

## COMPARACIÓN DE DOS SISTEMAS DE APORTE DE SOLUCIONES HIDROELECTROLÍTICAS PARA EL MANEJO DE LA CETOACIDOSIS DIABÉTICA: ENSAYO CLÍNICO CONTROLADO Y ALEATORIZADO EN NIÑOS

*A COMPARISON OF TWO SYSTEMS FOR HYDRATION OF CHILDREN WITH DIABETIC KETOACIDOSIS. A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL*

**Dr. Juan Pablo Ferreira\*, Dr. Matias Penazzi, Dra. Macarena Taboada\*, Dr. Santiago Funes\*, Dr. Mauricio Villarreal\***

### Resumen

**Introducción:** El tratamiento de la cetoacidosis diabética (CAD) requiere controles horarios de glucemia que definen modificaciones en la administración de insulina y glucosa endovenosa. En cada cambio se prepara una nueva solución endovenosa, generando retrasos y, eventualmente, errores. El sistema de dos soluciones hidroelectrolíticas (idéntica composición electrolítica, una con glucosa y otra sin) en paralelo unidas en una vía común al paciente, permite cambios inmediatos en el flujo de glucosa, con la sola modificación de los goteos. **Objetivo:** Comparar el tiempo requerido para la estabilización de pacientes con CAD, utilizando dos sistemas de hidratación: tradicional (1 solución hidroelectrolítica) vs. alternativo (2 soluciones hidroelectrolíticas –“two bags”-).

**Métodos:** Ensayo clínico controlado y aleatorizado que incluyó niños de 1 a 18 años, hospitalizados por CAD (glucemia >200 mg/dl, pH <7,3, bicarbonato <15 mmol/L, glucosuria y cetonuria). Luego de la hidratación inicial, los pacientes fueron aleatorizados a uno de 2 sistemas de hidratación (tradicional o alternativo), manteniéndolo hasta la estabilización del paciente (glucemia ≤250 mg/dl, pH ≥7,3, bicarbonato ≥15 mmol/L); el tiempo requerido en alcanzar la estabilización fue la variable de resultado.

**Resultados:** Al incorporar 12 de los 32 sujetos previstos (6 en cada grupo) el Comité de Monitoreo de Seguridad efectuó análisis interino preestablecido, encontrando que el tiempo en alcanzar la estabilización fue significativamente menor con el sistema alternativo (9,8±1,16 horas vs. 13,3±2,8 horas; p=0,018). Debido a la magnitud del hallazgo, se consultó al Comité de Ética, decidiendo suspender el estudio.

**Conclusión:** El sistema alternativo (“two-bags”) permitió alcanzar la estabilización del paciente con CAD en un tiempo significativamente menor.

**Palabras claves:** Fluidoterapia, cetoacidosis diabética, diabetes Mellitus

\* Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde

Docencia e Investigación, Hospital General de Niños Pedro de Elizalde  
Av. Montes de Oca 40  
C1270AAN Ciudad de Buenos Aires  
11-43632100 (int 1014)

**Abstract**

**Background:** Treatment of diabetic ketoacidosis (DKA) requires hourly controls of blood glucose, which define changes in the intravenous glucose and insulin administration. Every change requires preparing a new solution, wasting time and allowing errors. The two bag system (same electrolytes composition, but one with and the other without glucose) allows immediate changes in glucose administration rate, just by changing the solutions drip.

**Objective:** To compare the time needed to reach stabilization of patients with DKA using two different hydration systems: the traditional one (1 glucose/electrolyte solution) vs. the alternative one (2 glucose/electrolyte solutions –“two bag system”-).

**Methods:** Randomized controlled trial, including children aged 1 to 18 years, hospitalized for DKA (glycemia >200 mg/dl, pH <7.3, bicarbonate <15 mmol/L, glycosuria and ketonuria). After initial emergency re-hydration, patients were randomized to one of the 2 hydration systems (traditional or alternative), using it until patient stabilization (glycemia  $\leq$ 250 mg/dl, pH  $\geq$  7.3, bicarbonate  $\geq$  15 mmol/L); the time required to reach stabilization was the outcome variable.

**Results:** After enrolling 12 of the 32 planned subjects (6 in each group) Data Monitoring Committee performed a scheduled interim analysis, finding that the time required to reach stabilization was significantly shorter using the alternative system (9.8 $\pm$ 1.16 hs vs. 13.3 $\pm$ 2.8 hs; p=0.018). Because of the magnitude of this finding, the Ethics Committee decided to terminate the study.

**Conclusion:** The alternative system (“two bag”) allowed DKA patients stabilization in a considerably shorter time.

**keywords:** Fluid Therapy, diabetic ketoacidosis, diabetes mellitus

**INTRODUCCION**

La cetoacidosis diabética (CAD) es una emergencia pediátrica frecuente. La CAD, como forma de presentación de la diabetes mellitus en niños, varía entre 15 a 70% de los casos en distintas series de Europa y Estados Unidos<sup>(1,2)</sup>. El riesgo de presentar CAD guarda una estrecha relación con la calidad del control metabólico, es por ello más frecuente en menores de 2 años y en familias de escasos recursos<sup>(3)</sup>.

El aporte de líquidos, la administración de insulina y el control clínico estricto son componentes esenciales del tratamiento de la CAD<sup>(4)</sup>.

El tratamiento incluye la expansión rápida del espacio intravascular con solución salina isotónica (20 ml/kg de peso), seguida

por la administración de fluidos junto con insulinoterapia<sup>(4,5)</sup>.

En nuestra institución se utilizan las normas de CAD del Servicio de Nutrición, donde los fluidos a infundir en esta etapa contienen electrolitos (sodio y potasio) y glucosa, aportando 4200 ml/m<sup>2</sup> de superficie corporal en 24 horas. Habitualmente se comienza infundiendo 3,5 mg/kg/min de glucosa, ajustando el aporte según controles horarios de glucemia, glucosuria y cetonuria<sup>(5)</sup>. Con el sistema tradicional ante cada cambio se debe desecher el frasco de la solución en uso y reemplazarlo por otro preparado en base al nuevo aporte requerido. Este sistema ha mostrado limitaciones, como retraso en el tiempo en hacer efectivas las modificaciones neces-

rias y, eventualmente, errores en la preparación de cada solución <sup>(6)</sup>.

Una alternativa es el “sistema de dos soluciones hidroelectrolíticas” (“two-bag system”), consistente en dos soluciones con idéntica composición hidroelectrolítica pero diferente concentración de glucosa (0% y 10%), administradas simultáneamente por una misma vía endovenosa. De esta forma, los cambios necesarios en el aporte de líquidos y en el flujo de glucosa se pueden lograr fácilmente y de forma inmediata, aportando diferentes proporciones de cada una de las soluciones y obteniendo así el flujo de glucosa deseado, sin necesidad de reemplazar la solución en uso <sup>(6)</sup>.

El sistema de dos soluciones hidroelectrolíticas se ha utilizado desde la década del 90, mostrando ventajas sobre el tradicional en el tiempo de respuesta para modificar la fluidoterapia y la velocidad de corrección del bicarbonato y cetonas <sup>(6)</sup>. Todas las experiencias se efectuaron con aporte de insulina intravenosa. No hemos hallado ensayos clínicos que valoren el tiempo en alcanzar la estabilización inicial con ambos sistemas, utilizando insulina subcutánea.

El objetivo de este trabajo fue comparar el tiempo requerido para la estabilización inicial de pacientes con cetoacidosis diabética (CAD) tratados con insulina subcutánea, utilizando dos sistemas de hidratación: el tradicional (1 solución hidroelectrolítica) y el alternativo (2 soluciones hidroelectrolíticas).

### **Población, Material y Métodos**

**Diseño:** Ensayo clínico controlado y aleatorizado realizado en el Hospital de General de Niños Pedro de Elizalde, Buenos Aires.

**Pacientes:** Se incluyeron pacientes de 1 a 18 años de edad hospitalizados consecutivamente con diagnóstico de cetoacidosis diabética desde diciembre de 2012 hasta julio del 2014. Se definió como cetoacidosis diabética a la presencia de glucemia >200 mg/dl, pH <7,3, bicarbonato <15mmol/L, ce-

tonuria y glucosuria (1). Se excluyeron los pacientes que habían recibido insulina antes del ingreso, aquellos pacientes que, por su situación clínica, requirieron observación en sala de terapia intensiva y los pacientes con cetoacidosis grave definidos por pH < 7,1 y Bicarbonato < 5 mEq/L. <sup>(3)</sup>

**Método:** Los pacientes que ingresaron con diagnóstico de cetoacidosis diabética que cumplían los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de exclusión, fueron invitados a participar del estudio. Las determinaciones en sangre (EAB, glucemia) y en orina (glucosuria y cetonuria), coincidieron con los controles habituales de la CAD por lo tanto no se modificó la frecuencia de los mismos. El tratamiento se efectuó de acuerdo a las normas de la institución <sup>(5)</sup>, y consistió en hidratación expansión inicial con solución fisiológica a razón de 20 ml/kg de peso, luego de lo cual los pacientes fueron aleatorizados utilizando sobres cerrados al azar, a uno de 2 sistemas de hidratación: el tradicional (1 solución hidroelectrolítica con glucosa) y el alternativo (2 soluciones hidroelectrolíticas con diferentes concentraciones de glucosa). Las soluciones fueron preparadas por personal de enfermería en base a indicación médica utilizando siempre la misma cantidad de electrolitos en cada tipo de bolsa (tradicional y “two bags”). Para las primeras 6 horas de tratamiento se administró 2100ml/m<sup>2</sup> con un flujo de glucosa inicial de 3.5mg/kg/min y 70mEq/l de cloruro de sodio y 30mEq/l de cloruro de potasio. Para las siguientes 18hs se administró 2100ml/m<sup>2</sup> con un flujo de glucosa inicial de 3.25mg/kg/min y 50mEq/l de cloruro de sodio y 40mEq/l de cloruro de potasio. <sup>(5)</sup>

Se utilizaron dos bombas de perfusión (Terumo®) unidad a través de una llave de tres vías para la administración del sistema de dos soluciones. Se utilizó una bomba de infusión para el sistema tradicional.

Luego de finalizada la expansión, junto con la hidratación se inició la insulino terapia por

vía subcutánea, según las normas de la institución. Se utilizó en ambos grupos insulina neutra corriente, administrada en forma subcutánea en forma horaria, la dosis inicial de insulina utilizada fue: con glucemia inicial  $\geq$  300 mg/dL se administró 0,2 U/kg, con glucemia inicial  $<$ 300 mg/dL se administró 0,1 U/kg. Luego se continuó con dosis horarias de 0,1 U/kg hasta alcanzar las condiciones de estabilidad inicial. El descenso esperado de la glucemia fue del 10% por hora, cuando esto no ocurrió durante dos horas sucesivas, se duplicó la dosis a 0,2 U/kg/hora hasta lograrlo. Si la glucemia descendió más del 20% horario, se disminuyó la dosis de insulina horaria a 0,05 U/kg. <sup>(5)</sup>

Esta hidratación se mantuvo hasta la estabilización del paciente, definida como: glucemia  $\leq$ 250 mg/dl, pH  $\geq$  7,3, bicarbonato  $\geq$  15 mmol/L. <sup>(5)</sup> El tiempo requerido en alcanzar esta estabilización fue considerado la variable de resultado a comparar entre grupos.

La necesidad de pase a Unidad de Cuidados Intensivos, la presencia de convulsiones y el empeoramiento del estado de conciencia luego de iniciado el tratamiento fueron considerados variables de seguridad, e incluidas en un análisis descriptivo.

**Consideraciones éticas:** De acuerdo a lo establecido en las normativas que rigen la investigación en el ámbito del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires, se solicitó y obtuvo la aprobación de los comités institucionales (Comités de Ética en Investigación y de Docencia e Investigación). En todos los casos se solicitó y obtuvo consentimiento informado de los padres del menor y asentimiento del paciente, cuando correspondiera. El proyecto fue registrado en el Registro Público de Proyectos de Investigación del GCBA y en Clinicaltrials.gov (NCT01631929).

**Análisis estadístico:** Asumiendo que con el sistema tradicional (sistema de una bolsa) el tiempo en alcanzar un pH  $\geq$  7,3 es  $9,3 \pm 1$  hora <sup>(7)</sup>, y con el sistema de dos soluciones hidroelectrolíticas se pretende reducir el

tiempo en al menos 1 hora, con un nivel de confianza de 95% y una potencia de 80%, 32 sujetos (16 por grupo) debían ser incluidos en el estudio. Luego de verificar ajuste a normalidad (prueba de Kolmogorov-Smirnov) se comparó las medias de los tiempos necesarios en alcanzar la estabilidad por medio de la prueba T de Student, asumiendo un nivel de significación de  $p < 0,05$ . Los datos se analizaron mediante SPSS Statistics 20.0 (2011).

**Resultados** El estudio contemplaba incorporar 32 sujetos. Se incluyeron en total 12 sujetos (6 por cada grupo) que cumplieron con los criterios de inclusión; 6 de ellos fueron debut de enfermedad. Se excluyeron 10 pacientes que fueron derivados de otras instituciones, que recibieron un tratamiento inicial diferente a las normas del Servicio de Nutrición del Hospital Pedro de Elizalde. (Figura 1)

De acuerdo a lo contemplado en el protocolo del estudio, luego de alcanzar un tercio de la muestra calculada se procedió a un análisis interino por parte del Comité de Monitoreo de seguridad. La edad promedio de los 12 sujetos incluidos fue  $9,2 \pm 3,4$  años; 10 fueron mujeres, 6 fueron debut de enfermedad. Se encontró que el tiempo promedio en alcanzar la estabilización fue significativamente menor con el sistema alternativo en relación al tradicional ( $9,8 \pm 1,16$  hs vs.  $13,3 \pm 2,8$  hs;  $p=0,018$ ). Todos los pacientes resolvieron su cuadro sin complicaciones; ninguno requirió pase a Unidad de Cuidados Intensivos, presentó convulsiones ni empeoró su estado de conciencia, tampoco se requirieron correcciones electrolíticas. El grupo intervención recibió una mediana de 9 dosis de insulina y el grupo control, 13. En todos los pacientes se requirió al menos dos cambios en el flujo de glucosa.

Debido a la magnitud del hallazgo, el Comité de Monitoreo de Seguridad notificó a los investigadores, quienes informaron al Comité

de Ética en Investigación.

Este Comité, luego de analizar la información disponible, consultar con expertos del Servicio de Nutrición y Diabetes de nuestra institución y valorar nueva evidencia científica recientemente publicada, se decidió suspender el estudio <sup>(8)</sup>.

### Discusión

Nuestros resultados sugieren que el sistema de dos soluciones hidroelectrolíticas disminuye significativamente el tiempo necesario para lograr la estabilización del paciente con CAD ( $9,8 \pm 1,16$  horas vs.  $13,3 \pm 2,8$  horas), acelerando por lo tanto la recuperación del niño.

Sólo hemos encontrado dos estudios que describen el uso del sistema de dos soluciones y su eficacia en relación al tiempo para alcanzar diversos objetivos. En un trabajo retrospectivo, So y col. <sup>(9)</sup> describen un ascenso más rápido del bicarbonato plasmático y negativización de cetonas en sangre en un tiempo significativamente menor con el sistema "two-bag". Otro trabajo, prospectivo y aleatorizado, que incluyó 33 pacientes <sup>(10)</sup>, considerando múltiples variables de resultado (tasa de descenso de glucosa sérica, tasa de aumento del bicarbonato, tiempo total de uso de insulina endovenosa y tiempo de respuesta para los cambios en los fluidos endovenosos), no encontró diferencias significativas en los parámetros de laboratorio entre un sistema y el otro, pero si en el tiempo necesario para realizar el cambio de las soluciones: 1 minuto para el sistema de dos soluciones y 42 minutos para el sistema de una solución. Cabe destacar que en ninguno de estos trabajos se utilizó insulina subcutánea.

En este trabajo se consideró como variable de resultado el tiempo en alcanzar los tres parámetros de laboratorio considerados necesarios para lograr la estabilidad inicial del paciente con CAD (bicarbonato, glucemia y pH venoso), aceptada como la mejor medida

de resultado para el control de esta condición <sup>(3)(5)</sup>.

Se utilizó insulina subcutánea neutra corriente, que en los últimos años se ha estudiado como alternativa a la administración endovenosa, demostrándose que no existen diferencias importantes entre ambas en relación al resultado terapéutico especialmente para las cetoacidosis leves a moderadas <sup>(7)</sup>.

Podría llamar la atención la diferencia entre el tiempo en alcanzar la estabilización contemplado para calcular el tamaño muestral ( $9,3 \pm 1$  hora) y el efectivamente observado en nuestro grupo control ( $13,3 \pm 2,8$  horas). Sin embargo, debe recordarse que el primero se basa exclusivamente en el tiempo en alcanzar un  $\text{pH} \geq 7,30$  <sup>(7)</sup>, mientras que la definición utilizada en nuestro estudio es mucho más amplia ( $\text{pH} \geq 7,3$ , glucemia  $\leq 250$  mg/dl y bicarbonato  $\geq 15$  mmol/L). Considerando que la tasa de descenso de la glucemia con el sistema convencional de tratamiento de la CAD puede alcanzar 21 mg/dl/hora <sup>(9)</sup> y que la glucemia inicial promedio de nuestros pacientes era de 560 mg/dl (Tabla 1), es esperable que ellos alcanzaran niveles de glucemia  $\leq 250$  mg/dl en alrededor de 14 horas. Con respecto a la diferencia encontrada para ambos sistemas, es importante aclarar que para la determinación del flujo de glucosa, el sistema "two-bags" parte de dos soluciones estandarizadas; una con agua destilada y otra con glucosa al 10%, ambas con misma concentración de electrolitos. A través del control del ritmo de goteo de las bombas de infusión y modificando la proporción de cada una de ellas, obtenemos un cambio del flujo de glucosa inmediato. Por el contrario, con el sistema tradicional cada modificación del flujo implica la preparación de una nueva solución que combina agua destilada con cantidades (en muchas ocasiones no fáciles de medir) de glucosa al 10% (p.e.: 126 ml) lo cual requiere tiempo e incrementa el margen de error. Es muy probable que la diferencia en el tiempo en alcanzar la estabilización

esté muy íntimamente relacionada con lo oportuno e inmediatas que son las adecuaciones de glucosa, situación que ofrece el sistema "Two Bags".

El error en medicina es considerado actualmente un problema de salud pública. La sistematización, automatización y disminución de los pasos en el tratamiento son barreras de defensa del sistema que colaboran en la disminución de errores <sup>(11)</sup>. Probablemente, el sistema "two-bags", simplificando el cálculo y evitando la preparación de nuevas soluciones, contribuya en disminuir el error.

Esta investigación se efectuó bajo el diseño aleatorizado y controlado, considerado como el mejor para evaluar eficacia de un tratamiento, aunque no haber alcanzado el tamaño muestral calculado inicialmente podría considerarse una potencial debilidad. Sin embargo, esta posibilidad surgió de lo contemplado en el protocolo, en el sentido de efectuar un análisis interino por parte del Comité de Monitoreo de Seguridad luego incorporar un tercio de la muestra. En dicho análisis se encontró que el tiempo promedio en alcanzar la estabilización fue significativamente menor en el grupo experimental, por lo que se decidió suspender el estudio.

La suspensión prematura de ensayos clínicos es una circunstancia cada vez más frecuente <sup>(12)</sup>. Particularmente en relación a aquellos suspendidos por beneficio, su proporción se ha incrementado desde 0,1 % de los ensayos clínicos aleatorizados desarrollados entre 1980-1984, a 1,2% de los desarrollados entre 2000-2004 <sup>(13)</sup>.

No alcanzar el tamaño muestral originalmente propuesto puede sobreestimar el resultado e incluso dejar de evidenciar efectos indeseables no preestablecidos <sup>(13)</sup>. Por otro lado, continuar un estudio clínico aleatorizado cuando se ha generado evidencia que una intervención es beneficiosa, priva de un tratamiento efectivo a los sujetos con una determinada condición <sup>(14)</sup>. El necesario balance entre ambas consideraciones es moti-

vo de constante debate, particularmente porque las investigaciones que se suspenden prematuramente por beneficio suelen recibir más atención, situación a tener en cuenta especialmente cuando el estudio esté financiado por la industria farmacéutica <sup>(13)</sup>. Una forma de limitar este potencial sesgo es la intervención de Comités de Monitoreo de Seguridad, establecida en el proyecto antes del inicio del estudio <sup>(14)</sup>.

En el caso de nuestro estudio, se trataba de una investigación independiente, la intervención de un Comité de Monitoreo de Seguridad estaba preestablecida y, finalmente, la decisión de suspender el estudio fue autorizada por el Comité de Ética en Investigación, a la luz de los resultados obtenidos y de resultados similares observados en otro trabajo publicado recientemente <sup>(8)</sup>.

### Conclusión

El sistema de dos soluciones hidroelectrolíticas ("two-bags") permitió alcanzar la estabilización del paciente con CAD en un tiempo significativamente menor que el tratamiento convencional.

### Agradecimiento

Los autores agradecen al Servicio de Nutrición y Diabetes del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde el constante apoyo para la concreción de esta investigación.

### Bibliografía:

1. *Rewers A, Klingensmith G, Davis C, Pettiti DB et al. Presence of diabetic ketoacidosis at diagnosis of diabetes mellitus in youth: the Search for Diabetes in Youth Study. Pediatrics. 2008; 121(5):e1258-66.*
2. *Usher-Smith JA, Thompson M, Ercole A, Walter FM. Variation between countries in the frequency of diabetic ketoacidosis at first presentation of type 1 diabetes in children: a systematic review. Diabetologia 2012; 55: 2878-2894.*
3. *Wolfsdorf E, Allgrove J, Craig ME, Edge J et al, Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic*

hyperosmolar state. *ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2014 Compendium. Pediatric Diabetes* 2014; 15(Suppl. 20): 154–179.

4. Kleinman ME, Chameides L, Schexnayder SM, Samson RA et al. *Pediatric advanced life support: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Pediatrics* 2010; 126:e1361–e1399.
5. Olga Ramos, Mabel Ferraro, Susana Barbeito. *Cetoacidosis diabética. Revista Pediátrica Elizalde Junio 2013; Vol. 4 (1) pag 51-60*
6. Poirier MP, Greer D, Satin-Smith M. *A Prospective Study of the “Two-Bag System” in Diabetic Ketoacidosis Management. Clin Pediatr (Phila).* 2004; 43(9):809-13.
7. Ferraro M, Ozuna B, Mazza C, Ramos O et al. *Estudio multicentrico de cetoacidosis diabética en servicios pediátricos de argentina. Rev Soc Arg Diabetes.* 2009; 43: pag 127-136.
8. White PC1, Dickson BA. *Low morbidity and mortality in children with diabetic ketoacidosis treated with isotonic fluids. J Pediatr.* 2013; 163(3):761-6
9. So TY, Grunewalder E. *Evaluation of the two-bag system for fluid management in pediatric patients with diabetic ketoacidosis. J Pediatr Pharmacol Ther* 2009; 14:100–105.
10. Grimberg A, Cerri, R, Satin-Smith M, Cohen P. *The “two bag system” for variable intravenous dextrose and fluid administration: Benefits in diabetic ketoacidosis management. J Pediatr* 1999; 134:376-8.
11. Ceriani Cernadas JM. *El error en medicina: reflexiones acerca de sus causas y sobre la necesidad de una actitud más crítica en nuestra profesión. Arch Argent Pediatr* 2001; 99(6):522-529.
12. Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, et al. *Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. JAMA.* 2005; 294(17):2203-9.
13. Korn EL, Freidlin B, Mooney M. *Stopping or reporting early for positive results in randomized clinical trials: the National Cancer Institute Cooperative Group experience from 1990 to 2005. J Clin Oncol.* 2009; 27(10):1712-21.
14. Fernandes RM, van der Lee JH, Offringa M. *A systematic review of the reporting of Data Monitoring Committees’ roles, interim analysis and early termination in pediatric clinical trials. BMC Pediatr.* 2009; 9:77.