

Tratamiento de la Cetoacidosis Diabética con dosis bajas de Insulina

DR. GUILLERMO RODRÍGUEZ GÓMEZ*

DR. CARLOS ARGUEDAS CHAVERRI**

DR. JORGE MORA DUARTE*

RESUMEN

Se estudiaron prospectivamente 20 pacientes con diabetes mellitus descompensada, tratándolos con dosis bajas de insulina por vía intramuscular. Todos los pacientes tuvieron una excelente recuperación requiriéndose un promedio de 4½ horas para lograr un descenso en su glicemia hasta 250 mg/dl. La cantidad de insulina simple administrada para lograr tal fin, fue de 28.5 U y los líquidos requeridos de 3210 ml. por paciente, como promedio. En ningún caso se presentaron las complicaciones graves que pueden desarrollarse durante el tratamiento de esta entidad, cuales son: hipoglicemia, hipokalemia y edema cerebral.

Introducción:

Una de las grandes controversias en el tratamiento de la cetoacidosis diabética ha sido el empleo de microdosis de insulina, en contraposición de las macrodosis empleadas clásicamente en los esquemas convencionales. Desde 1923 (1) empiezan a aparecer en la literatura publicaciones relacionadas con el uso de dosis bajas de insulina en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, pero no es sino a partir de 1973, a raíz de las publicaciones de Alberti, (2) que se despierta un verdadero interés por este

esquema de tratamiento; a partir de esa fecha, la literatura se ha visto colmada por un sinnúmero de trabajos que tratan de comparar las ventajas y desventajas de cada uno de los esquemas propuestos. (3, 4, 5, 6, 7).

El fundamento que dio origen al uso de macrodosis de insulina, llevando hasta las impresionantes dosis de 38.000 U/24 hrs., (8) fue la creencia, de que existía en la cetoacidosis una resistencia a la insulina. (3) La demostración reciente de que los requerimientos de insulina no están importantemente aumentados en la gran mayoría de los casos, (5, 9) vino a echar por tierra ese concepto y planteó una nueva interrogante: ¿cuál es el nivel óptimo de insulina en el tratamiento de la diabetes mellitus descompensada? Estudios hormonales en condiciones fisiológicas han demostrado que se requieren niveles de insulina del orden de 30 a 50 uU/ml para inhibir la liberación de ácidos grasos a partir del tejido adiposo; sin embargo, para frenar la gluconeogénesis a nivel hepático se requieren niveles mayores aproximadamente de 100 uU/ml y se necesitan todavía niveles más altos para estimular la utilización periférica de glucosa (200 uU/ml). (10). Estos niveles de insulinemia se alcanzan con la administración de dosis bajas de insulina; el uso de dosis mayores como se emplearan tradicionalmente (5000-6000 uU/ml), no conlleva una recuperación más rápida del desequilibrio metabólico. Los trabajos de Kitabchi, (5) dejaron claramente demostrado este hecho: niveles suprafisiológicos de insulina no logran una mayor velocidad de descenso en la glicemia. La explicación teórica a este fenómeno-

* Médicos Residentes del Servicio de Medicina del Hospital México, C.C.S.S.

** Médico Asistente Servicio Medicina Hospital México.
Profesor Asociado de Medicina, Facultad de Medicina, U. de C. R.

no, ha sido la probable existencia de receptores para la insulina a nivel periférico, los cuales quedarían saturados con niveles bajos ("fisiológicos") de insulina y por tal motivo dosis mayores no producen mayor efecto. (11).

Otro motivo de gran controversia fue la vía administración de la insulina. Su vida media cuando se administra por vía intravenosa es de apenas 4 o 5 minutos, por este motivo los primeros trabajos publicados preconizaban el uso de la vía intramuscular, lo cual la prolonga aproximadamente a 2 horas (2). Sin embargo, se pudo observar un hecho muy interesante: a pesar de que la vida media era fugaz cuando se empleaba la vía endovenosa, los efectos de la insulina administrada, se prolongaban más allá de lo que se podría esperar con una vida media tan corta, postulándose que este fenómeno se debía a la redistribución de la insulina en diferentes compartimentos del cuerpo, que se comportan como un tercer espacio, en el que permanece activa durante mucho más tiempo. Varios autores han realizado estudios comparativos de la efectividad de la insulina por las diferentes vías de administración (IV, IM y SUB.), encontrando que todas ellas son igualmente efectivas (12, 6). La tendencia actual es a usar las microdosis siempre por vía endovenosa en bolus, lo que sí se ha demostrado que conlleva una mayor efectividad terapéutica durante las primeras 2 horas del tratamiento. (12).

Otro método empleado ha sido la administración constante de insulina mediante el uso de bombas de infusión continua. A pesar de que teóricamente el método parece más fisiológico, no ha demostrado en los estudios comparativos tener ninguna ventaja sobre la administración intermitente en bolus; tiene además la gran desventaja de ser un método mucho más sofisticado y que requiere de equipos y personal especializado.

Empíricamente se ha establecido que la administración de 5 U de insulina simple cada hora, precedidos por un bolus inicial de 10 unidades, son suficientes para alcanzar niveles de insulinemia que caen dentro del ámbito óptimo establecido para la utilización de glucosa por la célula (20-200 uU/ml) (5); de allí que la mayoría de los autores coinciden en que esta es la dosis que debe administrarse. (9)

La justificación para el uso de microdosis, no reside en el hecho de que este

método sea más efectivo que las macrodosis tradicionales, sino en que tiene un menor índice de complicaciones que las que tenía el método anterior (5). Una vez más, los estudios comparativos han dejado claramente demostrado que las microdosis conllevan una menor incidencia de hipokalemia, de hipoglicemia y de edema cerebral, que han sido las tres grandes complicaciones secundarias al tratamiento de la cetoacidosis diabética. Es lógico pensar, que la presencia de altos niveles de insulinemia redundan en cambios bruscos en la osmolaridad plasmática y en un descenso peligroso de los niveles de potasio sérico por transporte acelerado al espacio intracelular. (6, 5).

En el momento actual, la controversia sigue vigente y aún no existe consenso en cuanto a cual es el mejor esquema de tratamiento; se necesitarán muchos trabajos más para poder establecer cual es el esquema ideal, sin embargo, la práctica ha demostrado que el método de microdosis es efectivo, simple y seguro en el tratamiento de la diabetes mellitus con descompensación severa.

Material y métodos:

Se estudiaron prospectivamente 20 pacientes diabéticos que ingresaron con descompensación severa durante los meses de marzo a setiembre de 1977, al Servicio de Medicina del Hospital México.

Los requisitos establecidos para incluirlos en el protocolo fueron: 1) Glicemia de 400 mg/dl o más (Somogyi Nelson); 2) Glucosuria +++ o más (Keto Diastix Ames); 3) Cetonemia + (Acetest Ames); 4) Cetonuria + (Keto Diastix Ames). Diecinueve de los pacientes cumplían por lo menos con tres requisitos. La paciente restante fue incluida por corresponder a un estado hiperosmolar no cetoacidótico.

En todos los casos se determinó al ingreso: hemograma, glicemia, cetonemia, glucosuria, cetonuria, Na, K, CO₂, nitrógeno ureico, creatinina, orina, urocultivo y osmolaridad plasmática mediante la fórmula de Nicholson, (2 Na + Glic).

18

Los fondos de ojo se clasificaron en tres grandes grupos: normales, con retinopatía exudativa y con retinopatía proliferativa. Se consideraron portadores de nefro-

patía los pacientes que presentaron proteinuria. El diagnóstico de infección urinaria fue sustentado por urocultivo.

Se aplicó INSULINA SIMPLE 10 - 20 P por vía I.M. o I.V. como tratamiento inicial, seguidos de 5 U IM cada hora hasta que la glicemia descendió a 250 mg/dl o menos. El nivel de glicemia fue determinado previo a cada dosis de insulina, mediante un microanalizador Eyeton por el método de la glucosa-oxidasa. Una vez alcanza-

do este nivel de glicemia, se cambió la vía de administración intramuscular por la subcutánea, dosificándose cada 4 horas mediante esquema por glucosurias. Como líquidos se administró solución salina 0.9% a un ritmo variable en relación al grado de deshidratación clínica y a la P.V.C. En aquellos casos que presentaban sodios mayores de 150 mEq/l se empleó soluciones hipotónicas (NaCl 0.45%). La administración de soluciones con glucosa se inició cuando la glicemia llegó a 250 mg/dl o menos, en forma

TABLA N° 1
HOSPITAL MEXICO — C.C.S.S.
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PRINCIPALES DATOS DE LABORATORIO DE INGRESO

Nº	Hto.	Leucogr.	Glicemia	Ceton *	Glucosur.	Cetonur.
1	45	5000	1050	—	++++	Trazas
2	37	15400	464	++++	++++	+++
3	48	9700	478	+	++++	++
4	48	14800	445	+++	++++	+++
5	44	26100	560	+++	++++	+++
6	36	7500	424	+++	++++	++++
7	40	9400	600	++++	++++	++
8	39	5000	400	—	++++	+
9	40	5700	400	+	++++	+
10	47	10900	400	++	++++	++++
11	46	20800	508	+++	++++	+
12	55	10800	508	+++	++++	Trazas
13	45	17200	580	+	++++	++++
14	39	21000	460	+++	++++	+
15	37	5700	492	+++	+++	+++
16	45	10600	400	+++	++++	+++
17	42	7600	492	+++	++++	+++
18	43	10700	492	++++	++++	—
19	48	7300	426	?	++++	++++
20	46	6000	445	+++	++++	+++

* Ceton. = Cetonemia

de solución glucosada 5% o de suero mixto. Como promedio en las primeras horas se aplicó 1 litro/hora en las primeras 2 horas; luego 1 litro/2 horas durante 4 horas más. La administración de potasio se guió por EKG y por niveles séricos de potasio a un promedio de 10 mEq/hora, hasta que la glicemia llegó a 250 mg/dl, de allí en adelante la velocidad de administración fue muy variable, de acuerdo a los requerimientos individuales. El bicar-

bonato de sodio sólo se aplicó en un caso que presentó un pH sanguíneo menor de 7.1, en forma de 50 mEq HCO_3 con 10 mEq. KCl en 250 cc de solución glucosada 5% a pasar en 30 minutos, repitiendo la dosis 30 minutos más tarde si el pH era aún menor de 7.1. Se administraron antibióticos de acuerdo al proceso infeccioso complicante. Se colocó PVC en los pacientes severamente deshidratados o con evidencia de patología cardiovascular. Sólo se empleó sonda Foley

TABLA N° 2
HOSPITAL MEXICO — C.C.S.S.
SERVICIO DE MEDICINA INTERNA
PRINCIPALES DATOS DE LABORATORIO DE INGRESO

N°	N.U.	Creat	Na.	K.	CO ₂	pH.	Osmol.*
1	24	1	140	4.9	28	—	338
2	18.5	1	138	3.8	15	—	301
3	24.5	0.84	142	3.4	21.7	—	310
4	23.5	1.64	146	4.5	11	—	314
5	38	2.84	130	5.4	3.2	6.92	291
6	22	1.48	132	5.2	17	—	287
7	34	1.64	158	4.6	14	—	354
8	10	0.68	140	4.3	17	7.4	300
9	15	1.0	145	4.5	17.9	—	312
10	12	0.68	136	4.7	17	—	294
11	50.8	4.24	144	4.7	7.7	7.2	354
12	39.2	2.4	123	4.4	10.8	—	274
13	19.5	0.84	144	5.1	22	—	314
14	19	1.32	136	6.3	7.5	—	297
15	25	1.48	141	5.1	17.7	—	309
16	57.6	2.2	138	4.7	13.1	—	296
17	24	1	147	5.5	17	—	321
18	20.8	2.4	138	4.7	16	—	303
19	17	1.16	144	4.5	23.3	—	311
20		1.0	144	4.6	24	—	312

en los pacientes con shock o que no orinaron espontáneamente. Se hizo lavado gástrico con agua bicarbonatada en aquellos que presentaban vómitos.

Resultados:

El 50% de los pacientes estudiados eran de sexo masculino. Las edades oscilaron entre 14 y 69 años, correspondiendo a un 35% a diabetes juvenil. El tiempo de evolución de la diabetes osciló entre 0 y 20 años, 6 de ellos no se conocían diabéticos previamente (30%). En todos aquellos cuya diabetes tenía 4 o más años de evolución se encontraron complicaciones retineanas (retinopatía exudativa), nefrológicas o neurológicas (neuropatía). Un 20% recibían hipoglucemiantes orales como tratamiento previo a la descompensa-

ción y un 55% recibían insulina de acción intermedia. Los procesos infecciosos: urinarios, respiratorios o enterales fueron la causa más frecuente de descompensación (60%), seguidos por el abandono del tratamiento (30%). En un paciente el stress psicológico fue la única causa de descompensación demostrada. El tiempo de descompensación previo a la hospitalización fue muy variable, desde 5 horas hasta 20 días. Más de la mitad de los pacientes ingresaron estuporosos al hospital (65%) con una deshidratación moderada a severa. Ningún paciente ingresó en estado de shock. A pesar de la alta incidencia de procesos infecciosos, sólo un 20% estaban febriles. La glicemia más elevada que se encontró fue de 1050 mg/dl, en una paciente que no se conocía diabética, de 69 años y que no presentaba cetosis;

CUADRO N° 1

HOSPITAL MEXICO — C.C.S.S.

SERVICIO DE MEDICINA INTERNA

ESTUDIO COMPARATIVO DE DIFERENTES SERIES TRATADAS CON MICRODOSIS I.M.

	Soler, 1975	Kitabchi, 1976	Trabajo H.M. 1977
Nº Pacientes	18	24	
Glicemia ingreso Mg/Dl.	700	723	
Insulina total para com- pensar hiperglicemia. Unidades	92	46	
Tiempo de compensa- ción (glicemia menos 250 mg/dl) horas.	9.0	6.7	
Requisitos del protocolo	Glicemia mayor 500 HCO ₃ menor 10 mEq.	Glicemia + 300 Cetonemia + Glucosa +++ Cetonuria + pH - 7.3 HCO ₃ - 15 mEq	Glicemia + 400 Cetonemia + Glucosa +++ Cetonuria +

CUADRO N° 2
ESTUDIOS DE LABORATORIO
DE INGRESO

-
- * Hemograma completo
 - * Glicemia - cetonemia
 - * Glucosuria - cetonuria
 - * Na, K, CO₂
 - * N.U., creatinina
 - * Orina
 - * Urocultivo
 - * Osmolaridad plasmática (fórmula de Nicholson)
 - * Radiografía de tórax
 - * Gases arteriales
 - * Electrocardiograma
-

su osmolaridad se calculó en 338 mOsm/kg H₂O catalogándose como un estado hiperosmolar (Tabla 1). La osmolaridad plasmática estuvo elevada en el 80% de los pacientes al momento del ingreso (Tabla 2). El potasio sérico estuvo en valores

normales en sólo el 20% de los pacientes, probablemente como reflejo de un déficit corporal muy severo.

El HCO₃ estuvo por debajo de 10 mEq/L en sólo 3 pacientes, uno de los cuales tenía un nivel de 3.2 mEq/l, con un pH sanguíneo de 6.92; este fue el único caso al que se le aplicó bicarbonato de sodio.

El tiempo promedio necesario para descender la glicemia a 250 mg/dl o menos fue de 4 1/2 horas. Para este efecto se requirieron entre 10 y 60 U de insulina simple. La paciente que más tiempo demoró para compensarse fue una diabética juvenil en cetoacidosis severa y en coma profundo necesitando 11 horas de tratamiento y un total de 60 U de insulina. No se pudo demostrar que el grado de cetosis constituyera un factor de resistencia a la insulina. El promedio de líquidos requeridos durante la fase aguda fue de 3210, sin embargo el 45% de los pacientes requirieron entre 4 y 6 litros, en esta etapa de tratamiento. Valga decir que al terminar la etapa aguda, alcanzados los niveles de

CUADRO N° 2
ESQUEMA DE TRATAMIENTO

-
- 1.—Hidratación de acuerdo a esquema.
 - 2.—Insulina simple en microdosis horarias intramusculares o intravenosas.
 - 3.—Cloruro de potasio: 10 mEq/hora en los sueros, modificado de acuerdo a hallazgos electrocardiográficos y determinaciones seriadas de potasio sérico.
 - 4.—Bicarbonato de sodio: sólo en pacientes con acidosis severa y pH menor de 7.1.

50 mEq HCO ₃	}	Se pasan en 30 minutos, haciendo control de pH 30 minutos después. La mezcla se repite hasta que el pH sea mayor de 7.1.
10 mEq KCl		
250 cc		
 - 5.—Lavado gástrico: en pacientes con vómitos severos o en coma.
 - 6.—P.V.C. en pacientes severamente deshidratados o con evidencia de patología cardiovascular.
 - 7.—Sonda Foley: en pacientes en shock o que no orinan espontáneamente.
 - 8.—Antibióticos: de acuerdo al proceso infeccioso complicante.
 - 9.—Oxígeno nasal si hay hipoxemia.
 - 10.—Considerar heparina profiláctica subcutánea (5000 U cada 12 horas) en casos de coma profundo, ancianos o shock prolongado y plasma o sangre en shock prolongado.
-

CUADRO Nº 3

ESQUEMAS DE TRATAMIENTO DE LA CETOACIDOSIS DIABETICA CON MICRODOSIS DE INSULINA SIMPLE INTRAMUSCULAR

Horas de tratamiento	0	1	2	3	4	5	6
Glicemia (mg/dl)	> 400	> 250					
Insulina simple	10 U I.M. ó I.V.	5 U I.M. ó I.V.	5 U I.M.	5 U I.M.	5 U I.M.	5 U I.M.	Insulina subcutánea por esquema de glucosurias cada 4 horas.
Líquidos (litros)	1 litro fisiológico o hipotónico.	1 litro fisiológico o hipotónico.	1 litro fisiológico o hipotónico.	1 litro fisiológico o hipotónico.	1 litro fisiológico o hipotónico.	1 litro fisiológico o hipotónico.	soluciones con glucosa (mixto o gluc. 5%) de acuerdo a grado de hidratación.
Cloruro de potasio (mEq)	10	10	10	10	10	10	Modificado por EKG y niveles séricos.

glicemia de 250 mg/dl o menos, todos los pacientes tenían una mejoría clínica franca.

Nuestros resultados coinciden con los publicados por otros autores (Cuadro N° 1). Las diferencias en cuanto a tiempo necesario para compensar al paciente y cantidad de insulina probablemente se deban al hecho de que los pacientes de estas otras series presentaban descompensaciones más severas.

Conclusiones:

El tratamiento de la cetoacidosis diabética con dosis bajas de insulina simple por vía intramuscular es un método seguro, eficaz y simple. Su aplicación está al al-

cance de todos los hospitales de nuestro país y no requiere de equipos sofisticados. La vigilancia constante del paciente es el pilar fundamental del tratamiento de la cetoacidosis, ya que permite individualizarlo y detectar tempranamente complicaciones potencialmente fatales. Una hidratación vigorosa y una administración temprana de potasio complementan el esquema propuesto. (Cuadro 2, 3).

Aunque el fin primordial del presente trabajo es difundir en nuestro medio este esquema de tratamiento, también se logra demostrar una vez más la eficacia y seguridad del método, hecho ampliamente demostrado con estudios comparativos de gran rigurosidad científica por varios autores.

BIBLIOGRAFIA

- 1.—FOSTER N.B.:
The Treatment of Diabetic Coma with Insulin. *Am J. Med. Sci.* 166: 699. 1923.
- 2.—ALBERTI KGMN, HOCKADAY TDR, TURNER. R.C.:
Small doses of intramuscular insulin in the treatment of diabetic "coma". *Lancet* 2: 515. 1973.
- 3.—SOLER, N.G. ET AL.:
Comparative study of different insulin regimens in management of diabetic ketoacidosis. *Lancet* 2: 1221. 1975.
- 4.—ALBERTI KGMN.:
Comparison of different insulin regimens in diabetic ketoacidosis. *Lancet* 1: 83. 1976.
- 5.—KITABCHI, A., AYYAGARI, V., GUERRA S.:
The efficacy of Low-Dose Versus Conventional Therapy of Insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern. Med.* 84: 633. 1976.
- 6.—PADILLA A., LOEB J.:
"Low-Dose" versus "High-Dose" Insulin regimens in the Management of uncontrolled diabetes. *Am. J. Med.* 63: 843-1977.
- 7.—HEBER D., MOLITCH M., SPERLING M.:
Low-Dose continuous insulin therapy for diabetic ketoacidosis. *Arch. Intern. Med.* 137: 1377. 1977.
- 8.—SHIPP, J., CUNNINGHAM R., RUSSELL R., MARBLE A.:
Insulin resistance: clinical features, natural course and effect of adrenal steroid treatment. *Medicine* 44: 165. 1965.
- 9.—ALBERTI KGMN.:
Low-Dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. *Arch. Intern. Med.* 137: 1367. 1977.
- 10.—SHERWIN R.:
Low-Dose Insulin Therapy in Diabetic Ketoacidosis. A Valid Physiological Approach, Not a Panacea. *Arch. Intern. Med.* 137: 1361. 1977.
- 11.—SÖNKSEN PH, SRIVASTAVA Mc, TOMPKINS CU ET AL.:
Growth-hormone and cortisol responses to insulin infusion in patients with diabetes mellitus. *Lancet* 2: 155. 1972.
- 12.—FISHER J., SHAHSHAHANI M., KITABCHI A.:
Diabetic Ketoacidosis: Low-Dose, Insulin Therapy by Various Routes. *NEJM* 297: 238. 1977.