



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA  
DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO  
HOSPITAL GENERAL ACAPULCO**

**TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA  
DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA**

**“MANEJO DE LA HIPERGLICEMIA DE PACIENTES EN ESTADO  
CRÍTICO MEDIANTE EL PROTOCOLO DE YALE VS CRITERIO  
MÉDICO”**

**PRESENTA: DR JOSUÉ LUIS MEDINA ESTRADA**

**ASESORES CONCEPTUAL  
Dr. Juan Alberto Suastegui Guinto  
ASESOR METODOLOGICO  
Dr. José Legorreta Soberanis**

*ACAPULCO, GUERRERO.  
JUNIO 2013*



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.

“MANEJO DE LA HIPERGLICEMIA DE PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO  
MEDIANTE EL PROTOCOLO DE YALE VS CRITERIO MÉDICO”  
*ACAPULCO 2013*

---

DR. LAZARO MAZON ALONSO  
SECRETARIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

---

DR. JUAN ANTONIO GUEVARA NIEBLA  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN DE LA SECRETARIA DE  
SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

---

DR. RICARDO GARIN ALVARADO  
DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

“MANEJO DE LA HIPERGLICEMIA DE PACIENTES EN ESTADO CRÍTICO  
MEDIANTE EL PROTOCOLO DE YALE VS CRITERIO MÉDICO”  
*ACAPULCO 2013*

---

DRA. MARA IVETH BAZAN GUTIERREZ  
JEFA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN  
HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

---

DR. NORBERTO MATADAMAS  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA  
INTERNA DEL HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

---

DR. JUAN ALBERTO SUASTEGUI GUINTO  
ASESOR CONCEPTUAL DE LA TESIS

## ABREVIATURAS

- UCI Unidad de Cuidados Intensivos
- ADA American Diabetes Association
- HGA Hospital General Acapulco
- DNA Ácido Desoxirribonucleico
- DM2 Diabetes Mellitus tipo 2
- RR Riesgo Relativo
- UI Unidades Internacionales
- TCE Traumatismo Craneoencefálico
- IAM Infarto Agudo del Miocardio
- EVC Evento Vascular Cerebral

## INDICE

1. INTRODUCCIÓN
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA
3. JUSTIFICACIÓN
4. HIPOTESIS
5. FUNDAMENTO TEÓRICO
6. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN (general y específicos)
7. METODOLOGÍA
  - a) Definiciones operacionales
  - b) Tipo y diseño general del estudio
  - c) Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis observación.
  - d) Criterios de inclusión y exclusión
  - e) Intervención propuesta
  - f) Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos
  - g) Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos
8. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS
10. CRONOGRAMA
11. PRESUPUESTO
12. ANEXOS (Instrumentos de recolección de información. Ampliación de métodos y procedimientos a utilizar, etc.)

## Introducción

Debido a la alta prevalencia de pacientes con hiperglicemia en UCI, es frecuente el manejo insulínico de estos mediante el uso de bombas de infusión. Sin embargo la forma de preparación y el manejo de la infusión es variable, esto de acuerdo a los conocimientos y experiencia del médico que se encuentre laborando en la UCI.

Existen diversos protocolos estandarizados para el manejo de la infusión de insulina, algunos de ellos adaptados para enfermos en estado crítico. El protocolo de Yale ha sido adoptado en diversas UCI médicas para este fin, debido a la sencillez para su ejecución por parte del personal de enfermería.

La ADA estipula que cada UCI médica o quirúrgica debe contar con un protocolo estandarizado para el manejo de pacientes hiperglicémicos en estado crítico. En la UCI de nuestro hospital no existe algún protocolo fijo para el manejo de estos pacientes. Por tanto es conveniente verificar si el adaptar el protocolo estandarizado de Yale permite un mejor control glicémico en los pacientes de la UCI adultos del Hospital General Acapulco en comparación al uso juicioso de la infusión del médico como se ha llevado en forma previa.

Esto nos permitirá uniformar criterios para el manejo del descontrol glicémico de pacientes críticos, mediante un protocolo estandarizado que permita obtener los objetivos glicémicos propuestos por la ADA.

## Planteamiento del problema

Es indiscutible la alta prevalencia de pacientes con hiperglicemia en UCI ya sea por descontrol metabólico debido a descompensación aguda de la diabetes o secundario a otro proceso comorbido. Esta asociación de eventos incrementa la morbi-mortalidad de los pacientes, debido a generarse un estado proinflamatorio y facilitando la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, así como la colonización por microorganismos debido al deterioro de la inmunidad celular. Por estos motivos resulta necesario el control metabólico dirigido y esto frecuentemente mediante el uso de infusión de insulina.

Previo al uso estandarizado de protocolos para el manejo insulínico existía gran divergencia en el modo de preparación y la forma en que tenía que adaptarse la infusión según las cifras glicémicas obtenidas. Por tanto los rangos glicémicos obtenidos en los pacientes eran muy variables, y frecuentemente llegaban a hipoglucemia severa.

La evidencia científica recomienda el uso de algún protocolo estandarizado en el manejo de pacientes con hiperglicemia que se encuentran en estado crítico. Esta recomendación es extensiva a todas las UCI médicas y/o quirúrgicas del mundo.

En la sala de terapia intensiva de nuestro Hospital General Acapulco no se cuenta con un protocolo estandarizado, sino que se maneja la infusión de insulina a criterio del médico en turno laboral. Esto genera de manera constante gran variabilidad en las dosis usadas y de los resultados obtenidos.

## **Justificación**

A pesar de que se realiza en forma frecuente el manejo de la hiperglucemia mediante bombas de insulina en perfusión continua, se desconoce si el uso de un protocolo estandarizado de infusión es aplicable en la UCI del HGA con los mismos desenlaces en la glicemia reportados en otras UCI médicas.

Los resultados obtenidos permitirán la estandarización en el manejo de estos pacientes independientemente de los diversos criterios médicos existentes, de manera que pueda ser aplicado y utilizado por parte del personal médico del Hospital General Acapulco.

## **Hipótesis**

El uso del protocolo de Yale de infusión de insulina permitirá un descenso mas controlado de la hiperglicemia y mayor estancia euglicémica de los pacientes críticos en comparación a los pacientes con manejo de la infusión de acuerdo a criterio médico. También se espera menor incidencia de episodios de hipoglucemia en los pacientes manejados bajo el protocolo estandarizado de Yale.

## Fundamento teórico

La hiperglucemia de estrés, también denominada diabetes del estrés o diabetes por lesión aguda, es aquella hiperglucemia (nivel de glucosa sanguínea  $>1,26$  g/l en ayuno o un valor superior a  $2,0$  g/l medido en cualquier momento) que aparece en un paciente crítico u hospitalizado por enfermedad no crítica sin antecedentes previos de diabetes mellitus de tipo 1 o 2 (1).

El motivo de la hiperglicemia en el paciente crítico es producto de la interacción de las hormonas de contrarregulación (catecolaminas), que actúan en la fase aguda y ejercen su acción hiperglicémica por antagonismo de la acción de la insulina, a las tres horas de ocurrida la lesión, actuando sobre la célula beta y disminuyendo la liberación de insulina; también inhiben al grupo de proteínas que son sustrato para el receptor de insulina (1,2). Además el cortisol actúa fundamentalmente en el glucotransportador 4 (GLUT 4), transportador necesario para que la glucosa ingrese por difusión facilitada a los tejidos insulinosensibles. Las citoquinas proinflamatorias también perjudican la acción de la insulina y, derivados de la misma situación, ciertos sustratos ocasionan aumento de la producción hepática de glucosa (2).

El mediador más estudiado es el Factor de Necrosis Tumoral (TNF) alfa, que es capaz de potenciar la liberación de las hormonas de contrarregulación; inhibe la tirosinoquinasa del receptor de insulina; altera la translocación del GLUT 4; inhibe la enzima relacionada con la señal metabólica PI3K e inhibe la señal de crecimiento (MAPK) (3).

Las consecuencias de la hiperglicemia en el paciente crítico se ven reflejadas a distintos niveles (4):

**Función inmune.** Disminuye la adherencia de los granulocitos, la quimiotaxis y la fagocitosis; aumenta los superóxidos; altera la activación del complemento y puede producir glicosilación no enzimática de las inmunoglobulinas, todo lo cual se traduce en un alto riesgo de infección.

**Disfunción endotelial.** Se ha observado que la disponibilidad de óxido nítrico está disminuida debido a que la óxido nítrico sintetasa, responsable de su síntesis, está inhibida por la dimetil arginina, mediador que, según se ha demostrado, está muy aumentado en los pacientes críticos; lo anterior se debe a que la hiperglicemia inhibe la enzima responsable de su degradación, que es una hidrolasa. En un estudio se demostró que la dimetil arginina es un predictor de mortalidad; su presencia aumenta 17 veces el riesgo de mortalidad en los pacientes críticos. Este mediador se genera porque se metilan residuos de arginina en proteínas y frente a una situación de catabolismo como es el paciente crítico, este producto se libera y altera el tono vascular (con el consiguiente compromiso de la perfusión tisular), altera la interacción del endotelio con los leucocitos y las plaquetas y disminuye la perfusión miocárdica.

**Glucotoxicidad celular.** Dentro de lo que se sabe hoy sobre la fisiopatología del estrés, se habla de alteraciones del metabolismo celular, hipoxia citotóxica y todos los mediadores que influyen en una evolución desastrosa, cuando no se controla los factores responsables. El concepto de control de la glicemia tiene por objeto evitar la sobrecarga celular de glucosa en los tejidos que no dependen de la insulina, como el sistema nervioso central y periférico, las células endoteliales, inmunes, etc. Este problema se presenta porque la entrada de glucosa está facilitada por los transportadores GLUT 1 y GLUT 3, causantes del ingreso de glucosa en los tejidos, independientes de insulina. Además, al aumentar la glucosa intracelular aumenta el piruvato y aumentan a su vez los superóxidos, los que van a interactuar con el óxido nítrico, a pesar de su disponibilidad disminuida, y generar pernitritos, es decir, hay efectos tóxicos en la fosforilación oxidativa.

La hiperglucemia de estrés es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbimortalidad durante la enfermedad crítica (5).

Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y la duración de ésta al pronóstico de la enfermedad crítica. Así, por ejemplo, en pacientes traumatizados, la hiperglucemia precoz se ha asociado a un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento de la estancia en la UCI y de la estancia hospitalaria, así como a una mayor mortalidad (6).

Recientemente, en una serie retrospectiva (n = 555), Kreutziger et al han demostrado que la hiperglucemia al ingreso a la UCI (>135 mg/dl) es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria ( $p < 0,0001$ ) (7).

Por su parte, entre los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), la aparición de hiperglucemia se asocia a riesgo aumentado de insuficiencia cardiaca congestiva, shock cardiogénico y mortalidad hospitalaria (8). Asimismo, en los pacientes con accidentes cerebrovasculares, la hiperglucemia permite predecir una pobre recuperación funcional y riesgo aumentado de muerte, en tanto que en el traumatismo craneoencefálico grave la hiperglucemia se ha asociado a mal control de la hemodinámica intracraneal, mal pronóstico funcional, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad (9).

El manejo de la hiperglucemia en cualquier paciente hospitalizado, es mediante la aplicación de insulina, ya sea mediante la corrección de picos prandiales con bolos o mediante infusiones para perfusión continua (10).

La insulina está compuesta por dos cadenas polipeptídicas: Alfa con 21 aminoácidos y Beta con 30 aminoácidos unidas por puentes disulfuro. La insulina humana difiere de las de origen animal por la variación de algunos aminoácidos, en el caso de la porcina el cambio es en un único residuo aminoácido en posición B30 (Alanina por tirosina) y en la de origen bovino la diferencia se encuentra en tres posiciones B30 (Alanina), A8 (Alanina) y A10 (Valina) (11).

En la actualidad la insulina que se emplea para uso terapéutico es la sintética DNA recombinante similar a la humana, tiene una semivida de 7 minutos y mantiene su estabilidad durante 72 horas en las bolsas de plástico de perfusión (11).

La insulina ejerce sus efectos protectivos mediante 2 mecanismos diferentes:

- a) directos (vinculados a sus propiedades antiinflamatorias por acción directa sobre el factor de transcripción nuclear  $\kappa$ -B)
- b) indirectos, mediante el control de la glucemia.

A nivel del metabolismo proteico la insulina exhibe sus propiedades anabólicas, atenúa el hipercatabolismo y promueve la síntesis proteica en el músculo esquelético. Por último, la insulina ayuda a revertir la disfunción endotelial en el choque séptico. En efecto, la infusión de insulina es capaz de inhibir la producción de NO (óxido nítrico) vía inhibición de la enzima NO sintasa inducible y mediante la inhibición indirecta de la enzima constitutiva NO sintasa endotelial y, por consiguiente, de la síntesis de NO endotelial (11,12).

### **Manejo de la hiperglucemia en el paciente crítico.**

Este tema ha tenido una interesante evolución histórica, iniciada hace mucho tiempo, hasta llegar al estado actual. El enfoque de la hiperglicemia en el paciente crítico cambió a partir del estudio publicado en 2001 por Van den Berghe y durante los últimos años, la investigación se ha enfocado hacia la fisiopatología. Antes de su aporte se consideraba que la hiperglicemia era un mecanismo adaptativo frente a una situación crítica, la que exigía mayor cantidad de sustrato, pero este concepto fue desechado y hoy en la mayoría de las publicaciones se trata de explicar por qué la normoglicemia produce una evolución tan favorable (13).

Los resultados de este análisis revelan que el tratamiento intensivo con insulina reduce la morbilidad y mortalidad de la enfermedad crítica en especial cuando el tratamiento se mantiene por un periodo de tiempo no menor a 3 días. Asimismo, este análisis concluyó que dichos beneficios eran independientes de la carga de glucosa parenteral y que dicha terapéutica no era nociva en aquellos pacientes tratados durante menos de 3 días. Por su parte, todos los grupos de pacientes críticos exhibieron los beneficios del tratamiento intensivo con excepción de aquellos pacientes previamente diabéticos (13,14).

Reed et al han evaluado la aplicación de un protocolo de tratamiento intensivo con insulina entre los años 2003–2006 en una UCI de trauma ( $n = 3.536$ ). En dicha serie, los autores demostraron que la aplicación del protocolo fue capaz de reducir temporariamente la mortalidad ( $p < 0,01$ ), así como la incidencia de abscesos abdominales ( $p = 0,002$ ) y los días de ventilación mecánica ( $p = 0,03$ ) (15).

Sin embargo, evidencia reciente se contrapone a lo anteriormente establecido. En el año 2009 se han publicado los resultados del estudio multicéntrico Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm

Regulation (NICESUGAR), hasta el momento actual el estudio más importante sobre el control de la glucemia en pacientes críticos realizado por la Australia and New Zealand Intensive Care Society y por los Canadian Critical Care Groups (16). Este estudio enroló 6.104 pacientes con el objetivo de evaluar el impacto de 2 rangos de glucemia (0,80–1,10 g/l y 1,40– 1,80 g/l) sobre la mortalidad a los 90 días. El análisis de los resultados revela que no existieron diferencias entre ambos grupos en cuanto a estancia en la UCI ( $p = 0,84$ ), estancia hospitalaria ( $p = 0,86$ ), días de ventilación mecánica ( $p = 0,56$ ) y uso de técnicas de reemplazo renal ( $p = 0,39$ ). Por su parte, la incidencia de hipoglucemia grave (glucemia  $<0,40$ g/l) se constató en 206/3.016 pacientes (6,8%) del grupo de tratamiento intensivo frente a 15/3.014 pacientes (0,5%) en el grupo de tratamiento convencional ( $p < 0,001$ ). Finalmente, la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo fue significativamente mayor que en el grupo de tratamiento convencional (27,5vs.24,9%;  $p = 0,02$ ). Asimismo, no hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes críticos quirúrgicos y médicos (16).

Los resultados del NICE-SUGAR permiten concluir que un objetivo convencional de glucemia ( $<1,80$  g/l) se asocia a una menor mortalidad que un objetivo intensivo (16,17).

Las últimas recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign 2012 recomendaron mantener un nivel de glucemia por debajo de 1,50g/l (recomendación grado 2C). Asimismo, las referidas guías recomiendan administrar glucosa parenteral mientras se infunde insulina, se monitoriza con glucemias seriadas cada 1 o 2h hasta la estabilización del perfil glucémico y se continúa luego con controles seriados cada 4 h (recomendación grado 1C) (18).

Un metaanálisis recientemente publicado, que incluye los resultados del estudio NICESUGAR ha concluido que en una UCI médica el tratamiento intensivo con insulina no es capaz de disminuir la mortalidad (RR:1,00; IC95%:0,78–1,28), en tanto que en una UCI quirúrgica la referida estrategia podría ser de utilidad (RR:0,63; IC95%: 0,44–0,91). El análisis de los resultados de este metaanálisis permite concluir que el tratamiento intensivo con insulina no parece tener impacto positivo sobre la mortalidad del paciente crítico e incrementa de modo significativo la incidencia de hipoglucemia (19).

Las actuales recomendaciones de la American Diabetes Association y de la American Association of Endocrinologists se basan en los siguientes puntos para el control de la glucemia en el paciente crítico (20):

1. Iniciar la infusión de insulina cuando la glucemia sea 1,80 g/l.
2. El nivel óptimo de glucemia debe ser de 1,40–1,80 g/l.
3. La insulina intravenosa en perfusión continua es el método de elección para controlar la glucemia.
4. Es necesaria la realización e implementación de protocolos de control de la glucemia en cada UCI.
5. La monitorización de la glucemia es esencial para minimizar el riesgo de hipoglucemia y optimizar el perfil glucémico.

Así pues, de acuerdo con la evidencia actual el rango óptimo de glucemia en pacientes críticos debería ser de 1,40– 1,80 g/l (20).

El Hospital Yale-New Haven ha utilizado un protocolo estandarizado de infusión de insulina intravenosa en su UCI médicas desde el año 2003 (21). La diana inicial de glucosa fue de 100-140 mg/dL, basado en un estudio del año 2001 que confirmó las ventajas del control de la glucemia en ese rango entre pacientes enfermos en estado crítico. En el año 2005, la diana se redujo aún más hasta 90-120 mg/dL.

Posteriormente, el protocolo de Yale fue revisado y modificado una vez más de acuerdo a las recomendaciones de la ADA actuales para un rango diana de glucosa en sangre de 120-160 mg/dL. Ese rango fue seleccionado porque el comunicado de consenso AACE/ADA había expresado que podría haber beneficios adicionales si se mantenía a los pacientes en el extremo inferior del rango recomendado de 140-180 mg/dL, y con protocolos validados anteriormente los valores medios de glucosa en sangre siempre terminaban en el extremo superior del rango diana (22).

## Objetivos.

- a) **Generales:** Comparar la aplicación del protocolo de Yale con el método tradicional en el paciente hiperglucémico en estado crítico.
  
- b) **Específicos:** Estandarizar el uso de un protocolo de perfusión de insulina en la UCI del Hospital General Acapulco que permita su fácil aplicación para el personal que labora en dicha área y que permita obtener buenos resultados en el manejo hiperglicémico de los pacientes en estado crítico.

## Metodología.

### Definiciones operacionales.

- Cetoacidosis diabética es definido como el paciente que integre la triada de hiperglucemia  $>250$  mg/dL, acidosis metabólica con  $\text{HCO}_3^- <18$  y cetonuria, la variable es cualitativa de categoría nominal.
- Estado Hiperglucémico Hiperosmolar es definido como el paciente que tenga  $>600$  mg/dL de glucosa sérica, osmolaridad  $>320$  mosm y ausencia de cetonuria, la variable es cualitativa de categoría nominal.
- Se considerará hiperglicemia del paciente crítico si la glicemia capilar al ingreso o durante su monitoreo diario es  $> 180$  mg/dL en el contexto de una enfermedad grave que requiera monitorización en UCI, la variable es cualitativa de categoría nominal.
- Enfermedad grave se definirá si se obtiene una puntuación  $> 8$  puntos de la escala de APACHE II, la variable es cualitativa de categoría nominal.
- Nivel de glucosa al ingreso es definido como el nivel de la primera toma de glucosa a su ingreso, donde la variable es cuantitativa de categoría discreta.
- Estabilización glicémica se considerará si se obtiene en 3 ocasiones distintas (con diferencia de una hora entre cada determinación) el rango propuesto para este estudio (140 – 180 mg/dL), la variable es cuantitativa y categoría discreta.
- Hipoglucemia será definido para estudio cuando la glucosa capilar sea menor de 70 mg/dL, la variable es cuantitativa y la categoría discreta.
- Tiempo de infusión nos referimos al tiempo en que permanece la bomba de perfusión continua conectada al paciente, la variable es cuantitativa y la categoría discreta.
- Días de estancia en UCI se define como el tiempo de estancia de pacientes en la UCI, la variable es cuantitativa y la categoría discreta.
- Mortalidad se define como la ausencia total de toda actividad cerebral y de sistemas (SNC, cardiovascular y respiratorio), observado y certificado por un médico, la variable es cualitativa y de categoría nominal.

## **Tipo y diseño general del estudio.**

Se trata de un estudio experimental de tipo prospectivo, aleatorización 1:1, conducido por un periodo de 6 meses por el personal médico (Residentes de Medicina Interna y médicos adscritos) de la unidad de cuidados intensivos adultos del Hospital General Acapulco.

## **Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis observación.**

El universo de trabajo fueron los pacientes que se encontraron en la terapia intensiva del Hospital General Acapulco del 1ero de septiembre 2012 al 28 de febrero 2013 que reunieron los criterios de elegibilidad propuestos para este estudio.

El tamaño de la muestra fueron el número de pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión.

El consentimiento informado no fue requerido porque el protocolo para el manejo de la hiperglicemia en UCI se considera de manera rutinaria en la práctica médica de estos pacientes.

Se realizó la captura de datos mediante el programa Epidata 3.1, y los resultados se analizaron mediante el software Cietmap analysis 2.0.

## **Criterios de selección.**

### a) Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años diabéticos o no diabéticos.
- Enfermedad grave con APACHE > 8 puntos.
- Hiperglicemia mayor a 180 mg/dL al ingreso o durante su monitoreo en UCI en dos o más horas continuas.

### b) Criterios de exclusión:

- Embarazadas.
- Pacientes que cursen con descompensación aguda de diabetes mellitus (cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar no cetósico).

## **Intervención propuesta.**

Pacientes que cumplieron con criterios de elegibilidad para el estudio en los que se descartaron criterios de exclusión fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para ser manejados con infusión de insulina ya sea por criterio propio del médico en turno o bajo el protocolo estandarizado de Yale.

La concentración de insulina regular fué de 1 UI por cada mililitro de solución salina al 0.9% y se llevó la perfusión mediante bomba de infusión.

Los pacientes que fueron sometidos al protocolo de Yale tuvieron la siguiente secuencia:

- La cifra glicémica inicial fué dividida entre 100 y el resultado fué el goteo inicial de la perfusión, tomando en cuenta solo las unidades excluyendo decimales. Si la glucosa capilar inicial es mayor de 300 mg/dL deberá administrarse el resultado en forma de bolo intravenoso y posteriormente iniciar la perfusión de la misma manera.
- Se monitorizó la glicemia capilar en forma horaria hasta la estabilización glicémica, posteriormente se realizaron las determinaciones cada 2 horas. Cuando no hubo variaciones significativas de la glicemia o cambios en la condición clínica por más de 24 horas se espaciaron las determinaciones glicémicas a cada 4 horas.
- El resultado de la glicemia capilar obtenida fué ubicada en uno de los 4 grupos control (100-139 mg/dL, 140-179 mg/dL, 180-250 mg/dL, >250 mg/dL) y los cambios en el goteo de la perfusión de insulina fueron dependiendo de la cantidad de miligramos descendidos o el aumento de la glucosa capilar determinada.
- Los pacientes con cifras glicémicas menores de 100 mg/dL se manejaron con medidas preventivas para hipoglucemia según el esquema, y las cifras menores de 70 mg/dL se consideraron como hipoglucemia verdadera independientemente de existir o no sintomatología y recibieron dextrosa IV al 50% según dictó el esquema.

La perfusión de insulina en el grupo de acuerdo a “criterio médico” fué manejada según el juicio del médico en turno.

El desenlace primario considerará al grupo que mantenga a los pacientes más tiempo en los rangos glicémicos propuestos por la ADA y con menos eventos de hipoglucemia.

En el desenlace secundario se evaluará si existe impacto en la mortalidad general de ambos grupos independientemente de la patología base.

### **Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.**

La recolección de la información se realizará a través de una hoja formato diseñada para este estudio (Ver anexo).

La toma de glucosa capilar se llevará a cabo con los medidores Accu-Chek (Roche) disponibles en la unidad de cuidados intensivos. Se efectuaron análisis de control de calidad del aparato en cada cambio de pilas, uso de nuevo paquete de tiras reactivas o si el medidor parpadeaba el mensaje "CTRL".

### **Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos.**

La presente tesis se ajustó a las normas éticas e institucionales de este hospital y a las normas éticas internacionales, a la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en seres humanos (2002) y en la Declaración de Helsinki de 1975, enmendada en el congreso de Tokio Japón en 1989.

Se garantizó la confidencialidad de la información de acuerdo a la Ley Federal de Salud de los Estados Unidos Mexicanos, en el artículo 100 sobre investigación en seres humanos, respetándose la confidencialidad y autonomía del paciente ya que únicamente los investigadores conocieron y analizaron los datos con fines estadísticos.

También nos apegamos a lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación en salud: Título segundo, Capítulo I, Artículo 17, sección I.

## **Plan de análisis de los resultados.**

En este estudio de tipo experimental se analizaron variables cuantitativas en relación al manejo glucémico de los pacientes de UCI.

Se capturaron al término de 6 meses los datos obtenidos en las hojas de recolección de los pacientes elegibles mediante el programa de dominio público EpiData.

Al tratarse de variables cuantitativas, la significancia estadística se realizó por diferencia de medias, y el análisis estadístico fue hecho por el programa CIETmap analysis 2.1.

Los resultados obtenidos se presentan mediante gráficas y tablas.

## RESULTADOS

En el presente estudio, se analizaron 15 pacientes totales, los cuales cumplieron los criterios de elegibilidad propuestos en el periodo del 1ero de septiembre 2012 al 28 de febrero del 2013.

La edad mínima de los pacientes fue de 29 años y la edad máxima correspondió a los 52 años con un promedio de 39 años. El sexo masculino representó 10 de los 15 pacientes.

El objetivo del estudio fue la comparación del protocolo de Yale vs el criterio médico tradicional en el manejo de la hiperglucemia del paciente crítico, siendo la distribución en ambos grupos de la siguiente manera (Figura 1):

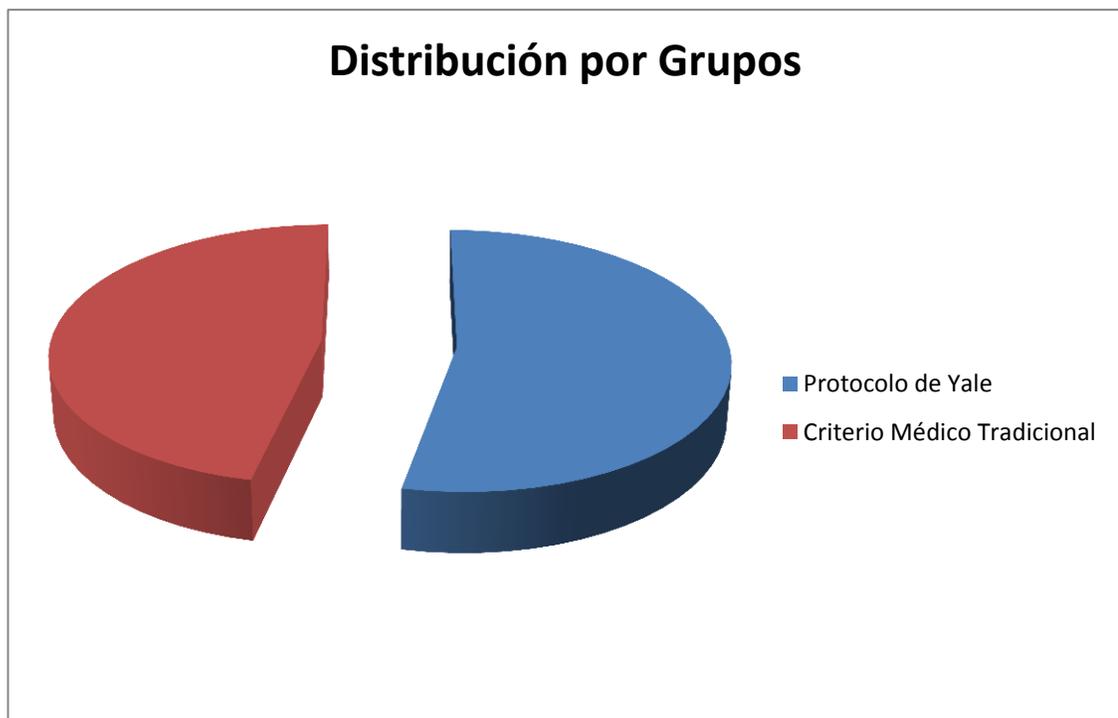
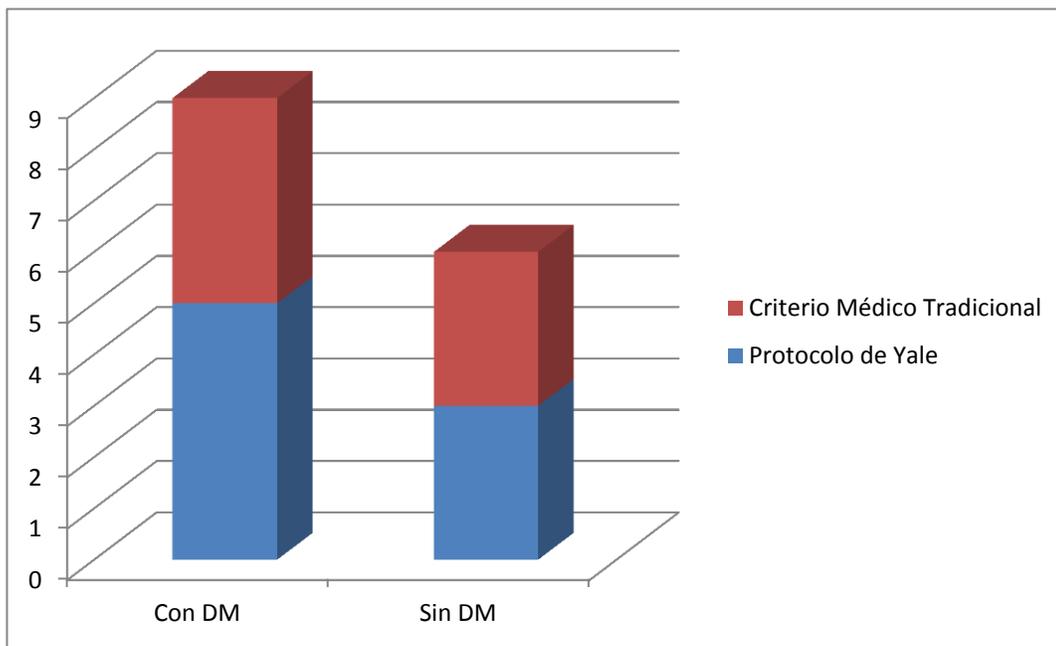


Figura 1. Distribución por grupos

- En el grupo "**Protocolo de Yale**" 8 pacientes (53.3%).
- En el grupo "**Criterio Médico Tradicional**" 7 pacientes (46.7%).

Dentro de ambos grupos de estudio se consideraron a pacientes con o sin Diabetes Mellitus, de los cuales la distribución fue la siguiente (Figura 2):



**Figura 2.** Frecuencia de DM en los grupos de estudio

- ✓ Pacientes con Diabetes Mellitus: 9 (5 en Yale y 4 en Criterio Médico).
- ✓ Pacientes sin Diabetes Mellitus: 6 (3 en cada grupo respectivo).

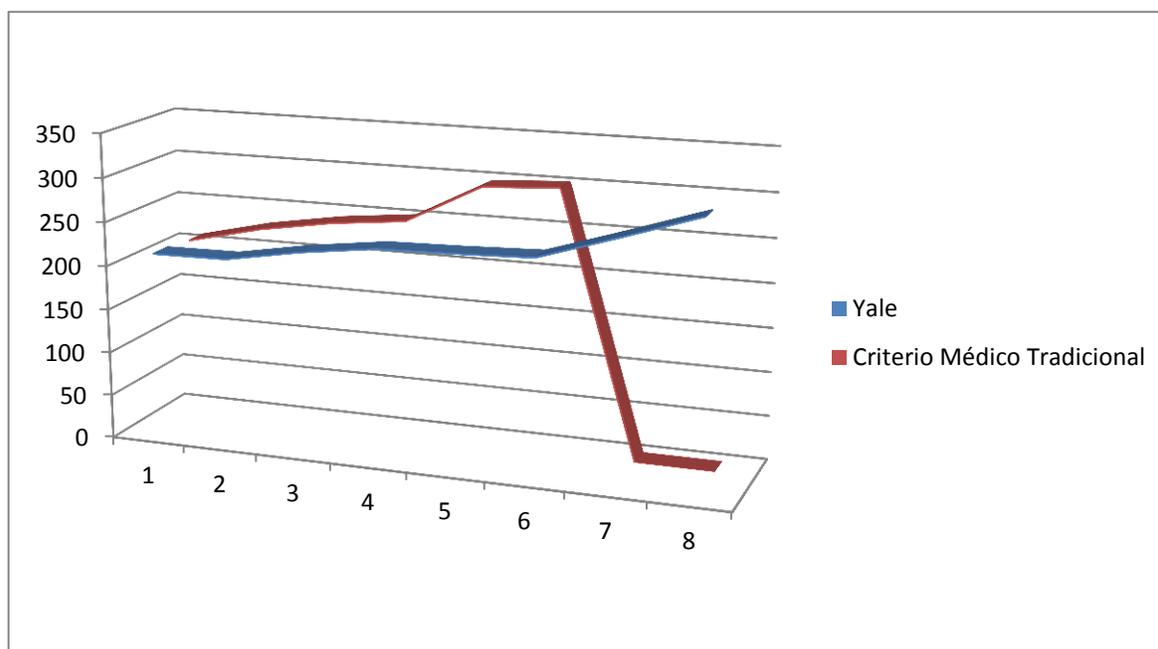
Con estos primeros datos se puede concluir que ambos grupos son homogéneos con respecto a la edad, el número de pacientes y la existencia o no de Diabetes Mellitus.

A continuación se enumeraran los diagnósticos con los que cursaron los pacientes:

Diagnóstico	Número de pacientes
Infarto Agudo del Miocardio	1
Angina Inestable	2
Sepsis de Partida Abdominal	3
Sepsis de Partida Pulmonar	2
Traumatismo Craneoencefálico	4
Evento Vascular Cerebral	3

La gravedad de estos pacientes fue determinada mediante la puntuación de APACHE II, el cual se aplica en forma diaria en la unidad de cuidados intensivos debido a proporcionar información pronóstica. La puntuación mínima del estudio fue de 9 (con mortalidad estimada del 9%) y la puntuación máxima obtenida fue 19 (con mortalidad estimada en 41%), la media total correspondió a 13 puntos.

Ahora bien la glucosa inicial, previo al inicio de la infusión continua de insulina, se comportó de la siguiente manera (Figura 3):



**Figura 3.** Glucosa inicial de acuerdo a grupos

En donde el grupo de pacientes con protocolo de Yale tuvo un promedio en la glucosa inicial de 243.75 mg/dL siendo la desviación estándar de 30.018, y el grupo control (Criterio Médico Tradicional), tuvo un promedio de 247.71 en la glucosa inicial y 38.2 de la desviación estándar.

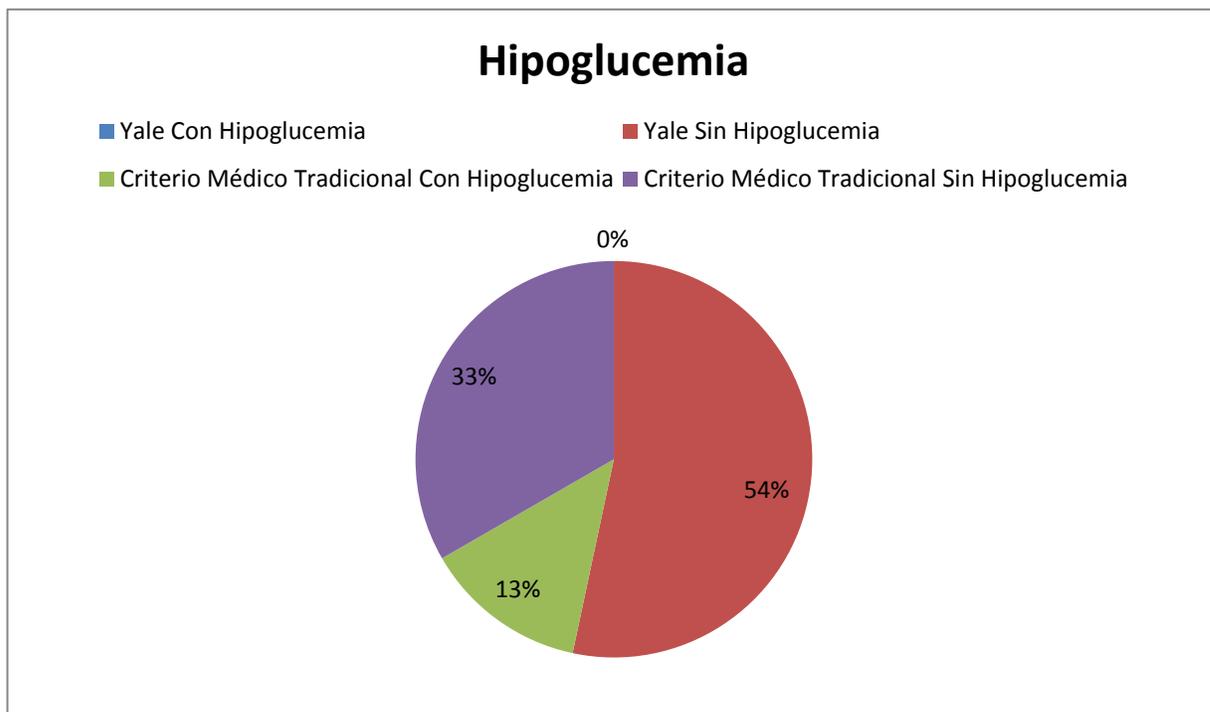
El comportamiento glucémico de ambos grupos, en las siguientes 24 horas de instaurada la perfusión continua endovenosa de insulina regular, se muestra en la siguiente tabla:

<b>Tiempo de Infusión (Hrs)</b>	<b>Uso de Protocolo Yale</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación Estandar</b>	<b>Número de observaciones</b>	<b>Valor de P</b>
1	Si	202.75	27.25	8	0.93
	No	203.57	47.37	7	
2	Si	176.71	17.32	8	0.67
	No	170.25	39.06	7	
3	Si	148.85	13.06	8	0.85
	No	151.37	26.26	7	
4	Si	145.14	5.90	7	0.28
	No	136.14	20.41	7	
5	Si	141.33	4.93	3	0.45
	No	133.22	16.72	5	
6	Si	135.4	5.89	5	0.12
	No	125.85	11.66	7	
7	Si	141.66	7.57	3	0.01
	No	108.66	9.86	3	
8	Si	142.60	6.30	5	0.04
	No	106.66	34.48	6	
9	Si	150.50	0.70	2	0.78
	No	141.33	41.48	3	
10	Si	146.00	6.74	5	0.53
	No	131.33	49.56	6	
11	Si	146.50	10.60	2	0.92
	No	143.25	44.99	4	
12	Si	143.66	14.50	3	0.37
	No	131.00	20.50	6	

<b>Tiempo de Infusión (Hrs)</b>	<b>Uso de Protocolo Yale</b>	<b>Promedio</b>	<b>Desviación Estandar</b>	<b>Número de observaciones</b>	<b>Valor de P</b>
13	Si	144	0	1	0
	No	146	19.79	2	
14	Si	139	10.14	3	0.34
	No	153.5	22.29	4	
15	Si	147.5	10.50	4	0
	No	162	0	1	
16	Si	130	0	1	0
	No	138.6	19.15	5	
17	Si	135	0	1	0
	No	122	0	1	
18	Si	139.40	11.05	5	0.18
	No	152.5	6.36	2	
19	Si	140.5	4.95	2	0
	No	174	0	1	
20	Si	139	0	1	0
	No	125.8	26.33	5	
21	Si	144	11.31	2	0
	No	132	0	1	
22	Si	140.33	7.50	3	0.71
	No	137	11.31	2	
23	Si	142	11.31	2	0
	No	181	0	1	
24	Si	134.66	6.35	3	0.10
	No	155.78	18.85	6	

El tiempo en que se mantuvo la infusión con perfusión continua fue variable en cada paciente, siendo el promedio general de 29.6 horas con una desviación estándar de 5.9. Ningún paciente permaneció más de 40 horas.

El comportamiento en cuanto a episodios de hipoglucemia fue el siguiente (Figura 4):



**Figura 4.** Incidencia de hipoglucemias en los grupos.

De los 2 eventos de hipoglucemia presentados ninguno fue sintomático ni con secuelas neurológicas posteriores.

## Discusión

En este estudio se compara si el uso de un protocolo estandarizado para la infusión de insulina es mejor en cuanto a mantener el rango glucémico propuesto por la ADA (140-180 mg/dL) que la forma tradicional, sin tanta variabilidad en el descenso o aumento de las cifras glucémicas y por último, con menos eventos hipoglucémicos.

Las características de los pacientes en ambos grupo son similares, no hay significancia estadística en las diferencias de edad y grado de gravedad de los pacientes.

La glucosa inicial también es similar en ambos grupos, y durante la perfusión continua de insulina el descenso glucémico promedio fue igualmente parecido, con significancia estadística solo en las horas 7 y 8 de iniciada la infusión a favor del protocolo estandarizado de Yale.

Es de llamar la atención que la desviación estándar en los pacientes con “criterio médico tradicional” es el doble o triple que la obtenida en pacientes con protocolo de Yale, lo cual nos habla de mayor dispersión en los rangos glucémicos de este primer grupo, y a pesar de que la comparativa de medias no haya resultado estadísticamente significativo con la muestra obtenida, es probable que con una muestra que incluya mayor número de pacientes pudiera observarse diferencia de significancia estadística.

En cuanto a eventos de hipoglucemia se presentaron 2 episodios no graves en el grupo control (Criterio Médico Tradicional), y 0 en el grupo de Yale, sin que esto resultara también en relevancia estadística.

## **Conclusiones**

Durante el manejo de la hiperglucemia del paciente crítico el uso del protocolo estandarizado de Yale no es mejor que el criterio médico tradicional para mantener los rangos glucémicos propuestos por la ADA, sin embargo si evita una amplia variabilidad en el mantenimiento de las cifras glucémicas durante el tiempo de infusión.

Se requiere una mayor muestra de pacientes para determinar la eficacia del protocolo de Yale en la UCI del Hospital General Acapulco.

## Referencias bibliográficas.

1. M.Á. Mangas Cruz et al. Manejo de la hiperglucemia en el paciente ingresado en UCI médicas y quirúrgicas. *Av. Diabetol.* 2006; 22(3): 216-222.
2. Abbas. E. Kitabchi et al. Management of Hyperglycemic Crises in Patients With Diabetes. *Diabetes Care*, Volume 24, Number 1, January 2001.
3. Miller Catherine, RN, CCRN, BSN. Hiperglucemia en el paciente en estado crítico. *Nursing*, Volumen 25, Número 8, Octubre 2007.
4. Qaseem Amir et al. Use of Intensive Insulin Therapy for the Management of Glycemic Control in Hospitalized Patients: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011; 154:260-267.
5. The NICE-SUGAR study investigators. Intensive versus Conventional Glucose control in Critically ill Patients. *N. Engl J Med* 2009; 360:1283-97.
6. Shetty Shilpa et al. Adapting to the New Consensus Guidelines for Managing Hyperglycemia During Critical Illness: The Updated Yale Insulin Infusion Protocol. 2011 AACE.
7. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomized multi-center controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009;35:1738-1748.
8. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care.* 2004;27:461-467.
9. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, VanWijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449-461.
10. Chang Steven, Sevransky Jon, Martin Greg. Protocols in the management of critical illness. *Critical Care* 2012, 16:306.
11. Shilpa Shetty; Silvio E. Inzucchi; Philip A. Goldberg; Dawn Cooper; Mark D. Siegel; Shyoko Honiden. Adapting to the New Consensus Guidelines for Managing Hyperglycemia During Critical Illness: The Updated Yale Insulin Infusion Protocol. 2011 AACE.

12. The DCCT/EDIC Research Group. Intensive Diabetes Therapy and Glomerular Filtration Rate in Type 1 Diabetes. *N Engl J Med* 2011; 365:2366-76.
13. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13:818-29.
14. Kavanagh Brian P., McCowen Karen. Glycemic control in the ICU. *N Engl J Med* 2010; 363:2540-6.
15. Dluhy Robert G., McMahon Graham T. Intensive Glycemic Control in the ACCORD and ADVANCE Trials. *N Engl J Med* 358;24.
16. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of Intensive Glucose Lowering in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008; 358:2545-59.
17. Yépez Alicia et al. Guías prácticas para el uso de la insulina. Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología.
18. Brian P. Kavanagh, M.B., F.R.C.P.C. Glucose in the ICU. *N Engl J Med* 2012e1209429
19. Angus DC, Abraham E. Intensive insulin therapy in critical illness. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1358-9.
20. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-95.
21. Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1417-8.
22. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27:553-91.

### Cronograma.

2012-2013	Marzo-Agosto	Agosto-Septiembre	Septiembre-Febrero	Marzo-Mayo
Busqueda de la Información	X			
Elaboración y revisión del protocolo		X		
Revisión de expedientes y captura de datos			X	
Análisis estadístico				X
Elaboración y envío del manuscrito				X

### Presupuesto.

Únicamente se realizó gasto de recurso en el uso de tiras reactivas compatibles con el glucómetro capilar disponible en UCI. Se estimó un gasto aproximado de \$1000 pesos. El resto del material (equipo de cómputo e impresiones) así como los recursos humanos fueron los existentes dentro del Hospital General de Acapulco.

## Anexos

Tasa actual (U/h)	Cambios del goteo (U/h)	Cambios del goteo x 2 (U/h)
< 3	0.5	1
3 – 6	1	2
6.5 – 9.5	1.5	3
10 – 14.5	2	4
15 – 19.5	3	6
20 – 24.5	4	8
>25	>5	10 consultar médico

Glucosa capilar	< 50 mg/dL	50 – 69 mg/dL	70 – 99 mg/dL
Infusión Insulina	Cerrar	Cerrar	Cerrar por 30 minutos
D50 IV	1 frasco	1 frasco c/sintomas ½ frasco s/sintomas	Nada
Monitoreo GC	c/15 minutos	c/15 min c/sintomas c/30 min s/sintomas	c/30 minutos
Si GC > 100 mg/dL esperar 1 h y repetir GC, si > 100 mg/dL reiniciar infusión de insulina			Si GC > 100 mg/dL, reiniciar goteo 75% del previo
Reinicio del goteo	50% del previo	75% del previo	

# HOJA RECOLECTORA DE DATOS

Nombre:					
Edad:					
Diagnóstico:					
F. Ingreso:					
F. Egreso:					
Uso de protocolo de Yale:	SI	NO			
DM:	SI	NO			
APACHE II:					
EMBARAZO:	SI	NO			
EHNC O CTD:	SI	NO			
GC inicial:					
Registro de glucometrias:	1 h		13 h		
	2 h		14 h		
	3 h		15 h		
	4 h		16 h		
	5 h		17 h		
	6 h		18 h		
	7 h		19 h		
	8 h		20 h		
	9 h		21 h		
	10 h		22 h		
	11 h		23 h		
	12 h		24 h		
Numero de hipoglucemias presentadas:					
Tiempo mantenido de la infusión:					
Observaciones:					
Medico que elaboró:					