



UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA
Maestría de Investigación Clínica Farmacológica
Tesis de Maestría

Empleo de un Catéter Flexible para la administración de Insulina
Subcutánea en la Cetoacidosis Diabética en Pediatría.
Ensayo clínico controlado.

Tesista: Ferreira Juan Pablo

Director de tesis: Pablo Ubaldo Copertari

Médico Especialista en Nefrología y Medio Interno

Título: Magister en Investigación Clínica Farmacológica

Julio 2019

INDICE

◆ Resumen	4
◆ Introducción	6
◆ Hipótesis	10
▪ Objetivo principal	10
▪ Objetivo secundario	10
◆ Material y métodos	
• Diseño	11
• Población	11
▪ Criterios de inclusión	11
▪ Criterios de exclusión	11
• Variables	12
▪ Variable independiente	12
▪ Variable dependiente (outcome)	12
▪ Variable dependiente (secundaria)	13
▪ Variables de control	13
• Procedimientos del estudio	14
▪ Aleatorización	14
▪ Ámbito de realización del estudio	15
• Ejecución del estudio	16
• Análisis estadístico	17
▪ Cálculo del tamaño muestral	17
▪ Análisis descriptivo	17
▪ Análisis de la medida de resultado	17
• Consideraciones éticas	18
◆ Resultados	19

• Desempeño del catéter flexible	18
• Seguridad	18
◆ Discusión	21
◆ Conclusión y perspectiva	24
◆ Bibliografía	25
◆ Tablas y gráficos	28

RESUMEN

Introducción: La cetoacidosis diabética (CAD) es la descompensación metabólica de la diabetes mellitus. A pesar de que existe evidencia sobre la seguridad de la administración subcutánea, en muchos centros se prefiere la utilización de insulina endovenosa, en parte, debido al disconfort de las aplicaciones horarias de insulina. El uso de catéter subcutáneo durante el tratamiento de la CAD podría mejorar el confort e incentivar el uso de esta vía de administración de insulina en escenarios de bajos recursos.

Objetivo: Evaluar si el uso de un catéter subcutáneo flexible en comparación con el modo habitual con aguja metálica mejora el confort en pacientes con CAD. Comparar la evolución metabólica utilizando un catéter subcutáneo flexible versus el sistema tradicional.

Material y método: ensayo clínico controlado aleatorizado abierto. Se incluyeron pacientes internados en sala indiferenciada de 5 a 18 años con diagnóstico de CAD. Se asumió al tipo de tratamiento como la variable independiente. Las variables de dependientes fueron: dolor medido en forma horaria y tiempo de estabilización metabólica.

Resultados: Se incorporaron 20 sujetos, 10 por grupo, con promedio de edad y valores basales de glucemia; urea; sodio; bicarbonato y pH similares en ambos grupos. El dolor en la primera aplicación de insulina mostró un rango promedio en el grupo control (aguja rígida) de 4,5 (IQR: 2,7-6,7) vs. 0 (IQR: 0-2) en el grupo experimental ($p=0,001$); con diferencias entre ambos grupos en todas las evaluaciones del dolor. El tiempo promedio de estabilidad metabólica en el grupo control fue 16 ± 8.4 vs. 11.4 ± 4.3 horas en el grupo estudio ($p=0,12$). No se observaron eventos adversos, ni complicaciones de CAD, en ninguno de los grupos.

Conclusión: El uso de un catéter subcutáneo flexible produjo menor dolor en todas las aplicaciones de insulina subcutánea comparado al método tradicional con aguja rígida. No se encontraron diferencias en la evolución de los parámetros bioquímicos durante el tratamiento de la cetoacidosis.

Palabras clave: cetoacidosis diabética, catéter subcutáneo flexible, pediatría

INTRODUCCION

La cetoacidosis diabética es la descompensación metabólica de la diabetes mellitus que se presenta con hiperglucemia, cetonemia, glucosuria, cetonuria, pH menor de 7,30 y/o bicarbonato menor de 15mEq/l. (1,2). Los signos clínicos de la CAD incluyen: deshidratación; taquicardia; taquipnea; respiración profunda; náuseas; vómitos; dolor abdominal agudo; visión borrosa; confusión; somnolencia; progresiva disminución en el nivel de conciencia y eventualmente, pérdida de conciencia (coma). (1)

En un estudio prospectivo observacional realizado en Europa, que incluyó casi cincuenta mil pacientes con diabetes tipo 1 seguidos durante un año, se observó una frecuencia de CAD del 5 al 7%. (3,4)

Puede surgir de la historia natural de la enfermedad en un niño que no ha sido diagnosticado (entre 15 y 67% de los pacientes con diabetes tipo 1 inician con CAD), o bien en las etapas de comienzo o período de estado, o en un paciente con diagnóstico previo. (3) En este último grupo, los motivos más frecuentes de ingreso por CAD corresponden a la aplicación incorrecta de insulina (voluntaria o involuntaria), estrés emocional, ingesta excesiva de alimentos (acompañada de un mal control metabólico crónico) y presencia de infecciones. (2)

La fisiopatología de la CAD resulta de un desequilibrio entre la acción de la insulina y de las hormonas de contra regulación (glucagón, cortisol, catecolaminas, somatotrofina). La falta de insulina y el desequilibrio entre estas hormonas produce el aumento de la glucemia por encima del umbral renal(180mg/dL) determinando la presentación de glucosa en la orina, con arrastre de agua y electrolitos, en particular sodio y potasio. (2)

La cetogénesis, debido al déficit de insulina y el aumento de las catecolaminas, produce una multiplicación de la oferta de ácidos grasos libres, favoreciendo

la beta oxidación con producción de cuerpos cetónicos, generando acidosis metabólica con anión restante aumentado. (5)

El aporte de líquidos, la administración de insulina y el control clínico estricto son componentes esenciales durante la fase inicial del tratamiento, es decir, de la estabilización metabólica. Habitualmente se administra la insulina corriente por vía endovenosa con buenos resultados en esta fase del tratamiento. (1,6)

Pero, la utilización de insulina endovenosa puede ser particularmente difícil en escenarios de baja complejidad, sin unidad de terapia intensiva, donde las bombas de infusión no siempre están disponibles y, por lo tanto, la capacidad de monitoreo es muy limitada. Esto convierte a la administración endovenosa de insulina, en un tratamiento poco seguro.

La International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes, sugiere el uso de insulina subcutánea como una opción viable en sitios con escasos recursos. (1)

A pesar de que existe evidencia sobre la seguridad de la administración subcutánea, en muchos centros se prefiere la utilización de insulina endovenosa. Es posible que esto se deba a que persiste cierta incertidumbre sobre la efectividad de la insulina corriente administrada de manera subcutánea y a la incomodidad de las aplicaciones horarias. Sin embargo, está comprobado que el uso de insulina corriente y los análogos rápidos de administración subcutánea presentan adecuada farmacocinética, en aquellos pacientes con cetoacidosis leve a moderada sin compromiso importante de la circulación periférica. (6)

La utilización ICS (insulina corriente subcutánea) en el tratamiento de la CAD, implica dos procedimientos invasivos, la aplicación de insulina subcutánea a través de una aguja rígida y la toma de muestra de glucemia capilar. Ambos

procedimientos son horarios, hasta conseguir la estabilidad metabólica definida por un valor de glucemia plasmática ≤ 250 mg/dl, pH $\geq 7,3$ y bicarbonato ≥ 15 mmol/L. En un estudio retrospectivo con más de cien niños, la mediana de estabilización metabólica con ICS fue 12 horas, por lo tanto, se precisaron más de 12 aplicaciones horarias en al menos el 50% de los sujetos durante el tratamiento inicial. (6)

A pesar de considerarse un tratamiento seguro, económico y efectivo, el dolor ocasionado por las múltiples aplicaciones de insulina y la fobia a las agujas, son factores limitantes, especialmente en pediatría. (7)

El dolor en pediatría es un problema de salud pública de gran importancia. La Asociación Internacional para el Estudio del Dolor lo define como una experiencia sensorial y emocional desagradable que se relaciona con un daño tisular real o potencial. Esta definición involucra dos componentes: uno sensitivo, determinado por factores neurofisiológicos y otro emocional, relacionado con el estado afectivo, la experiencia previa, el desarrollo y otros factores. (8)

Además del dolor, los niños no pueden comprender las situaciones que están involucradas en el tratamiento y diagnóstico de su enfermedad. Incluso en niños mayores, a pesar de comprender el motivo, la ansiedad y el miedo ante el procedimiento produce lucha, resultando difícil de llevar a cabo, tanto para el paciente como para el personal médico. (9)

El dolor y la ansiedad ocasionados por la administración de insulina en pacientes con diabetes tipo 1, han sido plenamente estudiados. En un estudio de Humphrey et al, se evidenciaron "altos niveles de angustia" durante las aplicaciones en casi el 50% de los 223 niños y adolescentes en el estudio. (10)

A través de los años se han realizado numerosos intentos para reducir el dolor que acompaña a las inyecciones de insulina en pacientes con diabetes tipo 1, desde anestésicos locales hasta sedación con óxido nitroso, todas ellas con efectos secundarios y numerosas complicaciones. (7)

Hanas et al (11), describió por primera vez el uso seguro de un catéter subcutáneo, con baja frecuencia de efectos adversos y sin cambios en el control metabólico en pacientes con diabetes tipo 1.

Luego de probar su efectividad y seguridad, demostró que el uso de ese catéter subcutáneo generaba disminución de la ansiedad previa a la aplicación sino también al dolor de la inyección de insulina. (11, 12, 13) La utilización de un dispositivo subcutáneo no sólo permite la administración de insulina subcutánea sin la necesidad de efectuar punciones horarias, sino que, además mejoraría la tolerancia al tratamiento, aumentaría el confort y permitiría un manejo seguro de estos pacientes.

El dispositivo Insuflon® consiste en un catéter flexible blando utilizado para aplicaciones múltiples de medicamentos por vía subcutánea. (5) El uso de este dispositivo se encuentra aprobado para la infusión de insulina en pacientes diabéticos sin complicaciones agudas, según la Disposición 1548 de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica con fecha 12 de febrero 2015. (14) Sin embargo, no se han encontrado datos reportados hasta el momento, sobre el uso este tipo de dispositivo en los pacientes diabéticos tipo 1 con cetoacidosis diabética.

El objetivo de este estudio fue evaluar si el uso de un catéter subcutáneo flexible en comparación con el modo habitual de tratamiento con aguja metálica mejora el confort en pacientes con CAD sin afectar la evolución metabólica.

HIPOTESIS DEL ESTUDIO

La apreciación del dolor, según la Escala Visual Análoga (utilizando un corte de 4 puntos), con una potencia de 80% y con una precisión del 95%, se espera que; solo un 5% de los pacientes del grupo de estudio (catéter flexible) presenten un puntaje mayor a 4 en la escala del dolor, contra un 70% del grupo control (aguja rígida) durante el tratamiento inicial de la cetoacidosis diabética. El uso de catéter subcutáneo flexible disminuye el tiempo necesario de tratamiento para lograr la estabilidad metabólica inicial.

Objetivo principal

Evaluar si el uso de un catéter subcutáneo flexible en comparación con el modo habitual de tratamiento con aguja metálica mejora el confort en pacientes con CAD.

Objetivo secundario

Comparar la evolución metabólica de pacientes con CAD utilizando un catéter subcutáneo flexible versus el sistema tradicional con aguja metálica.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño: ensayo clínico controlado, aleatorizado, abierto. Comparando dos métodos de manejo clínico inicial de pacientes pediátricos con cetoacidosis diabética (catéter flexible y aguja rígida).

Población estudiada:

- Criterios de inclusión: Pacientes de 5 a 18 años admitidos con diagnóstico de CAD por el servicio de emergencias o de nutrición, durante el periodo 2016-2018 con consentimiento/asentimiento dado según correspondiera. Se define CAD por los siguientes parámetros de laboratorio; glucemia > 200mg/dl, pH < 7,3 o bicarbonato menor a 15mEq/l, cetonemia o cetonuria.
(1)
- Criterios de exclusión: Pacientes derivados de otra institución con tratamiento diferente a las normas de la institución y aquellos que, por su situación clínica, requirieron cuidados intensivos desde el inicio de su tratamiento. Pacientes o tutores que no hayan expresado voluntad de participar en el estudio.

VARIABLES DEL ESTUDIO

Variables independientes

- Grupo experimental: La insulina corriente fue administrada por medio de un catéter flexible blando (18mm /0.71 pulgadas) para aplicaciones subcutáneas, con una sola punción inicial. Antes de la primera administración se colocó el catéter subcutáneo y permaneció colocado hasta el final del tratamiento. Para la administración sucesiva de insulina se pinchó el portal del catéter.
- Grupo control: La insulina corriente fue administrada por medio de una inyección con aguja subcutánea rígida, con punciones horarias.

Variable dependiente (“outcome”)

- Apreciación del dolor: se utilizó la Escala Visual Análoga (EVA).

La EVA más conocida consiste en una línea de 10 cm. con un extremo marcado con “no dolor” y otro extremo que indica “el peor dolor imaginable”. El paciente marca en la línea el punto que mejor describe la intensidad de su dolor. La longitud de la línea del paciente es la medida y se registra en centímetros. Inmediatamente después de cada administración de insulina subcutánea se le pidió al paciente que marque con un X en las escalas el dolor percibido. (15)

Escala análoga visual:



0 = No me duele nada (cara sonriente)
1 o 2 = Solo un poco, puedo soportarlo (cara menos sonriente)
3 o 4 = Molesta un poco (cara levemente molesta)
5 o 6 = Duele, pero puedo llevar mi vida cotidiana (cara molesta)
7 o 8 = Duele mucho (cara muy molesta)
9 o 10 = Insoportable (cara llorando)

Variable dependiente secundaria

- Tiempo en horas en alcanzar la estabilidad metabólica en ambos grupos de tratamiento, definida por los siguientes parámetros de laboratorio: glucemia ≤ 250 mg/dl, pH $\geq 7,3$ y bicarbonato ≥ 15 mmol/L. (2)

Variables de control:

- Género: variable dicotómica femenino/masculino
- Edad: variable continua expresada como edad decimal
- Cantidad total de insulina corriente administrada: variable continua, expresada en unidades internacionales (UI) totales y UI/kg, hasta alcanzar la estabilidad metabólica.
- Complicaciones en sitio de punción: flogosis, eritema y sobreinfección bacteriana.

Laboratorio al momento del diagnóstico:

- Glucemia basal: variable continua expresada en mg/dl,
- Bicarbonato basal: variable continua expresada en mEq/l
- pH venoso basal: variable continua numerica
- Sodio plasmático basal: variable continua expresada en mEq/l
- Cloro plasmático basal: variable continua expresada en mEq/l
- Potasio plasmático basal: variable continua expresada en mEq/l
- Urea plasmática basal: variable continua expresada en mg/dl

PROCEDIMIENTO DEL ESTUDIO

Previo al ingreso a la sala de internación, todos los sujetos recibieron el tratamiento de acuerdo con las normas de la institución que consistió en una expansión inicial con 20 ml/kg de solución fisiológica. (2) Posteriormente, en las primeras 6 horas de tratamiento, se administraron 2000 ml/m² de fluidos con 70 mEq/l de cloruro de sodio, 30 mEq/l de cloruro de potasio y un flujo de glucosa inicial de 3,5 mg/kg/min. En las siguientes 18 horas se administraron 2000 ml/m²SC con 70 mEq/l de cloruro de sodio, 40 mEq/l de cloruro de potasio y un flujo de glucosa inicial de 3,25 mg/kg/min. (2)

Durante la estabilización inicial (expansión con solución fisiológica) se invitó a los tutores y al paciente a participar del estudio. Aquellos sujetos luego de leer y comprender el consentimiento/asentimiento informado y aceptaron participar del estudio, se procedió a evaluar los criterios de elegibilidad, con posterior aleatorización a ambos grupos de tratamiento.

Aleatorización

Se optó por un sistema de elección de sobres opacos cerrados. Fueron confeccionados por un investigador ajeno al estudio, quien colocó dentro de cada sobre la indicación sobre ambos grupos de tratamiento: "catéter subcutáneo flexible" o "administración subcutánea con aguja metálica" junto con las instrucciones detalladas del método a utilizar el consentimiento y asentimiento informado de cada paciente. Se dispusieron los sobres opacos en 5 bloques con 4 sobres por bloque (2 catéter subcutáneo flexible y 2 administración subcutánea con aguja metálica). El médico tratante tomó un sobre, de los numerados en forma progresiva en cada bloque, y procedió según las instrucciones que estaban dentro del mismo.

Ámbito de realización del estudio

El estudio fue realizado en el Departamento de internación del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde.

Actualmente el hospital cuenta con 181 camas de atención indiferenciada, 73 camas destinadas a cuidados críticos, y se reciben alrededor de 500.000 consultas externas y aproximadamente 10.000 egresos por año.

EJECUCIÓN DEL ESTUDIO

1. **Grupo experimental (catéter flexible): Uso de insuflon®:** Cánula flexible blanda (18mm / 0.71 pulgadas) para aplicaciones subcutáneas. Se removió el protector de la aguja, realizando en la piel plegada con los dedos se insertó el catéter flexible a 90° con respecto a la piel y en caso de sujetos con escaso tejido adiposo la dirección de la aguja fue de

45°, luego se retiró el introductor de la aguja y la parte frontal del papel adhesivo, quedando el punto de inserción visible a través de la ventana del adhesivo. El espacio muerto del dispositivo es de 0,5 unidades de U100, el mismo fue tomado en cuenta por cada dosis administrada. (16)

2. **Grupo control (aguja rígida):** Se utilizaron Jeringas tipo 1x1, es decir, por cada marca representa a una unidad de insulina. Se cargo la jeringa con aire con las unidades indicadas de Insulina. Se inyectó el aire cargado en el frasco de insulina, luego con la jeringa y frasco invertido y se aspiró la dosis correspondiente. Se cargó la insulina indicada, se colocó el capuchón a la aguja y se preparó la zona a inyectar dejando secar el alcohol. Se tomó la jeringa como un lápiz con una mano y con la otra se realizó un pliegue amplio hacia arriba en la zona preparada para la aplicación, la dirección de la aguja fue de 90° con respecto a la piel, en caso de pacientes con escaso tejido adiposo la dirección de la aguja fue de 45° o en forma inclinada. Posterior a la introducción de la aguja y sin soltar el pliegue se inyectó la insulina en forma lenta, se espera unos segundos o se cuenta hasta diez antes de retirar la jeringa. (17)

Finalizada la expansión se inició el tratamiento con ICS con dosis horarias de 0,1 U/kg hasta alcanzar las condiciones de estabilidad metabólica, definida por el cumplimiento de los tres siguientes criterios: glucemia ≤ 250 mg/dl, pH $\geq 7,3$ y bicarbonato ≥ 15 mmol/L. A partir de ese momento se utilizó ICS cada 4 horas y, posteriormente, de acuerdo con el resultado de los controles de glucemia pre-prandiales. (2)

El descenso esperado de la glucemia fue de 10% y 20% del valor inicial por hora; cuando esto no ocurrió durante dos horas sucesivas se duplicó la dosis (0,2 U/kg/hora) hasta lograrlo. Esta modalidad de tratamiento se mantuvo hasta la estabilización metabólica del paciente. (2)

El responsable del niño contó con la posibilidad de contacto telefónico permanente con el pediatra colaborador, o bien con su pediatra de cabecera.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Cálculo del tamaño muestral:

El cálculo del tamaño de la muestra se realizó considerando la variable de resultado principal (apreciación del dolor, según la Escala Visual Análoga) con un corte de 4 puntos) esperando un 5% de pacientes con puntaje mayor a 4 en el grupo en estudio y un 70% en el grupo control, con una potencia de 80% y un nivel de confianza del 95%, precisándose al menos 9 pacientes por grupo.

Epi Info 7.1

Análisis descriptivo

Se describe la distribución de valores mediante medidas de tendencia central y dispersión (media y desvío estándar para variables numéricas, y porcentajes con sus respectivos intervalos de confianza del 95% para variables categóricas). Se evaluó si ambos grupos fueron comparables analizando la edad, los valores basales de laboratorio de los pacientes en ambos grupos mediante prueba de t para muestras independientes. (ver tabla I)

Para la descripción de la evolución de los parámetros de laboratorio, se realizó prueba de t para muestras independientes o prueba de U de Mann Whitney según ajuste o no a la normalidad.

Análisis de la medida de resultado

Para contrastar la apreciación del dolor según la escala análoga visual se utilizó la prueba de U de Mann Whitney incluyendo a las primeras 5 aplicaciones horarias. Todos los datos se acompañan con su intervalo de confianza del 95% (IC95%), asumiéndose como significativo un valor de $p < 0,05$.

La carga de datos se efectuó por duplicado para disminuir el riesgo de errores. Se verificó la consistencia de la información almacenada previo al análisis de datos. Se utilizó SPSS 11.0, Chicago, EEUU, 2001, como software estadístico.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

El estudio se guió por las normas de Buenas Prácticas Clínicas y lo establecido en la Declaración de Helsinki y sus modificatorias, las normas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas, con sus Pautas Éticas Internacionales para la Investigación y Experimentación Biomédica en Seres Humanos, Organización Mundial de la Salud (OMS) y la normativa comunal y nacional vigente en la materia. (18)

El presente estudio no requirió autorización de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) ya que el mismo fue realizado sin fines de registro.

Se garantizó la confidencialidad de los datos de los participantes. En el instrumento de recolección de datos, los participantes fueron identificados sólo por medio de un número de tres cifras.

De acuerdo con lo establecido en las normativas que rigen la investigación en el ámbito del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires (Ley 3301/2009), se

solicitó la aprobación de los comités institucionales (Comités de Ética en Investigación y de Docencia e Investigación).

La firma del consentimiento/asentimiento informado fue de la siguiente manera:

- 1) Menores de 6 A 12 años inclusive: Formulario de Consentimiento prestado por los Padres/Representante Legal más el Formulario de Asentimiento prestado por los menores;
- 2) Menores adolescentes de 13 A 15 años inclusive: Formulario de Consentimiento prestado por el menor adolescente más el Formulario de Asentimiento obligatorio escrito prestado por los Padres/Representante Legal;
- 3) Menores adolescentes de 16 a 17 años inclusive: Consentimiento prestado por el menor adolescente.

El estudio contó con un Comité de Monitoreo de Seguridad, conformado por dos profesionales del Comité de Docencia e Investigación, a fin de incrementar la seguridad de los participantes en el estudio. Dicho Comité evaluó la aparición de efectos adversos graves y la proporción de fallas al tratamiento en ambos grupos a intervalos periódicos, preservando el enmascaramiento.

El protocolo fue oportunamente registrado en clinicaltrials.gov bajo número NCT03182569 y en el Consejo de Investigaciones en Salud del Gobierno de la Ciudad de Buenos Aires.

RESULTADOS

El estudio incluyó 20 sujetos, 10 por cada grupo de tratamiento, trece fueron mujeres (6 en el grupo control y 7 en el grupo experimental). Promedio de edad 13 ± 3.2 años, sin diferencias por grupos. Dieciséis habían presentado CAD previas (8 en cada grupo). En el grupo experimental los valores basales de laboratorio fueron; pH $7,16 \pm 0,08$, Anión restante $20 \pm 4,3$, Glucemia $476 \pm$

184 mg/dl, Bicarbonato $9 \pm 3,4$ mEq/L, urea $38 \pm 9,7$ mg/dl, sodio $137 \pm 2,7$ mEq/L, potasio $4,8 \pm 0,7$, cloro $107 \pm 3,9$. En el grupo control los valores basales de laboratorio fueron; pH $7,12 \pm 0,08$, Anión restante $22 \pm 2,6$, Glucemia 423 ± 73 mg/dl, Bicarbonato $8,5 \pm 2,8$ mEq/L, urea 35 ± 11 mg/dl, sodio $136 \pm 4,8$ mEq/L, potasio $4,9 \pm 1$, cloro $105 \pm 4,9$. Los valores de glucemia; urea; ionograma; bicarbonato y pH de inicio no presentaron diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos. (tabla 1)

Desempeño del catéter flexible

El dolor en la primera aplicación de insulina mostró una mediana en el grupo estudio igual a 0 (IQR 0-2) y el grupo control de 4,5 (IQR 2,7-6,7) $p=0,001$; se observaron diferencias entre ambos grupos en todas las evaluaciones del dolor realizadas (tabla 2).

El grupo experimental requirió 1,3 (IQR 1-1,6) UI/kg/hora de insulina subcutánea y el grupo control 1,6 (IQR 1-1,4) UI/kg/hora, siendo esta diferencia estadísticamente no significativa $p=0,14$.

El tiempo promedio de estabilidad metabólica fue en el grupo control de $16 \pm 8,4$ hs vs. $11,4 \pm 4,3$ hs en el grupo estudio $p=0,12$.

No se observaron eventos adversos, ni complicaciones de CAD, en ninguno de los 2 grupos.

DISCUSIÓN

En este ensayo clínico aleatorizado, controlado y abierto, se estudió la diferencia en la percepción de dolor entre la utilización de un catéter flexible comparado con el uso de aguja rígida, en niños con cetoacidosis diabética. Además, se comparó la evolución de los parámetros metabólicos (glucemia, bicarbonato y pH) en ambos grupos de tratamiento, con el fin de evaluar la seguridad del grupo experimental sobre el grupo en estudio.

El momento de aplicación de insulina genera ansiedad en niños, y miedo al dolor que puede provocar una punción con aguja rígida. Es un sentimiento normal y evidente las primeras veces que se aplica insulina, especialmente en aquellos pacientes con cetoacidosis diabética como primera manifestación de diabetes tipo 1. (11) El manejo del dolor en pacientes diabéticos sin complicaciones agudas utilizando catéteres subcutáneos, ha sido estudiado con excelentes resultados, pero hasta el momento, no se han encontrado estudios de este tipo en sujetos con cetoacidosis diabética. (11)

En el presente trabajo, el grupo experimental mostró menor apreciación del dolor tanto en la primera aplicación del catéter flexible como en todas las evaluaciones horarias del dolor realizadas. En el estudio prospectivo de Hanas et al (19), demostraron que el uso de catéteres subcutáneos no sólo disminuye el dolor en niños con diabetes tipo 1, sino también la ansiedad previa a la inyección de insulina, en comparación con el grupo control que utiliza el modo tradicional de tratamiento con aguja metálica. En este estudio, las aplicaciones de insulina en niños y jóvenes con diabetes tipo 1, demostraron que de 158 sujetos con edad promedio $14,2 \pm 4,1$ años manifestaron un rango de dolor con

aguja rígida de 1,9 (IQR 1,1-3,5) vs 0,4 (IQR 0,2-1,7) en el grupo con catéter flexible.

En otro estudio aleatorizado y controlado de 41 niños y adolescentes con diabetes tipo 1 de reciente comienzo (20), utilizando la misma escala de dolor utilizada en este estudio, se observó que el dolor fue significativamente menor para el grupo experimental (catéter subcutáneo) vs el grupo con aguja rígida, de 0.8 vs. 1.5 cm, $p: 0,006$.

Hasta el momento no se han encontrado otros estudios, que evalúen la percepción del dolor utilizando catéteres flexibles en pacientes con CAD. A pesar de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas en la evolución de los parámetros bioquímicos, el estudio no fue diseñado para encontrar esta diferencia, sino que se incluyó como variable de seguridad. En un ensayo clínico que incluyó a 16 sujetos, utilizando el mismo catéter empleado en este estudio versus la aplicación con aguja rígida en pacientes diabéticos sin complicaciones agudas, no se observaron diferencias de los controles metabólicos entre ambos grupos de tratamiento a corto y a largo plazo. (12,13).

Dentro de las debilidades del estudio podría objetarse que el mismo tiene un tamaño muestral pequeño mismo fue inicialmente calculado para responder el objetivo primario de apreciación del dolor y no para demostrar superioridad terapéutica con respecto al grupo control.

Dentro de las fortalezas de este estudio, debemos tomar en cuenta que la investigación se efectuó mediante un diseño apropiado (investigación clínica controlada aleatorizada) donde todos los sujetos recibieron aporte hidroelectrolítico y de insulina en forma normatizada, conforme al estándar de tratamiento utilizado en el ámbito de realización (2). Por otra parte, la escala

análoga para evaluar el dolor se encuentra validada y ha sido utilizada en otras oportunidades con este dispositivo y en pacientes con diabetes insulino dependientes. (11,7)

El dolor secundario a la administración de insulina a través de agujas metálicas sigue siendo un aspecto inevitable, particularmente en sitios de recursos limitados, donde la insulina subcutánea es un estándar de tratamiento. (5) Sin embargo, según los resultados de este estudio y la bibliografía disponible, el uso de los dispositivos subcutáneos reduce el dolor y la ansiedad que generan las aplicaciones con aguja rígida en niños desde el debut diabético.

CONCLUSIÓN

Se observó menor dolor en todas las aplicaciones de insulina subcutánea en el grupo experimental. No se observaron efectos adversos en ninguno de los grupos. Se requieren otros estudios con mayor tamaño muestral para demostrar superioridad terapéutica del catéter flexible subcutáneo.

Considerando que la cetoacidosis diabética implica una situación de estrés y el uso del catéter flexible genera menor dolor y por lo tanto mayor confort en el empleo de insulina regular subcutánea, este podría ser una alternativa segura para el tratamiento de la CAD no complicadas en escenarios de recursos limitados.

BIBLIOGRAFIA

1. Wolfsdorf JI, Glaser N, Agus M, Fritsch M et al. Diabetic ketoacidosis and hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatric Diabetes* [Internet]. 2018; [citado el 12 de feb 2019]; 19:155-77. Disponible en: <https://www.ispad.org/page/ISPADGuidelines2018>
2. Ramos O, Ferraro M, Barbeito S. Cetoacidosis diabética. *Rev. Pediátrica Elizalde* [Internet]. 2013; [citado el 12 de feb 2019]; 4(1):1-60. Disponible en: https://apelizalde.org/revistas/2013-1-articulos/re_2013_1_pp_4.pdf
3. Maahs DM, Hermann JM, Holman N, et al. Rates of Diabetic Ketoacidosis: International Comparison With 49,859 Pediatric Patients with Type 1 Diabetes From England, Wales, the U.S., Austria, and Germany. *Diabetes Care* [Internet] 2015. [citado el 13 de feb 2019] 38(10):1876-82. Disponible en: <http://care.diabetesjournals.org/cgi/pmidlookup?view=long&pmid=26283737>
4. Dunger DB, Sperling MA, Acerini CL et al. European society for paediatric endocrinology/Lawson Wilkins Pediatric Endocrine Society consensus statement on diabetic ketoacidosis in children and adolescents. *Pediatrics* [Internet] 2004; [citado el 13 de feb 2019] 113; e133-e140. Disponible en: https://www.pedsendo.org/education_training/healthcare_providers/consensus_statements/assets/e133.pdf
5. Ferreira JP. Acidosis Metabólica. *Conceptos Actuales. Revista Pediátrica Elizalde*. [Internet]; 2015 [citado el 13 de feb 2019]; 6 (1-2) 1-54. Disponible en: https://issuu.com/apelizalde/docs/rev_elizalde_1-2_2015
6. Ferreira JP, Hamui ML, Torrents M, y col. Empleo de insulina regular subcutánea en niños con cetoacidosis diabética. *Rev ALAD*. [Internet]; 2017; [citado el 13 de feb 2019]; 7:24-30. Disponible en: <http://www.revistaalad.com/abstract.php?id=348>
7. Hanas SR, Ludvigsson J. Experience of pain from insulin injections and needle-phobia in young patients with IDDM. *Practical Diabetes International* [Internet];1997; [citado el 13 de feb 2019]; 14: 95–99.25

- Disponibile en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/pdi.1960140404>
8. Loeser JD, Treede RD. *The Kyoto protocol of IASP Basic Pain Terminology*. *Pain*, [Internet];2008, [citado el 18 de feb 2019] 137:473–477 Disponible en:
https://journals.lww.com/pain/Citation/2008/07310/The_Kyoto_protocol_of_IASP_Basic_Pain_Terminology_.5.aspx
 9. Godoy L, Pino P A y col. *Sedación y analgesia para procedimientos invasivos en los niños*. *Arch Argent Pediatr* [Internet]; 2013; [citado el 3 de marzo 2019] 111(1):22-28. Disponible en:
<https://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2013/v111n1a05.pdf>
 10. Humphrey GB, Boon CMJ, et al. *The Occurrence of High Levels of Acute Behavioral Distress in Children and Adolescents Undergoing Routine Venipunctures*. *Pediatrics*. [Internet]; 1992; [citado el 3 de marzo 2019] 90;87. Disponible en:
<http://pediatrics.aappublications.org/content/pediatrics/90/1/87.full.pdf?download=true>
 11. Hanas R, Ludvigsson J. *Metabolic Control Is Not Altered When Using Indwelling Catheters for Insulin Injections*. *Diabetes Care* [Internet]; 1994; [citado el 10 de marzo 2019] 17 (7):716-718. Disponible en:
<http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.17.7.716>
 12. Hanas R, *Reducing injection pain in children and adolescents with diabetes: a review of indwelling catheters*. *Pediatric Diabetes* [Internet]; 2004; [citado el 10 de marzo 2019] 5: 102—111. Disponible en:
<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1399-543X.2004.00048.x>
 13. Hanas RS, Carlsson, S, Frid A, Ludvigsson J et al. *Unchanged Insulin Absorption After 4 Days' Use of Subcutaneous Indwelling Catheters for Insulin Injections*. *Diabetes Care* [Internet]; 1997; [citado el 20 de marzo 2019]; 20 (4): 487-490. Disponible en:
<http://care.diabetesjournals.org/cgi/doi/10.2337/diacare.20.4.487>

14. ANMAT: Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica [Internet]; 2015 [citado el 22 de marzo 2019]; Disposición 1548. [1 pantalla]; Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/boletin_anmat/febrero_2015/Dispo_1548-15.pdf)
15. Morales M, Zunino C, Duarte V et al. Evaluación de dolor en niños hospitalizados en servicios de salud públicos y privados de Uruguay. Arch Pediatr Urug [Internet]; 2016; [citado el 22 de marzo 2019]; 87(3):198-209. Disponible en: www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688...
16. Medical TEC®. Insuflon Cánula Flexible. Manual de instrucciones. [Internet]; [citado el 2 de abril 2019]; Disponible en: <http://www.medica-tec.com/arg/files/folleto%20insuflon.pdf>
17. FORTI: El Foro para la Técnica de Inyección (FIT-Forum for Injection Technique). [Internet]; [citado el 2 de abril 2019]; Disponible en <http://www.alad-americalatina.org/wp-content/uploads/2016/12/foro-de-tecnica-de-inyeccion.pdf>
18. Pautas éticas internacionales para la investigación relacionada con la salud con seres humanos. Organización Panamericana de la Salud (OPS) y Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS). [Internet]; [citado el 2 de junio 2019]; Disponible en; https://cioms.ch/wp-content/uploads/2017/12/ciomsethicalguideline_sp_interior-final.pdf
19. Hanas R, Adolfsson P, Elfvin-Åkesson k, Indwelling catheters used from the onset of diabetes decrease injection pain and pre-injection anxiety. The Journal of Pediatrics [Internet]; 2002; [citado el 2 de junio 2019]140(3): 315-320. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022347602432556>

ANEXO 1: Tablas y gráficos

Tabla I. Características poblacionales según grupos de intervención

	Catéter flexible	Aguja rígida
Sujetos	10	10
Sexo (femenino/masculino)	7/3	6/4
Edad	14 ± 4,3	13 ± 1,9
Glucemia (mg/dl)	476 ± 184	423 ± 73
Bicarbonato (mEq/L)	9 ± 3,4	8,5± 2,8
Anión restante	20 ± 4,3	22 ± 2,6
pH	7,16 ± 0,08	7,12 ± 0,08
Urea	38 ± 9,7	35 ± 11
Na ⁺ (mEq/L)	137 ± 2,7	136 ± 4,8
Cl ⁻ (mEq/L)	107 ± 3,9	105 ± 4,9
K ⁺ (mEq/L)	4,8 ± 0,7	4,9 ± 1
Tiempo E (horas)	11,4 ± 4,3	16 ± 8,4
Dosis por kg/hora (UI)	1,3 (IQR 1-1,6)	1,6 (IQR 1-1,4)
Insulina total (UI)	65 ± 32	84 ± 52

Se expresa media ± DS o mediana con IQR según corresponda.

Tiempo E: tiempo en alcanzar la estabilización metabólica (pH>7,3; Bicarbonato > 15 mEq/L y glucemia < 250 mg/dl)

Tabla II. Mediana de dolor utilizando escala análoga.

Aplicaciones	Hora 0*	Hora 1*	Hora 2*	Hora 3*	Hora 4*	Hora 5*	Hora 6*
Catéter	0 (IQR	0	0 (IQR	0	0	0	0
Flexible	0-2)		0-5)				
Aguja rígida	4,5 (IQR 2,7-6,7)	4 (IQR 2- 6)	+2 (IQR 1,5 - 4)	2 (IQR 0-6)	2,5 (IQR 0,7-5)	4 (IQR 1,7- 5)	1 (IQR 0-5)

* $p < 0,05$

ANEXO 2: Flujograma de pacientes



