

# EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas  
[www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)

## Artículos Traducidos

### Dosis bajas frente a dosis estándar de insulina en pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética: un ensayo clínico aleatorizado

Autor de la traducción: Perdikidis Olivieri L  
*EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid (España).*

Correspondencia: Leo Perdikidis Olivieri, [lperdikidis@gmail.com](mailto:lperdikidis@gmail.com)

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

---

Fecha de publicación en Internet: 7 de septiembre de 2016

---

Evid Pediatr. 2016;12;54.

#### CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Perdikidi Olivieri L. Dosis bajas frente a dosis estándar de insulina en pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética: un ensayo clínico aleatorizado. *Evid Pediatr.* 2016;12;54.

Traducción autorizada de: Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *The PedsCCM Evidence-Based Journal Club*. PedsCCM - the Pediatric Critical Care Medicine Website - (PedsCCM.org) Documento número: 1028 [en línea] [fecha de actualización: julio de 2015; fecha de consulta: 30/06/2016]. Disponible en: <http://pedscm.org/view-review.php?id=1028>

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

---

Este artículo está disponible en: [artículo está disponible en: http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12;54](http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2016;12;54).

©2005-16 • ISSN: 1885-7388

# Dosis bajas frente a dosis estándar de insulina en pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética: un ensayo clínico aleatorizado

Autor de la traducción: Perdikidis Olivieri L  
EAP Juncal. Torrejón de Ardoz. Madrid (España).

Correspondencia: Leo Perdikidis Olivieri, lperdikidis@gmail.com

Los autores del documento original no se hacen responsables de los posibles errores que hayan podido cometerse en la traducción del mismo.

## PROCEDENCIA

Sitio web de "The PedsCCM Evidence-Based Journal Club"  
PedsCCM - the Pediatric Critical Care Medicine Website -  
(pedscm.org). Traducción autorizada.

## AUTORES DEL ESTUDIO

Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A.

## AUTORES DEL RESUMEN ESTRUCTURADO

Autor de la revisión: Benjamin Orwoll MD, UCSF Benioff  
Children's Hospital, San Francisco (California, EE. UU.) (parti-  
cipante en el PedsCCM Evidence-Based Journal Club).

"The PedsCCM Evidence-Based Journal Club" PedsCCM - the  
Pediatric Critical Care Medicine Website ([PedsCCM.org](http://PedsCCM.org) /  
fundada en 1995). Traducción autorizada.

## ARTÍCULO TRADUCIDO

### I. ¿CUÁL ES EL OBJETIVO DEL ESTUDIO?

1. Objetivo del estudio: comparar la infusión de insulina a bajas dosis con la infusión a dosis habituales (estándares) en el tratamiento de la cetoacidosis diabética en Pediatría (CAD).
2. El diseño del estudio: el estudio fue de tipo prospectivo, abierto, aleatorizado, de no inferioridad.
3. Pacientes incluidos en el estudio: se incluyeron 50 pacientes consecutivos de edades 0-12 años, que acudieran a Urgencias con CAD (glucosa en sangre > a 200 mg/dl, pH sanguíneo < 7,3 o bicarbonato sérico < 15 mEq/l y cetonas en orina ≥ 2+) entre el 1 de noviembre de 2011 y el 31 de diciembre de 2012.

4. Pacientes excluidos: los criterios de exclusión para el estudio fueron edema cerebral sintomático, shock séptico a la presentación, anuria de más de seis horas o tratamiento con insulina ya iniciado antes de llegar al Servicio de Urgencias del centro en el que se realizó el estudio.
5. Intervenciones comparadas: la insulina se administró como infusión continua intravenosa. Las intervenciones comparadas fueron dosis baja (0,05 unidades/kg/h) y dosis estándar (0,1 unidades/kg/h). En caso de fallo en el tratamiento (consultar definición más adelante) el protocolo especificaba que la dosis de insulina se aumentara en 0,02 unidades/kg/h.
6. Resultados evaluados: el resultado principal evaluado fue el ritmo de descenso de la glucemia desde el inicio del tratamiento hasta unos niveles de glucemia < 250 mg/dl. Los resultados secundarios evaluados incluyeron: tiempo hasta la resolución de la acidosis metabólica (pH sanguíneo ≥ de 7,3 y bicarbonato sérico ≥ 15 mEq/l), incidencia de hipopotasemia (niveles de potasio sérico < 3,5 mEq/l y/o alteración electrocardiográfica sugerente de hipopotasemia), incidencia de hipoglucemia (niveles de glucemia ≤ 60 mg/dl) y episodios de fracaso terapéutico.

Se definió como fracaso terapéutico no alcanzar una reducción de glucemia de 18 mg/dl/h, durante dos horas consecutivas y/o no ascenso del bicarbonato sérico en presencia de una acidosis con anión gap elevado.

### II. ¿SON VÁLIDOS LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO?

1. ¿Tenían el mismo pronóstico inicial los grupos de tratamiento (el grupo con tratamiento estándar y el nuevo)?

Los dos grupos parecen tener características demográficas similares, además de igual grado de severidad de la enfermedad, en términos de estado hídrico (de deshidratación) e historia de diabetes. En cuanto a factores de riesgo establecidos de edema cerebral y mortalidad<sup>1-3</sup>, shock,

niveles de glucemia iniciales, pH inicial,  $\text{Co}_2/\text{HCO}_3$  iniciales, BUN, sodio sérico, y osmolaridad sérica eran similares en los dos grupos. Aunque las características basales de ambos grupos eran en general similares y se muestran en la tabla 1 del estudio original de *Jama Pediatrics*, los autores no indicaron los valores de p ni manifiestan explícitamente no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas. Los autores también indican la frecuencia de CAD severa, definida como un  $\text{pH} < 7,1$  y/o un bicarbonato sérico  $< 5 \text{ mEq/l}$  en el momento del diagnóstico (68%), pero no estratifican a los pacientes por grupo de tratamiento. Es importante indicar que el número absoluto de pacientes en el estudio fue pequeño. Por tanto, aunque se indicaron los datos estadísticos, el poder del estudio para detectar una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos fue limitado y la distribución equitativa de pacientes en ambos grupos era muy dependiente de la aleatorización.

## 2. ¿Se aleatorizó a los pacientes?

Los pacientes elegibles se aleatorizaron mediante una secuencia de números aleatorios generada en la web. Este proceso se llevó a cabo después de la primera hora en el Servicio de Urgencias, durante la cual los pacientes fueron exclusivamente rehidratados con líquidos intravenosos.

## 3. ¿Se ocultó la secuencia de aleatorización?

Después de la aleatorización, la asignación de los pacientes elegibles se mantuvo oculta en sobres cerrados. Los sobres se abrieron después de obtener un consentimiento informado. Después de que se abrieran los sobres, sin embargo, la asignación a los grupos de tratamiento ya no permanecía oculta para los pacientes o los proveedores del tratamiento.

## 4. ¿Se mantuvo el equilibrio según pronóstico durante el proceso del estudio?

Los dos grupos de tratamiento se mantuvieron aparentemente estables durante el estudio, dado que ningún paciente abandonó el estudio o cambio de manera completa de grupo. Aunque dos niños del grupo de baja dosis de insulina tuvieron que aumentar a  $0,07 \text{ unidades/kg/hora}$  debido al fracaso del tratamiento y a un niño del grupo de tratamiento estándar se le tuvo que reducir la insulina a  $0,08 \text{ unidades/kg/hora}$  debido a hipoglucemia persistente. Estos pacientes representaban tan solo una minoría (6%) de la población total del estudio.

## 5. ¿Se mantuvieron iguales los grupos hasta el final del estudio? (equilibrio pronóstico)

El balance se mantuvo hasta el final del estudio, ya que todos los pacientes fueron seguidos hasta el final del mismo.

## 6. ¿Tuvieron cuidado los investigadores de proteger el estudio de una conclusión infundada de no inferioridad?

Los investigadores decidieron utilizar un límite para no inferioridad basándose en el ritmo de decrecimiento de la glucemia entre los dos grupos de tratamiento antes de conseguir unos niveles de glucemia  $< 250 \text{ mg/dl}$ . Juzgaban como no inferior el grupo de intervención si la media de la diferencia del descenso de la glucemia entre los grupos difería del grupo estándar por  $\leq 18 \text{ mg/dl/h}$ . La base para esta decisión fue basada en datos previos que sugerían que la desviación estándar del cambio de glucemia usando insulina en dosis estándar ( $0,1 \text{ unidades/kg/h}$ ) era de  $24 \text{ mg/dl/h}$ . Los autores no explican por qué eligieron  $18 \text{ mg/dl/h}$  en vez de  $24 \text{ mg/dl/h}$ , aunque admiten que la elección pudo ser excesivamente restrictiva. Estos límites parecen excesivamente restrictivos cuando se comparan con los datos de estudios retrospectivos previos mostrando un descenso medio de  $93 \text{ mg/dl/h} \pm 70$  durante el tratamiento con infusión de insulina a dosis de  $0,05\text{-}0,1 \text{ unidades/kg/h}^4$ .

Los resultados del estudio encontraron que la diferencia absoluta media en la velocidad de cambio de glucemia fue de  $7,2 \text{ mg/dl/h}$ , pero el intervalo de confianza de esta diferencia fue de  $-19\text{-}4,7 \text{ mg/dl/h}$ . Este intervalo de confianza englobaba un área levemente fuera del margen de no inferioridad de  $18 \text{ mg/dl/h}$ . Los autores afirman que este hallazgo probablemente no invalida su conclusión de no inferioridad porque el valor predeterminado de  $18 \text{ mg/dl/h}$  era menor que el efecto asumido del tratamiento.

Los autores se protegieron de concluir sin garantías sobre la no inferioridad mediante varios mecanismos. El primero es que establecieron un criterio estricto como resultado primario para no inferioridad. También llevaron a cabo múltiples comparaciones adicionales en relación al tiempo de resolución de la acidosis y la incidencia de complicaciones tales como hipoglucemia e hipotatemia, cada una de las cuales es muy importante desde el punto de vista clínico. Debido a que estas medidas no fueron diferentes entre los grupos, ni favorecieron el grupo de dosis baja de insulina, los autores se sentían más seguros sobre la conclusión de no inferioridad.

De hecho, se puede argumentar que la elección del ritmo de descenso de la glucemia con el tratamiento insulínico fue inadecuada, porque una premisa esencial de este estudio era que el descenso rápido de la glucemia observado con frecuencia a dosis de insulina mayores puede producir cambios rápidos en la osmolaridad sérica y por tanto mayor riesgo de edema cerebral. Por ello, la tendencia hacia un descenso más lento de la glucemia mediante dosis bajas de insulina (en el grupo de dosis bajas de insulina) podría ser revalorada como beneficiosa, especialmente a la luz de una resolución de la acidosis en un tiempo parecido.

7. ¿Analizaron los investigadores a los pacientes de acuerdo con el tratamiento que recibieron, además de hacerlo con respecto a los grupos a los que fueron asignados?

Todos los pacientes fueron analizados como parte del grupo al que fueron asignados inicialmente. A pesar de que tres pacientes, uno en el grupo de dosis estándar y otros dos en el grupo de bajas dosis de insulina, requirieron ajustes en la dosis de la infusión de insulina, no se llevaron a cabo análisis adicionales basándose en el tratamiento realmente recibido.

### III. ¿CUÁLES SON LOS RESULTADOS?

1. Los resultados deberían centrarse sobre: a) la diferencia entre el tratamiento nuevo y el estándar en el resultado diana efectivo principal del tratamiento; b) los posibles daños o cargas que podrían favorecer el tratamiento nuevo sobre el estándar, y c) si los resultados aportan seguridad de que el tratamiento estándar se administró de manera óptima.

a) En cuanto al resultado principal, el ritmo de cambio de la glucemia hasta que los niveles alcanzaban  $\leq 250$  mg/dl, fue similar entre los grupos ( $45,1 \pm 17,6$  frente a  $52,2 \pm 23,4$  mg/dl/h en el grupo de dosis baja frente al grupo de dosis estándar). La diferencia en la velocidad media de cambio fue  $7,1$  mg/dl/h (intervalo de confianza del 95% [IC 95]  $-4,7-19$ ). La velocidad de cambio durante la primera hora de tratamiento, sin embargo, fue significativamente más alta en el grupo de dosis estándar ( $61,3 \pm 37,7$ ) que en el grupo de dosis bajas ( $39,2 \pm 25,5$ ) (diferencia entre medias:  $21,6$ ; IC 95:  $3,2-39,8$ ). La incidencia de cambio en la glucemia mayor que la pre-especificada como límite de  $90$  mg/dl/h fue también mayor en el grupo de dosis estándar [ $10$  frente al  $4\%$ , riesgo relativo (RR)  $0,51$ ,  $p = 0,05$ ). No había diferencias significativas entre los grupos en el tiempo requerido para alcanzar niveles de glucemia  $\leq 250$  mg/dl, o alcanzar el objetivo establecido como área bajo la curva para los niveles de glucemia. Para el resultado secundario de resolución de la acidosis no había diferencias significativas en el tiempo de resolución entre los grupos de dosis bajas y ( $16,5 \pm 7,2$  horas) y el grupo de dosis estándar ( $17,2 \pm 7,7$  horas) ( $p = 0,73$ ). La velocidad de cambio en el pH sérico, niveles de bicarbonato y anión gap calculado fueron similares para ambos grupos.

b) Para los otros resultados secundarios de complicaciones relacionadas con el tratamiento, había una tendencia hacia menores complicaciones en el grupo de dosis baja, aunque no fue estadísticamente significativa. La frecuencia de hipopotasemia fueron más altas en el grupo de dosis estándar ( $48\%$ ) que en el grupo de dosis bajas ( $20\%$ ), y este efecto fue más intenso en los pacientes desnutridos ( $88$  frente a  $28\%$  respectivamente). La

hipoglucemia fue más frecuente en el grupo de dosis estándar ( $20\%$ ) que en el grupo de dosis baja ( $4\%$ ). No se produjeron fallecimientos durante el ensayo, pero un niño del grupo de tratamiento estándar desarrolló edema cerebral comparado con ninguno en el grupo de dosis bajas. Los autores en este caso no definieron de manera estricta los criterios para el diagnóstico de edema cerebral.

- c) Los resultados dan seguridad de que el grupo de dosis estándar recibió un manejo óptimo basado en la literatura médica publicada y las guías clínicas. Los métodos indicaron que los pacientes fueron tratados con insulina intravenosa una hora después de su admisión en el Servicio de Urgencias y posteriormente monitorizados con criterios claros para cualquier ajuste de las dosis de insulina. Los cambios en las cifras de glucemia indicados estaban dentro de los límites o algo más bajos que en otros estudios<sup>4-6</sup>, aunque las velocidades indicadas en este estudio tan solo son las previas a unos niveles de glucemia  $\leq$  de  $250$  mg/dl y por tanto pueden parecer infladas debido al hecho de ser registros en tiempos más precoces del tratamiento.  $60\%$  de los niños en el grupo de dosis estándar alcanzaron niveles  $< 250$  de glucemia dentro de las primeras seis horas del tratamiento y un  $76\%$  normalizaron la acidosis en el mismo periodo de tiempo. La incidencia de complicaciones tales como edema cerebral, hipoglucemia e hipopotasemia fueron parecidas a las de otros estudios<sup>1,2,7,8</sup>.

### IV. ¿SON ÚTILES LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO PARA MIS PACIENTES?

1. ¿Eran los pacientes similares a los míos?

La población del estudio es parecida a una población típica de pacientes con cetoacidosis diabética en EE. UU. y otros países desarrollados, pero con varias particularidades. Primero: este estudio se llevó a cabo en la India y, aunque no aporta los datos de etnicidad o raza como parte de la información demográfica, se puede asumir que los participantes eran probablemente de ascendencia india. Estos pacientes pueden tener una base genética levemente distinta en cuanto a la respuesta a la insulina, además de, posiblemente, diferencias en el desarrollo de diabetes tipo I. Sin embargo, no hay datos que indiquen que haya una respuesta distinta según la etnicidad o raza en el tratamiento de la cetoacidosis diabética pediátrica; por lo tanto, podemos inferir que estos resultados se pueden trasladar a otras poblaciones de distinta raza o etnicidad. La otra limitación o diferencia con la típica población de pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética en EE. UU. es la limitación de edad a los 12 años.

Esto fue impuesto a los investigadores por el rango de edad establecido por el medio del estudio. Por lo tanto,

no es posible extrapolar estos hallazgos para todos los rangos de edad pediátricos. Es también importante reseñar la incidencia alta de *shock* compensado, que, aunque no fue definido de manera precisa en este manuscrito, puede limitar los hallazgos a una población de pacientes con cetoacidosis diabética más grave.

2. ¿Se tuvieron en cuenta todos los hallazgos importantes?

Los hallazgos de importancia centrados en los pacientes, tales como seguridad y seguimiento de las complicaciones, se llevaron a cabo durante el ensayo y fueron similares entre los grupos. Este estudio no tenía poder suficiente para examinar diferencias en complicaciones más raras, tales como edema cerebral, fracaso renal agudo o pancreatitis, pero no detectó ninguna señal de incremento de las mismas en el grupo de dosis bajas de insulina.

La tendencia hacia una incidencia menor de hipoglucemia e hipopotasemia en el grupo de dosis bajas de insulina puede ser muy importante para los pacientes si se detecta en estudios futuros. Otros factores de importancia para los pacientes tales como tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y/o estancia hospitalaria, además de costes para los pacientes, podrían ser útiles para examinarlos en estudios futuros.

3. ¿Son los beneficios posibles del tratamiento nuevo tales como para llegar a compensar los costes y los potenciales daños?

En este estudio, que examinaba dosis bajas infusión intravenosa de insulina frente a dosis estándar para el trata-

miento de la cetoacidosis diabética (y teniendo en cuenta estudios retrospectivos previos que ya examinaban dosis relativamente bajas de insulina)<sup>5,6,9</sup>, el grupo de tratamiento nuevo (dosis bajas) parece tener ventajas potenciales relacionadas con un cambio en la osmolaridad más gradual y una tendencia hacia una reducción de las complicaciones. A la vez, el tratamiento nuevo parece tener eficacia similar al tratamiento estándar en cuanto a resultados finales clínicamente relevantes de resolución de acidosis y control glucémico. Estos hallazgos pueden ser más relevantes para los grupos de edad más jóvenes, debido a su sensibilidad relativamente mayor a la insulina<sup>19</sup> y deberían ser los estudios sobre este punto los futuros estudios más prioritarios. Sin embargo, aún persisten preguntas en relación con el coste efectividad del tratamiento nuevo y la aplicabilidad de estos hallazgos a otros grupos étnicos y rangos de edad.

## BIBLIOGRAFÍA

Nallasamy K, Jayashree M, Singhi S, Bansal A. Low-dose vs standard-dose insulin in pediatric diabetic ketoacidosis: a randomized clinical trial. *JAMA Pediatrics*. 2014;168:999-1005.

**Nota del traductor:** el *abstract* original de *Journal Club (PedsCCM)* no presenta ningún listado de referencias bibliográficas, por lo cual las llamadas a lo largo del texto a referencias bibliográficas se presuponen referidas a las del artículo original de *JAMA Pediatrics*, disponibles aquí: <http://archpedi.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1909800>.