

INSTITUTO NACIONAL DE ENDOCRINOLOGIA Y METABOLISMO

Nuevos aspectos en el tratamiento insulínico de la cetoacidosis diabética en el niño

Por los Dres:

FRANCISCO CARVAJAL,* MANUEL VERA** y JULIO GONZALEZ**

Carvajal, F. y otros. *Nuevos aspectos en el tratamiento de la cetoacidosis diabética en el niño*. Rev Cub Ped 53: 6, 1981.

Se revisa el tratamiento de la cetoacidosis diabética en el niño, con pequeñas dosis de insulina (microdosis), así como se compara con el tratamiento convencional. Se analizan las distintas características de la microdosis según se utilice la vía de administración intramuscular o endovenosa (por bolus o push e infusión continua). Se concluye que la "microdosis" es un método simple y fácil de ser administrado; más fisiológico; y evita complicaciones graves (hipoglucemia, hipocaliemia y edema cerebral), por lo que se ubica entre los primeros esquemas terapéuticos para utilizar en la cetoacidosis diabética en el niño.

El tratamiento de la cetoacidosis diabética con dosis pequeñas o microdosis de insulina no es reciente; *Faber y Holst*, en 1927, y *Katsn*, en 1946^{1,2} lo preconizaban; sin embargo, no es hasta esta última década, que ha encontrado aceptación general.

En el tratamiento de la cetoacidosis diabética en el niño, han sido utilizados diferentes esquemas insulínicos, (cuadro); inicialmente se recomendaban dosis de ataque elevadas según la gravedad del cuadro clínico; sin embargo, recientemente han surgido dudas sobre

este concepto. El tratamiento insulínico con dosis de ataque elevada se basa en el criterio de que el diabético en cetoacidosis es relativamente resistente a la insulina; sin embargo, *Hockadey y Alberti*,³ en 1972, no encontraron diferencia al analizar la sensibilidad a la insulina en un grupo de pacientes con pH entre 6,90-7,25. Ellos concluyen que si la resistencia a la insulina está definida como un descenso de la glucosa/hora/unidad de insulina, entonces puede ser encontrada resistencia "artificial" en estos pacientes, siempre que se administren como tratamiento dosis enérgicas de insulina.

Por otro lado, *Cristensen y Orskov*⁴ han demostrado que el máximo transporte de glucosa ocurre a concentraciones séricas de insulina de 200 mU/ml. En el tratamiento insulínico convencional de la cetoacidosis diabética estos niveles son exclusivamente mayores.

* Especialista de I grado en endocrinología. Jefe del Departamento de endocrinología infantil del Instituto Nacional de Endocrinología y Metabolismo (INEM). Hospital pediátrico docente "Pedro Borrás".

** Especialista de I grado en endocrinología. Departamento de endocrinología infantil del INEM.

CUADRO

DOSIS INICIAL DE INSULINA RECOMENDADA POR DIFERENTES AUTORES PARA EL TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA EN EL NIÑO

Autor	Dosis inicial de insulina Vía de administración	
Guest y West-1964 ¹⁸	3-4 U/kg	1/2 EV-1/2 SC
Pond y Oakley-1968 ¹⁹	10-20 U	.
Güell (INEEM)-1968 ²⁰	0.5-2 U/kg	1/2 EV-1/2 IM
Llody y Wolff-1969 ²¹	1 U/kg	1/2 EV-1/2 SC
Paulsen y Colle-1971 ²²	1 U/kg	1/2 EV-1/2 SC
Schwartz-1971 ²³	3-4 U/kg	1/2 EV-1/2 SC
Krumlik y Ehrlich-1973 ²⁴	0.5 U/kg	SC
Baum, Jenkins y Aynsley-Green-1975 ¹¹	0.1-0.5 U/kg	IM
Malleson-1976 ⁵	0.1 U/kg	EV por bolus o push
Edwards et al.-1977 ¹²	0.1 U/kg	EV por infusión continua
Actual-INEEM-1980	0.1 U/kg	IM o EV (por bolus o infusión continua)

* No se aclara.
 IM-intramuscular.
 EV-endovenosa.
 SC-subcutánea.

También se ha señalado que la mayor supresión de la gluconeogénesis se alcanza administrando insulina a la dosis de 0.05 U/kg de peso por vía endovenosa, y que la máxima supresión de la lipólisis se logra con menos de 1/3 de la misma dosis,⁵ por lo que partiendo de estos criterios no son necesarias elevadas dosis de insulina para revertir el trastorno metabólico existente en estos pacientes.

Actualmente en nuestro país se utiliza en la cetoacidosis diabética en el niño dosis iniciales de insulina entre 0.5-2 U/kg de peso, mitad por vía endovenosa y mitad por vía intramuscular, y en las horas siguientes, y hasta que desaparezca la cetonuria se administra cada 2-4 horas, desde 1/5 hasta 1/2 de la dosis inicial;⁶ sin embargo, si analizamos que la vida media de la insulina es aproximadamente corta (3-4 minutos) y que a los 25 minutos de su administración por vía endovenosa los niveles regresan al estado basal, lógicamente existirán períodos de déficit insulínico a pesar de utilizar dosis energéticas.⁷ Por otro lado, si se administra insulina por vía subcutánea la absorción de ésta no es constante, especialmente en aquellos pacientes con cetoacidosis moderada o grave, debido a la marcada deshidratación y a la disminución del volumen intravascular. Además, siempre que se utilice la vía intramuscular o subcutánea, existe la posibilidad real de crear posibles depósitos residuales de insulina que ocasionen hipoglicemia en fases tardías del tratamiento.⁸

Tratamiento con dosis pequeña de insulina. Ventajas y dificultades

En el tratamiento con pequeñas dosis de insulina (microdosis) se señalan las siguientes ventajas: descenso más gradual de la glicemia, por lo que es un método más fisiológico, y además evita complicaciones, como son: hipoglicemia, hipocaliemia y edema cerebral.^{3,2,7,9}

Sin embargo, no todos los autores están de acuerdo;^{5,10} recientemente *Clements* y *Vourganti*¹⁰ plantean que no

existen evidencias que señalen mayor efectividad a la microdosis que al método convencional en lograr un descenso de la glicemia sanguínea, corregir la acidosis, evitar la hipopotasemia o la frecuencia de edema cerebral, aunque aceptan que el método de pequeñas dosis de insulina es más sencillo, efectivo y previene la hipoglicemia.

En este método se utiliza la insulina regular administrada, cada hora, por vía parenteral. La dosis de inicio o ataque es entre 0.2-0.1 U/kg de peso, aunque la mayoría de los autores prefieren esta última;^{7,11-13} la de mantenimiento es de 0.1 U/kg de peso/hora. Las vías por utilizar, pueden ser: intramuscular (IM) y endovenosa (EV); por *bolus* o *push*; y por infusión continua. Ahora analizaremos brevemente cada una de ellas.

Vía intramuscular. La mayor experiencia obtenida es en adultos;¹⁴ en niños, *Baum, Jenkins* y *Aynsley Green*, en 1975¹¹ estudian 17 pacientes en cetoacidosis y señalan buenos resultados al lograr 88 mg/dl de descenso promedio/hora de la glicemia; sin embargo, no encuentran correlación entre la dosis de insulina y los niveles de insulina medidos a las dos horas de iniciado el tratamiento, y opinan que ello puede ser consecuencia de las variaciones en la absorción de la insulina al nivel muscular. Consideramos que además de esta dificultad existe el problema de utilizar una vía que es dolorosa para el paciente, y a la posibilidad de depósitos residuales de insulina.

*Vía endovenosa por bolus.*⁵ Se ha utilizado principalmente en el diabético adulto; este método, igual que el tratamiento convencional que utiliza la vía endovenosa por *bolus* puede permitir períodos de déficit insulínico, aunque éstos son más cortos en la microdosis, ya que la insulina es administrada cada hora.

Endovenoso por infusión continua. Aunque ya en 1960 se recomendaba el tratamiento con infusión continua de insulina para el control del diabético a quien se le había aplicado tratamiento

quirúrgico, no es hasta esta última década que este método se difunde en el tratamiento de la cetoacidosis diabética.⁷

Los primeros trabajos publicados son realizados en adultos. En niños se encuentran los primeros señalamientos, principalmente a partir de 1975.^{7,9,16-17}

El principio de este método se basa en la capacidad para proporcionar una concentración constante y uniforme de insulina en el plasma, que se aproxima a la mayor concentración alcanzada en individuos normales durante la prueba por vía oral de tolerancia a la glucosa, por lo que es lógico suponer que la misma concentración constante se recibe al nivel celular, lo que permitirá una respuesta metabólica uniforme sin las fluctuaciones que deben existir con la insulinoterapia convencional; por otro lado, con este método se obtiene un carácter lineal de disminución de la glucosa en sangre, aunque no es uniforme para todos los pacientes, por lo que de esta forma se previene la hipoglicemia.⁹

Además, como hemos señalado anteriormente, con el tratamiento de la microdosis disminuyen las posibilidades de hipocaliemia. Edwards et al.¹² en 1977, comparan dos grupos de niños diabéticos en cetoacidosis tratados con insulinoterapia convencional (vía subcutánea) y con el método de pequeñas dosis de insulina (infusión continua), y encuentran mayor frecuencia y gravedad de hipocaliemia en el grupo tratado con insulina por vía subcutánea.

Además, se señala que el método de pequeñas dosis de insulina por infusión continua es la vía preferida para administrar insulina a los diabéticos en estado de *shock* o con compromisos circulatorios periféricos.¹²

Algunos autores⁷ prefieren administrar inicialmente una dosis de ataque de 0,1 U/kg de peso/EV por *bolus* o *push*, para continuar después con la infusión continua de insulina; se prepara una mezcla de 250 ml de solución salina al 0,9% con 60 unidades de insulina regular; el goteo se regula de forma que cada hora pase la dosis de insulina cal-

culada (0,1 U/kg de peso/hora). Esta mezcla puede durar todo el tiempo del tratamiento, aunque también pueden ser utilizadas mezclas nuevas cada 4-6 horas.

Se ha recomendado⁷ la adición de albúmina (3 ml al 25%) a la mezcla para evitar que la insulina se adhiera a las paredes del frasco de la venoclisis, aunque para otros autores¹² esto es de escasa utilidad y obtienen buenos resultados sin la adición de albúmina. La venoclisis de insulina debe suspenderse cuando la glicemia se encuentra alrededor de 250 mg/dl y no hay cetonuria; de existir ésta, algunos autores⁷ prefieren continuar con una mezcla de insulina a razón de 0,02-0,05 U/kg de peso/hora y administrar glucosa al 5% (2-4 gramos/unidad de insulina) por vía endovenosa para prevenir la hipoglicemia.

Consideramos este método simple y fácil de ser administrado; sólo necesita mayor control por parte del personal médico y de enfermería, por lo que sería útil su aplicación en unidades de tratamiento intensivo.

Hidratación y electrolitos

La hidratación es de vital importancia, de tal forma que se ha planteado que es el factor terapéutico más importante en la cetoacidosis diabética. Debe ser recordado que existe durante este cuadro una gran hiperosmolaridad plasmática, además de que es necesario disminuir ésta gradualmente, pues de hacerlo demasiado rápido puede ocurrir edema cerebral. Nosotros utilizamos en el tratamiento de la microdosis el mismo esquema terapéutico de hidratación aceptado para el tratamiento insulínico convencional.⁶

Es importante hidratar al paciente introduciéndole progresivamente glucosa y vigilando a su vez las concentraciones plasmáticas de ésta, ya que al ser alcanzada una adecuada rehidratación, existirá aumento del flujo rena, del filtrado glomerular y, por tanto, mayor eliminación de glucosa por la orina. Ade-

más, el tratamiento con insulina también facilita la disminución plasmática de la glucosa, traduciéndose estos dos factores en mayor posibilidad de hipoglucemia en fases tardías del tratamiento.

El potasio corporal sufre cambios importantes en la cetoacidosis diabética; es conocido que en los estados de acidosis se desplaza el potasio del espacio intracelular al extracelular; mientras que en los estados de alcalosis ocurre todo lo contrario. En la cetoacidosis diabética, al ocurrir este desplazamiento se produce un aumento relativo del potasio sérico con depleción de potasio histórico, por lo que de no reponerse adecuadamente las pérdidas de éste, se produciría hipopotasemia después de iniciado el tratamiento de la cetoacidosis.

Por otro lado, es aceptado que las concentraciones de fosfato están disminuidas en la cetoacidosis diabética, y que esta sustancia es importante para la formación del 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG), así como que guarda relación con el mismo y rige la curva de disociación de oxígeno; o sea, al existir déficit de 2,3-DPG la curva de disociación de oxígeno se desplaza a la izquierda, lo que se traduce en mayor retención de oxígeno por la hemoglobina, y menor cantidad de oxígeno disponible para los tejidos, lo que predispone para la acidosis láctica.

La acidosis, de por sí, tiende a desplazar la curva de disociación de oxígeno hacia la derecha, lo que compensa en parte el déficit del 2,3-DPG; sin embargo, al corregirse la acidosis, y al desaparecer la compensación puede agravarse la liberación de oxígeno a los tejidos. Es por ello que se ha utilizado el fosfato en las etapas iniciales del tratamiento de la cetoacidosis diabética, ya que fomenta la formación 2,3-DPG.

El empleo de alcalinizantes en la cetoacidosis diabética ha sido ampliamente discutido; sin embargo, todavía en la actualidad es necesario insistir en los cuidados que se deben tener con su utilización. Es aceptado que la alcalosis desplaza a la izquierda la curva de disociación de oxígeno, por lo que disminuye la liberación de éste en los tejidos y, por tanto, facilita la aparición de acidosis láctica; además, la alcalosis activa el paso del potasio al espacio intracelular y ocasiona hipopotasemia; otro aspecto importante que debe señalarse es que el bicarbonato puede agravar el estado de la acidosis cerebral, debido a que el HCO_3^- se combina con H^+ y se disocia con CO_2 y H_2O . El bicarbonato atraviesa lentamente la barrera hematoencefálica, sin embargo, al difundirse libremente el CO_2 puede exacerbar la acidosis cerebral, así como intensificar la depresión cerebral.^{9,10} Sperling considera que no se debe administrar bicarbonato a menos que el pH sea de 7,2 o inferior, ya que puede desencadenar arritmias cardíacas. Nosotros⁹ recomendamos la administración de sustancias alcalinizantes (bicarbonato de sodio al 4%) en presencia de acidosis grave (pH inferior a 7,2 o reserva alcalina inferior de 9 meq/l ó 20 vol. %), y sólo para elevar ésta hasta esa cifra.

Tenemos el criterio de que en la mayoría de los pacientes si se logra un diagnóstico precoz, así como un tratamiento adecuado (insulina o hidratación) se evitará el empleo de los alcalinizantes.

Otro aspecto por estudiar en el futuro es valorar la utilidad de los anticoagulantes, así como de los inhibidores de la función plaquetaria en la cetoacidosis diabética, con el propósito de prevenir la trombosis vascular.

SUMMARY

Carvajal, F. et al. *New aspects for the treatment of diabetic ketoacidosis in the child.* Rev Cub Ped 53: 6, 1981.

Treatment for diabetic ketoacidosis in the child with insulin small dosis (microdosis), and a comparison with conventional treatment is reviewed. Microdosis different charac-

teristics according to the administration via used, intramuscular or endovenous (by bolus or push and continuous infusion) are analyzed. It is concluded that "microdosis" is a simple and easy method to be administered; more physiological; avoids severe complications (hypoglycemia, hypokalemia, and cerebral edema) so it is placed among the first therapeutical patterns to be use for diabetic ketoacidosis in the child.

RESUMÉ

Carvajal, F. et al. *Aspects nouveaux dans le traitement de l'acidocétose diabétique chez l'enfant*. Rev Cub Ped 53: 6, 1981.

Une revue est faite du traitement de l'acidocétose diabétique chez l'enfant par de petites doses d'insuline (microdoses), lequel est comparé au traitement conventionnel. L'on analyse les différentes caractéristiques de la microdose selon la voie d'administration employées, soit intramusculaire ou endoveineuse (par bolus ou push, et infus on continue). La "microdose" est une méthode simple et facile à administrer; elle est plus physiologique et évite les complications graves (hypoglycémie, hypokaliémie et oedème cérébral), donc elle se place parmi les premiers schémas thérapeutiques à utiliser dans l'acidocétose diabétique chez l'enfant.

РЕЗЬМЕ

Карвахаль, Ф. и др. *Новые аспекты в лечении диабетического цетоасидоза у ребёнка*. Rev Cub Ped 53: 6, 1981.

Проводится анализ лечения диабетического цетоасидоза у ребёнка с помощью малых доз инсулина (микродозы) и проводится сравнение этого метода лечения с условным методом лечения. Проводится анализ различных характеристик микродоз в зависимости от применения пути введения внутримышечного или эндовенозного (по болусам или пушу и постоянной инфузии). Делается заключение что "микродозы" представляют собой метод очень простой и лёгкий при проведении администрации; кроме того является физиологическим и не даёт опасных осложнений (гипогликемия, гипокалиемия и мозговая эдема), в результате чего включается в рамки первых терапевтических схем для использования при диабетическом цетоасидозе у ребёнка.

BIBLIOGRAFIA

1. Citado por Menzel, R. et al. Treatment of insulin. *Endocrinologie* 67: 230, 1976.
2. Citado por Page et al. Treatment of diabetic coma with continuous low-dose infusion of insulin. *Br Med J* 2: 687, 1974.
3. Hockaday, T.; K. Alberti. Diabetic coma. *Clin Endocrinol Metabol* 1: 751, 1972.
4. Christensen, N.; H. Orskov. The relationship between endogenous serum insulin concentration and glucose uptake in the forearm muscle of nondiabetics. *J Clin Invest* 47: 1261, 1968.
5. Padilla, A.; J. Loeb. "Low-Dose" versus "High-Dose" insulin regimen in the managements of uncontrolled diabetes. *Am J Med* 63: 843, 1977.
6. Güell, R. Temas de Endocrinología infantil. Cap. XIII. Editorial Organismos, Instituto Cubano del Libro. Ciudad de La Habana, Cuba, 1973.
7. Kaufman, I. et al. Diabetic ketosis and acidosis: The continuous infusion of low of insulin. *J Ped* 87: 846, 1975.
8. Malleson, P. Diabetic ketosis in children treated by adding low dose insulin to rehydrating fluid. *Arch Dis Child* 51: 373, 1976.
9. Sperling, M. Diabetes sacarina en Kaplan. C. *Clinicas Pediátricas de Norteamérica* 1: 157, 1979.
10. Clement, R.; B. Vourganti. Fatal diabetic ketoacidosis: Major causes and approaches to their prevention. *Diabetic Care* 1: 314, 1978.

11. *Baum, J. et al.* Immediate metabolic response to a low dose of insulin in children presenting with diabetes. *Arch Dis Child* 50: 373, 1975.
12. *Edwards, G. et al.* Effectiveness of low-dose continuous intravenous insulin infusion in diabetic ketoacidosis. *J Pediatr* 91: 701, 1977.
13. *Weber, M.; J. Abbassi.* Continuous intravenous insulin therapy in severe diabetic Ketoacidosis: Variations in dosage requirements *J Pediatr* 91: 755, 1977.
14. *Alberti, K. et al.* Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic coma. *Lancet* 2: 515, 1973.
15. *Martin, M.; A. Martin.* Continuous low-dose infusion of insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *J Pediatr* 89: 560, 1976.
16. *Keppy, M.; E. Lightner.* Studies on the efficacy of continuous low-dose I. V. insulin infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Pediatr Res* 10: 411, 1976.
17. *Bergman, G. et al.* Comparison of high dose and low-dose insulin by continuous intravenous infusion in the treatment of diabetic ketoacidosis in children. *Diabetes Care* 3: 15, 1980.
18. *Guest, G.; C. Wet.* Fluid therapy in diabetic acidosis. *Pediatr Clin North Am* 11: 903, 1964.
19. *Pond, H.; W. Oakley.* Diabetes in children. En: *Oakley, W; Pyke, D and Faylon Fedit Clinical Diabetes and its Biochemical Basis.* Scientific Publications, Oxford, 1968.
20. *Güell, B. y otros.* Cetoacidosis diabética en el niño. Revisión de 41 casos. *Rev Cub Ped* 40: 419, 1968.
21. *Lloyd, J.; O. Wolff.* Diabetes Mellitus. En: *Hubble, D.: Paediatric Endocrinology.* Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1969.
22. *Paulsen, E.; E. Colle.* Diabetes Mellitus. En: *Gardner, L.: Enfermedades Genéticas y Endocrinas de la Infancia,* Ed. Salvat, Barcelona, 1971.
23. *Schwartz, R.* The critically ill child: Diabetic ketoacidosis and coma. *Pediatrics* 47: 902, 1971.
24. *Krumalik, J.; R. Ehrlich.* Insulin and sodium bicarbonate treatment and approaches to their prevention. *Diabetes Care* 1: 314, 1978.

Recibido: marzo 17, 1981.

Aprobado: mayo 20, 1981.

Dr. Francisco Carvajal
 Inst. de Endocrinología y Metabolismo
 Zapata y D. Vedado.