

Universidad Católica de Santiago de Guayaquil



Facultad de Ciencias Médicas
Carrera de Medicina

Trabajo de Titulación

Cetoacidosis diabética como complicación de Diabetes Mellitus tipo 1 en niños ingresados en el Hospital Francisco de Ycaza Bustamante entre el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2013

Autor:

Katherine Romero Soriano.

Tutor:

Dr. Francisco Obando.

Año: 2014

TÍTULO

Cetoacidosis diabética como complicación de Diabetes mellitus tipo 1 en niños ingresados en el Hospital Francisco de Ycaza Bustamante, entre el periodo de enero de 2008 a diciembre de 2013.

AUTOR

Katherine Romero Soriano

RESUMEN

Introducción: La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación frecuente de la diabetes y en la infancia comprende el riesgo de alteraciones metabólicas severas.

Objetivo: Establecer el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes con cetoacidosis diabética (CAD).

Materiales y Método: Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de serie de casos analizando los registros clínicos de 38 pacientes ingresados en el Hospital del Niño Francisco De Icaza Bustamante entre enero de 2008 y diciembre de 2013. Los datos fueron analizados utilizando el Programa SPSS 19.

Resultados: Del total de pacientes ingresados el 68% fueron pacientes con diagnóstico previo de Diabetes Mellitus (DM) el género más afectado fue el masculino con el 63.2% de casos. El 71% de pacientes correspondía a niños >5 años, de los cuales el 34.2% eran de 10 años. Las principales manifestaciones clínicas encontradas fueron: vómitos, dolor abdominal y fiebre. La deshidratación y la infección de vías urinarias fueron los principales factores desencadenantes. El diagnóstico de CAD severa fue de 11% según el nivel de pH y la tasa de mortalidad fue del 0% durante el periodo de estudio.

Conclusiones: La CAD es una complicación metabólica poco frecuente en la población infantil, su aparición es mayor en pacientes con diagnóstico previo de DM con predominio en pacientes mayores de 5 años y un pequeño porcentaje de casos comprende CAD severa .

Palabras Clave: Cetoacidosis, Pediatría, Diabetes mellitus.

SUMMARY

Diabetic ketoacidosis is a common complication in patients with Diabetes Mellitus and includes severe metabolic alterations in children.

Objective: Establish the clinical and epidemiological features of the patients with diabetic ketoacidosis.

Design and Methods: Observational, descriptive and retrospective study with a series of 60 patients admitted in the Hospital del Niño Francisco De Icaza Bustamante who underwent with diabetic ketoacidosis between January 2008 and December 2013, data were analyzed using SPSS 19.

Results: From the total of admissions 68% were patients with Diabetes Mellitus (DM), 63.2% of them were men; 71% were older than 5 years from which 34.2% were 10 years old. The main clinical manifestations were: vomit, abdominal pain and fever. Dehydration and urinary tract infections were the main predisposing factors. According to pH 11% of cases were severe ketoacidosis and the mortality rate was 0%.

Conclusions: Diabetic ketoacidosis is an infrequent complication in children, it is more common in patients with a previous diagnosis of DM and the predominant age is > 5 years, a small percentage of patients presented severe ketoacidosis.

Keywords: Ketoacidosis, Pediatrics, Diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de enfermedades metabólicas donde existe un déficit absoluto o relativo de insulina y que se caracteriza por la presencia de hiperglicemia, y que cada vez afecta más a la población infantil. En Estados Unidos se calcula que a los 5 años uno de cada 2500 niños es diabético y a los 18 años uno de cada 300. La edad de inicio de la DM tipo 1 es antes de los 18 años con picos entre 5-9 años y entre los 11-14 años, es muy rara antes del primer año de vida. De manera general, de acuerdo a la OMS en el mundo hay más de 347 millones de personas con diabetes. Más

del 80% de las muertes por diabetes se registran en países de ingresos bajos y en vías de desarrollo como el nuestro. Casi la mitad de esas muertes corresponden a personas menores de 70 años, y un 55% a mujeres. La OMS prevé que las muertes por diabetes se dupliquen hasta el año 2030. ^{1,2,3,6}

Según reportes de la American Diabetes Association 1 de cada 400 niños y adolescentes tiene diabetes, en los niños se asume generalmente que se trata de diabetes tipo 1, sin embargo en las últimas décadas la frecuencia de diabetes tipo 2 va en aumento en la población infantil. A pesar de las variaciones en los patrones epidemiológicos de diabetes, el tipo 1 sigue siendo la más común dentro de los infantes, principalmente en los menores de 10 años, en los que muchas veces el diagnóstico se realiza cuando se presentan complicaciones como cetoacidosis diabética, estado que puede poner en riesgo la vida del niño. ^{2,4}

La Cetoacidosis diabética (CAD) es complicación aguda de esta enfermedad y consiste en una alteración metabólica caracterizada por la triada de hiperglicemia, acidosis y cetonuria, los criterios publicados por la Sociedad para la Diabetes en Niños y Adolescentes comprenden glicemia >11 mmol/L, pH venoso <7.3 o bicarbonato <15 mmol/L, y cetonemia/cetonuria.^{1,4} Existe una amplia variación en los rangos de frecuencia de CAD al diagnóstico de diabetes, se han reportado rangos de 15-70% en Europa y Norteamérica y se presume que va en aumento en países en vías de desarrollo. Los factores asociados a su aparición son: omisión de la insulino terapia, pobre control metabólico, infecciones, episodios previos de CAD, depresión u otros desórdenes psiquiátricos, situaciones familiares especiales o fallo en la bomba de insulina.³ Aunque el riesgo de mortalidad por la CAD en la infancia es inferior al 0,5%, la CAD sigue siendo la causa de muerte relacionada con la diabetes más frecuente en los niños y la mayoría de estas muertes están causadas por edema cerebral (62 al 87%). El edema cerebral ocurre en 0.5 a 1% de casos de CAD pediátrica, complicación con alta tasa de mortalidad (21-24%), en la cual un porcentaje importante (15-26%) de sobrevivientes presentan daño neurológico permanente.^{1,3}

Al desconocer la epidemiología de esta complicación en la población pediátrica de nuestro país, la presente revisión tiene como objetivo determinar que tan común es la aparición de CAD en el niño con DM tipo 1, cuáles son las edades de presentación más comunes, que tan alta la severidad de su presentación y que medidas preventivas podrían llevarse a cabo y que implicancia tiene para futuros estudios.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo de serie de casos analizando los registros clínicos de los pacientes ingresados en el Hospital del Niño Francisco De Ycaza Bustamante, con diagnóstico de cetoacidosis diabética con o sin diagnóstico previo de diabetes mellitus en el periodo comprendido entre enero de 2008 y diciembre de 2013.

Se definió cetoacidosis diabética como la presencia de glicemia $>250\text{mg/dL}$, $\text{pH} <7.3$ o bicarbonato $<15\text{mmol/L}$, y cetonemia/cetonuria.

La muestra estuvo conformada por 38 pacientes ingresados con diagnóstico de cetoacidosis diabética (E10.1) en el Hospital del Niño Francisco De Ycaza Bustamante. Los criterios de inclusión fueron: edad entre 2 y 10 años, de cualquier género, ingreso hospitalario entre el periodo Enero de 2008 y Diciembre de 2013 por cetoacidosis diabética, con exámenes de laboratorio que corroboren el desequilibrio metabólico, con o sin diagnóstico previo de Diabetes mellitus tipo 1. Los criterios de exclusión fueron: edad mayor a 10 años, fecha de ingreso fuera del periodo de estudio y exámenes de laboratorio incompletos.

Los datos para el estudio fueron obtenidos a través de la revisión de historias clínicas en el hospital seleccionado para la investigación, previo a la revisión se firmó un compromiso con la unidad hospitalaria elegida para asegurar la entrega de una copia del trabajo de investigación realizado, la petición además fue revisada por el Comité de Ética. A través de una ficha predefinida se registraron los datos generales, manifestaciones clínicas, datos de laboratorio y de complicaciones, los datos a

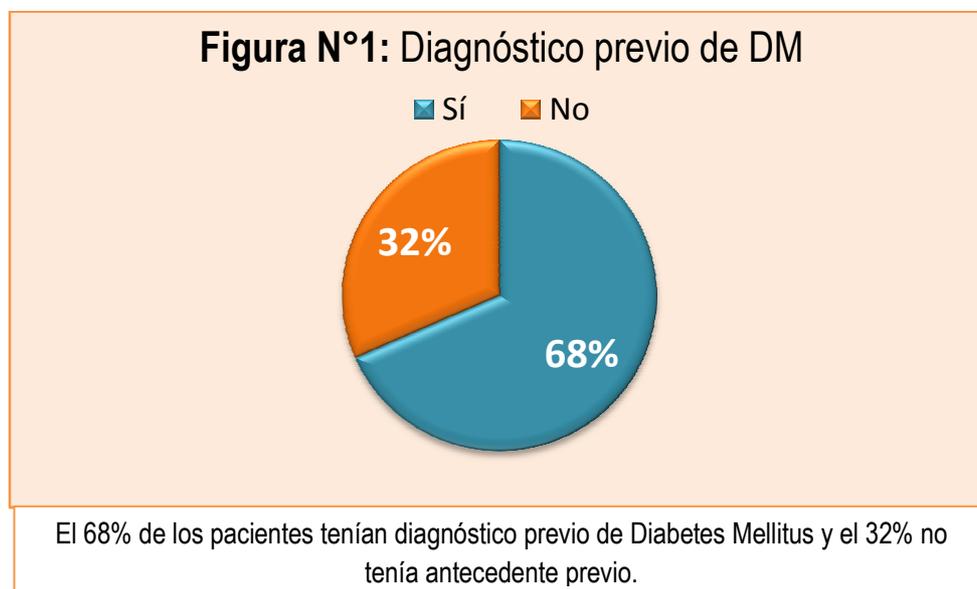
recabar comprendían: edad, género, sector de procedencia, APP o APF de DM, glicemia, valores de gasometría: pH y bicarbonato, sodio, potasio, cloro, diagnósticos asociados, manifestaciones clínicas y complicaciones durante la estancia hospitalaria.

Los resultados fueron analizados utilizando el programa SPSS 19 y se realizaron análisis de frecuencia y porcentaje y medidas de tendencia central.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron 38 pacientes ingresados con diagnóstico de cetoacidosis diabética que cumplieran con los criterios de inclusión antes expuestos.

El 68.4% de los pacientes eran pacientes con DM ya diagnosticada, el resto 31.6% fueron debutantes. (Figura N°1). Existen diferencias de afectación por género, siendo el 63.2% masculino y el 36.8% femenino (Figura N°2). La edad promedio de ingreso fueron 7 años, el 71% correspondía a pacientes >5 años, de los cuales el 34.2% eran de 10 años.(Tabla N°1).



Las principales manifestaciones clínicas encontradas fueron: vómitos (63%) dolor abdominal (53%) y fiebre (24%). (Tabla N°2). Dentro de los diagnósticos asociados encontramos que el 45% de pacientes no tenía asociación, en los casos opuestos tenemos: la deshidratación moderada y las infecciones de

vías urinarias como los principales factores asociados a la CAD (18% y 15% respectivamente) siendo las infecciones respiratorias agudas las menos frecuentes (11% en total de casos).

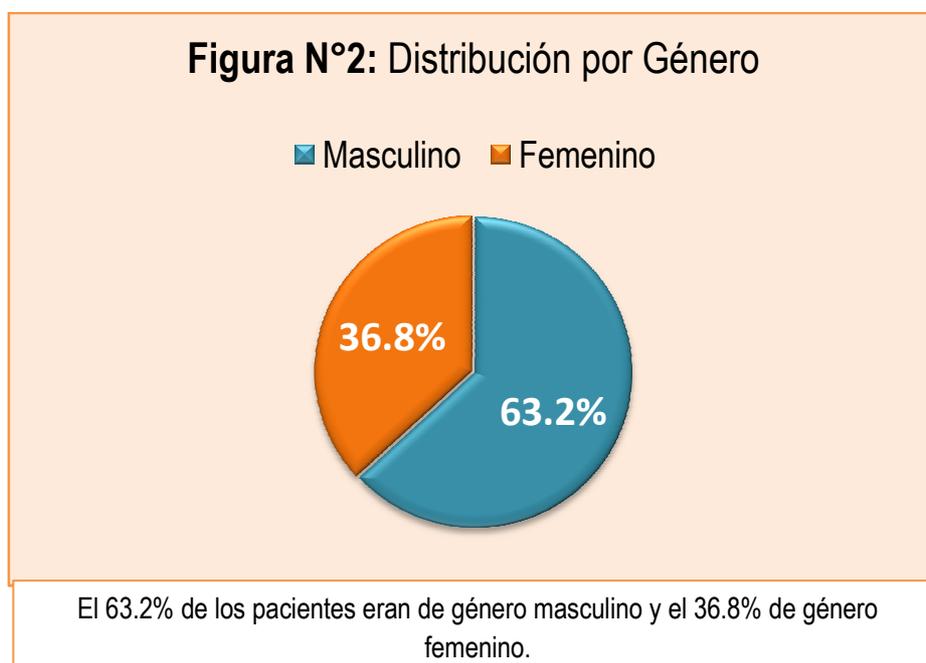


Tabla N°1
Porcentajes por Edades

Edad (años)	Frecuencia (Número de pacientes)	Porcentaje	Porcentaje acumulado
2	2	5.3%	5.3%
3	1	2.6%	7.9%
4	1	2.6%	10.5%
5	7	18.4%	28.9%
6	3	7.9%	36.8%
7	4	10.5%	47.4%
8	3	7.9%	55.3%
9	4	10.5%	65.8%
10	13	34.2%	100.0%
Total	38	100.0%	
Media		7.42	
Mediana		8.00	
Moda		10.00	

La distribución porcentual de la edad de los pacientes fue la siguiente: 2 años 5.3%, 3 años 2.6%, 4 años 2.6%, 5 años 18.4%, 6 años 7.9%, 7 años 10.5%, 8 años 7.9%, 9 años 10.5% y 10 años 34.2%. Se realizaron medidas de tendencia central, cuyos resultados fueron: Media 7.42, Mediana 8.00 y Moda 10.

Tabla N°2
Manifestaciones Clínicas

	Frecuencia	Porcentaje
Vómitos	24	63%
Dolor abdominal	20	53%
Fiebre	9	24%
Dificultad respiratoria	6	16%
Polidipsia	5	13%
Taquipnea	5	13%
Poliuria	4	11%
Pérdida de peso	1	3%
Otras	2	5%

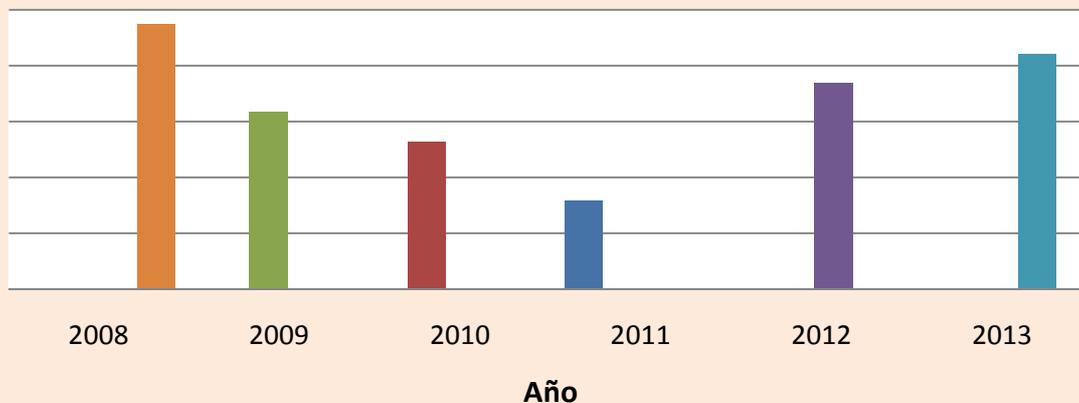
Las principales manifestaciones clínicas encontradas en el estudio fueron: vómitos 24 (63%), dolor abdominal 20 (53%) y fiebre 9(24%).

En cuanto a los valores de laboratorio, el promedio de glicemia de ingreso fue de 400.7, el promedio del pH fue de 7,22 y el promedio del bicarbonato fue de 10,7.

Las complicaciones reportadas comprendieron: hiperkalemia (2.3%) e hipercloremia (27.9%), el 55.8% de los pacientes no presentó complicaciones.

La frecuencia de ingresos anuales presentó una disminución desde el año inicial del estudio, sin embargo en los dos últimos años se ha incrementado el número de pacientes con diagnóstico de cetoacidosis diabética (Figura N°3).

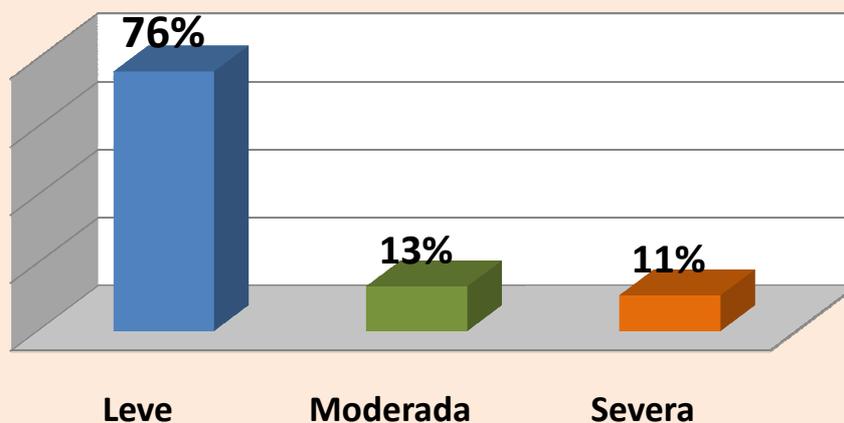
Figura N°3: Frecuencia anual de casos



Del 2008 al 2011 la cantidad de pacientes ingresados con CAD disminuyó, pero en los dos últimos años se incrementó.

Respecto a la severidad del cuadro de CAD, tenemos que el 76% de pacientes presentó un cuadro leve de acuerdo a los valores de pH en la gasometría, 13% de los pacientes presentó un cuadro moderado y 11% de los mismos un cuadro severo (Figura N°4); la tasa de mortalidad durante el periodo elegido para el estudio fue de 0%.

Figura N°4: Severidad de Cetoacidosis Diabética



El 76% de los casos ingresados fueron cuadros leves de CAD, el 13% cuadros moderados y solo el 11% casos graves.

DISCUSIÓN

Según los datos obtenidos en el estudio la CAD es una complicación metabólica poco frecuente en la población infantil, sin embargo su aparición parece ir en aumento de acuerdo al número de casos reportados en los últimos 2 años. En nuestra población su aparición es más frecuente en pacientes con diagnóstico previo de DM ya que fueron pocos los casos de pacientes debutantes al ingreso (32%), lo que probablemente se debe a desórdenes en el tratamiento y controles que requiere un paciente diabético, lo que va de la mano con el hecho de que el estudio se realizó en un hospital público donde los pacientes atendidos son de escasos recursos con difícil acceso a cuidados médicos.

El género masculino parece ser el más afectado por esta patología (63.2% de casos) y la edad promedio de presentación en nuestra población fueron los 7 años con una frecuencia mayor a los 10 años, lo que difiere con la literatura ya que de acuerdo a la ADA (American Diabetes Association) y la ISPAD (International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes) su presentación es más común en niños menores de 5 años siendo los lactantes un grupo importante ^{2,5}, cuya posible explicación reside en que la población elegida no incluyó niños menores de 2 años y el periodo peripuberal está considerado también como un factor de riesgo.

Las principales manifestaciones clínicas fueron: vómitos, dolor abdominal y fiebre, síntomas relacionados con los cuadros de deshidratación e infecciones que estuvieron asociados a la aparición de CAD en nuestros pacientes y descritos por la literatura como los más frecuentes. Es importante mencionar la mayoría de pacientes no presentó causa predisponente de acuerdo a la información obtenida en las fichas médicas, lo que indica que son otros los factores relacionados con la aparición de esta complicación y pone de manifiesto la necesidad de indagar más en las causas no infecciosas de cetoacidosis y así buscar la forma de prevenirlas.

Son pocos los pacientes que desarrollan complicaciones y dentro de este pequeño grupo encontramos los trastornos electrolíticos como hipercloremia e hiperkalemia. En cuanto a la severidad, descrita como

inversamente proporcional a la edad del paciente, la mayoría de casos fueron cuadros leves de cetoacidosis, lo que puede deberse a que mayoría de pacientes estaban por encima de los 5 años y son los grupos de menor edad los más vulnerables por desarrollar complicaciones más rápido y tener menor capacidad para la compensación.² En nuestro estudio no hubo ningún caso de muerte reportado, dato concordante con la ADA que manifiesta que la tasa de mortalidad infantil por CAD es inferior al 0.5%,^{1,2}

Según una revisión sistemática realizada en el 2011 y publicada por el British Medical Journal los factores asociados a la aparición de CAD comprenden: edad menor a 2 años, errores en el tratamiento, depresión o trastornos psiquiátricos en pacientes adolescentes, bajo IMC, acceso limitado a servicios médicos por bajos recursos e infecciones concomitantes en la minoría de casos. También se definieron como factores "protectores" la existencia de un familiar con DM y el mayor nivel educativo en los padres del paciente.⁴ Dichas conclusiones no son del todo extrapolables a nuestra población, ya que a pesar de que las infecciones fueron algunos de los diagnósticos asociados encontrados, la mayoría de los pacientes no tenían causa asociada aparente y la mayoría de ellos tenían antecedentes familiares de DM, factor no aplicable como "protector" en nuestro estudio.

A pesar de tratarse de una patología poco frecuente en la población infantil se recomienda realizar reuniones con pacientes y padres para educarlos sobre la misma, ya que a pesar de su baja tasa de mortalidad sus complicaciones pueden poner en riesgo la vida de los pacientes o dejar secuelas.

El presente trabajo abre el camino para próximos estudios que con un mayor número de casos y estudiando otros grupos etarios permitan ampliar las características epidemiológicas de la cetoacidosis diabética y comparar los distintos protocolos de tratamiento utilizados.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Glaser N. Cetoacidosis diabética pediátrica y estado hiperosmolar hiperglucémico,. *Pediatr Clin N Am* 52 (2005) 1611 – 1635. Disponible en:
<http://www.elsevier.es/sites/default/files/elsevier/pdf/501/1v052n0006a00238.pdf>
- 2.- ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2009 Compendium. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatric Diabetes* 2009; 10 (Suppl. 12): 118–133. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19754623>
- 3.- Wolfsdorf J, Glaser N, Sperling M. *Diabetes Care*. Diabetic Ketoacidosis in Infants, Children, and Adolescents. A consensus statement from the American Diabetes Association., 29 (5) 2006: 1150-1159. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16644656>
- 4.- Usher-Smith JA, Thompson MJ, Sharp SJ, Walter FM. Factors associated with the presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes in children and young adults: a systematic review. *BMJ* 2011;343:d4092. 1-16. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Factors+associated+with+the+presence+of+diabetic+ketoacidosis+at+diagnosis+of+diabetes+in+children+and+young+adults%3A+a+systematic+review.>
- 5.- Larsson H, Vehik K, Bell R, Dabelea D. Reduced Prevalence of Diabetic Ketoacidosis at Diagnosis of Type 1 Diabetes in Young Children Participating in Longitudinal Follow-Up. *Diabetes Care* 2011,34:2347–2352. Disponible en:
<http://care.diabetesjournals.org/content/34/11/2347.full.pdf+html>
- 6.- Aanstoot HJ, Anderson BJ, Daneman D. International Diabetes Federation. The Global Burden of Youth Diabetes: Perspectives and Potential. A Charter Paper. *Pediatric Diabetes* 2007; 8 (8), 1-44. Disponible en:
<http://217.23.49.212/sweetproject/PagelImages/youthchartertextproof.pdf>
- 7.- Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. *Diabetologia*. 2012 Nov;55(11):2878-2894. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22933123>
- 8.- Bui H, To T, Stein R, Fung K, Daneman D. Is diabetic ketoacidosis at disease onset a result of missed diagnosis?. *J Pediatr*. 2010 Mar;156(3):472-477. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19962155>
- 9.- Lansdown AJ, Barton J, Warner J, Williams D, Gregory JW, Harvey JN, et al. Brecon Group. Prevalence of ketoacidosis at diagnosis of childhood onset Type 1 diabetes in Wales from 1991 to 2009 and effect of a publicity campaign. *Diabet Med*. 2012 Dec;29(12):1506-1509. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22413738>

10.- Olak-Białoń B, Deja G, Jarosz-Chobot P, Buczkowska EO. The occurrence and analysis of chosen risk factors of DKA among children with new onset of DMT1. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2007;13(2):85-90. Disponible en:

http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17880813?dopt=Abstract&access_num=17880813&link_type=MED

11.- Fredheim S, Johannesen J, Johansen A, Lyngse L, Rida H, Andersen ML et al; Society for Diabetes in Childhood and Adolescence. Diabetic ketoacidosis at the onset of type 1 diabetes is associated with future HbA1c levels. *Diabetologia.* 2013 May;56(5):995-1003. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23389397>

12.- Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW; DPV Initiative and the German BMBF Competency Network for Diabetes Mellitus. Ketoacidosis at diabetes onset is still frequent in children and adolescents: a multicenter analysis of 14,664 patients from 106 institutions. *Diabetes Care.* 2009 Sep;32(9):1647-1648. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19549730>

13.- Abdul-Rasoul M, Al-Mahdi M, Al-Qattan H, Al-Tarkait N, Alkhoully M, Al-Safi R et al. Ketoacidosis at presentation of type 1 diabetes in children in Kuwait: frequency and clinical characteristics. *Pediatr Diabetes.* 2010 Aug;11(5):351-356. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19821943>

14.- Schober E, Rami B, Waldhoer T; Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children in 1989-2008: a population-based analysis. *Diabetologia.* 2010 Jun;53(6):1057-1061. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20213235>

15.- Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Pettitt DB, Pihoker C, Rodriguez B et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. *Pediatrics.* 2008 May;121(5):1258-1266. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18450868>

16.- Razavi Z. Frequency of ketoacidosis in newly diagnosed type 1 diabetic children. *Oman Med J.* 2010 Apr;25(2):114-117. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22125712>

17.- Xin Y, Yang M, Chen XJ, Tong YJ, Zhang LH. Clinical features at the onset of childhood type 1 diabetes mellitus in Shenyang, China. *J Paediatr Child Health.* 2010 Apr;46(4):171-175. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20546479>

18.- Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, Haller MJ, Silverstein J, Cengiz E, et al; Pediatric Diabetes Consortium. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr.* 2013 Feb;162(2):330-334. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22901739>

- 19.-** Oyarzabal Irigoyen M, García Cuartero B, Barrio Castellanos R, Torres Lacruz M, Gómez Gila AL, González Casado I et al. Ketoacidosis at onset of type 1 diabetes mellitus in pediatric age in Spain and review of the literature. *Pediatr Endocrinol Rev.* 2012 Mar;9(3):669-671. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22523835>
- 20.-** Bowden SA, Duck MM, Hoffman RP. Young children (<5 yr) and adolescents (>12 yr) with type 1 diabetes mellitus have low rate of partial remission: diabetic ketoacidosis is an important risk factor. *Pediatr Diabetes.* 2008 Jun;9(3 Pt 1):197-201. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18547233>
- 21.-** Marigliano M, Morandi A, Maschio M, Costantini S, Contreas G, D'Annunzio G et al. Diabetic ketoacidosis at diagnosis: role of family history and class II HLA genotypes. *Eur J Endocrinol.* 2012 Dec 10;168(1):107-111. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23065995>
- 22.-** Hekkala A, Ilonen J, Knip M, Veijola R; Finnish Paediatric Diabetes Register. Family history of diabetes and distribution of class II HLA genotypes in children with newly diagnosed type 1 diabetes: effect on diabetic ketoacidosis. *Eur J Endocrinol.* 2011 Nov;165(5):813-817. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21890652>
- 23.-** Coll Barrios M, Durán Ventura P y Mejía L. Enfoque práctico de la cetoacidosis diabética en pediatría. *Revista de la Sociedad Colombiana de Pediatría.* Volumen 7 Número 3. Pág. 2-7. Disponible en:
http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_7_vin_3/cetoacidosis.pdf
- 24.-** Vélez Orrego O. Diabetes mellitus tipo 1 en la edad pediátrica: abordaje integral. *Revista de la Sociedad Colombiana de Pediatría.* Volumen 7 Número 3. Pág. 25-36. Disponible en:
http://www.scp.com.co/precop/precop_files/modulo_7_vin_3/dibetes_mullitis.pdf
- 25.-** Rubio-Cabezas O., Argente J., Diabetes mellitus tipo 1 y otras formas de diabetes por deficiencia de insulina. En Cruz-Hernández M., *Tratado de Pediatría.* Barcelona: Editorial Panamericana; 2014. p. 1006-1020.
- 26.-** Dorao Martínez-Romillo P. Cetoacidosis diabética. En Ruza F., *Tratado de Cuidados Intensivos Pediátricos.* Madrid: Ediciones Norma Capitel, 2003 p. 1399-1404.
- 27.-** Rodríguez M. Diabetes Mellitus. Complicaciones agudas. En López Siguero J., García Cuartero B., *Endocrinología Pediátrica.* Barcelona: Editorial Panamericana, 2013 p. 320-327.
- 28.-** Alemzadeh R. y Ali Nelson O., Diabetes mellitus tipo 1 (mediada por el sistema inmune). En Nelson *Tratado de Pediatría.* Elsevier España 2012 p. 4503-4521.