

Hipoglicemia inducida con la infusión endovenosa de bajas dosis de insulina regular en perros normales*

Por los Dres.:

N. E. RODRIGUEZ MORAL**, A. QUIRANTES HERNANDEZ** y E. ZACCA PEÑA****

Rodríguez Moral, N. E. y otros. *Hipoglicemia inducida con la infusión endovenosa de bajas dosis insulina regular en perros normales*. Rev Cub Med 20: 3, 1981.

Se realiza un trabajo experimental en dos grupos de perros normoglicémicos, a los cuales se le administra pequeñas dosis de insulina regular por dos métodos diferentes, a saber, infusión endovenosa continua y administración única directa endovenosa, con la finalidad de evaluar las ventajas de uno u otro método. La infusión endovenosa continua de 2,5 U/hora, garantizó un descenso paulatino y estable durante el período de observación, que no fue observado con la administración de una dosis única directa, todo lo cual induce su mayor eficacia; por esto se indica este método como de elección en el tratamiento de las cetoacidosis diabéticas.

INTRODUCCION

La cetoacidosis diabética sigue siendo un proceso muy grave y la mayor parte de las discusiones recientes sobre el tratamiento, se centran en el empleo de insulina en cuanto a las dosis y vías de administración.

Hasta hace pocos años atrás se recomendaban dosis elevadas de insulina regular, 50 a 200 U e inclusive 300-400 U,¹ y existía la impresión de que mientras más grave es la acidosis se necesitan mayores cantidades de insulina,²

considerándose la conveniencia de duplicar la dosis cada 15 minutos si los valores de hiperglicemia se mantienen estáticos.³ Se ha señalado que los pacientes con cetoacidosis son resistentes a la insulina.

Un estudio reciente⁴ realizado en individuos experimentalmente cetoacidóticos ha confirmado que si bien puede existir cierta resistencia, se ha exagerado mucho al respecto.

Se ha demostrado que la insulina que se administra por vía endovenosa, tiene en la circulación una semidesintegración

o vida media de 4 a 5 minutos y que pasados 25 minutos de su administración, su valor cae a menos de 1% del inicial⁵ y también hay el peligro de que una conexión demasiado rápida de la glicemia provoque desequilibrio osmótico.¹¹

Desde hace algunos años se han venido utilizando la administración de pequeñas dosis de

* Trabajo de investigación del Instituto de Angiología. Ciudad de la Habana, Cuba.

** Especialista de I grado en angiología. Ser-vicio de angiopatía diabética del Instituto de Angiología.

*** Especialista de I grado en endocrinología. Instituto de Angiología.

**** Especialista de I grado en angiología. Jefe del departamento de epidemiología. Insti-tuto de Angiología.

insulina regular en el tratamiento de la acidosis diabética con magníficos resultados y grandes ventajas.^{7,11}

En la actualidad muchos autores prefieren utilizar la insulina por vía intravenosa continua y en bajas dosis y parece ser que las dosis de 4 a 6 U/hora logra valores aceptables de insulina circulante;¹² otros autores señalan dosis aún menores con iguales favorables resultados.^{7,16}

Nuestro trabajo experimental realizado en perros normoglicémicos, utilizando bajas dosis de insulina regular con dos métodos distintos (infusión continua y dosis única), lo efectuamos con vista a evaluar la potencialidad de cada método para disminuir la glicemia, en cuanto al grado de intensidad y duración.

MATERIAL Y METODOS

Se tomaron dos grupos de perros sanos cuyos pesos variaron de 5,5 a 9,25

kg, manteniéndolos bajo anestesia superficial durante el tiempo de experimento. A todos se les disecó la vena anterior de una de las patas posteriores, pasándosele un catéter de polietileno hasta la vena cava inferior.

Un grupo consistió en 5 perros, a los cuales se les administró una venoclisis de 200 ml de solución salina fisiológica, que contenía 10 U de insulina regular y 10 g de albúmina humana, pasándose en 4 horas, o sea, a razón de 2,5 U/hora.

El otro grupo consistió en 6 perros, a los cuales se les administró una sola dosis única de 10 U de insulina regular, directamente en vena.

Para ambos grupos se tomaron muestras de sangre para determinación de glicemias por el método de la 0-toluidina, antes y durante 4 horas consecutivas al experimento.

Se observaron los resultados individuales en cada perro y en las horas controles para cada método por separado (cuadros I y II) y se obtuvieron sus valores promedio por hora (cuadro III) (gráfico 1), así como sus desviaciones estándares.

CUADRO I

RESULTADOS DE LAS GLICEMIAS (EN MG%) CON LA INFUSION ENDOVENOSA CONTINUA DE INSULINA REGULAR

Tiempo	Perros					Valor promedio y desviación estándar
	1	2	3	4	5	
Basal	72	81	65	88	80	77 ± 10
1ra. hora	50	25	30	35	38	36 ± 7
2da. hora	33	21	13	41	27	27 ± 10
3ra. hora	22	6	8	40	16	18 ± 13
4ta. hora	11	6	7	23	11	12 ± 5

Instituto de Angiología - 1979.

CUADRO II

RESULTADO DE LAS GLICEMIAS (EN MG%) CON LA ADMINISTRACION ENDOVENOSA UNICA DIRECTA DE INSULINA REGULAR

Tiempo	Perros						Valor promedio y desviación estándar
	1	2	3	4	5	6	
Basal	89	72	65	69	71	55	70 ± 11
1ra. hora	30	44	15	31	29	16	28 ± 8
2da. hora	25	22	11	25	30	44	26 ± 10
3ra. hora	40	44	20	19	52	44	37 ± 11
4ta. hora	60	44	37	31	80	44	49 ± 17

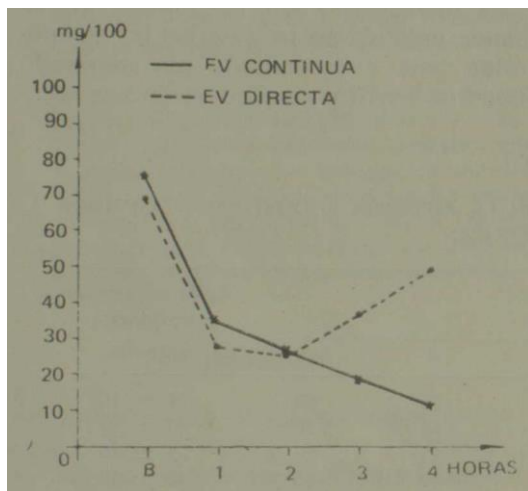
Instituto de Angiología - 1979.

CUADRO III

VALOR PROMEDIO Y DESVIACION ESTANDAR DE LOS NIVELES DE GLICEMIAS (MG%) ENTRE LOS DOS METODOS EMPLEADOS

Tiempo	Perros			
	Infusión endovenosa continua de Ins. Reg		Administración endovenosa única directa de las Reg.	
Basal	77 ±	10	70 ±	11
1ra. hora	36 ±	7	28 ±	8
2da. hora	27 ±	10	26 ±	10
3ra. hora	18 ±	13*	37 ±	11*
4ta. hora	12 ±	5**	49 ±	17*

* Diferencias significativas P < 0,05. ** Diferencias significativas P < 0,01. Instituto de Angiología - 1979.



Gráfico

VALORES X DE GLICEMIAS AMBOS METODOS

Posteriormente fueron analizadas sus diferencias mediante un test de comparación de medias (test de students).

RESULTADOS

Después de analizar los resultados de los niveles glicémicos posteriores a la administración de insulina en forma

endovenosa continua observamos un descenso paulatino de dichos valores, los que se movieron entre el intervalo de 77 ± 10 y 12 ± 5 (cuadro I).

Por otro lado, cuando fue administrada la insulina en forma endovenosa única directa, se observó un descenso inicial del nivel de glicemia hasta la segunda hora, para desde este momento ascender bruscamente (cuadro II).

Un análisis comparado de ambas curvas (cuadro III, gráfico 1), sobre la base de sus medias aritméticas no mostró diferencias significativas (P < 0,05) hasta la segunda hora, sin embargo, en la tercera hora estas diferencias se hicieron significativas para una P < 0,05 y ya a la cuarta hora estas diferencias fueron muy significativas para una P < 0,01.

DISCUSION Y CONCLUSIONES

Actualmente se discute la pertinencia del uso de la insulina en altas dosis en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, al parecer la brusca irrupción en el torrente sanguíneo de insulina provocaría desequilibrios osmóticos que pudieran provocar variadas complicaciones adicionales.

El uso cada vez más frecuente de pequeñas dosis de insulina, sustentada en los resultados favorables de muchos autores, así como la no asociación de otras complicaciones graves, ha generado lo anteriormente expuesto, sin embargo:

¿Qué vía y método es el más adecuado?

La administración endovenosa directa en dosis única de 10 unidades de insulina regular, provocó en los animales de experimentación una reducción en los niveles de glicemia hasta la segunda hora de observación, a partir de este momento estos niveles fueron aumentando paulatinamente para ubicarse a la cuarta hora cerca de su valor basal.

Por otro lado, la infusión endovenosa continua de pequeñas dosis horarias de insulina (promedio de 2,5 unidades) determinó una caída algo menos brusca y

más mantenida hasta el final del período de observación, todo lo cual hace pensar que este método es el que pudiera brindar mejores resultados en la reducción lenta y progresiva de los niveles de glucosa sanguínea, evitándose así las reducciones cíclicas de insulina circulante por los efectos de su degradación biológica.

Nuestro estudio concuerda plenamente con *Kidson, Semple, Page, Alberti*, que en la aplicación de este último método han obtenido resultados favorables.

SUMMARY

Rodríguez Moral, N. E. et al. *Induced hypoglycaemia by intravenous infusion of low regular insulin doses to normal dogs.* Rev Cub Med 20: 3, 1981.

An experimental study on two groups of normoglycaemic dogs is performed: small doses of regular insulin is administered to the dogs by two different methods, that is, continuous intravenous infusion, and unique intravenous direct administration, with the finality of evaluating the advantages of one or another method. A 2,5 U/hour continuous intravenous infusion guaranteed a slow and steady glycaemia fall during the observation period, leading to recognise its greater efficacy; it was not observed with the unique direct doses administration. By this reason this method is indicated for the diabetic ketosis treatment as election method.

RÉSUMÉ

Rodríguez Moral, N. E. et al. *Hypoglycémie provoquée par infusion endoveineuse de petites doses d'insuline régulière chez des chiens normaux.* Rev Cub Med 20: 3, 1981.

Un travail expérimental est réalisé sur deux groupes de chiens normoglycémiques, auxquels on a administré de petites doses d'insuline régulière par deux méthodes différentes: infusion endoveineuse continue et administration unique directe endoveineuse, en vue d'évaluer les avantages des deux méthodes. L'infusion endoveineuse continue de 2,5 U/heure a garanti une diminution lente et stable pendant la période d'observation, ce qui n'a pas été observé avec l'administration d'une dose unique directe, ce qui indique sa majeure efficacité; aussi elle est indiquée comme méthode d'élection dans le traitement des cétoacidoses diabétiques.

PE3KME

Pofflparec Mopajit, H.E. *v*sp. *JtoflyKiiHOHHaH* rnrniorjmKeMira c 3H HOBeHOSHOU ñH\$y: COOaK. *Rev Cub Med* 20: 3, 1981.

IlpoBojüiTCH зKcнepHMeHTajIBHaH paóoTa Ha jtByx ppyнax coáaK ho£ MajiBHHX, kotophm bbootth Majme jí03h oótraHoro HHcyjiHHa corviac ho pasjHTOHM MeTO^aM, Taicne KaK: nocjiajiOBa'pejiBHaH aHeoBeHoz — Han HH y3HH h ejcimoe npmoe annoBeHozHoe'BBaeHie, c nejIBK - npoBejiéHHH oueiIKH npenMycTB oflHoro h ETopopo rjeToja. Ilocjie- iioBaTejiBHas зHCoBeHozHafl HHG)zimb **2,5 en/i**ac ooece^mia noc- jieiiioBaTejiBHUM h cTaóHJiBHÜ cnaji b Te^eHSH B.cero nepnojja Haojno neHHfl 'iero He HaOjnoaajiocB npa BBefleHim ejuratoiiPHMOH so3HJdз зToro cjiejryeT, ^to BTopoi MeToa Hanóojree 9\$eKT.meH h no зTon npH^HHe peKOMeimyBTCfl pa/iemio CTOT MeTO# npa .miaoeTH - qecKoro ueToamwosa.

BIBLIOGRAFIA

1. *Hockaday, T.D.R.; K.G.M.M. Alberti*: Diabetic Coma. Clin Endocr Metabol 1: 751-788, 1972.
2. *Phear, D. N.* Br Med J 2: 1581, 1963.
3. *Krabosky, I. y otros*: Insulinorresistencia en la acidosis y coma diabético. Rev Clin Esp 112: 529, 1969.
4. *Shade, D. S.; R. P. Eaton*. Dose response to insulin in man: differential effects on glucose and ketone body regulation. J Clin Endocr Metabol 44: 1038-1052, 1977.
5. *Turner, R. C. et al.* Measurement of the insulin delivery rate in man. J Clin Endocrinol Metabol 33: 279-286, 1971.
6. *Alberti, K.G.M.M.; M. Nattrass*. Cetoacidosis diabética grave. Clin Med North Am 4: 819- 834, 1978.
7. *Sonksen, P. H. et al.* Growth hormone and control response to insulin infusion in patients with diabetes mellitus. Lancet 2: 155- 160, 1972.
8. *Kidson, W. et al.* Treatment of severe diabetes mellitus by insulin infusion. Br Med J 2: 691-694, 1974.
9. *Semple, P. F. et al.* Continuous intravenous infusion of small doses of insulin in treatment of diabetic ketoacidosis. Br Med J 2: 694-698, 1974.
10. *Page, McB.M.; K.G.M.M. Alberti*. Treatment of diabetic coma with continuous lowdose infusion of insulin. Br Med J 2: 687-690, 1974.
11. *Alberti, K.G.M.M.* Low dose insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. Arch Intern Med 137: 1367-1376, 1977.
12. *Lazarus, L.* Intravenous insulin in the treatment of diabetic ketoacidosis. Proceedings of the International Diabetes Federation, New Delhi, 1976, Amsterdam, Excerpta Medica (in press). Citado por Alberti and Nattrass. Clin Med North Am 4: 819-834, 1978.

Recibido: septiembre 24, 1980.

Aprobado: diciembre 20, 1980.

Dr. *N. E. Rodríguez Moral*

San Pablo No. 517 Apto. 10 e/ Coco y Ayestarán

Cerro. Ciudad de La Habana.