquicardia
Polidipsia	Hipotensión arterial
Polifagia	Deshidratación
Náuseas y vómito	Resequedad en piel y mucosas
Astenia	Respiración de Kussmaul
Anorexia	Alteración de la conciencia/coma
Pérdida de peso	En aliento, olor a cetonas
Dolor abdominal	Disminución de la peristalsis
Alteraciones visuales	Alteraciones en el ECG
Somnolencia	
Fiebre	

Cuadro 2. Signos y síntomas de Cetoacidosis Diabetes.

Es frecuente que el grado de coma se correlacione con la osmolaridad plasmática. Ello sugiere que la pérdida de líquido intracelular de las células cerebrales es el factor que lo causa, aunque también se relaciona con el pH sanguíneo. El vómito puede agravar la pérdida de líquidos y electrolitos.

También es común un olor frutal (similar al de la manzana) en el aliento. Por lo regular, el paciente está mareado, con náuseas, deshidratado, hipotenso, con taquicardia, con vasodilatación periférica secundaria a acidosis, hipotérmico, hiperventilando, con respiración típica de Kussmaul, disminución de la peristalsis y datos de abdomen agudo.⁵ El grado de severidad, se clasifica en leve, moderada y severa en base al pH y Bicarbonato medidos. Ver cuadro 3.

	pH	BICARBONATO
LEVE	< 7,30	<15
MODERADA	<7.2	<10
GRAVE	<7.1	<5

Cuadro 3. Severidad de la Cetoacidosis

Datos bioquímicos

En todo paciente grave que ingrese a un hospital es obligatoria la prueba de glucosa mediante glucómetro. Esta medida es de suma utilidad porque permite iniciar el tratamiento aun antes de que estén listos los resultados del laboratorio. Es de igual importancia saber si existen glucosuria o cuerpos cetónicos en orina por medio de análisis con una cinta reactiva. Los exámenes de laboratorio y de gabinete que deben aplicarse a todo paciente en quien se sospeche cetoacidosis diabética son:

Para confirmación del diagnóstico

- Glucemia
- Urea, creatinina, sodio, potasio, cloro, bicarbonato, calcio
- pH sanguíneo, PO₂, PCO₂, exceso de base (sangre arterial)
- Cuerpos cetónicos en sangre y orina
- Cálculo de la brecha aniónica y la osmolaridad sanguínea

Para identificación de la causa precipitante

- Citología hemática completa
- Exudado faríngeo
- Hemocultivo
- Urocultivo y microscopia del sedimento urinario
- Telerradiografía PA de tórax
- ECG

En cualquier caso es necesario averiguar la causa del cuadro (infección de vías urinarias, neumonía, gastroenteritis, infarto del miocardio o traumatismo. En la mayor parte de las situaciones es posible identificar el factor precipitante.

A pesar de la pérdida de sodio, la concentración plasmática de este elemento puede ser, aparentemente baja, debido a que la hiperglucemia ha extraído agua del compartimiento intracelular y, con ello, diluido el plasma. Por cada 100 mg (5.5 mmol) de incremento en la glucosa sanguínea, el sodio plasmático disminuye alrededor de 1.6 mEq/L. Es preferible corregir el sodio.

$$\text{Na Corregido} = \text{Na plasmático} + 1,6 \times \frac{(\text{Glucemia} - 100 \text{ mg/dl})}{100}$$

Las concentraciones plasmáticas de potasio pueden ser bajas, normales o altas. Sin embargo, el potasio corporal total suele estar agotado. Es probable que el paciente desarrolle rápidamente hipopotasemia, en vista de que la administración de insulina y la corrección de la acidosis favorecen el retorno del potasio al compartimiento intracelular.

La brecha aniónica suele estar aumentada, pero debe tenerse presente que es posible que esto sea normal en la acidosis hiperclorémica. El pH sanguíneo está invariablemente bajo, con PO₂ normal o elevado, y PCO₂ normal o bajo, dependiendo del grado de hiperventilación. La osmolaridad plasmática se calcula de la siguiente manera:

$$\text{Osmolaridad} = 2(\text{Na} + \text{K}) + \frac{\text{Glucemia}}{18} + \frac{\text{Urea}}{6}$$

TRATAMIENTO

El paciente debe ser internado en una unidad de cuidados intensivos, puesto que, la Cetoacidosis Diabética es una entidad que pone en peligro la vida. La meta inicial del tratamiento consiste en corregir la deshidratación, la deficiencia de insulina y el déficit de potasio. Es factible recurrir a diversos protocolos de manejo, teniendo siempre presente que el tratamiento debe ser individualizado. La corrección total de las anormalidades bioquímicas puede tomar hasta ocho días después de que el paciente ya esté recibiendo alimentos sólidos. Los elementos principales del tratamiento son las soluciones parenterales, insulina de acción rápida (humana o lispro), potasio y bicarbonato. ⁸

Objetivos del tratamiento

- Corregir la deshidratación
- Corregir la acidosis
- Revertir la cetosis
- Restaurar la glucemia a valores lo más cercano a lo normal
- Evitar las complicaciones del tratamiento
- Identificar y tratar las causas precipitantes o desencadenantes de la CAD.

Evaluación inicial

- Peso del paciente
- TA, FC , FR, T°
- Grado de deshidratación
- Estado de conciencia
- Determinación de cetonuria
- Presentación clínica característica: poliuria, polidipsia, polifagia, astenia.

En el paciente con CAD, la acidosis, la deshidratación grave y la hiperosmolaridad sanguínea pueden inducir “per sé” un cuadro de taquicardia, llenado capilar enlentecido (>3”), turgencia cutánea disminuida y frialdad de extremidades que hacen sospechar una hipovolemia sin que a menudo esta exista realmente. Por la diuresis osmótica debida a la glucosuria, el paciente se presenta con poliuria. Por ello y para no excedernos en la perfusión de líquidos, sobrestimando la clínica de PSEUDOSHOCK.¹⁴

Solo se considera shockado al paciente con CAD, si está hipotenso u oligúrico, por lo tanto sólo estos pacientes recibirán expansión de volumen.

Rehidratación

La deshidratación es común en todos los casos de CAD. En consecuencia, la piedra angular del tratamiento es la infusión de líquidos parenterales. Una rehidratación adecuada es de vital importancia, ya que ayuda a restaurar y

mantener el volumen vascular que se encuentra agotado. A su vez, esto permite que el riñón vuelva a excretar glucosa, con lo que se favorece la reducción de la hiperglucemia hasta en 23%. La solución inicial debe ser salina isotónica (0.9%, 0.154 mol/L), o bien, de Ringer lactado (Hartmann). La rehidratación también reduce las concentraciones de hormonas contrarreguladoras, y aumenta la perfusión tisular, con lo que ayuda a que la insulina ejerza un efecto más eficaz. Las soluciones salinas hipotónicas no se utilizan, en virtud de que son capaces de causar colapso circulatorio y edema cerebral.⁹⁻⁵

El tratamiento hídrico se inicia con solución Fisiológica al 0.9% o Ringer lactato (Hartman) NO para hidratar si no para reperfundir y prevenir hipoperfusión.

Hora 1: Solución salina isotónica o Ringer lactato (10 - 20 mL /kg /h, o bien 1000–2000 mL/msc/H) hasta que se restablece la perfusión.

Hora 2: Continuar con la solución salina o con el Ringer a 15 mL/kg/h o 1500mL/msc/H. Calcular el déficit de líquidos basado en la severidad de la deshidratación (leve, moderada o severa) y calcular líquidos basales para 24 a 48 horas siguientes. Iniciar junto con los líquidos de base la reposición con 20 mEq / L de acetato de potasio y 20 mEq / L de fosfato de potasio.¹⁰ Iniciar infusión continua de insulina a 0,1 unidades / kg / h y continuar hasta la resolución de la Cetoacidosis (pH 7,30, bicarbonato de 18 mEq / L), que por lo general toma más tiempo que la normalización de la concentración de glucosa en sangre. Antes de conectar la infusión al paciente se drenan 30 mL de la solución de insulina para saturar el tubo de plástico. 5

Ajustar el ritmo de la infusión de acuerdo con las necesidades clínicas. Evaluar los signos vitales y estado neurológico cada hora (o más frecuentemente si

se requiere). Evaluar los ingresos y egresos así como la uresis horaria. Medir la glucosa en sangre cada hora.

Reevaluar los electrolitos séricos, glucosa, calcio, magnesio, fósforo, y gases en sangre cada 2 a 4 horas (o más frecuentemente si es indicado), y la urea, creatinina, hemoglobina y cada 6 a 8 horas, hasta que sean normales. Calcular el anión Gap.¹⁰

$$\text{Anion gap} = (\text{Na} + \text{K}) - (\text{Cl} + \text{HCO}_3)$$

Valor normal = 8 +/- 2

Vigilar las cetonas en la orina cada 4 horas hasta que desaparezcan. Cuando la glucosa en sangre disminuye a 250 - 300 mg/dl, cambiar a solución Glucosada al 5%. Tal vez sea necesario usar Solución Glucosada 10% o incluso al 12,5% para mantener la glucosa en la sangre entre 250 y 300mg/dl mientras continúa la infusión de insulina para corregir la acidosis metabólica. Si los parámetros bioquímicos de la CAD (pH, anión gap) no mejoran, reevaluar el paciente, la terapia de revisión de la insulina, y considerar otras posibles causas de deterioro de la respuesta a la insulina, tales como infección o errores en la preparación de la insulina. Después de 36 a 48 horas, el goteo de insulina se debe ajustar para que el glucosa en sangre se mantenga en el rango de 150 a 200 mg/ dl, y el paciente pueda iniciar la transición a los líquidos orales y de insulina subcutánea cada 4 h, administrando la primera dosis 2 h antes de discontinuar la insulina endovenosa. La dosis de insulina de acción rápida se calcula de acuerdo con las concentraciones de glucosa sanguínea.¹²

La administración de dosis bajas de insulina como se describe anteriormente detiene el estado catabólico agudo propio del trastorno y permite un suave cambio hasta el retorno a un estado metabólico normal. El tratamiento con insulina, junto con un adecuado reemplazo de líquidos, detiene tanto la lipólisis como la cetogénesis. También reduce la exagerada producción hepática de glucosa y aumenta la captación periférica de ésta (aunque no hasta cifras normales). La infusión continua de insulina a dosis de 6 UI/h hace que las concentraciones plasmáticas de ésta lleguen a ser cercanas a 100 mUI/L, cantidad más que adecuada para detener el proceso catabólico. Una reducción demasiado rápida de la glucosa aumenta el riesgo de edema cerebral. Por lo tanto:

Cambio de la dosis de infusión:

- Si no se observa respuesta bioquímica (glucemia) en 2 a 4 h, se duplica la dosis de infusión.
- Cuando la glucemia se encuentra alrededor de 250 mg/dL se reduce la dosis de insulina por infusión a la mitad, o bien, se cambia de solución salina a dextrosa al 5%.
- Nunca debe suspenderse la infusión de insulina
- Debe intentarse el mantenimiento de la glucosa sanguínea alrededor de 200 mg/dL
- Se mantiene la infusión de insulina hasta después de controlar la acidosis; entonces, puede administrarse insulina de acción rápida por vía subcutánea.

El descenso esperado de la glucemia es de 100 mg/dl/hora

- Si no se logra se debe aumentar la dosis a 0,2 U/kg/h.
- Si el descenso es mayor del 20% disminuir la dosis a 0,05 U/kg/h.

Administración de potasio

Como ya se mencionó, en la CAD las concentraciones de potasio (medidas por pruebas de laboratorio) pueden estar bajas, elevadas o normales, pero ocurre un déficit total de potasio que es preciso tomar en cuenta. Durante el tratamiento de la cetoacidosis, invariablemente, las concentraciones plasmáticas de potasio bajan, por lo que la hipocalemia es una complicación que puede y debe prevenirse para, así, evitar la muerte del paciente. La disminución de potasio es resultado de la reposición del líquido de los compartimientos extra e intracelular, del efecto directo de la insulina sobre el transporte intracelular de potasio, de la corrección de la acidosis, y de la pérdida de potasio en orina al restablecerse el flujo urinario. Al administrar potasio, es importante asegurarse de que el flujo urinario se ha restablecido, para descartar insuficiencia renal. Es necesario mantener las concentraciones plasmáticas de potasio entre 3.5 y 6 mEq/L durante todo el tratamiento. Dependiendo de la concentración de éste, las dosis que se administran varían entre 0.1 y 0.6 mEq/kg/h. Cuando el potasio plasmático se encuentra entre 4 y 6 mEq/L, hay que valorar las concentraciones de éste cada 2 h. Constatar siempre diuresis, puede estar aumentado o normal a pesar que el K corporal total está descendido. Debe iniciarse al comenzar insulino terapia.

POTASIO MAYOR A 5 meq/l usar 30 meq/l de solución
MENOR A 5 meq/l usar 40 meq/l de solución

Tratamiento con bicarbonato

La acidosis produce notables cambios fisiopatológicos, entre ellos inotropismo negativo, vasodilatación periférica, depresión del sistema nervioso central (SNC) y resistencia a la insulina. Por fortuna, en muchos casos la acidosis se corrige de manera espontánea con rehidratación y administración de insulina. La aplicación de bicarbonato produce reducción acelerada de la concentración de potasio plasmático y sobrecarga de sodio en pacientes geriátricos. También puede exacerbar la acidosis intracelular. Por ello, la administración rutinaria de bicarbonato no es recomendable en la mayor parte de casos en los cuales el pH esté alrededor de 7.1. El bicarbonato debe reservarse a pacientes con $\text{pH} < 7$.

Se administra en dosis de 1 a 2 mEq/kg durante 2 h; después, se miden de nuevo sus concentraciones. Ver cuadro 4.⁵ Las dosis de bicarbonato no deben exceder 5 mEq/ kg en 12 h. La acidosis metabólica se revierte generalmente con corrección del shock + hidratación + insulino terapia. La acidosis grave puede provocar vasodilatación periférica, inotropía negativa y por lo tanto hipotensión y quizás hipotermia. Si es muy intensa $\text{pH} 6,8$ puede inhibir la respiración y provocar depresión del SNC.

Indicaciones del uso de bicarbonato

- pH menor de 6.9
- HCO₃ menor de 5 mEq/L
- Hiperkalemia (K mayor a 6,5 mEq/L)
- Hipotensión severa que no responde a la reposición de líquidos
- Falla ventricular izquierda severa
- Depresión respiratoria
- Acidosis hiperclorémica

VENTAJAS	DESVENTAJAS
<ul style="list-style-type: none">• Puede mejorar el estado hemodinámico cuando el shock persiste a pesar de una adecuada reposición de volumen en presencia de acidosis metabólica significativa.• Aumenta la contractilidad miocárdica y la respuesta cardiovascular a las catecolaminas.• Corrige la hiperkalemia especialmente en pacientes con insuficiencia renal pre-renal.• Puede prevenir una caída rápida de la osmolalidad del LCR y disminuir el riesgo del edema cerebral.• Puede mejorar la intolerancia a la glucosa inducida por la acidosis y la insulino resistencia.	<ul style="list-style-type: none">• Puede precipitar o empeorar una hipokalemia.• Puede producir edema pulmonar por la expansión de volumen que genera.• Puede disminuir el flujo cerebral.• Empeora la hipofosfatemia.• Puede producir alcalosis de rebote.

Cuadro 4. Ventajas y desventajas del uso de bicarbonato.

Paciente clínicamente estable

- pH mayor o igual a 7,30 y/o bicarbonato plasmático mayor o igual a 15 mEq/L
- Glucemia < 250 mg/dl.

Al pasar cada 4 horas se debe colocar la dosis correspondiente de insulina corriente subcutánea y mantener por 1 hora más la bomba de insulina. Ver cuadros 5 y 6.

Menores de 5 años

Niveles de Glucosa	Calculo de insulina SC
160 mg/dl	0 UI colación y control a la hora
+ 300 mg/dl	0,08 UI/kg/dosis
160-200mg/dl	0,1UI/kg/dosis
200-250mg/dl	0,15 UI/kg/dosis
250- 300mg/dl	0,2 UI/kg/dosis

Cuadro 5.

Mayores de 5 años

Niveles de glucosa	Calculo de Insulina SC
140 mg/dl	0 UI colación y control a la hora
140-180mg/dl	0,08 UI/kg/dosis
180-250mg/dl	0,1UI/kg/dosis
250- 300mg/dl	0,15 UI/kg/dosis
+ 300 mg/dl	0,2 UI/kg/dosis

Cuadro 6.

Se comienza con 0,5 U/kg/día de NPH repartidas 2/3 en la mañana y 1/3 en la noche. El cálculo total de insulina (NPH + Corriente) no debe pasar 1UI/kg (en el debut).

Complicaciones del tratamiento

Hipoglucemia

La mayor parte de los informes acerca de administración de dosis adecuadas de insulina coincide en que la hipoglucemia es una complicación rara, situación contraria a lo que ocurriría cuando se aplicaban dosis altas, situación en la que la hipoglucemia se observaba hasta en 30% de los casos. Entre otras causas de hipoglucemia se incluyen la ausencia de reinstalación temprana de la alimentación, enfermedades hepáticas e insuficiencia renal.¹³

Edema cerebral

El edema cerebral es la principal complicación del tratamiento de la cetoacidosis en niños. Se presenta en un 0.4 – 1 %. Las manifestaciones clínicas se presentan varias horas después del inicio del tratamiento. La cefalea, irritabilidad, el deterioro del estado de alerta, la bradicardia, descenso de la TA, el edema de papila, las pupilas dilatadas y la disminución de la saturación deben alertar acerca de esta posibilidad. Aunque las causas del edema aún se encuentran en debate, se sabe que la disminución acelerada de la glucemia es una de ellas, por lo que es deseable que la glucemia no baje de 250 mg/dL en las primeras 24 h del tratamiento. También se han mencionado como causas que el sodio plasmático no se eleve, el tratamiento con demasiados líquidos hipotónicos e hipoxia cerebral. El tratamiento es mantener la cabeza a 30° e iniciar manitol IV al 20%: 0,5g/kg en 20 minutos, luego mantener a 0,25g/kg y reducir un 50% la hidratación hasta iniciar la mejoría. ⁵⁻¹⁰⁻¹¹

1.2. Planteamiento del Problema.-

Se establecieron las siguientes Preguntas de Investigación:

- ¿Cuál es la frecuencia de presentación de los pacientes con Cetoacidosis Diabética que debutan con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 del Hospital Pediátrico Coyoacán de Febrero del 2008 a Junio del 2012?
- ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de los pacientes que ingresaron al Hospital Pediátrico Coyoacán de Febrero del 2008 a Junio del 2012 con diagnóstico de Cetoacidosis Diabética?
- ¿Qué tratamiento se utilizó en los pacientes que ingresaron al Hospital Pediátrico Coyoacán de Febrero del 2008 a Junio del 2012 con diagnóstico de Cetoacidosis Diabética?

1.3. Justificación.-

La Cetoacidosis Diabética es una urgencia médica, que pone en peligro la vida del paciente, es la principal forma de debut de la Diabetes Mellitus Tipo 1 en la edad pediátrica con un 40%, tiene una incidencia global de 14 casos por cada 100 000 habitantes en la población general y una incidencia anual de 3 a 8 casos por cada 1 000 pacientes diabéticos. La Diabetes Mellitus, es un importante problema de salud pública a nivel mundial y nuestro ámbito nacional y local no es ajeno a dicho problema, por lo que es importante conocer e identificar la frecuencia, los factores asociados y analizar la tendencia en los últimos 5 años con lo referido en la literatura. Esta investigación se enfoca al niño y al adolescente en los que el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I, se realiza en el servicio de urgencias debutando con Cetoacidosis Diabética, que a pesar de los avances en el conocimiento de la fisiopatología y el tratamiento, la morbilidad y la mortalidad relacionadas aún son considerables. Dado el incremento que ha tenido la Cetoacidosis Diabética como debut en los últimos años, así como a su difícil manejo en este grupo de edades, es que se decide realizar este trabajo con el objetivo de caracterizar al paciente pediátrico que debuta con Cetoacidosis Diabética, determinado las características clínicas y factores precipitantes que llevan a una edad de presentación más temprana, y así determinar la terapéutica más aceptada actualmente, evitando así la presencia de complicaciones agudas, como lo es el edema cerebral. Se busca reforzar los programas actualmente existentes para la detección temprana, prevención, control y tratamiento de estos pacientes, los cuales se basan en estudios internacionales y poblaciones con características diferentes a la nuestra, ya que en México no contamos con estadísticas suficientes sobre este padecimiento en edades pediátricas.

1.4 Objetivos

1.4.1. Objetivo General.-

Conocer la presentación clínica y los factores asociados a la Cetoacidosis Diabética como debut de Diabetes Mellitus tipo 1 en pacientes del Hospital Pediátrico Coyoacán durante el periodo de febrero 2008 a junio 2012.

1.4.2. Objetivos Específicos.-

- Conocer la frecuencia de presentación de Cetoacidosis Diabética como debut de Diabetes Mellitus.
- Conocer la edad más afectada por la Cetoacidosis Diabética.
- Determinar la distribución por género que con mayor frecuencia afecta la Cetoacidosis Diabética.
- Determinar el estado de hidratación, niveles de electrolitos séricos, glicemia, osmolaridad plasmática y el estado acido base de los pacientes al momento del ingreso.
- Determinar el abordaje terapéutico más aceptado actualmente para el manejo de Cetoacidosis Diabética.
- Identificar los principales factores desencadenantes de la Cetoacidosis Diabética.
- Describir la frecuencia de asociación de la Cetoacidosis Diabética con el antecedente de cuadro infeccioso.
- Identificar las complicaciones más frecuentes de la Cetoacidosis Diabética.

II. MATERIAL Y METODOS

2.1. Diseño del estudio.-

Se realizó un estudio del área clínica, de tipo observacional, transversal, descriptivo y retrospectivo.

2.2. Universo y muestra.-

Se consideró un censo de todos los expedientes clínicos con los siguientes criterios:

Criterios de Inclusión:

Todos los expedientes de pacientes que ingresen al servicio de urgencias con el diagnóstico de Cetoacidosis Diabética como debut de Diabetes Mellitus Tipo 1, de ambos géneros en edad pediátrica durante el período de 2008 a 2012.

Criterios de Exclusión:

Todos los expedientes de pacientes que ingresen al servicio de urgencias con el diagnóstico de Cetoacidosis Diabética, que ya cuentan con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo I.

Criterios de Eliminación:

Expedientes incompletos, expedientes de pacientes con sospecha de Cetoacidosis Diabética y que durante su estancia se descartó el diagnóstico. Expedientes recabados que cuenten con datos insuficientes para fines del estudio o que el diagnóstico sea dudoso.

2.3. Variables.-

Se consideraron las siguientes variables de estudio:

VARIABLE	TIPO	DEFINICIÓN OPERACIONAL	ESCALA DE MEDICIÓN (índice / indicador)	CALIFICACIÓN	ANÁLISIS / CONTROL
Edad	No requiere clasificación metodológica de variables, debido a que es descriptivo	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento del diagnóstico.	Cuantitativa discontinua	Número de años	Media, DS
Sexo		Características genotípicas del individuo	Cualitativa nominal	Masculino Femenino	Porcentaje
Antecedentes personales patológico		Patología previa al inicio del Cetoacidosis Diabética	Cualitativa nominal	Si No	Porcentaje
Estado de hidratación		Estado hídrico del paciente	Cualitativa ordinal	Leve Moderada Severa	Porcentaje
Concentración de los electrolitos sericos al momento del Ingreso		Concentración de los electrolitos específicos (Na, Cl, K, Hco3)	Cualitativa ordinal	Aumento Disminución	Porcentaje
Glicemia al ingreso		Concentración de glucosa serica.	Cualitativa ordinal	Menor a 320mg/dl Igual a 320mg/dl Mayor 320mg/dl	Porcentaje
Osmolaridad plasmática.		Osmolaridad serica calculada	Cualitativa ordinal	Mayor a 320 mosm/L Igual a 320 mosm/L Menor a 320 mosm/ L	Porcentaje
Estado acido base al ingreso		Concentraciones sericas de H+ Vs Hco3 para mantener el equilibrio acido base.	Cualitativa ordinal	Acidosis Alcalosis	Porcentaje
Resultados del Abordaje terapéutico		Resultados adecuados de la terapéutica empleada	Cualitativa nominal	Con Mejoria Sin Mejoria	Porcentaje
Infecciones		Manifestaciones clínicas de bacteriemia localizada	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente	Porcentaje
Tratamiento		Manejo intrahospitalario específico farmacológico durante su estancia	Cualitativa nominal	Estado hídrico Insulina Bicarbonato	Porcentaje
Complicaciones		Condiciones que empeoran o alteran la evolución del paciente	Cualitativa nominal	1. Presente 2. Ausente	Porcentaje
Días de estancia intrahospitalaria		Número de días que permaneció hospitalizado	Cuantitativa discontinua	Número de días	Media, DS
Estancia en sala de terapia intensiva	Número de días que permaneció en unidad de cuidados intensivos	Cuantitativa discontinua	Número de días	Media, DS	
Mortalidad	Fallecimiento	Cuantitativa nominal	1. Presencia 2. Ausencia	Porcentaje	

2.4. Instrumento de medición.-

Se elaboró una Cédula de recolección de datos del expediente clínico

2.5. Plan de Tabulación y análisis estadístico.-

Porcentaje, razón, media, mediana, moda, desviación estándar y varianza. Se elaboró una base de datos en paquete Excel.

2.6. Riesgo del estudio.-

Sin riesgo. Conforme a la Ley General de Salud

III. RESULTADOS.

Se revisaron 17 expedientes clínicos de pacientes con diagnóstico de Cetoacidosis Diabética como debut de Diabetes Mellitus Tipo 1 de ambos géneros en edad pediátrica durante el periodo del 01-02-08 al 30-06-12. Se excluyeron expedientes de pacientes que ya contaban con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 y que presentan Cetoacidosis por mal apego al tratamiento o alguna comorbilidad asociada y 18 expedientes que no se encontraron en archivo clínico. Se eliminaron expedientes incompletos, con datos insuficientes para fines del estudio, pacientes con sospecha de Cetoacidosis Diabética y que durante su estancia se descartó el diagnóstico.

Se presentaron entre 3 y 4 casos por año, sin aparente tendencia al incremento en el número de casos. **(Figura 3).**

Con relación a la distribución por género, predominaron las mujeres con 10 casos, que representan el 59 % de la población estudiada. **(Figura 4)**, La media de edad fue de 10.9 años, mediana de 13, desviación estándar de 3.1 y varianza de 9.1. **(Figura 5).**

El 71% de los pacientes presentaron antecedentes heredofamiliares positivos para Diabetes Mellitus. **(Figura 6).** Sin embargo, cabe señalar que en ningún expediente se hace alusión al tipo de diabetes. El 65 % de la población contaba

con antecedentes personales patológicos positivos, entre ellos destacaron por orden de frecuencia: varicela, infección de vías urinarias, parasitosis, esguince y cirugías. **(Figura 7).**

Todos los pacientes presentaron un cuadro infeccioso asociado, destacando las infecciones respiratorias superiores en un 34%, seguido de infección de vías urinarias con un 23%, seguido de un 20% representados por el sexo femenino con cervicovaginitis, un 13% representado por obesidad, 7% por candidiasis oral y el 3% por neumonías. **(Figura 8) (Figura 9).** Se encontró que los procesos infecciosos son el principal factor asociado en la población pediátrica para que desarrollen Cetoacidosis Diabética como debut de Diabetes Mellitus Tipo 1.

La presentación clínica fue antecedente de poliuria, polidipsia, y en algunos casos polifagia, acompañado de náusea, vómito, dolor abdominal, seguido de astenia, adinamia, hiporexia, intolerancia de la vía oral, respiración de kussmaul y deshidratación. De esta última el 53% se presentó como deshidratación severa manifestada por taquicardia, hipotensión, pulsos periféricos débiles y oliguria. El aliento afrutado solo se reportó en 5 de los pacientes y la pérdida de peso solo en 8 casos. **(Figura 10), (Figura 11).**

Con respecto al tiempo de evolución en que apareció la sintomatología se encontró un mínimo de 1 día y máximo de 15 días, con media de 4.4 días, con mediana de 7, desviación estándar de 3.7 y varianza de 13.3. **(Figura 12).**

Con respecto a los parámetros de laboratorio al ingreso se encontró que todos los pacientes presentaban acidosis metabólica, hiperclorémica con anión Gap aumentado. El grado de severidad de Cetoacidosis Diabética fue en un 59 % grave en un 23 % moderada y en un 18% leve. **(Figura 13).**

La glicemia capilar a su ingreso indispensable para iniciar el tratamiento médico mínima de 282 mg/dL máxima de 666 mg/dL. Con una media 413.4, mediana de 436, desviación estándar de 103.7. **(Figura 14).** La glucosa central mínima fue de 199 mg/dL y máxima de 694 mg/dL, con una media 387.7, una mediana de 485 mg/dL y una desviación estándar de 143.7 **(Figura 15).** Glucosa en orina mínima de 500 mg/ dL y máxima de 1000 mg/dL con una media de 634.9, una mediana de 560 y una desviación estándar de 238.5 **(Figura 16).** Los cuerpos cetonicos en orina mínimos fueron de 15 mg/dL y máximos de 160 mg/dL, con una media de 90.4, una mediana de 150 y una desviación estándar de 42.6 **(Figura 17).** De la osmolaridad sérica registrada al ingreso la mínima fue de 262.6 mOsm/lt máxima de 321.2 mOsm/lt. Con una media de 307, una mediana de 315.1 y una desviación estándar de 15 **(Figura 18).**

De los electrolitos séricos el más afecto al ingreso y durante el tratamiento médico fue el potasio, se presentó hipocalcemia en un 35.2 % de los pacientes, con un valor mínimo de 2 mEq/L y máximo de 5.8, con una media de 3.45, una mediana de 3.8, una desviación estándar de 1.3 y una varianza de 1.3 **(Figura19).**

De las modalidades de tratamiento se emplearon: líquidos parenterales a base de soluciones isotónicas + Dosis bajas de insulina (0.1U/kg) a 12 pacientes (71%), líquidos parenterales a base de soluciones isotónicas + Dosis bajas de insulina (0.1U/kg) + Bicarbonato (1a 2 mEq/kg) a 5 pacientes (29%) **(Figura 20)**. Se utilizó antimicrobianos en un 64% y antimicóticos en un 34 %, ya que todos los pacientes presentaban datos tanto clínicos como de laboratorio de proceso infeccioso activo. **(Figura 21)**.

Con respecto a los días de estancia intrahospitalaria se encontró un mínimo de 6 días y máximo de 18 días, con media de 10.2 días, con mediana de 10, desviación estándar de 3.1 y varianza de 9.6. **(Figura 22)**.

Solo 5 pacientes (29%) necesitaron manejo en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) el resto de los pacientes que corresponde al 71 % fue manejado en el servicio de urgencias y hospitalización. **(Figura 23)**. De los 17 pacientes no se registró ninguna complicación y la tasa de mortalidad para esta población fue de 0%.

IV. DISCUSION

En los más de 126 años desde la primera descripción de Cetoacidosis Diabética, en el año de 1886 por **Julius Dreschfeld** se han obtenido muchos progresos con relación al estudio de su etiología y tratamiento.

En el presente trabajo de investigación se reportaron durante un periodo de 5 años, 17 pacientes con Cetoacidosis Diabética que debutaron con el diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1, con 4 casos en promedio anuales. Mostrando una incidencia menor comparado con la literatura que describe hasta 8 casos por año.

Del total de pacientes, 59% fueron mujeres y 41% hombres, lo que coincide con lo reportado en la literatura como una mayor frecuencia en sexo femenino.

Todos los pacientes presentaron un cuadro infeccioso en su mayoría de origen respiratorio, con un porcentaje mayor a lo referido en estudios previos. Sin embargo cabe destacar lamentablemente que durante la revisión de los expedientes, no hay ningún reporte de cultivos, lo que no está justificado debido a que todos los pacientes presentaron un proceso infeccioso activo, haciendo necesario aislar el germen que precipito las manifestaciones de Cetoacidosis Diabética.

Se reportaron antecedentes heredofamiliares positivos para Diabetes Mellitus en un 71 % lo que nos habla de una enfermedad con factores de riesgo tanto genéticos como ambientales.

La presentación de signos y síntomas coincidió con el pilar clínico de los criterios diagnósticos estandarizados, cabe mencionar que en múltiples expedientes los datos clínicos no se detallaban desde el ingreso sino en notas subsecuentes.

Los criterios diagnósticos utilizados y sus respectivos resultados concordaron con lo ya referido en estudios previos, el grado de severidad de cetoacidosis que se encontró con mayor frecuencia fue severa en un 59% , moderada en un 23% y leve en un 18 %.

En el tratamiento específico de los 17 casos se menciona el uso de líquidos parenterales con soluciones isotónicas, en su primera hora, agregando hasta la segunda hora el aporte de insulina a 0.1 U/kg/h en infusión continua, cambiando a solución dextrosa al 5% una vez que los valores de glucosa se encuentran entre 250 – 300 mg/ dL, manteniendo estas infusiones hasta la corrección de la acidosis. Solo en 5 casos que representan el 29% de los pacientes se indicó bicarbonato el cual no estaba correctamente justificado como fue en dos de estos pacientes lo que incrementa el riesgo de acidosis paradójica del sistema nervioso central y exacerbación de la hipocalcemia en caso de existir. Por lo que ningún ensayo clínico ha demostrado hasta estos momentos el beneficio de utilizar el

bicarbonato junto con la insulina como primera línea en el tratamiento de la Cetoacidosis. Por lo tanto su uso debe estar completamente justificado.

Como se ha mencionado puede haber complicaciones severas entre ellas destaca el edema cerebral, ya que pone en peligro la vida del paciente. De los 17 expedientes analizados ninguno presento complicaciones durante su hospitalización. La media de días de estancia de nuestros pacientes ingresados fue de 10.0 días. Con una tasa de mortalidad del 0%. En comparación en el 4 – 10 % referido en la literatura.

Solo el 29% ingreso a UCIP, a pesar de lo referido en la bibliografía donde se refiere que todo paciente con diagnóstico de Cetoacidosis diabética necesita ser ingresado a una unidad de cuidados intensivos.

V. CONCLUSIONES

En el presente estudio se encontraron datos clínicos y paraclínicos que no difieren a lo referido en la literatura nacional e internacional.

Específicamente en la unidad hospitalaria donde se realizó la investigación, se cuenta con una incidencia elevada de casos comparada con otras unidades de la Secretaría de Salud del Distrito Federal. Como único factor asociado en todos los pacientes encontramos que las infecciones son el factor desencadenante que lleva a estos pacientes al debut de Diabetes Mellitus. Se observó una mayor relación con cuadros infecciosos de lo consultado.

Los métodos de apoyo diagnóstico utilizados (glucemia capilar, glucemia central, gasometría arterial, glucosa y cuerpos cetónicos en orina) tampoco difirieron de las revisiones científicas.

Los síntomas constantes en todos los pacientes fueron ataque al estado general acompañado de poliuria, polidipsia, náusea, vómito, dolor abdominal, intolerancia a la vía oral y deshidratación. Los signos constantes en todos los pacientes fueron acidosis metabólica hiperclorémica, con aumento del anión gap.

Con respecto al tratamiento se observó evidente disminución del uso de bicarbonato en los últimos 2 años, dándole prioridad al uso de soluciones parenterales e infusión continua de insulina.

No existieron limitantes para el diagnóstico y el manejo médico en dicha unidad, lo que habla de un adecuado manejo de los pacientes.

Se busca reforzar los programas actualmente existentes para la detección temprana, prevención, control y tratamiento de nuestros pacientes, los cuales se basan en estudios internacionales y poblaciones con características diferentes a la nuestra.

VI. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

- 1.- ASENJO, Sylvia., MUZZO B. Santiago., PEREZ, M. Virginia . **"Consenso en el diagnóstico y tratamiento de la diabetes tipo 1 del niño y del adolescente"**, Recomendación de Endocrinología, Sociedad Chilena de Pediatría: Rev Chil Pediatr 2007; vol 78, No (5):p 534-541.
- 2.- American Diabetes Association. **"Diagnosis and Clasification of Diabetes Mellitus"**, Diabetes care. january 2011, vol, 34 supplement 1, pag 564-569.
- 3.- LEVITSKY, Lynne L. SAVAGE, Martin O. TASKER Robert C. **"European Society for Paediatric Endocrinology Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society Consensus Statement on Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents"**. Pediatrics official Journal of the American Academy of pediatric. May 15, 2006, vol 113, p133-140.
- 4.- VEGA ANAYA, G. Cristina, HERNANDEZ LOMELÌ, Adrian, HERNANDEZ MONTIEL, H Luis. **"Mecanismos de lesión inmunitaria en diabetes mellitus tipo 1"** Rev Med Inst Mex SEGURO Soc 2009;vol 47, No 5:p515-522.
- 5.- COOKE, W. David, PLOTNICK, Leslie. **"Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents"**, Pediatrics in Review. Rev December 2008; vol 29; No. 12 ,p 431-436.
- 6.- Kitabchi AE, Wall. **"Diabetic ketoacidosis"**. Med Clin North Am 1995; vol 79: No.9 pag 37- 45.
- 7.- Javor KA, Kotsanos JG, McDonald RC. "Diabetic ketoacidosis charges relative to medical charges of adult patients with type I diabetes". Diabetes Care 1150-1997; vol 20: No. 54 pag 349- 359.
8. - WOLFSDORF, Joseph, GLASER Nicole, SPERLING, Mark A. **"Diabetic Ketoacidosis in infants, Children, and Adolescents"** , A consensus statement from the American Diabetes Association. Diabetes Care, American Diabetes Association, may 2006, vol 29, No. 5 p 1159.
- 9.- VILASEÑOR RUIZ, Alfonso. **"Complicaciones agudas de Diabetes Mellitus. Cetoacidosis diabética. Capítulo 31"**. Endocrinología clínica. Ediitorial manual modero, pag 317 – 322
- 10.- ORLOWSKI, James, CRAMER Cheryl L, FIALLOS Mariano R, **"Diabetic Ketoacidosis in the Pediatric ICU "** Pediatric Intensive Care Elsevier saunders. 2008 vol 55 p 577–587.

- 11.- DUNGER DAVID B. EDGE JULIE A. **"Predicting cerebral edema during diabetic ketoacidosis"** The New England Journal of Medicine January 25, 2008 Vol. 344, No. 4,p 302-304.
12. BRADLEY, Paul. TOBIAS Joseph D. **"Serum Glucose Changes During Insulin Therapy in Pediatric Patients With Diabetic Ketoacidosis"** American Journal of Therapeutics , 2007 vol 14, p 265–269.
- 13.-Fima Lifshitz Obesity, **"Diabetes Mellitus, Insulin Resistance, and Hypoglycemia "**Pediatric Endocrinology Fifth Edition, New York, 2007, Volume1.
- 14.-AMERICAN DIABETES ASSOCIATION "Standards of Medical Care in Diabetes" Diabetes care, january 2006, volume 29, supplement 1, p 4 – 42.
- 15 ROBLES VALDEZ Carlos, **"Diabetes Mellitus tipo 1 en Mèxico. Un gasto catastrófico para las familias"** Acta Pediatr Mex. Julio- Agosto. 2011, vol 32, No. 4, p. 195-198.

VI. ANEXOS

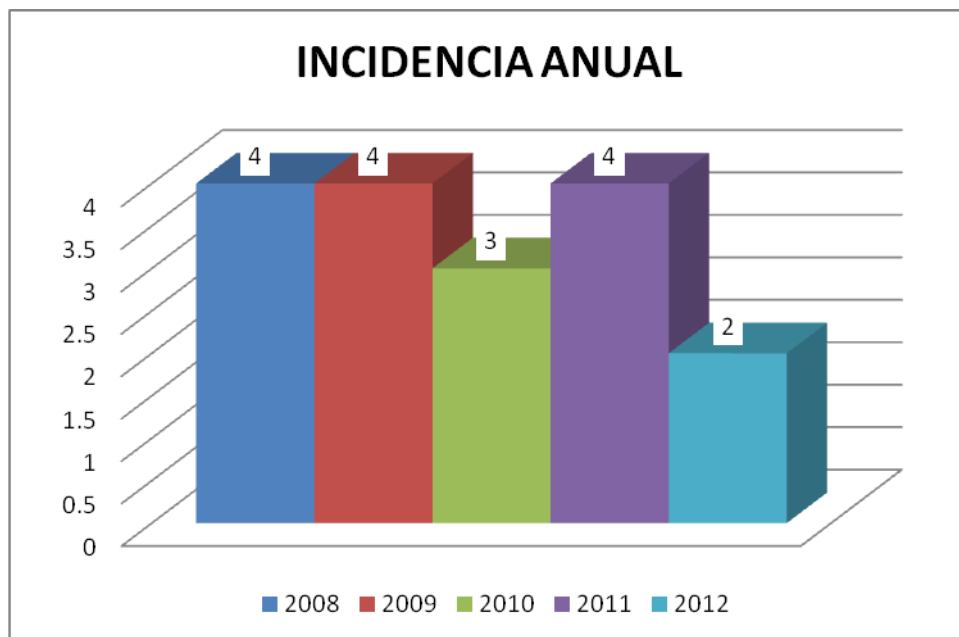


Figura 3.



Figura 4.

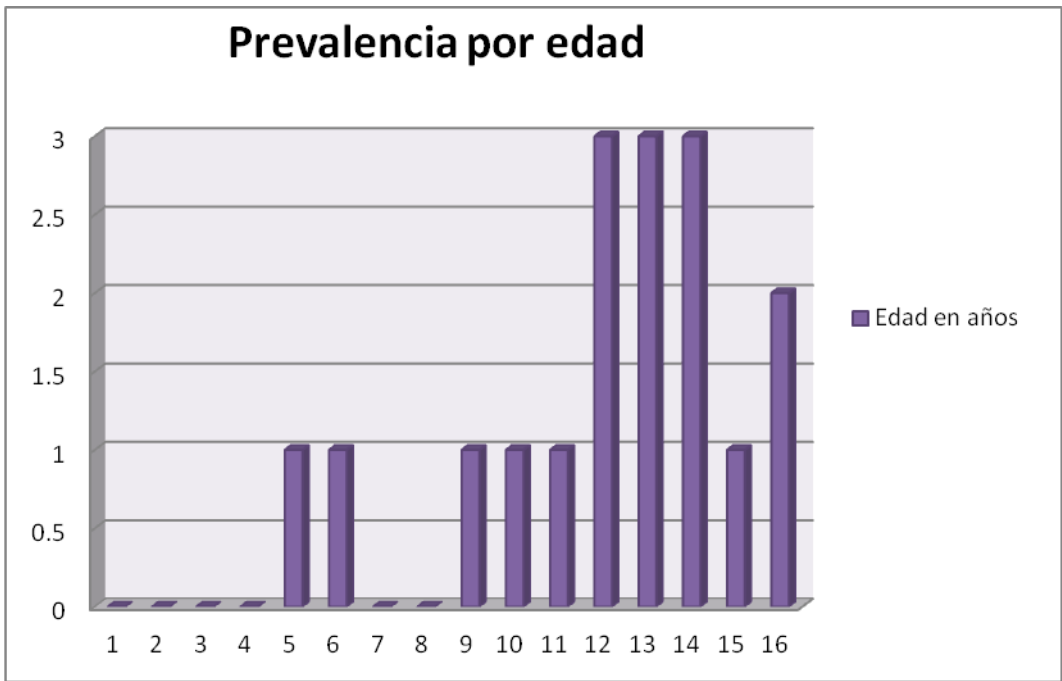


Figura 5.

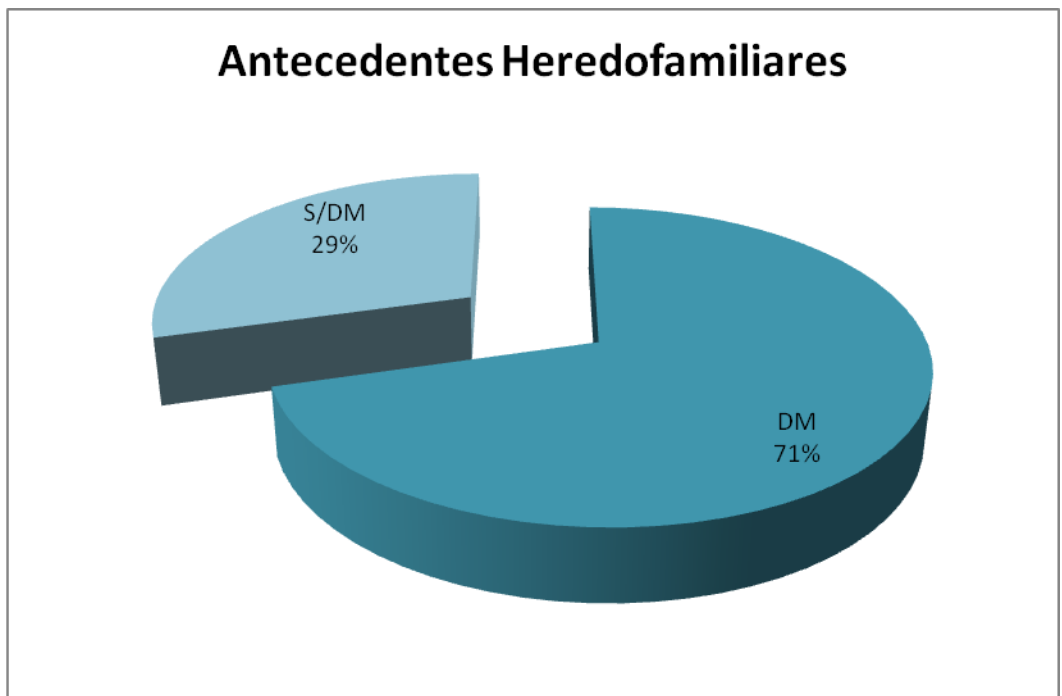


Figura 6.

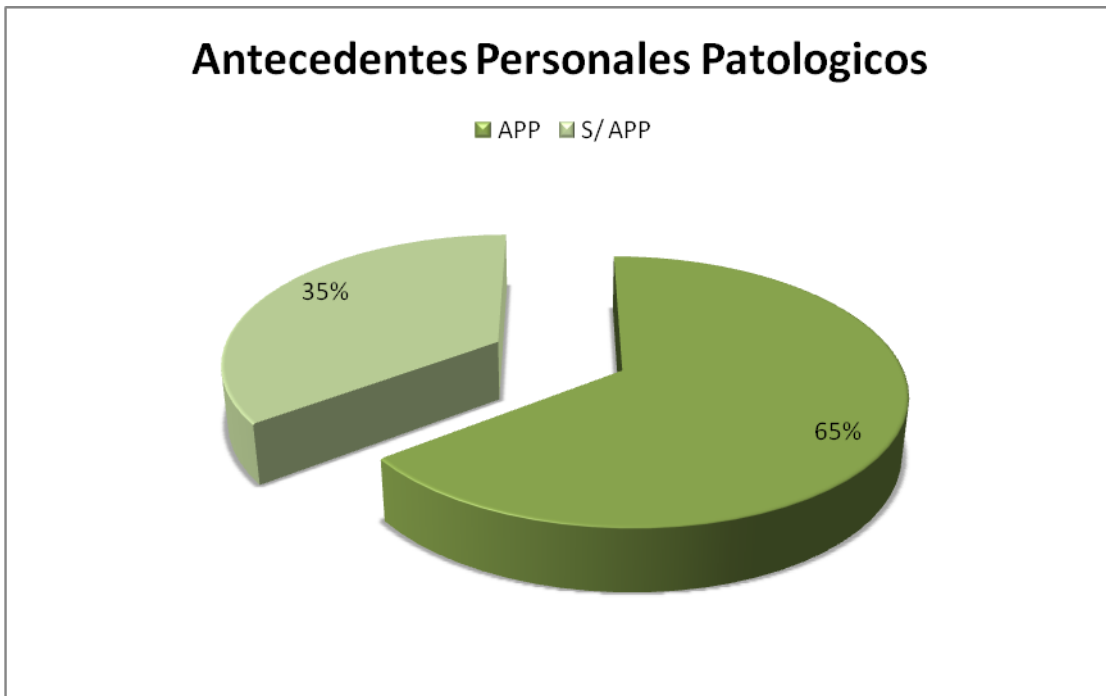


Figura 7.

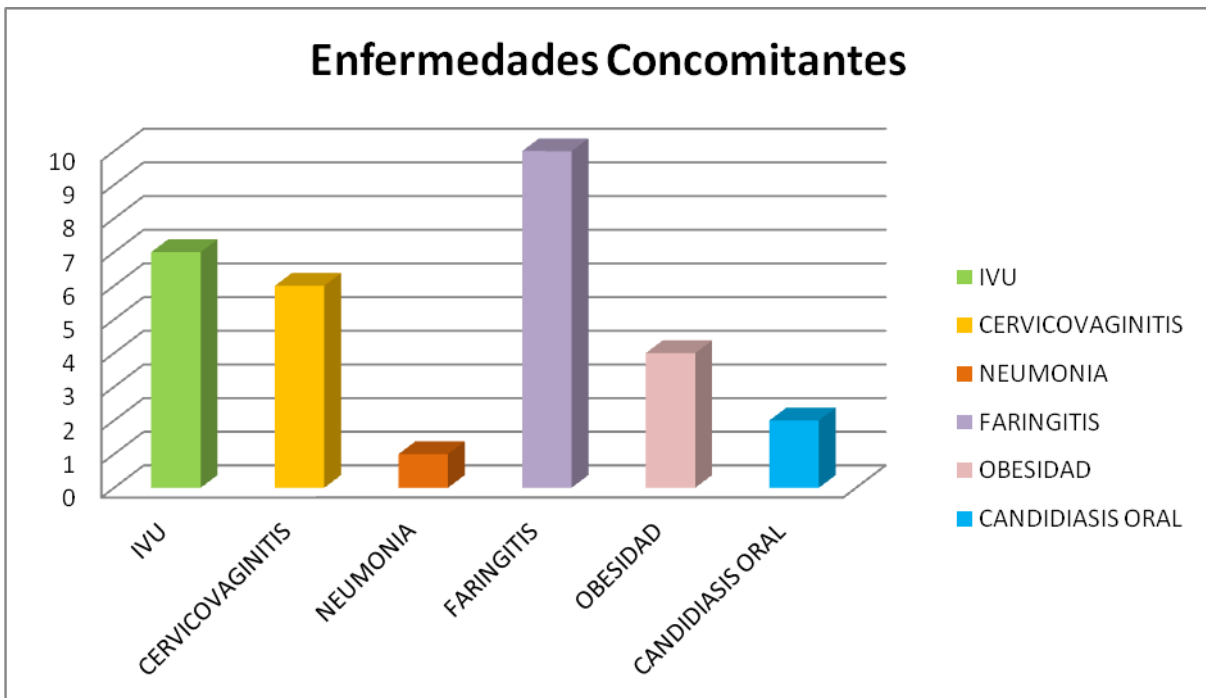


Figura 8.

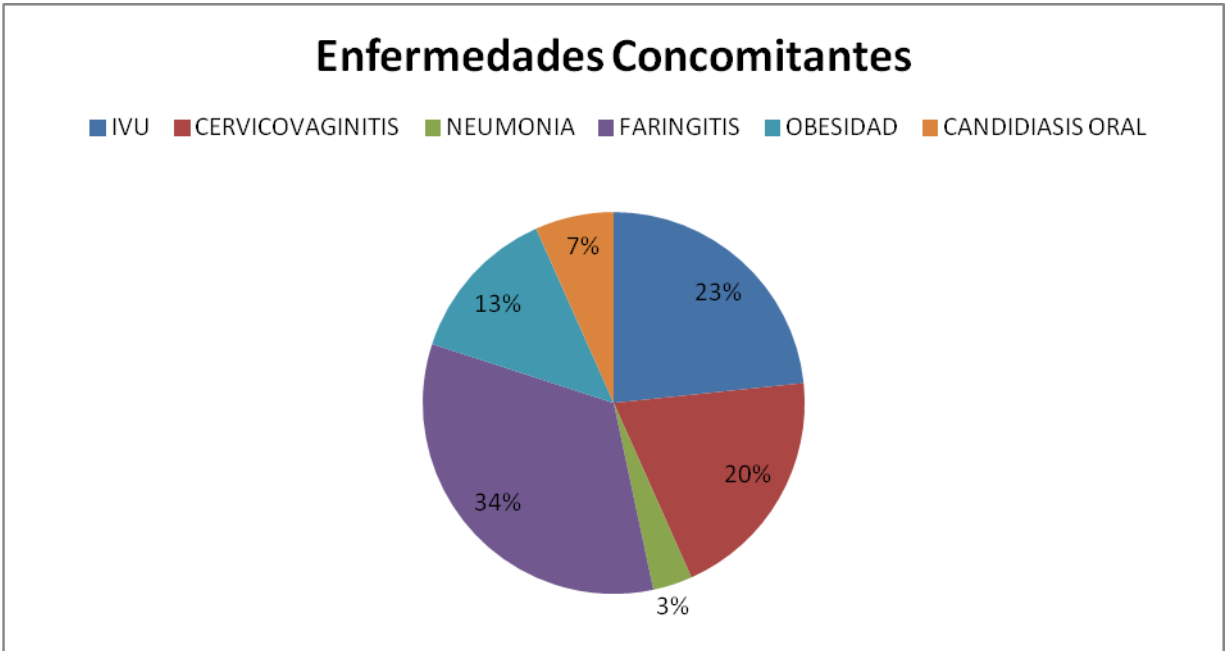


Figura 9..

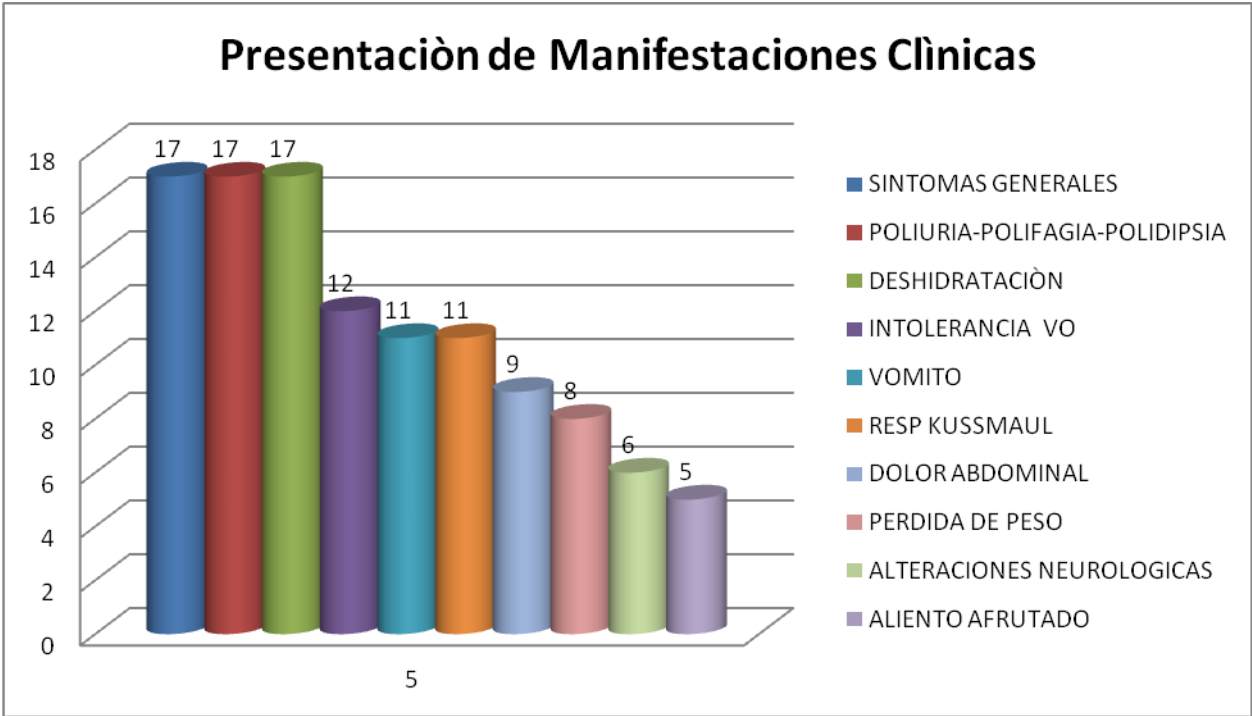


Figura 10

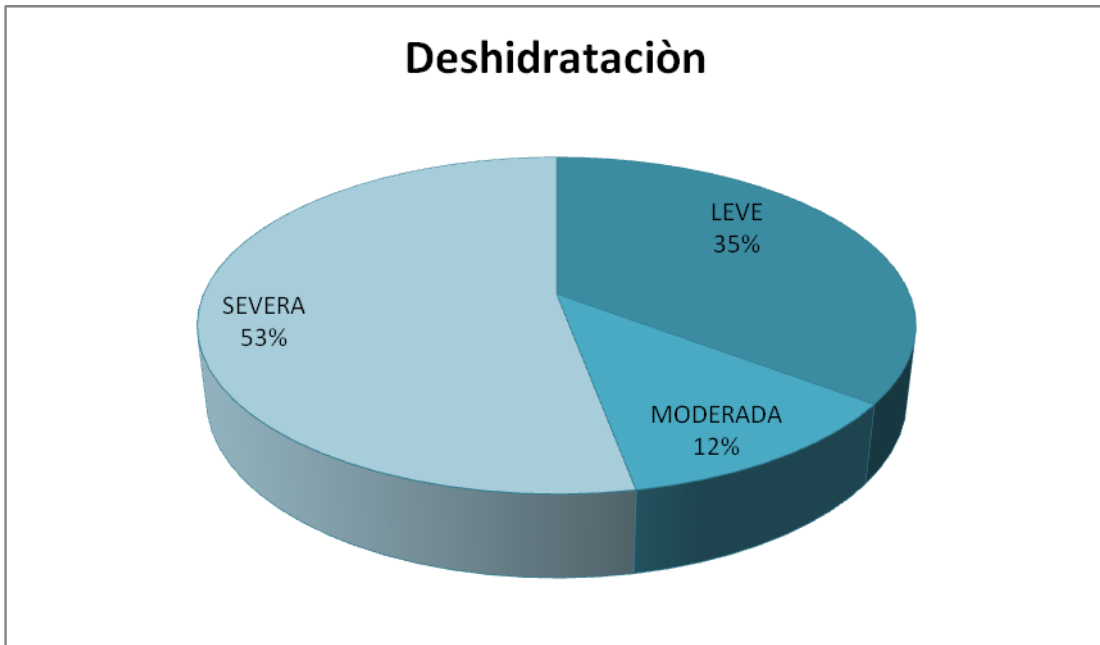


Figura11.

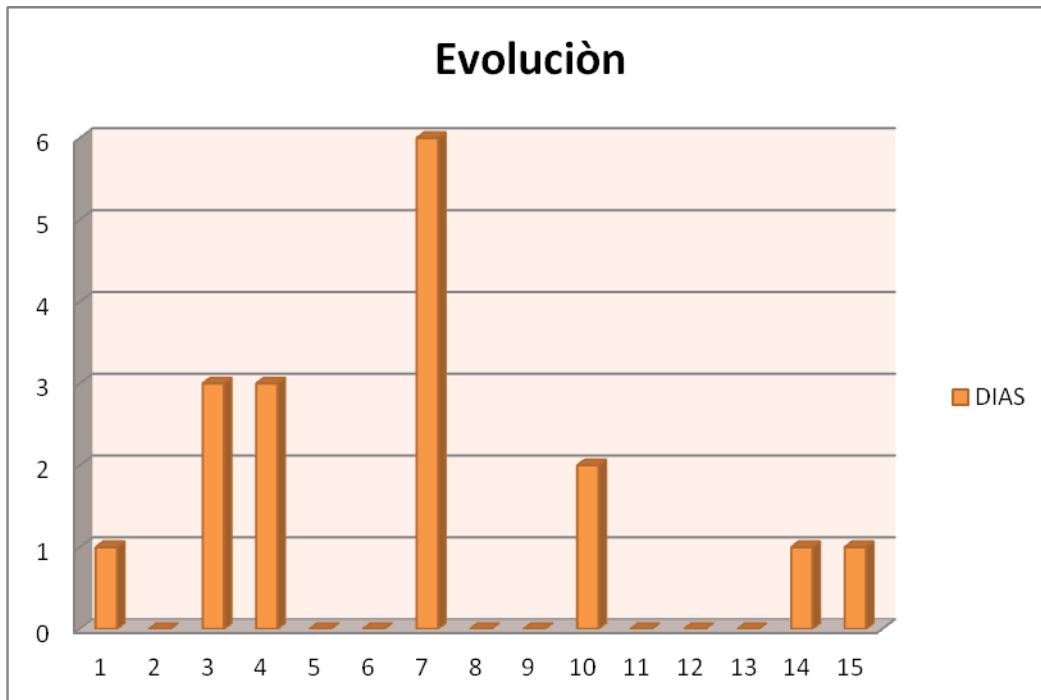


Figura 12.



Figura 13.

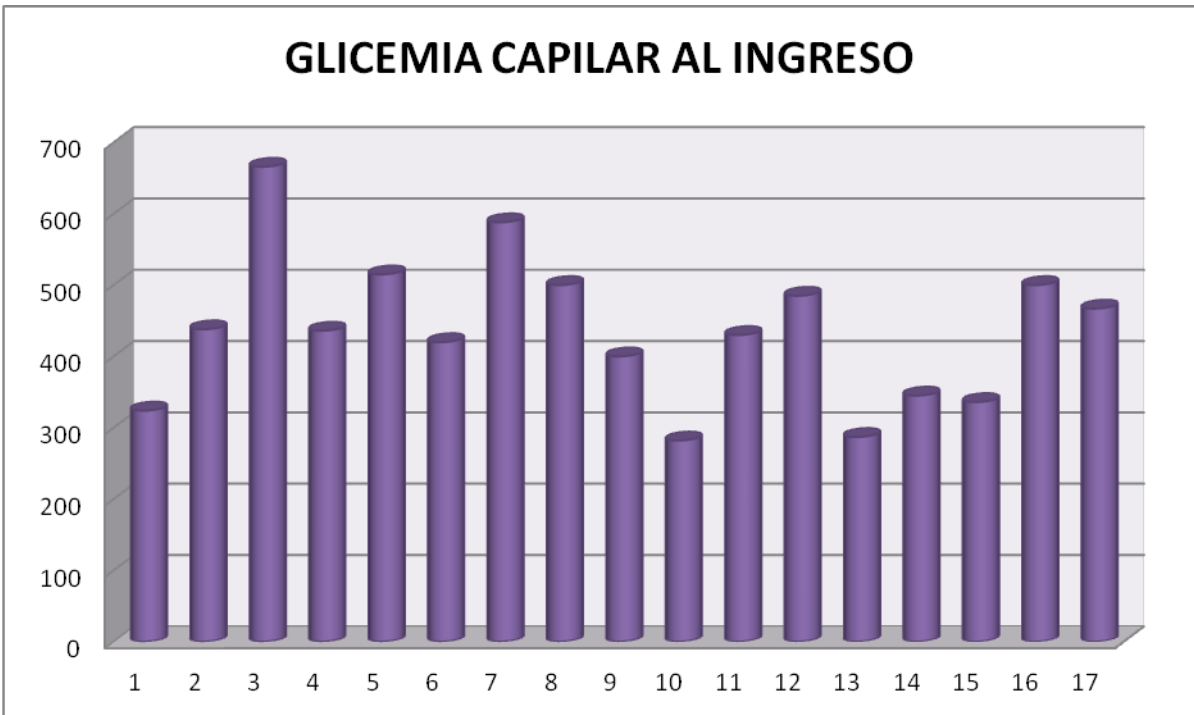


Figura 14.

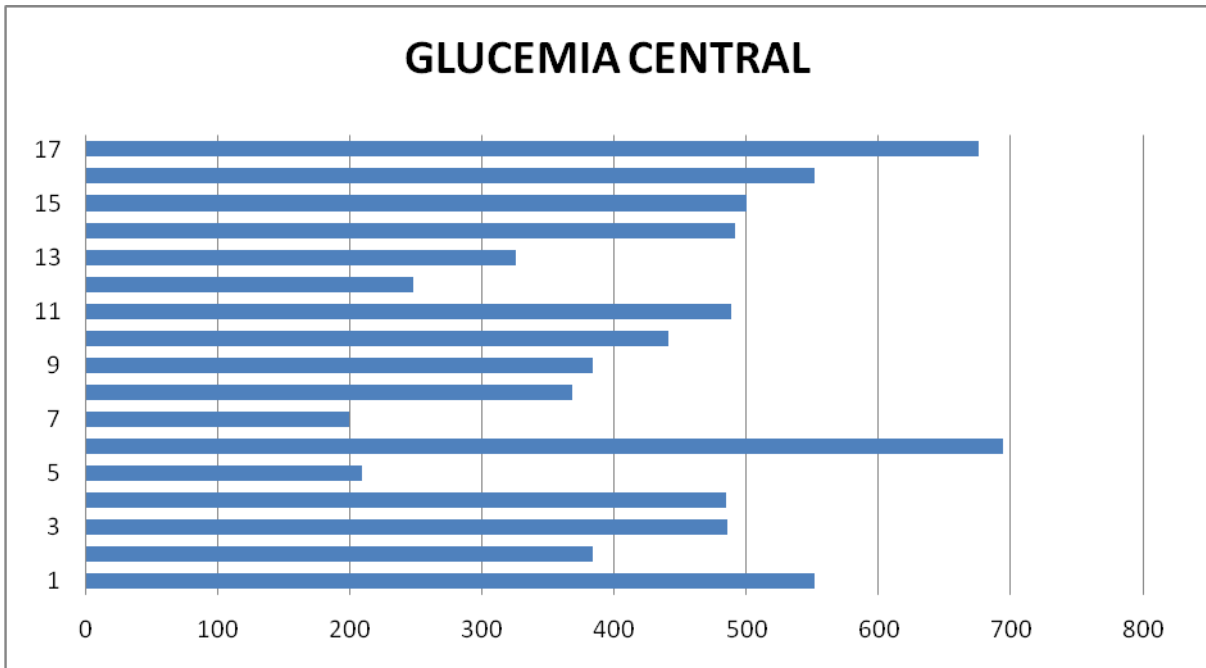


Figura 15.

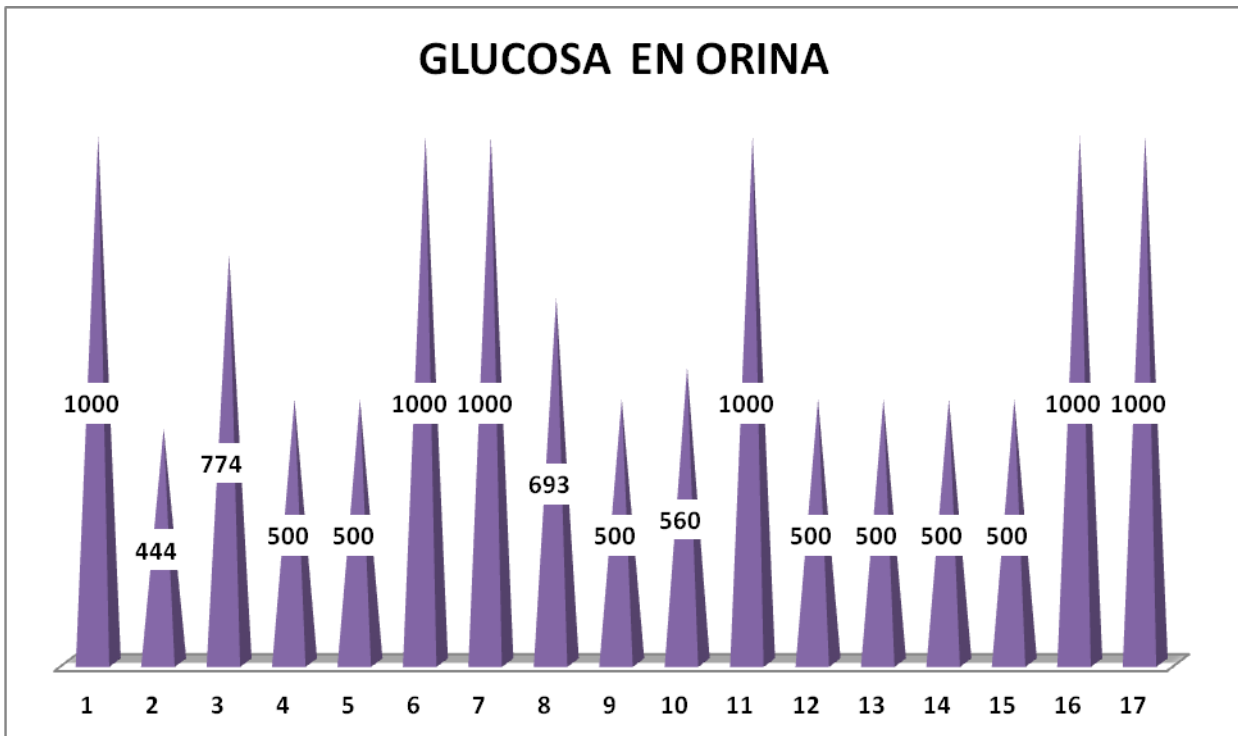


Figura 16.

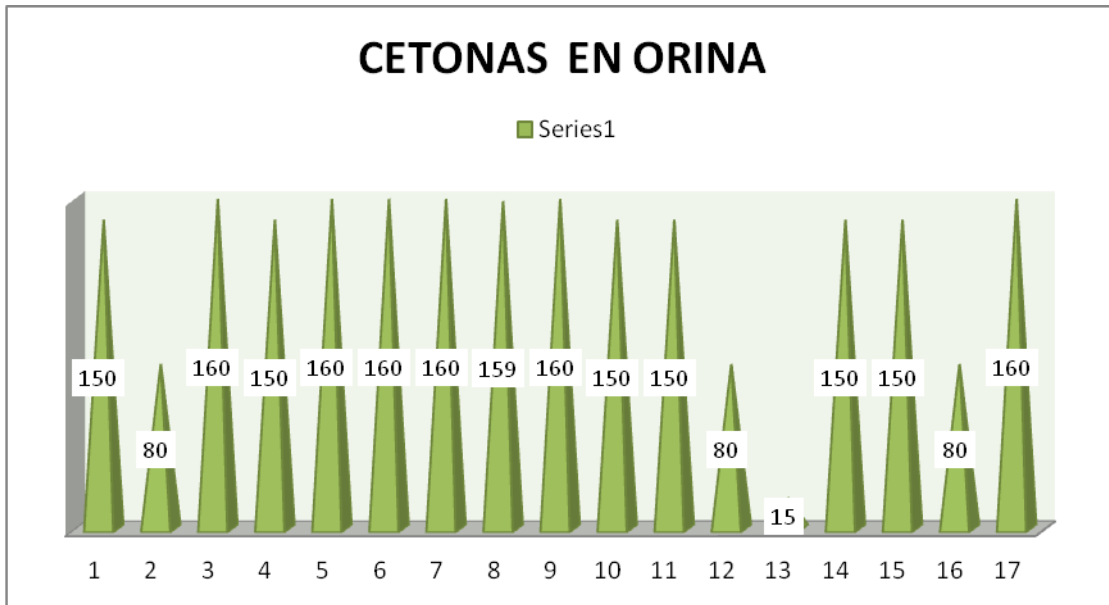


Figura 17.

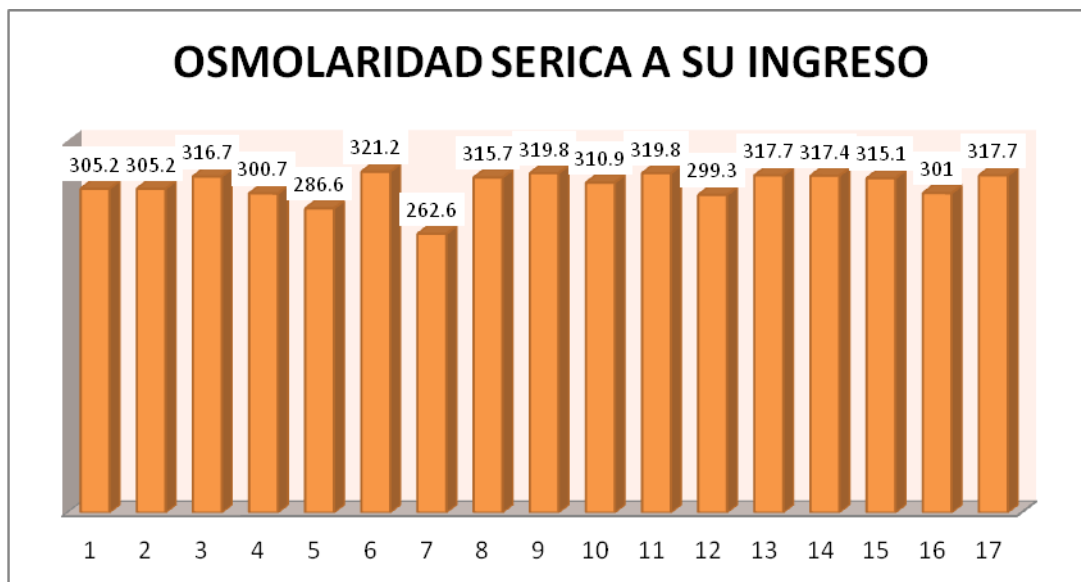


Figura 18.

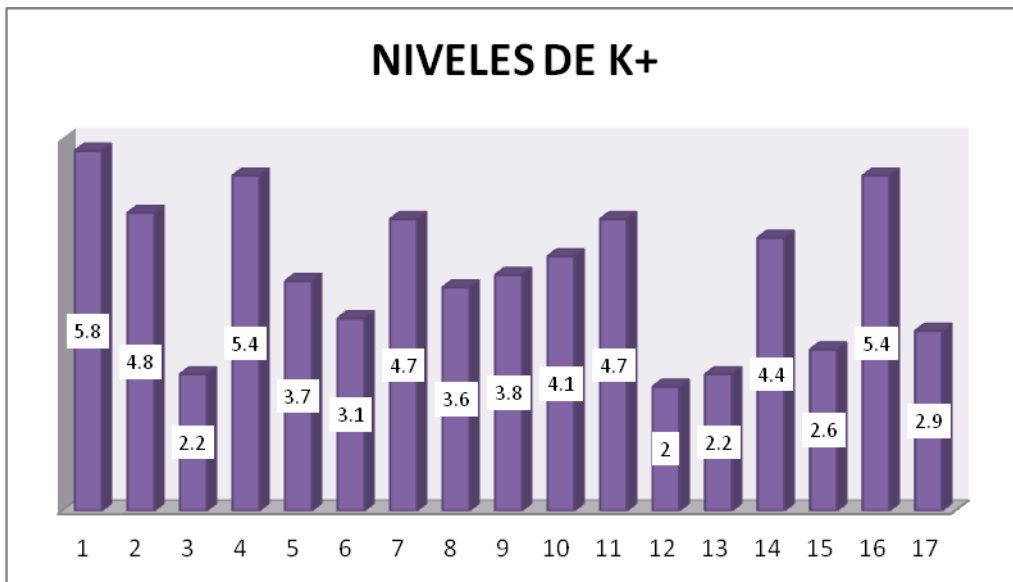


Figura 19.

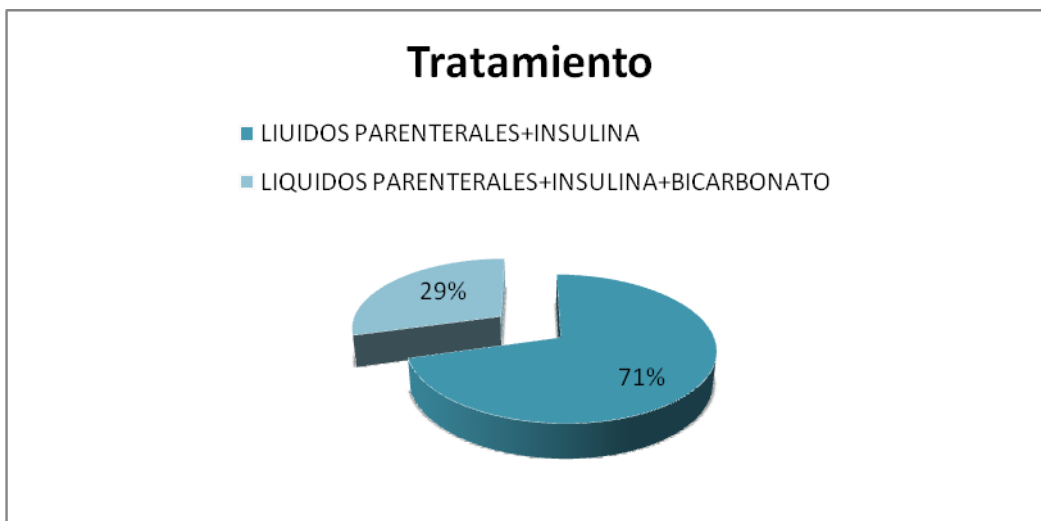


Figura 20.

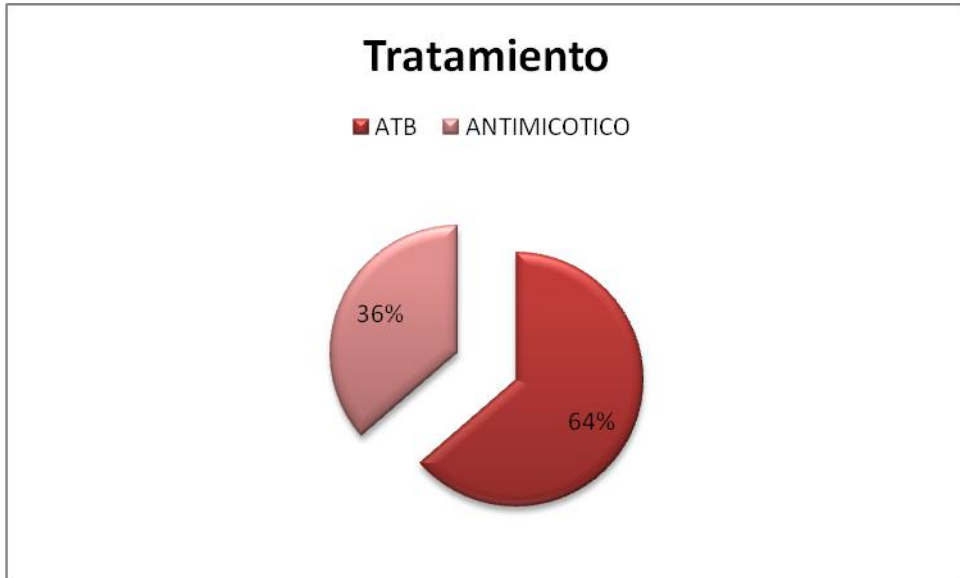


Figura 21.

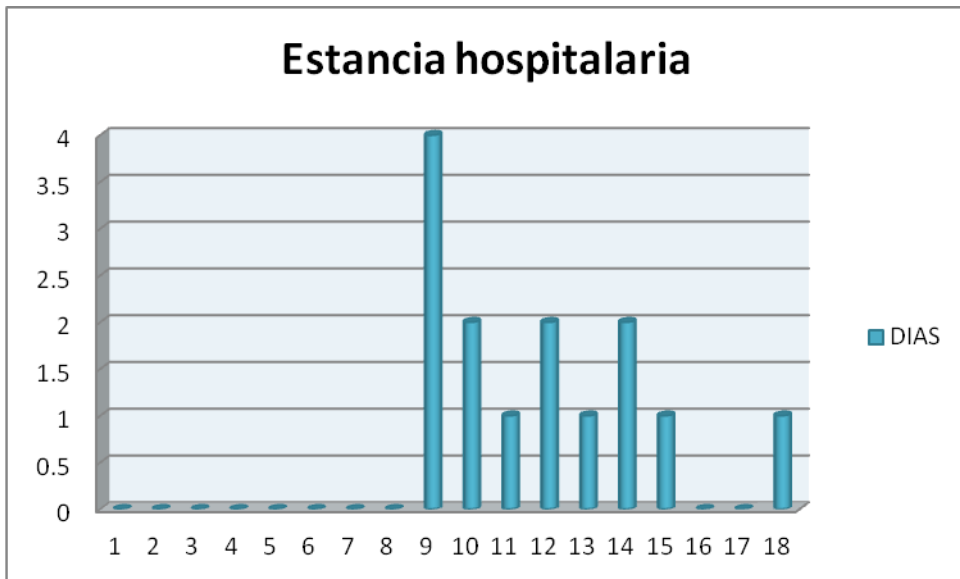


Figura 22.

Estancia Hospitalaria

■ TERAPIA INTENSIVA ■ URGENCIAS/HOSPITALIZACIÒN

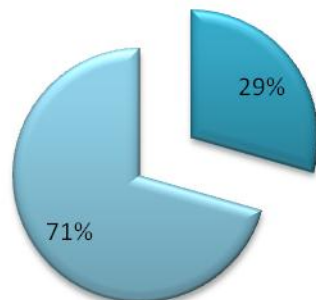


Figura 23.
