

11213

2^{ej}



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina

División de Estudios de Postgrado

Instituto Nacional de la Nutrición

"Salvador Zubirán"

USO DE LA INFUSION CONTINUA SUBCUTANEA DE
INSULINA EN PACIENTES DIABETICOS INSULINO-
DEPENDIENTES CON DESCONTROL METABOLICO
MODERADO E INFECCION INTERCURRENTE.

TESIS DE POSTGRADO

Para obtener la Especialidad en
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRIOLOGIA

p r e s e n t a

ERNESTO GARCIA RUBI



México, D. F.

1990

FALLA DE ORIGEN



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE GENERAL.

	PAGINA
INTRODUCCION.....	4
ANTECEDENTES.....	6
OBJETIVO DEL ESTUDIO.....	9
MATERIAL Y METODOS.....	10
RESULTADOS.....	14
DISCUSION.....	26
BIBLIOGRAFIA.....	28

INDICE DE TABLAS Y FIGURAS

TABLA 1.....	15
TABLA 2.....	16
FIGURA 1.....	18
FIGURA 2.....	19
FIGURA 3.....	20
FIGURA 4.....	22
TABLA 3.....	23
TABLA 4.....	25

INTRODUCCION.

Desde la década de los setentas se ha insistido en el control estricto de la glucemia en pacientes diabéticos, más aún desde la aparición de una declaración de la Asociación Americana de Diabetes, donde se concluía que en base a la experiencia acumulada, las complicaciones de la diabetes mellitus parecen disminuir al disminuir las concentraciones séricas de la glucosa (1). Esta afirmación ha sido criticada posteriormente por otros autores, ya que hasta el momento actual no es completo el entendimiento de la fisiopatología subyacente en la aparición de este tipo de complicaciones. Más aún nos hacen notar que se deben de evaluar las ventajas del control estricto de la glucemia, contra la posibilidad de episodios hipoglucémicos potencialmente peligrosos más frecuentes(2). Otros han cuestionado la definición de control estricto de la diabetes (3), mencionando además la falta de datos realmente confiables en cuanto a la frecuencia de hipoglucemias en los pacientes bajo un régimen de control estricto.

Han pasado casi 10 años desde la aparición de estos primeros escritos, y la actitud de los médicos tratantes de pacientes diabéticos ha tendido a cambiar, aprobando ya como una necesidad el control estricto de la glucemia y pasando de ser una posición meramente filosófica y poco práctica, a una actitud más frecuente y activa para la elaboración de esquemas de tratamiento más agresivos en los pacientes ambulatorios insulino-dependientes (4). Esto ha sido posible gracias al desarrollo de estrategias para el autocontrol en casa de la glucemia y a nuevos esquemas más agresivos de insulina con el fin de lograr un control glucémico tan cercano a lo normal como sea posible.

De igual manera la evolución y perfeccionamiento de las bombas de infusión continua de insulina ha proporcionado un instrumento práctico para lograrlo y ha dado impulso a diversos grupos de investigadores para experimentar en este terreno.

Para lograr el control estricto de los pacientes insulino-dependientes se han diseñado diversas estrategias, siendo actualmente la más usada en la práctica clínica el tratamiento convencional intensivo (TCI), que emplea tres dosis de insulina rápida preprandiales y suplementación con una o dos dosis de insulina

lenta o ultralenta. Otro tipo de tratamiento que se ha usado en estudios de investigación solamente y ocasionalmente en algunos pacientes aislados en la práctica clínica ha sido la infusión continua subcutánea de insulina (ICSI) empleando bombas de infusión, con la idea de proporcionar una infusión basal de insulina rápida y bolos preprandiales ya sea comandados por el paciente o autocomandados de acuerdo a un horario.

Existen básicamente dos tipos de bombas de insulina, una con retroalimentación por la glucemia del sujeto, que realiza infusiones mayores de insulina con niveles más altos de glucemia y viceversa (circuito cerrado). Esto se ha usado en forma limitada y restringida a la investigación básica del metabolismo de los carbohidratos. El otro tipo de bombas que usa un circuito abierto sin retroalimentación por la glucemia del individuo, ha recibido una mayor atención por los clínicos, ya que su perfeccionamiento y consecuente facilidad de manejo les ha permitido usarlas en pacientes ambulatorios, con molestias mínimas debidas a la presencia de la bomba.

Se han realizado estudios con la ICSI en pacientes ambulatorios, en los que se ha logrado demostrar su utilidad clínica (aunque limitada) para el control estricto de la glucemia. Así mismo se ha comparado a corto y largo plazo (hasta dos años), en pacientes internados y ambulatorios respectivamente, la efectividad de la ICSI comparados contra el TCI (5), sin llegar a demostrarse hasta ahora diferencias significativas entre ambos. Sin embargo a este respecto la información de los diferentes grupos de investigadores es aún conflictiva, unos demostrando superioridad de la ICSI y otros más que no han encontrado diferencias y sí desventajas con el uso de la ICSI (29).

Dentro de las desventajas demostradas con el uso de la ICSI, ocupa un lugar preponderante el aumento en la frecuencia de las hipoglucemias tanto sintomáticas como asintomáticas (6). Su uso en pacientes con complicaciones microvasculares avanzadas es de cuidado, ya que esta población ha demostrado ser de riesgo tanto para el deterioro o progreso de estas complicaciones con el control estricto (v.g. retinopatía proliferativa) (7), como para la aparición de otras complicaciones como muerte súbita asociada a la ICSI, como lo ha sugerido una investigación realizada por el Centro de Control de Enfermedades (C.D.C.) de los Estados

Unidos de América (8). Así mismo en pacientes con neuropatía grave es más probable que la hipoglucemia sea asintomática y de mayor gravedad (9). Otras complicaciones pueden ser secundarias a el mal funcionamiento de la bomba o sistema de infusión de insulina, provocando descontrol metabólico o aún cetoacidosis (10).

Uno de los inconvenientes principales para el uso de estos sistemas de infusión continua en nuestra población es sin duda el económico. El costo calculado para el primer año de uso es de 2000 a 5000 dolares (E.U.A.), sin tomar en cuenta los costes por medicamentos o consultas. Esto ha restringido su uso básicamente a protocolos de investigación.

ANTECEDENTES.

Antes del advenimiento de los nuevos antibióticos, los procesos infecciosos eran causantes de gran parte de la mortalidad de los pacientes diabéticos. Antes del inicio de la era de la insulina, la frecuencia de muertes causada por procesos infecciosos alcanzaba hasta el 17.6%, y aún ya con el uso de insulina era de 12.6%. Con la aparición de los antibióticos y su inmediata disponibilidad, la frecuencia de muertes decayó hasta el 1.5% aproximadamente (11).

Si además se considera la morbilidad, los diabéticos son especialmente susceptibles a infecciones del tracto respiratorio, urinario y piel. Robbins y Tucker examinaron en autopsias a 307 diabéticos comparándolos con 2800 sujetos no diabéticos, no encontrando diferencias en la frecuencia de procesos infecciosos presentes, a excepción de la pielonefritis aguda e infecciones en las extremidades que en los diabéticos eran más frecuentes (12). Cooper y Platt notaron en los diabéticos una mayor predisposición para desarrollar endocarditis por *S. Aureus* cuando cursaban con un foco primario de bacteremia (13). Las infecciones pueden participar o ser causa de descontrol metabólico. Tateishi reportó que 40% de sus pacientes muertos por coma diabético se encontraban asociados a un proceso infeccioso (14). Aún a pesar de la mejoría en la mortalidad de los diabéticos infectados, la morbilidad sigue siendo un problema serio, prin-

principalmente en sitios como los pies en los que las complicaciones microvasculares los predisponen fácilmente a infecciones.

Cuando se logra un buen control de la diabetes se piensa que la resistencia a la infección, al menos desde el punto de vista clínico no parece ser diferente a la de los no diabéticos. Sin embargo cuando el control es malo y especialmente en presencia de cetoacidosis, la resistencia a infecciones se deteriora, sobre todo por la pérdida de una función leucocitaria adecuada. Ya Patricia White en su reporte de 1960 llamó la atención sobre la frecuencia de infecciones en un grupo de pacientes insulino dependientes de más de 30 años de evolución con lesiones micro y macrovasculares de importancia (15).

Por años se ha buscado alguna evidencia que relacione la resistencia a las infecciones con los niveles de glucemia. Nolan et. al. en 1978 reportó defectos en la destrucción y fagocitosis de estafilococos opsonizados en pacientes ambulatorios con niveles de glucemia mayores a 200 mg/dl. Estos defectos fueron leves y reversibles con un buen control de la glucemia (16). Rayfield en una revisión de los datos disponibles en la literatura y los resultados de sus propios experimentos, concluyó que existe una correlación definitiva entre la susceptibilidad a infecciones y los niveles de glucemia, encontrando una disminución notable de la función bactericida intracelular leucocitaria en diabéticos descontrolados comparados con los controles, concluyendo en consecuencia que un buen control es deseable. Dubos ha reportado que el ácido láctico producido en situaciones normales por los leucocitos, no es muy eficaz como bactericida en presencia de cuerpos cetónicos en las áreas de inflamación (18). Todos estos estudios han hecho pensar que el defecto principal es en la función de los leucocitos polimorfonucleares (PMN) neutrófilos, y esto es amplificado por el mal control. En este sentido tres aspectos han recibido la mayor atención, y son a saber: la quimiotaxis, la fagocitosis y la actividad bactericida.

Perillie et. al. analizando la actividad quimiotáctica encontró que la respuesta temprana de los PMN en pacientes mal controlados se encontraba alterada al compararse con sujetos en buen control glucémico o no diabéticos (19). Brayton estudió la movilización de los PMN en diversas enfermedades, incluía la diabetes, encontrando diferencias significativas al comparar

diabéticos con normales, amplificándose estas anomalías en sujetos cetoacidóticos (20). Mowat y Baum así mismo encontraron defectos en la quimiotaxis de sujetos diabéticos al compararlos con sujetos controles pareados, sin tener relación con el grado de control, tratamiento o BUN (21), defecto que se corrigió al incubarse la células con insulina y glucosa. Sin embargo Fikrig et. al. no encontró diferencias entre sujetos diabéticos insulino y no insulino dependientes contra sujetos controles en la actividad quimiotáctica de los PMN (22).

Bybee y Rogers compararon la actividad fagocítica de los PMN de pacientes diabéticos bien controlados, en cetoacidosis y controles, encontrándola suprimida en los sujetos con cetoacidosis, defecto que mejoraba al corregirse esta (23). Bagdade et. al. encontró defectos parecidos en la fagocitosis en pacientes descontrolados no cetoacidóticos (24). En un estudio posterior de este mismo grupo de investigadores, encontraron defectos en la actividad fagocítica y bactericida contra neumococos que era reversible con la suplementación de insulina (25). Se piensa actualmente por esto que la insulina es indispensable para el metabolismo de la glucosa y la producción de energía necesaria en el leucocito para la fagocitosis y destrucción microbiana.

Se han reportado también alteraciones en la función de la hipersensibilidad retardada, que son más evidentes en pacientes mal controlados. Roth et. al. ha encontrado que el defecto es principalmente en las respuestas secundarias de los linfocitos T y monocitos que se encuentran notablemente atenuadas, mientras que la respuesta primaria es aparentemente normal. Un probable factor contribuyente es la insulinopenia, ya que su suplementación mejora la respuesta. Sin embargo es el sentir de otros autores que la hiperglucemia y otros productos metabólicos pueden jugar un papel importante (26). Katz et.al. estudió la actividad fagocitaria de monocitos en pacientes diabéticos y normales, encontrando una disminución en el número de células fagocitarias, aunque su capacidad no parecía estar disminuída (27). Estos resultados fueron similares a los de Hill et. al. (28).

La importancia de las alteraciones inducidas por la diabetes en otros órganos ha sido pobremente estudiada hasta el momento. Sin embargo Kass ha resumido las perspectivas en este campo y concluye que es difícil decidir si la expresión clínica de una

infección en el diabético representa una resistencia disminuída o la alteración de la respuesta fisiológica del huesped favoreciendo la multiplicación bacteriana una vez que se ha iniciado la invasión (29).

Toda esta información ilustra la importancia que tiene en el paciente diabético el control adecuado de la glucemia, sobre todo ante la perspectiva de mejorar su morbilidad infecciosa con un tratamiento agresivo.

OBJETIVO DEL ESTUDIO.

El interés de este estudio fué demostrar las ventajas que pudiera tener el uso de la infusión continúa subcutánea de insulina mediante una bomba de infusión, en el control metabólico de pacientes diabéticos que cursaran con descontrol metabólico moderado agudo secundario a procesos infecciosos intercurrentes, comparandolos con pacientes similares bajo tratamiento convencional intensivo, creándose así mismo experiencia en el uso de estos sistemas para otras situaciones clínicas.

Existe poca información en la literatura sobre el uso de la infusión continúa de insulina en pacientes con descontrol agudo moderado. Así mismo existe poca información de su uso en pacientes con infecciones intercurrentes, habiéndose solo usado en pacientes con pie diabético, donde se demostró mejoría del control glucémico e infecciones con su uso (29). La bomba de infusión de circuito cerrado se ha usado en pacientes infectados con retroalimentación por la glucemia del paciente en forma aguda en protocolos de investigación, por períodos cortos de tiempo (48 Hr) con excelentes resultados. Sin embargo no existen datos suficientes en la literatura con el uso de la ICSI.

MATERIAL Y METODOS.

POBLACION DE ESTUDIO.

En este estudio se incluyeron pacientes del Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", conocidos por el diagnóstico de diabetes mellitus bajo control habitual con insulina, que ingresaron a los servicios de hospitalización con descontrol metabólico moderado y un proceso infeccioso intercurrente de vías urinarias, respiratorias bajas o de partes blandas, que cumplieran con los criterios de inclusión abajo mencionados y no tuvieran ninguno de los de exclusión.

El protocolo de estudio contempló inicialmente incluir a 10 pacientes con el uso de ICSI y a 10 pacientes con el uso de TCI como grupo control, pareados en edad, sexo, tiempo de evolución de la diabetes y tipo de infección presente.

CRITERIOS DE INCLUSION.

Se incluyeron solo a los pacientes que cumplieron con los siguientes criterios:

- A. Edad entre 15 y 60 años.
- B. Ser diabético insulino dependiente con una evolución no mayor de 9 años.
- C. Encontrarse en descontrol metabólico moderado (definido este como una glucemia entre 200 a 400 mg/dl sin estado cetoacidótico o hiperosmolar) antes de su ingreso al estudio.
- D. en quienes se contemplara un internamiento no menor de dos semanas.

CRITERIOS DE EXCLUSION.

Se excluyeron aquellos pacientes que reunieron uno o más de los siguientes criterios:

- A. Aquellos que no deseaban el uso de la bomba o no se encontraban en situación de decidirlo.
- B. Tuvieran historia de hipoglucemias graves o evidencia de un sistema contrarregulador anormal (v.g. hipotiroidismo, neuropatía autonómica grave etc.).
- C. Cursaran con complicaciones tardías graves tales como retinopatía proliferativa, neuropatía autonómica grave, macroangiopatía extensa o nefropatía con retención de azoados.
- D. Cursaran con enfermedad coronaria o trastornos del ritmo y conducción.
- E. Se encontrara aún en cetoacidosis o estado hiperosmolar.
- F. Presentara piodermitis o dermatosis exfoliativas extensas que dificultaran la aplicación del sistema de infusión.

MATERIAL DE ESTUDIO.

En los pacientes bajo tratamiento con infusión continua subcutánea de insulina se usó la bomba de infusión modelo AS-6C, manufacturada por Auto Syringe Company subsidiaria de Travenol Co., con la posibilidad de programación para infusión basal de 24 horas y para infusión de bolos preprandiales de insulina comandados por el paciente. Se usaron equipos desechables de infusión SubQ-Set manufacturados por Travenol Co. y jeringas desechables de 3 cc Beckton and Dickinson Co. Se usó en todos los casos insulina bovina regular U-80 diluida con agua estéril a concentraciones de U-20 ó U-40, fabricada por Elly Lilly Co.

En los pacientes bajo TCI se usaron jeringas desechables convencionales de insulina U-80 con aguja No.24 fabricadas por Beckton and Dickinson Co., así como insulina regular U-80 y NPH U-80 elaboradas por Elly Lilly Co.

Las determinaciones de la glucemia venosa de los pacientes se llevaron a cabo por el método de hexoquinasa glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa por el autoanalizador Coulter-DACOS. Las determinaciones de la glucemia capilar se realizaron por el

metodo de glucosa oxidasa con tiras reactivas (Dextrosix, AMES Co.) leídas en reflectómetro de absorbancia (Dextrometer, AMES Co.). Las determinaciones de la glucosuria se realizaron con el método de glucosa oxidasa con tira reactiva (Diasitix, AMES Co.) utilizando el método de glucosurias semicuantitativas (midiendose el volumen por turno).

METODOS DE ESTUDIO.

A los pacientes que tenían historia de uso previo de insulina y que se les asignó a la ICSI se les calculó la dosis de las siguientes maneras: a) Tomando en cuenta la cantidad de insulina prescrita habitualmente y repartiendo del 35 a 45% de la dosis como infusión basal de 24 hr para los bolos preprandiales se repartió el 35% de la dosis restante para el desayuno, el 25% para la comida y cena y el 15 % sobrante para la colación nocturna. b) En caso de que no hubiera recibido previamente insulina o que se juzgara que la dosis habitual era inadecuada, se calculó la dosis usando la fórmula de 0.5 UI por Kg de peso corporal, repartíendose de la misma manera anotada arriba.

En los pacientes asignados al TCI se usaron las mismas estrategias para el cálculo de la dosis, aunque el fraccionamiento de la dosis fué la siguiente: El 30% de la dosis total se aplicó como insulina NPH en dos dosis, una antes del desayuno y una antes de la cena; la insulina restante se aplicó como bolos de insulina repartíendose el 40% en el desayuno y 30% en la comida y cena.

En la mayor parte de los pacientes se juzgó que la dosis empleada habitualmente había sido mal prescrita o calculada, por lo que la mayor parte de las veces las dosis se calcularon con la fórmula anotada arriba y se realizaron ajustes cuando fué necesario como se menciona más adelante.

A todos los pacientes se les prescribió una dieta para diabético de contenido calórico adecuada a su estado clínico (generalmente catabólico) y peso corporal ideal. La composición de la dieta fué igual en todos los casos y la proporción de calorías por grupo de nutrientes fué la siguiente: 50% de carbohidratos con menos de 10% de azúcares simples; 30% de grasas con predominio de grasas poliinsaturadas; 20% de proteínas. Los

horarios de las comidas fueron los habituales para nuestro hospital: el desayuno a las 8:00 hr a.m.; la comida de 12:30 a 13:00 hr p.m.; cena de 18:30 a 19:00 hr y colación a las 22:00 hr. La proporción de calorías asignadas a cada alimento fué de: desayuno 30%, comida 35%, cena 25%, colación 10%.

Las aplicaciones de los bolos preprandiales de insulina fueron 45 minutos antes de cada alimento. Las aplicaciones inicialmente las realizaba la enfermera y posteriormente al ser entrenado, el mismo paciente las podía realizar.

En los pacientes en los que el control era deficiente las variaciones en las dosis de insulina siguieron la regla general de agregar 1 a 2 U.I. de insulina por cada 100 mg% de glucosa por arriba de las cifras definidas como control ideal. Se hizo esto en cada período en el que se demostró descontrol. Se procuró no hacer cambios demasiado rápidos a menos que fuera indispensable y después de cada cambio se prefería esperar 24 hr para observar su efecto y modificar el tratamiento.

SEGUIMIENTO DE LOS PACIENTES.

Como se ha mencionado antes a los pacientes se les siguió con glucemias venosas cada 72 hr, determinaciones de glucemia capilar preprandiales (antes de la dosis de insulina) y postprandiales de dos horas, así como cada 72 hr a las 3:00 a.m., todas leídas en el reflectómetro siguiendo la técnica habitual. En los casos que existieron datos que sugirieran hipoglucemia se realizaron glucemias capilares y venosas para documentarlo. Todos los días se realizaron glucosurias semicuantitativas, determinándose el volumen urinario de cada turno (tres veces al día) y concentración de glucosa en orina por medio de Diastix®. En caso de duda se realizaron glucemias venosas o capilares fuera de estos horarios.

Se vigiló diariamente la aparición de efectos colaterales y complicaciones con el uso de la ICSI, tales como infección en el sitio de infusión, oclusión del sistema de infusión, hipoglucemias sintomáticas o datos de descontrol secundarios a falla de la bomba.

Se siguió a los pacientes bajo cada régimen por lo menos durante dos semanas y se investigó en los usuarios de cada uno de los métodos la mejoría subjetiva alcanzada con el control glucémico y los inconvenientes subjetivos de cada método así como la mejoría del proceso infeccioso. Se determinó el número de hipoglucemias sintomáticas o asintomáticas, su morbilidad y malestar asociado.

RESULTADOS.

Se estudiaron dos grupos de pacientes diabéticos insulínodpendientes que cursaban con un proceso infeccioso intercurrente y que cumplieron con los criterios de inclusión y no presentaban ninguno de los de exclusión. Cada grupo final fué de ocho pacientes, reclutándose primero a los pacientes del grupo experimental y posteriormente pareándose el grupo control de acuerdo al diseño del estudio. Tres de los pacientes incluidos fueron su autocontrol ya que presentaron recaídas o reinfecciones por el mismo tipo de infección algunos meses después del primer episodio. En cada grupo se incluyeron cuatro pacientes del sexo femenino y cuatro del sexo masculino. La media de edad para el grupo experimental (ICSI) fué de 33.8 con un rango de 22 a 49 años y desviación estándar (DE) de 10.3 años. La media del tiempo de evolución de la diabetes fué de 6.6 con rango de 3 a 9 años con DE de 2.5 años. La media de edad para el grupo control fué de 33.5 con un rango de 21 a 48 años con DE de 10.7 años. La media del tiempo de evolución de la diabetes fué de 7.1 años con un rango de 4 a 9 años y DE de 1.9 años. Las características demográficas de ambos grupos se muestran en la tabla No. 1.

El tipo de infección predominante fué la pielonefritis con 4 casos, seguidos de celulitis en partes blandas (pie diabético) con tres casos y una neumonía para cada grupo. El tipo de germen infectante para cada caso fué diferente en la mayor parte de los pares formados, sin embargo no parecen haber aportado gravedad diferente para el tipo de infección presente. Los datos individuales se presentan en la tabla No. 2.

Durante el reclutamiento de pacientes para el grupo experimental se dieron de baja dos sujetos, uno de ellos por rechazar el tipo de tratamiento a los dos días de recibirlo debido a desconfianza

GRUPO DE ESTUDIO	NUMERO	MEDIA DE EDAD (+-DE)	SEXO		TIEMPO DE EVOL DE LA DM
			FEM	MASC	
ICSI	8	33.8+-10.3	4	4	6.6+-2.5
TCI	8	33.5+-10.7	4	4	7.1+-1.9

Tabla No 1. Características demográficas generales de cada grupo de estudio, experimental con Infusión continua Subcutánea de Insulina (ICSI) y control con Tratamiento Convencional Intensivo (TCI).

NO. SEXO EDAD T DE EVOL. TIPO DE INFECCION. CONTROL

INFUSION CONTINUA SUBCUTANEA DE INSULINA

1	FEM	23	3 años	UROSEPSIS	
2	FEM	49	7 años	UROSEPSIS	
3	MASC	33	7 años	CELULITIS DE PIE	
4	MASC	41	9 años	CELULITIS DE PIE	
5	FEM	32	9 años	CELULITIS DE PIE	
6	FEM	45	9 años	UROSEPSIS	
7	MASC	25	3 años	NEUMONIA	
8	MASC	22	6 años	UROSEPSIS	

TRATAMIENTO CONVENCIONAL INTENSIVO (GRUPO CONTROL)

1	MASC	33	7 años	CELULITIS DE PIE	E3
2	MASC	41	9 años	CELULITIS DE PIE	E4
3	MASC	22	6 años	UROSEPSIS	E8
4	FEM	21	4 años	UROSEPSIS	E1
5	FEM	35	8 años	CELULITIS DE PIE	E5
6	FEM	48	9 años	CELULITIS DE PIE	E6
7	MASC	23	5 años	UROSEPSIS	E7
8	FEM	45	9 años	UROSEPSIS	E2

Tabla No. 2. Características individuales de los grupos de estudio. Se detalla su sexo, edad, tiempo de evolución de la diabetes, tipo de infección presente y en el grupo control el número de paciente para el que fueron controles.

en cuanto a su efectividad o los efectos colaterales potenciales, y el segundo por darse de alta prematuramente durante el segundo día de uso de la ICSI.

Todos los pacientes que permanecieron en el estudio pudieron cumplir con la mayor parte del protocolo de estudio planteado, se les realizó en promedio el 89% de los estudios de seguimiento previstos y todos fueron vigilados por lo menos durante dos semanas. Dos pacientes permanecieron con la ICSI por tres semanas con el fin de acelerar su recuperación. Los principales problemas encontrados para el seguimiento adecuado de los pacientes fueron debido a falta de coordinación del personal de enfermería que olvidó realizar los estudios solicitados o retrasó la aplicación de los bolos de insulina. En los casos en los que los mismos pacientes participaron en su tratamiento y autocontrol, los resultados en cuanto al cumplimiento del protocolo de estudio fueron mejores.

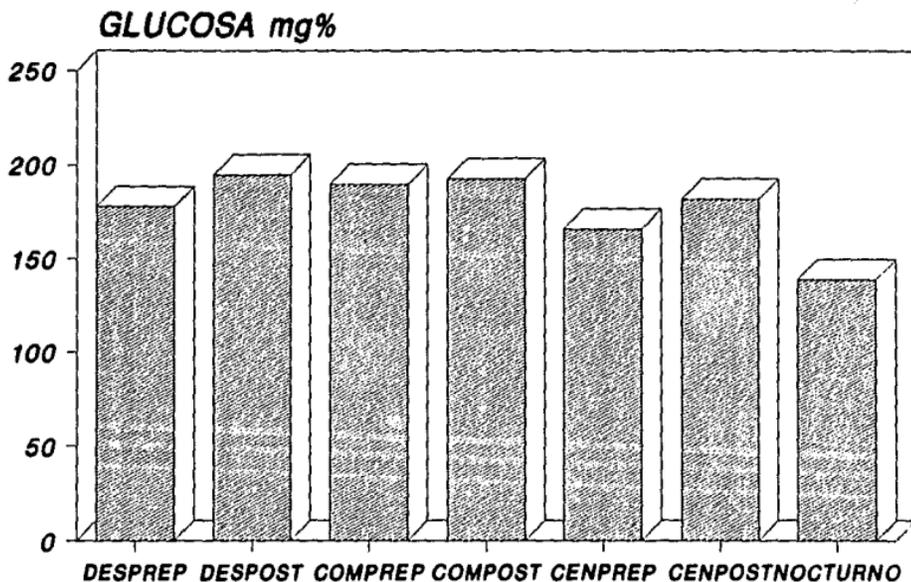
En cuanto al seguimiento de los pacientes como se mencionó arriba, se realizaron determinaciones preprandiales y postprandiales de glucemia antes de cada alimento a excepción de la colación nocturna y a las 3:00 a.m.

La media mediana y DE de las glucemias para cada turno del grupo experimental fueron respectivamente como siguen: En la determinación preprandial del desayuno 177.75, 166.5, 37.4 mg/dl. En la postprandial de 195.12, 195, 35.02 mg/dl. En la preprandial de la comida 190.37, 190.5, 42.29 mg/dl. En la postprandial 193, 192, 34.9 mg/dl. En la preprandial de la cena 165.5, 159.5 y 25.37 mg/dl. En la postprandial de la cena fueron de 182.25, 183, 26.39 mg%. En la toma nocturna fueron de 139.25, 138, 35.65 mg% (ver fig. 1).

Para el grupo control los resultados fueron en el mismo orden los siguientes para las mediciones preprandiales del desayuno 188.5, 193, 28.93 mg%. Para la postprandial del desayuno fueron de 197.5, 185, 38.99 mg%. Para las mediciones preprandiales de la comida fueron de 169.62, 178, 35.70 mg%. Para la postprandial de la comida fueron 208, 204, 19.79 mg%. Para las preprandiales de la cena fueron de 178.62, 176 y 15.38 mg%. Para las postprandiales de la cena de 191.62, 195 y 18.11 mg%. Para las glucemias nocturnas fueron de 144, 136 y 36.84 mg% respectivamente (ver

CONTROL GLUCEMICO

INFUSION CONTINUA SUBCUTANEA DE INSULINA



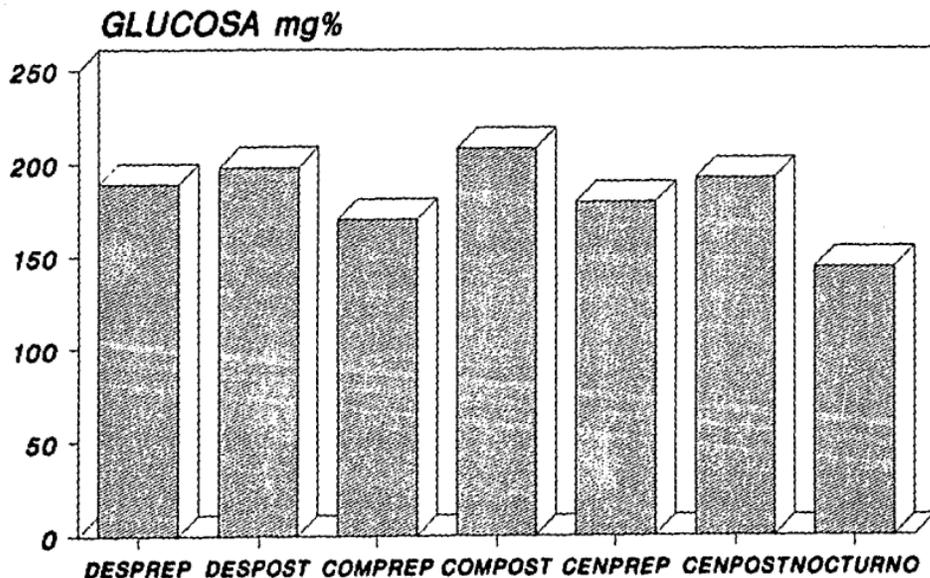
DESPREP DESPOST COMPREP COMPOST CENPREP CENPOST NOCTURNO

TIEMPO DE LA TOMA DE GLUCEMIA

FIGURA 1.

CONTROL GLUCEMICO

GRUPO CONTROL TCI.



DESPREP DESPOST COMPREP COMPOST GENPREP GENPOST NOCTURNO

TIEMPO DE LA TOMA DE LA GLUCEMIA

FIGURA 2.

CONTROL GLUCEMICO

T.C.I. vs. I.C.S.I.

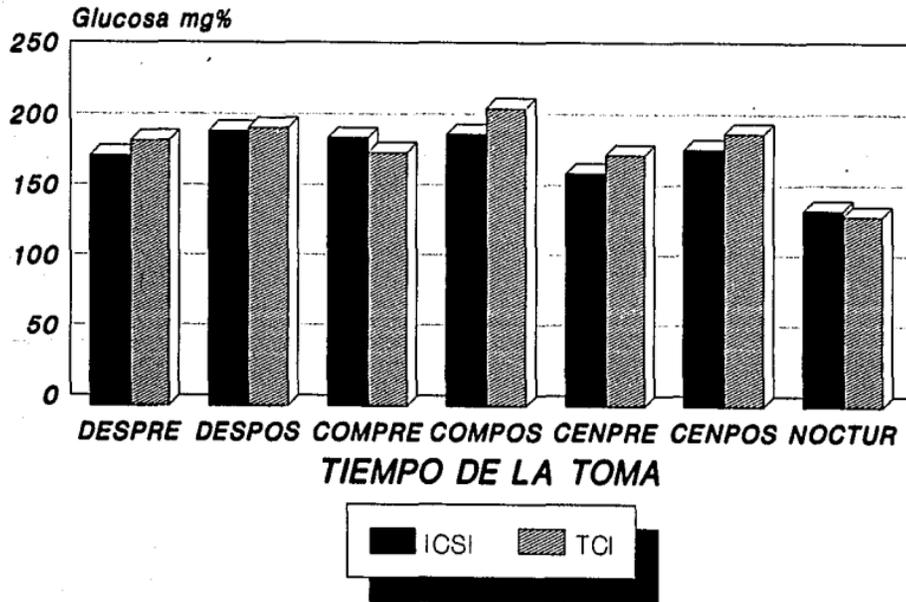


fig. 2). Se pueden comparar los resultados de ambos grupos en la figura 3.

Los resultados de las glucosurias para cada turno fueron en el grupo experimental de primer turno 1.15, 1.1 y 0.56 gr/lt; para el segundo turno de 1.05, 0.75 y 0.51 gr/lt; para el último turno fueron de 1.16, 1 y 0.48 gr/lt respectivamente. Para el grupo control fueron en el primer turno de 2.47, 2.25 y 0.86 gr/lt; para el segundo turno de 2.5, 2.5 y 0.88 gr/lt; y para el tercer turno fueron de 2.83, 3 y 0.96 gr/lt respectivamente (ver fig. 4).

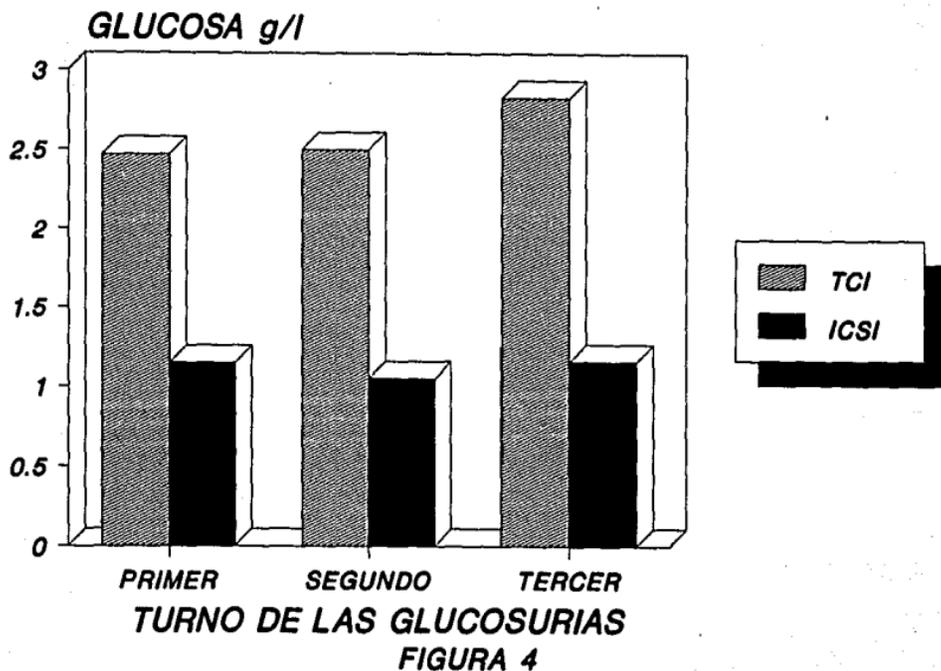
El tiempo de evolución para la mejoría clínica fueron de 9.7 días en el grupo experimental. En cuanto a la frecuencia de hipoglucemias, estas fueron de 12 eventos en el grupo experimental y de 7 eventos en el grupo control.

El análisis estadístico para la diferencias entre los dos grupos se calcularon mediante pruebas no paramétricas de contraste (prueba de Wilcoxon para muestras pareadas) entre cada toma de la glucemia o glucosuria y se compararon las glucemias promedio por turno comparadas con las glucosurias por turno entre ambos grupos con pruebas de correlación múltiple para muestras repetidas y análisis de varianza de una vía con la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.

Las diferencias entre las glucemias pre y postprandiales de cada grupo de tratamiento fueron no significativas en prácticamente todos los casos con la prueba de Wilcoxon. Los resultados individuales fueron como siguen: Para la glucemia preprandial del desayuno el valor de Z encontrado fué de 1.76 y la probabilidad bimarginal de 0.77. Para la glucemia postprandial del desayuno el valor de z fué de -0.35 para una p bimarginal de 0.72. Para la preprandial de la comida se encontró un valor de Z de 0.35 y una p bimarginal de 0.72. Para la postprandial de la comida el valor de Z fué de 1.06 con una p bimarginal de 0.28. Para la preprandial de la cena el valor de Z fué de 0.35 con una p bimarginal de 0.72. Para la postprandial de la cena el valor de Z fué de 0.35 para una p bimarginal de 0.72. Para la glucemia medida a las 3:00 A.M. el valor de Z fué de -0.35 con una p bimarginal de 0.72.

Por otro lado las diferencias entre las glucosurias fueron significativamente diferentes entre cada turno y para cada grupo con

GLUCOSURIAS COMO INDICE DE CONTROL TCI VS ICSI



MOMENTO DE LA TOMA Y GRUPO	VALOR DE Z (WILCOXON)	VALOR DE P	SIGNIFICADO ESTADISTICO
GLUCEMIAS			
DESAYUNO PREP	1.76	0.77	N.S.
DESAYUNO POST	-0.35	0.72	N.S.
COMIDA PREPRAN.	0.35	0.72	N.S.
COMIDA POSTPRAN.	1.06	0.28	N.S.
CENA PREPRANDIAL	0.35	0.72	N.S.
CENA POSTPRANDIAL	0.35	0.72	N.S.
NOCTURNA	-0.35	0.72	N.S.
GLUCOSURIAS			
PRIMER TURNO	2.474	0.013	SIGNIFICATIVO
SEGUNDO TURNO	2.47	0.013	SIGNIFICATIVO
TERCER TURNO	2.4	0.01	SIGNIFICATIVO

Tabla No 3. En esta tabla se ilustran los valores obtenidos con la prueba de Wilcoxon para grupo apareados, primero en las glucemias de las diferentes mediciones y en segundo lugar con las glucosurias medidas en los tres turnos y se observa que solo esta última mostraron diferencias significativas.

**ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA**

la misma prueba. Los resultados individuales fueron como siguen. Para las diferencias entre cada grupo de tratamiento los valores de Z en el primer turno fueron de 2.474 con una p bimarginal de 0.013. Para el segundo turno tuvieron un valor de Z de 2.47 para una p bimarginal de 0.013 y finalmente el valor de Z para el tercer turno fué de 2.47 con una p bimarginal de 0.013 (ver tabla 3).

Cuando se estudiaron las diferencias entre ambos grupos de tratamiento tomando en cuenta el promedio de sus glucemias pre y postprandiales para cada turno, ó las glucemias individuales con una prueba de análisis de varianza unidireccional no paramétrico (prueba de Kruskal-Wallis), no se encontraron diferencias significativas y en el primer caso el valor obtenido fué de 0.383 con una p bimarginal de 0.53, y en el segundo caso el valor obtenido fué de una F de 0.472 con una p bimarginal de 0.50. Cuando se aplicó la misma prueba con las glucosurias por turno existieron diferencias ampliamente significativas con un valor de la prueba de 27.08 y una p bimarginal de 0.000019. Cuando se comparó con un modelo de regresión múltiple la relación entre glucemias, glucosurias y días de mejoría, solo se encontró correlación con la glucosuria con un valor de t de 7.02 y una p bimarginal de 0.00001, mientras que para las glucemias promediadas por turno el valor de t fué de 0.054 con una p bimarginal de 0.95. El valor de F para toda la prueba fué de 25.01 con una p bimarginal de 0.00001.

Cuando se analizaron las diferencias entre los días necesarios para demostrar una mejoría clínica de la infección intercurrente, se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos siendo la media de días requeridos por el grupo experimental de 9.7 con una desviación estandar de 2, mientras que en el grupo control fueron de 15.1 y 4.7 respectivamente. Cuando se comparó con el análisis de varianza el valor de la prueba fué de 5.90 para una p bimarginal de 0.015.

Cuando se compararon la frecuencia de hipoglucemias para cada grupo no se encontraron diferencias con ninguna de las pruebas empleadas, siendo con la prueba de ANOVA el valor de la prueba de 0.68 con una p bimarginal de 0.40.

Se analizó así mismo las diferencias entre los grupos para la preferencia a cada modalidad de tratamiento por los pacientes,

PACIENTE NO.	ICSI	TCI
1	SI	NO
2	NO	NO
3	SI	NO
4	INDIFERENTE	NO
5	SI	NO
6	SI	NO
7	SI	NO
8	SI	NO

Tabla No 4. Preferencia de los pacientes en cada grupo de estudio al tratamiento nuevo contra el tratamiento habitual (una o dos dosis de insulina NPH al día).

encontrándose rechazo al tratamiento con ICSI en 1 paciente y prefiriendo esta modalidad en 5, mientras que el TCI no fué del agrado de ninguno de los pacientes (ver tabla 4). Las diferencias entre los grupos se evaluó con una prueba exacta de Fisher con una p bimarginal de 0.012.

En dos pacientes ocurrió infección en el sitio de inserción del sistema de infusión, lo cual dificultó el control de los pacientes al afectar la absorción de la insulina. Esto se revirtió al recolocar un nuevo equipo de infusión mejorando nuevamente el control del paciente aunque probablemente retardó la evolución final.

DISCUSION.

Como se puede ver en los resultados obtenidos, no parece existir diferencia en el control glucémico entre ambos grupos de tratamiento, midiéndolo como glucemias venosas o capilares, sin embargo, sí existió diferencia al medirse como glucosurias fraccionadas semicuantitativas. Este hecho junto con una diferencia significativa en el número de días necesarios para la mejoría del proceso infeccioso, hace pensar que sí existió un mejor control metabólico en el grupo tratado con infusión continua de insulina, apoyando la hipótesis de trabajo que plantea que un mejor control permite una mejoría más rápida a los procesos infecciosos.

Es bien sabido que las hipoglucemias químicas que no son percibidas por el paciente, son más frecuentes en los pacientes que se encuentran bajo un régimen de control estricto de la glucemia, mientras que aparentemente son más percibidas por pacientes bajo un régimen de control habitual. Esto fué aparentemente el caso en nuestros pacientes, los que tuvieron una frecuencia mayor, aunque no significativa, de hipoglucemias no sintomáticas.

Puede criticarse que el valor de las glucosurias fraccionadas semicuantitativas está plagado de errores reales o potenciales y que su valor clínico es inferior al de la glucemias capilares como lo demuestran la mayor parte de las experiencias clínicas. Esto no fué el caso de nuestro estudio, donde en todas las pruebas de análisis estadístico realizadas, mostraban una mejor correlación entre la mejoría precoz y los niveles bajos de glucosurias,

mientras que la correlación de la glucemia capilar con la mejoría (en días) no fué significativa. Es ya bien conocido que la colección de las muestras de orina suelen ser incompletas, que la depuración renal de los sujetos hace variar los resultados, que existen fallas en la lectura visual, que el método es ímplicitamente semicuantitativo, lo que le puede restar credibilidad al método. Sin embargo es nuestra experiencia que puede ser utilizado con una certeza razonable en la clínica, de ser bien realizado el método. Tiene una bondad que puede ser aprovechada y es que integra los valores de glucemias de todo un período de vigilancia (un turno) y que pudiera dar una mejor información del control glucémico del sujeto, además de su mayor facilidad y comodidad de realización. Es necesario hacer notar que este metodo sólo sera útil en algunos pacientes seleccionados.

Todo esto hace pensar que aunque no existieron diferencias apreciables en la glucemias de ambos grupos de tratamiento, si las existieron en cuanto a su control real, que se manifestó como una mejoría precoz a su episodio infeccioso y a glucosurias semicuantitativas significativamente menores que en el grupo tratado convencionalmente.

La mejoría más rápida de los pacientes bajo control con infusión continúa subcutánea de insulina, con aparente buena aceptación y realmente poca morbilidad, acortamiento de los días de estancia intrahospitalaria, y el consecuente abaratamiento de los costos por tratamiento del proceso infeccioso así como de sus consecuencias, hacen de la infusión continúa subcutánea de insulina una opción viable en el tratamiento agudo de pacientes diabéticos descontrolados secundariamente a un proceso infeccioso. Es de criticar al método el costo y la dificultad logística para su aplicación, por ser este un método novedoso, e inicialmente mal entendido, y en un ambiente hospitalario que fué poco propicio para un buen control, situaciones todas susceptibles de mejorar a medida que se reconocieran sus bondades y el personal médico y paramédico se compenetre en sus particularidades. Aunque en un inicio puede aumentar la carga de trabajo del médico y paramédico, es probable que en pacientes seleccionados por su cooperatividad y entrenados en el manejo de la bomba y su autocontrol, puedan lograrse muy buenos resultados.

En base a lo anterior es posible concluir, que el tratamiento con infusión continua subcutánea de insulina es útil en pacientes que cursan con infecciones intercurrentes y en los cuales se haya superado el período agudo de descontrol, mejorando la respuesta inmune a la infección, acortando en consecuencia la estancia intrahospitalaria y disminuyendo la morbilidad asociada al proceso infeccioso. Se requiere, sin embargo, de una selección adecuada de los pacientes que pudieran tener una mejoría real, que justificara los gastos de recursos y el peligro de efectos colaterales graves.

AGRADECIMIENTOS.

Agradecemos la cooperación del personal de enfermería a cargo de cada uno de los pacientes, y a estos mismos su valiosa contribución al estudio.

BIBLIOGRAFIA.

1. Cahill G.F., Etwiller D.D., Freinkel N. "Control and Diabetes". Editorial. N. Eng. J. Med. 1976, 294: 1004-5.
2. Siperstein M.D., Foster D.W., Knowles H.C., Levine R., Madison L.L., Roth J. Control of blood glucose and diabetic vascular disease. Editorial N. Eng. J. Med. 1977: 1060-62.
3. Inglefinger F.J., Debates in diabetes. Editorial. N. Eng. J. Med. 1977, 296:1228-30.
4. Felig P, Bergman M., Intensive ambulatory treatment of insulin dependent diabetes. Ann. Int. Med. 1982, 97:225-30.
5. Schiffrin A., Belmonte M.M., Comparison between continuous subcutaneous insulin infusion and multiple insulin injections. Diabetes. 1982, 31:225-34.
6. Use of subcutaneous insulin infusion pumps. Georgia, Maine and Nebraska Morbi, Mortal Weekly Rep. 1982, 31 (1-2) 5-6.
7. Jorgensen K.D., Brinchmann-Hansen O., Hanssen K.F., Sandvik L., Aagaes O. Rapid tightening of blood glucose leads to transient deterioration of retinopathy in insulin dependent diabetes mellitus. Br. Med. J. 1985, 290:811-15.
8. Center for Disease Control; Update: Deaths among patients using continuous insulin infusion pumps. United States M.M.W.R. 1982, 31:325-26.

9. Simonson D.C., Tamborlane W.V., DeFronzo R., Sherwin R.S., Intensive insulin therapy reduces contrarregulatory hormones responses to hypoglycemia in patients with type I diabetes. *Ann. Int. Med.* 1985, 103:184-90.
10. Felig P. Bergman M. Pump treatment of diabetes. *J.A.M.A.* 1983, 250:1045-47.
11. Coopman R. Infection and diabetes. In *Joslin's Diabetes Mellitus*. Edited by Marble A., Krall L.P., Bradley R.F., Christlieb A.R., Soeldner J.F., Twelfth edition. Lea Febriger. Philadelphia 1985. Cap. 36, 737.
12. Robbins S.L., Tucker A.W., The causes of death in diabetes: a report of 307 autopsied cases. *N. Eng. J. Med.* 1944, 231: 865.
13. Cooper G., Platt R., Staphylococcus aureus bacteremia in diabetic patients. endocarditis and mortality. *Am. J. Med.* 1982, 73: 658.
14. Tateishi R. The cause of death in diabetes in Japan. A report of 154 autopsied cases. *Acta Path Jap.* 1965, 15:133.
15. White P. Childhood diabetes. Its course, and influence on the second and third generations. Banting memorial lecture. *Diabetes.* 1960, 9:345.
16. Nolan C.M. Beaty H.N. Bagdade J.D., Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes.* 1978, 27:889.
17. Rayfield E.J., Ault M.J., Keusch G.T., Infection and Diabetes: the case for glucose control. *Am. J. Med.* 72:439 1982.
18. Dubos R.J., Effect of ketone bodies and other metabolites on the survival and multiplication of staphylococci and tubercule bacilli. *J. Exp. Med.* 98:145, 1953.
19. Perillie P.E., Nolan J.P., Finch, S.C. Studies of the resistance to infection in diabetes mellitus: local exudative cellular response. *J. Lab. Clin. Med.* 59:1008, 1962.
20. Brayton R.G., Stokes P.E., Schwartz M.S., Louria D.B. Effect of alcohol and various disease on leukocyte mobilization, phagocytosis, and intracellular bacterial killing. *N. Eng. J. Med.* 1970, 282: 123.
21. Mowat A.G., Baum J. chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. *N. Eng. J. Med.* 1971, 284:621.
22. Fikrig S.M., Reddy C.M., Orti E., Diabetes and neutrophil chemotaxis. *Diabetes* 1977, 26: 466.

23. Bybee J.D., Rogers D.E. The phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes obtained from patients with diabetes mellitus. *J. Lab. Exp. Med.* 1964, 64:1.

24. Bagdade J.D., Nielson K.L., Bulger R.J. Reversible abnormalities in phagocytic function in poorly controlled diabetic patients *Am J. Med. Sci.* 1972, 263:451.

25. Bagdade J.D., Root R.K., Bulger R.J., Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. *Diabetes* 1974, 23:9.

26. Roth M.D., Barg M., Michalski R., Arquilla E.R. Cell mediated immunity in chronically diabetic mice. *Diabetes*. 1980, 29:285.

27. Katz S., Klein B., Elian I., Phagocytic activity of monocyte chemotactic responses in diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 1978, 21:425.

28. Hill H.R., Augustine N.H., Rallison M.L., Santos J.I. Defective monocyte chemotactic responses in diabetes mellitus *J. Clin. Immunol.* 1983, 3:270.

29. Kass E.H., Hormones and host resistance to infection. *Bacteriol. Rev.* 1960, 24:177.

30. Rizza A. Treatment options for insulin-dependent diabetes mellitus: A comparison of the artificial endocrine pancreas, continuous subcutaneous insulin infusion and multiple dosis insulin injections. *Mayo Clin. Proc.* 1986, 61:796.