

Administración de insulina en recién nacidos

Lic. Esp. María Luisa Videla Balaguer

Introducción

La insulina es una hormona hipoglucemiante. Su administración impacta directamente en el metabolismo de la glucosa del recién nacido (RN). La farmacocinética y farmacodinamia de la insulina en los neonatos no ha sido descrita; es una droga comercializada en primer lugar para el paciente adulto. En el organismo de los recién nacidos prematuros (RNPT) de muy bajo peso, su comportamiento es incierto por su inmadurez fisiológica.

El objetivo de este artículo es describir los efectos de la insulina, las indicaciones puntuales en neonatos y conocer los aspectos prácticos de la administración de insulina en las unidades de cuidado intensivo neonatal (UCIN).

Desarrollo

¿Qué es la insulina?

Es una proteína sintetizada y secretada en el retículo endoplasmático rugoso de las células β , ubicadas en los islotes de Langerhans del páncreas. Es una hormona anabolizante que favorece la captación, utilización y almacenamiento de la glucosa, aminoácidos y lípidos después de la ingesta. Al mismo tiempo ejerce una acción inhibitoria sobre procesos catabólicos, como la degradación de glucógeno, grasas y proteínas.

En el organismo se encuentran diferentes hormonas **hiperglucemiantes** que responden a estímulos específicos del organismo. La insulina es la única hormona **hipoglucemiante**, que responde al servicio de la homeostasis sanguínea cuando los niveles de glucemia son mayores a los valores normales, promoviendo el transporte de glucosa al interior de las células. Un defecto en la secreción de insulina o en alguno de sus puntos de acción, ocasiona un desorden metabólico que comienza con la aparición de hiperglucemia y sus consecuentes síntomas y efectos.

La diabetes mellitus es el motor que impulsa el descubrimiento de la insulina. La alta morbilidad y la corta expectativa de vida de los pacientes adultos preocupaban a la medicina. El déficit de insulina o de su acción en el organismo es responsable de la aparición de dicha enfermedad, entidad muy infrecuente en los recién nacidos, cuya incidencia es de 1/400 000 RN vivos.

En 1921 el Prof. Frederick Banting junto con el estudiante de química Charles Best, en el laboratorio del Prof. Macleod, lograron aislar la insulina. Como consecuencia de este descubrimiento, Macleod y Banting recibieron en 1923 el Premio Nobel de Medicina.

Clasificación de la insulina

La insulina puede clasificarse según su origen, según su estructura y de acuerdo a la farmacocinética.

Según su origen: humana, bovina, porcina, bacteriológica o por ingeniería recombinante.

Según su estructura: insulina humana y análogos de la insulina humana.

Según la farmacocinética:

- Insulina cristalina o regular, con pH neutro y acción rápida. Es la única que además de administrarse por vía subcutánea puede administrarse por vía endovenosa ya sea en bolo lento o en infusión continua.
- Análogos de la insulina de acción ultracorta: insulina lispro, insulina aspart e insulina glulisina.
- Insulina de efecto amplio, de acción rápida y prolongada: insulina NPH, insulina lenta, insulina NPL e insulina ultralenta.
- Análogos de acción programada: insulina glargina e insulina detemir.

Vías de administración

La insulina se administra por vía parenteral, ya sea en forma subcutánea o endovenosa. La vía subcutánea se hace difícil en los RN, en especial en los RNPT que presentan edema, estrato córneo disminuido, permeabilidad aumentada, inestabilidad de la dermis, disminución de la cohesión de la dermis con la epidermis y una circulación dérmica con un sistema vasomotor inmaduro. Por lo tanto en los neonatos se utiliza la vía endovenosa.

No obstante, cabe destacar que en las Recomendaciones "Nutrición del Prematuro" del año 2015, realizadas por la Dirección Nacional de Maternidad e Infancia del Ministerio de Salud de la Nación, se menciona la alternativa de una

^o Enfermera asistencial del Área de Neonatología del Hospital Juan P. Garrahan.
Correo electrónico: m_videlab@yahoo.com.ar

administración subcutánea a 0,1 U/kg de insulina corriente, previa a la indicación de un goteo endovenoso.

En el RN se utiliza únicamente la insulina cristalina, regular o corriente, neutra y de origen humano. Posee menor inmunogenicidad y es la única que puede administrarse por vía endovenosa. Igualmente el RN presenta una respuesta poco específica y heterogénea a la administración.

Indicaciones de la insulina

Hiperglucemia

Es la elevación de la glucosa en sangre por encima de lo normal. No se han establecido valores exactos de referencia para el diagnóstico de la enfermedad en el RN y menos aun en el RNPT. Se asocia más con una condición clínica que con un trastorno específico del metabolismo.

A menudo se define como el nivel de glucosa en sangre ≥ 125 mg/dl. Sin embargo estos niveles se observan con frecuencia en los RN con infusión de glucosa y pueden no requerir intervención. Un aumento de la glucemia por encima de 180 mg/dl, en general presenta un cuadro de diuresis osmótica, con glucosuria y deshidratación, que requiere resolución y tratamiento.

La inmadurez es el factor predisponente por excelencia para el desarrollo de hiperglucemia en el RNPT, convirtiéndose en el paciente que más presenta hiperglucemia dentro de la UCIN, principalmente los menores de 1500 g. La incidencia varía entre el 20% y el 80%, según la literatura consultada.

Un factor de hiperglucemia es el error en el cálculo de prescripción y preparación de las soluciones parenterales; en general la causa está en que el aporte es más alto que el tolerado. Otros factores predisponentes son la mayor secreción de proinsulina, la respuesta irregular a la insulina, la supresión de la producción hepática de glucosa en respuesta a la infusión parenteral, el aumento de la secreción de hormonas asociadas al estrés, la infección, la administración de drogas vasoactivas, de metilxantinas y de corticoides. Todos estos conocimientos son indispensables a la hora de trabajar con RNPT. La acción más importante es prevenir la hiperglucemia-hipoglucemia, asociada a mayor morbilidad y mortalidad en el RNPT.

En el 2008 se publicó un estudio multicéntrico, aleatorizado, controlado y prospectivo, sobre el uso temprano de insulina en el RNPT de muy bajo peso. El mismo concluyó que la insulina tiene pequeños beneficios, reduce la hiperglucemia pero incrementa la hipoglucemia. El grupo de pacientes al que se le administró insulina presentó un aumento de la mortalidad a los 28 días en comparación al grupo control. El uso rutinario de insulina se encuentra contraindicado y llama a reflexionar sobre el real beneficio de este tratamiento.

Una revisión de Cochrane del año 2009, no encuentra evidencia que el tratamiento con insulina en los recién nacidos de muy bajo peso reduzca la mortalidad y morbilidad asociada.

Los especialistas difieren en el momento exacto de comenzar la administración de insulina por hiperglucemia, pero coinciden en que sólo debe ser utilizada cuando los métodos de control de la glucosa han fallado: reducción de la infusión, eliminación de medicamentos que predisponen a la hiperglucemia y corrección de las causas subyacentes.

No hay niveles para la activación del tratamiento. Su administración continúa siendo controversial. Se requiere de más estudios aleatorizados para evaluar las consecuencias a largo plazo del tratamiento con insulina.

Las recomendaciones encontradas son:

- Comenzar la infusión de insulina corriente en los RN con hiperglucemia persistente mayor de 200 a 250 mg/dl a pesar de las reducciones en la tasa de infusión de glucosa. Esto se sustenta en que la terapia con insulina mejora la tolerancia a la glucosa, permite el suministro de más calorías y promueve el crecimiento en los niños que permanecen en hiperglucemia a reducidas tasas de infusión de glucosa. (Stark A. et al. Neonatal Hyperglycemia, 2015).
- Reducir la tasa de infusión de glucosa, incluso hasta suspender la infusión o sea, no dar solución cristalina por 30 min a 2 h. Cuando la glucemia llegue a valores de 150-180 mg/dl, recomenzar con la mitad del aporte previo. (Sola A. Cuidados neonatales, 2011).

Si no tolera el aumento progresivo de glucosa, se deben recalcular los aportes adecuados para el paciente y descartar la posibilidad de sepsis, ductus, estrés e hipoxemia. Sólo así se podrá considerar el comienzo de la infusión de insulina continua en forma transitoria.

- Comenzar el tratamiento con hiperglucemia persistente >200 mg/dl, a pesar de haber bajado el flujo de glucosa hasta 4 mg/kg/minuto. La disminución del flujo es transitoria y depende de la tolerancia a la glucosa. (Nutrición del Prematuro, Dirección de Maternidad e Infancia, 2015).

Hipercalemia

La insulina, al favorecer el ingreso de glucosa estimula un proceso fisiológico de compensación de cargas, provocando el desplazamiento de potasio del medio extracelular al intracelular. La primera y mejor opción es prevenir la hipercalemia. La segunda, eliminar todas las acciones que lleven a un aumento de potasio e incluso suspender el aporte total de potasio. La tercera y última, es la administración de insulina.

Contraindicaciones para la administración de insulina: hipersensibilidad, hipoglucemia e hipocalemia.

Dosis (insulina corriente):

- Bolo: 0,05-0,1 unidades/kg en 15 minutos.
- Infusión continua: Comenzar con una dosis inicial de 0,02 unidades/kg/h. Dosis máxima: 0,1 unidades/kg/h.

Incrementar la dosis de a 0,01 unidades/kg/h con glucemias ≥ 180 mg/dl. Si presenta hipoglucemia, suspender la insulina y administrar solución de dextrosa al 10% a 2 ml/kg.

La dosis de insulina es la necesaria para llevar la concentración de glucosa a 100-150 mg/dl.

La insulina es estable en solución de dextrosa al 5% y solución fisiológica al 0,9%. Se selecciona el diluyente según la causa que lleva a la indicación.

Las presentaciones disponibles de insulina corriente o regular son Betalín Humana Corriente® (Laboratorio Beta); Insulmán R® (Laboratorio Sanofi Aventis), Humulín R® (Laboratorio Eli Lilly), Novolin R® (Laboratorio Novo Nordisk), Densulin R® (Laboratorio Denver Farma).

Para su conservación debe mantenerse refrigerada entre 2 °C y 8 °C; nunca congelarse.

Cuidados de enfermería

Cuidados generales

La insulina es considerada internacionalmente una medicación de alto riesgo, por lo cual tiene altas probabilidades de presentar un error de prescripción, transcripción, preparación o administración; puede provocar daños graves o incluso la muerte del paciente.

Debe llevar una etiqueta que la diferencie de otras medicaciones. Se recomienda que sea de color y lleve la leyenda de "medicación de alto riesgo". La indicación médica se realiza en "unidades", escribiendo la palabra completa; la abreviatura "U" no debe utilizarse. La evidencia dice que la confusión de esta abreviatura con los números "0" o "4" han ocasionado errores graves, por sobredosificación al multiplicar la dosis por 10 o más.

La prescripción médica se realiza luego de obtener los datos de hiperglucemia por tira reactiva y la confirmación por el análisis de sangre en el laboratorio.

Chequear la indicación médica: nombre y apellido del paciente, peso actual del paciente o último peso registrado, medicamento correcto, vía de administración y dosis.

Un modo de verificar si es correcta la indicación cuando se usa un volumen estandarizado de dilución (20 ml) es calcular las unidades de insulina a administrar con la siguiente fórmula:

$$\frac{\text{Unidades/kg/h} \times \text{peso en kg} \times \text{volumen de dilución}}{\text{Ritmo de infusión (ml/hora)}} = \frac{\text{unidades de insulina a diluir en 20 ml de volumen}}{\text{de volumen}}$$

El médico indicará las unidades/kg/h a un determinado ritmo de infusión y con esta fórmula se podrá verificar si son correctas las unidades de insulina indicadas.

De esta manera, le administramos al paciente:

Dosis de insulina para una dilución en 20 ml	Velocidad de infusión (ml/h)
0,02 Unidades/kg/h	0,1 ml/h
0,04 Unidades/kg/h	0,2 ml/h
0,06 Unidades/kg/h	0,3 ml/h
0,1 Unidades/kg/h	0,5 ml/h

Ejemplo en un paciente de 1,2 kg:

$$\frac{0,02 \text{ Unidades/kg/hora} \times 1,2 \text{ kg} \times 20 \text{ ml}}{0,1 \text{ ml/hora}} = 4,8 \text{ unidades de insulina a diluir en 20 ml de volumen}$$

Existe una regla simplificada para calcular la dosis, que se deriva de la cuenta original suprimiendo las variables de unidades y mililitros. Multiplicando el peso del paciente por 4 (cuatro).

$$4 \times 1,2 \text{ kg} = 4,8 \text{ unidades de insulina a diluir en 20 ml de volumen}$$

La indicación debe decir por ejemplo: insulina corriente 4,8 unidades en 20 ml de solución fisiológica al 0,9% (0,02 unidades/hora = 0,1 ml/h).

Otra forma práctica de preparación es agregar 10 unidades/kg a 100 ml de solución, logrando 0,1 unidades/kg/h a un goteo de 1 ml/kg/h. Para comenzar con una dosis de 0,02 unidades/kg/h comenzar con 0,2 ml/h.

Se recomienda tener en cada servicio de neonatología una presentación de insulina y almacenarla en la heladera en un lugar específico, alejado de la heparina, ya que por su lugar de almacenamiento y por indicarse en unidades, la confusión entre estas medicaciones ha sido uno de los errores más descritos en la bibliografía.

Se debe corroborar la vigencia del fármaco con la fecha de caducidad o vencimiento. La insulina no es un medicamento que se utilice en forma frecuente dentro del servicio.

No hay disponibilidad de formulaciones comerciales adaptadas al paciente neonatal. La presentación disponible en la actualidad es de 100 unidades/ml y 40 unidades/ml. En la UCIN para ser administrada requiere de al menos 2 diluciones a fin de alcanzar la dilución final.

Para su administración se precisa una bomba de infusión continua, de jeringa, capaz de administrar en forma permanente y segura la medicación. La bomba debe ser de uso habitual en la unidad, que pueda programar el ritmo de infusión en decimales, que sea utilizada en forma frecuente por el personal y tenga mantenimiento para su adecuado funcionamiento.

Se debe seleccionar una jeringa acorde a la bomba de infusión seleccionada. La bomba, tiene que leer la medida o el modelo de jeringa con exactitud, para no presentar variaciones en el ritmo de infusión ni en la dosis administrada.

Compatibilidades e incompatibilidades en el sitio de administración

Es **compatible** con amiodarona, ampicilina, ampicilina-sulbactam, caspofungina, cefazolina, cefepime, ceftazidima, dobutamina, gentamicina, heparina, indometacina, magnesio sulfato, meropenem, midazolam, milrinona, morfina, potasio cloruro, sodio bicarbonato, vancomicina, vasopresina, vecuronio.

Es **incompatible** con dopamina, micafungina y ranitidina. Tiene compatibilidad variable con digoxina y noradrenalina.

Impregnación del circuito

Es importante conocer que la insulina se adhiere en forma inespecífica al plástico de la jeringa y a las conexiones del circuito, dando por resultado una diferencia en la disponibilidad de la droga y en la concentración administrada. Es por esta razón que el ritmo de infusión debe basarse en la respuesta del paciente, no en la "dosis" administrada.

El circuito que conecte desde la jeringa al paciente debe ser lo más corto posible, directo y sin conexiones intermedias ni llaves de tres vías innecesarias. La infusión de insulina, no debe ser filtrada a través del filtro de bacterias de las guías de solución parenteral.

La recomendación actual para la impregnación del circuito es el cebado con una solución mayor a la que se va a administrar: purgar la jeringa y el circuito con 5 unidades/ml de solución de insulina durante 20 minutos. Desechar la solución al finalizar el tiempo y preparar en el sistema impregnado la dosis indicada para el paciente.

Un estudio realizado en 1998 concluyó que cebar el circuito con una mayor concentración de insulina acelera el logro de la administración de la insulina en estado estacionario (otorgando el 100% de la dosis a las 8 h de administración, contra un 100% de la dosis a las 24 h de administración en circuitos no impregnados) y la corrección de la hiperglucemia en recién nacidos prematuros. Por esta razón no se recomiendan cambios en el ritmo de infusión durante las primeras 4 horas.

La impregnación con albúmina se ha desestimado por la ausencia de estudios que sustenten su asociación en la administración de insulina. A pesar de que algunos autores la continúan recomendando, hay que conocer los riesgos que presenta para el paciente RNPT la administración de un hemoderivado y tener en cuenta que su utilización en la administración de insulina no es costo-efectiva.

El CDC (Centers for Disease Control and Prevention) en el año 2011, recomienda el recambio del circuito a las 96 h de uso. Se utilizará el mismo circuito de PVC (material con ma-

yor adherencia a la insulina) para su administración durante 96 h, favoreciendo la biodisponibilidad de la droga al pasar las horas de administración.

El Ministerio de Salud de la Nación, en las Guías de Nutrición del Niño Prematuro 2015, recomienda para las normativas de la UCIN el recambio de la jeringa de prolipopileno (material con menor adherencia) al cambiar la medicación cada 12 h, teniendo en cuenta que la estabilidad máxima de la droga a una dilución de 0,1 unidades/ml es de 24 h a temperatura ambiente. Cuando se recambie el circuito completo, impregnar nuevamente durante 20 minutos a una concentración de 5 unidades/ml.

Cuidados en la administración

- Establecer un sistema de doble chequeo, entre dos colegas, para asegurar la correcta dosificación, preparación y futura administración.
- Asegurar la permeabilidad de la vía endovenosa antes de administrar, y observar el sitio de infusión durante la misma.
- Colocar la jeringa en la bomba y aceptar "comenzar infusión" antes de realizar la conexión con la vía endovenosa. La infusión debe comenzar sin haberse conectado. Esta acción evita bolos o *push* de insulina al programar la infusión.
- Rotular la jeringa con el nombre del paciente, la fecha de preparación, la hora de comienzo, el ritmo de infusión y el responsable. Rotular la tubuladura cerca del sitio de infusión a fin de evitar errores de compatibilidad o bolos indeseados, con el nombre de la droga y la fecha de colocación del circuito.
- Controlar la glucemia a los 30 minutos de comenzada la infusión hasta mantener valores estables de glucemia, y luego cada hora a fin de evitar la hipoglucemia y sus efectos nocivos en el recién nacido. No es recomendable modificar el goteo hasta 4 h de comenzada la administración.

Algunas consideraciones a tener en cuenta al tomar la glucemia mediante tiras reactivas son: contar con tiras específicas para el equipamiento a utilizar, que deben estar vigentes, en un envase cerrado y utilizarse inmediatamente luego de extraídas del envase. Se recomienda la toma de sangre venosa en lugar de la toma de sangre capilar. En caso de extraer sangre por retorno de un dispositivo ya colocado, tener en cuenta que no se infunda por el mismo soluciones glucosadas que puedan alterar el resultado.

La seguridad de este mecanismo de medición numérica es mayor que el de las tiras reactivas con visualización de color, ya que en estas últimas, el resultado depende de la percepción de cada operador.

- Realizar el control de electrolitos en sangre. La administración de insulina modifica los niveles de potasio.
- Contabilizar en forma estricta el balance de ingresos y egresos. Control del ritmo diurético por turno y en 24 h a fin de detectar poliuria.

- Controlar de glucosuria mediante tiras reactivas respetando las recomendaciones de cada fabricante.
- Registrar de manera detallada la valoración del paciente, el horario de comienzo de la infusión de insulina y la respuesta al mismo.

Conclusión

La insulina es un medicamento de alto riesgo. Su indicación aún es controversial en el paciente neonatal. Para indicar su tratamiento se requiere, no sólo un valor de laboratorio, sino una evaluación completa del estado clínico del paciente, de sus antecedentes y del tratamiento administrado.

La primera acción es prevenir la hiperglucemia. Es preciso saber interpretar las necesidades del RN, a fin de evitar los

eventos de estrés y de dolor, favorecer la oxigenación, disminuir al máximo el riesgo de infección y conocer en forma detallada los aportes de glucosa brindados.

La insulina posee una clara efectividad frente a la hiperglucemia, pero también es evidente el elevado riesgo de fluctuación de la glucemia y la mayor prevalencia de hipoglucemia en el paciente que la recibe.

Mediante acciones concretas el enfermero puede lograr un tratamiento seguro. Es imprescindible tener guías de práctica clínica actualizadas que unifiquen su prescripción y administración en cada UCIN.

El objetivo siempre debe ser el mismo: brindar un cuidado seguro, de calidad y basado en la evidencia disponible.

Bibliografía

- A.S.P.E.N. Clinical Guidelines: Hyperglycemia and Hypoglycemia in the Neonate Receiving Parenteral Nutrition. *J Parenter Enteral Nutr.* 2012;36(1):81-95.
- Chattás G. Hiperglucemia en los recién nacidos prematuros: qué sabemos, qué hacemos. *Revista de Enfermería Neonatal* 2012. (13): 32-34.
- Diccionario de Medicina Océano Mosby. Ed. Grupo Océano. 2009. p.699.
- Dirección Asociada de Maternidad e Infancia, Ministerio de Salud de la Nación, Nutrición del Niño Prematuro: Recomendaciones para las Unidades de Cuidado Intensivo Neonatal, 2015. Disponible en: http://www.msal.gov.ar/images/stories/bes/graficos/0000000709cnt-2015-10_nutricion-del-ninio-prematuro.pdf.
- Temple IK, Gardner RJ, Mackay DJ, Barber JC, Robinson DO, Shield JP. Transient neonatal diabetes: widening the understanding of the etiopathogenesis of diabetes. *Diabetes.* 2000 Aug;49(8):1359-66.
- Fuloria M, Friedberg MA, DuRant RH, Aschner JL. Effect of flow rate and insulin priming on the recovery of insulin from microbore infusion tubing. *Pediatrics.* 1998;102(6):1401.
- Gomella T, Cunningham D, Eyal F, Zenk K. *Neonatología*. 5ta Ed. España: Ed. Panamericana; 2006. p. 279-281.
- González G, Muñiz Gavilán A. Las nuevas insulinas. *MC* 2003; 10(1):59-68. Disponible en: <http://www.cimerman.com.br/artigos/Endocrinologia/18-insulinas.pdf>
- Guías prácticas para el uso de la insulina. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. México. 2009.
- IQB. Historia de la diabetes. Consultada el 28 de julio 2015 en: http://www.iqb.es/d_mellitus/historia/historia05.htm
- Louik C, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10% dextrose infusion. *Am J Dis Child* 1985;139:783.
- Sola A, Glucosa. En: Sola A. *Cuidados Neonatales: Descubriendo la vida de un recién nacido enfermo*. 1ª ed. Buenos Aires: Edimed. 2011. p. 360-361.
- Stark A, et al. Neonatal Hyperglycemia. Última revisión: mayo 2015. UpToDate. Consultado: 30 de junio 2015 Disponible en <http://www.uptodate.com/contents/neonatal-hyperglycemia>.
- Velázquez et al. *Farmacología Básica y Clínica*. 18.ª ed. Ed Panamericana; 2008. p. 621-643.