

CETOACIDOSIS DIABÉTICA EN NIÑOS Y ADOLESCENTES. HOSPITAL UNIVERSITARIO “DR. ANGEL LARRALDE”. ENERO 2009-DICIEMBRE 2014. VALENCIA-EDO. CARABOBO. VENEZUELA.

Vanessa Pérez¹, Ruth Salas^{1,2}.

¹Servicio de Pediatría, Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” del Instituto Venezolano del Seguro Social, Valencia, Estado Carabobo. ²Departamento de Pediatría, Universidad de Carabobo, Valencia, Estado Carabobo.

Rev Venez Endocrinol Metab 2017;15(1): 41-47

RESUMEN

Objetivo: Conocer las características clínico-epidemiológicas y parámetros de laboratorio de pacientes que acudieron en cetoacidosis diabética (CAD) a la Emergencia Pediátrica del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde”, Valencia-Edo. Carabobo periodo 2009-2014.

Métodos: Es un estudio de tipo retrospectivo y descriptivo. El método de recolección de la información fue de tipo documental.

Resultados: Ingresaron 42 pacientes con CAD, 47,6% de sexo femenino y 52,3% masculino; 48% fueron escolares y 33% adolescentes. El 47,62% cumplieron criterios para CAD moderada y el 33,33% severa. La CAD fue la forma de debut de diabetes mellitus tipo 1 (DM1) en el 71,4% de los pacientes. Un proceso infeccioso estuvo presente en el 56% de los niños con CAD en debut, y en el 66,6% de los niños con diagnóstico previo de DM1. La hemoglobina glicosilada tipo A1c (HbA1c) promedio fue de 11,31±2,17 gr/dl. Ningún caso presentó edema cerebral. No hubo diferencias por sexo en las variables estudiadas.

Conclusión: La CAD es una complicación grave de la DM1 que se acompaña de un desequilibrio metabólico que puede comprometer la vida del paciente y/o dejar secuelas neurológicas graves, por lo tanto es necesario el reconocimiento y tratamiento oportuno de la misma.

Palabras clave: Cetoacidosis diabética, diabetes mellitus.

DIABETIC KETOACIDOSIS IN CHILDREN AND ADOLESCENTS. UNIVERSITY HOSPITAL “DR. ANGEL LARRALDE”. JANUARY 2009-DECEMBER 2014. VALENCIA-EDO. CARABOBO. VENEZUELA.

ABSTRACT

Objective: To determine the clinical and epidemiological characteristics and laboratory parameters of DKA patients attending to the Pediatric Emergency Unit of Dr. Angel Larralde University Hospital, Valencia, Carabobo 2009-2014.

Artículo recibido en: Mayo 2016. Aceptado para publicación en: Diciembre 2016.
Dirigir correspondencia a: Ruth Salas. Email: ruthmsalas@hotmail.com

Methods: This is a retrospective and descriptive study. The method of collecting the information was documentary type.

Results: Forty-two patients with DKA were admitted, 47.6% female and 52.3% male; 48% were schoolchildren and 33% were adolescents. The 47.62% met criteria for moderate DKA and 33.33% for severe. DKA was the debut form of type 1 diabetes mellitus (DM1) in 71.4% of patients. An infectious process was present in 56% of children with DKA in debut, and in 66.6% of children with a previous diagnosis of DM1. The average glycosylated hemoglobin A1C (HbA1c) was 11.31 ± 2.17 g/dl. No patient had cerebral edema. There were no differences by sex in the variables studied.

Conclusion: DKA is a serious complication of DM1 that is accompanied by a metabolic imbalance that can compromise the patient's life and/or leave severe neurological sequelae, therefore timely recognition and therapy of the DKA is necessary.

Keywords: Diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus.

INTRODUCCIÓN

La cetoacidosis diabética (CAD) se define como una complicación aguda grave de la diabetes mellitus tipo 1 (DM1), siendo éste el tipo de diabetes más frecuente en la infancia^{1,2}. La diabetes mellitus en general, representa un grupo de enfermedades metabólicas caracterizada por hiperglucemia crónica como consecuencia de la deficiencia en la secreción de insulina o resistencia de las células del organismo a la acción de la misma, con alteración en el metabolismo de los carbohidratos, las grasas y las proteínas^{1,3-7}.

La patogénesis de la DM1 es compleja, con intervención de múltiples factores genéticos, autoinmunes e infecciosos, pero cuya base es la deficiencia absoluta de secreción de insulina lo que condiciona mayor vulnerabilidad para desarrollar CAD¹.

En 2013, la Federación Internacional de Diabetes (IDF) publicó datos procedentes de 219 países, evidenciando variaciones en la incidencia de DM1 en niños de ≤ 14 años, cifras que oscilan desde 0,1/100.000 habitantes/año en Papúa Nueva Guinea, China y Venezuela, hasta 57,6/100.000 habitantes/año en Finlandia y 36,8/100.000 habitantes/año en Cerdeña. Reportó además un incremento de DM1 de un 2-5% por año en niños menores de 15 años de edad^{3,8-10}.

Existen variaciones geográficas en la frecuencia

de CAD; cuando representa la forma de debut de DM1 varía desde 15% hasta 70% en Europa y Norte América^{7,11,12}. El diagnóstico es más común en niños menores de 5 años y en familias donde no tienen acceso a centros de cuidados médicos por razones económicas o sociales⁷. Sin embargo, la prevalencia es del 30% en niños con diagnóstico previo de DM1, cuando se exponen a estrés intenso^{1,9,10}. Wolfsdorf y cols. reportan que el riesgo de CAD en niños con DM1 es de 1-10% por paciente por año⁷, con una tasa de mortalidad de 0,7 a 4,3%, considerada por algunos autores, como la causa más común de muerte en estos niños con DM1^{13,14}. En Venezuela, el Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes, Mérida, demostró en su casuística, que la forma más frecuente de debut de diabetes mellitus fue la hiperglucemia, sin llegar a presentar CAD, en niños menores de 10 años de edad¹⁵.

La CAD tiene como mecanismo fisiopatológico, la deficiencia absoluta de insulina con un aumento de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, glucagon y cortisol), lo que permite una cascada de eventos que conllevan a la presencia de acidosis metabólica, hiperglucemia y cuerpos cetónicos^{7,16}. Desde el punto de vista clínico, aunque la base es similar a los adultos, la población pediátrica posee ciertas características que hacen necesario que su estudio se realice por separado. En primer lugar, los signos clínicos son tardíos y con frecuencia se confunden con enfermedades intercurrentes. Lo

primero que aparece es la poliuria y nicturia, luego polidipsia, pérdida de peso y menos frecuente la polifagia¹⁶. Entre los síntomas se encuentran: náuseas y vómitos, alteraciones del estado mental que van desde el alerta hasta la obnubilación y coma; en casos severos, es posible apreciar la respiración de Kussmaul y aliento cetósico^{16,17}.

La CAD se define por la Asociación Americana de Diabetes, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica con los siguientes parámetros bioquímicos: Glicemia >200 mg/dl (11 mmol/L), acidosis metabólica con pH <7,3, bicarbonato (HCO₃) <15 mEq/L, presencia de cuerpos cetónicos en sangre mayor de 3 mmol/l y cetonuria. Otros hallazgos están presentes como la osmolaridad plasmática entre 300-330 mOsm/kg y el anión Gap mayor a 10 (Na⁺ [CL⁻ + HCO₃]). Cursa además con deshidratación y alteraciones electrolíticas^{17,18}.

Según la severidad del estado de acidosis metabólica y de acuerdo al último Consenso de la Sociedad Internacional de Diabetes en niños y adolescentes (ISPAD) se puede clasificar en Leve (pH 7,2-7,3; bicarbonato 10-15 mEq/L), Moderada (pH 7,1-7,2; bicarbonato 5-10 mEq/L) y Severa (pH <7,1 bicarbonato <5 mEq/L)^{7,19}. La complicación fatal de la CAD es el edema cerebral¹³, y aproximadamente entre 0,5%-1% de niños con CAD desarrollan franco edema cerebral^{20,21}. La morbilidad relacionada con edema cerebral es de 13%-35% y la mortalidad de 24%-28%^{22,23}. Entre los factores de riesgo para edema cerebral se incluyen, la CAD en el debut de DM1 sobre todo en niños menores de 2 años de edad, bajos niveles de bicarbonato, presión parcial de CO₂ disminuida y aumento del nitrógeno ureico en sangre^{20,24}. Otras complicaciones menos frecuentes incluyen: vasculares, musculoesqueléticas, pulmonares, gastrointestinales y cognitivas, las cuales pueden resultar en complicaciones agudas a largo plazo⁹.

Ante un paciente con CAD se debe impartir un tratamiento cuyo objetivo es corregir el desequilibrio metabólico que puede comprometer la vida del paciente y/o dejar secuelas neurológicas graves. A largo plazo se debe garantizar un creci-

miento y desarrollo adecuado, evitar las complicaciones agudas e impedir o retardar las complicaciones crónicas³. El presente estudio tiene por objeto conocer las características clínico-epidemiológicas y parámetros de laboratorio de pacientes que ingresaron en CAD y que fueron atendidos en Emergencia Pediátrica del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde", Valencia-Edo. Carabobo durante el periodo 2009-2014.

MATERIALES Y MÉTODOS

Es un estudio de tipo retrospectivo y descriptivo. La muestra correspondió a 42 pacientes que presentaron CAD en el período del 2009 al 2014 y que fueron atendidos en el área de emergencia del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde", Valencia-Edo. Carabobo, Venezuela. El método de recolección de la información fue de tipo documental, para lo cual se revisaron las historias clínicas del grupo de pacientes, procediendo a recopilar la información pertinente a este estudio en una ficha clínica elaborada para tal propósito. Los datos recogidos incluyeron sexo, edad, peso, talla, resultados de laboratorio y enfermedades concomitantes.

Para determinar el estado nutricional se utilizó la relación Peso-Edad en menores de 2 años y Peso-Talla en mayores de 2 años. En los niños que alcanzaron una estatura de 145 cm y más, en niñas de 135 cm o más, así como en la adolescencia, se utilizó el indicador índice de masa corporal (IMC: Peso-kg/Talla²-m). De acuerdo a las curvas de referencia nacional, el estado nutricional se consideró: Normal si el indicador era >p10 y <p90, Bajo la norma: <p10 y Alto: >p90²⁵⁻²⁸.

Se consideró el diagnóstico de CAD de acuerdo a los criterios de la Asociación Americana de Diabetes, la Sociedad Europea de Endocrinología Pediátrica y la Sociedad de Endocrinología Pediátrica^{17,18}. La severidad de la CAD se clasificó de acuerdo al último Consenso de la Sociedad Internacional de Diabetes en niños y adolescentes (ISPAD)⁷ en Leve (pH 7,2-7,3; bicarbonato 10-15 mEq/L), Moderada (pH 7,1-7,2; bicarbonato 5-10 mEq/L) y Severa (pH <7,1 bicarbonato <5 mEq/L).

Los resultados se presentaron en cuadros de distribución de frecuencias (absolutas y porcentajes) y tablas de asociación según los objetivos específicos propuestos. Para establecer la asociación entre variables cualitativas se utilizó el chi cuadrado. Para el análisis de las variables cuantitativas se calculó la media aritmética \pm error típico, valor mínimo, máximo y coeficiente de variación; se aplicó el test de student. Para tales fines se empleó el procesador estadístico SPSS versión 20, adoptando como nivel de significancia estadística p valores inferiores a 0,05 ($p < 0,05$).

RESULTADOS

La muestra estuvo formada por 42 pacientes con CAD que fueron atendidos en la emergencia del Hospital Universitario “Dr. Ángel Larralde” en el periodo de 2009-2014. La edad promedio de presentación de CAD fue de $9,71 \pm 0,56$ años, con una variabilidad promedio de 3,66 años, una edad mínima de 2 años, una máxima de 15 años y un coeficiente de variación de 38% (serie moderadamente heterogénea entre sus datos). Entre las hembras se registró una edad promedio de $9,95$ años $\pm 1,83$ y entre los varones de $9,5$ años $\pm 1,56$, no encontrándose una diferencia estadísticamente significativa entre ambas medias.

La clasificación según grupo etario y sexo de los pacientes con CAD se muestra en la Tabla I. El sexo femenino representó 20 casos, el 47,6% y el sexo masculino 22 casos, el 52,38%. La mayoría de los casos con CAD eran escolares (47,62%), seguidos de los adolescentes (33,33%). Esta distribución no mostró diferencias significativas.

Tabla I. Clasificación de los pacientes con cetoacidosis diabética según grupo etario y sexo.

Grupo etario	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Preescolar (2-6)	4	9,52	4	9,52	8	19,05
Escolar (7-11)	9	21,43	11	26,19	20	47,62
Adolescente(12-15)	7	16,67	7	16,67	14	33,33
Total	20	47,62	22	52,38	42	100

Con respecto a las características antropométricas y estado nutricional de los pacientes, 24 (57,14%) se encontraban en bajo peso, 16 (38,10%) en normopeso y 2 (4,76%) en sobrepeso, ajustado con las tablas de referencia nacional, según edad y sexo. No se encontró una diferencia significativa en las variables de peso, talla e IMC entre ambos sexos.

Lo relacionado al grado de severidad de la cetoacidosis se observan en la tabla II. Predominó la CAD moderada en un 47,6%, seguida de la forma severa en el 33,3% de los pacientes. No hubo diferencias en esta distribución por sexo.

Tabla II. Grado de severidad de la de cetoacidosis diabética, según sexo.

Grado Severidad	Femenino		Masculino		Total	
	N	%	N	%	N	%
Leve	3	7,14	5	11,90	8	19,05
Moderada	10	23,81	10	23,81	20	47,62
Severa	7	16,67	7	16,67	14	33,33
Total	20	47,62	22	52,38	42	100

La cetoacidosis diabética fue la forma de debut de diabetes mellitus tipo 1 en 30 pacientes representando el 71,4%, de los cuales 17 (56%) estuvieron asociados a un proceso infeccioso tipo neumonía y menos frecuente infección de las vías urinarias, y 13 (43%) sin proceso infeccioso asociado. Por otra parte, 12 pacientes, lo que representa el 28,57% con CAD, ya presentaban el diagnóstico previo de DM1, y el factor desencadenante fue infección respiratoria baja tipo neumonía en 8 pacientes (66,6%) y falla en el cumplimiento del régimen de dosis de insulina en 4 pacientes (33,3%).

La hemoglobina glicosilada tipo A1c (HbA1c), presentó un promedio de $11,31 \pm 0,38$ gr/dl, con una variabilidad de 2,17 gr/dl, un registro mínimo de 6,4 gr/dl, uno máximo de 17,2 gr/dl y un coeficiente de variación de 19% (serie homogénea entre sus datos). No se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los promedio de HbA1c según el grado de severidad de la cetoacidosis. Ningún paciente presentó edema cerebral como complicación.

DISCUSIÓN

La CAD representa un problema mundial como lo señalan diferentes estudios^{10,29-33}. En el presente trabajo, 42 pacientes ingresaron con CAD al área de emergencia. El grupo etario más frecuente fue el de los escolares con un 47,62% seguido de los adolescentes en un 33,33%, resultados similares fueron reportados por García de Blanco y cols³, y por Rojas y cols⁵. Entre estos hallazgos, destaca el estudio de Neu y cols³², con un reporte de 3079 niños con CAD de Alemania y Austria, cuya edad promedio fue $8,7 \pm 4,5$ años, algo más baja que la nuestra.

En cuanto al sexo, predominó levemente el masculino con un 52,38% sobre el femenino 47,62%, no existiendo diferencias estadísticas significativas. Esto coincide con reportes de estudios realizados por Ahmed y cols, de 243 niños con CAD sin diferencias estadísticas significativas en cuanto al sexo³⁴. Similares resultados fueron reportados por Neu y cols. inclusive cuando compara niños con CAD moderada vs severa³².

En relación al estado nutricional a partir del IMC, fueron más frecuentes aquellos pacientes clasificados con bajo peso en un 57,14% siendo el estado nutricional más frecuente en ambos sexos, femenino (13/20) y masculino (11/22). Existen resultados opuestos en relación al IMC; los estudios realizados por Aguirre y cols¹⁶ y Alvarado y cols³⁵, reportaron predominio de sobrepeso y obesidad, sin embargo, Jefferies y cols, en una amplia revisión de 46 estudios con más de 24000 niños incluidos con diagnóstico de CAD, se evidenció que el IMC bajo representó un factor de riesgo para el desarrollo de CAD como debut de diabetes mellitus tipo 1³⁶.

Según la severidad de la cetoacidosis, en el presente estudio, el 47,62% presentó una forma moderada, sin diferencias en cuanto al sexo. Este hallazgo coincide con el artículo publicado por Neu y cols³². La forma severa de CAD se presentó en nuestro estudio en el 33,3% de frecuencia, sin diferencias relacionadas al sexo. Similares resultados fueron encontrados por Yépez y cols,

quienes describen entre un 10 y 30%⁶. Algunos reportes, evidencian menor frecuencia, entre los que destacan Ahmed y cols, con un 22,7%³⁴. De igual manera en un estudio de 35 niños con CAD, realizado por Wojcik y cols, la forma severa representó solo el 7,05%²⁹. Dichos resultados difieren de los encontrados por Peeters y cols, quienes reportaron que de 118 niños en CAD, el 83,8% fue severa³⁷.

En el 71,4% de los pacientes atendidos, la CAD representó el debut de diabetes mellitus tipo 1. Al respecto, Jefferies y cols. reportaron variaciones en cuanto a la frecuencia, oscilando entre un 18% hasta un 80%, en una revisión que incluía 31 países³⁶. Así mismo, Wolfsdorf y cols, revelaron un incremento de hasta 6 veces en la frecuencia de aparición de CAD como debut³⁸. Estudios como los reportados por Fritsch y cols, en Austria, reflejaron una frecuencia de CAD como debut de diabetes mellitus tipo 1, similar en periodos del 2005-2009 y 2010-2011³⁰ y en Auckland, Nueva Zelanda se mantuvo la frecuencia en un 27% en los últimos 15 años³⁹. Concluyen que estos hallazgos sugieren fallas en el reconocimiento de los síntomas de la enfermedad³⁶.

Entre los factores de riesgo asociados a CAD, se demostró la participación de algún proceso infeccioso. En el presente estudio, en los niños con CAD y debut, la infección representó un 56%, y un 66,6% en niños con CAD conocidos con DM1. Igual asociación fue revelada por Dabelea y cols, e incluye otros factores de riesgo como: la edad (menores de 2 años de edad), diagnósticos incorrectos y bajo nivel de educación de los padres, en el caso de niños con CAD y debut¹⁰. Yépez y cols, refieren además las transgresiones dietéticas, el trauma y el estrés emocional¹⁶. Diferencias fueron encontradas por Icks y cols, cuando se trata de pacientes con CAD con diagnóstico previo de DM1; en este caso, los factores incluían: mayor edad (adolescentes), inadecuado acceso a cuidados de salud, trastornos psiquiátricos asociados, inadecuada adherencia al tratamiento y niveles de HbA1c elevadas⁴⁰.

En conclusión, la CAD como complicación aguda de la DM1 conlleva a una alta morbi-mortalidad,

siendo necesario incentivar la educación al personal médico, así como la información a padres y representantes sobre este tema. De esta manera lograr obtener diagnósticos oportunos en el caso de los pacientes con debut de diabetes mellitus y evitar los episodios de CAD en los pacientes con diagnóstico previo de DM1.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Craig ME, Hattersley A, Donaghue KC. Definition, epidemiology and classification of diabetes in children and adolescents. *Pediatr Diab* 2009;10:3-12.
- Simmons KM, Michels AW. Type 1 diabetes: A predictable disease. *World J Diabetes* 2015;6:380-390.
- García de Blanco M, Merino G, Maulino N, Méndez N. Diabetes mellitus en niños y adolescentes. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10 Supl 1:13-21
- OMS Diabetes centro de prensa. Nota descriptiva N°312. 2014. Accesado el 10 de marzo 2015. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/es/>
- Rojas E, Molina R, Rodríguez C. Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10 Supl 1:7-12.
- Yépez I, García R, Toledo T. Complicaciones agudas crisis hiperglucémica. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10:75-83.
- Wolfsdorf J, Craig M, Daneman D, Dunger D, Edge J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes* 2009;10:118-133.
- Forga L, Goñi MJ, Ibañez B, Cambra K, Mozas D, Chuecas M. Incidencia de la diabetes tipo 1 en Navarra, 2009-2012. *An Sist Sanit Navar* 2014;37:241-247.
- Bialo SR, Agrawal S, Boney CM, Quintos JB. Rare complications of pediatric diabetic ketoacidosis. *World J Diabetes* 2015;6:167-174.
- Dabelea D, Rewers A, Stafford JM, Standiford DA, Lawrence JM, Saydah S, Imperatore G, D'Agostino RB, Mayer-Davis EJ, Pihoker C. Trends in the prevalence of ketoacidosis at diabetes diagnosis: The SEARCH for diabetes in youth study. *Pediatrics* 2014;133:e938-945.
- Bertholt M, Maldonado E, Ruiz E. Características de la diabetes mellitus tipo 1 al debut. Evolución de la patología durante los últimos 21 años. *Rev Esp Endocrinol Pediatr* 2012;3:52-55.
- Ministerio de Salud del Gobierno de Chile (MINSAL). Serie Guías Clínicas Diabetes Mellitus tipo 1. Cetoacidosis diabética MINSAL 2013:32-35. Accesado en Marzo 2015. Disponible en <http://web.minsal.cl/portal/url/item/b554e8e580878b63e04001011e017f1e.pdf>.
- Edge JA, Ford-Adams ME, Dunger DB. Causes of death in children with insulindependent diabetes 1990-1996. *Arch Dis Child* 1999;81:318-323.
- DiLiberti JH, Lorenz RA. Long- term trends in childhood diabetes mortality 1968-1998. *Diabetes Care* 2001;24:1348-1352.
- Villarreal Y, Briceño Y, Paoli M. Diabetes mellitus tipo 1: Características clínicas y demográficas en pacientes del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de los Andes, Mérida, Venezuela. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2015;13:33-47.
- Aguirre M, Lima M, Villalobos M, Guillén M, Briceño Y, Paoli M. Manejo de cetoacidosis diabética en niños y adolescentes. Protocolo del Servicio de Endocrinología del Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Grupo de Endocrinología Mérida. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2012;10:38-45.
- Coll M, Durán P, Mejía L. Enfoque práctico de la cetoacidosis diabética en pediatría. Curso continuo de actualización en Pediatría. *CCPA* 2013;7:1-7.
- Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL, Bohn DJ, Daneman D, Danne TP, Glaser NS, Hanas R, Hintz RL, Levitzky LL, Savage MO, Tasker RC, Wolfsdorf, European Society for Paediatric Endocrinology, LawsonWilkins Paediatric Endocrine Society. European Society for Paediatric Endocrinology/Lawson Wilkins Paediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* 2004;113:e133-e140.
- Pinkey JH, Bingley PJ, Sawtell PA, Dunger DB, Gale EA. Presentation and progress of childhood diabetes mellitus: A prospective population-based study. The Bartis-Oxford Study Group. *Diabetologia* 1994;37:70-74.
- Lawrence SE, Cummings EA, Gaboury I, Daneman D. Population-based study of incidence and risk factors for cerebral edema in pediatric diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 2005;146:688-692.
- Glaser NS, Wootton-Gorges SL, Buonocore MH, Marcin JP, Rewers A, Strain J, DiCarlo J, Neely EK, Barnes P, Kuppermann N. Frequency of sub-clinical cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2006;7:75-80.
- Edge JA, Hawkins MM, Winter DL, Dunger DB. The

- risk and outcome of cerebral edema developing during diabetic ketoacidosis. *Arch Dis Child* 2001;85:16-22.
23. Marcin JP, Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N. Factors associated with adverse outcomes in children with diabetic ketoacidosis-related cerebral edema. *J Pediatr* 2002;141:793-797.
 24. Glaser N, Barnett P, McCaslin I, Nelson D, Trainor J, Louie J, Kaufman F, Quayle K, Roback M, Malley R, Kuppermann N. Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. Risk factors for cerebral edema in children with diabetic ketoacidosis. The Pediatric Emergency Medicine Collaborative Research Committee of the American Academy of Pediatrics. *N Engl J Med* 2001;344:264-269.
 25. Espinoza I. Guía práctica para la evaluación antropométrica del crecimiento, maduración y estado nutricional del niño y adolescente. *Arch Venez Puer Ped* 2004;67:1-50.
 26. WHO Expert Committee. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Ginebra, 1995. Accesado en Marzo 2013. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/37003/1/WHO_TRS_854.pdf.
 27. Hernandez Valera Y, Arenas O, Henriquez PG. Índice de masa corporal (P/T2) en niños y adolescentes venezolanos. *Rev Cubana Pediatr* 1989;61:323-333.
 28. López-Blanco M, Macías-Tomei C, Izaguirre-Espinoza I, Colmenares R. Índice de masa corporal en niños del Estudio Longitudinal de Caracas. *Ann Venez Nutr* 1991;4:37-44.
 29. Wojcik M, Sudacka M, Wasyl B, Ciechanowska M, Nazim J, Stelmach M, Jerzy B, Starzyk JB. Incidence of type 1 diabetes mellitus during 26 years of observation and prevalence of diabetic ketoacidosis in the later years. *Eur J Pediatr* 2015;174:1319-1324.
 30. Fritsch M, Schober E, Rami-Merhar B, Hofer S, Fröhlich-Reiterer E, Waldhoer T, Austrian Diabetes Incidence Study Group. Diabetic ketoacidosis at diagnosis in Austrian children: a population-based analysis, 1989–2011. *J Pediatr* 2013;163:1484-1488.
 31. 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. *Diabetologia* 2001;44:B75-B80.
 32. Neu A, Hofer SE, Karges B, Oeverink R, Rosenbauer J, Holl RW. 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;32:1647-1648.
 33. Samuelsson U, Stenhammar L. Clinical characteristics at onset of type 1 diabetes in children diagnosed between 1977 and 2001 in the south-east region of Sweden. *Diabetes Res Clin Pract* 2005;68:49-55.
 34. Ahmed AM, Al-Maghamsi M, Al-Harbi AM, Eid IM, Baghdadi HH, Habed AM. Reduced frequency and severity of ketoacidosis diabetic at diagnosis of childhood type 1 diabetes in North West Saudi Arabia. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2016;29:259-264.
 35. Alvarado Y, Grimaldo J. Estado nutricional de niños y adolescentes con diabetes mellitus tipo 1 atendidos en el hospital de especialidades pediátricas “Omar Torrijos Panamá”. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11:67-75.
 36. Jefferies C, Meranda N, Deriaik GB, Gunn A, Daneman D, Cutfield WS. Preventing diabetic ketoacidosis. *Pediatr Clin N Am* 2015;62:857-881.
 37. Peeters E, Van Ijperen WJ, Robertson L, Royle P, Van Ijperen WJ. Analysis of the safety and efficacy of diabetic ketoacidosis management in a Community General Hospital 2001-2010: a descriptive study. *Scott Med J* 2015;60:121-125.
 38. Wolfsdorf J, Craig ME, Daneman D, Dunger D, Edege J, Lee W, Rosenbloom A, Sperling M, Hanas R. Diabetic ketoacidosis. *Pediatr Diabetes* 2007;8:28-43.
 39. Jefferies CA, Cutfield SW, Derraik JGB, Bhagundas J, Albert BB, Hofman PL, Gunn AJ, Cutfield WS. 15-year incidence of diabetic ketoacidosis at onset of type 1 diabetes in children from a regional setting (Auckland, New Zealand). *Sci Rep* 2015;5:10358.
 40. Icks A, Rosenbauer J, Haastert B, Giani G. Hospitalization among diabetic children and adolescents and non-diabetic control subjects: a prospective population based study. *Diabetologia* 2001;44:B87-92.