

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la Investigación

“Cetoacidosis diabética: Tratamiento con técnica de doble bolsa e infusión de insulina de acción rápida a 0.1uikgh el análisis de sus beneficios”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría

P R E S E N T A

Dr. Eduardo Flores Martin

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la Investigación

“Cetoacidosis diabética: Tratamiento con técnica de doble bolsa e infusión de insulina de acción rápida a 0.1 uikgh el análisis de sus beneficios”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en Pediatría

P R E S E N T A

Dr. Eduardo Flores Martin

**INSTITUTO DE SERVICIOS DE SALUD PUBLICA DEL ESTADO DE BAJA
CALIFORNIA**

DIRECCIÓN DE ENSEÑANZA Y VINCULACIÓN

HOSPITAL GENERAL TIJUANA

DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

Título de la Investigación

“Cetoacidosis diabética: Tratamiento con técnica de doble bolsa e infusión de insulina de acción rápida a 0.1uikgh el análisis de sus beneficios”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en

P E D I A T R I A

P R E S E N T A

Dr. Eduardo Flores Martin

DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Victoria García Noriega

UNIVERSIDAD AUTONOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE MEDICINA MEXICALI

COORDINACIÓN DE POSGRADO Y EDUCACIÓN



Título de la Investigación

“Cetoacidosis diabética: Tratamiento con técnica de doble bolsa e infusión de insulina de acción rápida a 0.1uikgh y el análisis de sus beneficios”

Trabajo Terminal para Obtener el Diploma de Especialidad en

PEDIATRIA

PRESENTA

Dr. Eduardo Flores Martin

DIRECTOR DE TESIS

Dra. María Victoria García Noriega

Autorización del Trabajo Terminal

Dr. Alberto Reyes Escamilla

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL TIJUANA

Dr. Graciano López Espinoza

JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN

Dr. Oscar Armenta Llanes

JEFE DEL SERVICIO DE PEDIATRIA

Dra. María Victoria García Noriega

PROFESORA DEL CURSO DE PEDIATRIA

Dra. María Victoria García Noriega

ASESOR DE LA INVESTIGACIÓN

Dr. Eduardo Flores Martin

SUSTENTANTE DEL EXAMEN PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALIDAD
EN PEDIATRIA

ÍNDICE

Índice	01
Agradecimientos (o dedicatoria)	02
Introducción	03
Desarrollo	05
Algoritmo	10
Análisis y Conclusión	14
Bibliografía	17

AGRADECIMIENTOS: (o dedicatoria)

Principalmente a Dios, por darme un día más de vida, por darme la oportunidad de tratar a nuestros pacientitos, y permitirme hacer algo que me apasiona. Al amor de mi vida, mi esposa, por escucharme, aconsejarme, y apoyarme en cada decisión. A mi mama por siempre escucharme y guiarme en los momentos donde pierdo el camino. A mi hermana por sus consejos, siempre abriéndome los ojos en diferentes aspectos de la vida. A mi prima/hermana por mantener la unión familiar. A mis maestros, por sus enseñanzas, y momentos de alegría. A mis compañeros residentes e internos por aprender con ustedes, compartir momentos de alegría, mi segunda familia, gracias. A mis mejores amigos, mis hermanos, por sus momentos de risa, alegría, y por escucharme en momentos de dificultad, por apoyarme y siempre incluirme en sus planes, a pesar del estilo de vida del médico. Por aquellos pacientes que perdieron la batalla, y aquellos que siguen peleando, esto es para ustedes, con mucho amor y cariño, mi gran admiración mis pequeños guerreros.

Eduardo Flores Martin

INTRODUCCIÓN

La Diabetes Mellitus es una de las enfermedades crónicas más común en pediatría, su incidencia es de 0.8-4.6/1.000 habitantes a nivel mundial. En México según la Federación Internacional de Diabetes en 2010 0.03% de la población en América Latina y el Caribe, pacientes menores de 15 años vivía con DM I lo que equivale a 37 000. La principal complicación de la Diabetes Mellitus tipo I es la cetoacidosis diabética.

Es la complicación mas grave de la DM I, todo esto secundario a falta de insulina parcial o total y con aumento de las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento, glucagón), favoreciendo la gluconeogénesis, glucogenolisis con aumento de glucosa y disminución en la utilización de glucosa en tejidos periféricos. En este estado los mecanismos fisiológicos normales son exagerados, dando como resultado hiperglicemia, hiperosmolaridad, cetosis, lipolisis, y acidosis.

Se caracteriza por glicémica >200 mg/dL, acidosis con pH <7.3 , bicarbonato <15 mmol/L, con evidencia de cetonemia.

La insulina y la terapia con líquidos son el punto angular en el manejo de la cetoacidosis diabética con objetivo de recuperar volumen, corregir electrolitos séricos y normalizar el estado acido base. Con el sistema tradicional de fluidoterapia de una bolsa requiere cambios constantes entre solución salina 0.9% y dextrosa para prevenir hipoglicemia y para mantener insulino terapia a 0.1 UIKGH necesitando cambios constantes de soluciones. Para contrarrestar la problemática previamente mencionada, el Hospital de Filadelfia en Estados Unidos de America en 1994 desarrollaron un método de fluidoterapia denominada "Doble bolsa" la cual tiene mayores ventajas

disminuyendo los costos, utilizando menos cantidad de bolsas de soluciones y respuesta en menor tiempo.

El sistema de doble bolsa consta en 2 bolsas con mismo contenido electrolítico pero diferente en la concentración de glucosa (0 al 12.5%) administrados simultáneamente a una línea intravenosa. La variación en el aporte de glucosa se consigue mediante proporciones de ambas bolsas que contribuyen en una tasa total de mantenimiento, la cual es determinada por el grado de deshidratación. Con este método se utilizan menos cantidad de soluciones, se mantiene insulino terapia a 0.1uikgh, menos tiempo de estancia intrahospitalaria y menos costo por paciente hospitalizado.

CETOACIDOSIS DIABÉTICA: TRATAMIENTO CON TÉCNICA DE DOBLE BOLSA E INFUSIÓN DE INSULINA DE ACCIÓN RÁPIDA A 0.1UIKGH EL ANÁLISIS DE SUS BENEFICIOS

La Diabetes Mellitus tipo I es una de las enfermedades crónicas más común en pediatría, una prevalencia mundial de 0.8 y 4.6 por cada 1 000 habitantes. En cuanto a su incidencia varia de acorde edad, sexo, raza estación de diagnóstico o nacimiento. Por razas, los individuos blancos no hispanos constituyen el grupo racial con mayor incidencia de DM1, seguidos de los de raza negra, En México según la Federación Internacional de Diabetes en 2010 0.03% de la población en América Latina y el Caribe, pacientes menores de 15 años vivía con DM I lo que equivale a 37 000.

Aproximadamente 1/3 de los pacientes con DM I cursa con Cetoacidosis diabética al momento del diagnostico, los niños mas pequeños especialmente los menores de 5 años tienen mayor riesgo de desarrollar cetoacidosis diabética al igual que a los de bajo índice de masa corporal. Los principales factores desencadenantes son de etiología desconocida, pero cuando se logra esclarecer la causa incluyen las infecciones como la principal responsable, seguida de un poco adherencia a la terapia de insulina, diagnóstico de novo entre otras.

En estados unidos se ha estimado que el costo de hospitalización por esta causa ronda alrededor de 13,000 USD con costos anuales que exceden los mil millones.

Tiene una mortalidad 1% siendo la principal causa de muerte el edema cerebral la cual representa del 1 al 5% de los casos con una mortalidad del 20 al 90%.

Es la complicación mas grave de la DM I, todo esto secundario a falta de insulina parcial o total y con aumento de las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, hormona del crecimiento, glucagón), favoreciendo la gluconeogénesis, glucogenolisis con aumento de glucosa y disminución en la utilización de glucosa en tejidos perifericos. En este estado los mecanismos fisiológicos normales son exagerados, dando como resultado hiperglicemia, hiperosmolaridad, cetosis, lipolisis, y acidosis. Cuando se excede el umbral renal de glucosa (170-200 mg) inicia con glucosuria e hipercetonemia, causando diuresis osmótica, deshidratación y perdida de electrolitos (sodio, potasio, magnesio, fosforo, calcio).

Su sintomatología se basa en poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso. Los signos clínicos pueden aumentar rápidamente, entre ellos son vómito, dolor abdominal, debilidad muscular, deshidratación y letargia. El dolor abdominal e ileo resultan de una depleción de potasio, acidosis y pobre perfusión esplácnica. El dolor abdominal puede ser lo suficientemente severo el cual simula un cuadro de abdomen agudo en las fases iniciales de la cetoacidosis diabética. La deshidratación causa taquicardia, llenado capilar retardado, turgencia de la piel disminuida y mucosas secas. La cetoacidosis estimula quimiorreceptores centrales y periféricos los cuales controlan la respiración, dando como resultado el patrón respiratorio de Kussmaul (respiraciones rápidas y profundas) con objetivo de disminuir el Co_2 y así compensar la acidosis metabólica.

La Sociedad Internacional de Diabetes en Adolescentes y Pediatría, determino los criterios diagnósticos siendo una glicemia >200 mg/dl, pH <7.3 , bicarbonato <15 mmol/L, con evidencia de cetonemia. Su severidad se a clasificado siendo leve con pH de 7.21- 7.30 y HCO_3 10-15, moderada pH 7.11-7.20 y HCO_3 5-10, severa pH <7.1

$\text{HCO}_3^- < 5$. Aproximadamente el 69% de los pacientes pediátricos tienen recuperación de las células beta durante el primer año de diagnóstico e inicio de tratamiento. A esto se le conoce como periodo de luna de miel donde requieren menor cantidad de insulina.

La primera causa de muerte en pacientes con cetoacidosis diabética es el edema cerebral. Durante la cetoacidosis diabética se presentan múltiples alteraciones las cuales conllevan a cambios en la volemia, disminución de la perfusión, alteraciones en el pH los cuales afectan muchas funciones y causan alteraciones electrolíticas. Sin embargo también se reportan dentro de la literatura otras complicaciones como daño cerebral, complicaciones vasculares, renales y cardiopulmonares.

Su tratamiento se basa en la fluidoterapia, insulino terapia y corrección de electrolitos séricos, hasta presentar criterios de resolución los cuales son: $\text{pH} > 7.3$, $\text{HCO}_3^- > 15$, Glucosa sérica $< 200 \text{ mg/dL}$.

La insulina y la terapia con líquidos son el punto angular en el manejo de la cetoacidosis diabética con objetivo de recuperar volumen, corregir electrolitos séricos y normalizar el estado ácido base.

Con el sistema tradicional de fluidoterapia de una bolsa requiere cambios constantes entre solución salina 0.9% y dextrosa para prevenir hipoglicemia y para mantener insulino terapia a 0.1 UI/KGH necesitando cambios constantes de soluciones. Ante persistencia de hipoglicemia a pesar del uso de dextrosa, la segunda línea para mantener euglicemia es disminuir el aporte insulina a 0.05 UI/KGH , 0.025 UI/KGH , esto retrasa la resolución, aumentan los días de estancia intrahospitalaria y los insumos utilizados por paciente.

Para contrarrestar la problemática previamente mencionada, el Hospital de Filadelfia en Estados Unidos de America en 1994 desarrollaron un método de fluidoterapia denominada "Doble bolsa" la cual tiene mayores ventajas disminuyendo los costos, utilizando menos cantidad de bolsas y optimizando la respuesta al tratamiento, ya que la infusión de insulina no se modifica (0.1 UIKG) y el aporte de dextrosa varia de acorde a la glicemia, ofreciendo dextrosa al 2.5%, 5%, 7.5%, 10% y 12.5 %.

El sistema de doble bolsa consta en 2 bolsas con mismo contenido electrolítico pero diferente en la concentración de glucosa (0 al 12.5%) administrados simultáneamente a una línea intravenosa. La variación en el aporte de glucosa se consigue mediante proporciones de ambas bolsas que contribuyen en una tasa total de mantenimiento, la cual es determinada por requerimientos basales por Holliday-Segar mas el 50% requerimiento (taza de mantenimiento por holliday segar X 1.5)

La administración de glucosa se ajusta para mantener niveles de adecuados de glucosa sérica o capilar previniendo el desarrollo de hipoglicemia secundario a la infusión continua de insulina. La titulación de ambas bolsas nos permite manipular el aporte de glucosa y el total de líquidos de manera independiente, continuando con la infusión de insulina al 0.1 UIKGH hasta presentar resolución.

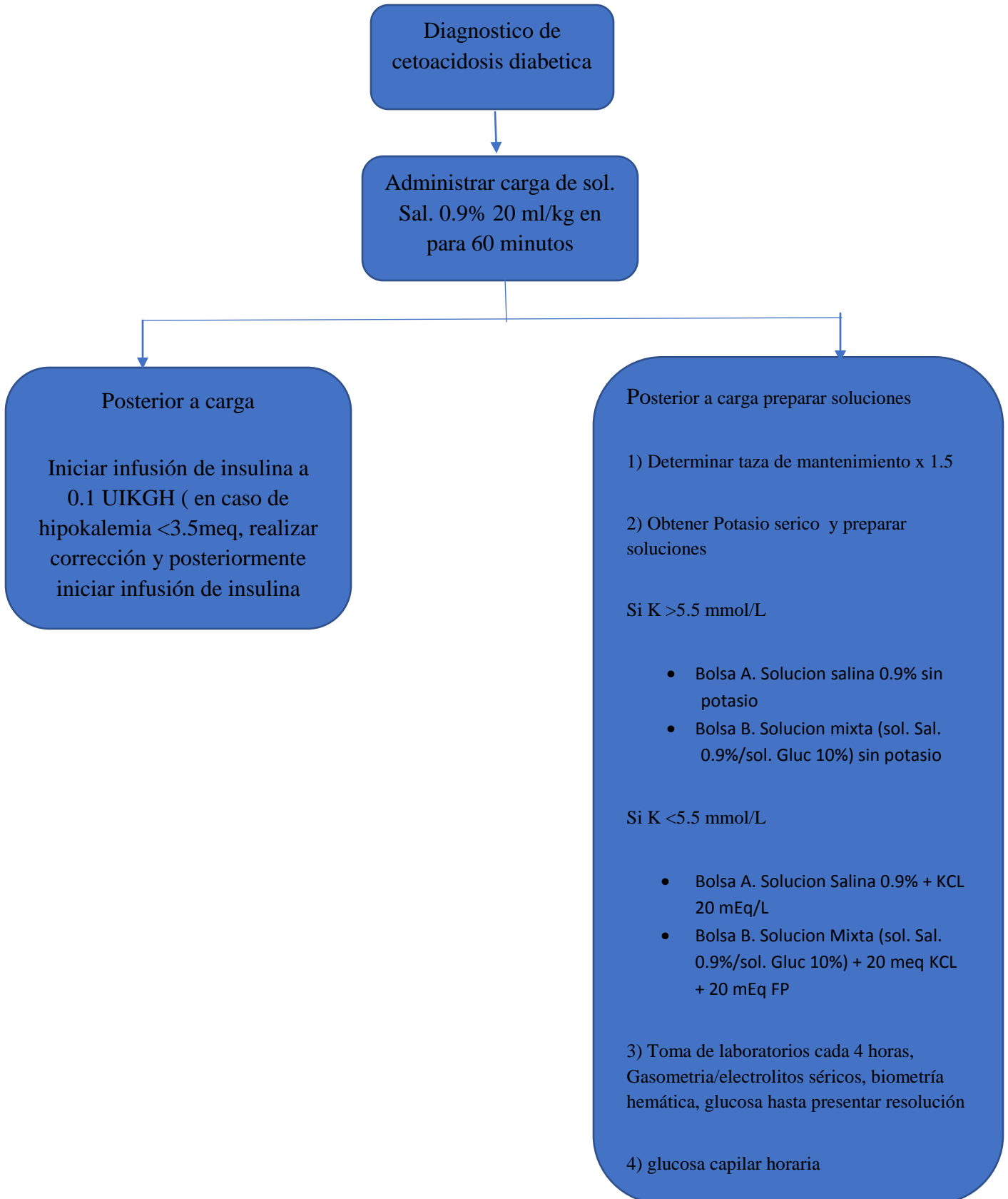
En 1994 se introdujo el manejo de dobla bolsa en el Childen´s Hospital of Philadelphia, Se analizaron 20 casos de 1993 a 1995, 10 de ellos tratados con dobla bolsa y los otros 10 con sistema convencional. Los resultados fueron con el sistema de dobla bolsa, las bolsas intravenosas utilizadas fueron menos, por lo que disminuyo el costo de terapia intravenosa, además la rapidez en la administración de líquidos fue menor

en el grupo de pacientes de dobla bolsa < 10 minutos, a comparación del manejo convencional que fue de 30 minutos.

En 2004 se realizo en Eastern Virginia Medical School, junto con el departamento de pediatría, endocrinología pediátrica y medicina de urgencias realizaron un estudio de 33 pacientes, 16 fueron tratados con bolsa convencional y 17 fueron tratados con doble bolsa, en la cual no hubo diferencia estadística en el tiempo de administración de insulina, el numero de bolsas utilizadas, el tiempo de corrección de bicarbonato y la disminución de la glicemia. Sin embargo si presento una diferencia en el tiempo de respuesta desde que se da la indicación medica y se ejecuta la acción por parte del equipo que fue menos de 1 minuto en el manejo de dobla bolsa comparado a 46 minutos en el paciente con manejo convencional.

En el año del 2017 se realizó un ensayo control aleatorizado con 30 pacientes de los cuales 15 fueron manejados con doble bolsa y 15 con esquema convencional. Se reportaron cambios poco significativos en la media de los cambios en la glucosa horaria registrada, la cual fue menor en los pacientes de doble bolsa (36) a comparación de los de 1 bolsa (44). Todas las desviaciones estándar de la glicemia sérica absoluta horaria fueron similares en ambos grupos, 65.2 en 1 bolsa y 65.5 en doble bolsa. Se registraron menos hipoglicemias asintomática, definida < 50mg/dl en pacientes con doble bolsa registrando 4 casos (23%) y 6 casos en el grupo de 1 bolsa con 6 casos (42%), sin embargo fue estadísticamente no significativo(P=0.45).

ALGORITMO



Glucosa serica (mg/dL)	Bolsa A. (salina)	Bolsa B. (salina/dextrosa)
>350	100%	0%
301-349	75%	25%
251-300	50%	50%
201-250	25%	75%
101-200	0%	100%
<100	0%	125%

Requerimiento de liquidos parenterales de acorde a Holliday-Segar

Peso (kg)	Taza de mantenimiento (Holliday-Segar) <u>ml/h</u>	Taza de mantenimiento X 1.5 <u>ml/h</u>
4	16	24
5	20	30
6	24	36
7	28	42
8	32	48
9	36	54
10	40	60
11	42	63
12	44	66
13	46	69
14	48	72
15	50	75
16	52	78
17	54	81
18	56	84
19	58	87
20	60	90
21	61	92

22	62	93
23	62	95
24	64	96
25	65	98
26	66	99
27	67	101
28	68	102
29	69	104
30	70	105
31	71	107
32	72	108
33	73	110
34	74	111
35	75	113
36	76	114
37	77	116
38	78	117
39	79	119
40	80	120
41	81	122
42	82	123
43	83	125
44	84	126
45	85	128
46	86	128
47	87	131
48	88	132
49	89	134
50	90	135
51	91	137
52	92	138
53	93	140

54	94	141
55	95	143
56	96	144
57	97	146
58	98	147
59	99	149
60	100	150
61	101	152
62	102	53
63	103	154
64	104	156
65	105	158
66	106	159
67	107	161
68	108	162
69	109	164
70	110	165
71	111	167
72	112	168
73	113	170
74	114	171
75	115	173
76	116	174
77	117	176
78	118	177
79	119	179
80	120	180
81	121	182
82	122	183
83	123	185
84	124	186
85	125	188

ANALISIS Y CONCLUSIÓN

Es importante familiarizarse con esta modalidad de líquidos intravenosos, con manejo dinámico de la dextrosa, y con infusión continua de insulina a 0.1 UIKGH, por múltiples razones.

1) Menos riesgo de hipoglicemias ya que el aporte de dextrosa varía de acorde a la glicemia. En el año del 2017 se realizó un ensayo control aleatorizado con 30 pacientes. Se reportaron cambios poco significativos en la media de los cambios en la glucosa horaria registrada, la cual fue menor en los pacientes de doble bolsa (36) a comparación de los de 1 bolsa. Consideramos que se necesita un estudio con mayor población para determinar con exactitud este punto.

2) Al tener un descenso lento y progresivo de glucosa hay menos riesgo de cambios súbitos en la osmolaridad y menos probabilidad de edema cerebral. No se encontraron datos referente a ello, sin embargo la fisiopatología del edema cerebral es secundario a cambios súbitos en la osmolaridad con lo que hay menos riesgo con el sistema de doble bolsa, por lo que consideramos que se necesitan estudios de investigación con mayor población.

3) Al tener manejo dinámico de la dextrosa con infusión continua de insulina a 0.1UIKGH, la resolución es más rápida, comparado con la disminución de la infusión de insulina por hipoglicemias. Aunque en la bibliografía revisada se refiere con resolución un poco más rápida. Los estudios se refiere como no significativo, sin embargo la población estudiada es pequeña.

4) Al contar con método de doble bolsa se utilizan las bolsas en su totalidad, ya que en la mayoría de los casos ambas bolsas se administran simultáneamente. Además, ofrece dextrosa titulable de acorde a la glicemia y manteniendo una tasa de mantenimiento entre ambas bolsas.

5) Al utilizar las bolsas en su totalidad, el costo por paciente es menor.

En 1994 se introdujo el manejo de dobla bolsa en el Childen´s Hospital of Philadelphia, Con el sistema de dobla bolsa, las bolsas intravenosas utilizadas fueron menos, por lo que disminuyo el costo de terapia intravenosa y de estancia intrahospitalaria.

6) Al no modificar la infusión de insulina (0.1 UIKGH) la resolución es más rápida y por lo tanto, requiere menos tiempo de estancia intrahospitalaria. En 2004 se realizo en Eastern Virginia Medical School, realizaron un estudio de 33 pacientes, 16 fueron tratados con bolsa convencional y 17 fueron tratados con doble bolsa. Se reportaron sin diferencia estadística la administración de insulina, el número de bolsas utilizadas, el tiempo de corrección de bicarbonato y la disminución de la glicemia. Aunque se refiera sin diferencia estadística, una de las ventajas que ofrece el sistema de doble bolsa es una insulino terapia constante sin modificarse por lo que consideramos que se deben realizar estudios de investigación con mayor población.

7) La orden emitida por médico y el tiempo de ejecución del equipo es mucho menor en el de doble bolsa que en el sistema convencional. En 2004 se realizó en Eastern Virginia Medical School, presento una diferencia en el tiempo de respuesta desde que se da la indicación medica y se ejecuta la acción por parte del equipo que fue menos

de 1 minuto en el manejo de dobla bolsa comparado a 46 minutos en el paciente con manejo convencional.

8) Es sencillo seguir las indicaciones médicas escritas por parte del equipo de trabajo, ajustando las tazas de mantenimiento de ambas bolsas según glicemia. Se refiere en la bibliografía revisada el tiempo de respuesta por parte del equipo y la orden emitida, que es mucho menor en el de doble bolsa (1 min) a comparación con una bolsa (30 min).

El sistema de doble bolsa tiene diversas ventajas, sin embargo, no se ha podido demostrar a gran escala todos sus beneficios ya que la bibliografía revisada, su población es menor de 35 pacientes.

Se abre una puerta para iniciar estudios de investigación con este método. Para una mayor captación de pacientes y una previa capacitación sobre el manejo del sistema de doble bolsa Hospital General Tecate, Hospital General Rosarito, Hospital General Ensenada, podrán contribuir para aumentar la población en un futuro estudio, así se podrá valorar sus beneficios, o en su contra parte, sus deficiencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Grimberg, A., Cerri, R. W., Satin-Smith, M., & Cohen, P. (1999). The “two bag system” for variable intravenous dextrose and fluid administration: Benefits in diabetic ketoacidosis management. *The Journal of Pediatrics*, 134(3), 376-378.
[https://doi.org/10.1016/s0022-3476\(99\)70469-5](https://doi.org/10.1016/s0022-3476(99)70469-5)
2. So, T.-Y., & Grunewalder, E. (2009a). Evaluation of the Two-Bag System for Fluid Management in Pediatric Patients with Diabetic Ketoacidosis. *The Journal of Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, 14(2), 100-105. <https://doi.org/10.5863/1551-6776-14.2.100>
3. Poirier, M. P., Greer, D., & Satin-Smith, M. (2004). A Prospective Study of the “Two-Bag System” in Diabetic Ketoacidosis Management. *Clinical Pediatrics*, 43(9), 809-813.
<https://doi.org/10.1177/000992280404300904>
4. Gómez Rivera, N., García Zárate, M. G., Fonseca Chon, I., Gómez Figueroa, C. O., Gómez Jiménez, I. A., & Villalobos García, L. (2015). Cetoacidosis diabética en niños: experiencia hospitalaria. Estudio retrospectivo de 15 años. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 72(5), 313-317. <https://doi.org/10.1016/j.bmhmx.2015.09.002>
5. White, P. C., & Dickson, B. A. (2013). Low Morbidity and Mortality in Children with Diabetic Ketoacidosis Treated with Isotonic Fluids. *The Journal of Pediatrics*, 163(3), 761-766. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.02.005>
6. Abbas Q, Arbab S, Anwar ul Haque, Humayun KN. Spectrum of complications of severe DKA in children in pediatric Intensive Care Unit. *Pak J Med Sci*. 2018;34(1):106-109. doi: <https://doi.org/10.12669/pjms.341.13875>

7. Cashen, K., & Petersen, T. (2019). Diabetic Ketoacidosis. *Pediatrics in Review*, *40*(8), 412-420. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0231>
8. Wolfsdorf, J. I., Glaser, N., Agus, M., Fritsch, M., Hanas, R., Rewers, A., Sperling, M. A., & Codner, E. (2018). ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes*, *19*, 155-177. <https://doi.org/10.1111/pedi.12701>
9. Gómez Rivera, N., García Zárate, M. G., Fonseca Chon, I., Gómez Figueroa, C. O., Gómez Jiménez, I. A., & Villalobos García, L. (2015b). Cetoacidosis diabética en niños: experiencia hospitalaria. Estudio retrospectivo de 15 años. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, *72*(5), 313-317. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2015.09.002>
10. Sherry, N. A., & Levitsky, L. L. (2008). Management of Diabetic Ketoacidosis in Children and Adolescents. *Pediatric Drugs*, *10*(4), 209-215. <https://doi.org/10.2165/00148581-200810040-00002>
11. Zurita Cruz, J. N., Dosta Martínez, G. E., Villasís Keever, M. Á., Rivera Hernández, A. J., Garrido Magaña, E., & Nishimura Meguro, E. (2016). Pacientes pediátricos con diabetes tipo 1: crecimiento y factores asociados con su alteración. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, *73*(3), 174-180. <https://doi.org/10.1016/j.bmhimx.2016.03.002>
12. Forga, L. (2015). Epidemiología en la diabetes tipo 1: ayudando a encajar las piezas del puzle. *Endocrinología y Nutrición*, *62*(4), 149-151. <https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.02.002>

13. Poirier, M. P., Greer, D., & Satin-Smith, M. (2004b). A Prospective Study of the "Two-Bag System" in Diabetic Ketoacidosis Management. *Clinical Pediatrics*, 43(9), 809-813.
<https://doi.org/10.1177/000992280404300904>