



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL “DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ”**

**COMPARACIÓN DE DOS TRATAMIENTOS PARA EL CONTROL
ESTRICTO DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 HOSPITALIZADOS POR ENFERMEDAD AGUDA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DRA. KARLA CHIAPAS GASCA**

**DIRECTOR DE TESIS
DR. HERIBERTO MAYA ROMERO**

JULIO, 2009



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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 esta 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.

Este trabajo fue realizado en el Servicio de Medicina Interna y en la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” bajo la Dirección del Dr. Heriberto Maya Romero.

Este trabajo de Tesis con No. Protocolo 14-36-2008, presentado por la alumna Karla Chiapas Gasca se presenta en forma con visto bueno por el Tutor principal de la Tesis Dr. Heriberto Maya Romero, con fecha del 24 de julio del 2009 para su impresión final.

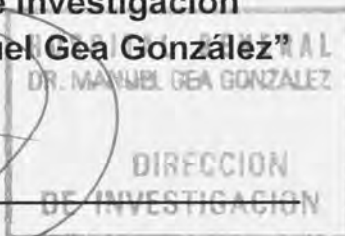
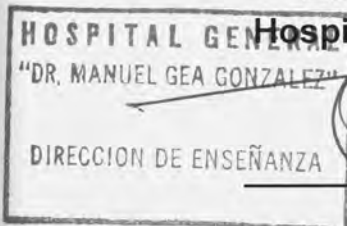


**Dr. Heriberto Maya Romero
Médico adscrito de la División de Medicina Interna
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

Autorizaciones

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de Enseñanza e Investigación

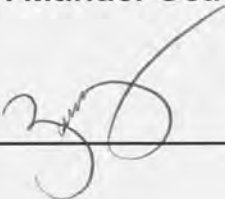
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"

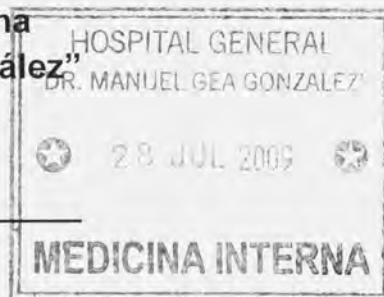


Dr. Rogelio Zacarias Castillo

Jefe de la División de Medicina Interna

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"





Dr. Heriberto Maya Romero

Médico adscrito de la División de Medicina Interna

Hospital General "Dr. Manuel Gea González"



**COMPARACIÓN DE DOS TRATAMIENTOS PARA EL CONTROL
ESTRICTO DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES
MELLITUS TIPO 2 HOSPITALIZADOS POR ENFERMEDAD AGUDA**

Colaboradores:

**Nombre: Dr. Heriberto Maya Romero
Médico Adscrito Medicina Interna
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

Firma: _____

**Nombre: Dra. Angélica Irene Mandujano Sánchez
Médico Residente de Primer Año, Reumatología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"**

Firma: _____

**Nombre: Dra. María Fernanda González Lara
Médico Interno de Pregrado
Universidad Nacional Autónoma de México
Hospital General "Dr. Manuel Gea González"**

Firma: _____

ÍNDICE

Glosario.....	8
Relación de figuras y tablas.....	9
Resumen.....	11
Abstract.....	12
1. Introducción.....	13
2. Antecedentes.....	15
2.1 Definiciones.....	15
2.2 Epidemiología.....	22
2.3 Recomendaciones y guías para los objetivos de glucosa en pacientes hospitalizados.....	26
2.4 Factores que afectan las estrategias de tratamiento.....	28
2.5 Recomendaciones e intervenciones nutricionales.....	28
2.6 Opciones de tratamiento.....	31
2.1.1 El manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.....	31
2.1.2 Agentes orales.....	32
2.1.3 Infusión de insulina.....	37
2.1.4 Infusión subcutánea.....	39
2.7 Complicaciones del tratamiento.....	49
2.8 Barreras del control glucémico en el hospital.....	54
2.9 Impacto económico de la hiperglucemia y la Diabetes Mellitus en el hospital.....	55
2.10 Áreas inciertas.....	56
2.11 Retos y direcciones.....	57
2.12 Evidencias en relación al control glucémico estricto.....	58
2.13 Enfermedad aguda crítica e hiperglucemia en pacientes hospitalizados.....	60
2.14 Enfermedad cardiovascular e hiperglucemia.....	63
2.15 Hiperglucemia y desórdenes neurológicos.....	70
2.16 Hiperglucemia y sepsis.....	72
3. Justificación.....	77
4. Hipótesis.....	78
5. Objetivos.....	78
5.1 Objetivo General.....	78
5.2 Objetivos Particulares.....	78
6. Material y métodos.....	78
6.1 Tipo de estudio.....	78
6.2 Ubicación temporal y espacial.....	79
6.3 Criterios de selección de la muestra.....	79
6.4 Variables.....	79
6.5 Tamaño de la muestra.....	80
6.6 Análisis estadístico.....	82
6.7 Descripción operativa del estudio.....	83
7. Resultados.....	90
8. Discusión.....	121
9. Conclusiones.....	124
10. Perspectivas.....	125
11. Bibliografía.....	126
12. Anexos.....	129

12.1	Consentimiento informado.....	129
12.2	Anexo No. 1.....	131
12.3	Anexo No. 2.....	132
12.4	Anexo No. 3.....	133
12.5	Anexo No. 4.....	134
12.6	Anexo No. 5.....	135
12.7	Anexo No. 6.....	136
12.8	Anexo No. 7.....	137
12.9	Anexo No. 8.....	138
12.10	Anexo No. 9.....	139
12.11	Anexo No. 10.....	140
12.12	Anexo No. 11.....	141

Agradecimientos personales

GLOSARIO

ACTH: Hormona liberadora de corticotropina (hormona adrenocorticotrópica)
ADA: American Diabetes Association
AGE: productos de la glucosilación avanzada
AMV: apoyo mecánico ventilatorio
APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ATP: adenosintrifosfato
CK-MB: creatincinasa fracción MB
CPT: carnitin-palmitoil transferasa
DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension
DIGAMI: Diabetes Mellitus Insulina Glucosa infusion in Acute Myocardial Infarction
DM: Diabetes Mellitus
ECV: enfermedad cardiovascular
ENEC: Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas
ENSA: Encuesta Nacional de Salud
ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EVC: enfermedad vascular cerebral
FFA: ácidos grasos libres
FPG: glucosa plasmática en ayuno
GH: hormona de crecimiento
GIK: infusión de insulina, glucosa y potasio
GLUT: proteínas transportadoras de glucosa
GRF: tasa de filtración glomerular
HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada
IAM: infarto agudo del miocardio
ICC: insuficiencia cardiaca congestiva
IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina-1
IL: interleucina
IMC: índice de masa corporal
IRC: insuficiencia renal crónica
IV: intravenosa
K/DOQUI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL: lipoproteínas de baja densidad
NICE SUGAR: Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation
NSTEMI: infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST
NYHA: New York Heart Association
OECD: Organization for Economic Co-operation and Development
OGTT: curva de tolerancia oral a la glucosa
OMS/WHO: Organización Mundial de la Salud
PCR: proteína C reactiva
PKC: proteincinasa C
PMN: polimorfonucleares
RDA: recommended dietary allowance
SC: subcutánea
SICA: síndrome coronario agudo
SNC: sistema nervioso central
STEMI: infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST
TGD: triglicéridos
TMN: terapia médica nutricional
TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
UCI: Unidad de Cuidados Intensivos
UI: unidades internacionales
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

- Cuadro 1.** Características de base de los pacientes por grupo de tratamiento I.
- Cuadro 2.** Causas de ingreso a hospitalización por grupo de tratamiento.
- Cuadro 3.** Características de base de los pacientes por grupo de tratamiento II.
- Cuadro 4.** Perfil bioquímico de ingreso por grupo de tratamiento I.
- Cuadro 5.** Perfil bioquímico de ingreso por grupo de tratamiento II.
- Cuadro 6.** Perfil bioquímico de ingreso por grupo de tratamiento III.
- Cuadro 7.** Perfil bioquímico de ingreso por grupo de tratamiento IV.
- Cuadro 8.** Niveles de glucosa (mg/dl) durante la hospitalización por grupo de tratamiento.
- Cuadro 9.** Niveles de glucosa (mg/dl) durante la hospitalización por grupo de tratamiento (continuación).
- Cuadro 10.** Comparación de niveles de glucosa durante la hospitalización.
- Cuadro 11.** Administración de insulina durante la hospitalización I.
- Cuadro 12.** Administración de insulina durante la hospitalización II.
- Cuadro 13.** Comparación de dosis de insulina administrada durante la hospitalización entre grupos de tratamiento.
- Cuadro 14.** Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Número total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Grupo de tratamiento A.
- Cuadro 15.** Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Porcentaje total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Grupo de tratamiento A.
- Cuadro 16.** Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Número total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Grupo de tratamiento B.
- Cuadro 17.** Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Porcentaje total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Grupo de tratamiento B.
- Cuadro 18.** Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Número total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Ambos grupos de tratamiento A y B.
- Cuadro 19.** Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Porcentaje total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Ambos grupos de tratamiento A y B.
- Figura 1.** Prevalencia de sobrepeso y obesidad, según grupo de edad y sexo. México, ENSANUT 2006.
- Figura 2.** Porcentaje por sexo, de población de 20 años o más que buscó o recibió atención médica en los servicios preventivos en los últimos 12 meses, según tipo de servicio. México, ENSANUT 2006.
- Figura 3.** DM por diagnóstico médico previo. Adultos de 20 años o más. México, ENSANUT 2006.
- Figura 4.** Alteración de los aminoácidos en la insulina Lispro, Aspart y Glargina.
- Figura 5.** Aproximación del perfil farmacocinética de la insulina humana y sus análogos.
- Figura 6.** Regímenes de insulina basados en los conceptos insulina basal-bolo.
- Figura 7.** Algoritmo de tratamiento propuesto para el manejo de DM e hiperglucemia en pacientes no críticos en el contexto hospitalario.
- Figura 8.** Efecto de la insulina en quimiocinas y factores de crecimiento inflamatorios.
- Figura 9.** Descripción de procedimientos.
- Figura 10.** Frecuencia de niveles de glucemia plasmática para los pacientes del grupo de tratamiento B.
- Figura 11.** Dispersión de niveles de glucemia plasmática para pacientes del grupo de tratamiento B.
- Figura 12.** Frecuencia de niveles de glucemia plasmática para los pacientes del grupo de tratamiento A.
- Figura 13.** Dispersión de niveles de glucemia plasmática para pacientes del grupo de tratamiento A.
- Figura 14.** Comparación en frecuencia y dispersión de niveles de glucosa plasmática entre ambos grupos de tratamiento.
- Figura 15.** Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar predesayuno en grupo de tratamiento A.
- Figura 16.** Dispersión de niveles de glucemia capilar predesayuno en grupo de tratamiento A.
- Figura 17.** Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar predesayuno en grupo de tratamiento B.
- Figura 18.** Dispersión de niveles de glucemia capilar predesayuno en grupo de tratamiento B.
- Figura 19.** Comparación en frecuencia y dispersión de niveles de glucosa capilar predesayuno entre ambos grupos de tratamiento.
- Figura 20.** Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar precomida en grupo de tratamiento A.

- Figura 21.** Dispersión de niveles de glucemia capilar precomida en grupo de tratamiento A.
- Figura 22.** Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar precomida en grupo de tratamiento B.
- Figura 23.** Dispersión de niveles de glucemia capilar precomida en grupo de tratamiento B.
- Figura 24.** Comparación en frecuencia y dispersión de niveles de glucosa capilar precomida entre ambos grupos de tratamiento.
- Figura 25.** Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar precena en grupo de tratamiento A.
- Figura 26.** Dispersión de niveles de glucemia capilar precena en grupo de tratamiento A.
- Figura 27.** Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar precena en grupo de tratamiento B.
- Figura 28.** Dispersión de niveles de glucemia capilar precena en grupo de tratamiento B.
- Figura 29.** Comparación en frecuencia y dispersión de niveles de glucosa capilar precena entre ambos grupos de tratamiento.
- Figura 30.** Comparación de niveles de glucemia durante la hospitalización entre ambos grupos.
- Figura 31.** Comparación de dosis de insulina prandial (predesayuno, precomida y precena) administrada durante la hospitalización entre grupos de tratamiento.
- Figura 32.** Comparación de dosis de insulina prandial total al día, basal al día y total (prandial + basal) al día durante la hospitalización entre grupos de tratamiento.
- Figura 33.** Porcentaje de pacientes con hipoglucemia.
- Figura 34.** Porcentaje de hipoglucemias registradas por tipo de tratamiento.
- Figura 35.** Frecuencia de pacientes con hipoglucemia por tipo de tratamiento.
- Figura 36.** Porcentaje de pacientes con hipoglucemia por tipo de tratamiento.
- Figura 37.** Porcentaje de hipoglucemia en determinaciones de glucemia plasmática en ayuno.
- Figura 38.** Porcentaje de hipoglucemia en determinaciones de glucemia capilar predesayuno.
- Figura 39.** Porcentaje de hipoglucemia en determinaciones de glucemia capilar precomida.
- Figura 40.** Porcentaje de hipoglucemia en determinaciones de glucemia capilar precena.
- Figura 41.** Total de determinaciones capilares normales por turno.
- Figura 42.** Total de hipoglucemias por turno.

Tabla 1. Definiciones del consenso de la conferencia para las definiciones del síndrome de respuesta inflamatoria, sepsis, sepsis severa y choque séptico.

Tabla 2. Puntaje y variables de la escala APACHE II.

Tabla 3. Interpretación del puntaje obtenido en la escala APACHE II.

Tabla 4. Clasificación de Rankin modificada para EVC.

Tabla 5. Puntaje de coma de Glasgow.

Tabla 6. Definición de la enfermedad renal crónica. GFR, tasa de filtración glomerular.

Tabla 7. Estadios de la enfermedad renal crónica. GFR, tasa de filtración glomerular.

Tabla 8. Clasificación etiológica de la DM.

Tabla 9. Clasificación y diagnóstico de la DM.

Tabla 10. Diagnóstico médico previo de DM, hipertensión e hipercolesterolemia, según grupos de edad, Distrito Federal, México.

Tabla 11. Objetivos de niveles de glucosa recomendados para pacientes hospitalizados.

Tabla 12. Clases de medicamentos hipoglucemiantes orales/antihiper glucémicos orales disponibles y uso en el contexto hospitalario.

Tabla 12. (Continuación). Clases de medicamentos hipoglucemiantes y antihiper glucémicos orales disponibles y uso en el contexto hospitalario.

Tabla 13. Farmacodinamia de las diferentes formulaciones de insulina subcutánea.

Tabla 14. Resumen de los estudios clave que evidencian la asociación entre los niveles sanguíneos de glucosa y el pronóstico clínico.

Tabla 14. (Continuación). Resumen de los estudios clave que evidencian la asociación entre los niveles sanguíneos de glucosa y el pronóstico clínico.

Tabla 15. Estudios que evalúan el control glucémico en paciente críticamente enfermos.

Tabla 16. Efectos benéficos potenciales del control glucémico y/o de la infusión de insulina durante la enfermedad aguda.

Tabla 17. Mecanismos que inducen los efectos cardiovasculares en la hiperglucemia aguda y a largo plazo.

RESUMEN

La Diabetes Mellitus es una causa principal de muerte y discapacidad. Debido al aumento en su incidencia, el número de pacientes que requieren hospitalización también ha incrementado. La prevalencia de Diabetes Mellitus en pacientes adultos hospitalizados se estima que se encuentra entre 12.4-25%. La Diabetes Mellitus incrementa el riesgo de trastornos que predisponen a la hospitalización, incluyendo enfermedad cardiovascular, eventos vasculares cerebrales, nefropatía, infección y amputación de extremidades inferiores. Debido a que los estudios cénicos han mostrado la importancia de que el control metabólico mejora acorto y a largo plazo el pronóstico de los pacientes con Diabetes Mellitus en relación a la mortalidad y morbilidad intrahospitalaria, se han desarrollado objetivos glucémicos. Existen dos consensos publicados que proveen las recomendaciones de los objetivos de glucosa en pacientes hospitalizados. Comparado con los protocolos de insulina IV, hay mucho menos experiencia con los protocolos de insulina SC. Los “esquemas deslizantes” de insulina son utilizados frecuentemente como única herramienta para cubrir las necesidades de insulina, en vez de ser usados en conjunto con una insulina basal, lo que resulta en niveles inestables e irregulares de insulina. Debido a la falta general de apego al adecuado control glucémico y a la falta de cuidados en relación a la hipoglucemia, los niveles de glucosa son aceptados inapropiadamente por arriba de los niveles objetivo. Los esquemas deslizantes no son adecuados debido a que tratan los niveles de glucosa elevados en vez de anticiparlos y prevenirlos. Las estrategias anticipatorias para dosificar la insulina resultan en un control superior. Terapias que involucran insulina basal con insulina de acción corta o rápida preprandial, proveen resultados más cercanos que semejan el patrón fisiológico del control glucémico. Múltiples estudios demuestran que mantener el control glucémico recomendado mejora la mortalidad, la morbilidad y el pronóstico. OBJETIVO: demostrar el efecto del esquema de tratamiento fisiológico (tipo B) versus el deslizante (tipo A) para alcanzar los objetivos de control glucémico en un grupo de pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 2 hospitalizados por ECV, EVC o sepsis de cualquier etiología no quirúrgica. Método. Estudio piloto de 14 pacientes, se asignaron 4 al tratamiento deslizante (A) y 10 al fisiológico (B). Los casos atribuidos al esquema B tuvieron enfermedades más graves y glucemias más altas al ingreso. Se registraron las glucemias plasmática matutina, predesayuno, precomida, precena, dos horas postprandial, a las 22 horas y dosis de insulina administrada en los mismos horarios. Se analizó el control glucémico de acuerdo con esquemas de tratamiento y horarios mediante estadística descriptiva y análisis de varianza. En las glucemias precomida y precena se obtuvo tendencia al mejor control con el esquema fisiológico de tratamiento, en las demás estimaciones no se observó diferencia. Se presentaron hipoglucemias en el grupo B, sin

complicaciones. Discusión. En el estudio piloto no se demostró ventaja de un método sobre el otro, excepto en algunas glucemias precomida y precena. Los casos del esquema B recibieron mayores dosis de insulina por su gravedad, pero tuvieron más hipoglucemia. Se observaron deficiencias en la aplicación del protocolo en cuanto a la toma de muestras y la administración de insulina. Se deberán ajustar los procedimientos hospitalarios de tratamiento para corregir las irregularidades. Conclusión. Dado el carácter piloto y preliminar del estudio no se plantean conclusiones definitivas. El tratamiento fisiológico demostró ventajas en algunas glucemias como la precomida y la precena, pero se requiere continuar el estudio y resolver las irregularidades en el manejo hospitalario de los casos para poder demostrarlo de manera rigurosa.

ABSTRACT

DM 2 is one of the main causes of death and disability. As incidence increases, so does the number of patients that require hospitalization, resulting in an estimated prevalence of DM in adults of 12.4-25%. DM increases the risk of disorders that predispose to hospitalization, including CVD (cardiovascular disease), AS (acute stroke), nephropathies, infection and amputation of lower limbs. Clinical studies have shown the importance of metabolic control in the short and long term prognosis of patients with DM in relation to intrahospital mortality and morbidity, therefore glycemic goals have been developed. There are two published consensus recommendations that establish the glucose level goals in hospitalized patients. Compared with the IV insulin protocols, there is much less experience with protocols that use SC insulin. The insulin “sliding scale” is frequently used as the only tool to cover the needs of insulin levels. Due to the inadequate glycemic control and the lack of concern in hypoglycaemia, glucose levels are usually accepted above goal levels. The sliding scale is therefore not an adequate scheme for treatment due to the fact that it treats high glucose levels rather than preventing them, which would in fact lead to better control. Therapies that involve basal insulin with short and long acting insulin provide better results that match the physiological pattern of glycemic control. Multiple studies have shown that a good glycemic control leads to lower mortality, morbidity and better prognosis. Objective. To compare the effect of a physiologic treatment (B) against the traditional sliding scheme (A) to control glycemia in a group of patients diagnosed with type 2 DM and hospitalized because of CVD, AS, sepsis or any other non surgical etiology. Methods. Pilot study of 14 patients, 4 of them were assigned to the sliding scale treatment (A) and 10 to the physiologic one (B). The cases attributed to the scheme B had more serious illnesses and higher glycemia on admission to hospital. Fasting plasma glucose, prebreakfast, prelunch, predinner, two hours postprandial,

and 10 pm glucose levels were registered and insulin doses were administered as needed. Glycemic control was analysed according to treatment outlines and schedules by means of descriptive statistics and analysis of variance. In the prelunch and predinner glycemia a better control was obtained when the physiological scheme was used, however in the other outcomes statistically significant difference was not observed. Hypoglycaemia was present more often in group B, without any severe complications. Discussion. In the present study, no method was proved to be better than the other, except for one outcome: preprandial glycemia. The patients on scheme B received higher doses of insulin because of their severe diseases, however they suffered hypoglycaemia more frequently. Some of this study's weaknesses were due to glucose sampling and insulin administration mistakes, as a result of the lack of personnel qualification, which must be addressed. Conclusion. Given the pilot and preliminary character of the study, one can't draw definite conclusions. The physiological treatment demonstrated advantages in some outcomes, such as the prelunch and predinner glucose levels. Still, it's necessary to continue this study and solve the irregularities previously mentioned, in order to obtain significance.

1. INTRODUCCIÓN

A pesar del aumento en la evidencia que apoya el control glucémico intensivo en pacientes hospitalizados, el control de la glucosa sanguínea continúa siendo un reto y la cobertura con “esquemas deslizantes” de insulina, una práctica asociada con un éxito terapéutico limitado, continúa siendo el régimen de insulina más frecuentemente utilizado en pacientes hospitalizados. Los “esquemas deslizantes” han sido utilizados por más de 80 años sin mucha evidencia que apoye su uso como tratamiento estándar. Muchos estudios han mostrado evidencia del pobre control glucémico y el efecto deletéreo en aquellos pacientes en los que se utiliza un esquema deslizante, sin embargo continúa siendo el régimen más utilizado [1].

Posterior al descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, la insulina regular era la única formulación disponible, y no fue hasta 1937 que la primera modificación de la insulina fue introducida. El régimen recomendado para la mayoría de los pacientes eran múltiples inyecciones administradas de 2 a 4 veces por día. Al inicio era evidente que la administración de extractos pancreáticos disminuían los niveles de glucosa sanguínea de una manera dosis dependiente, pero el sobretratamiento con insulina podía resultar en “toxicidad” significativa y convulsiones. Debido a que la “toxicidad” de los extractos pancreáticos fue rápidamente reconocida como resultado de hipoglucemia severa y no a contaminantes tóxicos, se hizo obvia la necesidad de medir los niveles de glucosa sanguínea en todos los pacientes que recibían tratamiento con insulina. La medición de niveles de glucosa sanguínea en pacientes hospitalizados estuvo disponible hasta 1920; sin embargo, los métodos iniciales para la medición de la glucosa eran muy complejos y requerían grandes volúmenes de sangre. Debido a ello, para los primeros 50 años de tratamiento con insulina, los investigadores y los clínicos tenían que estimar indirectamente la glucemia midiendo la glucosa urinaria. Las pruebas de glucosa en orina fueron introducidas por medio del uso de las propiedades reductoras de la glucosa para producir un cambio de color con la solución de Fehling (sulfato de cobre). La medición de la glucosa urinaria fue bien recibida por los pacientes y los médicos y proveía una guía para la estimación de la cantidad de insulina necesaria para corregir la hiperglucemia. El objetivo primario de la terapia con insulina en este tiempo fue eliminar la glucosuria, y calcular la dosis de insulina basada en la concentración de glucosa urinaria por medio de un “esquema deslizante” que se convirtió en el tratamiento estándar [1].

El uso del “esquema deslizante” de insulina fue introducido por primera vez por Elliot Joslin en 1934. Él recomendaba administrar insulina regular de acuerdo a la cantidad de glucosuria: 5 unidades para la “orina verde”, 10 unidades para “la orina amarilla” y 15 unidades para la “orina naranja”.

De manera similar en pacientes hospitalizados con diabetes descompensada o cetoacidosis diabética, el uso de insulina regular por medio de un esquema deslizante de acuerdo a la excreción de glucosa urinaria era el método más utilizado para la administración de insulina hasta finales de 1970. Después de la introducción del monitoreo de la glucosa capilar, Skyler y colaboradores modificaron los algoritmos de glucosa urinaria utilizando los objetivos sanguíneos. Estos algoritmos se convirtieron en una práctica aceptada por endocrinólogos, instituciones médicas y por las empresas que manufacturaban los glucómetros. Aunque estos algoritmos no pretendían ser utilizados como un solo método para la administración de insulina, fueron sujetos a modificaciones y resultaron en los esquemas deslizantes que actualmente están disponibles [1].

Las ventajas potenciales de los esquemas de insulina son su conveniencia, simplicidad y que pueden iniciarse de una manera más temprana. El régimen es fácilmente implementado en áreas médicas y quirúrgicas.

El uso de insulina regular en un esquema deslizante como herramienta única en el régimen de insulina en pacientes hospitalizados no es apoyado por la literatura y no se ha asociado con mejoría en el pronóstico clínico. En una búsqueda de MEDLINE del periodo de 1966 al 2003 en relación a los esquemas deslizantes se encontraron 52 publicaciones, ninguna de las cuales mostró un beneficio de los esquemas deslizantes de insulina para mejorar el control glucémico o el pronóstico clínico. De hecho, estos estudios clínicos y revisiones concluyen que el uso de esquemas deslizantes de insulina es un abordaje inapropiado para el tratamiento del control glucémico en pacientes diabéticos. Muchos problemas se han asociado al uso de esquemas de insulina deslizantes: tratan la hiperglucemia cuando ésta ya ocurrió en lugar de prevenirla, esto puede llevar a cambios rápidos en los niveles de glucosa, exacerbando los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia. Un estudio de cohorte prospectivo fue realizado por Queale y colaboradores para revisar la efectividad de los esquemas deslizantes de insulina en 171 pacientes diabéticos adultos admitidos a un servicio médico. De éstos, 76% recibieron tratamiento con esquema de insulina deslizante a su ingreso, algunos con el tratamiento antidiabético habitual pero más frecuentemente (37%) como terapia única. De éstos, 37% recibieron insulina NPH, 25% agentes orales, y 76% esquema de insulina deslizante. Estos autores encontraron que el control glucémico subóptimo era muy común: los pacientes tratados únicamente con esquema de insulina tenían un nivel de glucosa mayor de 300 mg/dl tres veces más que aquellos tratados con otras terapias hipoglucemiantes. Además observaron que en el 80% de los pacientes las indicaciones prescritas durante su administración no fueron modificadas durante la estancia hospitalaria a pesar del pobre control glucémico [1].

Por más de 50 años muchas editoriales y artículos originales han desalentado el uso de estos esquemas [1].

El uso de esquemas deslizantes es una práctica habitual en los hospitales, incluyendo el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, a pesar de que no se ha demostrado la utilidad de los mismos. Por el contrario en la literatura se recomiendan ampliamente otros esquemas de insulina “fisiológicos” en los cuales se utiliza una insulina prandial más una insulina basal, los cuales obtienen mejores resultados en relación al control glucémico y se acercan más a los objetivos recomendados en la literatura. Debido a la falta de estudios que comparen la eficacia de ambos tratamientos para lograr un mejor control glucémico, es necesario la realización de dichos estudios para avanzar y mejorar las estrategias de tratamiento con insulina en los hospitales, con el objetivo de abandonar, después de muchos años de conocimiento, tratamientos que si bien son de uso habitual, quedan muy lejos de beneficiar el control glucémico y por tanto el pronóstico de los pacientes diabéticos que son hospitalizados. Debido a ello surge la realización de éste trabajo de tesis.

2. ANTECEDENTES.

2.1 Definiciones.

Enfermedad aguda. Para fines de este protocolo se definirá enfermedad aguda como la presencia de sepsis de cualquier etiología no quirúrgica, evento cardiovascular (Síndrome coronario agudo o insuficiencia cardiaca) o enfermedad vascular cerebral.

Sepsis. La sepsis está definida por criterios clínicos no específicos que no discriminan diferencias en el mecanismo fisiopatológico subyacente. La terminología usada para definir la respuesta sistémica a la infección cambió ampliamente (Tabla 1). Para estandarizar la definición, un consenso definió la sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por un foco sospechado o conocido de infección [1].

Syndrome	Definition
Systemic inflammatory response syndrome	2 or more of the following: Temperature >38°C (100.4°F) or <36°C (96.8°F) Pulse >90 beats per minute Respiratory rate >20 breaths per minute or PaCO ₂ <32 mm Hg White blood cells >12,000/mm ³ or <4000/mm ³ or >10% immature ("band") forms
Sepsis	SIRS due to suspected or confirmed infection
Severe sepsis	Sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion or hypotension
Septic shock	Sepsis-induced hypotension despite adequate fluid resuscitation along with the presence of perfusion abnormalities

Tabla 1. Definiciones del consenso de la conferencia para las definiciones del síndrome de respuesta inflamatoria, sepsis, sepsis severa y choque séptico.

Infarto del miocardio con elevación del ST (STEMI). Es la expresión más grave del síndrome coronario agudo (SICA) resultado de oclusión total por un trombo de la arteria relacionada con el infarto, con elevación del segmento ST en el electrocardiograma [2]. Está relacionado con un peor pronóstico a corto plazo (0-3 meses) comparado con las presentaciones más leves de SICA (angina inestable e Infarto Agudo del Miocardio [IAM] sin elevación del ST). La oclusión total de una arteria epicárdica se manifiesta clínicamente con un STEMI, lo cual resulta en necrosis miocárdica y daño tisular permanente si el flujo no es rápidamente reestablecido [3].

Infarto del miocardio sin elevación del ST (NSTEMI). Se define como la presencia de daño miocárdico (detectado por marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica) en ausencia de elevación del segmento ST, infarto posterior verdadero o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición en las 12 derivaciones. Su presentación clínica es indistinguible de la angina inestable excepto por evidencia de necrosis miocárdica, la cual usualmente no es aparente al inicio de la presentación [4].

Neumonía. Infección de vías respiratorias bajas con inflamación del parénquima pulmonar, asociada a síntomas de infección aguda con o sin infiltrados nuevos por radiografía de tórax [5].

Enfermedad vascular cerebral (EVC). Según la OMS la EVC se define como el rápido desarrollo de signos clínicos de alteraciones focales y en ocasiones global, de la función cerebral, que duran más de 24 horas o que llevan a la muerte sin ninguna causa aparente más que la de origen vascular, esta definición incluye síntomas tanto de origen isquémico como hemorrágico (intracerebral y subaracnoidea) [6].

Historia médica de Diabetes Mellitus (DM). Se refiere a cuando la DM ha sido previamente diagnosticada y es un hecho conocido por el médico tratante del paciente [7].

DM no reconocida: hiperglucemia (glucosa sanguínea en ayuno ≥ 126 mg/dl o glucosa al azar ≥ 200 mg/dl) que ocurre durante la hospitalización y es confirmada como DM después de la hospitalización por los criterios diagnósticos estándar, pero no es reconocida como DM por el médico tratante durante la hospitalización [7].

APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II). Es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para valorar la gravedad de un paciente independientemente del diagnóstico (Tabla 2). En base a este puntaje podemos predecir la evolución de los pacientes con una medición objetiva (Tabla 3) [8].

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0,5°C)	≥ 41°	39–40,9°		38,5–38,9°	36–38,4°	34–35,9°	32–33,9°	30–31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130–159	110–129		70–109		50–69		≤ 49
Frecuencia cardíaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140–179	110–139		70–109		55–69	40–54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35–49		25–34	12–24	10–11	6–9		≤ 5
Oxigenación : Elegir a o b									
a. Si FIO ₂ ≥ 0,5 anotar P A-aO ₂	≥ 500	350–499	200–349		< 200				
b. Si FIO ₂ < 0,5 anotar PaO ₂					> 70	61–70		55–60	<55
pH arterial (Preferido)	≥ 7,7	7,6–7,59		7,5–7,59	7,33–7,49		7,25–7,32	7,15–7,24	<7,15
HCO ₃ sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41–51,9		32–40,9	22–31,9		18–21,9	15–17,9	<15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 180	160–179	155–159	150–154	130–149		120–129	111–119	≤ 110
Potasio Sérico (mEq/l)	≥ 7	6–6,9		5,5–5,9	3,5–5,4	3–3,4	2,5–2,9		<2,5
Creatinina sérica (mg/dl)	≥ 3,5	2–3,4	1,5–1,9		0,6–1,4		<0,6		
Doble puntuación en caso de fallo renal agudo									
Hematocrito (%)	≥ 60		50–59,9	46–49,9	30–45,9		20–29,9		<20
Leucocitos (Total/mm ³ en miles)	≥ 40		20–39,9	15–19,9	3–14,9		1–2,9		<1
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 punto; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; >75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

Tabla 2. Puntaje y variables de la escala APACHE II.

Puntuación por enfermedad crónica. Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde a 5 puntos para pacientes postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva [8].

Debe existir evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso, previo al ingreso hospitalario y conforme a los siguientes criterios:

- Hígado. Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a hipertensión portal o episodios previos de falla hepática, encefalopatía, o coma.
- Cardiovascular. Clase IV según la NYHA (New York Heart Association).
- Respiratorio. Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular que obligue a restringir el ejercicio; o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar (>40 mmHg), o dependencia respiratoria.
- Renal. Paciente en hemodiálisis.
- Inmunocompromiso. Que el paciente haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis de esteroides, leucemia, linfoma, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida) [8].

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

Tabla 3. Interpretación del puntaje obtenido en la escala APACHE II.

Clasificación de Rankin modificada para EVC. La escala Rankin modificada es una medida clínica reportada de la incapacidad global (Tabla 4) que ha sido aplicada ampliamente para evaluar la recuperación posterior a un EVC [9].

0	Sin sintomatología
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de realizar todas sus obligaciones y actividades.
2	Ligera incapacidad; incapaz de realizar todas sus actividades previas pero capaz de ocuparse de sus asuntos sin ayuda.
3	Incapacidad moderada requiriendo alguna ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda.
4	Incapacidad moderada o severa; incapaz de caminar sin ayuda e incapaz de atender sus necesidades básicas sin ayuda.
5	Incapacidad severa; postrado, incontinente, y requiere de cuidado de enfermería constante.
6	Muerte

Tabla 4. Clasificación de Rankin modificada para EVC.

Escala de coma de Glasgow. La escala de coma de Glasgow es el sistema de puntaje más ampliamente usado para cuantificar el nivel de conciencia posterior a traumatismo craneoencefálico (Tabla 5). Es usado porque es simple, tiene un alto grado de formalidad interobservador y porque se correlaciona bien con el pronóstico del daño cerebral severo [10].

Glasgow Coma Score		
Eye Opening (E)	Verbal Response (V)	Motor Response (M)
4=Spontaneous	5=Normal conversation	6=Normal
3=To voice	4=Disoriented conversation	5=Localizes to pain
2=To pain	3=Words, but not coherent	4=Withdraws to pain
1=None	2=No words.....only sounds	3=Decorticate posture
	1=None	2=Decerebrate
		1=None
		Total = E+V+M

Tabla 5. Puntaje de coma de Glasgow.

Otros factores pueden alterar el nivel de conciencia de los pacientes como choque, hipoxemia, uso de drogas, intoxicación con alcohol, alteraciones metabólicas. También un

paciente con daño espinal puede hacer la escala motora inválida, y un trauma orbital severo puede hacer la apertura ocular imposible [10].

Insuficiencia renal crónica (IRC). Se define como una tasa de filtración glomerular $<60\text{ml}/\text{min}/1.73\text{m}^2$ por tres meses o más, con función renal con creatinina sérica normal o ligeramente anormal, o cuando la depuración de creatinina es de un 25% (Tabla 6). Un predictor de progresión de enfermedad es la excreción urinaria de proteínas. La IRC se define entonces como la presencia de daño renal o la disminución del nivel de la función renal por 3 meses o más, independientemente del diagnóstico. La población incluye aquellos individuos con enfermedad renal crónica o con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica. Se enfoca en pacientes adultos (>18 años) [11].

K/DOQUI define la IRC como [11]:

- | |
|--|
| <p>1. Kidney damage for ≥ 3 months, as defined by structural or functional abnormalities of the kidney, with or without decreased GFR, manifest by <i>either</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathological abnormalities; or • Markers of kidney damage, including abnormalities in the composition of the blood or urine, or abnormalities in imaging tests <p>2. GFR $<60\text{ mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$ for ≥ 3 months, with or without kidney damage</p> |
|--|

Tabla 6. Definición de la enfermedad renal crónica. GFR, tasa de filtración glomerular.

De acuerdo a la K/DOQUI la IRC se clasifica en [11]:

Stage	Description	GFR ($\text{mL}/\text{min}/1.73\text{ m}^2$)
1	Kidney damage with normal or \uparrow GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild \downarrow GFR	60–89
3	Moderate \downarrow GFR	30–59
4	Severe \downarrow GFR	15–29
5	Kidney failure	<15 or dialysis

Tabla 7. Estadios de la enfermedad renal crónica. GFR, tasa de filtración glomerular.

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia, que son consecuencia de defectos en la insulina, en su acción o ambos. La hiperglucemia crónica está asociada con daño a largo plazo, disfunción y falla de órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos [12].

Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de DM, desde la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas con la consiguiente deficiencia absoluta de insulina, hasta anormalidades que resultan en resistencia a la insulina. La base de las anormalidades en los carbohidratos, lípidos, grasas y proteínas es la acción deficiente de la insulina en los tejidos blanco. Los síntomas de una hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso a veces con polifagia, y visión borrosa. Las complicaciones agudas que ponen en peligro la vida son la hiperglucemia con cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico [12].

Las complicaciones a largo plazo incluyen retinopatía con pérdida potencial de la visión; nefropatía con insuficiencia renal; neuropatía periférica con riesgo de úlcera, amputaciones y articulaciones de Charcot; neuropatía autonómica gastrointestinal, genitourinaria, síntomas cardiovasculares y disfunción sexual [12].

La clasificación etiológica y criterios diagnósticos propuestos por la American Diabetes Association (ADA) en el 2007 se muestran en las tablas 8 y 9 [12].

- I. Type 1 diabetes (β -cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)
 - A. Immune mediated
 - B. Idiopathic
- II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)
- III. Other specific types
 - A. Genetic defects of β -cell function
 - 1. Chromosome 12, HNF-1 α (MODY3)
 - 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2)
 - 3. Chromosome 20, HNF-4 α (MODY1)
 - 4. Chromosome 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4)
 - 5. Chromosome 17, HNF-1 β (MODY5)
 - 6. Chromosome 2, *NeuroD1* (MODY6)
 - 7. Mitochondrial DNA
 - 8. Others
 - B. Genetic defects in insulin action
 - 1. Type A insulin resistance
 - 2. Leprechaunism
 - 3. Rabson-Mendenhall syndrome
 - 4. Lipotrophic diabetes
 - 5. Others
 - C. Diseases of the exocrine pancreas
 - 1. Pancreatitis
 - 2. Trauma/pancreatectomy
 - 3. Neoplasia
 - 4. Cystic fibrosis
 - 5. Hemochromatosis
 - 6. Fibrocalculous pancreatopathy
 - 7. Others
 - D. Endocrinopathies
 - 1. Acromegaly
 - 2. Cushing's syndrome
 - 3. Glucagonoma
 - 4. Pheochromocytoma
 - 5. Hyperthyroidism
 - 6. Somatostatinoma
 - 7. Aldosteronoma
 - 8. Others
 - E. Drug- or chemical-induced
 - 1. Vacor
 - 2. Pentamidine
 - 3. Nicotinic acid
 - 4. Glucocorticoids
 - 5. Thyroid hormone
 - 6. Diazoxide
 - 7. β -adrenergic agonists
 - 8. Thiazides
 - 9. Dilantin
 - 10. α -Interferon
 - 11. Others
 - F. Infections
 - 1. Congenital rubella
 - 2. Cytomegalovirus
 - 3. Others
 - G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes
 - 1. "Stiff-man" syndrome
 - 2. Anti-insulin receptor antibodies
 - 3. Others
 - H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes
 - 1. Down's syndrome
 - 2. Klinefelter's syndrome
 - 3. Turner's syndrome
 - 4. Wolfram's syndrome
 - 5. Friedreich's ataxia
 - 6. Huntington's chorea
 - 7. Laurence-Moon-Biedl syndrome
 - 8. Myotonic dystrophy
 - 9. Porphyria
 - 10. Prader-Willi syndrome
 - 11. Others
- IV. Gestational diabetes mellitus (GDM)

Tabla 8. Clasificación etiológica de la DM [12].

- 1. Symptoms of diabetes plus casual plasma glucose concentration ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual is defined as any time of day without regard to time since last meal. The classic symptoms of diabetes include polyuria, polydipsia, and unexplained weight loss.
- OR
- 2. FPG ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.
- OR
- 3. 2-h postload glucose ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) during an OGTT. The test should be performed as described by WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.

Tabla 9. Clasificación y diagnóstico. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, estos criterios deben ser confirmados con las mismas pruebas en un día diferente. La curva de tolerancia a la glucosa oral no se recomienda como prueba de rutina [12].

2.2 Epidemiología

La DM es una de las enfermedades no contagiosas más frecuentes a nivel mundial. Es la cuarta o quinta causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados y existen pruebas sustanciales de que hay una epidemia en muchos países en vías de desarrollo y en naciones recientemente industrializadas. En relación a la prevalencia, se calcula que para el 2003 había unos 194 millones de personas en todo el mundo con DM, o, lo que es lo mismo, un 5.1% de la población adulta, y que dicha cifra aumentará hasta alcanzar los 333 millones, es decir, el 6.3%, para el año 2025. Para el 2003 México ocupaba el noveno lugar de los 10 países con mayor número de población diabética en el mundo para la población entre 20 y 79 años con 4.4 millones de personas afectadas y se espera que para el 2025 sean 9 millones de personas las afectadas [13].

Según la encuesta de ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) 2006, se reportó que el sobrepeso y obesidad son problemas que afectan a cerca de 70% de la población (mujeres, 71.9 %, hombres, 66.7%) entre los 30 y 60 años, en ambos sexos. Sin embargo, entre las mujeres existe un mayor porcentaje de obesidad (índice de masa corporal [IMC] igual o mayor a 30) que entre los hombres. La prevalencia de obesidad en los adultos mexicanos ha ido incrementando con el tiempo. En 1993, resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC 1993) mostraron que la prevalencia de obesidad en adultos era de 21.5%, mientras que con datos de la ENSA (Encuesta Nacional de Salud) 2000 se observó que 24% de los adultos en nuestro país la padecían y, actualmente, con mediciones obtenidas por la ENSANUT 2006, se encontró que alrededor de 30% de la población mayor de 20 años (mujeres, 34.5%, hombres, 24.2%) tiene obesidad (Figura 1). Este incremento porcentual debe tomarse en consideración sobre todo debido a que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluyendo las cardiovasculares, DM y cáncer. De acuerdo a la OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) Health Data 2003, México ocupa el segundo lugar respecto a las tasas de obesidad en adultos con 24.2%, después de E.U.A [14]. Siendo de gran importancia ya que es conocido que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de DM [15].

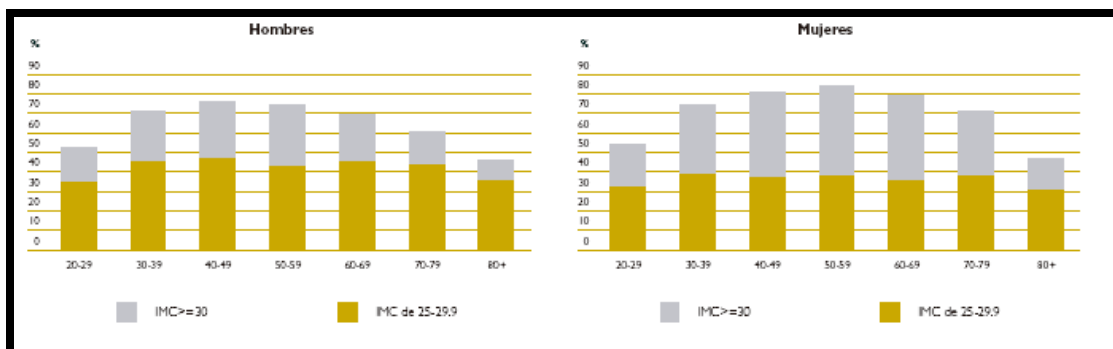


Figura 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad, según grupo de edad y sexo. México, ENSANUT 2006 [15].

De acuerdo a los resultados finales de la ENSA 2000 la prevalencia de la DM es del 10.8% con la mayor prevalencia en el estado de Veracruz (16.1%) y la más baja en el estado de Guanajuato (5.5%) con una prevalencia de 8.4% en el D.F. [16]. Posterior a la publicación de estos resultados fue publicado un artículo por Olaiz-Fernández y cols. en relación a la ENSA 2000 donde se reportó una prevalencia en México de 7.5% (IC 95%, 7.1-7.9) [15, 17]. Más recientemente, según la ENSANUT 2006 más del 22% de los adultos acudió a realizarse pruebas de determinación de glucosa en sangre y mediciones de la tensión arterial en el año previo a la encuesta, en mayor medida las mujeres, de las que casi 25% acudió a ambas pruebas, mientras que 19% de los hombres acudió a pruebas de detección de DM y de hipertensión arterial (Figura 2). Para las dos pruebas, el porcentaje de adultos que acudió en el año previo a la ENSANUT 2006 fue mayor al porcentaje que había acudido en el año previo al levantamiento de la ENSA 2000 [15].

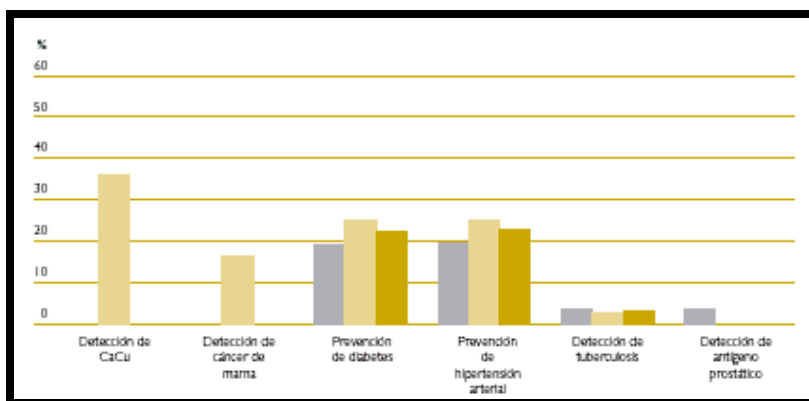


Figura 2. Porcentaje por sexo, de población de 20 años o más que buscó o recibió atención médica en los servicios preventivos en los últimos 12 meses, según tipo de servicio. México, ENSANUT 2006 [15].

La prevalencia de DM por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional fue de 7%, y fue mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%). En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5%, 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres. En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia fue de 19.2%, 21.3% en mujeres y 16.8% en hombres [15].

La prevalencia de DM por diagnóstico médico previo en adultos mayores de 20 años en México se ha incrementado de 4.6% en 1993, 5.8% en 2000 a 7% en 2006. En relación a los resultados obtenidos en el Distrito Federal de la ENSANUT 2006, en cuanto a las pruebas de detección de DM, el 23.5% de los adultos de 20 años o más acudieron a realizarse una determinación de glucosa en sangre (venosa o capilar) en el año previo a la ENSANUT 2006, mientras que este porcentaje fue 23.1% para el caso de medición de la tensión arterial. Para ambas pruebas hubo una tendencia al aumento en la detección en los grupos de mayor edad, y existe una tendencia de prueba de detección mayor en mujeres que en hombres, aunque la diferencia no es significativa en esta fase del análisis. Durante el levantamiento de la ENSANUT 2006 se le preguntó a todo adulto de 20 años o más de la muestra si algún médico le había diagnosticado previamente DM. La Tabla 10 muestra las prevalencias encontradas en el Distrito Federal por grupo de edad. La prevalencia de DM por diagnóstico médico previo en los adultos de 20 años o más para el Distrito Federal fue 8.9%, siendo mayor en mujeres (9.1%) que en hombres (8.6%) [18].

	N*	%	IC95%	
			L.I.	L.S.
Diagnóstico médico previo de diabetes				
20-39 años	30.4	1.1	0.5	2.2
40-59 años	212.6	10.6	7.4	15.0
60 años o más	285.1	26.7	20.3	34.3
Total	528.2	8.9	7.1	11.1

Tabla 10. Diagnóstico médico previo de DM, hipertensión e hipercolesterolemia, según grupos de edad, Distrito Federal, México.

La prevalencia general de DM, que incluirá los hallazgos durante el levantamiento de la ENSANUT 2006 por medio de determinación de glucosa se reportarán una vez que se cuente con el análisis completo de esa información. Esto es especialmente relevante para estas enfermedades en las que el subdiagnóstico es considerablemente alto [15].

En comparación con las prevalencias nacionales, el Distrito Federal (Figura 3) se ubicó por arriba de las medias nacionales para la prevalencia de diagnóstico médico previo de DM [18].

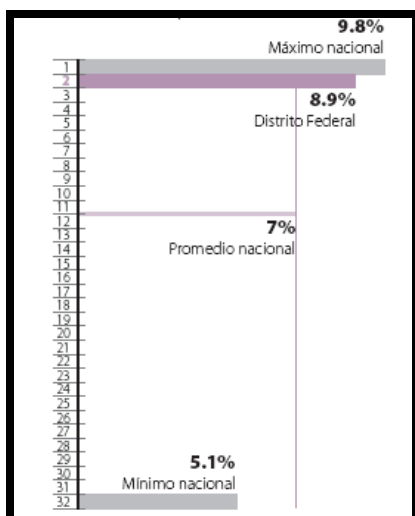


Figura 3. DM por diagnóstico médico previo. Adultos de 20 años o más. México, ENSANUT 2006 [15].

En relación a la letalidad, según los datos reportados por el INEGI para el 2005 hubo un total de 493,957 defunciones con una tasa de 4.45 por 1000 habitantes por DM, siendo la primera causa de defunción, con un total de 67,090 defunciones y una tasa de 63/1000 habitantes representando un 13.6% de la mortalidad total. Separando las causas de mortalidad por género para el 2005, la primera causa de muerte en hombres fue la DM con un total de defunciones de 30,842, con una tasa 58.3/1000 habitantes (11.3%), la segunda causa de mortalidad fue la enfermedad isquémica del corazón con 29,677 defunciones, tasa de 56.1/1000 habitantes (10.9%), y la EVC la cuarta causa de muerte con 12,875, tasa de 24.3/1000 habitantes (4.7%), dentro de las causas infecciosas las infecciones respiratorias agudas bajas ocupan la novena causa con 7,909 defunciones, tasa de 14.9/1000 habitantes (2.9%); y para mujeres siendo también la DM la primera causa de defunción, se reportó un total de 36,248 muertes, tasa de 67.7/1000 habitantes (16.4%), siendo la enfermedad isquémica del corazón la segunda causa con un total de defunciones de 23,508 con una tasa de 43.9/1000 habitantes (10.6%), y la EVC la tercera causa con 14,493 defunciones, tasa de 27.1/1000 habitantes (6.5%). Dentro de las causas infecciosas las infecciones respiratorias agudas bajas ocupan la sexta causa con 7,068 defunciones, tasa de 13.2/1000 habitantes (3.2%) [19].

Principales causas de egresos hospitalarios en el 2005, la DM ocupa el noveno lugar con 130,231 egresos con un de 2.9%, y las enfermedades del corazón la sexta causa con 140,528 egresos 3.1%, siendo de estas las enfermedades isquémicas del corazón 51870 egresos con 1.1%. La neumonía e influenza el lugar 14 con 74389 con porcentaje de 1.6%, y las ECV en el lugar 18 con 40,555, y un porcentaje de 0.9% [20].

La DM continúa siendo una causa de muerte y discapacidad. Las complicaciones crónicas de la DM, especialmente la ECV, resultan en la hospitalización de muchos pacientes con DM. Con la escalante incidencia de DM en E.U.A, el número de pacientes que requieren

hospitalización también ha incrementado [21]. En el 2000, el 12.4% de los egresos tuvieron diagnóstico de DM [22]. La prevalencia de DM en pacientes adultos hospitalizados es estimada conservadoramente entre 12.4-25%, dependiendo del método utilizado para identificar a los pacientes [7].

La DM es la cuarta causa más común de comorbilidad en los egresos hospitalarios en E.U.A. La DM incrementa el riesgo de trastornos que predisponen a los individuos a la hospitalización, incluyendo enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica, nefropatía, infección y amputación de extremidades inferiores [7]. Los pacientes que tienen DM tienen un riesgo de 2-4 veces mayor de ser hospitalizados. El riesgo de hospitalización incrementa con la edad, duración de la DM y número de complicaciones asociadas a DM [7]. Estos pacientes tienen una estancia de 1-3 días más prolongada en relación a pacientes no diabéticos y a su vez la hiperglucemia ha mostrado ser un factor de riesgo independiente para un pronóstico desfavorable [23]. El manejo de DM en los hospitales es generalmente considerado secundario en importancia comparado con la condición que causó el ingreso [7].

2.3 Recomendaciones y guías para los objetivos de glucosa en pacientes hospitalizados

Debido a que los estudios clínicos han mostrado la importancia de que el control metabólico mejora a corto y a largo plazo el pronóstico de los pacientes con DM, se han desarrollado objetivos glucémicos. Hay dos consensos publicados que proveen las recomendaciones para los objetivos de glucosa en pacientes hospitalizados (Tabla 11). El consenso de la *American Association of Clinical Endocrinologists* fue realizado en el 2004, para el manejo de la hiperglucemia hospitalaria en pacientes con DM [23]. El propósito fue revisar la evidencia existente de la hiperglucemia hospitalaria y su asociación con pronóstico adverso, así como la recomendación de los objetivos durante la estancia hospitalaria en el contexto médico y quirúrgico [24-26].

Location	American Diabetes Association ³⁶	American College of Endocrinology ²
ICU	As close to 110 mg/dl as possible; generally <180 mg/dl	<110 mg/dl
General ward	As close to 90–130 mg/dl as possible; <180 mg/dl postprandial	<110 mg/dl before a meal; maximal <180 mg/dl

Tabla 11. Objetivos de niveles de glucosa recomendados para pacientes hospitalizados [27].

Valores por arriba de 180mg/dl son una indicación para el monitoreo de niveles de glucosa más frecuente para determinar la dirección de cualquier necesidad de una intervención más intensiva [24].

La insulina, administrada de manera subcutánea o en infusión, es actualmente el mejor agente disponible para el control de la hiperglucemia en el hospital. Estas guías fueron desarrolladas en base a que la mejoría en el control glucémico puede mejorar la mortalidad y morbilidad intrahospitalaria [24].

Estos consensos permanecen controversiales, debido a que extrapolan datos de pocos estudios aleatorizados que involucran pacientes críticamente enfermos, a la población general que está hospitalizada. Hay un acuerdo general de que la insulina debe ser administrada en infusión intravenosa en UCI y que otros regimenes deben ser similares a los patrones fisiológicos de ser posible, particularmente en pacientes con DM tipo 1. En ausencia de estudios que valoren la eficacia de cualquier estrategia de insulina subcutánea en el medio hospitalario, las recomendaciones están basadas en la experiencia clínica [27]. El objetivo óptimo de glucosa sanguínea en pacientes críticamente enfermos no se encuentra completamente definido. Recientemente el estudio NICE-SUGAR, un ensayo grande, internacional y aleatorizado que incluyó 6104 pacientes admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos, asignó 3054 pacientes al grupo de control intensivo de glucosa con un objetivo de glucosa sanguínea de 81-108 mg/dl y 3050 al grupo de control convencional, con un objetivo menor o igual a 180 mg/dl. En este ensayo se encontró que el control intensivo de glucosa incrementó la mortalidad entre adultos tratados en la UCI. Un objetivo de glucosa sanguínea de 180 mg/dl o menor resultó en menor mortalidad en comparación con un rango de 81 a 108 mg/dl [43].

Para fines de este protocolo se define como:

Paciente con control glucémico. Paciente que presenta más del 75% de determinaciones de glucemia en ayuno por día, dentro de los niveles objetivos (70-130mg/dl) y más del 75% de los días de estancia hospitalaria con glucemias en ayuno y posprandiales dentro de los niveles objetivo (70-130mg/dl y <180mg/dl respectivamente) a las 48 hrs de inicio del tratamiento.

Paciente sin control glucémico. Paciente que presenta menos del 75% de determinaciones de glucemia en ayuno por día, dentro de los niveles objetivos (70-130mg/dl) y menos del 75% de los días de estancia hospitalaria con glucemias en ayuno y posprandiales dentro de los niveles objetivo (70-130mg/dl y <180mg/dl respectivamente) a las 48 hrs de inicio del tratamiento.

Complicaciones intrahospitalarias. Infección adquirida en el hospital (neumonía, infección de vías urinarias, flebitis, celulitis, etc.), deterioro de la función renal o que requiera terapia de

sustitución renal durante su evolución, requerimiento de intubación orotraqueal y apoyo mecánico ventilatorio, requerimiento de paquetes eritrocitarios, deterioro hemodinámico que requiera apoyo aminérgico.

Hipoglucemia leve: glucemia capilar o plasmática <70mg/dl sin pérdida del estado de alerta.

Hipoglucemia severa: glucemia capilar o plasmática <70mg/dl con datos de neuroglucopenia (pérdida del estado de alerta, convulsiones, coma, muerte).

2.4 Factores que afectan las estrategias de tratamiento

La resistencia a la insulina y la capacidad secretora de insulina en pacientes hospitalizados está afectada por numerosos factores, incluyendo la severidad de la enfermedad y fármacos (glucocorticoides, vasopresores); además la dieta del paciente es muchas veces impredecible en el hospital, los estudios y procedimientos frecuentemente interrumpen los esquemas de dieta y de medicamentos, lo que complica el manejo del control de los niveles de glucosa. Es importante saber cuando el paciente tiene historia de DM, y si la tiene, el tipo de DM (ya que los pacientes con DM tipo 1 tienen un riesgo incrementado de cetoacidosis), así como el régimen que utilizaba para su control antes de la hospitalización. También es importante el estado nutricional (el cual va a determinar la necesidad de insulina basal o prandial) y el nivel de glucosa, lo que va a guiar las decisiones acerca de la agresividad del manejo inicial. Determinar si el control agresivo es práctico depende en parte del curso esperado de tratamiento durante la hospitalización y en parte de anticipar el tiempo de estancia hospitalaria. Las decisiones a pesar del control de la glucosa en el paciente hospitalizado también van a estar influenciados por la calidad del control antes de la admisión. En estos pacientes con DM establecida, la HbA_{1c} provee una rápida valoración del control externo del paciente. En pacientes con una hiperglucemia nueva (sin antecedente de DM previa) un valor de HbA_{1c} elevado (>7%) sugiere la presencia de DM antes de la admisión [24, 27].

2.5 Recomendaciones e intervenciones nutricionales

La terapia médica nutricional (TMN) es importante en el tratamiento y la prevención o disminución de la progresión de complicaciones de DM. Diversos estudios con el uso de la TMN han reportado disminución de la HbA_{1c} de ~1% en pacientes con DM tipo 1 y de 1-2% en pacientes con DM tipo 2 dependiendo de la duración de la DM [28].

La dieta permitida recomendada (*recommended dietary allowance*, RDA) para carbohidratos digeribles es de 130 g/día y se basa en proveer una adecuada cantidad de glucosa que es requerida como combustible para el sistema nervioso central sin la dependencia en la producción de glucosa de las proteínas o grasas ingeridas [28].

Carbohidratos. Las dietas bajas en carbohidratos parecen ser un acercamiento lógico en la glucosa postprandial. Incluye el consumo de carbohidratos provenientes de frutas, vegetales, cereales integrales, leguminosas y leche baja en grasas [28].

El RDA para los carbohidratos (130 g/día) es en promedio el mínimo de requerimientos [28]. El consumo de dietas altas en fibra (~50 g de fibra/día) reducen la glucemia en pacientes con DM, sin embargo este tipo de dieta se ve limitado por sus efectos adversos principalmente gastrointestinales. Los objetivos de ingesta de fibra son para la población general de 14 g/1000kcal [28].

La fructosa proveniente de fuentes como frutas, vegetales y otros alimentos, usualmente representa solo el 3-4% de la de ingesta calórica [28].

Grasas y colesterol. El límite de las grasas saturadas es de <7% del total de calorías. La ingesta de grasas *trans* debe ser minimizada. El colesterol de la dieta debe ser limitado a <200 mg/día. Se recomienda dos o más porciones de pescado por semana, los cuales proveen n-3 ácidos grasos poliinsaturados. Los ácidos grasos de cadenas muy largas n-3 poliinsaturadas se encuentran en suplementos de aceite de pescado. El consumo de ácidos grasos ω -3 del pescado o de sus suplementos ha mostrado que reduce el pronóstico adverso de la ECV. El objetivo primario es la limitación de ácidos grasos saturados, ácidos grasos *trans*, y la ingesta de colesterol para reducir el riesgo de ECV. Los ácidos grasos saturados y *trans* son los principales determinantes de la dieta de niveles plasmáticos de colesterol LDL [28].

Proteínas. Para los pacientes con DM y función renal normal, no hay suficiente evidencia que sugiera que la ingesta usual de proteínas (15-20% de la energía) deba ser modificada. La referencia de la ingesta dietética aceptable de la distribución de macronutrientes tiene un rango para las proteínas de 10-35% de la ingesta calórica, con un promedio de 15% en E.U.A y en Canadá. El RDA es de 0.8 g de proteínas de buena-calidad/kg de peso corporal/día (en promedio ~10% de las calorías). Las fuentes de proteínas de buena-calidad se definen como aquellas que tiene alto puntaje de PD-CAAS (patrón de puntaje de aminoácidos corregida por la digestibilidad proteica; *protein digestibility-corrected amino acid scoring pattern*) y proveen los 9 aminoácidos indispensables. Ejemplos incluyen la carne, pollo, pescado, huevo, leche, queso y soya. En los planes dietéticos, la ingesta de proteínas debe ser mayor de 0.8 g/kg/día [28].

La ingesta de proteínas en la dieta para pacientes con DM es similar a la de la población general y usualmente no debe exceder el 20% de la ingesta calórica [28].

Recomendaciones en paciente con complicaciones

Complicaciones microvasculares. La reducción de la ingesta de proteínas de 0.8-1.0 g/kg/día en pacientes con DM en estadios iniciales de enfermedad crónica renal y a 0.8 g/kg/día en estadios tardíos de la enfermedad renal crónica pueden mejorar las mediciones

de la función renal (excreción de albúmina urinaria, tasa de filtración glomerular) por lo que se recomienda.

La ingesta normal de proteínas (15-20%) en pacientes sin enfermedad renal no parece estar asociada con el riesgo del desarrollo de nefropatía diabética. En muchos estudios de sujetos con DM y microalbuminuria, la tasa de excreción de albúmina urinaria y la disminución de la tasa de filtración glomerular fueron influenciadas favorablemente con la reducción de la ingesta proteica a 0.8-1.0 g/kg/día [28].

En individuos con DM y macroalbuminuria, la reducción de proteínas de todas las fuentes a 0.8 g/kg/día se ha asociado con disminución de la declinación en la función renal [28].

Riesgo cardiovascular. Para pacientes con riesgo de ECV, las dietas altas en frutas, vegetales, cereales integrales y nueces pueden reducir el riesgo. Para pacientes con DM e ICC sintomática, la ingesta dietética de sodio menor de 2,000 mg/día puede reducir los síntomas [28].

En individuos normotensos e hipertensos, la ingesta reducida de sodio (2,300 mg/día) con una dieta alta en frutas, vegetales y productos bajos en grasas disminuye la presión arterial [28].

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) enfatiza el consumo de frutas, verduras, y productos bajos en grasas, incluyendo cereales integrales, pollo, pescado y nueces, y disminución de grasas, carne roja, endulzantes y refrescos [28].

Enfermedad aguda/paciente hospitalizado.

El plan de tratamiento usado en pacientes diabéticos difiere del usado en casa, por ejemplo, la insulina puede ser utilizada en vez de los medicamentos usados normalmente por el paciente. Los tipos de alimentos que una persona puede comer pueden cambiar, o la ruta de administración (enteral o parenteral) [7].

Objetivos de la TMN en el paciente hospitalizado:

- Alcanzar y mantener un óptimo control metabólico de los niveles de glucosa, niveles de lípidos y presión arterial para favorecer la recuperación de la enfermedad aguda.
- Incorporar terapias nutricionales para tratar las complicaciones de la DM, incluyendo la hipertensión, la ECV, dislipidemia y neuropatía.
- Proveer un adecuado aporte de calorías, debido a que éstas aumentan en la enfermedad aguda y durante la recuperación tras eventos quirúrgicos. En adultos la ingesta de 150-200 g de carbohidratos/día (45-50 g cada 3-4 hrs) puede ser suficiente para prevenir la cetosis [7].

Se sugiere que los hospitales deben considerar la implementación de un sistema de plan de comidas en pacientes con DM. Estos sistemas utilizan planes de comidas sin un nivel específico de calorías pero una consistencia en la cantidad de carbohidratos ofrecidos en cada comida. El contenido de carbohidratos puede variar en el desayuno, comida, cena y

colaciones, pero el contenido de carbohidratos es consistente de comida a comida y de día a día. [7, 28]. Las comidas están basadas en los principios de dieta de corazón-saludable (grasas saturadas y colesterol están limitados y el contenido de proteínas corresponde al 15-20% de las calorías). En vez de enfocarse en el tipo de carbohidratos de las comidas, el énfasis está en la cantidad de carbohidratos contenida en la comida. La mayoría de los carbohidratos debe ser a base de cereales integrales, frutas, vegetales, y lecha baja en grasas. Un menú de día típico provee ~1500 a ~2000 calorías, con un rango de 12-15 porciones de carbohidratos (187-259 g) divididos en comidas y colaciones. Durante los estados catabólicos, las necesidades nutricionales están alteradas. La enfermedad catabólica puede alterar el balance hídrico y puede llevar a la alteración de la grasa corporal y de la masa celular corporal lo que dificulta la valoración nutricional. Una pérdida reciente de peso del 10% indica la necesidad de valoración nutricional. La desnutrición proteico-calórica moderada puede ocurrir con una pérdida de peso no intencionada de 10-20%; si la pérdida es >20% una desnutrición severa muy probablemente está presente [7].

Las formas de alimentación incluyen dietas líquidas, dieta quirúrgica, enfermedad catabólica y nutrición enteral o parenteral. Los pacientes que requieren dietas líquidas deben recibir aproximadamente 200 g de carbohidratos/día dividida en cantidades iguales en las comidas y colaciones. Las dietas líquidas no deben ser libres de azúcar. Para alimentación con sondas, ya sea una fórmula enteral estándar (50% de carbohidratos) o fórmulas bajas en carbohidratos (33-40% de carbohidratos) pueden ser utilizadas. Las necesidades calóricas para la mayoría de los pacientes están en un rango entre 25-35 kcal/kg de peso cada 24 hrs. Las necesidades de proteínas varían en base al estrés fisiológico. Los pacientes con estrés leve requieren 1.0 g/kg/día, pacientes con estrés moderado a severo pueden requerir 1.5 g/kg/día. Estos niveles son para pacientes con función renal y hepática normal [7]. Se debe tener especial cuidado para no sobrealimentar a los pacientes debido a que esto puede exacerbar la hiperglucemia, causar alteración de las pruebas de función hepática e incrementar la producción de dióxido de carbono [7, 28].

2.6 Opciones de tratamiento

2.1.1 El manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado

Las estrategias de tratamiento de la hiperglucemia están guiadas por muchas consideraciones. Primero, en el mecanismo subyacente de la hiperglucemia. Segundo, el estado nutricional del paciente. Otros factores a tomar en cuenta para escoger el tipo de tratamiento médico para la hiperglucemia incluyen el tipo y severidad de la enfermedad aguda y la presencia o ausencia de condiciones acompañantes como la insuficiencia renal, enfermedad hepática, embarazo, etc. Los regímenes de tratamiento incluyen medicamentos

orales, terapia con insulina subcutánea con bolos basales o prandiales y la infusión continua de insulina [24].

2.1.2 Agentes orales

La insulina es generalmente la forma de tratamiento que se prefiere utilizar en pacientes hospitalizados porque la dosis puede ser titulada más rápidamente que la de los agentes orales. Sin embargo en pacientes seleccionados, particularmente aquellos que no están críticamente enfermos, en los que su condición está bien controlada, y en quienes se espera que coman normalmente, es razonable continuar con la terapia oral si estaba funcionando adecuadamente antes de su ingreso. Se debe tomar en cuenta especialmente a aquellos pacientes que toman metformina dadas las contraindicaciones de uso (insuficiencia renal, falla cardíaca y la necesidad de realizar estudios radiográficos contrastados). Las tiazolidinedionas deben ser suspendidas si están presentes falla cardíaca o anormalidades de la función hepática (aún suspendiéndolas los efectos pueden persistir por varias semanas). En pacientes que no comen de manera regular, los secretagogos de insulina (sulfonilureas) son particularmente peligrosos y los inhibidores de la α -glucosidasa son inefectivos. La reducción modesta en las dosis de agentes orales puede ser considerada en pacientes hospitalizados con dietas restringidas en calorías, porque estas dietas pueden resultar en mejora del control de glucosa. Si el nivel de glucosa está notablemente elevado al ingreso, o si el control de la glucosa se deteriora en el hospital (siendo ambos fenómenos frecuentes) la terapia con insulina debe ser iniciada [24].

No hay grandes estudios que evalúen la eficacia de los antidiabéticos orales en el hospital y su pronóstico. Se deben tomar en consideración algunos aspectos al considerar el control glucémico en el hospital antes de iniciar hipoglucemiantes orales en el régimen de tratamiento. El paciente debe ser capaz de tomar regularmente sus comidas sin interrupción y sin la posibilidad de estar en ayuno por algún procedimiento. Los medicamentos orales no permiten un rápido ajuste de dosis como se necesita ante las elevaciones severas en condiciones agudas, la posible excepción son las glinidas. Las interacciones farmacológicas, las comorbilidades y la vida media de los fármacos necesitan ser considerados antes de iniciar la terapia. Hay 5 categorías de agentes hipoglucemiantes orales que tienen características individuales que pueden tener un impacto en el cuidado agudo. Esto son las sulfonilureas, glinidas, inhibidores de la glucosidasa, biguanidas y tiazolidinedionas (Tabla 12) [24].

Sulfonilureas. Actúan principalmente al estimular la secreción de insulina de las células beta del páncreas. La preocupación con estos medicamentos es su principal potencial de cursar con hipoglucemia debido a su vida media relativamente larga, su efecto vascular como pérdida del preconditionamiento isquémico, y el incremento del QT por la glibenclamida. El

precondicionamiento durante la angina es un mecanismo adaptativo que protege al corazón durante el infarto cardiaco al reducir el tamaño del infarto. Este fenómeno fue observado en el estudio del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) y desde éste múltiples estudios han tratado de dilucidar su fisiopatología. La sulfonilureas inhiben los canales K-ATP llevando a la despolarización de la membrana y a la elevación de los niveles intracelulares de calcio que finalmente llevan a la inhibición del preconditionamiento isquémico. A pesar de estas preocupaciones, su relevancia clínica no ha sido aún establecida y no hay datos contra el uso de estos agentes en el medio hospitalario. La segunda generación de fármacos como la glipizida, glibenclamida y la glimepirida, son las más comúnmente usadas. La glimepirida es un medicamento de larga duración, con una duración de acción de más de 24 hrs. La glipizida es una sulfonilurea de acción intermedia de aproximadamente 12 a 24 hrs y también está disponible en forma de larga duración que puede ser de 24 hrs o más. La glibenclamida es también una sulfonilurea de acción intermedia con una duración de acción de al menos 16 a 24 hrs, la forma micronizada tiene una duración de acción más corta. El riesgo de hipoglucemia es mayor cuando se usan estos agentes en particular en pacientes ancianos o aquéllos con insuficiencia hepática o renal [24].

Glinidas. También son fármacos secretagogos de insulina e incluyen la repaglinida y la nateglinida. Se requieren múltiples dosis porque su duración de acción es mucho más corta que las típicas sulfonilureas. Debido a que son más rápidamente absorbidas que otros agentes hipoglucemiantes, las glinidas producen un estímulo más rápido pero más corto de la secreción de insulina. Por esto, su dosis es generalmente preprandial y el riesgo de hipoglucemia es menor. La desventaja, sin embargo, es que el efecto hipoglucemiante es más pequeño en comparación con las sulfonilureas. Por esto en el contexto hospitalario, esta clase de medicamentos probablemente podría ser más aplicable en aquellos que toleran la vía oral y que requieren solo un control glucémico postprandial leve [24].

Inhibidores de la alfa-glucosidasa. Estos fármacos previenen el paso terminal de la absorción en el borde en cepillo del epitelio intestinal. El miglitol y la acarbosa pertenecen a esta clase de fármacos. Esto conlleva a inhibir la absorción de carbohidratos más distalmente permitiendo el enlentecimiento característico de la secreción de insulina en pacientes diabéticos tipo 2 para mantener la tasa de absorción de glucosa. Estos medicamentos son administrados usualmente al inicio de cada comida. Los efectos adversos de estos fármacos son predominantemente gastrointestinales, como meteorismo y flatulencia, y esto no permite que sean utilizados en cualquier paciente ingresado al hospital con patología o síntomas gastrointestinales, especialmente obstrucción o pseudoobstrucción. Su efecto glucémico es también relativamente modesto comparado con las sulfonilureas [24].

Name of Drug	Recommended Dosing	Mechanism of Action
<i>Sulfonylureas</i>		
Glyburide	2.5-20mg/day; qd-bid	Stimulates insulin release from pancreatic β -cells
Glipizide	5-20mg/day; up to 40mg/day; qd-bid	
Glipizide Extend Release (Glucotrol XL [®])	5-20mg/day; qd	
Glimepiride (Amaryl)	1-8 mg once daily	
<i>Short acting secretagogues</i>		
Repaglinide (Prandin)	0.5-4 mg with meals	Stimulates short acting insulin release from pancreatic β -cells. Used to decrease post-prandial hyperglycemia.
Nateglinide (Starlix)	120 mg with meals	
<i>Biguanides</i>		
Metformin (Glucophage [®])	500-1000mg bid; up to 2000-2550mg/daybid-tid	↓ hepatic glucose production ↑ peripheral glucose utilization
Metformin extended release (GlucophageXR [®])	500-2000 mg qd before evening meal	
Meformin/Glyburide (Glucovance [®])	1.25 mg/250 mg qd up to 20 mg/ 2000 mg/day bid	
<i>Thiazolidinediones*</i>		
Rosiglitazone [®] (Avandia [®])	2-8mg/day; qd-bid	↓ hepatic glucose production ↑ glucose use in skeletal muscle
Pioglitazone (Actos [®])	15-45 mg qd	
Rosiglitazone/Metformin (Avandamet [®])	2 mg/500 mg bid up to 4 mg/1000 bid	
<i>α-Glucosidase Inhibitors*</i>		
Acarbose (Precose [®])	25-100mg/day; tid before meals	↓ hydrolysis of carbo ↓ GI absorption of glucose
Miglitol (Glyset [®])	25-100mg/day; tid before meals	

Tabla 12. Clases de medicamentos hipoglucemiantes orales/antihiper glucémicos orales disponibles y uso en el contexto hospitalario [24].

Metformina. Es el fármaco prototipo de las biguanidas, se usa comúnmente en el tratamiento extrahospitalario del paciente con DM tipo 2. Es un fármaco de larga duración, usualmente toma 1 a 2 semanas para conseguir sus efectos iniciales, debido a su acción retardada, no es un fármaco adecuado para iniciar tratamiento en el cuidado agudo, a menos de que sea parte de las instrucciones de tratamiento al egreso. Su mayor limitación en el cuidado agudo, es su potencial de producir acidosis láctica en muchas situaciones que están presentes en el medio hospitalario, como el uso de medios de contraste y la insuficiencia renal. La insuficiencia renal es una de las contraindicaciones más importantes, especialmente si la creatinina es mayor de 1.4 mg/dl en mujeres y mayor de 1.5 mg/dl en hombres. Idealmente, la metformina debe ser suspendida al menos 48 hrs antes de la administración de medio de contraste intravenoso y debe ser iniciada solo si la función renal es estable. Otro factor de riesgo para la acidosis láctica incluye la ICC, depleción de volumen, sepsis, enfermedad hepática, edad avanzada, enfermedad pulmonar crónica e hipoxia. Datos recientes han revelado que la acidosis láctica es una complicación

relativamente rara a pesar de la frecuencia de estos factores de riesgo. Aún así la recomendación común para la metformina es que debe ser temporalmente suspendida en pacientes hospitalizados. Calabrese y colaboradores, evaluaron la práctica de la prescripción de metformina en el contexto hospitalario y encontraron que el 27% de pacientes hospitalizados tenían al menos una contraindicación para su uso y en 41% de estos casos fue continuado a pesar de la contraindicación. A pesar del riesgo de acidosis láctica, otros efectos potenciales adversos incluyen síntomas gastrointestinales como flatulencia, diarrea, meteorismo y pérdida del apetito los cuales pueden ser problemáticos en el medio hospitalario. Se recomienda generalmente que la metformina no sea usada en el tratamiento intrahospitalario por sus riesgos potenciales [24].

Contraindications	Use in Hospital	Side/Adverse Effects
Diabetic ketoacidosis- Hyperosmolar nonketotic coma	May be an initial medication in newly diagnosed DM with mild hyperglycemia (random BG<300 mg/dl).	Hypoglycemia Weight gain Drowsiness GI upset
Precautions for hypoglycemia in elderly	Continuation of previous regimen. (may be combined with insulin) Patient must be able to take regular meals	
Diabetic ketoacidosis- Hyperosmolar nonketotic coma	Modest glycemic effect. Use as continuation of preadmission regimen in patient able to eat	Hypoglycemia Weight gain Drowsiness
Renal dysfunction (sCr \geq 1.5mg/dL in males and \geq 1.4mg/dL in females) Hepatic disease CHF, acute MI, septicemia Acute or chronic metabolic acidosis	In most hospitals metformin is discontinued during hospital stay.	Lactic acidosis Weight loss Diarrhea Dyspepsia Metallic taste
Hepatic disease (LFT $>$ 2.5 \times ULN)-CHF (NYHA Class III and IV)	Not useful for immediate control of hyperglycemia (slow onset of action up to 1 month). Use as continuation of preadmission regimen in patient able to eat	Weight gain Edema \uparrow total cholesterol \uparrow LDL, \uparrow HDL
IBD-Intestinal obstruction	Modest glucose control mainly postprandial.	Abdominal pain Diarrhea Flatulence
G.I symptoms present during hospital stay	Use as continuation of preadmission regimen in patient able to eat	

Tabla 12. (Continuación). Clases de medicamentos hipoglucemiantes y antihiper glucémicos orales disponibles y uso en el contexto hospitalario CHF: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; MI: Infarto al Miocardio; LFT: Alteración de pruebas hepáticas; ULN: Límite superior normal; NYHA: New York Heart Association, Class III: pacientes con marcada limitación de la actividad, se encuentran bien solo en reposo; Class IV: pacientes confinados al reposo absoluto, cualquier actividad conlleva a malestar y los síntomas ocurren en reposo; IBD Enfermedad Inflamatoria Intestinal; GI: Gastrointestinal [24].

Tiazolidinedionas. Esta clase de fármacos incluyen la rosiglitazona y la pioglitazona, son sensibilizadores a la insulina y su acción predominante es el tejido periférico. Funcionan uniéndose y modulando la transcripción de factores nucleares, específicamente los receptores activadores de proliferación de peroxisomas. Su inicio de acción para el control glucémico es usualmente de semanas a meses después del inicio del tratamiento, por esto no son apropiadas para el control agudo de la glucemia en el ambiente hospitalario. Estos medicamentos son remarcablemente bien tolerados y tienen muy pocos efectos adversos. Entre ellos los más notables son la retención hídrica y la expansión de volumen, así como la ganancia de peso leve y el aumento en el riesgo de osteoporosis. Debido al incremento del volumen intravascular, el potencial efecto de producir cambios hemodinámicos en pacientes con falla cardíaca puede ser deletéreo. Sin embargo, una revisión de datos de hospitales realizada por Medicare encontró que el 16.1% de los pacientes con DM y falla cardíaca congestiva fueron egresados con pioglitazona o rosiglitazona. Estos fármacos están actualmente contraindicados en la ICC clase funcional III y IV y deben ser utilizados con precaución en la clase funcional I y II. No deben ser utilizados en el hospital, especialmente si el diagnóstico de ingreso es IAM. Las tiazolidinedionas son más apropiadamente usadas en el contexto extrahospitalario por sus múltiples beneficios en el paciente con DM tipo 2. En condiciones clínicas otras que la ICC, pueden ser continuados durante la hospitalización, pero no para el control agudo de las elevaciones de la glucosa sanguínea [24,44].

Dos clases de nuevos agentes hipoglucemiantes basados en potenciar la acción de las incretinas han sido aprobados para el tratamiento de la diabetes tipo 2:

Los agonistas del receptor GLP-1 (glucagon-like peptide 1) como el exenatide; y los inhibidores de peptidil peptidasa IV como sitagliptin y vildagliptin.

Exenatide disminuye los niveles de glucosa al estimular la secreción de insulina e inhibir la secreción de glucagon. Se ha observado que inhiben el vaciamiento gástrico, produciendo plenitud precoz postprandial con una consecuente pérdida de peso en diversos pacientes. Produce un mejor control en los niveles de glucosa postprandial. Los efectos adversos gastrointestinales limitan el uso de estos medicamentos en 10-20% de los pacientes. La pancreatitis ha sido recientemente descrita en algunos pacientes. La desventaja con el empleo de las incretinas es su costo elevado y el hecho de que se desconoce su efecto a largo plazo a nivel cardiovascular así como a nivel de las células beta del páncreas. [44].

Algunos autores sugieren lo siguiente en relación al uso de agentes orales (Tabla 12).

1. La metformina debe ser suspendida en los pacientes hospitalizados.
2. Continuar con el régimen previo oral o incluso intensificarlo en caso de hiperglucemia leve a moderada en el hospital si no hay contraindicaciones específicas.
3. La insulina debe ser agregada (como suplemento, prandial o basal) al régimen preexistente oral. Una vez que las condiciones del paciente mejoren y el estrés

médico se resuelve, la insulina puede ser suspendida (usualmente después del egreso hospitalario).

4. Las sulfonilureas pueden ser los únicos agentes orales considerados como agentes iniciales en la hiperglucemia leve a moderada (con niveles de glucosa <300 mg/dl) debido a su potencia y su relativo inicio de acción rápido. La excepción (además de contraindicaciones específicas) son los pacientes ingresados en condiciones de isquemia cerebral o cardíaca [24].

2.1.3 Infusión de insulina

Hay un consenso general de que la insulina intravenosa (IV) debe ser utilizada para pacientes metabólicamente inestables cuando tienen una amplia variación de los niveles de glucosa sanguíneos, independientemente de la localización en el hospital. Sin embargo, las infusiones de insulina son infrecuentemente usadas en los pisos de hospitalización médicos y quirúrgicos. Los típicos “esquemas deslizantes” de insulina no son efectivos en la forma en que son típicamente usados, y hasta ahora es parte de nuestra cultura médica [21].

Las infusiones de insulina IV han sido utilizadas en el manejo de DM por más de 20 años y han probado su seguridad y eficacia. El goteo de insulina tiene mejor biodisponibilidad y es más fácil y más rápido de titular, y es más segura que la insulina subcutánea en pacientes que no están comiendo o quienes súbitamente se dejan en ayuno [21].

En la UCI, la insulina es generalmente administrada en infusión IV continua de manera óptima a través de un algoritmo estandarizado. Múltiples protocolos validados están disponibles. Los más efectivos son aquellos que usan escalas dinámicas, incorporando el rango de cambio en la glucosa para las dosis de ajuste. El monitoreo frecuente de los niveles de glucosa (frecuentemente horario) es imperativo para minimizar el riesgo de hipoglucemia. De acuerdo a la mejoría del estado del paciente, la transición a insulina subcutánea puede realizarse con el uso de la cantidad más reciente de insulina administrada en infusión que se aproxima a los requerimientos diarios, dividido en componente basal y prandial. También es apropiado sobrelapar la administración de insulina en infusión con insulina subcutánea especialmente en pacientes con DM tipo 1. Los pacientes con DM tipo 2 que requieren menos de 2 UI de insulina/hora pueden responder adecuadamente con regímenes menos estrictos, los agentes orales pueden ser suficientes en algunos casos [27].

Protocolos de tratamiento con insulina en pacientes en UCI.

Paciente en ayuno. La evidencia creciente de que el control glucémico agresivo mejora el pronóstico de aquellos que presentan un evento cardiovascular agudo como EVC o infarto al miocardio, así como otras enfermedades críticas han dictado el manejo del tratamiento de la glucosa en el contexto de la UCI. La mayoría de los pacientes están críticamente enfermos o

clínicamente inestables lo que no hace posible la nutrición oral. El tratamiento estándar de éstos pacientes con hiperglucemia, tengan o no historia conocida de DM, es la infusión de insulina y la glucosa en infusión. El propósito de la administración de glucosa con insulina es la prevención de la hipoglucemia y proveer una fuente de carbohidratos y energía. Si el paciente se vuelve hipoglucémico, esto puede llevar a lipólisis con elevación de ácidos grasos libres (FFA). La elevación de FFA se ha asociado con cardiotoxicidad y síndrome de prolongación de QTc y arritmias, induce muerte de cardiomiocitos por apoptosis o por daño celular exagerado por isquemia-reperusión y efectos en la presión arterial sistémica [7]. La dosis recomendada de dextrosa es de 5 a 10 g/hr, pero no hay estudios que evalúen que cantidad de dextrosa se necesita para evitar la producción de cetosis. Si se desarrolla cetonuria a pesar del adecuado control de los niveles de glucosa sanguínea, la cantidad de glucosa requiere ser incrementada. En el estudio de Van den Berghe, sus pacientes tenían alrededor de 200-300 gm de dextrosa por día. La monitorización del potasio y su adecuada reposición es necesaria para aquellos con infusión de insulina [29].

Una gran variedad de protocolos de infusión de insulina han sido publicados, pero no hay un protocolo estándar que se haya establecido. Esto puede ser explicado en parte por las diferencias entre la sensibilidad a la insulina en los pacientes. El objetivo de glucemia independientemente del protocolo utilizado es mantener la glucemia ≤ 110 mg/dl en el contexto de la UCI. La tasa de infusión de insulina está basada en el nivel de glucosa y en la tasa de cambio así como a la sensibilidad a la insulina. Medidas contra la hipoglucemia también deben ser tomadas como el monitoreo de la glucosa frecuente, incluso horario así como capacitación al equipo de enfermería para el cambio de goteo de la infusión de insulina como sea necesario. Una estrategia común para iniciar la infusión de insulina es usualmente de 1 a 5 U/hr con monitoreo cercano de la glucosa ajustándolo para mantener la normoglucemia. Por otro lado una fórmula basada en el peso puede ser usada para calcular el goteo inicial usando 0.02 U/Kg/hr. Menor cantidad de insulina en infusión debe ser considerada en aquellos con bajo peso corporal o falla renal, ya que están predispuestos a la hipoglucemia. Después de que el goteo inicial de insulina se ha iniciado, los niveles de glucosa deben ser monitorizados cada 30 minutos a 1 hr con ajuste concomitante del goteo de insulina para alcanzar la normoglucemia en 2-4 horas. Una vez que la normoglucemia ha sido mantenida, el control de la glucosa puede llevarse cada 2 a 4 horas mientras el paciente se mantenga estable. De acuerdo a Mokan y colaboradores, una vez que la normoglucemia se mantiene con infusión, los requerimientos de insulina posteriores para mantener la normoglucemia son dependientes del índice de masas corporal. Este principio puede ser útil en calcular las dosis de requerimiento de insulina subcutánea que se van a necesitar cuando el paciente este comiendo antes de que el goteo de insulina hay sido suspendido [21, 27].

Pacientes que reciben nutrición enteral por sonda. Cuando consideramos una estrategia de tratamiento para el control estricto de la glucemia, es importante la distinción entre si se está administrando la nutrición de manera intermitente o en infusión enteral continua. Las fórmulas de nutrición enteral que comúnmente se utilizan tiene un alto contenido de carbohidratos representando entre el 45-92% de las calorías comparado con la fibra y grasas. Haddad et al. reportaron que después de 3 meses, la HbA_{1c} fue menor en el grupo que recibió tratamiento con fórmula reducida en carbohidratos. La alimentación continua puede ser manejada con el uso de insulinas de larga duración como la glargina, una o dos veces al día dependiendo del patrón de glucosa. Una insulina de acción intermedia como la NPH o de acción lenta puede ser también utilizada. Los niveles de glucosa deben ser medidos al menos cada 4 a 6 hr en el paciente que recibe alimentación enteral. La hiperglucemia errática no controlada por la dosis basal de insulina puede ser cubierta con suplementos de insulina regular o insulina de acción rápida. Alternativamente, una infusión de insulina puede ser eficiente en mantener el control glucémico y apropiado en pacientes en UCI, pero requiere de una labor intensiva y riesgosa para hipoglucemia en los pisos de hospitalización [24, 27].

2.1.4 Infusión subcutánea

El uso de los actuales análogos de insulina minimiza la hipoglucemia e incrementa su flexibilidad. Es importante que aunque no se han realizado estudios específicos, los análogos de acción rápida (lispro o aspart) podrían teóricamente ser más efectivos y seguros como dosis de corrección de insulina más que la insulina regular. Esto es debido a que su inicio de acción es más rápido y más corto, lo que la hace más predecible. Asimismo, aunque la insulina basal pura (p.e glargina) para tratar la hiperglucemia aguda puede resultar en falla al tratamiento, la glargina puede proveer una disponibilidad de insulina basal más predecible comparado con la NPH [21].

Comparado con los protocolos de insulina IV, hay mucho menos experiencia con los protocolos de insulina SC. Un protocolo de insulina SC fue desarrollado e implementado por la University of Washington Medical Center para mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento con insulina SC. Este protocolo resultó en muchas ventajas, incluyendo algunas inesperadas. Primero, como sucede con los protocolos hospitalarios, el tener un algoritmo de insulina SC resultó en estandarización de la terapia. Cualquier problema puede ser rectificado y puede haber mejoras inmediatas en el sistema hospitalario. Segundo, el protocolo fue designado para mejorar el control glucémico para alcanzar las nuevas guías de tratamiento. Tercero, y más importante, el protocolo de insulina SC que diferencia el tratamiento de reemplazo basal, prandial y dosis de corrección de insulina puede educar a los médicos en las estrategias actuales del uso de la insulina. Este beneficio fue inesperado.

Utilizando un protocolo de insulina SC en pacientes hospitalizados en base diaria, los médicos aprenden cómo ajustar la insulina de manera apropiada incluyendo el mejor uso de dosis de corrección. De hecho algunos autores piensan que los residentes médicos y quirúrgicos de todas las especialidades pudieran aprender en relación al conocimiento del uso de insulina SC simplemente trabajando con estos protocolos en sus pacientes hospitalizados. Sólo estudios prospectivos son capaces de confirmar estos beneficios [21].

Preparaciones de insulina SC.

Las preparaciones de insulina pueden ser aplicadas en regimenes de tratamiento basado en términos fisiológicos de las necesidades basales o prandiales (Figura 6) [24].

Las preparaciones basales incluyen insulinas de acción intermedia o prolongada, las más comúnmente usadas son la insulina NPH y la glargina respectivamente. El objetivo de la administración de insulina NPH o glargina es simular la producción normal basal de insulina de un páncreas normal. La insulina NPH es una suspensión cristalina de protamina y zinc con un inicio de acción entre 1 a 3 horas, pico de acción de 6 a 8hrs, y una duración de acción entre 12 a 16 hrs. Debido a su farmacocinética, muchos de los regimenes de insulina que incluyen NPH requieren que sea administrada al menos 2 veces al día en la mañana y en la noche (Tabla 13) [24].

Arbitrary Clinical Classification	Insulin Preparation	Onset of Action	Peak Action	Duration of Action
Rapid-acting	Lispro Aspart	5-15 minutes	1-2 hours	4-6 hours
	Regular	30-60 minutes	2-4 hours	6-10 hours
Intermediate-acting	NPH	1-2 hours	4-8 hours	10-16 hours
	Lente			
Long-acting	Ultralente	2-4 hours	Unpredictable	13-24 hours
	Glargine	1-2 hours	Flat	17-24 hours
Mixtures	70/30 NPH/Regular	30-60 minutes	2-8 hours	10-16 hours
	50/50 NPH/Regular			
	75/25 NPL/Lispro*	5-15 minutes	1-12 hours	12-14 hours
	70/30 Aspart protamine/Aspart**			

Tabla 13. Farmacodinamia de las diferentes formulaciones de insulina subcutánea. *75/25 NPL/Lispro está compuesta por 75% de insulina lispro protamina neutral y 25% de insulina lispro. ** 70/30 NPH/aspart está compuesta por 70% de insulina aspart protamina y 30% de insulina aspart [24].

La insulina glargina es una insulina recombinante humana de acción prolongada con un cambio en su secuencia de aminoácidos (Figura 4). Esta formulación resulta en incremento en los niveles sanguíneos tras su administración SC sin un pico de acción. Su inicio de acción es entre 1-2 hr y su duración de acción es entre 17 a 24 hrs, por esto, usualmente se administra una vez al día en la mayoría de los regimenes (Tabla 13) [24].

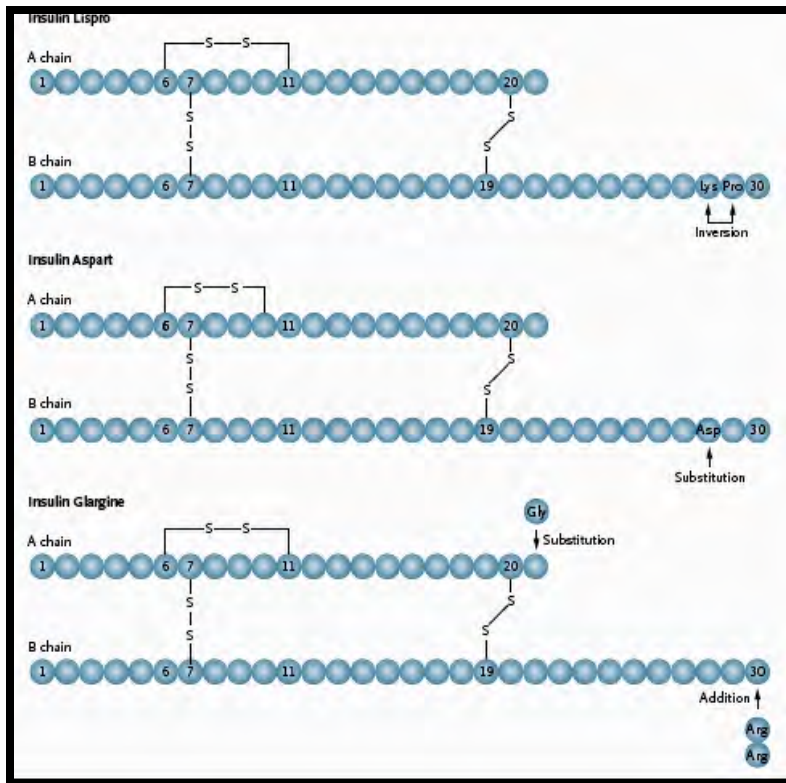


Figura 4. Alteración de los aminoácidos en la insulina Lispro, Aspart y Glargina [30].

Las insulinas de acción rápida son comúnmente utilizadas para alcanzar las necesidades preprandiales para reducir la elevación glucémica aguda debida a la ingestión de comida. Estas insulinas de acción rápida incluyen la insulina regular, insulina lispro y la insulina aspart (Figura 4). La insulina regular es una formulación de cristales de insulina de zinc, usualmente administrada 30 minutos antes de la comida. Su inicio de acción es de 30 minutos a 1 hr, pico de acción entre 2 a 4 hr, y su duración de acción está entre 6 a 8 horas (Tabla 13). La insulina lispro y la aspart tienen una farmacocinética similar y debido a su inicio temprano y pico de acción permiten que sean más ideales para el control glucémico postprandial (Figura 5). Como su inicio de acción es usualmente a los 15 minutos de su administración SC, debe administrarse hasta que la bandeja de comida está accesible al paciente especialmente en el contexto hospitalario. Las instrucciones claras de su administración deben ser establecidas en relación a las insulinas de acción rápida para prevenir hipoglucemias. El pico de acción usualmente ocurre a la hora de administración, y tienen una duración de acción de 3 a 4hr. Por esto, muchos regimenes de insulina que utilizan insulina regular, lispro y aspart utilizan 3 administraciones al día con las comidas (Tabla 13) [24].

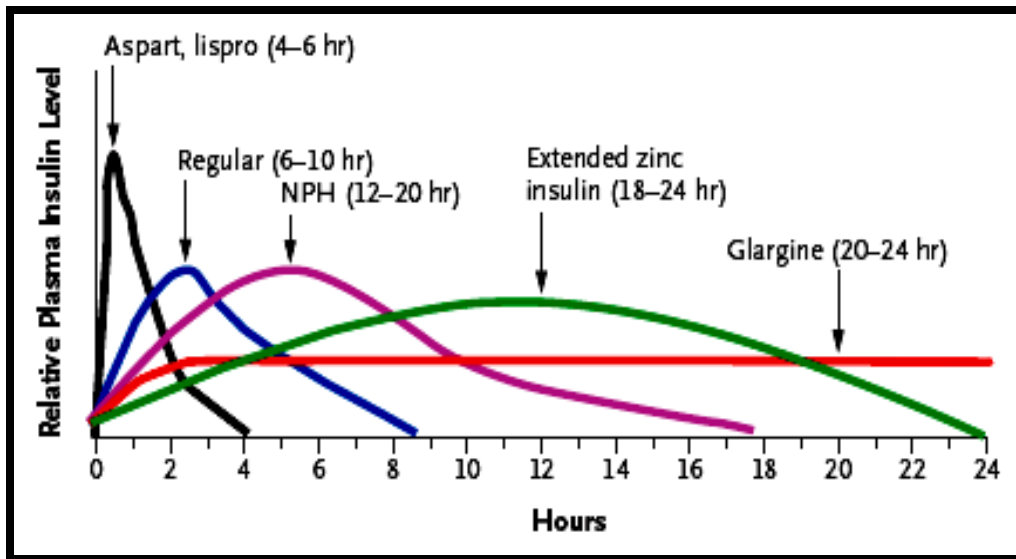


Figura 5. Aproximación del perfil farmacocinética de la insulina humana y sus análogos [30].

Las preparaciones premezcladas también están disponibles y proveen mayor eficacia y son más fáciles de administrar en pacientes que tienen dificultad para mezclar las insulinas. Estas preparaciones incluyen la insulina 70/30 o 50/50 de NPH e insulina regular. Otras insulinas son la 75/25 NPL/lispro y la 70/30 aspar protamina/aspart. Si se utilizan éstas insulinas a nivel hospitalario debe especificarse que solo deben administrarse si la bandeja de comida está en el cuarto del paciente lista para que pueda comer o administrarlas inmediatamente después del primer bocado. Además si se usan éstas insulinas premezcladas, debe tenerse en mente que el ajuste de acuerdo a las niveles de glucosa puede ser más difícil debido a que la relación insulina intermedia/insulina rápida es fija (Tabla 13) [24].

Cambio a régimen SC en pacientes que no están en ayuno. La transición de infusión de insulina intravenosa a administración SC debe ocurrir una vez que el paciente puede comer. La dosis inicial de insulina SC se basa en las dosis de requerimientos previamente establecidas si el paciente requería insulina antes de la infusión, la experiencia previa del paciente en la misma situación, tasa y patrón de infusión de insulina si ha sido estable, la situación en la cual la infusión de insulina fue iniciada, valoración de la enfermedad, y otras condiciones comórbidas como insuficiencia renal, así como el peso corporal del paciente. La dosis inicial debe ser administrada al menos de 1 a 3 horas, sí se utiliza una insulina de acción intermedia, 30 minutos sí se utiliza una insulina de acción rápida o 2 horas sí se utiliza insulina regular antes de suspender la infusión de insulina para prevenir un “rebote” de hiperglucemia o cetoacidosis. Idealmente, una combinación de insulina de corta acción y una de acción intermedia pueden ser utilizadas y administradas alrededor de las 6am antes del desayuno o a las 4pm antes de la cena, la suspensión del goteo de la insulina 1 a 2 horas después. Si la ingesta nutricional se valora que es adecuada, un cálculo basado en el

peso corporal puede ser utilizado como dosis total inicial por día: 0.3 a 0.7U/kg/24hr para diabéticos tipo 1 o pacientes sensibles a insulina o de 0.4 a 1.0U/Kg o más para diabéticos tipo 2 o con resistencia relativa a insulina. Históricamente, estas dosis han sido divididas en 2/3 administrados en la mañana y un 1/3 administrado en la noche típicamente con dos aplicaciones de insulina NPH. Una opción más sencilla y más eficaz en un régimen de 2 veces/día que incluye dosis iguales en la mañana y en la noche de insulina premezclada (por ejemplo 70/30 NPH/regular) para diabéticos tipo 2. Estas guías son para las dosis iniciales solamente y se requieren ajustes de acuerdo a los niveles sanguíneos de glucosa al menos cada 2 a 3 días [24].

Otros regímenes alternativos usando el principio de bolo basal pueden ser aplicados usando glargina una vez al día en la noche e insulina de acción rápida, como lispro o aspart antes de cada comida. Aunque hay poca evidencia publicada de la eficacia de la insulina glargina en el medio hospitalario, su farmacocinética y su característica única de tener un pico menos marcado la convierten en una insulina ideal en el manejo del paciente hospitalizado. Muchos endocrinólogos actualmente usan la insulina glargina en el hospital debido a su farmacocinética y a la flexibilidad con los tiempos de comidas y a la eliminación de las no deseadas colaciones antes de acostarse. Requiere el cálculo de la dosis total de insulina por día, una fórmula empírica que puede ser aplicada es utilizar 0.3 a 0.7U/kg por 24hr para pacientes con DM tipo 1 o sensibles a la insulina, o 0.4 a 1.0U/kg o más para pacientes diabéticos tipo 2 o relativamente resistentes a insulina. El 40 a 50% de este cálculo se estima que es el requerimiento basal de insulina en forma de insulina NPH dividida en 2 dosis o de insulina glargina una vez al día. Dosis más conservadoras se sugieren, especialmente en pacientes tipo1, incluso hasta el 50% de la reducción de la dosis calculada como dosis inicial de tratamiento subcutáneo si la ingesta nutricional es muy pobre. Los requerimientos de insulina de las horas de comida son determinadas como el cálculo de la dosis total menos la dosis basal de insulina y dividido en 3 dosis (comidas) de insulina de acción rápida o regular. La administración de insulina glargina requiere que se administre en una jeringa separada y no puede ser mezclada con ninguna otra insulina. La glargina debe ser administrada además en el mismo horario todos los días y no importa si se administra en la mañana, noche o antes de dormir [24].

Para pacientes que previamente se mantenían con regímenes de insulina a base de NPH, la conversión a glargina es sencilla. Si antes del ingreso el régimen utilizado era NPH una vez al día, entonces la misma dosis de insulina es aplicada una vez al día en forma de glargina. Si la insulina antes del ingreso era aplicada dos veces al día entonces el 80% de la dosis total de NPH puede ser utilizada en forma de glargina. Todas estas guías deben ser utilizadas con precaución si el régimen preingreso predisponía al paciente a hipo o

hiperglucemia, entonces la insulina debe ser ajustada en un 10-20% hacia arriba o abajo respectivamente [24].

La frecuencia de monitoreo de glucosa capilar puede ser cambiado entonces a preprandial, antes de acostarse y a las 3 am. Las dosis de insulina son usualmente iniciadas a dosis bajas tomando en consideración todas las variables antes mencionadas [24].

Fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos, los esquemas deslizantes “sliding scales” son comúnmente utilizados para la administración de insulina de un modo graduado en respuesta a la hiperglucemia establecida. El uso de ésta estrategia sola en general es inapropiado, especialmente en pacientes con DM tipo 1, quienes requieren un nivel basal de insulina de reemplazo para suprimir la cetogénesis [24].

Los esquemas de insulina regular son comúnmente utilizados como manejo inicial el día de ingreso para el tratamiento de niveles elevados de glucosa sanguínea. Desafortunadamente, estos “esquemas deslizantes” son utilizados frecuentemente como única herramienta para cubrir las necesidades de insulina, en vez de ser usados en conjunto con una insulina basal. Cuando estas escalas son utilizadas solas sin una insulina de larga duración, esto resulta en niveles inestables e irregulares de insulina con picos y valles. Los esquemas deslizantes no son adecuados debido a que tratan los niveles de glucosa elevados cuando ya están presentes en vez de anticipar y prevenir las elevaciones de la glucosa. La mayoría de los esquemas deslizantes están conformados con una cantidad inadecuada de insulina para tratar la hiperglucemia especialmente en pacientes con resistencia a la insulina. Un estudio mostró que el uso de esquemas deslizantes está asociado con mayor dificultad para establecer un adecuado control glucémico cuando se compara con un esquema fijo de insulina. Consecuentemente, un esquema deslizante como herramienta sola para alcanzar el control glucémico no se aconseja. Los esquemas deslizantes pueden, sin embargo, ser útiles si se individualizan a las necesidades del paciente y son utilizados con una insulina basal o de larga duración. En estas circunstancias, el esquema deslizante se vuelve un suplemento del régimen de insulina. Muchos diabetólogos recomiendan que los esquemas deslizantes pueden ser utilizados para alcanzar un nivel de glucosa preprandial cuando se anticipa el consumo de carbohidratos por el paciente. Estos esquemas de insulina deben ser evaluados y reajustados diariamente para observar si los niveles de glucosa anticipados se mantienen por debajo de 180mg/dl [24].

Las estrategias anticipatorias para dosificar la insulina resultan en un control superior. Terapias que involucran insulina basal (p.e de acción intermedia o prolongada) con insulina de acción corta o rápida administradas antes de las comidas para evitar los picos posprandiales (bolo prandial) proveen resultados más cercanos que recuerdan al patrón fisiológico del control glucémico (Figura 6) [24].

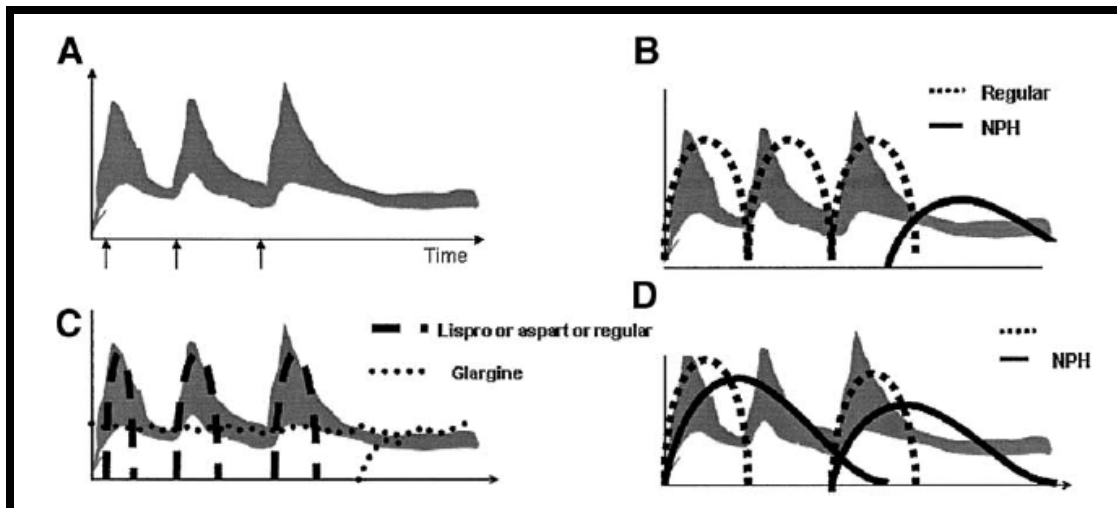


Figura 6. Regímenes de insulina basados en los conceptos insulina basal-bolo. (A) El concepto de la terapia con insulina basal-bolo está basado en la concentración de insulina en individuos normales. (B) La insulina de acción rápida es administrada antes de cada comida y la insulina NPH antes de acostarse. (C) La insulina basal es administrada una o dos veces al día, y la insulina de acción rápida antes de cada comida. (D) El régimen consiste en una combinación de insulina NPH e insulina de acción rápida administrada dos veces al día, una insulina premezclada puede ser utilizada [24].

Los análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart, y glulisina) deben ser administrados inmediatamente antes de la comida. Es prudente la administración de la insulina cuando la charola de comida está frente al paciente. La insulina humana regular idealmente debe ser administrada 30 minutos antes de la comidas. Los análogos de acción rápida proveen un mejor control postprandial. En pacientes en quienes la ingesta no es certera, la dosis de insulina prandial debe ser conservadora. Una alternativa es administrar una insulina de acción rápida inmediatamente después de la comida, en base a la cantidad de dieta consumida [27].

Las dosis suplementarias ajustadas (insulina de "corrección") del mismo tipo de insulina pueden combinarse con insulina prandial para compensar la hiperglucemia preprandial. Los pacientes insulina-sensibles (la mayoría de pacientes con DM tipo 1, personas delgadas, aquellos que reciben una dosis total diaria relativamente baja de insulina [<30 a 40 UI de insulina/día] o aquellos predispuestos a la hipoglucemia) requieren solo dosis modestas (p.e 1 UI para corregir niveles de glucosa de 150 mg/dl, 2 UI para corregir niveles de 200 mg/dl, etc.) (Figura 7) [27].

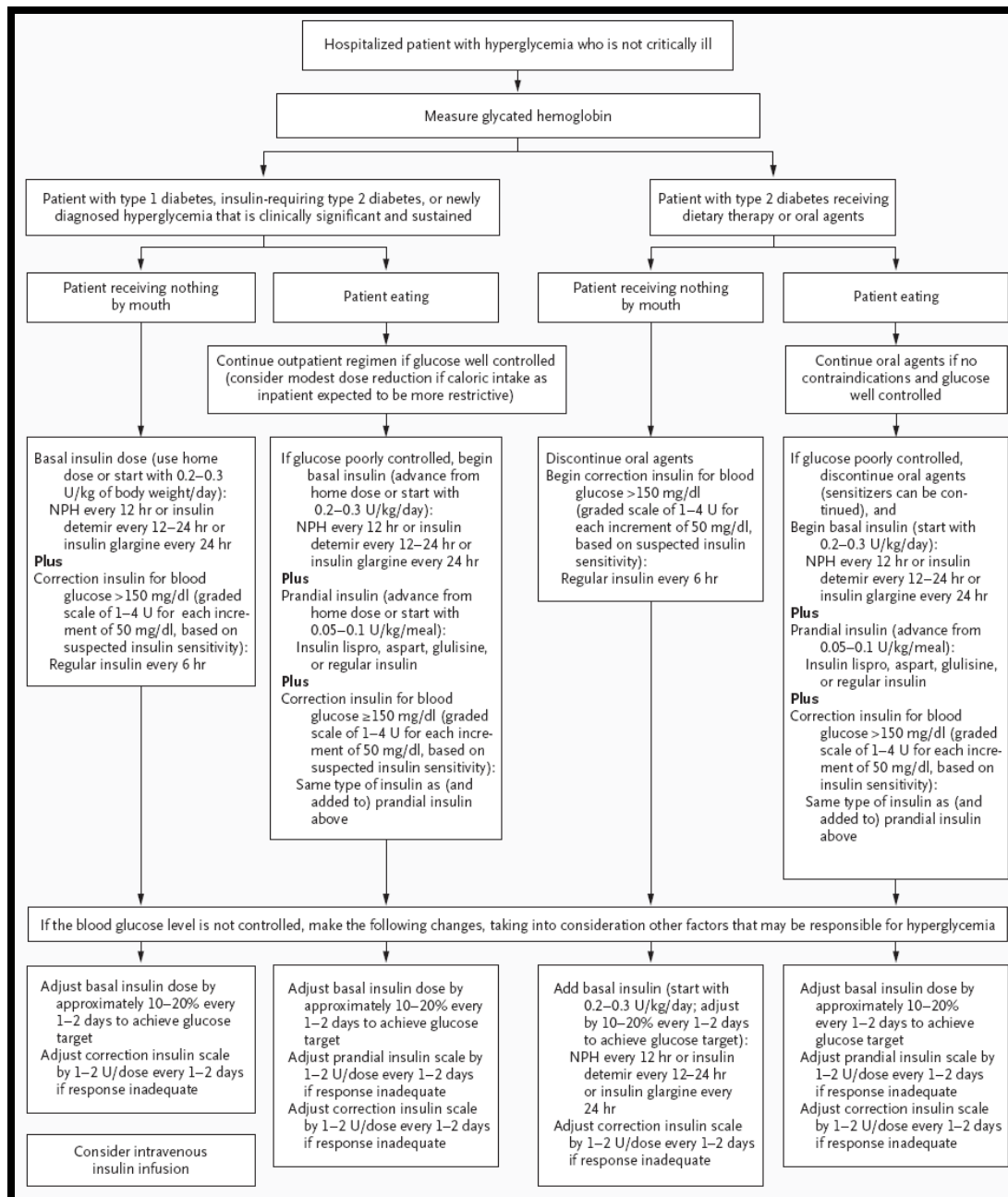


Figura 7. Algoritmo de tratamiento propuesto para el manejo de DM e hiperglucemia en pacientes no críticos en el contexto hospitalario. Se recomienda como objetivo una glucosa preprandial entre 90-150mg/dl en la mayoría de los pacientes. Las dosis sugeridas son aproximaciones; las dosis dependerán del grado de hiperglucemia, la sensibilidad a la insulina del paciente y el estado nutricional, y la severidad de la enfermedad subyacente. El monitoreo continuo de la respuesta al tratamiento debe estar guiado por las dosis de ajuste. La agresividad del tratamiento debe guiarse por factores prácticos, como son la evolución del paciente, la duración esperada de hospitalización, la capacidad del paciente de percibir la hipoglucemia y la valoración clínica del valor del control de la glucosa urgente en cada caso particular en pacientes con enfermedad aguda [27].

La mayoría de los pacientes con DM tipo 2 (aquéllos con sobrepeso o quienes reciben moderadas dosis de insulina [40 a 100UI/día]) requieren dosis de corrección moderadas (p.e 2UI para corregir los niveles de glucosa de 150mg/dl, 4UI para corregir niveles de 200mg/dl,

etc.). Algunos pacientes con resistencia severa a la insulina (aquellos muy obesos, los que reciben grandes cantidades de insulina [$>100\text{UI/día}$], o quienes usan corticoesteroides) pueden requerir grandes cantidades de dosis de corrección (p.e 4UI para corregir un nivel de glucosa de 150mg/dl , 8UI para niveles de 200mg/dl , etc.). La sensibilidad a la insulina puede cambiar rápidamente sin la enfermedad subyacente mejora (Figura 7) [27].

Como regla general, en pacientes en quienes la DM está bien controlada, la relación de dosis total diaria de insulina basal/insulina prandial es cercana a 1:1. La dosis basal de insulina se ajusta dependiendo del perfil general de glucosa. Si se utiliza insulina glargina o detemir, la dosis de ajuste debe estar basada en el nivel de glucosa sanguínea en ayuno de la mañana. Si se utiliza insulina NPH, la dosis de ajuste debe basarse en el nivel de glucosa sanguínea en ayuno en la mañana o en el nivel de glucosa medido antes de la cena. Durante la fase de titulación es también aceptable la incorporación de dosis de corrección en la dosis de insulina prospectivamente, con la adición cuidadosa del 50% de la cantidad total de dosis de corrección administrada el día previo en la dosis basal del día siguiente. Los ajustes de dosis de insulina prandial están basados en el nivel de glucemia postprandial como un reflejo del nivel de glucosa medido antes de la comida y la cena. Las dosis de corrección de insulina pueden ser ajustadas después como evaluación de la respuesta al paciente ante dosis previas. Para asegurar la seguridad del paciente, los requerimientos de insulina deben ser reevaluados inmediatamente después de cualquier cambio en el estado nutricional [27].

Algunos pacientes con DM tipo 2 pueden tener una respuesta a estrategias de insulina menos agresivas, como la administración de insulina basal sola (p.e glargina una vez/día, detemir una o dos veces/día, o NPH 2 veces/día) o formulaciones premezcladas que contienen insulina de acción intermedia y corta o acción rápida (p.e 70/30). Estas estrategias pueden ser aceptables para aquellos pacientes con hiperglucemia que no es severa, especialmente si el egreso es inminente y no hay tiempo de titular esquemas más complejos [27].

En pacientes tratados con insulina que están en ayuno, se debe proveer una dosis basal de insulina, con insulina regular administrada cada 6hr como sea necesario. Esto es mandatorio en pacientes con DM tipo 1 y recomendable en pacientes con DM tipo 2 (Figura 7) [27].

En pacientes tratados con insulina que toleran la vía oral, el régimen utilizado previo a la hospitalización puede ser continuado si el nivel de glucosa es aceptable al ingreso. Como los agentes orales, dependiendo de las circunstancias clínicas, las reducciones modestas de dosis, particularmente en pacientes con DM tipo 2, deben ser consideradas debido a la reducción anticipada de la ingesta calórica. Si el nivel de glucosa es alto al ingreso (más de 200mg/dl), la dosis de insulina generalmente debe incrementarse. Un cambio en la estrategia de corrección basal-prandial debe ser considerado. Las infusiones de insulina

intravenosas deben ser consideradas si hay hiperglucemia marcada (niveles de glucosa entre 300 a 400mg/dl o más) que persiste por más de 24hrs y no es controlada con el aumento de la dosis de insulina subcutánea. La insulina intravenosa actúa rápidamente, y la dosis puede ser titulada más precisamente que las inyecciones de insulina subcutánea. Además, debido a que la insulina IV tiene una vida media más corta 5-9 minutos, la hipoglucemia, si ocurre, puede ser revertida rápidamente. Por razones de seguridad, un objetivo glucémico más alto que el utilizado en UCI es recomendado cuando se utilizan infusiones de insulina en pisos de hospitalización general. Se requiere de cuidados de enfermería estrechos para el monitoreo y la titulación seguras [27].

Los niveles de glucosa en pacientes que reciben alimentación enteral continua con sonda son óptimamente manejados con el uso de insulina basal con dosis de corrección de insulina regular de acuerdo a las necesidades cada 6hr. Si se interrumpe la alimentación, una cantidad de carbohidratos (por ejemplo dextrosa) similar a la usada por vía enteral debe ser administrada de manera IV para prevenir hipoglucemia. Para pacientes que reciben nutrición parenteral total, se debe administrar insulina regular a las bolsas IV, la dosis se titula gradualmente con incrementos de 5 a 10 unidades/litro para alcanzar el control glucémico [27].

El monitoreo cercano de los niveles de glucosa es necesario, independientemente del régimen de insulina, con ajustes frecuentes (cada 1 a 2 días) para optimizar el control (Figura 7). Antes de que las dosis sean incrementadas, es importante considerar factores que pueden contribuir a la hiperglucemia (p.e omisión de dosis, exceso de ingesta, o nueva infección) e intervenir en dichos factores. La medición fuera de tiempo del nivel de glucosa capilar, ingestión de comida, y la administración prandial de insulina son otros factores que intervienen en la labilidad del control glucémico en el hospital. La coordinación adecuada entre los servicios de enfermería y nutrición es mandatorio para la calidad del manejo glucémico del paciente hospitalizado. Idealmente las glucemias capilares deben ser programadas antes de las comidas y a la hora de acostarse. La medición posprandial temprana (p.e entre 2 a 3 horas después de la última comida) puede llevar al uso de un manejo agresivo con insulina y debe ser generalmente evitado excepto en circunstancias específicas (p.e pacientes diabéticas embarazadas) [27].

Antes del egreso del paciente, el régimen de insulina debe ser simplificado dependiendo de las capacidades del paciente. La administración una vez al día de insulina de larga duración, es una opción en algunos pacientes con DM tipo 2. En otros, quienes han requerido bajas dosis de insulina en el hospital o cuyo control ha sido excelente recibiendo menos de 25 a 30UI de insulina/día, la terapia con dieta o hipoglucemiantes orales puede ser eventualmente adecuada. El seguimiento debe ser garantizado dentro de la primera y segunda semanas después del egreso si el tratamiento con medicamentos

antihiper glucémicos fue iniciado o suspendido o si la dosis fue cambiada durante la hospitalización. Recomendaciones similares se aplican a pacientes hospitalizados con hiperglucemia de reciente diagnóstico, aunque algunos pacientes no requieren tratamiento de disminución de glucosa después de haberse recuperado de la enfermedad aguda. Los niveles de glucosa en ayuno (y posiblemente los niveles de hemoglobina glucosilada) deben ser reevaluados 1 a 2 meses después del egreso de estos pacientes [27].

2.7 Complicaciones del tratamiento

Hipoglucemia.

La hipoglucemia siempre constituye una emergencia porque significa que el sistema nervioso central (SNC) no encontrará la energía necesaria, resultando en alteraciones del estado de alerta con riesgo de accidentes o traumas. Si no se trata, la hipoglucemia puede provocar daño neurológico permanente y la muerte. Para hacer el diagnóstico de hipoglucemia, es necesaria la documentación de la glucosa plasmática por debajo de lo normal, y se deben excluir las causas que pueden tener sintomatología similar [31].

Los criterios bioquímicos no son suficientes, debido a que los niveles de glucosa plasmática por debajo de lo normal y las formas patológicas de hipoglucemia no siempre se pueden distinguir, y pueden reflejar error de laboratorio o pseudo-hipoglucemia por glucólisis al momento de la toma de la muestra (eritrocitosis, leucocitosis). La definición propuesta por Whipple en 1938 es la más útil y define hipoglucemia patológica como una tríada: glucosa plasmática baja (70mg/dl), síntomas de hipoglucemia y resolución de los síntomas con la corrección de la glucosa plasmática. Los síntomas ocasionados por una disminución rápida de la glucosa sérica están dados por incremento de la función autonómica (síntomas adrenérgicos y colinérgicos) incluyen ansiedad, temblor, palpitaciones, diaforesis, náusea y hambre. La hipoglucemia también está relacionada con compromiso de la función del SNC debido a falta de glucosa (síntomas neuroglucopénicos). Las manifestaciones incluyen debilidad, fatiga, confusión, convulsiones, déficit focal y coma [31].

Hay muchas causas predisponentes, pero es más frecuentemente observada en los pacientes en tratamiento para DM. Es la causa más común de emergencia endocrinológica en los pacientes ambulatorios. Está estimada entre 10 y 30% al año en los pacientes con DM tipo 1, y una tercera parte de éstos requieren atención médica. Según el UKPDS la incidencia es de 1.2% en pacientes con DM tipo 2 tratados con insulina, sin embargo en estudios más recientes la incidencia de hipoglucemia severa en la DM tipo 2 se aproxima a la de DM tipo 1. En un análisis retrospectivo en población anciana de afroamericanos el uso de más de 5 medicamentos predicen la hipoglucemia de forma independiente. Conforme los niveles de glucemia en la población general de pacientes con DM tipo 1 y 2 se acercan a las metas, se espera un mayor incremento de hipoglucemias. La hipoglucemia es menos común

en pacientes no diabéticos y su etiología se basa en otros factores de riesgo: desnutrición, malignidad, enfermedad renal, ICC y sepsis. En los pacientes ambulatorios, los factores de riesgo pueden no ser tan aparentes: polifarmacia, edad avanzada, ingesta de ciertos alimentos, desórdenes psiquiátricos no diagnosticados o cirugía gastrointestinal previa [31].

Contrarregulación. La glucosa es el sustrato preferido del cerebro. El cerebro necesita un aporte externo continuo de glucosa para cubrir sus requerimientos por su pobre capacidad para producirla de novo. Hay mecanismos redundantes contrarreguladores contra la disminución de la glucosa, involucrados en mantener la glucosa plasmática como forma de asegurar el aporte continuo al cerebro. La respuesta involucra mediadores fisiológicos y de comportamiento. Los primeros incluyen hormonas, el sistema nervioso autónomo y la glucosa por sí misma. El SNC juega un papel importante en el procesamiento y coordinación de la respuesta en una disminución súbita de glucosa [31].

Los mecanismos hormonales han sido bien descritos e incluyen una disminución de la secreción de insulina (disminución de la obtención de glucosa por los órganos dependientes de insulina e incremento de la glucogenólisis), seguido de un aumento del glucagon (incremento de la glucogenólisis), la epinefrina (incrementa la glucogenólisis, disminuye la utilización de glucosa por los tejidos dependientes de insulina, y disminuye la secreción de insulina), la hormona de crecimiento y el cortisol. En conjunto estos mecanismos limitan el uso de glucosa por tejidos periféricos e incrementan la producción de glucosa con recuperación de la hipoglucemia. Algunos medicamentos (insulina, beta-bloqueadores) o enfermedades (DM, insuficiencia renal o hepática) pueden modular los mediadores fisiológicos o de comportamiento o la respuesta de hormonas contrarreguladoras y alterar la recuperación de la hipoglucemia. El fenómeno de la hipoglucemia desapercibida puede ser consecuencia de hipoglucemias frecuentes en el control estricto de la DM [31].

Mecanismos fisiopatológicos. La hipoglucemia resulta de un desequilibrio entre la tasa de aparición y desaparición de glucosa en la circulación. La utilización excesiva de glucosa por tejidos periféricos favorece la disminución y usualmente resulta de una concentración inapropiadamente elevada de insulina para el nivel de glucemia. Un incremento del metabolismo de la glucosa por los tejidos puede ser observada en el ejercicio, pérdida de peso, sepsis o embarazo y pueden llevar a hipoglucemia si los niveles de glucosa no se restituyen tan rápido como se usan (p.e. defecto en la producción endógena de glucosa). La tasa de aparición está determinada por la ingesta, y en ayuno, por la formación endógena de glucosa (glucogenólisis, gluconeogénesis) [31].

Clasificación. Los síndromes hipoglucémicos se pueden dividir en 2 clases: de ayuno (postabsortiva) y reactiva (postprandial). Las postabsortivas ocurren horas después de comer, y las reactivas ocurren en relación a la ingesta de una mezcla de alimento o a una

carga de glucosa. La de ayuno es una manifestación de un problema mayor de salud que necesita ser diagnosticado y tratado [31].

En la práctica muchos pacientes refieren síntomas de hipoglucemia pero no tienen una glucosa plasmática baja al momento de la sintomatología, por lo que una glucosa baja no es suficiente para hacer el diagnóstico de hipoglucemia. Entre el 10 y el 30% de los pacientes en una prueba de tolerancia a la glucosa tienen glucosa menor de 50mg/dl al final de la prueba sin presentar sintomatología. Como regla general cualquier paciente que tenga un evento severo de hipoglucemia (pérdida del estado de alerta, accidente o trauma) debe ser estudiado.

Causas de hipoglucemia en el adulto. Inducida por fármacos. Los más comúnmente implicados son la insulina, sulfonilureas y etanol [31].

Insulina. Ocurre en pacientes tratados con insulina. Los factores considerados en un paciente diabético incluyen errores en el tipo de insulina, la dosis o el tiempo de la inyección en la insulina; cambios en la alimentación afectando principalmente la acción periférica (pérdida de peso, ejercicio) o la depuración de la insulina (insuficiencia renal); una contrarregulación afectada por otra enfermedad o medicamentos. Pacientes psiquiátricos que usualmente se aplican insulina de forma subrepticia para inducirse hipoglucemia. Estos pacientes usualmente adquieren familiaridad con la insulina a través de familiares tratados con insulina o empleados de la salud [31].

Sulfonilureas. Como con la insulina la hipoglucemia puede ocurrir como resultado de una sobredosis intencionada o accidental, uso subrepticio o intento criminal. Los factores de riesgo asociados con una sobredosis inadvertida incluyen edad avanzada, interacción medicamentosa, y depuración renal disminuida o insuficiencia hepática (tolbutamida, glipizida, glibenclamida) [31].

Otros fármacos. Altas dosis de salicilatos, beta-bloqueadores y sulfas. La pentamidina también puede causar hipoglucemia. La quinina y algunos antiarrítmicos (quinidina, disopiramida) son otros ejemplos. Antibióticos como las quinolonas (gatifloxacino, levofloxacino) han recibido atención últimamente por su propensión a causar disglucemia. La secreción aumentada de insulina se postula como mecanismo causante de la hipoglucemia con la administración de pentamidina, derivados de quinina (incluyendo las quinolonas) y algunos antiarrítmicos [31].

Insuficiencia hepática. El hígado normal tiene una gran reserva funcional y está estimado que un 20% de la función es suficiente para prevenir la hipoglucemia. Las enfermedades hepáticas más comúnmente asociadas a hipoglucemia son: cáncer hepatocelular y hepatitis fulminante causada por agentes hepatotóxicos y/o virus. Defectos en las vías glucometabólicas pueden llevar también a la hipoglucemia como consecuencia de glucogenólisis y gluconeogénesis deficiente, más diagnosticada en la niñez [31].

La insuficiencia hepática puede contribuir a la hipoglucemia inducida por fármacos ya que está comprometido el metabolismo de los fármacos (tolbutamida, glibenclamida, glipizida).

Insuficiencia renal. El riñón es el segundo órgano donde se realiza la gluconeogénesis. Factores asociados con insuficiencia renal predisponen a hipoglucemia: privación calórica por anorexia, vómito, o restricción proteica; depleción del sustrato posterior a la hemodiálisis; uso de soluciones dializantes libres de glucosa; o baja depuración de los metabolitos de fármacos (insulina, clorpropamida, el metabolito de la glibenclamida) [31].

Endocrinopatías. La deficiencia de cortisol y de hormona de crecimiento usualmente se asocia a hipoglucemia, sin embargo estas hormonas no juegan un papel importante en la recuperación de la hipoglucemia de forma aguda, pero participan en la recuperación en la contrarregulación a largo plazo contribuyendo a la gluconeogénesis [31].

Diagnóstico de hipoglucemia de ayuno. El primer paso es asegurarse que sea de ayuno. Se realiza una prueba en hospitalización para disminuir el riesgo cuando se presente la hipoglucemia. El paciente está en ayuno y es monitorizado por 48 a 72hr en busca de signos bioquímicos y clínicos de hipoglucemia. Una vez que el diagnóstico ha sido establecido, el siguiente paso es identificar la causa. Exámenes de laboratorio para determinar insuficiencia renal, hepática, adrenal o disfunción pituitaria deben ser tomados. Niveles de cortisol y hormona de crecimiento en el momento de la hipoglucemia pueden ser normales, especialmente si el problema es de larga evolución. Exámenes de orina y séricos en búsqueda de agentes antidiabéticos deben ser realizados para descartar la administración subrepticia de éstos. La presencia de anticuerpos contra insulina demuestra la administración de la misma, sin embargo su ausencia no lo descarta. La medición del péptido C al momento de la hipoglucemia es útil para detectar a los pacientes que se aplican insulina de forma subrepticia. El perfil distintivo de estos pacientes es niveles bajos de péptido-C y niveles altos de insulina. Un patrón similar puede ser visto en pacientes con anticuerpos contra los receptores de insulina [31].

Principios terapéuticos. La prioridad en el tratamiento es administrar la cantidad suficiente de glucosa para mantener el nivel de glucosa por encima de 50mg/dl. Esto puede hacerse con reemplazo de carbohidratos vía oral por medio de comidas frecuentes y colaciones, sin embargo en algunos pacientes la administración de glucosa IV es necesaria. La segunda prioridad es revertir la causa. Ejemplos de intervenciones son suspender o ajustar el fármaco causante, reemplazo hormonal apropiado, o confrontación psiquiátrica para pacientes con desórdenes facticios [31].

La ingesta de 15-20g de glucosa es el tratamiento preferido para la hipoglucemia, aunque cualquier forma de carbohidratos que contenga glucosa puede ser utilizada. La respuesta al tratamiento de la hipoglucemia debe ser aparente en 10-20 minutos, sin embargo la glucosa plasmática debe ser medida nuevamente a los 60 minutos aproximadamente para valorar si

se requiere de tratamiento adicional. El tratamiento de la hipoglucemia (glucosa plasmática <70mg/dl) requiere la ingestión de glucosa o alimentos que contengan glucosa. En la hipoglucemia inducida por insulina, 10g de glucosa oral elevan los niveles de glucosa plasmática por ~40mg/dl en 30 minutos, mientras que 20g de glucosa oral elevan los niveles de glucosa por ~60mg/dl en 45 minutos. En cada caso los niveles de glucosa empiezan a caer aproximadamente 60 minutos después de la ingesta de glucosa. [28]. Un esquema de tratamiento de la hipoglucemia con glucosa IV adaptado del trabajo publicado por Trence y colaboradores en el 2003 propone el siguiente manejo:

- 1) Solución glucosada al 50% IV (si el paciente está despierto 25ml (1/2 frasco); si el paciente presenta pérdida del estado de alerta 50ml (1 frasco))
- 2) Volver a medir la glucosa cada 20 minutos y repetir 25ml de solución glucosada al 50% si continúa por debajo de 60 mg/dl [21].

El riesgo de hipoglucemia peligrosa es un factor significativo, especialmente en pacientes tratados con insulina, lo que parece ser una barrera para el adecuado control glucémico en el hospital. Sin embargo, la hipoglucemia en el hospital es prevenible. Las situaciones en el hospital que son más comúnmente asociadas con hipoglucemia usualmente ocurren cuando hay un cambio en el estado nutricional en un paciente que está recibiendo insulina o antidiabéticos orales, así como la orden de mantener a un paciente en ayuno, o si el paciente no come debido a disminución del apetito, o si la nutrición enteral o parenteral es suspendida. Otras situaciones incluyen reducción de los esteroides orales, emesis, reducción de las soluciones que contienen dextrosa, etc. [24].

Las estrategias preventivas para la hipoglucemia involucran varios niveles, desde las indicaciones médicas para las insulinas de acción rápida con atención en que la bandeja de comida esté en el cuarto del paciente antes o inmediatamente después de la inyección de la insulina; indicaciones de alerta para las enfermeras y equipo de salud en relación a los cambios del estado nutricional y de los medicamentos. La toma de pruebas de glucosa sanguíneas frecuentes también son medidas de prevención de hipoglucemia severa especialmente en pacientes tratados con insulina. Pacientes con o sin DM pueden estar en riesgo de hipoglucemia en presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal crónica, daño neurológico, condiciones cardíacas, insuficiencia hepática, malignidad o sepsis. Identificar estas situaciones que incrementan el riesgo de hipoglucemia y el adecuado entrenamiento de los cuidadores de la salud, así como el monitoreo frecuente de los niveles de glucosa sanguínea son todos necesarios para prevenir los episodios de hipoglucemia mientras simultáneamente se trata a los pacientes con esquemas más agresivos para el control glucémico [24].

2.8 Barreras del control glucémico en el hospital

Históricamente, la hiperglucemia es frecuentemente observada en pacientes en el contexto de enfermedad aguda. Algunas de las razones por lo que en las pasadas décadas los médicos han ignorado la hiperglucemia es que ésta puede mejorar cuando la enfermedad presente aguda se resuelve, y el riesgo de hipoglucemia mientras se da tratamiento a la hiperglucemia puede sobrepasar los beneficios. La enfermedad crítica, la infección, fiebre, el trauma quirúrgico y el tratamiento con glucocorticoides pueden exacerbar la hiperglucemia debido a la liberación de una serie de mecanismos reguladores que conducen a resistencia a la insulina. La alteración del control glucémico puede ser resultado también de alteración en la actividad física y de la dieta en el contexto hospitalario. Muchos pacientes diabéticos son capaces de llevar a cabo el automanejo en el contexto extrahospitalario, sin embargo, cuando están hospitalizados pierden el control personal de su enfermedad. Es usual la transferencia de la responsabilidad terapéutica al equipo de salud, así como frecuentemente la coordinación y el tiempo de la toma de glucosas sanguíneas, comidas y la administración de insulina o de antidiabéticos orales no se realiza a un tiempo adecuado. Esto es particularmente verdad cuando el proveedor de salud está menos familiarizado con un esquema de tratamiento multidosis agresivo usado por el paciente o si el paciente está con bomba de insulina. Además, frecuentemente hay interrupciones en los tiempos de comidas o medicamentos debido a exploraciones o procedimientos que previenen el uso de un régimen previamente establecido para el control adecuado de la glucemia [24].

Otros factores que complican el tratamiento son los medicamentos que resultan en hiperglucemia como los glucocorticoides, los betabloqueadores, ciclosporina y diuréticos tiazídicos. Además algunos medicamentos deben ser administrados con soluciones de dextrosa lo que puede causar fluctuaciones el control glucémico [24].

El estado mental alterado del paciente o el uso de agentes como narcóticos pueden conllevar a la incapacidad de los pacientes con episodios hipoglucémicos de recibir asistencia si desarrollan síntomas. Debido a la falta general de apreciación del adecuado control glucémico y a la falta de cuidados en relación a la hipoglucemia, los niveles de glucosa son aceptados inapropiadamente por arriba de los niveles objetivos. Niveles de glucosa >200mg/dl son comúnmente permitidos sin intervención agresiva. La falta de escrutinio diario de los patrones de glucosa sanguíneos y los cambios diarios de insulina o los regímenes de tratamiento a través del resto de la hospitalización conllevan a niveles elevados de glucosa de manera continua. Esfuerzos especiales y planeación son necesarios en los hospitales para asegurar el tratamiento de la hiperglucemia especialmente en pacientes que son admitidos por otras razones no relacionadas a la hiperglucemia [24].

2.9 Impacto económico de la hiperglucemia y la Diabetes Mellitus en el hospital

La ADA reportó que son 18.2 millones de personas o cerca de 6.3% de la población los que están afectados por DM en el 2002. De este estimado solo cerca de 13 millones han sido diagnosticados y cerca de 1/3 con DM o cerca de 5.2 millones no saben que la tienen. La enfermedad cardiaca es la principal causa de muerte relacionada a DM con tasas de muerte en adultos cercanas a 2 a 4 veces más altas que aquellos que no tienen DM. El riesgo de enfermedad cerebral vascular en paciente diabéticos es similar. Las implicaciones del manejo en el hospital son tremendas dada la alta prevalencia de hiperglucemia de inicio en el hospital así como aquellos que no se conocían con diagnóstico de DM y con descontrol glucémico en el hospital. La morbilidad, mortalidad y los costos económicos debidos a estancia prolongada en el hospital se ha estimado que han disminuido con el estricto control glucémico. El aumento de la prevalencia de obesidad y DM empeora también el panorama en relación a los ingresos hospitalarios. La ADA reportó un costo médico directo para el 2002 por DM de 92 billones de dólares. Se ha reportado que el cuidado de pacientes hospitalizados ha costado 40.3 billones de dólares, y las hospitalizaciones relacionadas a DM un total de 16.9 millones de dólares día en el 2002 con un promedio de días de estancia hospitalaria de 6.5 días. Estos costos son calculados en base a aquellos pacientes que se estima que actualmente han sido diagnosticados con DM y no incluyen los 5.2 millones de individuos con enfermedad no diagnosticada [24].

Se estima que 6 millones de hospitalizaciones por año en Estados Unidos se acompañan de hiperglucemia, 4.2 millones de hospitalizaciones ocurren anualmente entre pacientes diabéticos y adicionalmente 1.5 millones de individuos hospitalizados tienen hiperglucemia significativa pero sin historia de DM. Esta hiperglucemia, independientemente de si es inducida por estrés o secundaria a pobre control o DM no diagnosticada, está asociada a empeoramiento de la morbimortalidad en diferentes situaciones. Pacientes con hiperglucemia en el contexto de enfermedad vascular aguda o IAM producen más probablemente muerte o tienen más complicaciones que los que tienen glucemia normal a su ingreso. El grado de hiperglucemia también juega un papel como factor predictor del pronóstico en pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos como la cirugía coronaria [24].

De esta manera, el asombroso número de ingresos hospitalarios asociados con hiperglucemia, el pobre control de niveles de glucosa en sangre y la incapacidad por alcanzar un estado normoglucémico durante la estancia hospitalaria, tiene un impacto definitivo negativo en la morbilidad, mortalidad así como los días de estancia hospitalaria, y por lo tanto una tremenda consecuencia en términos económicos y pronósticos. La hiperglucemia debe ser controlada al tiempo del ingreso y durante la hospitalización a pesar

de la razón primaria de ingreso o el estado de DM previo. Por tanto, el adecuado control glucémico reduce los costos y la estancia hospitalaria.[24].

Aunque la asociación entre hiperglucemia y pronóstico adverso está bien establecida, los estudios prospectivos para la reducción de glucosa y sus consecuencias en la reducción en la estancia hospitalaria son pocos, y los análisis costo-efectividad son incluso menores en número [21].

Muchos estudios han mostrado una relación entre la mejoría del control de la glucosa en pacientes hospitalizados y la disminución de la estancia hospitalaria. Furnary y colaboradores mostraron que la estancia hospitalaria estaba incrementada por 1 día por cada 50mg/dl por arriba de 150mg/dl en la glucosa durante los 3 primeros días postoperatorios ($P < 0.001$). El esquema intensivo con insulina IV estuvo asociado con 23% de reducción en la estancia hospitalaria. Esto resultó en un ahorro de más de 680 dólares por paciente. De los estudios disponibles, el costo-beneficio de la mejora en el control glucémico es aparente, sin embargo se requieren análisis más rigurosos del costo-beneficio [21].

2.10 Áreas inciertas

Los datos en relación al control estricto glucémico en pacientes hospitalizados continúa limitado. Aunque la mayoría de los estudios sugieren que la reducción del nivel de glucosa en pacientes críticamente enfermos mejora su pronóstico, el objetivo preciso, el modo óptimo de administración de insulina, y el tipo de pacientes que se benefician más (y como identificarlos) permanece desconocido. El hallazgo de que el control intensivo del control glucémico reduce el riesgo de muerte principalmente en pacientes hospitalizados en UCI sugiere que no todos los pacientes críticamente enfermos tienen una respuesta similar al control de la glucosa [27].

El óptimo manejo de la glucemia después de IAM es incierto. En relación a esto hay dos estudios observacionales que han demostrado la asociación entre el desarrollo de hiperglucemia durante la hospitalización por IAM e incremento en el riesgo de muerte. Aunque el resultado de algunos estudios sugiere que la terapia con insulina puede conferir beneficios otros que la disminución de los niveles de glucosa en pacientes con SICA (antitrombótica, vasodilatadores, antiinflamatorias y efectos profibrinolíticos), la relevancia clínica de estos efectos no está clara, y otros datos disponibles argumentan en contra de la idea de que la insulina juega un papel terapéutico aparte del control de la glucosa [27].

No está claro que los beneficios del control intensivo con insulina demostrado en estudios de pacientes hospitalizados en UCI puedan extenderse a pacientes no críticamente enfermos. Los pisos de hospitalización son menos seguros que las UCI y tienen mayor deficiencia de recursos para un monitoreo intensivo. El balance entre el potencial benéfico y los riesgos

(hipoglucemia en particular) deben ser cuidadosamente valorados. Los pacientes con alteración del estado mental y capacidad disminuida para percibir o responder a los niveles bajos de glucosa son un grupo especial de preocupación [27].

2.11 Retos y direcciones

La emergencia de la hiperglucemia hospitalaria así como la importancia de su manejo en pacientes hospitalizados especialmente en la enfermedad crítica posee muchos retos significativos en las áreas de investigación, farmacología, ajuste y mejora en los sistemas de salud y en los proveedores de educación médica. La evidencia hasta ahora de que el manejo intensivo de la glucemia, se ha desarrollado en base a un pequeño número de estudios intervencionales en pacientes críticamente enfermos en unidades de cuidados intensivos quirúrgicas y en IAM. Adicionalmente, se necesitan estudios grandes intervencionales, prospectivos y controlados, especialmente en pacientes con enfermedad aguda médica (no quirúrgica) para establecer firmemente la importancia de la labor del tratamiento intensivo estricto del control de la glucosa para establecer un manejo estándar en los pacientes hospitalizados. Además, estos estudios podrían aclarar si la enfermedad crítica puede beneficiarse de este manejo. Es importante además definir científicamente el umbral de glucosa que tiene que ver con el pronóstico clínico. Lejos de ello, estos umbrales son seleccionados en varios estudios de una manera relativamente arbitraria. Los estudios designados a esclarecer la importancia separada del control glucémico contra el beneficio de los efectos no glucémicos del manejo agudo con insulina pueden tener implicaciones clínicas también. El impacto del control glucémico en el pronóstico clínico en pacientes con enfermedad aguda menos severa que son ingresados en los pisos de hospitalización médica y quirúrgica no se ha analizado en estudios prospectivos intervencionales ya que puede presentar dificultades logísticas significativas en su implementación [24].

Muchas preguntas quedan acerca del impacto y la contribución de los niveles de glucosa sanguínea y la insulina *per se*. No obstante, la publicación de estudios numerosos y consistentes han hecho claro que el tema del manejo glucémico en el hospital requiere ser una prioridad entre los clínicos al cuidado de estos pacientes [21].

Las guías clínicas publicadas por la American Association of Clinical Endocrinologist son las primeras recomendaciones formales en relación a este tema. Sin embargo cada institución requiere individualización de sus protocolos incluso aunque los objetivos metabólicos sean idénticos. Debido a que la recompensa en nuestros pacientes puede ser significativa, es necesario mejorar los sistemas donde trabajamos. Los médicos de manera individual con vasta experiencia en el manejo de DM no pueden alcanzar el éxito del cuidado de los pacientes a menos de que los sistemas hospitalarios sean eficientes y efectivos para facilitar el manejo de las necesidades metabólicas en su población [21].

El principal reto ahora, es la seguridad y efectividad de la implementación de estas guías en pequeños y grandes hospitales dado el limitado nivel de recursos disponibles en el ambiente médico. Debido a ello, una de las recomendaciones más importantes es fomentar que todos los médicos involucrados en el tratamiento de estos pacientes conozcan la filosofía general del manejo de la DM. Se recomienda que el personal de cada disciplina: endocrinólogos, cardiólogos, anestesiólogos, cirujanos, enfermeras, conozcan las guías específicas del hospital en el manejo del control glucémico [21].

Se espera investigación adicional del pronóstico con estudios controlados cuidadosos que confirmen el valor de éstas recomendaciones a diferentes niveles del control glucémico [21].

2.12 Evidencias en relación al control glucémico estricto

La evidencia del beneficio en el pronóstico y la estancia hospitalaria del control glucémico en pacientes hospitalizados va en aumento. Umpierrez y colaboradores revisaron 2030 reportes médicos de un hospital y encontraron que la hiperglucemia estaba presente en el 38% de los ingresos tomando la glucosa en ayuno >126mg/dl o una glucosa al azar >200mg/dl. El 12% de estos pacientes no tenía diagnóstico previo de DM. Estos pacientes con diagnóstico reciente de hiperglucemia tenían peor pronóstico que los pacientes normoglucémicos e incluso que aquéllos que se conocían con diagnóstico de DM (Tabla 14) [24].

Clinical Setting	Author/Study	Type of Study
General medical & Surgical wards	Umpierrez et al ⁶	Retrospective Chart review
	Pomposelli et al ³¹	Prospective monitoring of peri-op BG control and infection rate
Acute MI	Capes et al ¹³	Metanalysis of 15 studies
	Bolk et al ²⁴	Prospectively collected series of 336 AMI ^{\$\$} pts
Cardiac Surgery	Malmberg et al. DIGAMI study ²³	Randomized Control Trial of 620 AMI pts
	Furnary et al. Portland Study ^{4,5}	Observational Study using historical Control
Critical Care Unit	Van den Berghe et al. ⁸	Prospective RCT ⁺ of adults in surgical ICU
CVA	Capes et al. ³	Meta-analyses of 26 cohort studies relating to acute post stroke glucose levels

Tabla 14. Resumen de los estudios clave que evidencian la asociación entre los niveles sanguíneos de glucosa y el pronóstico clínico. *LOS: duración de estancia hospitalaria, **TCU: Unidad de Cuidados transicional, BG: glucosa sanguínea, ²RR: Riesgo Relativo, [§]CHF: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, ^{\$\$}AMI: Infarto Agudo al Miocardio, [^]DSWI: Infección profunda de herida quirúrgica esternal, ⁺RCT: Estudio controlado aleatorizado, [†]CVA: accidente cerebrovascular [7].

Outcomes	Comments
Increase in Mortality, LOS*, nursing home transfers, TCU**	BG ^f defined as fasting ≥ 126 mg/dl or random ≥ 200 mg/dl
RR for "serious" post-op infection increased 5.7 times if BG ≥ 220 mg/dl	Serious infections were sepsis, pneumonia and wound infection
RR ^z of in-hosp mortality increased 3.9 \times with BG ≥ 109 –144 mg/dl	CHF ^b and cardiogenic shock also increased with hyperglycemia
One year mortality was 19.3% for pts with BG ≤ 100 mg/dl, compared to 44% for BG ≥ 199 mg/dl	Mortality was higher in pts with DM than those without known DM
Strict glycemic control for ≥ 3 mo decreased 1 yr mortality by 29%	Intensive insulin therapy in acute setting followed by multishot regimen
Both mortality and DSWI ^a decreased with postop insulin infusion	BG targets progressively lower over time
Intensive treatment with iv insulin reduced the risk of death by 42%	in-hosp mort (34%) sepsis (46%) ARF (41%)
BG ≥ 110 –126 mg/dl after ischemic stroke associated with a RR 3.8 for increased in hops or 30 day mort in pts w/o hx of DM	[†] CVA survivors w/o previous hx of DM had worse functional outcome if BG were ≥ 110 –144 mg/dl

Tabla 14. Continuación.

Muchos estudios han evaluado los beneficios del control agresivo de la glucosa en el contexto de los cuidados intensivos, sin embargo han incluido poblaciones de pacientes marcadamente diferentes: pacientes con o sin DM, objetivos de glucosa y estrategias de tratamiento con insulina (Tablas 11, 12) [27].

Los estudios que involucran infusiones de glucosa, insulina y potasio (GIK) han tenido también resultados conflictivos. En estas investigaciones no hay un nivel objetivo de glucosa pero en vez de ello valoran el potencial benéfico de la infusión de insulina en sí misma durante o inmediatamente después del IAM. En el mayor de estos estudios, que involucró más de 20,000 pacientes, las infusiones GIK no fueron benéficas, sin embargo, los niveles de glucosa en el grupo de tratamiento fueron de hecho más altas que en el grupo control [27]. A pesar de esto, hay evidencia rigurosa que el control glucémico estricto en el contexto de la UCI es benéfico (Tablas 11, 12) [24].

Múltiples estudios demuestran que mantener el control glucémico recomendado mejora la mortalidad, la morbilidad y el pronóstico (Tabla 15) [32].

Study and Type	Population	Protocol	Outcome	Issues
Van Den Berghe et al. (1) PRCT	1,548 patients; surgical, mainly CT surgery	Control—start insulin infusion if blood glucose >215 mg/dL, goal 180–200 mg/dL. Study group—use insulin infusion to maintain blood glucose between 80 and 110 mg/dL	Improved outcome, particularly if longer duration in the ICU Lower morbidity rate in study group No major hypoglycemic episodes in study patients	Mainly CV surgery No benefit in others Few if any medical patients
Finney et al. (20) PRCT	523 surgical patients (85% CT surgery)	Treated with insulin infusions Stratified by level of glucose control and insulin infused	Lower glucose better outcome, but more insulin worse outcome	Mainly CT surgery, No medical patients
Malmberg et al. (54) PRCT	620 AMI patients	Randomized diabetics to tight blood glucose control with an initial insulin/glucose infusion or conventional therapy. Tight control group treated subsequently with aggressive subcutaneous insulin 4 times/day	Improved survival, most notable in patients with lowest risk and least previous insulin use	Only diabetics Acute and chronic glycemic control beneficial
Furnary et al. (13) Comparative	3,554 cardiac surgery patients	Done over 15 years. Initial study patients treated with subcutaneous insulin; second half treated with insulin infusion initiated on day of surgery and for 2 days afterward	Halved mortality rate in patients treated with prolonged continuous insulin infusion	Since comparative study, possibility of bias

Tabla 15. Estudios que evalúan el control glucémico en paciente críticamente enfermos. PRCT, estudio controlado aleatorizado; CT, cirugía cardiaca; ICU, unidad de cuidados intensivos; AMI, infarto agudo al miocardio [32].

2.13 Enfermedad aguda crítica e hiperglucemia en pacientes hospitalizados

Hay un creciente interés en reducir la hiperglucemia en pacientes con enfermedad crítica, esto por la asociación de hiperglucemia y mortalidad en muchos estudios [33].

Umpierrez ha mostrado que la hiperglucemia intrahospitalaria es un hallazgo común, incluso en pacientes sin diagnóstico conocido de DM. Los pacientes no diabéticos con hiperglucemia son aceptados más frecuentemente en unidades de cuidados intensivos (UCI) y tienen una mortalidad incrementada. Esta asociación no se ha encontrado en pacientes diabéticos con hiperglucemia [33].

Van den Berghe y colaboradores (2001) realizaron un estudio en 1548 pacientes ingresados en una UCI quirúrgica. En el 60% de los pacientes se realizó cirugía cardiaca, el resto de los pacientes fueron ingresados por cirugía no cardiaca, enfermedad neurológica, trauma, quemaduras o transplante [24, 34]. Fue un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, que dividió la población de estudio con hiperglucemia en dos grupos, el grupo de tratamiento intensivo con insulina y el grupo de tratamiento convencional. El grupo de tratamiento intensivo recibió infusión de insulina con el objetivo de mantener los niveles glucémicos sanguíneos entre 80-110mg/dl. Este grupo de tratamiento resultó en un promedio de concentración de glucosa sanguínea de 103±19mg/dl. El otro grupo que recibió tratamiento convencional solo recibió tratamiento con insulina cuando el nivel de glucosa era mayor de 215mg/dl con un objetivo glucémico entre 180-215mg/dl. El resultado final de la glucosa sanguínea en el grupo con tratamiento convencional fue de 153±33mg/dl, el 61% no requirió tratamiento con insulina. Al ingreso, solo el 13% de los pacientes del grupo de tratamiento con insulina tenía historia de DM. A los 12 meses de seguimiento, 35 pacientes (4.6%)

murieron en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con 63 pacientes (8%) en el grupo de tratamiento convencional ($p < 0.04$), resultando en una reducción aparente del riesgo de muerte de 42% (22-62% IC 95). Sin embargo, después del ajuste para el análisis interim repetido, el estimado de la reducción de la mortalidad fue de 34% (2-55% IC 95%, $p < 0.04$) (Tablas 14, 15). El control estricto de los niveles de glucosa con insulina redujo la morbilidad y la mortalidad, con una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria de 11 a 7% en la población de estudio total. En el subgrupo de pacientes que estuvieron en la UCI por 3 días o más el beneficio fue más pronunciado, reduciendo la mortalidad de 21 a 14% entre los pacientes tratados al menos 3 días y de 26 a 17% entre los tratados al menos por 5 días [34].

Otras mejoras en el pronóstico de los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo fue la reducción de sepsis (46%), falla renal aguda que requiriera diálisis o hemofiltración (41%), el promedio de número de transfusiones de concentrados eritrocitarios (50%) y la polineuropatía del enfermo crítico (44%). Esta mejora en la morbi-mortalidad se encontró a pesar de la historia de DM. [23, 24, 34]. El beneficio se observó en pacientes con estancia >5 días en UCI (20.2% con tratamiento convencional, comparado con 10.6% con tratamiento intensivo con insulina, $p = 0.005$). El número de muertes durante los primeros 5 días de UCI fue similar en los 2 grupos (27% en el grupo de tratamiento intensivo, y 31% en el grupo convencional, $p = 0.1$). El beneficio en relación a la mortalidad se determinó en casi todos los niveles del puntaje de APACHE II y fue similar para la cirugía cardíaca y no cardíaca. El tratamiento convencional con insulina, se encontró como un factor predictor independiente de mortalidad. La sobrevida hospitalaria y de UCI se asociaron de manera lineal con el control glucémico en la UCI, con un rango mayor de sobrevida en los pacientes con un promedio de glucosa sanguínea $< 110 \text{ mg/dl}$. En un análisis subsecuente los autores encontraron que por cada 20mg/dl por arriba de 100mg/dl de glucosa sanguínea se incrementa el riesgo de requerir ingreso a UCI en un 30% ($p < 0.0001$) [23, 34].

En un estudio subsecuente, que involucró 1200 pacientes en la UCI médica y el uso del mismo protocolo, los resultados fueron menos claros. En general, la mortalidad intrahospitalaria (objetivo primario) no se disminuyó significativamente, 37.3% contra 40%, $p = 0.33$ para el grupo de tratamiento intensivo y convencional respectivamente. Sin embargo el tratamiento intensivo resultó en disminución de la tasa de complicaciones, incluyendo la disminución de la duración de la ventilación mecánica y egreso más temprano. En un subgrupo preespecificado de 767 pacientes quienes permanecieron en la UCI por al menos 3 días, el tratamiento intensivo, comparado con el convencional, redujo la mortalidad intrahospitalaria (43% contra 52.5%, $p = 0.009$). Sin embargo no era posible predecir a priori el tiempo de estancia y la mortalidad fue más elevada en el grupo de tratamiento intensivo entre pacientes que estuvieron menos de 3 días en la UCI. Este incremento, a pesar de que

no fue significativo de acuerdo a los resultados del análisis proporcional de riesgo (Riesgo Relativo, 1.09; Intervalo de confianza 95%, 0.89 a 1.32) permanece siendo una preocupación [27, 29].

En ambos estudios, la hipoglucemia (definida como un nivel de glucosa ≤ 40 mg/dl) fue significativamente más frecuente en el grupo tratado de manera intensiva que con el tratamiento convencional (39 pacientes en el grupo intensivo, 5.2% contra 6 pacientes en el grupo convencional, 0.7% en la UCI quirúrgica, y 18.7% contra 3.1% en la UCI médica). Aunque la hipoglucemia no se asoció con compromiso hemodinámico o convulsiones en estos estudios, las implicaciones generales de esta condición en pacientes críticos permanece no conocida. Además en el estudio en la UCI médica, la mayoría de los pacientes tuvo un solo evento de hipoglucemia. La severidad de la hipoglucemia fue similar en los 2 grupos. No hubo deterioro hemodinámico, convulsiones u otros eventos asociados con hipoglucemia. La mortalidad entre los pacientes en UCI que tuvieron hipoglucemia fue de 66.7% en el grupo de tratamiento convencional, comparado con 46.4% en el grupo de tratamiento intensivo ($p=0.1$), la mortalidad intrahospitalaria fue de 73.3% y de 61.9% respectivamente ($p=0.4$). Dos pacientes en el grupo de tratamiento convencional y 3 en el de tratamiento intensivo murieron dentro de las 24hrs posteriores al episodio de hipoglucemia. A pesar de usar guías similares a las usadas en el estudio de la UCI quirúrgica, un episodio de hipoglucemia bioquímica ocurrió más frecuentemente entre los pacientes de la UCI médica, sin embargo en el análisis de regresión logística se identificó a la hipoglucemia fue un factor de riesgo independiente de muerte [27, 29, 34].

En este estudio, Van Den Berghe y colaboradores, proponen que el beneficio está relacionado al control glucémico y no a la insulina sola. Sin embargo, en una publicación en el 2003 de Annane y Melchior, argumentan que la insulina permanece jugando un papel importante en mejorar el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos. Estos autores proponen múltiples beneficios potenciales relacionados a la infusión de insulina en la enfermedad aguda, incluyendo la disminución de la producción de glucosa hepática, influencia positiva en la función inmune, aumento en el transporte de glucosa al interior de la célula y modulación benéfica de la respuesta endocrina mediada por la adipocinina (Tabla 16) [32].

Controls hyperglycemia-induced osmotic diuresis
Enhances wound healing
Enhances balance of pro- and anti-inflammatory mediators
Insulin infusion
 Suppresses tumor necrosis factor- α concentrations
 Decreases intranuclear nuclear factor- κ B concentrations
 Decreases free radical formation
 Decreases concentrations of P-47 protein
 Decreases number of plasma soluble intercellular adhesion molecules
 Decreases monocyte chemoattractant protein-1
 Decreases plasminogen activator inhibitor-1 concentrations
 Enhances nitric oxide formation
 Enhances vasodilatory prostanoid formation
Glucose normalization
 Decreases free radical production
 Modulates nitric oxide formation
Maintenance of macrophage and neutrophil function
 Alters white blood cell binding protein and human leukocyte antigen expression
Insulin-induced beneficial trophic changes on mucosal and skin barriers
Enhances erythropoiesis
 Reduces hemolysis
 Reduces cholestasis
Improves liberation from mechanical ventilation secondary to a direct anabolic effect of insulin on respiratory muscle function and less hyperglycemic injury of neuronal axons
Reduces axonal dysfunction and degeneration

Tabla 16. Efectos benéficos potenciales del control glucémico y/o de la infusión de insulina durante la enfermedad aguda [32].

En otro estudio realizado en una UCI combinada (médica-quirúrgica), se llevo a cabo un estudio más conservador, donde se administró insulina SC para obtener un nivel objetivo de glucosa menor de 140mg/dl. La insulina fue administrada en infusión sólo si el nivel de glucosa excedía 200mg/dl. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente más baja en aquellos pacientes que recibían tratamiento intensivo que en controles históricos (14.8% vs. 20.9%, $p=0.002$). No hay datos disponibles de ensayos clínicos del control agresivo de pacientes hospitalizados fuera de la UCI [27].

2.14 Enfermedad cardiovascular e hiperglucemia

Más del 80% de las muertes asociadas a DM se derivan de ECV, de las cuales el 75% son resultado de enfermedad arterial coronaria. Aunque la mortalidad derivada de la enfermedad arterial coronaria ha declinado en la población general, no ha disminuido de manera significativa en pacientes con DM. La resistencia a la insulina y la tolerancia anormal a la glucosa es incluso más común en pacientes con SICA como se evidencia en un estudio realizado por Tenerz y colaboradores publicado en el 2003, que muestra que solo 1/3 de los pacientes tienen una prueba de tolerancia a la glucosa normal a los 3 meses después del evento agudo. Estos resultados son consistentes con un estudio prospectivo del 2002 por Norhammar y colaboradores, quienes revisaron el pronóstico en 181 pacientes consecutivos ingresados en la unidad de cuidados coronarios de dos hospitales de Suecia con IAM pero

sin diagnóstico de DM y con una concentración de glucosa menor de 200mg/dl. A los sujetos de estudio se realizó una prueba estandarizada de tolerancia a la glucosa (carga de glucosa de 75g) al egreso y a los 3 meses. El 58 de 164 (35%) y 58 de 144 (40%) de los individuos tenían alteración de la tolerancia a la glucosa al egreso y a los 3 meses, respectivamente, mientras 51 de 164 (31%) y 36 de 144(25%) tenían DM no diagnosticada [21].

Está bien establecido que los pacientes con DM mueren más por IAM que pacientes no diabéticos. La mortalidad incrementada ha sido observada en la fase aguda y durante el año de seguimiento. Estudios que continúan el seguimiento por más de un año continúan demostrando una mortalidad aumentada en pacientes con DM. El pronóstico desfavorable de los pacientes diabéticos ha sido atribuido a la disfunción ventricular acentuada en estos pacientes y la alta probabilidad de reinfarto, los cuales generalmente son fatales. Muchos factores pueden contribuir al pronóstico desfavorable, como enfermedad coronaria difusa y severa, cardiomiopatía diabética, disautonomía y función fibrinolítica y plaquetaria anormal, así como los factores puramente metabólicos que causan mayor consumo de oxígeno por los FFA durante la isquemia en el IAM [35].

Durante un IAM, ocurren múltiples cambios fisiológicos y hormonales. Las catecolaminas plasmáticas, el glucagon y el cortisol se incrementan, resultando en resistencia a la insulina. Esta sensibilidad disminuida causa una utilización anormal de la glucosa y una mayor conversión de FFA en el músculo cardíaco. Los pacientes con DM son más sensibles a la estimulación con catecolaminas, y tienen un aumento plasmático importante de FFA y una disminución en la utilización de la glucosa. Si los FFA plasmáticos aumentan, el miocardio metaboliza estos FFA más que glucosa (más del 90% de la obtención de energía en estudios animales) [35].

El miocardio normalmente usa FFA (60-70%), sin embargo este proceso requiere oxígeno. El metabolismo de la glucosa (glucólisis) no requiere la utilización de oxígeno pero este proceso está afectado por los cambios hormonales durante el IAM, resultando en el cambio de la utilización de la glucosa por FFA incrementando la demanda de oxígeno, que no puede ser satisfecha por el proceso isquémico en proceso [35]. Los niveles elevados de FFA circulantes son un hallazgo común en el contexto de isquemia miocárdica. La oxidación de FFA es deletérea en el miocardio debido a que incrementa la demanda de oxígeno e inhibe de manera directa la oxidación de la glucosa. Además, el incremento del uso FFA durante la isquemia ocasiona acumulación de sus metabolitos. Estos se vuelven tóxicos para el miocardio y pueden inducir arritmias o exacerbar la disfunción mecánica. Asimismo, el Paris Prospective Study reportó a los FFA como un predictor de muerte súbita y que la infusión de FFA puede inducir fibrilación ventricular. [21]

La insulina endógena o exógena, favorece la utilización de glucosa sobre la de FFA como fuente de energía, disminuyendo la demanda de oxígeno [35].

El aumento de la producción de tromboxano A y la agregación plaquetaria en pacientes diabéticos, los lleva a un estado hipercoagulable. De acuerdo a este hecho se observó en el estudio ISIS II (Internacional Study of Infarct Survival II) que los pacientes diabéticos son los más beneficiados del uso de estreptoquinasa [35].

La infusión de insulina durante el IAM trae beneficios clínicos. La administración de insulina al tiempo de la reperfusión disminuye el tamaño del infarto en un 45% en modelos animales, atribuido al efecto antiapoptótico de la insulina. El mecanismo de acción exacto no está claro, se ha sugerido que la supresión de los FFA en plasma puede tener un papel importante [36].

La inflamación ha sido implicada en la patogénesis de la aterosclerosis, ruptura de la placa y trombosis. Se ha observado que la insulina tiene efectos antiinflamatorios en las células endoteliales *in vitro* y en las células mononucleares circulantes *in vivo* cuando se usa una infusión de insulina en dosis de 2.5 U/hr en pacientes obesos no diabéticos [36].

En otros estudios se ha demostrado que posterior a un IAM, las concentraciones de PCR y amiloide séricos están aumentadas, reflejando un incremento importante de la respuesta inflamatoria. La insulina disminuye significativamente (40 a 50%) la magnitud del incremento de PCR y amiloide sérico A, favoreciendo la disminución de la respuesta inflamatoria [36].

Una reducción del incremento de PCR ha sido observada como indicador de una trombolisis efectiva y un IAM establecido. Una PCR elevada después de IAM predice la extensión del IAM, ruptura cardíaca y muerte. La reducción de la ruptura cardíaca por beta-bloqueadores está asociada a una disminución del incremento de la PCR posterior al IAM. Se hipotetiza que esta disminución puede explicar algunos de los efectos benéficos en el tratamiento con insulina posterior a un IAM [36].

El tejido infartado también puede elevar los niveles de PCR, la mejor correlación de la PCR con el tamaño del infarto se da en los pacientes que no son trombolizados y la más débil en los pacientes con una reperfusión exitosa. La correlación entre PCR y CK-MB se observó muy débil en pacientes con infusión de insulina probablemente debido a la acción antiinflamatoria de la insulina. Es posible que la reducción del tamaño del infarto con la infusión de insulina sea también efecto secundario de la disminución de la PCR [36].

La elevación de la PCR y el amiloide sérico se han relacionado con mal pronóstico en los síndromes coronarios agudos, y los cambios en un marcador están estrechamente relacionados con cambios en el otro [36].

El incremento de CK y CK-MB a las 48hr fue menor en pacientes tratados con insulina con IAM inferiores. Debido a que estos 2 marcadores reflejan daño miocárdico es posible que la insulina reduzca el tamaño del IAM, y debido a que el pico de CK-MB en los pacientes tratados con insulina aparece primero que en el control puede ser que la reperfusión se lleve a cabo en este grupo de pacientes [36].

En los pacientes tratados con insulina el 82% de los pacientes tuvieron más del 50% de resolución del segmento ST, contra 62% de los pacientes sin tratamiento con insulina a pesar de haber recibido trombolisis. Debido a que la resolución del segmento ST es indicativa de mejor reperfusión epicárdica y microvascular, la poca recuperación de éste se correlaciona con un peor pronóstico, es posible que la insulina pueda favorecer la recanalización y la perfusión microvascular [36]. Basados en todos estos beneficios de la insulina, un estudio multicéntrico (DIGAMI: DM Insulina Glucosa infusión in Acute Myocardial Infarction) fue realizado para evaluar los efectos de una infusión de insulina y glucosa en pacientes diabéticos con IAM [35]. En 1995 en este estudio (DIGAMI) realizado por Malmeberg y colaboradores, 620 pacientes con IAM e hiperglucemia (con o sin historia previa de DM), fueron aleatorizados para recibir ya fuera infusión de glucosa-insulina por al menos 24hr (306), seguido de insulina SC cuatro veces al día por mínimo 3 meses o a un grupo control, el cual recibía tratamiento convencional que generalmente incluía tratamiento con una sulfonilurea (314), no administraron insulina a menos de que clínicamente fuera necesario. La terapia intensiva con insulina incluyó infusión de insulina-glucosa durante las primeras 24hr de hospitalización. La morbilidad y mortalidad fue determinada en el evento agudo, subagudo y crónico. Los efectos agudos fueron determinados durante las primeras 12-24hr posteriores al IAM, incluyendo el tamaño del infarto. Los efectos subagudos (230 días) y los efectos crónicos (más de 30 días) incluyendo la incidencia de arritmias significativas, reinfarto, ICC y muerte. A la aleatorización, el perfil de los pacientes fue similar con excepción de los niveles de HbA_{1c}. Estos valores disminuyeron significativamente en el grupo de infusión a los 3 y 12 meses. El grupo de tratamiento convencional fue usado como el brazo control, la terapia fue dejada a criterio del médico tratante. La terapia estándar para el IAM fue aplicada a todos los sujetos. Las características de base fueron similares en los dos grupos. El objetivo primario del estudio fue la mortalidad a 3 meses, el objetivo secundario fue la mortalidad a un año [35].

Los resultados mostraron que la mortalidad a un año fue significativamente más baja en el grupo de infusión de insulina (18.6%) comparado con el grupo control (26.1%), con un $p=0.02$. Esto corresponde a una reducción relativa del 30%, un efecto que parecía extenderse a ≥ 3.4 años. Además la estancia hospitalaria disminuyó de 11.3 ± 13.3 días en el grupo de infusión contra 9.5 ± 9.4 en el grupo control [23, 35]. Este estudio mostró que la mortalidad a 1 año fue de 22.4% lo cual difiere de lo previamente reportado de 53%. Los resultados a largo plazo (3.4 años de seguimiento) mostraron una reducción persistente de la mortalidad relativa del 25% ($P=0.011$) en el grupo tratado con insulina, lo cual corresponde a una reducción de la mortalidad absoluta de 11%. La reducción del riesgo fue incluso más significativa en pacientes que se consideraron de “bajo riesgo”, un grupo de 272 pacientes sin historia previa de tratamiento con insulina. En este grupo, hubo una reducción

de la mortalidad del 58% al egreso ($P < 0.05$), reducción del 50% a los 12 meses, y de 45% de reducción a los 3.4 años ($P = 0.0004$). No hubo pérdidas en el seguimiento de los pacientes a 1 año. Varios factores han sido implicados en la disminución de la mortalidad en pacientes con DM e IAM: en el pasado los beta-bloqueadores no eran usados en pacientes diabéticos por el temor de enmascarar posibles episodios prolongados de hipoglucemia, pero los estudios actualmente nos muestran distintos efectos benéficos en estos pacientes (disminución de más del 50% de la mortalidad) [35]. En el DIGAMI 70% de los pacientes fueron dados de alta con beta-bloqueador, independientemente del grupo en donde estuvieran. Otros tratamientos que hoy son ampliamente utilizados por sus efectos en los pacientes diabéticos con IAM son aspirina y trombolíticos, ambos utilizados en los dos grupos. Más del 80% de los pacientes del DIGAMI fueron dados de alta con aspirina y más del 50% de los pacientes recibieron terapia trombolítica durante esa hospitalización [35].

Otro punto importante es que los pacientes diabéticos que recibieron terapia intensiva con insulina durante el evento agudo tuvieron una disminución de la mortalidad en el año siguiente al evento ($P = 0.0273$) comparados con el grupo control. El cambio en la mortalidad durante la hospitalización y 3 meses posteriores al IAM no fue significativo [35].

Además se encontró una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes que nunca habían utilizado insulina y en quienes tenía pocos factores de riesgo cardiovasculares [35].

La insulina fue dada en el evento agudo (infusión) y un año posterior (SC). Esto hace que determinar cual intervención fue responsable de la disminución de la mortalidad sea imposible, es decir, en el estudio DIGAMI no se sabe si fue la intervención intrahospitalaria o extrahospitalaria la responsable de la reducción del riesgo [27, 35]. Esto es importante sobre todo al extrapolarlo al uso clínico, el estudio DIGAMI 2 hizo un intento de aclarar esta cuestión. Se realizó este estudio en pacientes con DM2 e IAM, donde se compararon 3 diferentes tratamientos: 1) infusión de insulina-glucosa por 24hr seguido de esquema de insulina SC con un control glucémico a largo plazo, 2) infusión de insulina-glucosa por 24hr seguido de control glucémico estándar, y 3) manejo metabólico de acuerdo a las prácticas locales. En el primer grupo se inició el esquema SC inmediatamente después de suspender la infusión de insulina-glucosa, se utilizó insulina de acción rápida antes de los alimentos e insulina de acción prolongada en la noche. La meta de tratamiento en estos pacientes fue de 90-126 mg/dL en ayuno y <180 mg/dL post-prandial. En los grupos 2 y 3 aparte de la infusión de insulina (en el 2) el control metabólico estuvo a cargo del médico tratante, no se definieron metas de tratamiento en estos grupos [37].

Una semana posterior al alta los pacientes fueron citados para ajustar el tratamiento de DM como externos. Estas visitas fueron repetidas a los 3, 6, 9 y 12 meses, y posteriormente cada 6 meses. Todos los pacientes fueron seguidos por mínimo 6 meses y máximo por 3 años. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de mortalidad o

complicaciones entre los grupos, pero el estudio fue de bajo significado estadístico, y hubo solo una pequeña diferencia entre el promedio de los niveles de glucosa [27, 37]. Los resultados que muestra este estudio son que la utilización de un tratamiento intensivo con insulina en comparación con otros esquemas de tratamiento con un control glucémico similar no reduce el número de reinfartos no fatales y EVC, sin embargo el análisis epidemiológico confirma que la hiperglucemia por sí sola es un predictor de mortalidad a largo plazo en estos pacientes, recalcando que el control glucémico en estos pacientes es una parte importante del tratamiento [35, 37].

También se ha reportado la relación entre los niveles de glucosa y la mortalidad en pacientes con IAM; observándose mayor tasa de ICC. En un metaanálisis de 15 estudios se reportó que la glucemia >110mg/dl con o sin historia previa de DM, está asociada con incremento en la mortalidad intrahospitalaria y falla cardiaca congestiva en pacientes ingresados por IAM [21]. Realizado por Capes y colaboradores en el 2000 éste metaanálisis incluyó 15 estudios clínicos que comparaban el pronóstico de pacientes hiperglucémicos con pacientes normoglucémicos ingresados por IAM. El propósito de esta revisión fue valorar el riesgo de ICC y la mortalidad hospitalaria en pacientes con IAM que tenían una glucosa sanguínea mayor de 110mg/dl con o sin diagnóstico previo de DM. Esta hiperglucemia de estrés incrementó el riesgo de choque cardiogénico, ICC y la mortalidad hospitalaria, especialmente en pacientes sin historia previa de DM. Una serie prospectiva de 336 pacientes con infarto al miocardio realizada por Bolk y colaboradores mostró que los niveles elevados de glucosa eran un predictor independiente de mortalidad a un año incluso en ausencia de diagnóstico previo de DM [24].

La mejoría en el pronóstico al alcanzar la euglucemia ha fomentado el desarrollo de diversas propuestas del mecanismo de acción por el cual la insulina provee un efecto protector. En un nivel muy básico, la insulina parece modular la respuesta corporal al estrés [23].

Mecanismos de hiperglucemia en la ECV.

La hiperglucemia y la insulina insuficiente en el corazón isquémico predisponen al cardiomiocito a la lipólisis y a la betaoxidación de FFA para producir ATP en lugar de glucólisis, que no sucede en el miocardio normal. Esto conlleva al aumento de la producción de FFA, ácido láctico e incrementa la demanda de oxígeno en una situación donde el aporte de oxígeno es ya deficiente. Los efectos tóxicos de los FFA y sus intermediarios parcialmente betaoxidados incrementan el riesgo de arritmias y debilitan la contractilidad miocárdica. La hiperglucemia ha mostrado además que reduce el preconditionamiento isquémico benéfico del corazón durante la angina, reduce el flujo coronario, prolonga el intervalo QT y causa apoptosis del cardiomiocito (Tabla 17). El IAM causa elevación de citocinas como el TNF- α y la hiperglucemia promueve su producción. TNF- α ha mostrado ser un debilitador de la contractilidad cardiaca. Otros efectos en el sistema cardiovascular

incluyen el aumento en la liberación de catecolaminas y elevación de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca [24].

CV Effect	Proposed Mechanism
Altered cell signal transduction	↓ K ⁺ ATP channel activation
	↓ IPC
	↓ APC
Alteration in the coronary microcirculation	↓ Ischemia-induced dilation
	↓ Dilation in response to increased cardiac oxygen consumption
Diminished coronary vasodilatory reserve	↓ Responsiveness to coronary vasodilators
Coronary collateral flow compromise	↓ Flow in existing vessels
	↓ Development of collaterals
Biochemical	↑ Reactive oxygen species
	↑ Advanced glycosylation end products
	↓ Nitric oxide production
Endothelial	Dysfunction from ↓ vasodilation
Hematologic	↓ Responsiveness to endogenous and exogenous fibrinolytics

Tabla 17. Mecanismos que inducen los efectos cardiovasculares en la hiperglucemia aguda y a largo plazo. IPC, preconditionamiento isquémico; APC preconditionamiento anestésico [32].

La respuesta fisiológica al estrés involucra la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el TNF- α . El TNF- α induce resistencia a la insulina, lo cual incrementa la lipólisis. El aumento de los FFA resultantes favorece la resistencia a la insulina, lo cual aumenta los niveles de glucosa sanguínea. La elevación de FFA también se ha asociado con incremento en el estrés oxidativo en pacientes con DM tipo 2, disfunción endotelial y aumento en la transcripción del plasminógeno activador-inhibidor-1 [23, 24].

El TNF- α en sí mismo puede generar disfunción endotelial por producción de radicales libres. Este daño en las células endoteliales resulta en depósitos de fibrina y un estado procoagulante. La insulina suprime los factores de crecimiento involucrados en trombosis aguda, lo cual puede ser muy importante durante el infarto al miocardio [21, 23]. Las citocinas proinflamatorias están también probablemente involucradas en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad severa. Estas citocinas promueven la trombosis aguda, sepsis, ICC, la caquexia de la enfermedad maligna y están involucradas en la patogénesis de la aterosclerosis. La regulación de estas citocinas (y las proteínas de fase aguda) es compleja y no está completamente entendida. Sin embargo un hecho permanece claro: la insulina exógena cuando se infunde para alcanzar niveles normales o casi normales de glucosa sanguínea, puede inhibir algunos de estos productos de los macrófagos y monolitos [21]. La insulina previene la lipólisis y con esto la elevación de FFA lo cual se ha asociado con peor pronóstico. La insulina además inhibe los factores inflamatorios de crecimiento como el activador de proteína-1, y en el ambiente de euglucemia, inhibe citocinas inflamatorias,

moléculas de adhesión y quimiocinas y proteínas de fase aguda (Figura 8). Todas éstas están involucradas en condiciones de infección, infarto al miocardio y eventos cerebrales vasculares [23, 24].

Se postula que la insulina ejerce un efecto benéfico por medio de 3 mecanismos. Primero, se sabe que la insulina reduce la transcripción de genes proinflamatorios, quimiocinas, moléculas de adhesión y el factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Este último regula las enzimas responsables de la generación de especies reactivas de oxígeno, además incrementa la producción de TNF- α , Interleucina-6, de moléculas de adhesión intercelular-1, moléculas de adhesión a células vasculares, proteína quimioatrayente de monocitos-1 y proteína C reactiva. Segundo, la insulina incrementa la síntesis de óxido nítrico vía estimulación de la óxido nítrico sintetasa, resultando en un efecto vasodilatador agudo así como un efecto antiagregante plaquetario. Finalmente la insulina corrige la hiperglucemia, pero también suprime la generación de FFA lo que revierte la lipotoxicidad (Figura 8) [23].

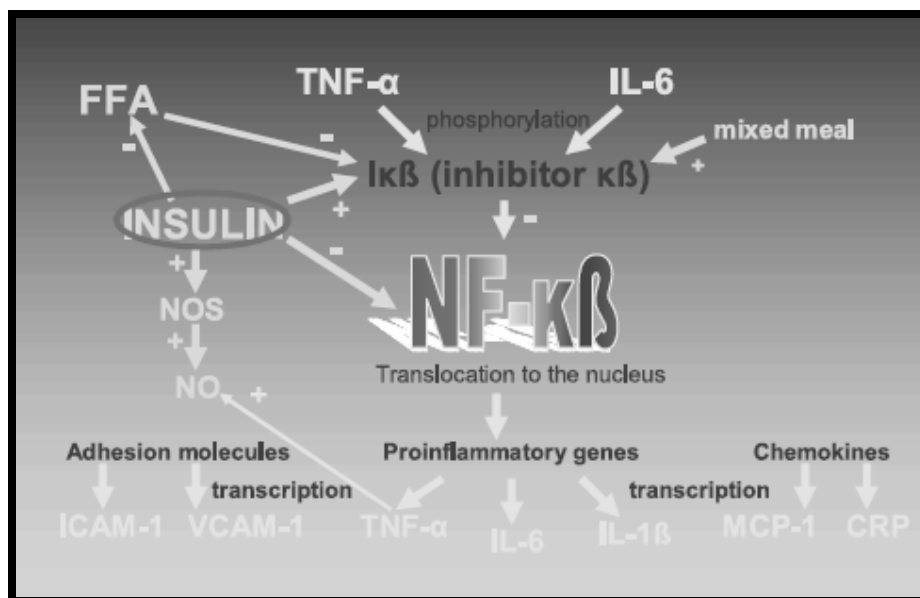


Figura 8. Efecto de la insulina en quimiocinas y factores de crecimiento inflamatorios. CPR: Proteína C Reactiva; FFA: ácidos grasos libres; I κ B: inhibidor del factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$); ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; IL: Interleucina; MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos-1; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintetasa; TNF- α : Factor de Necrosis Tumoral- α ; VCAM-1: molécula de adhesión a células vasculares-1. [23]

2.15 Hiperglucemia y desórdenes neurológicos

Los numerosos efectos negativos de la hiperglucemia en el sistema cardiovascular y en el sistema inmune así como su efecto al incrementar los niveles de citocinas como el TNF- α , contribuyen a empeorar el pronóstico después de un EVC. La hiperglucemia ha mostrado en modelos animales un incremento en el tamaño del infarto y que previene la recuperación del tejido isquémico de penumbra [24].

La hiperglucemia se ha asociado a un peor pronóstico en pacientes con EVC y traumatismo craneoencefálico. Se ha reportado menor recuperación funcional y mayor mortalidad con glucemias por arriba de 110 mg/dL [22].

Pulsinelli y colaboradores evaluaron el efecto de la hiperglucemia en el tamaño del infarto en cerebros de rata y demostraron que la hiperglucemia moderada aumentaba el tamaño del infarto. Estos mismos autores también analizaron de manera retrospectiva pacientes con EVC y encontraron que el pronóstico neurológico en pacientes diabéticos fue peor que en los no diabéticos. Otro estudio prospectivo evaluó 176 pacientes a pesar de su relación entre la topografía del EVC, y el pronóstico en diabéticos y el valor pronóstico de la glucosa y la HbA_{1c}. Este estudio reveló que el 12% de los pacientes del grupo de estudio tenían DM no diagnosticada, pero también que la hiperglucemia de estrés de reciente diagnóstico, y el pobre control de la hiperglucemia estaban asociados con EVC más severo y aumentaba la mortalidad. Otro estudio realizado en 1997 estableció que una glucemia diagnosticada al ingreso >148mg/dl era un factor de riesgo independiente que aumentaba al doble la mortalidad.

Estos estudios observacionales requieren la realización de estudios controlados intervencionales para investigar el impacto del control glucémico estricto en el pronóstico de EVC agudo en pacientes con o sin DM [21].

Varias explicaciones se han dado para la asociación observada entre la hiperglucemia y el mal pronóstico posterior a un EVC. Primero la hiperglucemia puede ser directamente tóxica para el cerebro isquémico. El mecanismo no está completamente entendido, sin embargo la acumulación de lactato y acidosis intracelular en el tejido isquémico (producido por el metabolismo anaerobio de la glucosa) pueden contribuir. La acidosis intracelular puede promover y acelerar el daño isquémico incrementando la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres, seguida de acumulación de calcio intracelular (componente fundamental en la excitotoxicidad glutamato-dependiente en el daño neuronal isquémico) y alteración de la función mitocondrial. Estos efectos neurotóxicos son especialmente importantes en la penumbra isquémica (neuronas aún viables) [38].

En estudios con animales se ha observado una relación entre hiperglucemia y la facilitación para el desarrollo de acidosis celular en la penumbra isquémica, resultando en aumento del volumen del infarto comparado con los animales tratados con insulina [38].

Los pacientes con hiperglucemia tienen deficiencia relativa de insulina, lo cual lleva a una utilización periférica disminuida de la glucosa incrementando la cantidad disponible para el cerebro e incrementando los FFA, los cuales pueden alterar la vasodilatación dependiente del endotelio [38].

Los pacientes sin diagnóstico de DM cuando desarrollan la hiperglucemia de estrés son más propensos a desarrollar glucosa anormal en ayuno o DM no diagnosticada en momentos sin

estrés. Estos pacientes tienen mayor riesgo de enfermedad vascular que pacientes normoglucémicos, y pueden sostener una isquemia de mayor duración al momento del infarto como resultado de la vasculopatía cerebral, comparados con los pacientes que no desarrollan hiperglucemia de estrés, y mayor riesgo de eventos cardiacos posteriores al EVC. Además la hiperglucemia en rangos no diabéticos está asociada con disfunción endotelial, otro mecanismo potencial de daño cerebro vascular en los pacientes [38].

La hiperglucemia puede interrumpir la barrera hematoencefálica y promover la conversión hemorrágica del infarto isquémico en pacientes post-trombolizados, sin embargo hay estudios que refutan esta teoría ya que no ha habido diferencias en cuanto a transformación del infarto en varias series [38].

2.16 Hiperglucemia y sepsis

La sepsis continúa siendo causa significativa de morbilidad y mortalidad a pesar de los avances en tratamientos de soporte. Hasta el momento no hay estudios que especifiquen los efectos de la insulina en la sepsis clínica, pero se ha puesto mucha atención en la insulina como un modulador de la inflamación aguda [39].

La asociación entre hiperglucemia y las infecciones ha sido ampliamente reconocida. Pomposelli y colaboradores encontraron que el control temprano postoperatorio de la glucosa predice las infecciones nosocomiales en pacientes diabéticos. En este estudio, 97 pacientes con DM bajo tratamiento quirúrgico fueron estudiados. Al día 1 de postoperados, un nivel de glucosa mayor de 220mg/dl mostró ser un predictor sensible de infección nosocomial con una tasa de 2.7 veces más alta que en pacientes que tenían una glucosa <220mg/dl. En una evaluación separada que excluía del análisis a pacientes con infección menor de vías urinarias, la tasa de infección severa como sepsis, neumonía e infección de la herida quirúrgica se incrementó a 5.7% [21].

En un estudio observacional de 1499 pacientes con DM en la UCI cardiorácica, estudiados entre 1987 y 1994, el uso de un protocolo de infusión de insulina para reducir los niveles de glucosa a 150-200mg/dl en las 24hrs posteriores a la cirugía a corazón abierto, fue comparado con el uso de tratamiento convencional con insulina con “esquemas deslizantes” en controles históricos. En este estudio, Furnary y colaboradores encontraron que la hiperglucemia en las primeras 48hr después de cirugía era un factor independiente de riesgo para el desarrollo de infección profunda de herida quirúrgica esternal, y se asoció a una disminución significativa de la incidencia de infecciones profundas de la herida esternal (0.8% contra 2%), pacientes con niveles de glucosa por arriba de 200mg/dl tenían un riesgo de 2.2 veces más alto que aquellos con glucemia <200mg/dl. El control de la hiperglucemia con insulina IV en estos pacientes resultó en 66% de reducción de esta complicación seria con una tasa similar a los pacientes no diabéticos [21]. Se han reportado resultados

similares en pequeños estudios aleatorizados y no aleatorizados del control glucémico después de cirugía cardíaca [27].

En investigaciones realizadas por Greet Van den Berghe y colaboradores se ha propuesto los posibles beneficios de la administración de insulina en pacientes con sepsis. En su estudio realizado en la UCI quirúrgica comentado anteriormente, es interesante que la mayor disminución de la mortalidad ocurriera en pacientes con falla orgánica múltiple con foco séptico comprobado. En este estudio se determinó que los beneficios son secundarios a niveles bajos de glucemia y no a dosis altas de insulina [34].

La asociación entre hiperglucemia y aumento de las infecciones puede ser atribuida a alteración en la función inmune. Otras anomalías asociadas a la hiperglucemia incluyen la glucosilación no enzimática de inmunoglobulinas y reducción de la población de linfocitos T. El efecto en los linfocitos periféricos asociado a la hiperglucemia es revertido cuando los niveles de glucosa se disminuyen [21].

La respuesta metabólica inicial a la sepsis está estrechamente regulada por cambios endocrinos específicos, inactivando las vías anabólicas e incrementando la actividad de la hipófisis anterior. Publicaciones de Van den Berghe sugieren que no es sólo la cantidad de hormonas la que cambia sino que también el patrón de liberación se altera [39].

Es conocido que la insulina tiene importante influencia en los niveles séricos de FFA y aminoácidos, ambas sustancias afectan la respuesta inmune [39].

La resistencia a la insulina se encuentra en los pacientes sépticos y parece que el balance entre la insulina y las hormonas contrarreguladoras está alterado en la respuesta metabólica a la sepsis. En personas sin estrés en ayuno o en estado post-absorción, el nivel de glucemia está regulado por la liberación hepática de glucosa, y el principal sustrato para obtener energía son los ácidos grasos libres, los pacientes sépticos tienen incapacidad para usar los FFA como sustrato metabólico. Normalmente, la liberación hepática de glucosa proviene de la degradación de glucógeno, la síntesis de carbonos reciclados (lactato y glicerol), y en menor cantidad de la gluconeogénesis (aminoácidos como alanina y glutamina). Esta regulación está alterada en la sepsis. La alteración en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos resulta en el incremento de disponibilidad de aminoácidos y FFA como resultado de la desviación de la proteólisis y lipólisis. La función del hígado como regulador de la glucemia está alterada por la resistencia hepática a la insulina. Esto resulta en una liberación aumentada de glucosa hepática, inicialmente como resultado de la glucogenólisis pero posteriormente de la gluconeogénesis [39].

En la fase temprana de la sepsis, hay poca concentración de insulina plasmática, no obstante no parece ser causado por una disminución de la secreción, más bien por una depuración aumentada. En la fase crónica de la sepsis, parece haber una secreción no pulsátil e insuficiente de insulina y una respuesta biológica disminuida en tejidos periféricos

e hígado similar a la DM tipo 2. La insulina tiene un papel pivote en el metabolismo de la glucosa, pero también en el metabolismo de los lípidos y los aminoácidos [39].

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal responde a los estados de estrés incrementando la liberación de ACTH, probablemente secundario a la liberación aumentada de corticotropina y mediadores inflamatorios. La ACTH y la activación del sistema renina-angiotensina aumentan la secreción de aldosterona y cortisol. El TNF- α también incrementa directamente la liberación de cortisol, el cual altera el metabolismo, incrementando los niveles plasmáticos de glucosa, FFA y aminoácidos asegurando la disponibilidad de estos sustratos para los órganos vitales como cerebro, induciendo la resistencia a la insulina [39].

En enfermedades críticas prolongadas, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) se encuentra disminuida, y las concentraciones de cortisol permanecen elevadas, indicando que la liberación de cortisol en esta fase se da por otra vía, posiblemente relacionada con el endotelio. En contraste con las concentraciones de cortisol, las concentraciones de andrógenos adrenales, los cuales tienen un papel estimulador en la respuesta inmune en las células T colaboradoras tipo 1, están disminuidas en enfermedades críticas prolongadas [39]. La hormona de crecimiento (GH) ejerce muchos de sus efectos anabólicos por medio del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), y sus niveles están bajos en enfermedades críticas. Las alteraciones han sido interpretadas como resistencia periférica a la GH y se ha observado en enfermedades críticas en estrés agudo. En la etapa crónica de la enfermedad la GH sigue liberándose de forma pulsátil, sin embargo la cantidad liberada en cada pulso es mucho menor y el nivel de GH entre los pulsos está aumentado [39].

El glucagon es una de las hormonas contrarreguladoras más importantes para mantener la euglucemia por medio de la estimulación hepática para la liberación de glucosa durante el ayuno o en enfermedad aguda. Los niveles durante infección o estrés son elevados. El glucagon incrementa la liberación de glucosa por la glucogenólisis [39].

Los niveles de catecolaminas endógenas son generalmente altas durante la sepsis, sin embargo muchos pacientes son tratados con vasopresores exógenos en dosis terapéuticas como resultado de hipotensión refractaria. El miocardio es relativamente resistente a las catecolaminas durante la sepsis, y algo similar sucede con el hígado [39].

Periféricamente, la estimulación por la epinefrina y los β -adrenérgicos rápidamente inhibe la utilización de glucosa mediada por insulina por inducción de resistencia a la insulina, principalmente en el músculo esquelético. La señalización de insulina puede estar alterada por estimuladores β -adrenérgicos por medio del c-AMP y de mecanismos independientes de c-AMP. Se sugiere una acción inhibitoria a distintos niveles, como en los receptores tirosinasa, las proteínas transportadoras de glucosa (GLUT) y la vía glucolítica. La inducción de la lipólisis por los estimuladores β -adrenérgicos disminuye la oxidación de la glucosa por la acción del ciclo de Randle [39].

La reacción esplácica a las catecolaminas es un incremento de la liberación de glucosa por la gluconeogénesis [39].

La concentración de glucosa sérica normalmente se regula con límites estrechos, pero la tasa de utilización y oxidación varía mucho. Doce son las isoformas identificadas de GLUT, tres de estas juegan un papel importante en el aprovechamiento de la glucosa (GLUT-1, GLUT-2, y GLUT-4). El GLUT-1 es el responsable de la utilización de glucosa independiente de insulina, y está situado principalmente en SNC y los eritrocitos [39].

La utilización de glucosa dependiente de insulina ocurre principalmente por medio de GLUT-4 ubicado principalmente en el músculo esquelético. GLUT-2 es un receptor localizado en riñones e hígado. A pesar de una pronunciada resistencia a la insulina en la sepsis, ha sido demostrado que la sepsis causa un marcado incremento en la utilización de glucosa por el músculo esquelético [39].

En la resistencia a la insulina inducida por sepsis, la síntesis alterada de glucógeno está acompañada de una síntesis incrementada de piruvato. Esto causa un incremento del lactato sérico observado en la sepsis y también es el resultado de una excreción alterada del mismo [39].

Los ácidos grasos libres (FFA) en la sepsis están significativamente elevados, en parte como resultado de la resistencia hepática a la insulina y en parte como resultado de la resistencia a la insulina por el tejido adiposo. Como los FFA y los niveles séricos de glucosa incrementan su interacción, se ha sugerido que los FFA alteran el metabolismo de la glucosa en varios sitios, uno inhibiendo la oxidación de la glucosa y otro siendo estimulada por la proteincinasa C [39].

Durante la sepsis, el hígado incrementa su utilización de FFA y de glucosa como resultado de los niveles plasmáticos incrementados. La glucosa es metabolizada en el hepatocito a malonil-CoA, la cual inhibe la acción de la carnitin-palmitoil transferasa (CPT), la enzima mitocondrial responsable de transportar los FFA de cadena larga en la mitocondria para la oxidación. La acumulación de malonil-CoA también incrementa la síntesis de los FFA hepáticos, los triglicéridos (TGD), y los VLDL, incrementando su concentración plasmática. Recientemente se ha sugerido que la hiperinsulinemia y la hiperglucemia incrementan las cantidades de malonil-CoA, inhiben la actividad de carnitin-palmitoil transferasa y desvía los FFA de la oxidación hacia la acumulación en el músculo [39].

En relación a la función inmune y la hiperglucemia, el problema primario ha sido identificado como disfunción de los fagocitos. Bagdade y colaboradores estuvieron entre los primeros en alcanzar valores de glucosa que mejoraban la función granulocítica cuando demostraron un mejoría significativa en la adherencia de granulocitos con el promedio de glucosa en ayuno era disminuido de 293 ± 20 a 198 ± 29 mg/dl en 10 pacientes con pobre control de DM. Otros autores han demostrado la mejoría en la función leucocitaria con el tratamiento de la

hiperglucemia. Alexiewicz y colaboradores demostraron niveles basales citosólicos de calcio elevados en los polimorfonucleares (PMN) de pacientes con DM tipo 2 comparados con controles. Esta elevación estuvo asociada a disminución del ATP y alteración en la fagocitosis. Hay una correlación directa entre el calcio citosólico de los PMN y la glucosa en ayuno sérica. Las complicaciones microvasculares clásicas de DM son causadas por alteraciones en la vía de la aldosa reductasa, vía AGE, vía de producción de los radicales libres y la de la proteína cinasa C (PKC). Muchas de estas vías pueden contribuir a la disfunción inmune. La PCK puede mediar el efecto de la hiperglucemia en la disfunción de PMN. Liu y colaboradores encontraron que la disminución de la actividad fagocítica en ratones diabéticos se correlaciona de manera inversa con la formación de AGE, aunque no se pudo comprobar una relación causa-efecto directa. Ortmeyer y Mohsenin encontraron que la hiperglucemia causa alteración en la formación de superóxido mientras se suprime la activación de la fosforilasa D. Esta reducción ha sido relacionada con la disfunción leucocitaria. Otro estudio demostró una relación entre hiperglucemia, inhibición de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la disminución de la producción de superóxido en neutrófilos aislados de humanos. Sato y colegas usaron la quimioluminiscencia para evaluar la función bactericida de los PMN, éstos autores confirmaron una relación entre la hiperglucemia y la formación de superóxido. Este defecto mejoró después del tratamiento con un inhibidor de la aldosa reductasa. Estos hallazgos sugieren que la actividad incrementada de la vía aldosa reductasa juega un papel importante que contribuye a la incidencia de infecciones bacterianas relacionadas a DM [7].

Hay evidencia de laboratorio en el efecto de la hiperglucemia en el sistema inmune además de la alteración de granulocitos. Se ha reportado la glucosilación de inmunoglobulinas. Los individuos normales expuestos a una elevación de la glucosa transitoria han mostrado una reducción rápida en los linfocitos. En pacientes con DM, similarmente la hiperglucemia está asociada con disminución de las poblaciones celulares de linfocitos-T ambos CD4 y CD-8. Estas anomalías revierte cuando se disminuye la glucosa [7].

Estos estudios muestran consistentemente que la hiperglucemia causa inmunosupresión. La reducción de la glucosa revierte los defectos de la función inmune [7].

Dados los efectos en los sustratos metabólicos y las acciones en la señalización inflamatoria, la insulina puede tener las propiedades de un modulador de la inflamación previniendo y probablemente deteniendo los efectos indeseables de la activación de la inflamación [7].

3. JUSTIFICACIÓN.

Este estudio fue realizado en base a lo siguiente: la frecuencia de DM en pacientes hospitalizados es de magnitud elevada (prevalencia entre 12.4-25%), muchos de estos pacientes presentan hiperglucemia a su ingreso que es favorecida por alguna enfermedad aguda (sepsis, EVC, SICA, etc.) y que tiene efectos en su pronóstico de morbimortalidad [7, 22, 24].

El pronóstico de los pacientes hospitalizados con hiperglucemia se ve modificado con el manejo preventivo, al mantener la glucemia lo más cercano a lo normal mediante el empleo de insulina en infusión en pacientes ingresados en la UCI en relación a su morbilidad y mortalidad [27].

Se han realizado múltiples estudios en pacientes hospitalizados predominantemente en pacientes críticos con el objetivo de conseguir un control glucémico estricto a base de manejo con infusión de insulina rápida, pero son menos los estudios en pacientes hospitalizados en servicios médicos en relación al control estricto de la glucemia con insulina administrada de manera subcutánea para alcanzar los objetivos recomendados de control glucémico en pacientes hospitalizados en servicios de Medicina Interna. Por el contrario, es frecuente, encontrar en estos pisos de hospitalización el uso de “esquemas deslizantes” para el manejo de la hiperglucemia, sin embargo en la literatura se ha reportado que son deficientes debido a varias razones, entre ellas, las más importantes son, que tratan la hiperglucemia pero no la previenen, no proveen un aporte basal de insulina y frecuentemente no son ajustados, por lo que el control glucémico está muy lejos de alcanzar los objetivos recomendados [21, 24, 27].

De acuerdo a lo reportado en la literatura en relación a la disminución de la morbimortalidad con el tratamiento de insulina así como la información en relación al efecto benéfico del uso de insulina tanto en parámetros glucémicos como no glucémicos, este beneficio puede extrapolarse a pacientes ingresados a estos servicios de hospitalización esperando los mismos beneficios con aplicación de insulina subcutánea ya que la infusión de insulina requiere condiciones de entrenamiento y vigilancia más estrecha que frecuentemente no se encuentran en los pisos de hospitalización fuera de la UCI.

Ante la evidencia actual disponible, la necesidad del control de la glucemia es por lo tanto una condición indispensable para mejorar el pronóstico y su calidad al egreso, y esta debe incluir a los pacientes ingresados en pisos generales [21, 24, 27, 29, 40].

El manejo con nuevos esquemas terapéuticos durante la estancia hospitalaria por tanto, es también relevante con respecto a su morbimortalidad intrahospitalaria, reduciendo complicaciones, riesgo de muerte y días de hospitalización [21, 24, 27, 29, 40].

De esta manera, son varios los beneficios que pueden resultar del control estricto glucémico de pacientes con enfermedad aguda y DM descontrolada cambiando el uso de “esquemas

deslizantes” por “esquemas terapéuticos” que han demostrado mayor beneficio en pacientes ingresados en pisos de hospitalización fuera de UCI: disminución de la morbimortalidad, disminución de las complicaciones, disminución de los días de estancia hospitalaria y costos de hospitalización, entre otros. Además de familiarizar en el manejo de los diferentes esquemas de insulina, al personal encargado de brindar la atención médica.

En el Hospital Gea González, el servicio de Medicina Interna en su área de hospitalización ingreso en el 2006, 921 pacientes, de los cuales 224 fueron por DM, 50 con cetoacidosis y 55 por pie diabético. No se conocen los datos específicos sobre hiperglucemia de estrés debido a que no se reporta en las hojas de egreso como una categoría diagnóstica, pero los pacientes hospitalizados por neumonías (77), Cardiopatía isquémica (48), Insuficiencia cardiaca (33), EVC (44) y otros procesos infecciosos (31), corresponden a casos posibles, toda vez que se revise y reporte sus cifras de glucemia. El 74% de los casos de hospitalización proceden de Urgencias, el 8.3% de la UCI y el 9.4% de la Consulta Externa, el resto corresponde a traslados de otros servicios. La mortalidad fue de 194 casos y el promedio de días de estancia hospitalaria de 12.1.

4.HIPÓTESIS

Los pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 hospitalizados por Enfermedad cardiovascular, Enfermedad vascular cerebral o Sepsis de cualquier origen, tendrán una mayor proporción de individuos con control glucémico cuando se emplea el esquema terapéutico fisiológico (tipo B) respecto al esquema deslizante (tipo A) y por tanto un mejor pronóstico respecto a las complicaciones intrahospitalarias y perfil bioquímico.

5.OBJETIVOS

5.1 Objetivo General

Fue demostrar el efecto del esquema de tratamiento fisiológico (tipo B) versus el deslizante (tipo A) para alcanzar los objetivos de control glucémico en un grupo de pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 que fueron hospitalizados por ECV, EVC o sepsis de cualquier etiología no quirúrgica.

5.2 Objetivos Particulares

Fueron describir y comparar las características de mortalidad, complicaciones intrahospitalarias y días de estancia hospitalaria así como el perfil bioquímico, con el esquema de tratamiento deslizante (tipo A) y con el esquema fisiológico (tipo B).

6.MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1 Tipo de estudio

El estudio realizado fue un ensayo clínico factorial: estudio piloto.

6.2 Ubicación temporal y espacial

Se incluyeron pacientes entre las edades de 40 a 70 años que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el período del mes de junio 2009, con diagnóstico previo de DM tipo 2 (de 1 a 15 años) que fueron hospitalizados por SICA, ICC, EVC o sepsis de cualquier origen y que cumplieron los criterios de inclusión.

6.3 Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de inclusión

Fueron incluidos pacientes adultos, de género femenino o masculino en edades entre los 40 y 70 años, con antecedente de diagnóstico previo, al menos de un año de evolución pero no mayor de 15 de DM tipo 2 con o sin tratamiento previo, y que fueron hospitalizados por ECV (SICA o ICC), EVC o sepsis de cualquier etiología, que no requirieron tratamiento quirúrgico. Pacientes en tratamiento con corticoesteroides.

Pacientes hospitalizados que requirieron una hospitalización mayor a 72 hrs en servicio de Medicina Interna y presentaron glucemia ≥ 126 mg/dl en ayuno o ≥ 200 mg/dl de glucemia al azar.

Pacientes que no tuvieron criterios para manejo en UCI al ingreso.

Que aceptaron participar en el estudio bajo consentimiento informado o en su defecto el familiar responsable.

Criterios de exclusión

Fueron excluidos pacientes diabéticos con descompensación aguda: cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico, o que requirieron manejo con insulina en infusión; pacientes con insuficiencia renal terminal (depuración de creatinina < 10 ml/min); pacientes embarazadas; pacientes con nutrición parenteral; pacientes que al ingreso reunieron criterios de UCI; pacientes en tratamiento con corticoesteroides por enfermedad autoinmune o del tejido conectivo y pacientes cuyos familiares rechazaron el manejo terapéutico indicado.

Criterios de eliminación

Fueron eliminados del estudio pacientes cuya evolución requirió cambios en los esquemas de manejo de la hiperglucemia; pacientes en los que se demostró falta de adhesión al tratamiento independientes o no a su voluntad; pacientes con indicaciones quirúrgicas agregadas y finalmente por deseo expreso del paciente o familiares.

6.4 Variables

Variables Independientes

Poblacionales

Edad- Numérica continua.

Género- Nominal, con dos categorías: femenino / masculino.

Tiempo de evolución de DM registrado en años y meses de DM tipo 2- Numérica.

Otros antecedentes de enfermedades crónico/degenerativas- Nominal presente/ ausente.

Diagnóstico de ingreso- Nominal.

Tipo de tratamiento: tratamiento A o tratamiento B- Nominal.

Hemoglobina glucosilada al ingreso- Numérica continua.

Glucosa plasmática al ingreso- Numérica continua.

Glucosa capilar preprandial con tira reactiva (durante la hospitalización)- Numérica continua.

Glucosa capilar con tira reactiva postprandial- Numérica continua.

Glucosa capilar con tira reactiva a las 22:00hrs- Numérica continua.

Glucosa capilar con tira reactiva a las 2:00 am- Numérica continua.

Glucosa capilar con tira reactiva en pacientes en ayuno (cada 4 horas)- Numérica continua.

Perfil químico (HDL, LDL, colesterol total, TGD, glucosa plasmática, hemoglobina glucosilada, BUN plasmático, creatinina plasmática, urea plasmática, ácido úrico plasmático,

albúmina plasmática, ALT, AST, depuración de creatinina, proteínas y albúmina en orina de 24hrs, PCR, ferritina, VSG, cortisol, hormona de crecimiento, insulina plasmática, lactato arterial)- Numéricas continuas.

Días para el control de cifras de glucemia. Numérica continua.

Variables Dependientes

Control glucémico- Numérica discontinua.

Diagnósticos de egreso- Nominal.

Complicaciones durante la estancia hospitalaria- Nominal.

Número de episodios de hipoglucemias durante el tratamiento- Numérica.

Perfil químico antes del egreso (HDL, LDL, colesterol total, TGD, glucosa plasmática, curva de tolerancia a la glucosa con 75g de carga de glucosa, BUN plasmática, creatinina plasmática, ácido úrico plasmático, albúmina, ALT, AST, depuración de creatinina, proteínas y albúmina en orina de 24hrs, PCR, ferritina, VSG, ALT, albúmina)- Numéricas continuas.

Hemoglobina glucosilada al egreso- Numérica continua.

Días de hospitalización- Numérica continua.

Causa atribuible de muerte- Nominal.

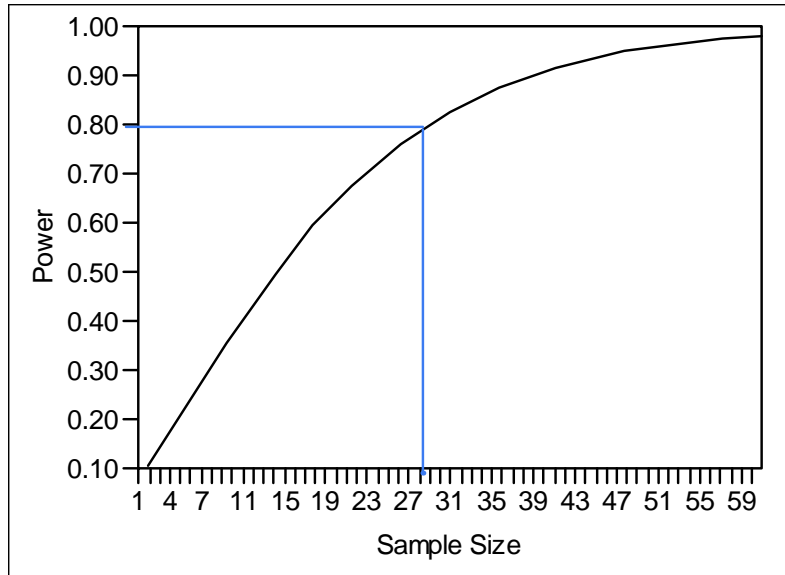
6.5 Tamaño de la muestra

Como objetivo primario se espera encontrar una diferencia en relación al control glucémico al menos del 50% a favor del tratamiento B con respecto al tratamiento A lo que requiere una muestra de 16 pacientes por grupo. Por otro lado de acuerdo a los estudios realizados por Van den Berghe, el mantener el control glucémico estricto resultó en una reducción de sepsis en el 46% así como otras complicaciones intrahospitalaria en alrededor del 41-50% (falla renal aguda que requiriera diálisis o hemofiltración, el promedio de número de transfusiones de concentrados eritrocitarios, etc.). Por tanto como objetivo secundario y de acuerdo a lo antes mencionado esperamos encontrar una diferencia entre ambos grupos de aproximadamente del 40% en relación a las complicaciones intrahospitalarias, por lo que la muestra que se requiere es de 14 pacientes por grupo. Para el cálculo de la muestra, debido a que no se cuenta con información en relación a las estadísticas de ingresos por infecciones en pacientes diabéticos, se tomó como referencia un artículo publicado por el IMSS que reporta en su serie que el 18% de los pacientes diabéticos son hospitalizados por alguna complicación infecciosa [41]. Considerando una pérdida de pacientes del 20%, por tanto la muestra que se requiere por grupo es de 20 pacientes por grupo [42].

Sample Size

Two Proportions

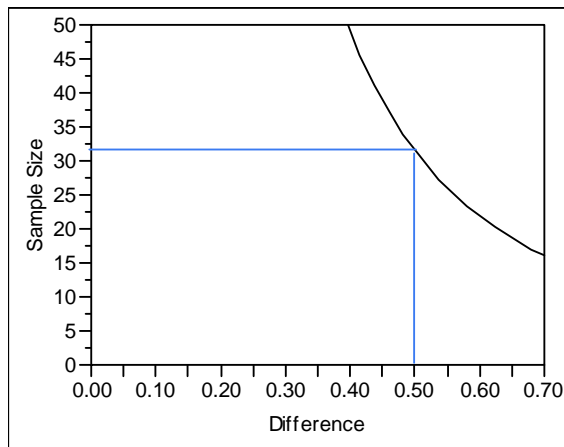
Baseline Proportion	Difference in Means	Alpha
0.18	0.4	0.050



Sample Size

Two Proportions

Baseline Proportion	Power	Alpha
0.5	0.8	0.050



Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:

i) Aleatoria. Se generó un número aleatorio uniforme para cada paciente que se utilizó de acuerdo a la secuencia de llegada del paciente al hospital: si el número era mayor de 0.5 se asignó tratamiento tipo A y menor de 0.5 se asignó tratamiento tipo B (Ver Anexo 11).

Características de los grupos experimentales.

Se formaron 2 grupos de diabéticos donde se incluyeron pacientes masculinos o femeninos de 40 a 70 años de edad con diagnóstico de DM tipo 2 de 1 a 15 años de diagnóstico, que cumplieron con los criterios de selección y que cumplieron los criterios establecidos en la literatura para el diagnóstico de ECV, EVC o sepsis de cualquier etiología (neumonía, infección de vías urinarias, infección de tejidos blandos, etc.). Uno de estos grupos recibió tratamiento tipo A y el otro grupo recibió tratamiento tipo B de acuerdo a los procedimientos que se describen en el apartado de actividades realizadas.

6.6 Análisis estadístico

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes, distribución de frecuencias; de manera exploratoria también se emplearon análisis de varianza, correlaciones y regresiones entre dos variables x , y . Se realizó para cada paciente un análisis descriptivo, así como la tendencia a lo largo del tiempo en relación al comportamiento de los niveles de glucemia y de la administración de insulina. Para estimar las comparaciones se emplearon pruebas no paramétricas (Wilcoxon). Así mismo, para la realización del análisis estadístico se incluyeron tanto los pacientes reclutados durante el periodo de junio del presente año como los pacientes anteriormente incluidos en este mismo estudio que tuvo también como propósito la ampliación de la muestra, los cuales fueron incluidos durante el periodo de junio a agosto de 2008.

6.7 Descripción operativa del estudio

Descripción de procedimientos

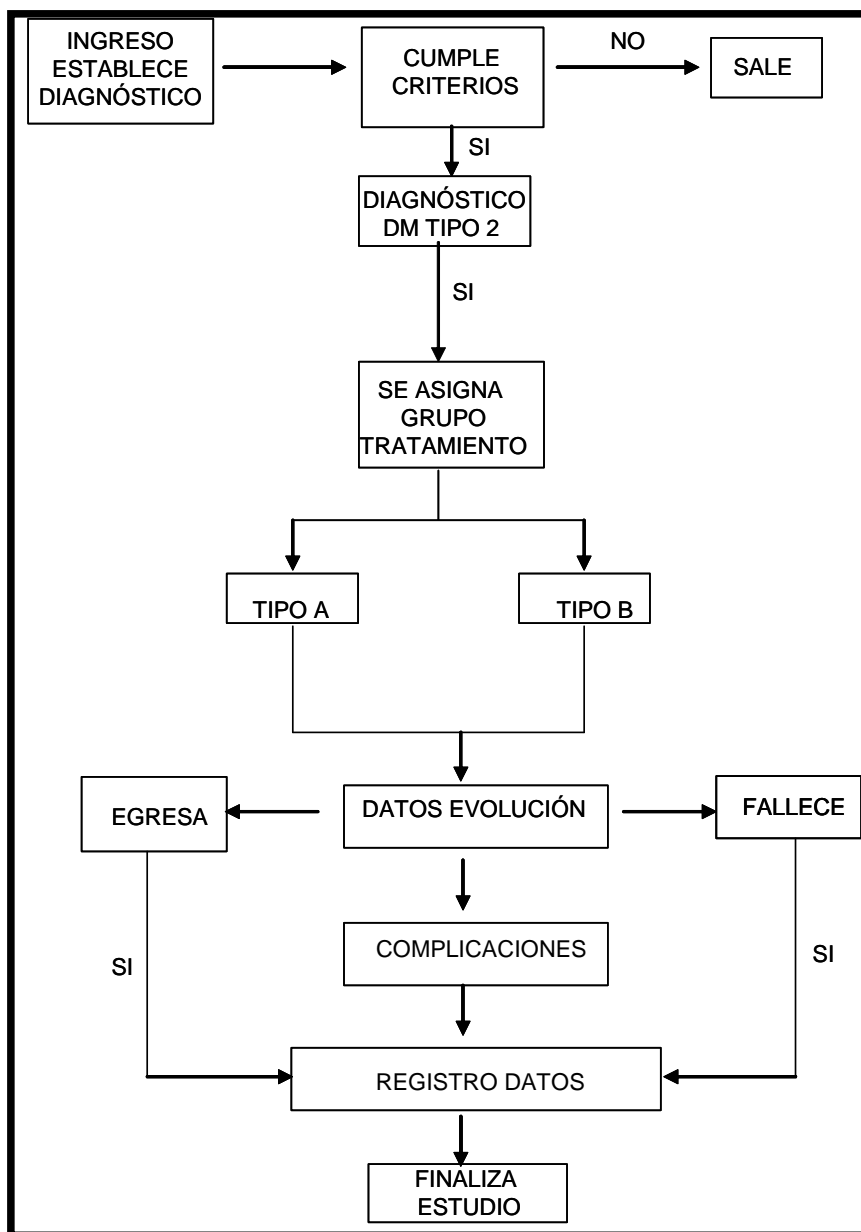


Figura 9. Descripción de procedimientos.

Al ingreso:

El médico residente participante en el protocolo, de acuerdo a la lista de ingresos del día o del día previo a piso de hospitalización de Medicina Interna, evaluó a los pacientes ingresados para ser candidatos a ser incluidos en el protocolo. Si los pacientes cumplían los criterios de ingreso al protocolo entonces:

- Se recabaron los siguientes datos:** edad, género, IMC (índice de masa corporal), antecedente de tabaquismo, motivo de ingreso, categoría diagnóstica, historia de

DM, años de diagnóstico de DM. Estos datos fueron colectados por el médico residente participante del protocolo encargado del paciente y se registraron en la hoja específica (Hoja de ingreso, anexo 1).

- b) **Se tomó perfil bioquímico al ingreso:** glucosa plasmática, HbA_{1c}, creatinina plasmática, BUN (nitrógeno ureico), Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de sedimentación globular (VSG), Colesterol de Alta Densidad (HDL), Colesterol de baja densidad (LDL), Triglicéridos (TGD), colesterol total (CT), ácido úrico, cortisol, hormona de crecimiento (GH), insulina (solo casos que no tenían tratamiento previo con insulina), depuración de creatinina en recolección de orina de 24hr, proteinuria y albuminuria en recolección de orina de 24hr. Los estudios de laboratorio fueron tomados por personal de laboratorio o por médicos internos de pregrado, de acuerdo a como se realiza de manera rutinaria en el servicio de Medicina Interna del hospital. Se registraron los datos por el médico residente encargado en la hoja específica (Hoja de ingreso, anexo 1).
- c) **Se calculó APACHE II de ingreso.** Por el médico residente participante en el protocolo encargado del paciente y registró en la hoja específica (Hoja de ingreso, anexo 1).

Se determinó la categoría diagnóstica (ECV, EVC o sepsis) y se recabaron los siguientes datos:

PACIENTES CON SICA:

Se recabaron los siguientes datos:

- a) Enfermedad previa (Angina, IAM, Hipertensión arterial sistémica, ICC), tratamiento previo, categoría diagnóstica (IAM: STEMI o NSTEMI, ICC), tratamiento con trombolisis y criterios de reperfusión, tratamiento para SICA: Heparina de bajo peso molecular (HBPM), Betabloqueadores, ASA (ácido acetilsalicílico), calcio antagonistas, ARA II (bloqueadores de los receptores de angiotensina), IECA (inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina), clopidogrel, pravastatina, nitratos, digoxina, apoyo aminérgico, diurético. Fue realizado por el médico residente participante en el protocolo encargado del paciente y se registró en la hoja específica (Hoja de paciente con SICA, anexo 4).

PACIENTES CON EVC (durante el periodo del piloteo no se captaron casos).

PACIENTES CON SEPSIS:

Se recabaron los siguientes datos:

- a) Tipo de infección (neumonía, infección de vías urinarias, infección de tejidos blandos, otros), biometría hemática (BH), tiempos de coagulación; uso, tipo y número de días de antibióticos, cultivo, sensibilidad, apoyo mecánico ventilatorio (AMV), apoyo aminérgico, traqueostomía, presencia de choque séptico. Fue realizado por el

médico residente participante en el protocolo encargado del paciente y se registró en la hoja específica (Hoja de paciente con sepsis, anexo 6).

Posteriormente se les asignó a un grupo de tratamiento, al esquema de tratamiento Tipo A o Tipo B mediante tablas aleatorias (anexo 11).

EI ESQUEMA DE TRATAMIENTO se aplicó conforme los siguientes procedimientos:

Nutrición:

- a) Paciente con DM sin complicaciones
 - a. Se proporcionó dieta para diabético con 190-260 g/día (760-1040 kcal) de carbohidratos o aproximadamente 50% de carbohidratos de la ingesta total, incluyendo el consumo de carbohidratos provenientes de frutas, vegetales, cereales integrales, leguminosas y leche baja en grasas, con 15-20 g de fibra/día, porcentaje de lípidos de 30% de la ingesta calórica total con <7% de grasas saturadas del total de calorías y colesterol <200 mg/día, con una o dos porciones de pescado por semana o cada 2 semanas, con proteínas del 15-20% de ingesta calórica. Los pacientes con estrés leve 1.0g/kg/día de proteínas, pacientes con estrés moderado a severo 1.5g/kg/día de proteínas. Incluyendo proteínas de alta calidad provenientes de carne, pollo, pescado, huevo, leche y queso. Estos niveles fueron para pacientes con función renal y hepática normal [7, 28].
- b) Pacientes con complicaciones
 - a. Complicaciones microvasculares. Dieta con reducción de la ingesta de proteínas de 0.8-1.0g/kg/día en pacientes con DM en estadios iniciales de enfermedad crónica renal y a 0.8g/kg/día en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada [7, 28].
 - b. Riesgo cardiovascular. Para pacientes con riesgo de ECV, dietas altas en frutas, vegetales, cereales integrales. Para pacientes con DM e ICC sintomática, se indicó restricción de sodio <2,000mg/día. En individuos normotensos e hipertensos reducción de sodio (2,300mg/día) con una dieta alta en frutas, vegetales y productos bajos en grasas [7, 28].
- c) Pacientes con dieta líquida
 - a. Se administró dieta líquida con 200g de carbohidratos/día dividida en cantidades iguales en las comidas y colaciones [7, 28].
- d) Pacientes con alimentación por sonda
 - a. Paciente con DM. Se administró dieta polimérica "Glucerna", la cual contiene 490kcal/500ml o 0.98kcal/ml, principales macro/miconutrientes por cada 100kcal: proteínas 4.3g, nitrógeno 0.7g, carbohidratos 9.8g, lípidos 5.5g, fibra

1.5g, sodio 95mg, potasio 160mg. La dieta se calculó de 25-35kcal/kg de peso [7, 28].

- b. Pacientes con nefropatía. Se administró dieta polimérica "Nepro", que contiene 472kcal/236ml o 2kcal/ml, principales macro/micronutrientes por cada 100kcal: proteínas 3.5g, Nitrógeno 0.6, Carbohidratos 11.1g, lípidos 4.8, sodio 42mg, potasio 53mg [7, 28].

Tratamiento farmacológico:

Esquema terapéutico deslizante o tipo A (se utilizó el tratamiento utilizado habitualmente en nuestro hospital):

a) Paciente en ayuno. Se aplicó insulina regular de manera subcutánea de acuerdo a las glucemias capilares cada 4 horas: con glucemia de 130 a 175mg/dl= 3 unidades de insulina, entre 176 a 250mg/dl= 6 unidades, más de 250mg/dl= 9 unidades, cada 4 horas. Dicho tratamiento se registró en las indicaciones médicas del paciente, verificando el nombre, cama y registro del paciente, en computadora, sin abreviaturas, por el médico residente participante del protocolo y encargado del paciente. La administración de la insulina subcutánea de acuerdo al esquema se llevó a cabo por el personal de enfermería encargado del paciente, quien anotó en las hojas de enfermería establecidas en el hospital el nivel de glucemia capilar y la dosis aplicada de acuerdo al horario establecido en las indicaciones médicas. Se indicó en estos pacientes que se encontraban en ayuno con el fin de proveer aporte calórico solución glucosada al 10% 1000cc IV para 24 horas en caso de presentar glucemias menores de 150mg/dl para disminuir el riesgo de hipoglucemia o cetosis.

b) Paciente con dieta. Se aplicó insulina regular de manera subcutánea treinta minutos antes de la ingestión del alimento, de acuerdo a las glucemias capilares preprandiales: con glucemia de 130 a 175 mg/dl= 3 unidades, entre 176 a 250mg/dl= 6 unidades, más de 250mg/dl= 9 unidades, al remitir la gravedad o evento agudo se agregó en caso de que requiriera manejo antihiper glucémico extrahospitalario, insulina NPH calculada a 0.3UI/Kg/día con ajuste de la misma, de acuerdo a los requerimientos de insulina regular de la siguiente manera, el 50% de la dosis administrada el día previo, agregando 2/3 de la cantidad total a la insulina de la mañana y 1/3 a la insulina de la noche realizando los ajustes cada 2 días. Dicho tratamiento se registró en las indicaciones médicas del paciente, verificando el nombre, cama y registro del paciente, en computadora, sin abreviaturas, por el médico residente participante del protocolo y encargado del paciente. La administración de la insulina subcutánea de acuerdo al esquema se llevó a cabo por el personal de enfermería encargado del paciente, quien anotó en las hojas de

enfermería establecidas en el hospital el nivel de glucemia capilar y la dosis aplicada de acuerdo al horario establecido en las indicaciones médicas.

c) En este grupo de tratamiento no hay un objetivo específico de glucemia, pero el objetivo fue mantener la glucemia por debajo de los 300mg/dl.

Esquema terapéutico fisiológico o tipo B

a) Paciente en ayuno: insulina NPH basal administrada de manera subcutánea calculada a 0.2 UI/kg de peso/día administrando 2/3 por la mañana de la dosis total y 1/3 por la noche + corrección de glucosa de la siguiente manera de acuerdo a las glucemias capilares cada 6hr, por cada aumento de 50mg/dl por arriba de 150mg/dl se aplicaron de 1 a 4UI de insulina regular de manera subcutánea de acuerdo a la sensibilidad a la insulina sospechada en cada paciente. Si el nivel de glucosa no se controlaba, los ajustes de insulina se realizaron de la siguiente manera: 1) ajuste de insulina basal 10-20% de la dosis cada 2 días; 2) ajuste de la escala de corrección de insulina 1-2 unidades/dosis cada 2 días [27]. Dicho tratamiento se registró en las indicaciones médicas del paciente, verificando el nombre, cama y registro del paciente, en computadora, sin abreviaturas, especificando el tipo de insulina y la dosis que se aplicó que fue calculada de acuerdo a lo mencionado anteriormente, por el médico residente participante del protocolo y encargado del paciente. Los ajustes de dosis fueron indicados por el mismo médico residente de acuerdo a lo establecido anteriormente. La administración de la insulina subcutánea de acuerdo al esquema se llevó a cabo por el personal de enfermería encargado del paciente, quien anotó en las hojas de enfermería establecidas en el hospital el nivel de glucemia capilar y la dosis aplicada de acuerdo al horario establecido. Se indicó en estos pacientes que se encontraban en ayuno con el fin de proveer aporte calórico solución glucosada al 10% 1000cc IV para 24 horas en caso de presentar glucemias menores de 150mg/dl para disminuir el riesgo de hipoglucemia o cetosis.

b) Paciente con dieta: insulina NPH basal de manera subcutánea calculada a 0.3 unidades por kg/día administrando 2/3 por la mañana de la dosis total y 1/3 por la noche + insulina rápida subcutánea con aplicación preprandial de 0.05 a 0.1 unidades/kg/comida de insulina + corrección de glucosa de la siguiente manera por cada 50mg/dl por arriba de 150mg/dl 1 a 4 unidades de insulina rápida preprandial de acuerdo a la sensibilidad sospechada de insulina, las cuales se agregaron a la insulina prandial. Si el nivel de glucosa no se controlaba, los ajustes de insulina se realizaron de la siguiente manera: 1) ajuste de insulina basal 10-20% de la dosis cada 2 días; 2) ajuste de la escala preprandial de

insulina 1-2 unidades/dosis cada 2 días y 3) ajuste de la escala de corrección de insulina 1-2 unidades/dosis cada 2 días [27]. Dicho tratamiento se registró en las indicaciones médicas del paciente, verificando el nombre, cama y registro del paciente, en computadora, sin abreviaturas, especificando el tipo de insulina y la dosis que se aplicó que fue calculada de acuerdo a lo mencionado anteriormente, por el médico residente participante del protocolo y encargado del paciente. Los ajustes de dosis fueron indicados por el mismo médico residente de acuerdo a lo establecido anteriormente. La administración de la insulina subcutánea de acuerdo al esquema se llevó a cabo por el personal de enfermería encargado del paciente, quien anotó en las hojas de enfermería establecidas en el hospital el nivel de glucemia capilar y la dosis aplicada de acuerdo al horario establecido.

- c) El objetivo fue mantener en cifras entre 90-130mg/dl de glucemia en ayuno (preferentemente <110mg/dl) y <180mg/dl de glucemia postprandial [27].

Durante el tratamiento en hospitalización

Se registró:

- a) Glucemia capilar cada 4hr en paciente en ayuno, glucemia preprandial para paciente con dieta para tratamiento tipo A diariamente. La glucemia capilar fue tomada por el personal de enfermería y los datos fueron registrados por el médico residente encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).
- b) Glucemia capilar cada 6hr para paciente en ayuno y glucemia preprandial para paciente con dieta en tratamiento tipo B diariamente. La glucemia capilar fue tomada por el personal de enfermería y los datos fueron registrados por el médico residente encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).
- c) Glucemia a las 22:00hrs a todos los pacientes. La glucemia capilar fue tomada por el personal de enfermería y los datos fueron registrados por el médico residente encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).
- d) Glucemia capilar a las 2:00am y postprandial (2 horas posterior a la ingesta de alimento) 3 veces por semana en ambos grupo de tratamiento. La glucemia capilar fue tomada por el personal de enfermería y reportada en las hojas de enfermería que se utilizan en el hospital y los datos fueron registrados por el médico residente encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).
- e) Glucemia plasmática en ayuno diariamente. La glucemia capilar fue tomada por el personal de enfermería y los datos fueron registrados por el médico residente

encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).

- f) Se recabaron datos en relación a categoría diagnóstica, morbimortalidad, complicaciones y días de estancia hospitalaria. Se realizó por el médico residente encargado y se registró en la hoja específica (Hoja de complicaciones, anexo 7 y en los anexos 4, 5, 6 de acuerdo al caso).

PRESENCIA DE COMPLICACIONES:

Se recabaron los siguientes datos:

- a) Infecciones nosocomiales (neumonía, infección de vías urinarias, infección de tejidos blandos, otras), episodios de hipoglucemias, transfusiones de concentrados eritrocitarios, número de transfusiones, uso de AMV, apoyo aminérgico, hemodiálisis, diálisis peritoneal, ingreso a UCI. Se realizó por el médico residente encargado y se registró en la hoja específica (Hoja de complicaciones, anexo 7 y en los anexos 4, 5, 6 de acuerdo al caso).
- b) En caso de hipoglucemia se administró el siguiente manejo:
- a. Si el paciente se encontraba en estado de alerta (sintomático o asintomático) y sí toleraba la vía oral, se administraron de 15-20g de glucosa vía oral en forma de jugo, té, etc.
 - b. Si el paciente se encontraba en estado de alerta (sintomático o asintomático) pero no toleraba la vía oral se administraron 25ml de solución glucosada al 50% IV (1/2 frasco)
 - c. Si el paciente presentaba pérdida del estado de alerta se administraron 50ml de solución glucosada al 50% (1 frasco)
 - i. En todos los casos de hipoglucemia se midió la glucosa capilar a los 20 minutos, en caso de continuar con glucosa menor de 60 mg/dl se administraron 25ml de solución glucosada al 50% con toma de glucosa capilar a los 20 minutos y a la hora. En caso de persistir con hipoglucemias se agregó solución glucosada al 10% 1000cc IV para 24hrs y se valoró suspensión temporal del tratamiento con insulina.
 - d. Se registró cuadro clínico y número de eventos en hojas de enfermería y se anotó por el médico residente participante en el protocolo en el anexo correspondiente (Anexo 2 y 3).

EN RELACION A LA MORTALIDAD. No hubo mortalidad.

TRATAMIENTO AL EGRESO

- a) Se utilizó insulina NPH dividida en 2 dosis 2/3 treinta minutos predesayuno y 1/3 treinta minutos precena de acuerdo a los requerimientos hospitalarios. Se explicó el tratamiento, así como las complicaciones del mismo para que acudiera al hospital o se comunicara con el personal encargado del protocolo o en su defecto para que acudiera al servicio de Urgencias Adultos en caso de complicación severa, por el médico residente encargado y se enseñó al paciente en relación a la aplicación de la insulina por parte del servicio de enfermería. Las indicaciones de tratamiento fueron registradas en la hoja de alta del expediente clínico así como se registraron por el médico residente encargado en la hoja específica (Hoja de egreso, anexo 9) y fueron entregadas las indicaciones médicas completas al paciente con letra clara, sin abreviaturas y con el teléfono para comunicarse o acudir al hospital previo a su cita en caso de alguna eventualidad.
- b) Tratamiento estándar para patología de base (EVC, SICA, ICC).

7. RESULTADOS

Un total de 14 pacientes cubrieron los criterios de inclusión, fueron asignados de manera aleatoria 4 pacientes al esquema de tratamiento A y 10 pacientes al esquema de tratamiento B. De los 14 pacientes incluidos, 4 fueron del género femenino, 1 fue asignada al esquema de tratamiento A y 3 fueron asignadas al esquema de tratamiento B. De los 14 pacientes incluidos, 10 fueron del género masculino, 3 fueron asignados al esquema de tratamiento A y 7 fueron asignados al esquema de tratamiento B. En el cuadro 1 se presentan las características de base de los pacientes, en cuanto a su distribución de acuerdo al tipo de esquema de tratamiento, así como de antecedentes de tabaquismo y enfermedades concomitantes como insuficiencia renal e hipertensión arterial sistémica. También se representa de manera cualitativa la presencia o no de variables como infección de vías urinarias, leucocitosis, bacteriemia, trombocitosis, trombocitopenia y anemia.

Tratamiento			Total
Género	TIPO A	TIPO B	
Femenino	1	3	4
Masculino	3	7	10
Tabaquismo			
NO	1	3	4
SI	3	7	10
Insuficiencia renal			
NO	3	7	10
SI	1	3	4
Hipertensión arterial			
NO	2	7	9
SI	2	3	5
Infección de vías urinarias			
NO	1	5	6
SI	3	5	8
Leucocitosis			
NO	3	7	10
SI	1	3	4
Bandemia			
NO	2	6	8
SI	2	4	6
Trombocitosis			
NO	3	8	11
SI	1	2	3
Trombocitopenia			
NO	4	7	11
SI	0	3	3
Anemia			
NO	2	7	9
SI	2	3	5

Cuadro 1. Características de base de los pacientes por grupo de tratamiento I.

Un total de 10 pacientes tenían antecedente de tabaquismo, 3 de los cuales pertenecían al esquema de tratamiento A y 7 al esquema de tratamiento B. 4 pacientes tenían insuficiencia renal, de los cuales 1 pertenecía al esquema de tratamiento A y 3 al esquema de tratamiento B. Un total de 5 pacientes contaba con el diagnóstico de hipertensión arterial sistémica concomitante, 2 de los cuales pertenecían al esquema de tratamiento A y 3 al esquema de tratamiento B. Un total de 8 pacientes independientemente de la causa de su ingreso a hospitalización padecía infección de vías urinarias, 3 de los cuales pertenecían al esquema de tratamiento A y 5 al esquema de tratamiento B. En cuanto a variables como la leucocitosis 4 pacientes la presentaron a su ingreso, 1 pertenecía al esquema de tratamiento A y 3 al esquema de tratamiento B.

La mayoría de los casos cubrieron los criterios de sepsis, únicamente se presentó un caso de enfermedad cardiovascular (infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST).

En el grupo de tratamiento A dos casos fueron de infección de vías urinarias y dos casos fueron de infección de tejidos blandos (celulitis). En el grupo de tratamiento B se presentó un caso secundario a neumonía adquirida en la comunidad, dos a gastroenteritis bacterianas, uno a absceso hepático, uno a absceso renal, uno a enfermedad cardiovascular (infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST), dos a infección de tejidos blandos (celulitis) y dos a pie diabético que no ameritaron tratamiento quirúrgico, fueron tratados de manera conservadora, uno de ellos reunió criterios para ser candidato a tratamiento con larvas (Cuadro 2).

CAUSA DE INGRESO	Tratamiento A	Tratamiento B
Infección de vías urinarias	2	0
Infección de tejidos blandos (celulitis)	2	2
Pie diabético	0	2
Neumonía adquirida en la comunidad	0	1
Absceso hepático	0	1
Absceso renal	0	1
Infección gastrointestinal	0	2
Enfermedad cardiovascular	0	1

Cuadro 2. Causas de ingreso a hospitalización por grupo de tratamiento.

No se presentaron casos de evento vascular cerebral.

Report					
Tipodetx		Edad	IMC	Años de Dx	APACHE II
TIPO A	Mean	55.00	27.50	8.00	13.00
	N	4.00	4.00	4.00	4.00
	Std. Deviation	12.99	3.11	5.72	3.74
TIPO B	Mean	54.20	25.00	7.90	9.70
	N	10.00	10.00	10.00	10.00
	Std. Deviation	9.68	6.04	4.65	6.25
Total	Mean	54.43	25.71	7.93	10.64
	N	14.00	14.00	14.00	14.00
	Std. Deviation	10.20	5.37	4.75	5.72

Cuadro 3. Características de base de los pacientes por grupo de tratamiento II.

En el cuadro 3 se encuentran representadas otras características de base de los pacientes a su ingreso, la media de edad fue de 54.43; la media de edad para el grupo de tratamiento A fue de 55 y para el grupo de tratamiento B fue de 54. La media de índice de masa corporal para ambos grupos de tratamiento fue de 25; para el grupo de tratamiento A fue de 27 y para el grupo de tratamiento B fue de 25. La media de puntuación de APACHE II al ingreso fue de 10.64 para ambos grupos de tratamiento; para el grupo de tratamiento A fue de 13 y

para el grupo de tratamiento B fue de 9.70. El riesgo de mortalidad de acuerdo a este rango de puntaje es de 15-40%, sin embargo no hubo diferencia significativa.

La glucosa sanguínea al ingreso, previa al inicio de tratamiento fue más alta en los casos asignados al grupo de tratamiento B, con una media para este grupo de 197.70, a comparación de la media de glucosa sanguínea al ingreso para los casos asignados al grupo de tratamiento A que fue de 153.75. La hemoglobina glucosilada también se encontró más elevada en los casos asignados al grupo de tratamiento B con una media de 8.62 a comparación de la media para los casos del grupo de tratamiento A que fue de 7. Los niveles de BUN y de creatinina plasmática también se encontraron más elevados en el grupo de tratamiento B, sin embargo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. (Cuadro 4).

Report		Glucosa sanguínea	Hb glucosilada	Creatinina plasmática	BUN
TIPO A	Mean	153.75	7.00	1.09	21.20
	N	4.00	4.00	4.00	4.00
	Std. Deviation	35.82	0.73	0.48	16.33
TIPO B	Mean	197.70	8.62	1.75	24.45
	N	10.00	10.00	10.00	10.00
	Std. Deviation	85.40	2.67	2.63	26.37
Total	Mean	185.14	8.16	1.56	23.52
	N	14.00	14.00	14.00	14.00
	Std. Deviation	75.96	2.37	2.22	23.35

Cuadro 4. Perfil bioquímico de ingreso por grupo de tratamiento I.

En otras características del perfil bioquímico al ingreso como reactantes de fase aguda como VSG y PCR (Cuadro 5), estuvieron más elevados en el grupo de tratamiento B a comparación del grupo de tratamiento A. Siendo así con respecto a la proteína C reactiva el promedio para el grupo B de 9.57 a comparación del promedio del grupo A que fue de 5.84 para este reactante. Para la Velocidad de sedimentación globular el promedio en el grupo de tratamiento B fue de 64.67 a comparación del promedio de 59 del grupo de tratamiento A. En cuanto a los niveles de enzimas hepáticas no hubo diferencias significativas entre ambos grupos. Con respecto a los niveles de albúmina, se observaron más bajos en los pacientes del grupo de tratamiento A con un promedio de 1.90 a diferencia del grupo de tratamiento B que tuvo un promedio de 2.47.

Report						
Tipodetx		ALT	AST	Albúmina	PCR	VSG
TIPO A	Mean	30.00	75.33	1.90	5.84	59.00
	N	3.00	3.00	3.00	3.00	3.00
	Std. Deviation	11.27	38.40	1.01	5.27	39.95
TIPO B	Mean	26.70	30.20	2.47	9.57	64.67
	N	10.00	10.00	9.00	9.00	6.00
	Std. Deviation	10.44	9.41	0.85	8.08	44.48
Total	Mean	27.46	40.62	2.33	8.63	62.78
	N	13.00	13.00	12.00	12.00	9.00
	Std. Deviation	10.24	26.53	0.88	7.44	40.54

Cuadro 5. Perfil bioquímico de ingreso por grupo de tratamiento II.

En cuanto al perfil de lípidos al ingreso de la hospitalización, como se observa en el Cuadro 6, el promedio de los niveles de HDL para el grupo de tratamiento A fue de 31.75 a comparación del promedio para el grupo de tratamiento B que fue de 21.33; para los niveles de LDL el promedio para el grupo A fue de 81.50 a diferencia del promedio para el grupo B que fue de 70. El nivel de triglicéridos fue más elevado en el grupo de tratamiento B con un promedio de 136.78 a diferencia del promedio del grupo de tratamiento A que fue de 119. Los niveles de colesterol en el grupo de tratamiento A fueron más elevados a diferencia de los niveles del grupo B, con un promedio de 137 y 122.75 respectivamente.

Report					
Tipodetx		HDL	LDL	TGD	COL TOT
TIPO A	Mean	31.75	81.50	119.00	137.00
	N	4.00	4.00	4.00	4.00
	Std. Deviation	14.73	22.13	56.20	27.99
TIPO B	Mean	21.33	70.00	136.78	122.75
	N	9.00	9.00	9.00	8.00
	Std. Deviation	6.93	27.75	55.06	35.77
Total	Mean	24.54	73.54	131.31	127.50
	N	13.00	13.00	13.00	12.00
	Std. Deviation	10.55	25.81	53.70	32.82

Cuadro 6. Perfil bioquímico de ingreso por grupo de tratamiento III.

La depuración de creatinina en base a recolección de orina de 24 horas y niveles de creatinina en orina de 24 horas fue más alta en los pacientes asignados al grupo de tratamiento A con un promedio de 100.43, a diferencia de los pacientes asignados al grupo de tratamiento B con un promedio de 94.10. Sin embargo esta diferencia entre ambos grupos no fue significativa. Los niveles de ácido úrico al ingreso fueron más altos en pacientes del grupo de tratamiento B con un promedio de 5.08 a diferencia del grupo de

tratamiento A con promedio de 3.07. (Cuadro 7) la diferencia entre ambos grupos en cuanto a los niveles de otros parámetros bioquímicos al ingreso como niveles de cortisol y hormona de crecimiento no pudieron ser valorados adecuadamente debido a que en muchos pacientes no se realizó la medición de dichos parámetros en muchas ocasiones por falta de los reactivos correspondientes en el laboratorio clínico.

Report						
Tipodetx		AcÚrico	Cortisol	Hormona de crecimiento	DepCrUr	ProteinuriaO24hrs
TIPO A	Mean	3.07	12.40	1.60	100.43	0.86
	N	3.00	1.00	1.00	4.00	4.00
	Std. Deviation	3.19	.	.	63.11	0.85
TIPO B	Mean	5.08	15.20	0.46	94.10	0.47
	N	6.00	4.00	4.00	10.00	9.00
	Std. Deviation	2.63	1.54	0.29	44.26	0.36
Total	Mean	4.41	14.64	0.69	95.91	0.59
	N	9.00	5.00	5.00	14.00	13.00
	Std. Deviation	2.81	1.83	0.57	47.79	0.55

Cuadro 7. Perfil bioquímico de ingreso por grupo de tratamiento IV.

En cuanto a los días de estancia hospitalaria, se observó un promedio de 10.25 días para los pacientes asignados al grupo de tratamiento A a diferencia del promedio de estancia hospitalaria para los pacientes asignados al grupo de tratamiento B que fue de 8.1.

Al ingreso los casos asignados al grupo de tratamiento A tuvieron glucemia plasmática promedio de 15.75; los asignados al grupo de tratamiento B tuvieron una glucemia plasmática promedio de 197.70 (Cuadro 4). Los datos correspondientes a las glucemias totales por grupo de tratamiento durante la hospitalización se presentan en los Cuadros 8 y 9.

El promedio para ambos grupos de los niveles de glucemia plasmática matutina fue de 114.62; para el grupo de tratamiento A fue de 114.54 y para el grupo de tratamiento B fue de 114.67, todos estuvieron dentro de los niveles objetivo recomendados en la literatura. Sin embargo la diferencia entre ambos grupos de tratamiento en cuanto a los niveles de glucosa plasmática en ayuno no fue estadísticamente significativo (p 0.99).

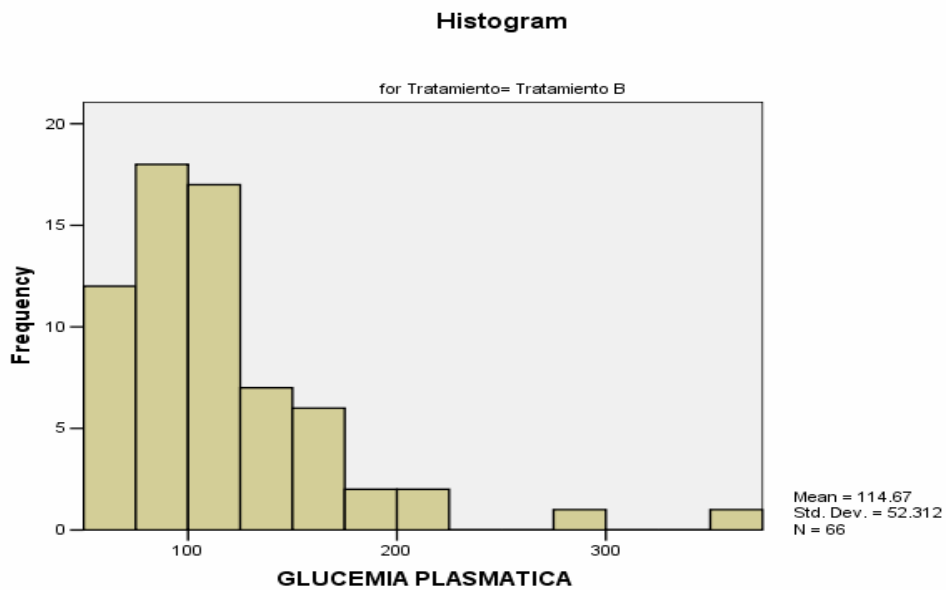


Figura 10. Frecuencia de niveles de glucemia plasmática para los pacientes del grupo de tratamiento B.

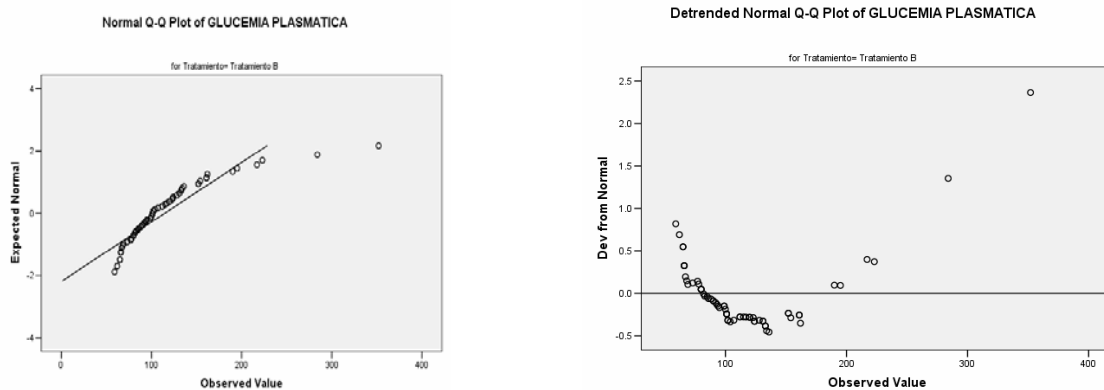


Figura 11. Dispersión de niveles de glucemia plasmática para pacientes del grupo de tratamiento B.

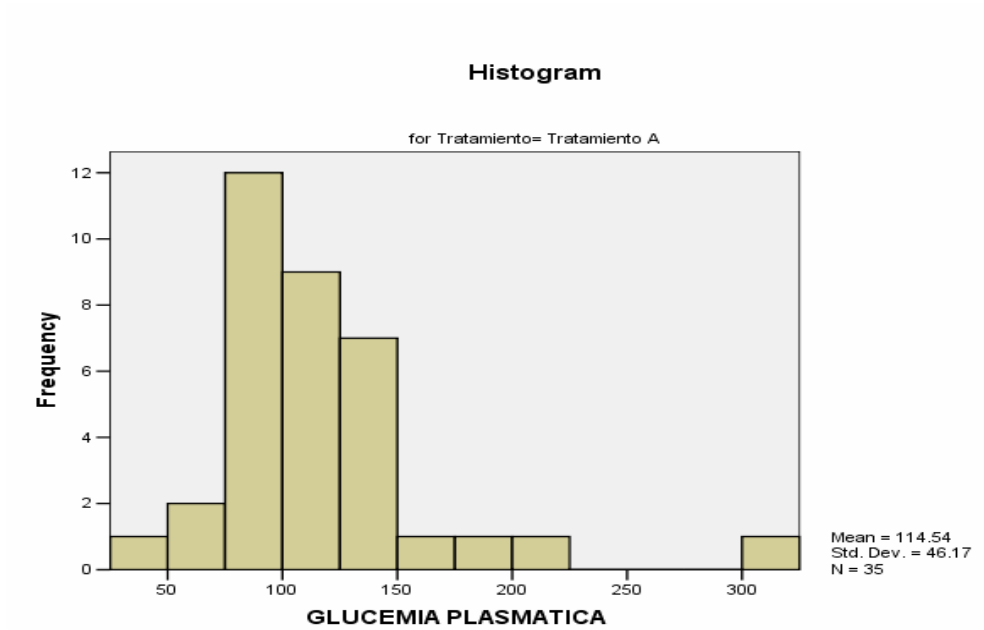


Figura 12. Frecuencia de niveles de glucemia plasmática para los pacientes del grupo de tratamiento A.

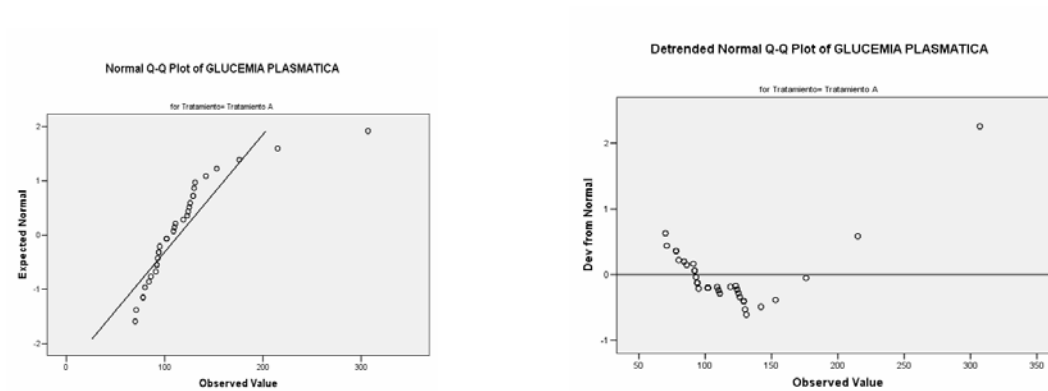


Figura 13. Dispersión de niveles de glucemia plasmática para pacientes del grupo de tratamiento A.

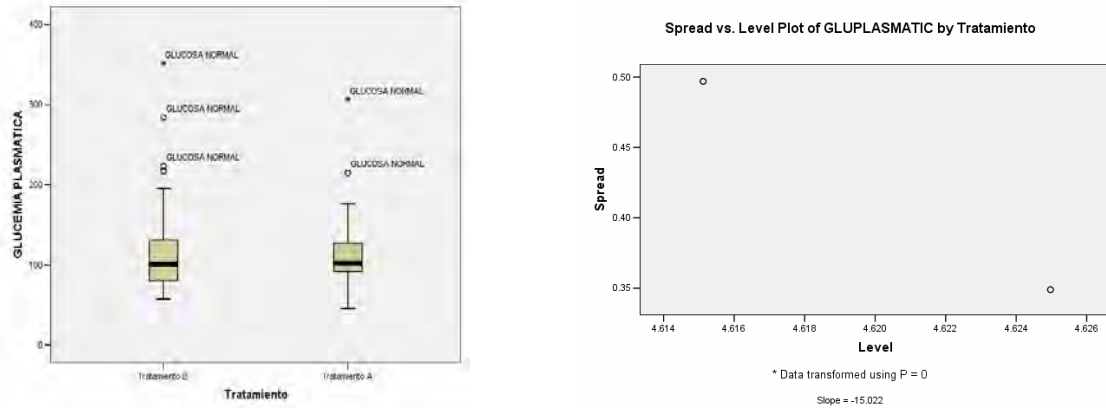


Figura 14. Comparación en frecuencia y dispersión de niveles de glucosa plasmática entre ambos grupos de tratamiento.

TIPO TX		Glucemia plasmática	Glucemia capilar predesayuno	Glucemia capilar precomida	Glucemia capilar precena
A	Promedio	114.54	129.72	160.42	159.32
	Mediana	102.00	125.00	167.50	142.50
	N	35	39	38	38
	Std. Deviation	46.17	35.72	42.50	55.68
	Minimum	46	65	60	72
	Maximum	307	254	286	326
B	Promedio	114.67	129.59	128.92	122.97
	Mediana	101.00	128.00	119.00	116.00
	N	66	76	74	69
	Std. Deviation	52.31	42.39	43.00	43.50
	Minimum	57	66	50	52
	Maximum	352	305	246	254
Total	Promedio	114.62	129.63	139.61	135.88
	Mediana	102.00	126.00	133.00	127.00
	N	101	115	112	107
	Std. Deviation	50.03	40.09	45.19	51.01
	Minimum	46	65	50	52
	Maximum	352	305	286	326
	Range	306	240	236	274

Cuadro 8. Niveles de glucosa (mg/dl) durante la hospitalización por grupo de tratamiento.

El promedio de los niveles de glucemia capilar predesayuno para ambos grupos fue de 129.63 y para el grupo de tratamiento A fue de 129.72 y para el grupo de tratamiento B fue de 129.59, todos dentro de los niveles objetivo recomendados en la literatura. La diferencia entre ambos grupos de tratamiento para la glucemia capilar predesayuno no fue significativa (p 0.99).

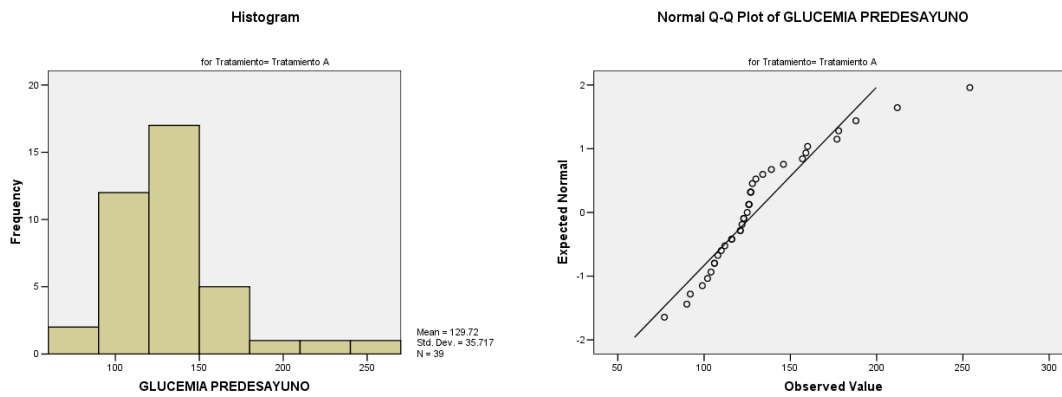


Figura 15. Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar predesayuno en grupo de tratamiento A.

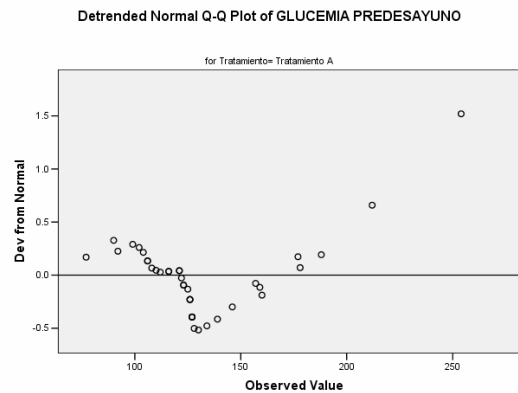


Figura 16. Dispersión de niveles de glucemia capilar predesayuno en grupo de tratamiento A.

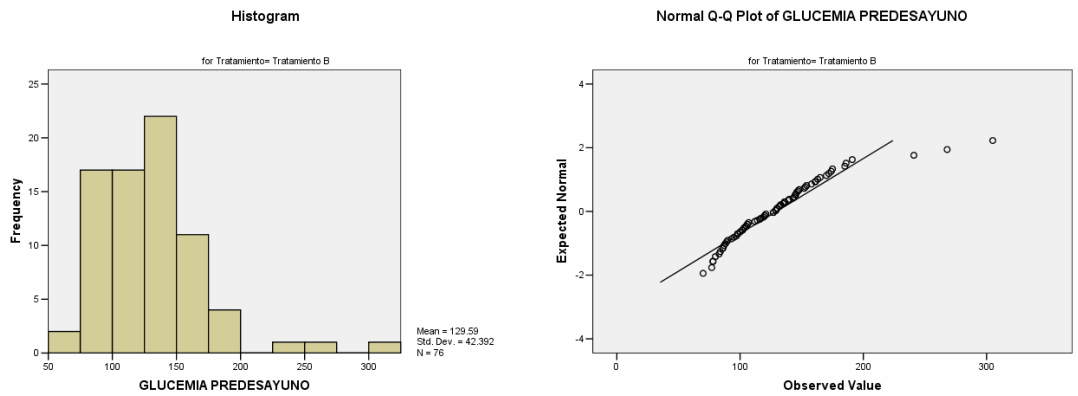


Figura 17. Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar predesayuno en grupo de tratamiento B.

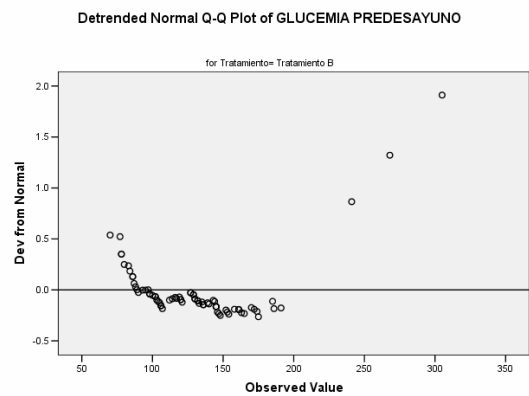


Figura 18. Dispersión de niveles de glucemia capilar predesayuno en grupo de tratamiento B.

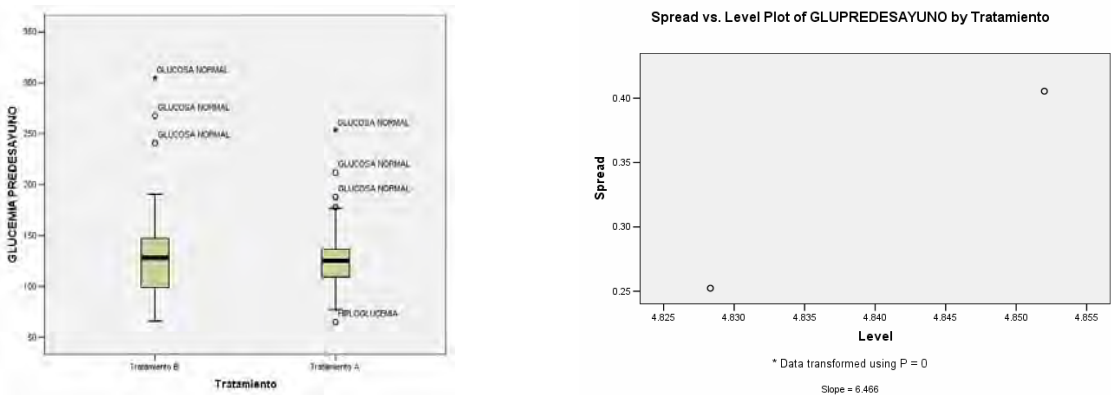


Figura 19. Comparación en frecuencia y dispersión de niveles de glucosa capilar predesayuno entre ambos grupos de tratamiento.

El promedio de los niveles de glucemia capilar precomida para ambos grupos fue de 139.61, ligeramente por arriba del rango de nivel objetivo, para el grupo de tratamiento A fue de 160.42, superior al nivel objetivo y el correspondiente al grupo de tratamiento B fue de 128.92, dentro de los niveles objetivo recomendados. La diferencia entre ambos grupos fue estadísticamente significativa (p 0.00).

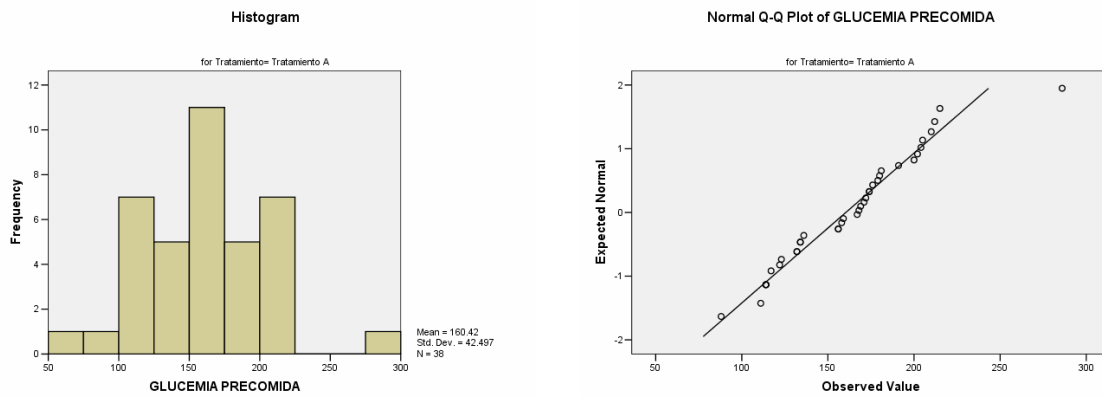


Figura 20. Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar precomida en grupo de tratamiento A.

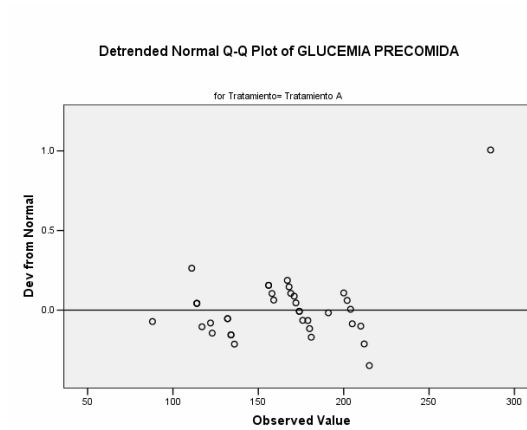


Figura 21. Dispersión de niveles de glucemia capilar precomida en grupo de tratamiento A.

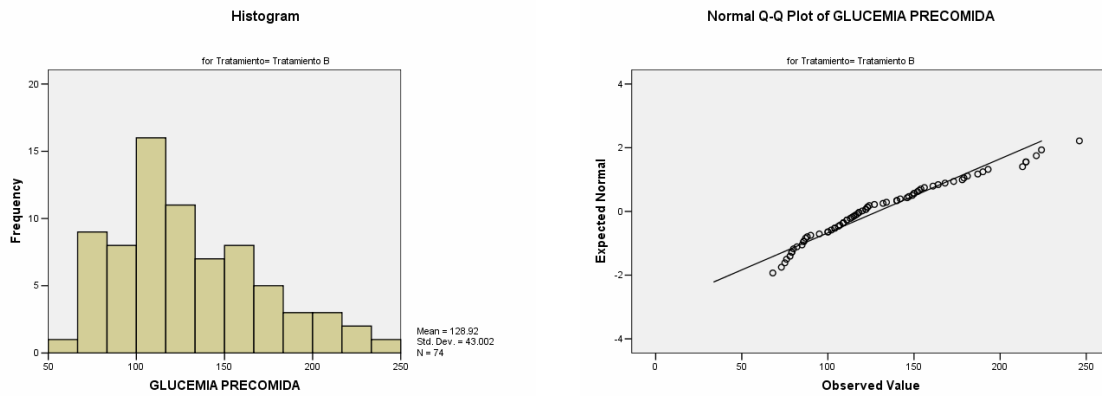


Figura 22. Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar precomida en grupo de tratamiento B.

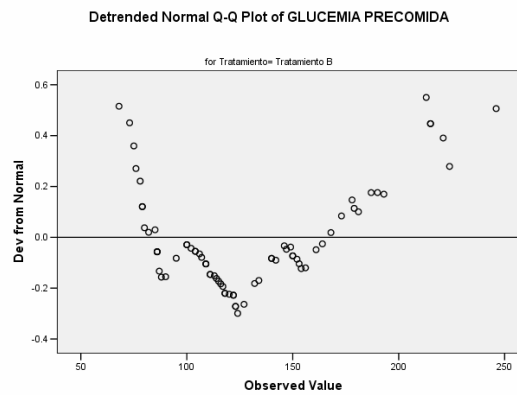


Figura 23. Dispersión de niveles de glucemia capilar precomida en grupo de tratamiento B.

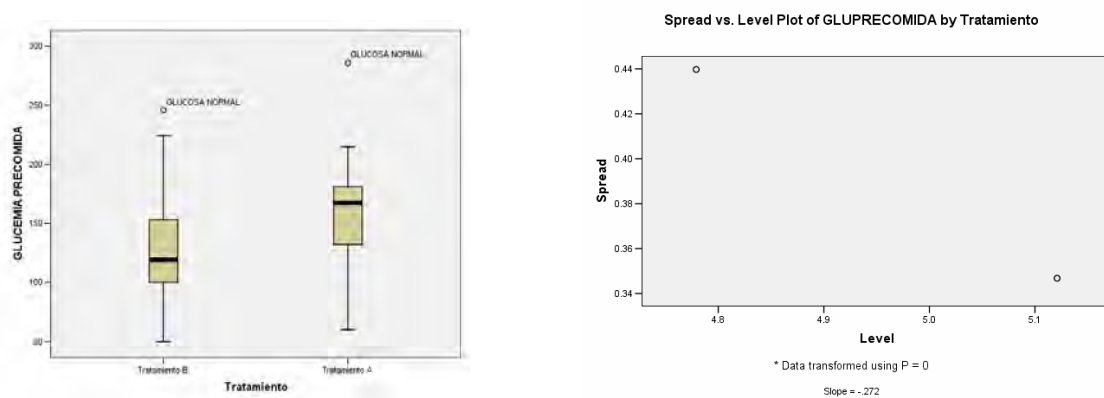


Figura 24. Comparación en frecuencia y dispersión de niveles de glucosa capilar precomida entre ambos grupos de tratamiento.

El promedio de los niveles de glucemia capilar precena para ambos grupos fue de 135.88, dentro de los niveles objetivo recomendados; para el grupo de tratamiento A fue de 159.32, por arriba del nivel objetivo recomendado; para el grupo de tratamiento B fue de 122.97, dentro de los niveles objetivo recomendados. La diferencia entre ambos grupos fue significativa ($p < 0.00$).

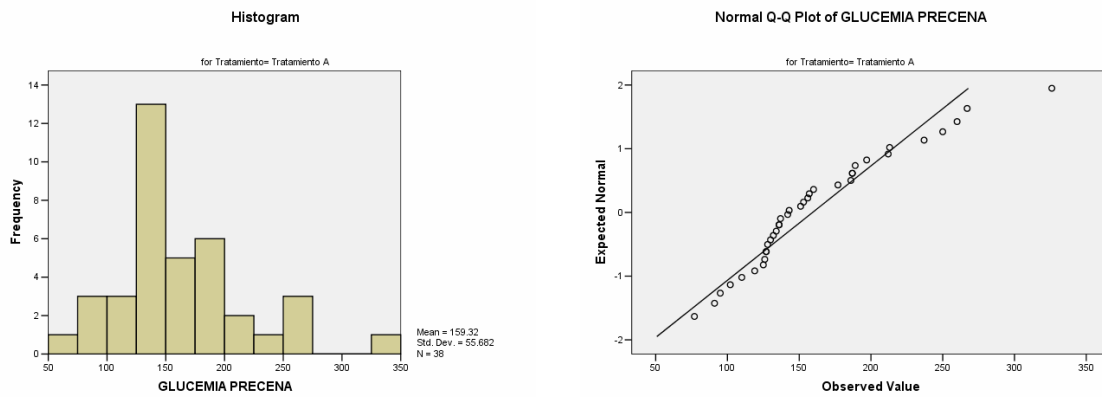


Figura 25. Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar precena en grupo de tratamiento A.

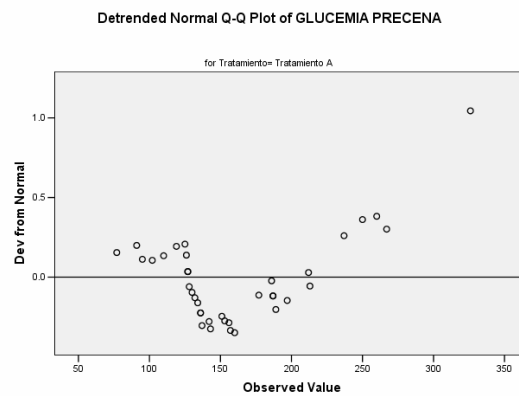


Figura 26. Dispersión de niveles de glucemia capilar precena en grupo de tratamiento A.

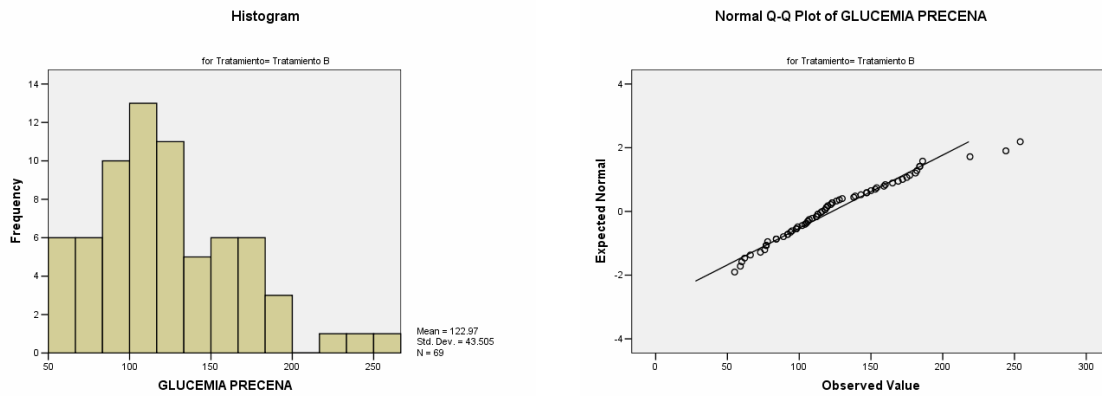


Figura 27. Frecuencia y dispersión de niveles de glucemia capilar precena en grupo de tratamiento B.

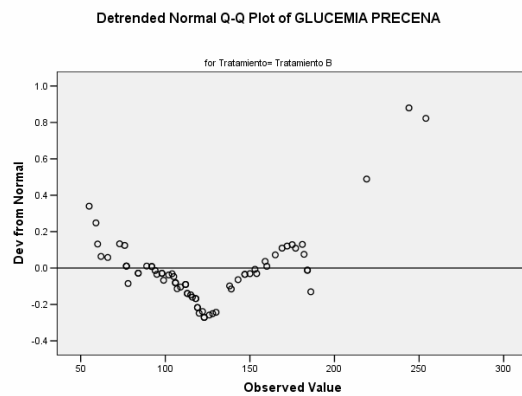


Figura 28. Dispersión de niveles de glucemia capilar precena en grupo de tratamiento B.

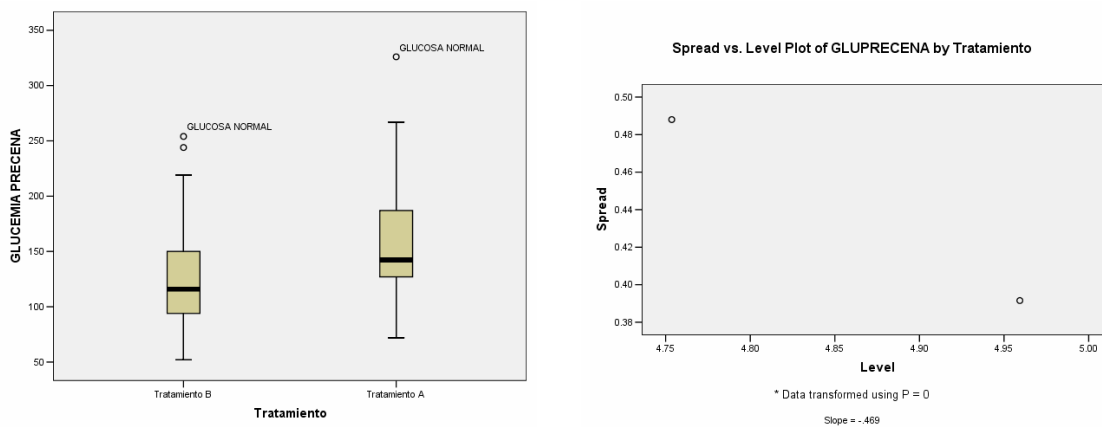


Figura 29. Comparación en frecuencia y dispersión de niveles de glucosa capilar precena entre ambos grupos de tratamiento.

El promedio de las glucemias capilares a las 22:00 hrs, 24:00 hrs, 02:00 hrs, 04:00 hrs y 2 horas postprandial se mantuvo dentro de los niveles objetivo o ligeramente por arriba de los mismos. No existió diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos de tratamiento para ninguna de estas mediciones de glucemia capilar, con p de 0.94, 0.63, 0.34, 0.93 y 0.70 respectivamente.

TIPO TX	Glucemia capilar 22:00hrs	Glucemia capilar 24:00hrs	Glucemia capilar 2:00hrs	Glucemia capilar 4:00hrs	Glucemia capilar 2hr postprandial
A	141.00	126.33	91.50	122.33	149.67
	141.00	127.00	91.50	128.00	139.00
	2	3	2	3	3
	49.50	9.02	13.44	19.14	22.94
	106	117	82	101	134
	176	135	101	138	176
	70	18	19	37	42
B	138.05	147.50	111.72	121.00	136.59
	133.50	127.00	110.00	118.50	120.00
	20	10	47	4	27
	48.87	70.63	29.19	17.61	56.77
	39	52	46	105	42
	223	303	170	142	322
	184	251	124	37	280
Total	138.32	142.62	110.90	121.57	137.90
	133.50	127.00	110.00	128.00	134.50
	22	13	49	7	30
	47.73	61.98	28.92	16.66	54.24
	39	52	46	101	42
	223	303	170	142	322
	184	251	124	41	280

Cuadro 9. Niveles de glucosa (mg/dl) durante la hospitalización por grupo de tratamiento (continuación).

		Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Glucemia plasmática	Between Groups	0.35059	1	0.35059	0.00014	0.99
	Within Groups	250349	99	2528.78		
	Total	250350	100			
Glucemia capilar predesayuno * TIPO TX	Between Groups	0.40817	1	0.40817	0.00025	0.99
	Within Groups	183254	113	1621.72		
	Total	183255	114			
Glucemia capilar precomida * TIPO TX	Between Groups	24915.9	1	24915.9	13.5808	0.00
	Within Groups	201811	110	1834.64		
	Total	226727	111			
Glucemia capilar precena * TIPO TX	Between Groups	32369.3	1	32369.3	13.9626	0.00
	Within Groups	243420	105	2318.29		
	Total	275789	106			
Glucemia capilar 22:00hrs * TIPO TX	Between Groups	15.8227	1	15.8227	0.00662	0.94
	Within Groups	47831	20	2391.55		
	Total	47846.8	21			
Glucemia capilar 24:00hrs * TIPO TX	Between Groups	1033.91	1	1033.91	0.25238	0.63
	Within Groups	45063.2	11	4096.65		
	Total	46097.1	12			
Glucemia capilar 2:00hrs * TIPO TX	Between Groups	784.586	1	784.586	0.93664	0.34
	Within Groups	39369.9	47	837.658		
	Total	40154.5	48			
Glucemia capilar 4:00hrs * TIPO TX	Between Groups	3.04762	1	3.04762	0.00916	0.93
	Within Groups	1662.67	5	332.533		
	Total	1665.71	6			
Glucemia capilar 2hr postprandial * TIPO TX	Between Groups	461.515	1	461.515	0.1523	0.70
	Within Groups	84851.2	28	3030.4		
	Total	85312.7	29			

Cuadro 10. Comparación de niveles de glucosa durante la hospitalización.

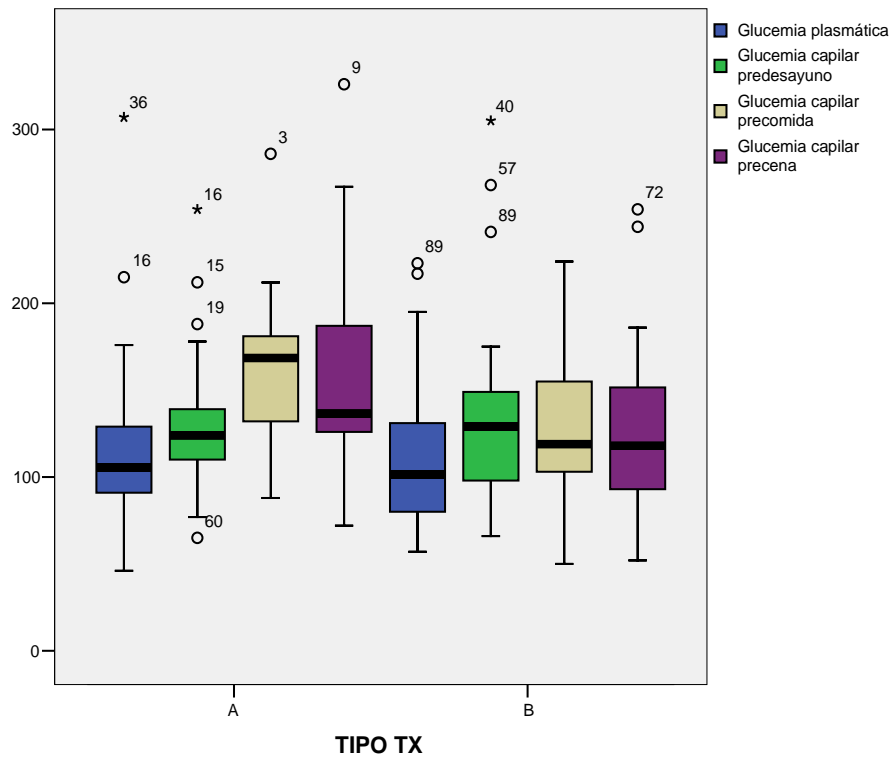


Figura 30. Comparación de niveles de glucemia durante la hospitalización entre ambos grupos. En el eje de las “y” se observan los niveles de glucosa sanguínea. En el eje de las “x” se observan del lado izquierdo las barras correspondientes al grupo de tratamiento A y del lado derecho las barras correspondientes al grupo de tratamiento B. Entre ambos grupos las glucemias que menor diferencia mostraron fueron las glucemias plasmáticas y capilar predesayuno. Se observa una mayor diferencia entre los niveles de glucemia capilar precomida y glucemia capilar precena entre ambos grupos, con niveles dentro del objetivo establecido más cercanos para el grupo de tratamiento B.

En el Cuadro 11 se encuentra representada la cantidad total y en promedio de insulina administrada durante la hospitalización, dividida por grupos de tratamiento y por horarios de administración, en insulina predesayuno, insulina precomida, insulina precena, otras dosis requeridas administradas, total de insulina prandial o rápida al día, insulina basal total al día y total de insulina administrada al día (prandial y basal).

TIPO TX		Insulina predesayuno	Insulina precomida	Insulina precena
A	Promedio	3.18	4.48	5.11
	N	11	25	18
	Std. Deviation	0.75	1.78	2.56
	Minimum	2.00	2.00	2.00
	Maximum	4.00	9.00	9.00
	Range	2.00	7.00	7.00
	Mediana	3.00	4.00	5.00
B	Promedio	3.18	3.66	3.84
	N	56	47	38
	Std. Deviation	0.88	1.61	2.03
	Minimum	1.00	1.00	1.00
	Maximum	6.00	9.00	12.00
	Range	5.00	8.00	11.00
	Mediana	3.00	3.00	3.00
Total	Promedio	3.18	3.94	4.25
	N	67	72	56
	Std. Deviation	0.85	1.70	2.27
	Minimum	1.00	1.00	1.00
	Maximum	6.00	9.00	12.00
	Range	5.00	8.00	11.00
	Mediana	3.00	3.50	3.00

Cuadro 11. Administración de insulina durante la hospitalización I.

El promedio de la administración de insulina predesayuno en total fue de 3.18 unidades, para el grupo de tratamiento A el promedio fue de 3.18 y para el grupo de tratamiento B fue de 3.18, y como puede observarse en el Cuadro 13, no hubo diferencia significativa entre ambos grupos (p 0.99). (Ver Figura 11).

El promedio de la administración de insulina precomida en total fue de 3.94; para el grupo de tratamiento A fue de 4.48 y para el grupo de tratamiento B fue de 3.66, sin haberse observado diferencia significativa entre ambos grupos (p 0.05). (Ver Figura 11).

El promedio de la administración de insulina precena en total fue de 4.25; para el grupo de

tratamiento A fue de 5.11 y para el grupo de tratamiento B fue de 3.84. No se observó diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.05$). (Ver Figura 11).

TIPO TX		Otras dosis	Insulina prandial	Insulina basal/día	Total de insulina/día
A	Promedio	0.86	7.14	18.43	14.81
	N	21	36	14	32
	Std. Deviation	2.71	3.42	3.37	8.86
	Minimum	-	2.00	7.00	3.00
	Maximum	9.00	15.00	21.00	28.00
	Range	9.00	13.00	14.00	25.00
	Mediana	-	6.00	19.00	10.50
B	Promedio	0.36	7.73	18.04	23.25
	N	58	67	69	76
	Std. Deviation	1.39	4.00	4.91	7.74
	Minimum	-	1.00	5.00	4.00
	Maximum	6.00	21.00	27.00	45.00
	Range	6.00	20.00	22.00	41.00
	Mediana	-	6.00	18.00	24.00
Total	Promedio	0.49	7.52	18.11	20.75
	N	79	103	83	108
	Std. Deviation	1.82	3.80	4.67	8.93
	Minimum	-	1.00	5.00	3.00
	Maximum	9.00	21.00	27.00	45.00
	Range	9.00	20.00	22.00	42.00
	Mediana	-	6.00	19.00	22.00

Cuadro 12. Administración de insulina durante la hospitalización II.

El promedio del total de requerimientos de insulina prandial al día en total para ambos grupos fue de 7.52; el promedio de insulina prandial total al día administrada para el grupo de tratamiento A fue de 7.14 y para el grupo de tratamiento B fue de 7.73. (Cuadro 12). No se observó diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.45$).

El promedio del total de requerimientos de insulina basal al día en total para ambos grupos de tratamiento fue de 18.11; el promedio de insulina basal total al día administrada para el grupo de tratamiento A fue de 18.43 y para el grupo de tratamiento B fue de 18.04. No se observó diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.78$).

El promedio total de administración total de insulina al día, tanto prandial como basal para ambos grupos fue de 20.75; para el grupo de tratamiento A fue de 14.81; para el grupo de tratamiento B fue de 23.25. Se observó una diferencia significativa entre ambos grupos ($p < 0.00$).

Se observó que en cuanto a la administración de insulina prandial predesayuno, la diferencia entre ambos grupos fue casi nula. En cuanto a la administración de insulina precomida se

observó un mayor requerimiento de insulina administrada en el grupo de tratamiento A que en el B aunque la diferencia no fue significativa. Se observó que en cuanto a la administración de insulina precena hubo un mayor requerimiento de insulina administrada en el grupo de tratamiento A que en el B aunque la diferencia no fue significativa. Sin embargo en relación a la administración de insulina prandial total al día se observó que el grupo de tratamiento B recibió mayor cantidad a comparación del grupo de tratamiento A aunque la diferencia no fue significativa. El mismo resultado fue obtenido en relación a la administración de insulina total al día, tanto prandial como basal, la cual fue mayor para el grupo de tratamiento B, siendo esta diferencia estadísticamente significativa.

		Sum of Squares	Mean Square	Sig.
Insulina predesayuno * TIPO TX	Between Groups	9.6918E-05	9.6918E-05	0.99
	Within Groups	47.8506494	0.73616384	
	Total	47.8507463		
Insulina precomida * TIPO TX	Between Groups	10.9845863	10.9845863	0.05
	Within Groups	194.793191	2.78275988	
	Total	205.777778		
Insulina precena * TIPO TX	Between Groups	19.6695906	19.6695906	0.05
	Within Groups	264.830409	4.90426684	
	Total	284.5		
Otras dosis * TIPO TX	Between Groups	3.77885515	3.77885515	0.29
	Within Groups	255.96798	3.32425948	
	Total	259.746835		
Insulina prandial * TIPO TX	Between Groups	8.21958573	8.21958573	0.45
	Within Groups	1467.46973	14.5294033	
	Total	1475.68932		
Insulina basal/día * TIPO TX	Between Groups	1.72595974	1.72595974	0.78
	Within Groups	1788.29814	22.0777548	
	Total	1790.0241		
Total de insulina/día * TIPO TX	Between Groups	1603.125	1603.125	0.00
	Within Groups	6921.125	65.2936321	
	Total	8524.25		

Cuadro 13. Comparación de dosis de insulina administrada durante la hospitalización entre grupos de tratamiento.

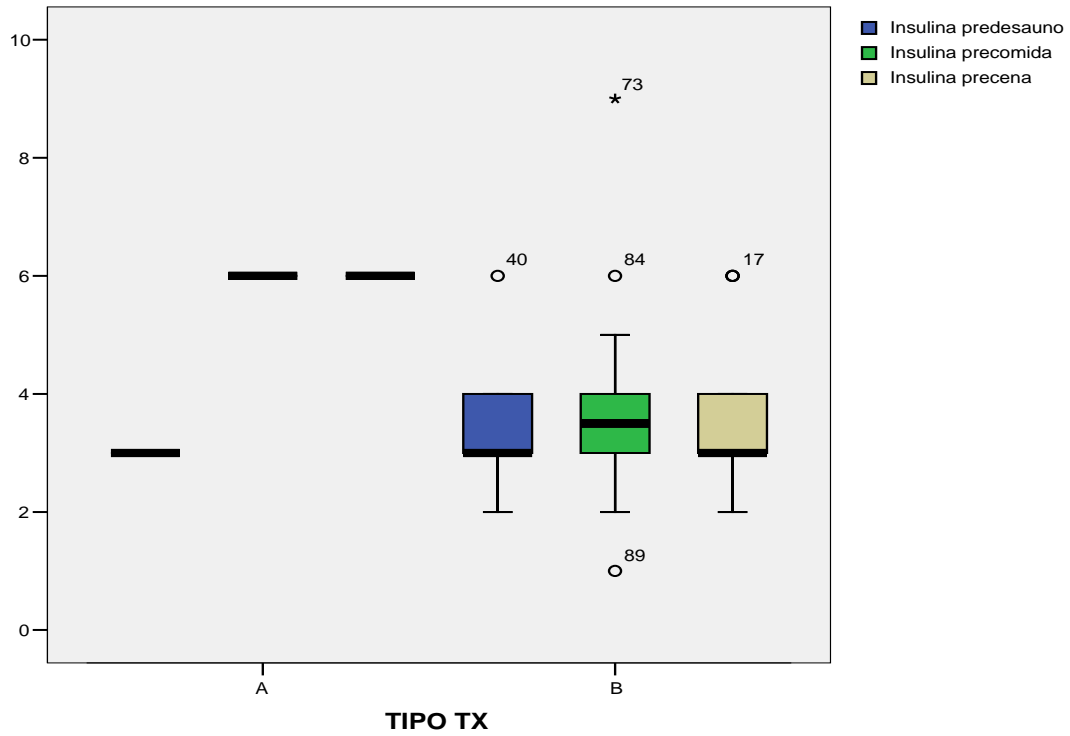


Figura 31. Comparación de dosis de insulina prandial (predesayuno, precomida y precena) administrada durante la hospitalización entre grupos de tratamiento. En el eje de las “y” se encuentran representadas las unidades de insulina. En el eje de las “x” se encuentran del lado izquierdo el grupo de tratamiento A y del lado derecho el grupo de tratamiento B.

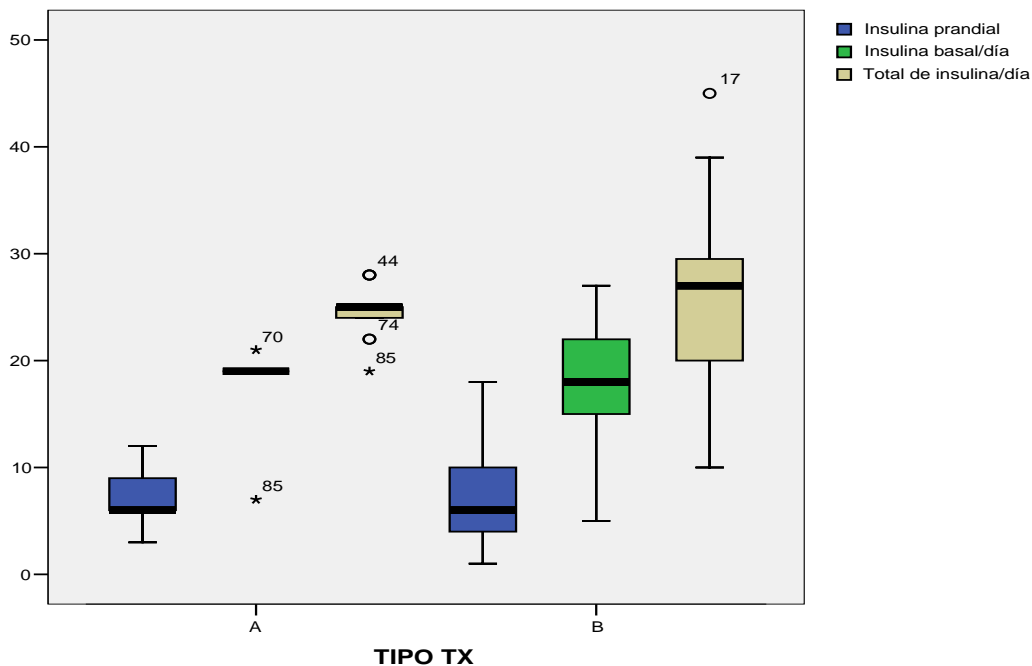


Figura 32. Comparación de dosis de insulina prandial total al día, basal al día y total (prandial + basal) al día durante la hospitalización entre grupos de tratamiento.

En relación a los episodios de hipoglucemia se observó que fueron más frecuentes en el grupo con esquema de tratamiento B. Dichos episodios de hipoglucemia estuvieron relacionados tanto con la administración de insulina así como también con vómito e intolerancia a la vía oral reportados en algunos pacientes. Un caso del grupo B presentó 13 episodios de hipoglucemia en total durante toda su hospitalización, de los cuales uno se clasificó como hipoglucemia severa, con glucemia capilar menor a 40 mg/dl y presentó datos de neuroglucopenia (somnolencia) sin otras complicaciones ni secuelas. El resto de los pacientes presentaron hipoglucemias con niveles de glucosa capilar entre los 60 y los 70 mg/dl, los síntomas que reportaron fueron mareo y diaforesis, todos los episodios de hipoglucemia fueron tratados mediante la administración de glucosa por vía oral (jugo, alimento, etc.). La mayor parte de los episodios de hipoglucemia se presentaron en el horario de las 06:00 hrs. observados mediante la determinación de glucosa plasmática en ayuno. No hubo complicaciones en relación a estos episodios de hipoglucemia ni secuelas.

Tratamiento A			
	Normal	Hipoglucemia	Total
Plasmática	34	1	35
Predesaruno	38	1	39
Precomida	37	1	38
Precena	38	0	38
Total	147	3	150

Cuadro 14. Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Número total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Grupo de tratamiento A.

Tratamiento A			
	Normal	Hipoglucemia	Total
Plasmática	97%	3%	100%
Predesaruno	97%	3%	100%
Precomida	97%	3%	100%
Precena	100%	0%	100%
Total	98%	2%	100%

Cuadro 15. Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Porcentaje total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Grupo de tratamiento A.

Tratamiento B			
	Normal	Hipoglucemia	Total
Plasmática	55	11	66
Predesaruno	75	1	76
Precomida	72	2	74
Precena	63	6	69
Total	265	20	285

Cuadro 16. Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Número total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Grupo de tratamiento B.

Tratamiento B			
	Normal	Hipoglucemia	Total
Plasmática	83%	17%	100%
Predesaruno	99%	1%	100%
Precomida	97%	3%	100%
Precena	91%	9%	100%
Total	93%	7%	100%

Cuadro 17. Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Porcentaje total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Grupo de tratamiento B.

Total			
	Normal	Hipoglucemia	Total
Plasmática	89	12	101
Predesaruno	113	2	115
Precomida	109	3	112
Precena	101	6	107
Total	412	23	435

Cuadro 18. Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Número total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Ambos grupos de tratamiento A y B.

Total			
	Normal	Hipoglucemia	Total
Plasmática	88%	12%	100%
Predesaruno	98%	2%	100%
Precomida	97%	3%	100%
Precena	94%	6%	100%
Total	95%	5%	100%

Cuadro 19. Determinaciones de glucosa plasmática y capilar en diversos horarios. Porcentaje total de determinaciones normales y con episodios de hipoglucemia. Ambos grupos de tratamiento A y B.

En el cuadro 14 se encuentra representado el número total de determinaciones de niveles de glucemia, tanto plasmática en ayuno como en diversos horarios en los que se presentaron los eventos de hipoglucemia, como fueron predesaruno, precomida y precena. En el grupo de tratamiento A de un total de 35 determinaciones de niveles de glucemia plasmática en ayuno, uno correspondió a un episodio de hipoglucemia, los 34 restantes fueron normales. De un total de 39 determinaciones de glucosa capilar predesaruno, 38 fueron normales y una correspondió a un episodio de hipoglucemia. De un total de 38 determinaciones de glucemia capilar precomida, 37 fueron normales y una correspondió a un episodio de hipoglucemia. De un total de 38 determinaciones de glucemia capilar precena, todas fueron normales sin haberse reportado ningún episodio de hipoglucemia. Finalmente, dentro del grupo de tratamiento A, para un total de 150 determinaciones de glucemia, 147 fueron normales y 3 correspondieron a episodios de hipoglucemia.

No fueron incluidos en estos cuadros las glucemias determinadas en horarios distintos como 22:00 hrs, 24:00 hrs, 02:00 hrs, debido a que en ninguno de estos horarios fueron reportados episodios de hipoglucemia y también porque no a todos los pacientes se les realizaron las determinaciones de glucemia capilar correspondientes a estos horarios.

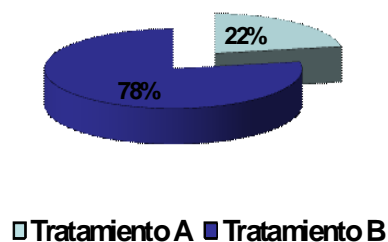
En el cuadro 15 se encuentra contenida la misma información que en el cuadro 14 pero expresada en porcentaje.

En el cuadro 16 se encuentra representado el número total de determinaciones de niveles de glucemia, tanto plasmática en ayuno como en diversos horarios en los que se presentaron los eventos de hipoglucemia, como fueron predesaruno, precomida y precena. En el grupo de tratamiento B de un total de 66 determinaciones de niveles de glucemia plasmática en ayuno, 11 correspondieron a un episodio de hipoglucemia, los 55 restantes fueron normales. De un total de 76 determinaciones de glucosa capilar predesaruno, 75 fueron normales y una correspondió a un episodio de hipoglucemia. De un total de 74 determinaciones de glucemia capilar precomida, 72 fueron normales y dos correspondieron a un episodio de hipoglucemia. De un total de 69 determinaciones de glucemia capilar

precena, 63 fueron normales y 6 correspondieron a un episodio de hipoglucemia. Finalmente, para el grupo de tratamiento B, para un total de 185 determinaciones de glucemia, 265 correspondieron a glucemias normales y 20 a episodios de hipoglucemia.

En el cuadro 17 se encuentra concentrada la misma información que en el cuadro 16 pero expresada en porcentajes.

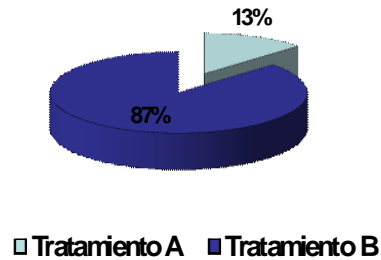
En el cuadro 18 se representa el total de determinaciones de glucemia en diversos horarios para ambos grupos de tratamiento A y B. De un total de 101 determinaciones de glucemia plasmática en ayuno, 89 fueron normales y 12 correspondientes a episodios de hipoglucemia. De un total de 115 determinaciones de glucemia capilar predesayuno, 113 fueron normales y 2 fueron determinaciones de hipoglucemia. De un total de 112 determinaciones de glucemia capilar precomida, 109 fueron normales y 3 de hipoglucemia. De un total de 107 determinaciones de glucemia capilar precena, 101 fueron normales y 6 correspondieron a episodios de hipoglucemia. En total se realizaron por ambos grupos de tratamiento 435 determinaciones de glucemia en los horarios anteriormente mencionados, siendo de éstos 412 normales y 23 correspondieron a episodios de hipoglucemia. En el Cuadro 19 se representa esta información pero expresada en porcentajes.



N=9 pacientes con hipoglucemia

Figura 33. Porcentaje de pacientes con hipoglucemia.

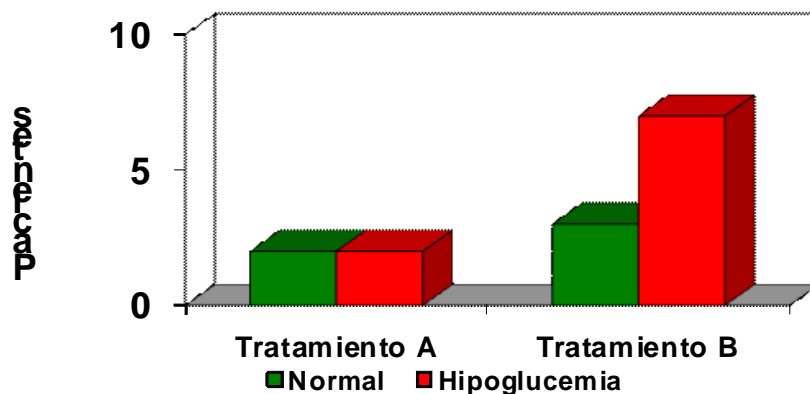
Como se observa de manera gráfica en la figura 13, un total de 9 pacientes de los 14 incluidos presentaron al menos un episodio de hipoglucemia durante su estancia hospitalaria, de los 9 pacientes con hipoglucemia, el 78% se encontraron asignados al grupo de tratamiento B y el 22% asignados al grupo de tratamiento A.



N=23 hipoglucemias

Figura 34. Porcentaje de hipoglucemias registradas por tipo de tratamiento.

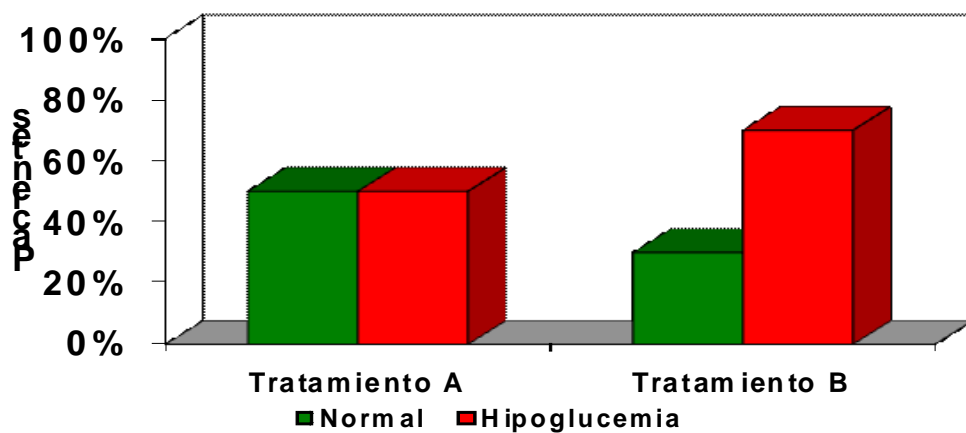
Se registraron un total de 23 episodios de hipoglucemia, de los cuales, como se puede observar de manera gráfica en la figura 14, el 87% correspondió a pacientes que estaban asignados al grupo de tratamiento B y el 13% a pacientes asignados al grupo de tratamiento A.



N Tx A= 4
N Tx B= 10

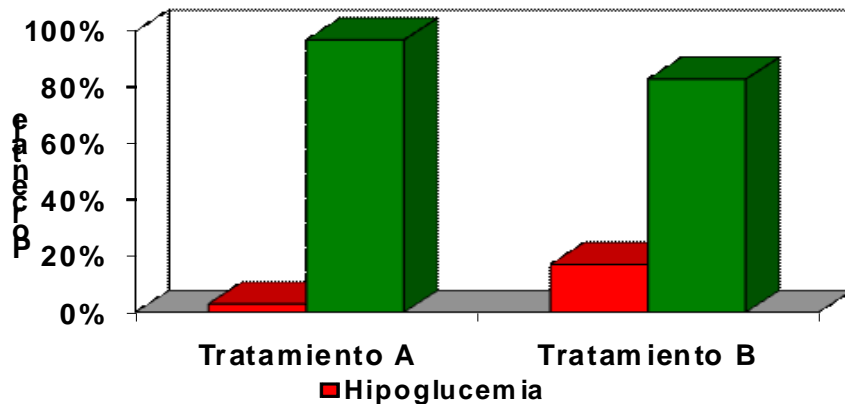
Figura 35. Frecuencia de pacientes con hipoglucemia por tipo de tratamiento.

De los 14 pacientes incluidos, la mayoría de los episodios de hipoglucemia registrados fueron en el grupo de tratamiento B (Figuras 15 y 16), considerando también que la mayor parte de los pacientes correspondían a ese grupo, siendo un total de 10 y en el grupo A solo 4.



N Tx A= 4
N Tx B= 10

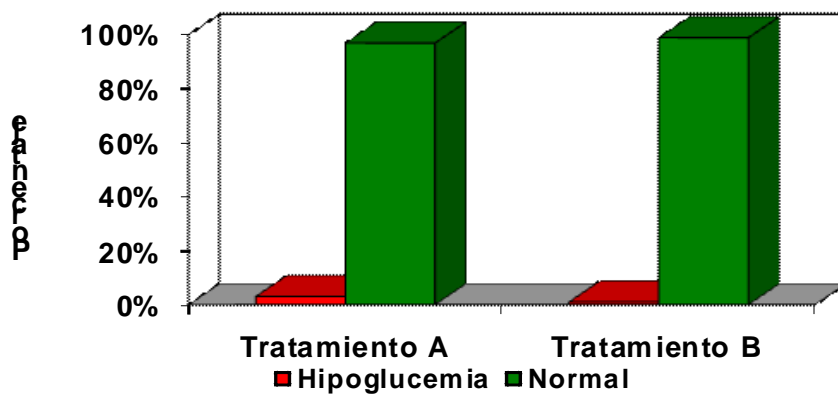
Figura 36. Porcentaje de pacientes con hipoglucemia por tipo de tratamiento.



N Tx A= 35
N Tx B= 66

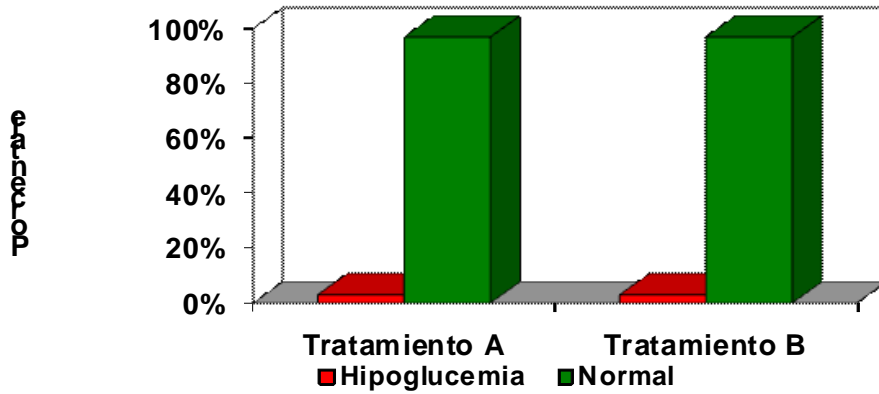
Figura 37. Porcentaje de hipoglucemia en determinaciones de glucemia plasmática en ayuno.

De un total de 101 determinaciones de glucemia plasmática en ayuno, 89 fueron normales y 12 correspondientes a episodios de hipoglucemia (Figura 17). Los episodios de hipoglucemia se presentaron con mayor frecuencia en el grupo de tratamiento B.



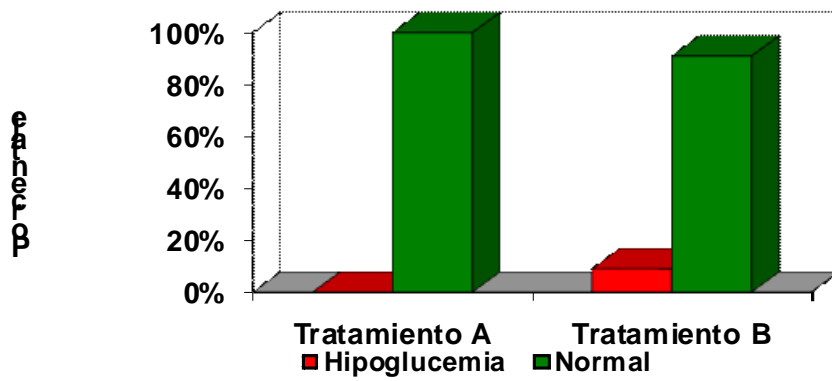
N Tx A= 39
N Tx B= 76

Figura 38. Porcentaje de hipoglucemia en determinaciones de glucemia capilar predesayuno.



N Tx A= 38
 N Tx B= 74

Figura 39. Porcentaje de hipoglucemia en determinaciones de glucemia capilar precomida.



N Tx A= 38
 N Tx B= 69

Figura 40. Porcentaje de hipoglucemia en determinaciones de glucemia capilar precena.

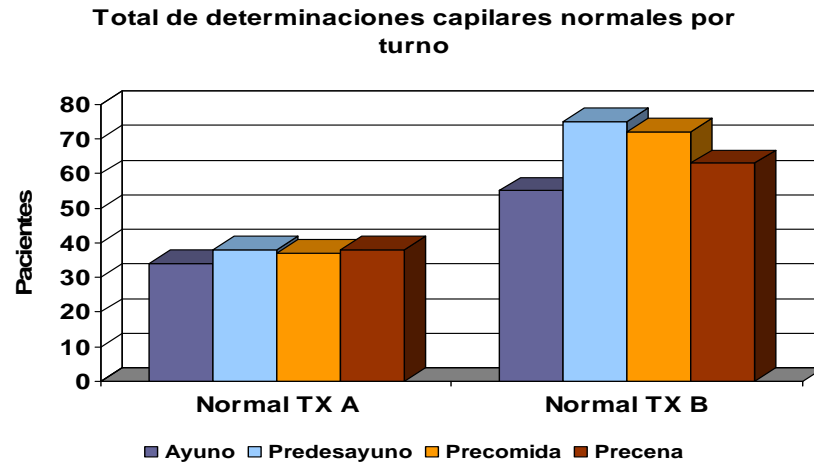


Figura 41. Total de determinaciones capilares normales por turno.

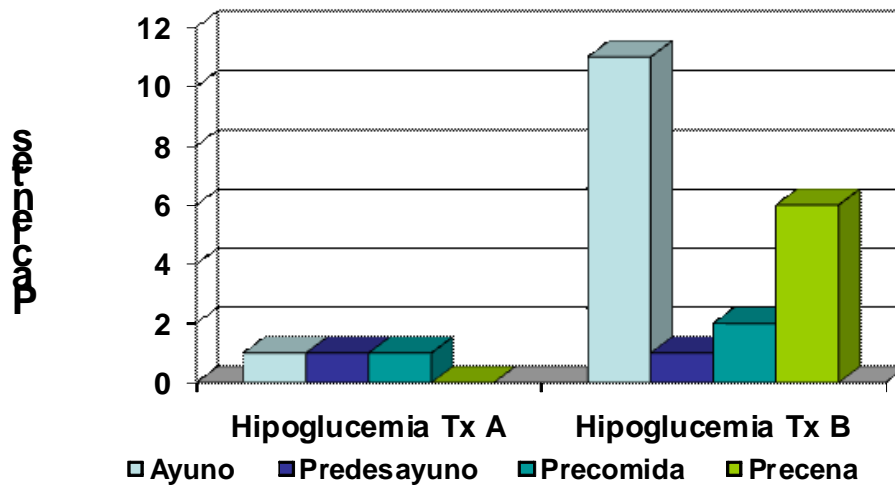


Figura 42. Total de hipoglucemias por turno.

8. DISCUSIÓN

La Diabetes Mellitus es una causa principal de muerte y discapacidad. Incrementa el riesgo de trastornos que predisponen a la hospitalización, incluyendo enfermedad cardiovascular, eventos vasculares cerebrales, nefropatía e infecciones. Diversos estudios clínicos han demostrado la importancia que tiene el control metabólico para mejorar a corto y largo plazo el pronóstico de estos pacientes en relación a la mortalidad y morbilidad intrahospitalaria. Se han desarrollado para tales fines objetivos glucémicos, existen consensos publicados que proveen las recomendaciones de estos objetivos en pacientes hospitalizados. Existen múltiples protocolos con gran experiencia con el empleo de insulina IV, principalmente en pacientes críticos. Hay mucho menos experiencia con protocolos en los que se emplea insulina administrada por vía subcutánea. Desde los años 70 se propuso el esquema deslizante de tratamiento, el cual es utilizado frecuentemente como única herramienta para cubrir las necesidades de insulina, sin embargo resulta ineficiente en el control glucémico debido a niveles inestables e irregulares de insulina, por lo que los niveles de glucosa son aceptados inapropiadamente por arriba de los niveles objetivo. El empleo de esquemas deslizantes es una práctica habitual en los hospitales, entre ellos el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. En la literatura se recomiendan ampliamente otros esquemas de insulina “fisiológicos” en los que se emplea una insulina prandial junto con una basal, los cuales obtienen mejores resultados en relación al control glucémico y se acercan más a los objetivos recomendados.

Actualmente las condiciones de gravedad de los pacientes se han modificado, principalmente las de aquellos con sepsis, falla orgánica múltiple y eventos cardiovasculares, debido a la optimización de los servicios de atención intensiva. En este estudio se propuso comparar el “esquema fisiológico” contra el “deslizante” en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 con enfermedad aguda hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Este reporte consiste en la prueba piloto de acuerdo con el protocolo consignado en apartados previos.

Bajo consentimiento informado de los pacientes, se lograron reclutar 14 pacientes, que fueron asignados posteriormente de manera aleatoria de la siguiente manera: cuatro casos al tratamiento deslizante o tipo A y 10 casos al tratamiento fisiológico o tipo B. Los casos asignados al grupo de tratamiento B en general tuvieron condiciones de mayor gravedad a comparación de los asignados al grupo de tratamiento A, tanto en las condiciones que conllevaron a su hospitalización como en indicadores de gravedad así como en niveles de glucemia.

Con la aplicación de ambos tratamientos se obtuvieron controles glucémicos dentro de los

niveles objetivo establecidos principalmente en glucemia plasmática matutina, glucemia capilar predesayuno y a las 02:00 hrs y 2 horas postprandial. Sin embargo en estas determinaciones ningún tratamiento fue mejor y las diferencias entre ambos no fueron significativas.

En las glucemias capilares precomida y precena se obtuvo un mejor control glucémico con el grupo de tratamiento fisiológico o B a comparación del obtenido mediante el grupo de tratamiento deslizante o A, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, sin embargo, esta información debe ser considerada a reserva por el número de casos, que fue ampliamente menor para el grupo de tratamiento A que para el grupo de tratamiento B, pues como ha sido señalado previamente, este estudio es de carácter preliminar.

En algunas ocasiones durante el estudio la administración de insulina fue inconstante así como las determinaciones de glucemia capilar en algunos horarios a pesar de haber estado indicados en las notas de prescripciones médicas.

En el análisis global de los casos en ambos grupos de tratamiento, la mayoría de los pacientes presentó una o más determinaciones de glucemia por encima de los objetivos. A pesar de que se cuenta con estos niveles objetivo establecidos para el manejo de los pacientes hospitalizados, no se encuentra completamente establecido si estos niveles son del promedio de un día, o del promedio de hospitalización o por cada determinación de glucemia, sin embargo está claramente establecido que en estos pacientes hospitalizados con descontrol metabólico es de mayor beneficio en relación a la disminución de complicaciones y mortalidad el evitar picos.

Los pacientes asignados al esquema fisiológico o grupo de tratamiento B recibieron mayor dosis de insulina, pues es importante considerar también que por estar establecido en el protocolo de estudio, solo los casos del tratamiento tipo B o fisiológico recibieron dosis de insulina NPH basal. Existió claramente un problema en la eficacia para la administración de la insulina, principalmente para los pacientes asignados al grupo de tratamiento B, pues el personal de enfermería no se encuentra familiarizado ni capacitado para la administración de dicho esquema de tratamiento, por lo que se observaron varias y diversas deficiencias en las actividades establecidas en el protocolo, tales como la administración de insulina, la determinación de glucemia capilar en diversos horarios, principalmente a las 02:00 hrs y a las 2 horas postprandial, a pesar de haber estado claramente indicado en las hojas de prescripciones médicas y haberse solicitado la cooperación del personal médico y de enfermería para la realización de estas actividades diversas. Estas deficiencias se

observaron también, aunque con menor frecuencia para las actividades establecidas para los pacientes del grupo de tratamiento A a pesar de ser una práctica común en este hospital.

Diversos factores influyen de manera considerable en el hecho de que no se haya encontrado una diferencia significativa en el control metabólico entre ambos grupos de tratamiento, uno de los principales factores ya anteriormente mencionado fue la falta de eficacia para el seguimiento de las actividades establecidas, predominantemente para los pacientes asignados al grupo de tratamiento fisiológico o B, por falta de conocimiento y experiencia acerca de estos esquemas, no solo por parte del personal de enfermería si no también por falta de conocimiento y familiarización con los mismos por parte del personal médico. Otro de los factores que influye para esos efectos de manera considerable es el número reducido de casos, el hecho de que no se ha captado aún el tamaño de muestra necesario para plantear conclusiones sólidas, así como la diferencia que existe entre el número de pacientes asignados aunque de manera aleatoria al esquema de tratamiento B y el número de pacientes asignados al tratamiento A que es considerablemente menor.

En relación a la última parte del análisis de los resultados, los eventos de hipoglucemia fueron presentados con mayor frecuencia en pacientes asignados al esquema de tratamiento fisiológico o tipo B, como era de esperarse debido al control más estricto de la glucemia que plantea este esquema de tratamiento. Se reportaron en total 23 hipoglucemias, 9 pacientes fueron los que la presentaron al menos una vez, en algunos casos se observaron pacientes con más de un episodio de hipoglucemia al día. Únicamente un paciente presentó un episodio de hipoglucemia severa con determinación de glucemia capilar menor a 40 mg/dl, quien presentó síntomas de neuroglucopenia caracterizados por somnolencia, sin embargo no presentó secuelas ni complicaciones. El resto de los episodios de hipoglucemia cursaron en su mayoría asintomáticos y los que presentaron síntomas fueron descritos como mareo y diaforesis. No se reportaron complicaciones como convulsiones, coma, secuelas neurológicas o muerte. Todos los eventos de hipoglucemia fueron resueltos con la administración de glucosa vía oral y con resolución del evento sin necesidad de manejo posterior. No se reportaron ni complicaciones ni secuelas a este respecto. Cabe mencionar la importancia que también tiene la falta de capacitación del personal de enfermería ante la presencia de eventos de hipoglucemia, debido a que en ocasiones no eran reportadas a los médicos encargados, así como la falta de capacidad de resolver el evento a pesar de haber estado indicado qué hacer en caso de hipoglucemia con glucemia capilar menor a 70 mg/dl con o sin síntomas y en diversos casos como paciente con tolerancia a vía oral o sin ella y en pacientes con pérdida del estado de alerta o sin ella. Aunque algunos eventos de hipoglucemia estuvieron relacionados con intolerancia a la vía

oral de algunos pacientes, otros tuvieron relación con una inadecuada administración de la insulina por parte del personal de enfermería, debido a falta de apego a las indicaciones médicas.

9. CONCLUSIONES.

Debido a múltiples razones, no sea logrado cubrir el tamaño de la muestra, por lo que este estudio es de carácter preliminar por el número reducido de casos. Aunado a esto, la necesidad de realizar ajustes en el manejo cotidiano y la capacitación del personal médico y de enfermería para este tipo de esquemas en los pacientes hospitalizados, que intervinieron en que los tratamientos fueran aplicados de manera ineficiente, no se obtuvieron resultados contundentes y sólidos que apoyen el mayor beneficio en el control metabólico del esquema de tratamiento B sobre el esquema de tratamiento A.

Sin embargo se obtuvo mejoría en control glucémico en general para los pacientes asignados al tratamiento B con respecto al tratamiento A, debido a que se acercaron más los niveles de glucemia a los establecidos como objetivo con dicho esquema. Aunque no se demostró que un tratamiento es mejor que el otro, hubo una tendencia que sugiere que el esquema de tratamiento B o fisiológico es superior con respecto al esquema de tratamiento deslizante o tipo A en cuanto al control metabólico de los pacientes. Los días de estancia hospitalaria fueron menos en promedio para los pacientes asignados al tratamiento tipo B que para los asignados al tratamiento tipo A, sin embargo la diferencia no fue significativa además de que deben ser tomados en cuenta diversos factores como la causa de hospitalización o el diagnóstico al ingreso, el número de casos para el tratamiento A que fue menor que los asignados al tratamiento B, aunque los pacientes dentro de este grupo tuvieron en general condiciones de mayor gravedad con respecto a los del otro grupo.

Se encuentra bien establecido en la literatura el beneficio que se obtiene en relación a la morbi/mortalidad de los pacientes con Diabetes Mellitus hospitalizados con mejor control metabólico obtenido a través de los tratamientos propuestos recientemente a diferencia de los resultados obtenidos con el empleo de esquemas de tratamiento ya obsoletos y con pobre eficacia, por lo que es necesario abandonar estos últimos y enfocarse en la capacitación del personal médico y de enfermería que permita la adecuada aplicación de estos esquemas de tratamiento así como la resolución de las complicaciones que en ocasiones conlleva como lo es el mayor riesgo de presentar hipoglucemia debido al control estricto de la glucemia.

Es necesario continuar este protocolo de estudio con la finalidad de ampliar el tamaño de la muestra y cubrirla, así como capacitar previamente a todo el personal médico y paramédico para la administración de estos esquemas de tratamiento, y así lograr obtener resultados sólidos que permitan demostrar su beneficio con el objetivo de abandonar tratamientos que si bien son de uso habitual, quedan muy lejos de beneficiar el control glucémico y por tanto el pronóstico de los pacientes diabéticos hospitalizados.

10. PERSPECTIVAS.

Aunque la mayoría de los estudios sugieren que la reducción del nivel de glucosa en pacientes críticamente enfermos mejora su pronóstico, el objetivo preciso, el modo óptimo de administración de insulina, y el tipo de pacientes que se benefician más (y como identificarlos) permanece desconocido. Por esto es que los datos en relación al control estricto glucémico en pacientes hospitalizados continúa limitado.

No está claro que los beneficios del control intensivo con insulina demostrado en estudios de pacientes hospitalizados en UCI puedan extenderse a pacientes no críticamente enfermos. Los pisos de hospitalización son menos seguros que las UCI y tienen mayor deficiencia de recursos para un monitoreo intensivo. El balance entre el potencial benéfico y los riesgos (hipoglucemia en particular) deben ser cuidadosamente valorados. Los pacientes con alteración del estado mental y capacidad disminuida para percibir o responder a los niveles bajos de glucosa son un grupo especial de preocupación [27].

La emergencia de la hiperglucemia hospitalaria así como la importancia de su manejo en pacientes hospitalizados especialmente en la enfermedad crítica posee muchos retos significativos en las áreas de investigación, farmacología, ajuste y mejora en los sistemas de salud y en los proveedores de educación médica.

La evidencia hasta ahora de que el manejo intensivo de la glucemia, se ha desarrollado en base a un pequeño número de estudios intervencionales en pacientes críticamente enfermos en unidades de cuidados intensivos quirúrgicas y en IAM. Adicionalmente, se necesitan estudios grandes intervencionales, prospectivos y controlados, especialmente en pacientes con enfermedad aguda médica (no quirúrgica) para establecer firmemente la importancia de la labor del tratamiento intensivo estricto del control de la glucosa para establecer un manejo estándar en los pacientes hospitalizados. Estos estudios podrían aclarar si la enfermedad crítica puede beneficiarse de este manejo.

El impacto del control glucémico en el pronóstico clínico en pacientes con enfermedad aguda menos severa que son ingresados en los pisos de hospitalización médica y quirúrgica no se ha analizado en estudios prospectivos intervencionales ya que puede presentar dificultades logísticas significativas en su implementación [24].

Es importante además definir científicamente el umbral de glucosa que tiene que ver con el pronóstico clínico. Lejos de ello, estos umbrales son seleccionados en varios estudios de una manera relativamente arbitraria.

Cada institución requiere individualización de sus protocolos incluso aunque los objetivos metabólicos sean idénticos. Debido a que la recompensa en nuestros pacientes puede ser significativa, es necesario mejorar los sistemas donde trabajamos. Los médicos de manera individual con vasta experiencia en el manejo de pacientes con Diabetes Mellitus no pueden alcanzar el éxito del cuidado de los pacientes a menos de que los sistemas hospitalarios sean eficientes y efectivos para facilitar el manejo de las necesidades metabólicas en su población [21].

Se recomienda que el personal de cada disciplina: endocrinólogos, cardiólogos, anesthesiólogos, cirujanos, enfermeras, conozcan las guías específicas del hospital en el manejo del control glucémico [21].

Se espera investigación adicional del pronóstico con estudios controlados cuidadosos que confirmen el valor de estas recomendaciones a diferentes niveles del control glucémico [21].

11. BIBLIOGRAFÍA.

- [1] O'Brien JM, Jr., Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *The American journal of medicine*. 2007 Dec;120(12):1012-22.
- [2] Maynard SJ, Scott GO, Riddell JW, Adgey AA. Management of acute coronary syndromes. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000 Jul 22;321(7255):220-3.
- [3] Boden WE, Hoekstra J, Miller CD. ST-elevation myocardial infarction: the role of adjunctive antiplatelet therapy. *The American journal of emergency medicine*. 2008 Feb;26(2):212-20.
- [4] Ayala TH, Schulman SP. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiology clinics*. 2006 Feb;24(1):19-35.
- [5] Lutfiyya MN, Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *American family physician*. 2006 Feb 1;73(3):442-50.
- [6] Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*. 1976;54(5):541-53.
- [7] Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care*. 2004 Feb;27(2):553-91.
- [8] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985 Oct;13(10):818-29.
- [9] Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988 Dec;19(12):1497-500.
- [10] Heegaard W, Biros M. Traumatic brain injury. *Emergency medicine clinics of North America*. 2007 Aug;25(3):655-78, viii.
- [11] K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
- [12] Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus
AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Diabetes care*. 2007;30(1).
- [13] Allgot B, Gan D, King H, Lefèbvre P, Mbanya J, Silink M, et al. Diabetes Atlas. In: IDF, ed. *La carga mundial de la Diabetes 2003*.
- [14] Docteur E. US Health System Performance in an International Context. 2003 [cited; Available from:
- [15] Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2006.
- [16] Velazquez-Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelin Hernandez G, Sanchez-Castillo C, Attie F, et al. [Prevalence and interrelations of noncommunicable chronic diseases and cardiovascular risk factors in Mexico. Final outcomes from the National Health Survey 2000]. *Archivos de cardiología de Mexico*. 2003 Jan-Mar;73(1):62-77.
- [17] Olaiz-Fernández G, Rojas R, Aguilar-Salinas C, Rauda J, Villalpando S. Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Pública Mex* 2007;49 (suppl 3):S331-S7.
- [18] Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Resultados por entidad federativa DFC, México: Instituto Nacional de Salud Pública-Secretaría de Salud. . 2007.
- [19] SINAIS. Mortalidad. 2006 [cited; Available from: www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/mortalidad/mortalidad.htm
- [20] SINAIS. Egresos hospitalarios. 2006 [cited; Available from: <http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/egresoshospitalarios/>
- [21] Moghissi ES, Hirsch IB. Hospital management of diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2005 Mar;34(1):99-116.
- [22] Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes care*. 2006 Jan;29 Suppl 1:S4-42.

- [23] Vasa F. Systematic strategies for improved outcomes for the hyperglycemic hospitalized patient with diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2005 Aug 22;96(4A):41E-6E.
- [24] John R, Fogelfeld L. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Dis Mon*. 2004 Aug;50(8):438-79.
- [25] American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract*. 2006 Jul-Aug;12(4):458-68.
- [26] Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr., Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004 Jan-Feb;10(1):77-82.
- [27] Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 2;355(18):1903-11.
- [28] Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S12-54.
- [29] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England journal of medicine*. 2006 Feb 2;354(5):449-61.
- [30] Hirsch IB. Insulin analogues. *The New England journal of medicine*. 2005 Jan 13;352(2):174-83.
- [31] Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006 Dec;35(4):753-66, viii-ix.
- [32] Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. *Critical care medicine*. 2004 Apr;32(4 Suppl):S116-25.
- [33] Glistler BC, Vigersky RA. Perioperative management of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2003 Jun;32(2):411-36.
- [34] van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
- [35] Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997 May 24;314(7093):1512-5.
- [36] Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Feb 24;109(7):849-54.
- [37] Malmberg K, Ryde'n L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal* 2005;26:650-61.
- [38] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001 Oct;32(10):2426-32.
- [39] Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, Tonnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *Journal of leukocyte biology*. 2004 Mar;75(3):413-21.
- [40] Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*. 2006 Nov;55(11):3151-9.
- [41] Membreño J, Zonana A. Hospitalización de pacientes con diabetes mellitus. Causas, complicaciones y mortalidad. *Rev Med IMSS*. 2005;43 (2):97-101SS.
- [42] SAS Institute I. *JMP Statistics and Graphics Guide*. Version 7.0 In; 2006.
- [43] The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
- [44] Drucker D. Management of Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:3.

12. ANEXOS

12.1 Consentimiento informado

Secretaría de Salud. Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con la Ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPÍTULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

- I. Se me ha explicado que al presentar una enfermedad como infarto del corazón, falla del corazón, embolia (coágulo en el cerebro) o algún tipo de infección, se pueden descontrolar los niveles de azúcar en la sangre en una persona que tiene Diabetes (azúcar alta en sangre) y que esto conlleva a un mayor riesgo de otras complicaciones y de muerte. Se me propone participar en el proyecto “Comparación de dos tratamientos para el control estricto de la glucemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 hospitalizados por enfermedad aguda” para estudiar un esquema de tratamiento con insulina para lograr tener un mejor control del azúcar en comparación con el utilizado habitualmente en el hospital.
- II. El tratamiento a investigar consiste en aplicar insulina vía subcutánea (inyección por debajo de la piel) hasta 6 veces al día con el fin de lograr un mejor control de los niveles de azúcar en sangre para poder prevenir complicaciones como son infecciones, falla del riñón, etc; o muerte y puede disminuir los días de estancia en el hospital. Antes de la aplicación de insulina se medirá el nivel de azúcar en sangre tomada a través de una gota de sangre obtenida por punción (piquete) en un dedo de la mano. El resto de los procedimientos (tomas de muestra desangre, etc.) serán los mismos que se utilizan en el hospital para pacientes que tienen la misma enfermedad.
- III. Se me ha explicado que el riesgo del mejor control de los niveles de azúcar son la posibilidad de presentar hipoglucemia (que llegue el azúcar por debajo de lo normal) pudiendo presentar sudoración, palpitaciones, nerviosismo, hambre o incluso pérdida de la conciencia, coma, convulsiones o muerte. Se me ha explicado que en caso de presentar dicha baja en el nivel de azúcar el médico encargado será notificado para que se me administre azúcar ya sea de forma oral o por la vena.
- IV. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar el mejor tratamiento de la enfermedad en mi caso y en otros pacientes similares para disminuir las complicaciones como infecciones y muerte.
- V. Se me explicó que dependiendo de un sorteo puedo participar en un grupo que reciba el tratamiento “deslizante” o a un grupo que reciba el tratamiento “fisiológico”, siendo los dos tratamientos adecuados para el control del azúcar, sin que esto afecte necesariamente el curso de mi enfermedad.
- VI. Se me ha explicado que puedo preguntar hasta mi complacencia todas las dudas que tenga en relación con el estudio y mi participación en él.
- VII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte el trato o mi atención por parte de los médicos del hospital.
- VIII. Autorizo a los encargados del estudio la publicación de los resultados de mi estudio, siempre y cuando en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará mi nombre ni se revelará mi identidad.

- IX. Se me ha explicado que en caso de que presente algún malestar debido al tratamiento o algún efecto no deseado, se me brindará la oportunidad de cambiar a otro tratamiento o en su caso podré abandonar el estudio en el momento que lo solicite.
- X. Se me ha explicado que la insulina que se utilice en la investigación será proporcionada durante la hospitalización. Así como se me ha explicado que si presentara alguna complicación por el tratamiento seré atendido en este hospital y que puedo acudir en cualquier momento para recibir atención por los efectos que el tratamiento me pueda causar al egreso y que el hospital no es responsable de una recaída de mi enfermedad al ser dado de alta.
- XI. Se me ha explicado que los estudios de laboratorio y de gabinete (radiografías, etc.) que se practicarán durante mi hospitalización serán los que se realizan habitualmente en pacientes que presentan una enfermedad similar a la que padezco y son los mismos que se realizarían a mi caso a pesar de que no participara en el estudio por lo que no afectará los costos de mi hospitalización y estos gastos serán cubiertos por mi o por mis familiares.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado: "Comparación de dos tratamientos para el control estricto de la glucemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 hospitalizados por enfermedad aguda".

Nombre y firma del paciente o responsable legal

Nombre y firma del testigo 1

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Nombre y firma del testigo 2

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Alfonso Galván Montaña, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (0155) 5666-6021

12.2 HOJA DE INGRESO ANEXO 1						
RESIDENTE ENCARGADO:						
Paciente	Nombre					
Fecha ingreso	dd/mm/aaaa					
Sexo	F/M					
edad	años					
IMC (p/t2)						
Kg/m2						
Tabaquismo	SI/NO					
Motivo ingreso						
categoria dx	1. Respiratoria					
	2. Sepsis					
	3. CV					
	4. Neurológica					
	5. Renal					
	6. Metabólica					
	7. Otras					
Ins. Renal	SI/NO					
historia DM	SI/NO					
Tx	1. Insulina					
	2. Dieta					
	3. A. oral					
Años de Dx						
APACHE II	1. <17					
	2. 17-22					
	3. 23-29					
	4. > 29					
glc sanguínea	mg/dl					
Hb A1c	%					
Cr plasmática	mg/dl					
BUN	mg/dl					
ALT	UI/L					
AST	UI/L					
albúmina	g/dl					
Ferritina						
PCR						
VSG						
HDL						
LDL						
TGD						
COL TOT						
Ac. Úrico						
Cortisol						
GH						
Insulina						
Dep. Cr Ur.						
Proteinuria O24						
Albúmina O24hr						
lactato						

12.3 HOJA DIARIA DE GLUCEMIAS CAPILARES PACIENTE CON DIETA ANEXO 2						
NOMBRE DEL PACIENTE:						
REGISTRO Y NÚMERO DE CAMA:						
TIPO DE TRATAMIENTO:						
RESIDENTE ENCARGADO:						
Fecha						
GLUCEMIA PLASMÁTICA						
PREDESAYUNO						
PRECOMIDA						
PRECENA						
02:00 a.m.						
Postprandial						
OTROS						
HIPOGLUCEMIAS/número						
HIPOGLUCEMIA/hora						
SINTOMAS	SI/NO					
Descripción síntomas						
Tratamiento	SI/NO					
Descripción tratamiento						
Glucemia de control posttx						
Insulina predesayuno						
Insulina precomida						
Insulina precena						
Total de insulina/día						
Insulina basal						
Insulina basal/día						
Ajuste de insulina	SI/NO					
Cambio en la insulina	numérico					
AMV						
AMV (días)						

12.4 HOJA DIARIA DE GLUCEMIAS PACIENTE EN AYUNO ANEXO 3						
NOMBRE DEL PACIENTE:						
REGISTRO Y NÚMERO DE CAMA:						
TIPO DE TRATAMIENTO:						
RESIDENTE ENCARGADO:						
Fecha						
GLUCEMIA PLASMÁTICA						
DxTx 1						
DxTx 2						
DxTx 3						
DxTx 4						
DxTx 5						
DxTx 6						
02:00 a.m.						
OTROS						
HIPOGLUCEMIA						
SINTOMAS SI/NO						
Descripción síntomas						
Tratamiento SI/NO						
Descripción tratamiento						
Glucemia de control posttx						
Insulina predtx1						
Insulina predtx2						
Insulina preDxTx3						
Insulina Predtxx 4						
Insulina preDxtx5						
Insulina predxTx6						
Total de insulina/día						
Insulina basal						
Insulina basal/día						
Ajuste de insulina						
Cambio en la insulina						
AMV						
AMV (días)						

12.5 PACIENTE CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: SICA O ICC ANEXO 4						
Nombre paciente						
Cama y registro						
Residente encargado						
Fecha						
Enfermedad previa						
1. IAM						
2. Angina						
3. HAS						
4. ICC						
Tx previo						
Tabaquismo						
Historia previa de DM						
Años de dx DM						
Tipo de DM						
Categoría diagnóstica						
1. IAM STEMI						
2. IAM NSTEMI						
3. IC aguda						
4. IC crónica agudizada						
KK						
Trombolisis SI/NO						
criterios de reperfusión						
HBPM						
betabloqueador						
ASA						
Ca antagonista						
ARA						
IECA						
Clopidogrel						
Pravastatina						
Nitratos						
Digoxina						
Apoyo aminérgico						
Diurético						
AMV SI/NO						
AMV DÍAS						

12.6 PACIENTE CON EVC ANEXO 5						
Nombre paciente						
Cama y registro						
Residente encargado						
Fecha						
Tipo						
1. Isquémico						
2. Hemorrágico						
3. Trans. hemorrágica						
Localización						
Glasgow ingreso						
Glasgow egreso						
Rankin ingreso						
Rankin egreso						
Enfermedad previa						
1. EVC previo						
2. HAS						
3. Dislipidemia						
Tabaquismo						
ASA						
Pravastatina						
Enoxaparina						
Antihipertensivo (tipo)						
Gastrostomía						
AMV						
AMV (días)						
Traqueostomía						

12.7 HOJA DE PACIENTE CON SEPSIS ANEXO 6						
Nombre paciente						
Cama y registro						
Residente encargado						
Fecha						
Tipo infección						
1. Neumonía						
2. IVU						
3. Tejidos blandos						
4. Absceso hepático						
5. Otros						
LEUCOS						
NEUTROS						
LINFOS						
BANDAS						
PLQ						
HB						
TTP						
TP						
INR						
Antibiótico SI/NO						
Antibiótico (cuál)						
# de días						
Inf. nosocomial						
CULTIVO						
SENSIBILIDAD						
ANTIBIÓTICO						
Aminas (tipo)						
Traqueostomía						
Choque séptico						
AMV SI/NO						
AMV días						

12.8 HOJA DEL PACIENTE CON COMPLICACIONES ANEXO 7						
Nombre paciente:						
Cama y registro:						
Residente encargado:						
Fecha						
complicaciones tipo						
AMV SI/NO						
AMV (DÍAS)						
Hemodiálisis SI/NO						
Hemodiálisis (días)						
D. peritoneal SI/NO						
D. peritoneal (días)						
Inf. Nosocomial						
Aminas SI/NO						
Aminas (días)						
Aminas (tipo)						
Antibióticos SI/NO						
Antibióticos (días)						
Antibiótico (tipo)						
Transfusiones						
# transfusiones/día						
Ingreso a UTI						
Otras complicaciones						

12.9 HOJA DE MORTALIDAD ANEXO 8						
Residente encargado:						
Nombre paciente						
Registro						
Cama						
Fecha ingreso:						
Fecha defunción						
días estancia hospitalaria						
Causa de muerte						
1. FOM						
2. Falla respiratoria						
3. Choque séptico						
4. Colapso CV						
5. Neurol+ogica						
6. Renal						
7. Metabólico						
Causa ECV						
1.Reinfarto						
2. Muerte súbita						
3. ICC						
4. Otro						
AMV SI/NO						
Ingreso a UTI						
Aminas						
Aminas (tiempo)						
Aminas (tipo)						
Antibióticos						
Autopsia						
APACHE II ingreso						
APACHE II egreso						
Historia de DM						
años de dx DM						

12.10 HOJA DE EGRESO ANEXO 9						
Residente encargado:						
Nombre paciente						
Fecha egreso						
Estancia hospitalaria (días)						
Sexo						
edad						
IMC (p/t2)						
categoría diagnóstica						
historia de DM						
glucosa sanguínea						
Hb glicosilada						
Cr plasmática						
BUN						
PCR						
VSG						
HDL						
LDL						
TGD						
COL TOT						
Ac. Úrico						
Cortisol						
GH						
Dep. Cr Ur.						
Proteinuria O24hrs						
Albúmina O24hr						
Tratamiento egreso						

12.11 HOJA DE SEGUIMIENTO ANEXO 10			
Nombre paciente			
Registro y cama:			
Residente encargado:			
SEGUIMIENTO 1 MES		SEGUIMIENTO 3 MESES	
Fecha:		Fecha	
Sexo		Sexo	
edad		edad	
IMC (p/t2)		IMC (p/t2)	
categoría dx		categoría dx	
historia de DM		historia de DM	
Dx DM (años)		Dx DM (años)	
glucosa sanguínea		glucosa sanguínea	
Hb glicosilada		Hb glicosilada	
curva de tolerancia		curva de tolerancia	
Cr plasmática		Cr plasmática	
BUN		BUN	
HDL		HDL	
LDL		LDL	
TGD		TGD	
COL TOT		COL TOT	
Ac. Úrico		Ac. Úrico	
Cortisol		Cortisol	
GH		GH	
Dep. Cr Ur.		Dep. Cr Ur.	
Proteinuria O24hrs		Proteinuria O24hrs	
Albúmina O24hr		Albúmina O24hr	
Tratamiento actual		Tratamiento actual	
muerte		muerte	
Causa		Causa	
Complicaciones		Complicaciones	
reingreso		reingreso	
Motivo		Motivo	
Insulina basal		Insulina basal	
Apego al tx		Apego al tx	

12.12 TABLAS ALEATORIAS PARA ASIGNACIÓN DE PACIENTES ANEXO 11

			Paciente	Grupo DM	u
Paciente	Grupo DM	u	31	B	0.1733084
1	B	0.467254	32	B	0.4474083
2	B	0.1484175	33	B	0.479779
3	B	0.2547336	34	B	0.3813355
4	A	0.8575972	35	B	0.222603
5	B	0.3949867	36	A	0.936392
6	B	0.0463289	37	B	0.1992798
7	B	0.4342488	38	B	0.3359362
8	A	0.5370438	39	B	0.4016038
9	B	0.1367359	40	A	0.8138389
10	A	0.5996817	41	A	0.5002832
11	B	0.1248392	42	A	0.514192
12	A	0.9401191	43	A	0.7068513
13	B	0.3141874	44	A	0.6199871
14	B	0.0005042	45	B	0.0938486
15	B	0.3630332	46	A	0.5371924
16	B	0.3161352	47	A	0.5607651
17	A	0.6899846	48	B	0.4768809
18	B	0.1114291	49	A	0.9666002
19	B	0.0480277	50	B	0.2422182
20	B	0.3015275	51	B	0.2439106
21	A	0.6322438	52	B	0.449988
22	B	0.0404987	53	A	0.9239806
23	A	0.7917567	54	A	0.8853083
24	B	0.2619207	55	A	0.685534
25	B	0.0077191	56	A	0.556354
26	B	0.4154846	57	A	0.7059322
27	A	0.9270096	58	B	0.2154936
28	A	0.8092298	59	A	0.7267778
29	A	0.7227278	60	B	0.0322796
30	A	0.7784465			

A mi familia, nunca terminaré de dar las gracias por estar rodeada de tanto apoyo, tanto amor.

Papá, ni siquiera tengo palabras, no serían suficientes, mi mejor amigo, mi apoyo. Tú estabas junto a mí cuando me dieron el resultado del ENARM, qué increíble cómo pasa el tiempo, ya terminé la especialidad. Es solo un paso más de los tantos que quiero dar y te lo dedico a tí. No tengo manera de agradecerte todo, siempre has estado ahí y siempre te voy a necesitar junto a mí y tengo la certeza de que siempre ahí estarás. Te amo papá.

Mamá junto con mi papá, personas a quienes admiro mucho. Tampoco tengo palabras. Gracias por esas navidades y festejos de año nuevo en los que tuve guardia y no permitieron que la pasara sin ustedes. Esto también es para tí. Te amo mamá.

Paola aunque no tengas ni idea de lo que te estoy hablando o de lo que estoy haciendo, por la lección que me enseñas cada día.

Abuelito, sé cómo te hubiera encantado ver esto, sé que aquí estás. Te extraño mucho y siempre siempre te tengo presente y te recuerdo con ese infinito cariño que tú y yo conocemos perfectamente bien. También esto es para tí.

Sergio por tu infinito apoyo desde siempre. Eres mi hermano y sé que esto te da tanto gusto como a mí.

Fer, hey chiquibaby! Mi investigadora asociada favorita, guapa me encantó cómo quedó el abstract, muchas gracias! Es un placer trabajar contigo, te admiro mucho. Sos mi amor, mi cómplice y todo. Por tu apoyo, tu sonrisa, ese lenguaje que va más allá de las palabras, las parestesías, por cada instante mágico y hacer la diferencia en mis días, you know you shine my mornings, gracias!. Te amo. Para tí one thousand kisses!

Al Gea, que me abrió sus puertas y me albergó durante todos estos años y se convirtió en mi segunda casa. Excelente hospital. Si tuviera que repetir el internado o la especialidad sin duda sería ahí...regresaré.

A los pacientes, qué infinita nobleza y paciencia tienen. Que nos enseñan tanto y cada caso representa un reto diferente, y nos hacen crecer profesional y personalmente.

Dr. Maya es un genio y el mejor internista que conozco.

Dr. Víctor García mil gracias por el análisis estadístico, no sé qué hubiera hecho sin su ayuda y orientación! Odio la estadística porque no sé hacerla.

Dr. Torres, tengo una palabra para usted: fufurufu! De las personas más valiosas de este servicio.

Dr. Fuentes gran médico, gran amigo.

Palomo, mi compa desde el internado, más que un gran residente, un gran amigo.

Meche, puedes? O me enguanto?! Gracias por todo chiquis, te quiero mucho.

Daniel, tienes una forma muy extraña de estimular a la gente que piensas que es buena y tiene potencial, pero finalmente lo entendí y te estoy muy agradecida.

Angie Mandujano, por invitarme a participar y ahora a conducir este maravilloso proyecto. Qué paciencia me tienes, y qué gran apoyo has sido siempre. Gracias por todas tus clases, comentarios, jalones de oreja, bromas pesadas, muuuuy pesadas (definitivamente la del sweater fue la peor), procedimientos, chistes, confianza, tu amistad no tiene adjetivos Mandus. A ti te debo un 80% de mi formación como residente, eres un excelente médico a quien admiro mucho, magnífica persona y gran amiga, te quiero mucho Mandujas!

Chíítítito, no sabes cómo te he extrañado estos dos años que me abandonaste ahí. Te quiero mucho mucho, sabes que todo va a salir bien y ahí estaré contigo. De los mejores momentos de la residencia tuve la fortuna de compartirlos contigo. Gracias Grinch!

Deni (Miyagui, Pechuguín, Truchín), hey no te quedes ahí parada! Por enseñarme la filosofía canina, la tolteca, y el valor que tiene cada momento que conforma la vida. Eres una gran amiga y una de mis personas favoritas. Es impresionante cómo uno puede encontrarse gente tan maravillosa en la vida, no salgas de la mía de acuerdo? Te quiero truch.

A mis compañeros de generación que aunque pudiera pensar que no, siempre hay algo bueno que uno puede llevarse de la gente, me ayudaron a practicar siempre, miles de veces la paciencia, la tolerancia, la prudencia.

A la Medicina Interna que se convirtió en una de mis pasiones.

“Podemos creer que todo lo que la vida nos ofrecerá mañana es repetir lo que hicimos ayer y hoy. Pero, si prestamos atención, percibiremos que ningún día es igual a otro. Cada mañana trae una bendición escondida; una bendición que solo sirve para este día y que no puede guardarse o desaprovecharse. Si no usamos este milagro hoy, se perderá. Este milagro está en los detalles de lo cotidiano, es preciso vivir cada minuto porque ahí encontramos la salida de nuestras confusiones, la alegría de nuestros buenos momentos, la pista correcta para la decisión que ha de ser tomada. No podemos dejar nunca que cada día parezca igual al anterior porque todos los días son diferentes. Presta atención a todos los momentos, porque la oportunidad, el instante mágico, está a nuestro alcance.”

“When you want something, all the universe conspires in helping you to achieve it”
-Paulo Coelho