



Boletín Médico del Hospital Infantil de México

www.elsevier.es/bmhim



ARTÍCULO DE INVESTIGACIÓN

Cetoacidosis diabética en niños: experiencia hospitalaria. Estudio retrospectivo de 15 años



Norberto Gómez Rivera^{a,*}, María Guadalupe García Zárate^a,
Ignacio Fonseca Chon^b, Cesar Omar Gómez Figueroa^c, Isaac Albéniz Gómez Jiménez^a
y Luis Villalobos García^a

^a Servicio de Urgencias, Hospital Infantil del Estado de Sonora, Sonora, México

^b Universidad de Sonora, Sonora, México

^c Universidad Durango Santander, Sonora, México

Recibido el 13 de agosto de 2015; aceptado el 13 de septiembre de 2015

Disponible en Internet el 18 de octubre de 2015

PALABRAS CLAVE

Cetoacidosis
diabética;
Tratamiento
hidroelectrolítico;
Ácido-base;
Acidosis

Resumen

Introducción: La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones más graves de la diabetes mellitus (DM). El objetivo de este trabajo fue destacar la importancia clínica y de laboratorio en el tratamiento de pacientes con CAD, atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES) durante un periodo de 15 años.

Métodos: Se revisaron en forma retrospectiva 140 pacientes con episodios de CAD para informar el seguimiento clínico, de laboratorio y mortalidad con el Protocolo HIES.

Resultados: La mortalidad fue de 0%, y mediante estadística descriptiva se observaron mínimas complicaciones hidroelectrolíticas sin secuelas neurológicas en tres pacientes con edema cerebral.

Conclusiones: El Protocolo HIES es práctico y efectivo para el tratamiento hidroelectrolítico y ácido-base de la CAD con un mínimo de complicaciones.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Diabetic ketoacidosis;
Hydroelectrolytic
treatment;
Acid-base;
Acidosis

Diabetic ketoacidosis in children: hospital experience. A 15-year retrospective study

Abstract

Background: Diabetic ketoacidosis (DKA) is one of the major complications of diabetes mellitus (DM). The objective of this report was to highlight the clinical and laboratory importance in the treatment of patients with DKA during a 15-year period treated at the Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: gomez_rivera@yahoo.com.mx (N. Gómez Rivera).

Methods: We retrospectively reviewed 140 patients with episodes of DKA to report clinical and laboratory features, mortality, and treatment with HIES protocol.

Results: Mortality was 0%. Using descriptive statistics we observed minimal complications without neurologic sequelae in three patients with cerebral edema.

Conclusions: The HIES protocol is a practical and effective electrolyte and acid-base treatment for DKA.

© 2015 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

1. Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) es una de las complicaciones más graves de la diabetes mellitus (DM). Se presenta con mayor frecuencia en la DM tipo 1, que es la principal causa aguda de morbilidad y mortalidad¹ como resultado de la insuficiente secreción relativa o absoluta de insulina.

Existen diversas guías para el abordaje y tratamiento de la CAD, como las publicadas por J. I. Wolfsdorf², donde se propone un protocolo sistematizado para la rehidratación en 48 h y se menciona una mortalidad del 0.15-0.30%. Otros estudios reportan una letalidad del 4-18.2%³. El Protocolo HIES recomienda la rehidratación en 24 h y contempla, dentro de la rehidratación, las pérdidas adicionales de la uresis osmótica y las pérdidas insensibles en la respiración de Kussmaul en las primeras 8 h. La mortalidad reportada es de cero. El presente estudio es un estudio transversal de 140 niños tratados con una guía terapéutica (Protocolo HIES, actualmente vigente) durante un periodo de 15 años (tabla 1)⁴. El objetivo de este trabajo fue describir los

aspectos clínicos y los hallazgos de laboratorio, así como los resultados en la mortalidad y morbilidad durante el manejo de la CAD de pacientes atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

2. Métodos

Se analizaron, en forma retrospectiva, los registros clínicos de los menores de 1 a 18 años de edad que ingresaron al servicio de urgencias con diagnóstico de CAD durante el periodo del 2000 al 2014. Se definió como CAD la presencia de hiperglucemia ≥ 300 mg/dl, acidosis metabólica pH < 7.3 , $\text{HCO}_3^- < 15$ y cetonemia con cetonuria > 3 mmol/l³. De 210 casos, se seleccionaron 140 que cumplieron con los criterios para CAD. Estos fueron tratados con la guía permanente Protocolo HIES para el abordaje y tratamiento de la CAD (establecida desde el 2000)⁴. La cetoacidosis se clasificó por gasometría arterial según la gravedad de la acidosis: leve (pH 7.30 a 7.25), moderada (pH 7.25 a 7.1) y severa (pH < 7.1). El grado de deshidratación fue evaluado según la estimación del porcentaje de agua corporal perdida: 5%, 7% y 10%, respectivamente⁵. El resto de las variables continuas, edad, sexo, biometría hemática, electrolitos séricos, glucemia, estancia hospitalaria, nivel socioeconómico, antecedentes familiares, valores del pH y factor precipitante, se analizaron empleando estadística descriptiva.

Para estudiar la correlación entre el tiempo (en años) con los conocidos y debutantes detectados en el HIES, la proporción de conocidos se representó con la razón entre los casos conocidos y el ingreso anual al servicio de urgencias. Así mismo, la proporción de debutantes se representó con la razón entre los casos debutantes y el ingreso anual. Los casos expresados en términos de razones se estudiaron utilizando el análisis de regresión para corroborar la posible presencia de tendencias lineales o cuadráticas de los mismos, calculando el valor de p para cada modelo y el coeficiente de determinación ajustado para estudiar la correlación. Los datos fueron analizados con el software estadístico JMP/SAS 11.0PRO®.

3. Resultados

De los 140 niños, 73 fueron de sexo femenino (52%) y 67 de sexo masculino (48%). La edad fue de 8.4 ± 4.3 años con una máxima de 17 años y una mínima de 1 año. La glucemia fue de 529.3 ± 139.5 mg/dl, leucocitos de $12,505 \pm 5,509 \times 10^3/\mu\text{l}$, con predominio de segmentados

Tabla 1 Protocolo HIES. Abordaje y tratamiento para cetoacidosis diabética

Primeras 8 h

1. Choque; Hartmann o solución fisiológica al 0.9%: 600-900 ml/m²SC
Insulina a infusión (0.1 U/kg/h), simultáneamente con la rehidratación
2. Un tercio de líquidos de mantenimiento: 1,500-1,800 ml/m²SC/día
 - 2.1. Más la mitad del déficit (restando las cargas de inicio)
 - 2.2. Más las pérdidas adicionales actuales:
 - Diuresis osmótica: reponiendo por arriba de 90 ml/m²SC/hora
 - Pérdidas insensibles (respiratoria): 40% de los líquidos de mantenimiento

Siguientes 16 horas

3. Dos tercios de los líquidos de mantenimiento
 - 3.1. La siguiente mitad del déficit
4. Tipo de soluciones:
 - Na sérico < 150 mEq/l: solución salina al 0.9%
 - Na sérico > 150 mEq/l: solución salina al 0.45%
 - K: al presentar uresis (40-70 mEq/l)
5. Salina al 0.9% con glucosada al 5% al llegar glucemia (250-300 mg/dl)

Fuente: Gómez-Rivera N y colaboradores⁴.

Tabla 2 Características clínicas y de laboratorio (N = 140)

Factor	Promedio	DE	Máx	Med	Min
Edad (años)	8.4	4.3	17	8	1
Glucemia (mg/dl)	529.3	139.5	689	543	218
Leucocitos ($\times 10^3 / \mu\text{l}$)	12,505	5,509	19,500	14,456	1,339
Neutrófilos (%)	73.1	11.1	90	75	40
NaHCO_3 (mmol/l)	4.7	2.3	14	4	2.2
Na sérico (mEq/l)	134.2	5.0	159	134	125
K sérico (mEq/l)	4.6	1.1	6.5	4.6	2.4
Fosfato sérico (mg/dl)	3.5	1.9	4.8	3	2.9
Cl sérico (mEq/l)	103.5	7.6	123	104	80
Estancia hospitalaria (días)	3.6	1.6	15	3	2
Días de evolución	2.8	2.2	15	2	1

DE: desviación estándar. Fuente: Archivo clínico y bioestadística. HIES.

(73.1%). El bicarbonato de sodio (NaHCO_3) fue de 4.7 ± 2.3 mmol/l, sodio sérico (Na) 134.2 ± 5 mEq/l, potasio sérico (K) 4.6 ± 1.1 mEq/l, fosfato sérico 3.5 ± 1.9 mg/dl, cloro sérico (Cl) 103.5 ± 7.6 mEq/l. La estancia hospitalaria fue de 3.6 ± 1.6 días. Los días de evolución de las manifestaciones clínicas de la CAD previo a la hospitalización (dolor abdominal, náusea, vómito, poliuria, polidipsia, fatiga, dificultad respiratoria) de 2.8 ± 2.2 días, con una máxima de 15 días y una mínima de 1 día (tabla 2).

En lo que respecta al nivel socioeconómico y antecedentes familiares, las proporciones fueron significativas. La severidad de los casos se distribuyó de la siguiente manera: leve en 40 (29%), moderado en 61 (43%) y severo en 39 casos (28%). Los factores precipitantes fueron las infecciones, con 57 (41%); la omisión de la aplicación de insulina en 46 casos (33%); y la trasgresión dietética, en 37 casos (26%). Los pacientes diabéticos conocidos fueron 49 casos (35%) y debutantes, 91 casos (65%) (tabla 3). La proporción de ingreso de casos conocidos de DM con CAD se mantuvo relativamente estable durante estos 15 años. No así la proporción de casos debutantes de CAD, que ha incrementado a partir del 2008 y hasta el 2015 (fig. 1).

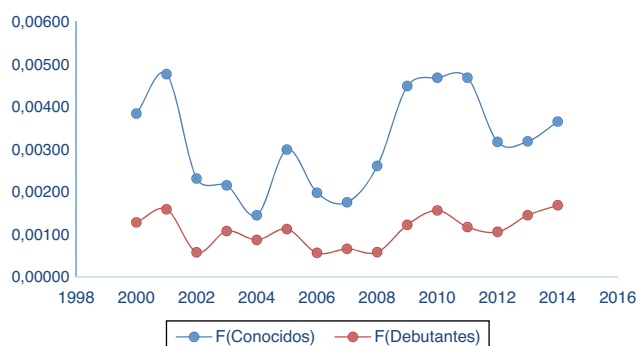
Las complicaciones clínicas e hidroelectrolíticas al ingreso y durante la rehidratación se presentaron en total en 41 casos (29%): hipokalemia en 13 (9%), hiperkalemia en 4 (3%), acidosis hiperclorémica en 4 (3%), hiponatremia

Tabla 3 Factores socioeconómicos y antecedentes familiares (N = 140)

Clasificación	Casos	%
<i>Nivel socio económico</i>		
Bajo	101	72
Medio	37	26
Alto	2	1
<i>Antecedentes familiares</i>		
DM1	8	6
DM2	81	58
No	51	36
<i>Valores de pH</i>		
Leve	40	29
Moderado	61	43
Severo	39	28
<i>Factor precipitante</i>		
Infección	57	41
Omisión	46	33
Trasgresión dietética	37	26
<i>Debutantes</i>		
No	49	35
Sí	91	65

Fuente: Archivo clínico y bioestadística. HIES.

Comportamiento de CAD durante el tiempo del estudio

**Figura 1** Pacientes debutantes por año.

CAD: cetoacidosis diabética.

Fuente: Archivo clínico y bioestadística. HIES

en 5 (4%) e hipernatremia en 4 (3%). Se presentó edema agudo de pulmón en 4 casos (3%), acidosis metabólica refractaria en 4 casos (3%) y edema cerebral en 3 (2%) (tabla 4). La mortalidad fue del 0%.

4. Discusión

Existen, en la actualidad, diversos protocolos donde se concuerda con otros autores en la reposición de líquidos en 24 h^{6,7} y en evitar el uso rutinario de bicarbonato (únicamente en situaciones de acidosis severa $\text{pH} \leq 6.9$). Sin embargo, a diferencia del Protocolo HIES, en la reposición hidroelectrolítica no se contemplan las pérdidas adicionales, como la uresis osmótica y las pérdidas insensibles (respiración de Kussmaul), características fundamentales en la

Tabla 4 Complicaciones clínicas hidroelectrolíticas (N = 140)

	Casos	%
Hipokalemia	13	9
Hiperkalemia	4	3
Acidosis hiperclorémica	4	3
Hiponatremia	5	4
Hipernatremia	4	3
Edema agudo de pulmón	4	3
Acidosis metabólica refractaria (pH $\leq$ 7.1)	4	3
Edema cerebral	3	2
Total	41	29

Fuente: Archivo clínico y bioestadística. HIES.

fisiopatología de la CAD. Se deben tomar en cuenta, ya que las pérdidas de agua libre por la uresis pueden alcanzar rangos del 100-150 ml/kg, y de sodio de 70 mEq/l⁸, y las pérdidas insensibles hídricas en condiciones de polipnea importante, como en la respiración de Kussmaul, cifras de 0.5-1.5 ml/kg/h⁹.

Por otra parte, se concuerda con el manejo inicial de insulina a infusión (0.1 U/kg/h) y evitar los bolos de insulina. Esto se considera innecesario por el riesgo de complicaciones, como hipoglucemia, hipokalemia y edema cerebral, las cuales se presentaron en porcentajes similares a lo reportado en la literatura, como se muestra en los resultados^{10,11}. La leucocitosis observada en los resultados, con desviación a la izquierda, es habitual en la CAD, y similar a lo reportado previamente¹².

Para la reposición de los electrolitos, el Protocolo HIES propone manejar soluciones hipotónicas o isotónicas, dependiendo del sodio sérico, tomando como punto de corte 150 mEq/l. Con alteraciones mínimas en las cifras del sodio, tres pacientes tuvieron Na sérico de 125 mEq/l y un caso con Na sérico de 159 mEq/l, los cuales se resolvieron sin complicaciones durante la reposición.

En lo que respecta al K sérico, las reposiciones se realizaron al restablecer la uresis. Wolfsdorf y colaboradores proponen 40 mEq/l (mitad cloruro de potasio y mitad fosfato de potasio), y mencionan que las reposiciones deben basarse según las mediciones de K sérico, pero no definen con claridad de cuánto sería la reposición en los casos de hipokalemia¹³. El Protocolo HIES propone rangos de hasta 70 mEq/l, lo cual correspondería a la tasa máxima de sustitución de 0.5 mmol/kg/hora. Si el K sérico es de 3.5 a 5.5, se administrarán 40-50 mEq/l; si se encuentra en rangos de 2.5 a 3.5, se administrarán 60-70 mEq/l¹⁴. Ninguno de los casos estudiados presentó descompensaciones por este anión, como alteraciones electrocardiográficas o arritmias con alteraciones hemodinámicas^{15,16}.

En relación con el fosfato sérico, los niveles fueron reemplazados de acuerdo con los criterios actuales (ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014), mitad cloruro de potasio y mitad fosfato de potasio¹³. Ningún caso presentó hipofosfatemia.

Algunos autores recomiendan no exceder de 1.5 a 2 veces los líquidos de mantenimiento^{3,13}. Es importante mencionar que, al igual que el Protocolo HIES, esta limitante en la rehidratación evita la sobrecarga hídrica con sus complicaciones

inherentes. De la misma manera que otros autores^{17,18}, el Protocolo HIES define con exactitud no sobrepasar como máximo los 4 l/m²SC/día. Se propone que el déficit calculado y las reposiciones sean por el peso ideal y no el real (error frecuente que debe evitarse), ya que en pacientes obesos el volumen circulante es menor con respecto al peso corporal por el exceso de tejido adiposo¹⁹.

Con respecto a los días de evolución previos a la hospitalización, Watts y Edge han reportado síntomas sugestivos de CAD hasta 2 semanas antes del cuadro²⁰. Estos resultados son semejantes a los observados 15 días antes en los pacientes estudiados, lo que muestra que no es tan aguda la evolución de la CAD y que el reconocimiento en forma temprana es la clave para prevenir los episodios graves.

Se observaron las tres categorías bioclínicas (leve, moderado y severo) sin grandes diferencias en sus proporciones. Otras publicaciones han observado un incremento en la frecuencia de DM1, y con ello la aparición de más casos de debutantes por año, la cual se describe en el 4% de casos de incremento por año^{21,22}. Los resultados aquí descritos, al igual a lo reportado por estos autores, muestran incrementos progresivos por año. Se ha observado una tendencia relativamente estable hasta el 2008. A partir de ahí, se ha incrementado la frecuencia de la CAD como consecuencia de un mayor número de casos de DM1. Estos investigadores proponen realizar campañas en la detección de la DM en el primer nivel de atención y, por consecuencia, en la prevención de episodios graves de CAD²³. La estancia hospitalaria en promedio fue 3.6 días; sin embargo, la estancia de más de 15 días correspondió a los pacientes debutantes.

Los factores precipitantes no mostraron información relevante, similar a lo publicado anteriormente²⁴. En primer lugar se encontraron las infecciones, y en segundo lugar la omisión en la aplicación de la insulina. Esto ocurre principalmente en adolescentes, y se asocia con factores psicológicos de rechazo a la enfermedad, y por ende un pobre apego a la aplicación de insulina.

En cuanto a los antecedentes familiares, otras publicaciones mencionan una frecuencia del 54% del antecedente familiar de DM2^{25,26}. Los resultados obtenidos son semejantes, con el 58% de casos positivos para DM2, seguido del 36% sin el antecedente y únicamente el 6% (8 casos) con antecedente familiar de DM1.

El nivel socio económico no mostró diferencias con respecto a lo ya publicado²⁷. El grupo más afectado fue el de nivel bajo con 101 casos (72%) con respecto al nivel socioeconómico alto con 2 casos (1%).

En lo que se refiere a las complicaciones, se presentó edema agudo de pulmón en el 3% de los pacientes, y el 2% presentó signos clínicos de edema cerebral (cefalea, irritabilidad y alteraciones del estado de conciencia); uno de ellos requirió de intubación orotraqueal. Todos fueron tratados según el Protocolo HIES, el cual contempla administrar la mitad de los reemplazos calculados más manitol a una dosis de 1-2 g/kg de peso cada 6 h.

En relación con la mortalidad, recientes publicaciones mencionan diferentes porcentajes: en la unión americana, tan bajas como del 0.15-0.30%^{3,28}; otros países en vías de desarrollo, como el nuestro, del 4 y hasta el 18.2%^{29,30}. Hasta el momento, a diferencia de estos resultados, los pacientes tratados con el Protocolo HIES han presentado mortalidad cero. En cuanto la morbilidad de los pacientes que

presentaron clínicamente edema cerebral (no se realizó tomografía de cráneo) ninguno de los pacientes presentó secuelas neurológicas.

Con base en estos resultados, se puede concluir que el Protocolo HIES resulta práctico y efectivo para el tratamiento hidroelectrolítico y ácido-base de la cetoacidosis diabética. Se ha visto un incremento tanto en la DM como en la complicación más grave de la misma, la CAD. Por ello, se requieren medidas de prevención desde el primer nivel de atención.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Decourcey DD, Steil GM, Wypij D, Agus MS. Increasing use of hypertonic saline over mannitol in the treatment of symptomatic cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis: an 11-year retrospective analysis of mortality. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:694-700.
- Wolfsdorf JI. The International Society of Pediatric and Adolescent Diabetes guidelines for management of diabetic ketoacidosis. Do the guidelines need to be modified? *Pediatr Diabetes*. 2014;15:277-86.
- Katz M, Laffel L. Mortality in type 1 diabetes in the current era: two steps forward, one step backward. *JAMA*. 2015;313:35-6.
- Gómez-Rivera N, Montes-Aguilar JR, Molina-Moreno FA, García-Zárate MG, Villalobos-García L, Castillo-Ramos J, et al. Tratamiento hidroelectrolítico y ácido-base en pacientes con cetoacidosis diabética: comparación de dos guías terapéuticas. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2004;61:35-43.
- Darrow DC. The physiologic basis for estimating requirements for parenteral fluids. *Pediatr Clin North Am*. 1959;6:29-41.
- Consejo de Salubridad General. Guía de Práctica Clínica GPC. Diagnóstico y tratamiento de cetoacidosis diabética en niños y adultos. Evidencias y recomendaciones. Catálogo maestro de guías de práctica clínica: SSA-227-09. México D.F.: Secretaría de Salud; 2014.
- Rosenbloom AL. Hyperglycemic crises and their complications in children. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2007;20:5-18.
- Edge JA, Jakes RW, Roy Y, Hawkins M, Winter D, Ford-Adams ME, et al. The UK case-control study of cerebral oedema complicating diabetic ketoacidosis in children. *Diabetologia*. 2006;49:2002-9.
- Sáinz-Menéndez B. Balance hidromineral. *Rev Cubana Cir*. 2005;44(4).
- Klingensmith GJ, Tamborlane WV, Wood J, Haller MJ, Silverstein J, Cengiz E, et al. Diabetic ketoacidosis at diabetes onset: still an all too common threat in youth. *J Pediatr*. 2013;162:330-4.
- Morimoto A, Onda Y, Nishimura R, Sano H, Utsunomiya K, Tajima N, et al. Diabetes Epidemiology Research International Mortality Study Group. Cause-specific mortality trends in a nationwide population-based cohort of childhood-onset type 1 diabetes in Japan during 35 years of follow-up. *Diabetologia*. 2013;56:2171-5.
- Gloria-Quintero ME, Dorantes-Álvarez LM. Cetoacidosis diabética. Fisiopatología y tratamiento. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1996;53:582-7.
- Wolfsdorf JI, Allgrove J, Craig ME, Edge J, Glaser N, Jain V, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2014;15 Suppl 20:154-79.
- Adrogué HJ, Lederer ED, Suki WN, Eknoyan G. Determinants of plasma potassium levels in diabetic ketoacidosis. *Medicine (Baltimore)*. 1986;65:163-72.
- Orchard TJ, Nathan DM, Zinman B, Cleary P, Brill D, et al. Writing Group for the DCCT/EDIC Research Group. Association between 7 years of intensive treatment of type 1 diabetes and long-term mortality. *JAMA*. 2015;313:45-53.
- Malone JI, Brodsky SJ. The value of electrocardiogram monitoring in diabetic ketoacidosis. *Diabetes Care*. 1980;3:543-7.
- Tavera-Hernández M, Coyote-Estrada N. Cetoacidosis diabética. *An Med (Mex)*. 2006;51:180-7.
- American Diabetes Association. Hyperglycemic crises in patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2001;24:154-61.
- Fernández-Meré LA, Álvarez-Blanco M. Obesidad, anestesia y cirugía bariátrica. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2004;51:80-94.
- Wattes W, Edge JA. How can cerebral edema during treatment of diabetic ketoacidosis be avoided. *Pediatr Diabetes*. 2014;15:271-6.
- Lind M, Svensson AM, Kosiborod M, Gudbjörnsdóttir S, Pivodic A, Wedel H, et al. Glycemic control and excess mortality in type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2014;371:1972-82.
- 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;55:2878-94.
- Choleau C, Maitre J, Elie C, Barat P, Bertrand AM, de Kerdanet M, et al. Ketoacidosis at time of diagnosis of type 1 diabetes in children and adolescents: effect of a national prevention campaign. *Arch Pediatr*. 2015;22:343-51.
- Ali MK, Bullard KM, Saaddine JB, Cowie CC, Imperatore G, Gregg EW. Achievement of goals in U.S. diabetes care, 1999-2010. *N Engl J Med*. 2013;368:1613-24.
- Izquierdo-Valenzuela A, Boldo-León X, Muñoz-Cano JM. Riesgo para desarrollar diabetes mellitus tipo 2 en una comunidad rural de Tabasco. *Salud en Tabasco*. 2010;16:861-8.
- Kanwal SK, Bando A, Kumar V. Clinical profile of diabetic ketoacidosis in Indian children. *Indian J Pediatr*. 2012;79:901-4.
- Lévy-Marchal C, Patterson CC, Green A, EURODIAB ACE Study Group. Geographical variation of presentation at diagnosis of type I diabetes in children: the EURODIAB study. *Europe and Diabetes*. *Diabetologia*. 2001;44 Suppl 3:B75-80.
- White PC, Dickson BA. Low morbidity and mortality in children with diabetic ketoacidosis treated with isotonic fluids. *J Pediatr*. 2013;163:761-6.
- Olmos P, Donoso A, Arab JP, Niklitschek I, Mertens N, Arce E, et al. Cetoacidosis diabética: casuística 2008-2012, epidemiología y fisiopatología. *Rev Med Chile*. 2014;142:1267-74.
- Argent AC. What determines the outcome of children with diabetic ketoacidosis admitted to the pediatric intensive care unit of a developing country. *Pediatr Crit Care Med*. 2004;5:492-3.