



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



SECRETARÍA DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO
HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

TESIS PARA OBTENER EL TITULO DE LA ESPECIALIDAD DE
MEDICINA INTERNA

**MANEJO HOSPITALARIO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON
TRATAMIENTO A BASE DE LINAGLIPTINA VERSUS INSULINA
GLARGINA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y CIRUGÍA**

PRESENTA: ERICK MAGDIEL RAMIREZ RAYON

ASESORES DE TESIS:

ASESOR METODOLOGICO: DR. RAYMUNDO CRUZ SEGURA

ASESOR CONCEPTUAL: DR. MARCO ANTONIO ADAME AGUILERA

ACAPULCO, GUERRERO. ABRIL 2019.



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



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



TÍTULO

**MANEJO HOSPITALARIO DE DIABETES MELLITUS TIPO 2 CON
TRATAMIENTO A BASE DE LINAGLIPTINA VERSUS INSULINA
GLARGINA EN EL SERVICIO DE MEDICINA INTERNA Y CIRUGÍA**



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



Ficha catalográfica

Ramírez 2018. Manejo hospitalario de Diabetes Mellitus tipo 2 con tratamiento a base de linagliptina versus insulina glargina en el servicio de medicina interna y cirugía

Nombre del asesor: Raymundo Cruz Segura

Disertación académica en: Especialidad en Medicina Interna - UNAM 2019

PP 57



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



ÍNDICE

1. RESUMEN O INTRODUCCIÓN	9
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
3. JUSTIFICACIÓN	14
4. FUNDAMENTO TEÓRICO	17
5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN	30
6. METODOLOGÍA	32
a) Definiciones operacionales	32
b) Tipo y diseño general del estudio	32
c) Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis de observación.	33
d) Criterios de inclusión, exclusión y eliminación	34
e) Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos.	38
f) Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos.	35
7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS	37
8. CONCLUSION	48
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	50
10. CRONOGRAMA	52
11. PRESUPUESTO	54
12. ANEXOS	55



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



DR. CARLOS DE LA PEÑA PINTOS

SECRETARIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

DRA. MARIBEL OROZCO FIGUEROA

SUBDIRECTOR DE ENSEÑZA E INVESTIGACION

DE LA SECRETARIA DE SALUD



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



DR. FELIX EDMUNDO PONCE FAJARDO

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

DR. MARCO ANTONIO ADAME AGUILERA

JEFE DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

DR. NORBERTO MATADAMAS HERNANDEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO



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



AGRADECIMIENTOS

Agradecido en la vida con Dios por permitir vivir día a día bajo su gracia, darme unos buenos padres que su cuidado nunca faltó.

A mi familia, a mi esposa y mis hijas por su infinito apoyo en la carrera que todos los días me invitan hacer las cosas lo mejor que se pueda y superarme.



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



DEDICATORIAS

Dedico este gran trabajo a Dios, a mis maestros que me formaron estos cuatro años en esta bonita disciplina y ciencia

Al Hospital General de Acapulco, por todas las facilidades que me permitieron y su respaldo como institución.

A mi casa universitaria la UNAM, por darme el reconocimiento que con trabajo y sacrificio logramos estar en este logro que ahora estoy alcanzando.



1. RESUMEN

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad del control glucémico óptimo en pacientes con DM2 hospitalizados, que fueron sometidos a control de tratamiento con linagliptina comparado con tratamiento tradicional a base de insulina (basal/bolo).

Métodos: Se realizó un estudio cuasiexperimental, prospectivo, comparativo y abierto en el periodo comprendido entre marzo del 2017 a febrero del 2018, en los servicios de medicina interna y cirugía general, con un total de 106 pacientes incluidos al final del análisis, se aleatorizaron a dos grupos: grupo 1; linagliptina + correcciones (46 pacientes) y grupo 2; glargina + correcciones (60 pacientes).

Resultados: Los niveles de glucosa promedio de admisión para toda la cohorte fue de 224 ± 90 mg/dL y la HbA1c promedio fue del 10%. Todos los regímenes de tratamiento dieron como resultado una mejora rápida y similar en la concentración media de glucosa capilar diaria después del primer día de tratamiento. Los porcentajes de lecturas de glucosa dentro del rango objetivo entre 70 y 140 mg/dL fueron ligeramente más altos en los regímenes de linagliptina en comparación con glargina pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. La frecuencia de eventos hipoglucémicos entre los grupos de tratamiento fue menor en el grupo de linagliptina (11.5%) comparado con en el grupo de insulina glargina (14%).

Conclusiones: El estudio sugiere que el tratamiento con linagliptina solo o en combinación con insulina rápida es también una alternativa segura y efectiva para el control glucémico de pacientes hospitalizados en los servicios de medicina general y cirugía con diagnóstico de DM2.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



1. SUMMARY

Objective: To evaluate the efficacy and safety of optimal glycemetic control in hospitalized patients with DM2, who underwent treatment control with linagliptin compared with traditional insulin-based treatment (basal / bolus).

Methods: A quasi-experimental, prospective, comparative and open study was conducted in the period from March 2017 to February 2018, in the internal medicine and general surgery services, with a total of 106 patients included at the end of the analysis, randomized to two groups: group 1; linagliptin + corrections (46 patients) and group 2; glargine + corrections (60 patients).

Results: The average glucose levels of admission for the entire cohort was 224 ± 90 mg / dL and the average HbA1c was 10%. All treatment regimens resulted in a rapid and similar improvement in the average daily capillary glucose concentration after the first day of treatment. The percentages of glucose readings within the target range between 70 and 140 mg / dL were slightly higher in the linagliptin regimens compared to glargine but the results were not statistically significant. The frequency of hypoglycemic events between the treatment groups was lower in the linagliptine group (11.5%) compared to the insulin glargine group (14%).

Conclusions: The study suggests that treatment with linagliptin alone or in combination with rapid insulin is also a safe and effective alternative for glycemetic control of patients hospitalized in the general medicine and surgery departments with diagnosis of DM2.



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



1. INTRODUCCIÓN

La diabetes mellitus tipo 2 es una enfermedad en cuya etiopatogenia intervienen múltiples defectos, hecho que ha dado lugar a que continúen investigándose sustancias que sean capaces de corregir estos defectos y mejorar el control de la glucemia. A medida que transcurre el tiempo, la cronicidad de la diabetes mellitus tipo 2 se acompaña de la declinación progresiva en la función de la célula β y de la alteración del control de las células α en los islotes pancreáticos; en consecuencia, los fármacos convencionalmente prescritos para el tratamiento de los pacientes diabéticos pierden eficacia y exhiben gradualmente un amplio número de limitaciones, incluidos el aumento en el riesgo de episodios de hipoglucemia, efectos cada vez más prominentes en la ganancia de peso corporal y la inducción de eventos adversos de tipo gastrointestinal, edema e incluso insuficiencia cardíaca. El desarrollo de nuevos fármacos, entre los que se encuentran los inhibidores de la enzima dipeptidilpeptidasa tipo 4 (iDPP-4), ha revolucionado durante la década actual el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, debido a que estos agentes son eficaces para disminuir la glucosa, de manera que es improbable que produzcan hipoglucemia y, en modelos animales, se ha demostrado que pueden evitar la declinación progresiva en la función de la célula β y preservar la capacidad secretora de insulina. Además, no elevan el riesgo de hipoglucemia o de incremento del peso corporal. Estas características hacen de los inhibidores de la DPP-4 agentes idóneos para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. En esta tesis se analiza la eficacia para el control de la glucemia de estos nuevos agentes, ya sea en monoterapia o en distintas combinaciones terapéuticas. Por esta razón, se evalúan en múltiples estudios la eficacia, la seguridad y la tolerabilidad del inhibidor de la DPP-4 linagliptina, administrado en monoterapia o combinado con insulina. En consecuencia, han surgido investigaciones en las que se muestra similar control metabólico con agentes orales, como sitagliptina comparado con insulina basal en pacientes hospitalizados no críticos. Basado en un ensayo clínico aleatorizado en el que se pudo comprobar esta hipótesis se plantea en este estudio las consecuencias en el costo para instituciones de esta alternativa.



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



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La diabetes mellitus se está convirtiendo en un enorme problema de salud pública debido a su creciente prevalencia, paralela a la de la obesidad. Casi un tercio de los pacientes diabéticos precisa al menos dos ingresos hospitalarios al año¹, y el coste de estas hospitalizaciones supone el 50% del total del gasto sanitario generado por la diabetes.⁶

Aunque la prevalencia de hiperglucemia en el medio hospitalario no se conoce con exactitud, puede llegar a ser de hasta un 38%. En nuestro país, la cuarta parte de los pacientes de servicios de Medicina Interna tenían el diagnóstico secundario de diabetes en su alta hospitalaria. La mayoría de los pacientes ingresados que presentan hiperglucemia son diabéticos conocidos, pero el manejo de la hiperglucemia debe extenderse también a aquellos con diabetes no conocida, que además presentan un peor pronóstico comparado con el de los primeros.⁶

El objetivo del control de la hiperglucemia en el hospital es normalizar los niveles de glucemia evitando la hipoglucemia. Sin embargo, la hiperglucemia se ha considerado con frecuencia un proceso secundario respecto a la enfermedad que motiva el ingreso y a pesar de los beneficios derivados del control glucémico, éste es con frecuencia deficiente en el medio hospitalario, con un uso insuficiente de la insulina y una inercia no terapéutica incluso en presencia de hiperglucemia persistente.⁶

En los pacientes no críticos ingresados en los servicios de medicina interna o cirugía general, la hiperglucemia conlleva un incremento de la estancia hospitalaria y mayores tasas de infección, incapacidad tras el alta y muerte. Aunque los mecanismos por los que la hiperglucemia se asocia a estas complicaciones no son del todo conocidos, los niveles elevados de glucemia inducen alteraciones en el funcionamiento del sistema inmune, disfunción endotelial, aumento de la respuesta inflamatoria y del estrés oxidativo y facilitan un estado protrombótico⁶



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



Aunque la hiperglucemia aumenta la morbimortalidad y empeora el curso de los pacientes hospitalizados, no está claro cuál debe ser el objetivo de control glucémico en estos pacientes, dada la falta de ensayos clínicos controlados. No existen estudios fuera de las UCI que hayan analizado el efecto sobre la mortalidad del control estricto de glucemia frente a un control convencional, o que hayan estudiado los efectos del tratamiento insulínico intensivo intravenoso en pacientes no críticos. En una revisión reciente se desaconseja el tratamiento intensivo con insulina intravenosa basándose en los trabajos publicados hasta ahora. Tampoco está claro el efecto de la hipoglucemia severa o de la variabilidad glucémica en el pronóstico y el curso clínico de los pacientes hospitalizados⁶. Siendo aún más pocos los estudios que comparan la seguridad y la eficacia de los hipoglucemiantes orales (inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4) vs insulina para el manejo hospitalario de la diabetes tipo 2.²

Mediante este estudio proporcionaremos recomendaciones para objetivos glucémicos prácticos, alcanzables y seguros y describir protocolos, procedimientos y mejoras del sistema necesarios para facilitar el logro de objetivos glucémicos en pacientes con hiperglucemia y diabetes admitidos en entorno de cuidados no críticos.¹

PREGUNTA DE INVESTIGACION

¿Se puede utilizar de forma segura y eficaz los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (Linagliptina) a nivel hospitalario para normalizarlos niveles de glucemia y evitar complicaciones en pacientes con DM2?



3. JUSTIFICACIÓN

La disglucemia es un anglicismo que se refiere a la hiperglucemia inducida en pacientes con diabetes conocida o no diagnosticada, intolerancia a la glucosa, alteración de la glucosa en ayuno, hiperglucemia inducida por estrés y a la hipoglucemia asociada o no con la insulina exógena, es frecuente en el paciente hospitalizado. Los individuos con diabetes constituyen un porcentaje creciente de pacientes hospitalizados, aunque con frecuencia subestimado, conformado por 30 a 40% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias y 25 a 40% de los hospitalizados en áreas médicas o quirúrgicas. Ello es consecuencia del aumento en la prevalencia de la diabetes mellitus, de la evolución de la enfermedad, de la hiperglucemia crónica, de las complicaciones micro o macrovasculares y de las comorbilidades asociadas que requieren hospitalización. Su principal factor comprende un desequilibrio metabólico que se ha vinculado como una respuesta adaptativa al estrés. Además, complica una gran variedad de enfermedades, aumenta el tiempo de estancia hospitalaria y es un factor de riesgo independiente de complicaciones que producen una importante morbilidad y mortalidad en los servicios hospitalarios, sin mencionar su gran impacto económico.⁷

Debido a que existen múltiples estudios con resultados inconsistentes, reportes de metas no precisas, inexistencia de una estandarización en el ajuste del tratamiento, elevada administración de hipoglucemiantes orales y baja prescripción de insulina, además de que el rango óptimo de la glucosa en sangre en pacientes hospitalizados aún no está claro, es necesaria la elaboración de un protocolo estandarizado que unifique la información existente y de un enfoque sistematizado para el control de estos pacientes. Si bien se sabe que en el paciente hospitalizado deben controlarse la hiper y la hipoglucemia, existe poca familiaridad con el uso de infusiones y bombas de insulina, generalmente la dosificación es inapropiada y el monitoreo insuficiente.

Varios estudios de cohorte y algunos aleatorizados sugieren que el tratamiento intensivo de la hiperglucemia mejora el pronóstico hospitalario. Por esta razón este



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



documento pretende ser una herramienta que sirva de guía que facilite las prácticas de seguridad y reduzca el riesgo de errores que se cometen a la hora de indicar insulina.

No existen estudios aleatorizados prospectivos que aporten evidencias claras para recomendar unos objetivos concretos de glucemia en los pacientes no críticos. La American Diabetes Association (ADA) recomienda que la glucemia preprandial sea menor de 140 mg/dl y cualquier glucemia al azar menor de 180 mg/dl, si estas cifras pueden alcanzarse de forma segura. Para evitar la hipoglucemia, aconsejan revisar las pautas de insulina si la glucemia cae por debajo de 100 mg/dl, siendo necesario reajustar la pauta si llega a cifras menores de 70 mg/dl, a menos que ello sea debido a un motivo fácilmente identificable. No obstante, establece objetivos más estrictos en pacientes estables con un control glucémico previo más estrecho, y más elevados para aquellos sujetos con comorbilidades severas. Una guía americana reciente aconseja evitar glucemias menores de 140 mg/dl en los pacientes fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) médicas o quirúrgicas por la mayor probabilidad de efectos perjudiciales con dichas cifras. Alternativas terapéuticas como los antidiabéticos orales no hay datos disponibles sobre la eficacia y seguridad de los antidiabéticos orales o los análogos de GLP-1 inyectables en el paciente hospitalizado. Sin embargo, la mayoría de ellos presentan limitaciones para su uso debido a su falta de flexibilidad ante cambios en la situación clínica del paciente o a la presencia de comorbilidades que contraindican su empleo. La metformina es especialmente problemática porque durante la estancia hospitalaria es frecuente la aparición de contraindicaciones (insuficiencia renal, inestabilidad hemodinámica o realización de pruebas diagnósticas radiológicas con contraste intravenoso), circunstancias que pueden favorecer la aparición de acidosis láctica. Los antidiabéticos orales podrían mantenerse en pacientes clínicamente estables que previamente estuvieran bien controlados con terapia oral, que mantengan durante el ingreso una ingesta regular y que no presenten nuevas contraindicaciones para su uso.⁶

Además, se propone un esquema mínimo de revisión que concientice al médico en que el paciente es “un todo”, e independientemente del motivo de ingreso, el tratamiento de la hiperglucemia no debe pasar por alto, aunque no sea por complicación de diabetes



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



mellitus tipo 2 o, si, incluso el paciente llega a ser diagnosticado durante su estancia en el hospital. Asimismo, el paciente debe salir del hospital con un plan de tratamiento integral y adecuado, con su respectivo diagnóstico. ⁷

3. HIPÓTESIS

El uso hospitalario de los inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (Linagliptina), normalizara los niveles de glucemia de forma segura y eficaz,de la misma forma comparado con el tratamiento tradicional a base de insulina basal (glargina).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



4. FUNDAMENTO TEÓRICO

Se realizó una búsqueda bibliográfica y consulta de toda la literatura científica médica en búsqueda de las respuestas de las siguientes preguntas de investigación; ¿Qué se ha investigado sobre este tema?, ¿Cuál es el grado de conocimientos actual?, ¿Cuáles son las directrices de investigación?, por lo anterior se acudió a fuentes de investigación secundaria que contenían los datos originales de artículos de investigación publicados desde el 2014 al 2018 con búsqueda en PubMed, MEDLINE, EMBASE y Cochrane Library Plus, como estudios controlados y aleatorizados, revisiones sistemáticas y metaanálisis, publicados sobre el tema; con introducción de las siguientes palabras y frases claves “DPP4 inhibitors”, “hospital linagliptin”, “DPP4 inhibitors insulin”.

Antecedentes de investigación

Un estudio controlado aleatorizado realizado por Guillermo E. Umpierrez et al, en Estados Unidos, en el 2017, publicado en la revista Journal of the American Medical Directors Association, donde se comparó la eficacia y seguridad de un inhibidor de DPP4 (linagliptina) e insulina basal (glargina) en pacientes con DM2, tratados previamente con antidiabéticos orales o dosis bajas de insulina (0.1 U / kg / d), con niveles de glucosa sanguínea en ayunas o preprandial > 180 mg / dL y / o HbA1c > 7.5%. Donde se realizó seguimiento de 6 meses, en 3 instituciones en un entorno urbano, se recibió tratamiento aleatorizado con linagliptina 5 mg / día (n = 67) o glargina a una dosis inicial de 0.1 U / kg / día (n = 73). Ambos grupos recibieron insulina suplementaria de acción rápida antes de las comidas para niveles de glucosa > 200 mg / dL. Obteniendo los siguientes resultados:

El tratamiento con linagliptina no produjo diferencias significativas en la glucemia media diaria (146 ± 34 mg/dL frente a 157 ± 36 mg/dL, $p = 0.07$) en comparación con la glargina.

El tratamiento con linagliptina produjo menos episodios leves de hipoglucemia <70 mg/dL (3% frente a 37%, $P < 0.001$), pero no hubo diferencias en la glucemia < 54 mg/dL ($P = 0.06$) o <40 mg/dL ($P = 0.05$) en comparación con glargina.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



No hubo diferencias significativas entre los grupos en la HbA1c, la duración de la estancia hospitalaria, complicaciones, ingresos al servicio de urgencias, ni de hospitalizaciones.

Se concluyó que el tratamiento con linagliptina produjo un control glucémico no inferior y un riesgo significativamente menor de hipoglucemia en comparación con la insulina glargina en los residentes de centros de enfermería especializada con diabetes tipo 2 a largo plazo.

El mismo autor en el 2014 realizó un estudio piloto, multicéntrico, abierto, aleatorizado, con un total de 90 pacientes, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, tratados con dieta, antidiabéticos orales o dosis total baja diaria de insulina (0,4 UI/kg/día) fueron asignados al azar para recibir sitagliptina sola o en combinación con insulina glargina (glargina) o con un régimen de insulina en basal bolo (glargina y lispro) más dosis suplementarias (corrección) de lispro, donde investigó la seguridad y la eficacia de la sitagliptina para el tratamiento hospitalario de la diabetes tipo 2 en pacientes de medicina general y cirugía, base estructural de nuestro proyecto de investigación. Con resultados obtenidos:

El control glucémico mejoró de manera similar en todos los grupos de tratamiento.

No hubo diferencias en la media diaria de glucosa sérica después del primer día de tratamiento ($P = 0.23$), el número de lecturas dentro de un objetivo de glucosa de 70 y 140 mg/dL ($P = 0.53$), el número de lecturas de glucosa <200 mg/dL ($P = 0.23$), y el número de fallas de tratamiento ($P = 0.99$).

La dosis diaria total de insulina y el número de inyecciones de insulina fueron significativamente menores en los grupos de sitagliptina en comparación con el grupo de basal bolo (ambos $P, 0.001$).

No hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria ($p = 0,78$) ni en el número de eventos hipoglucémicos entre los grupos ($p = 0,86$)



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



Los resultados de esta prueba piloto indican que el tratamiento con sitagliptina solo o en combinación con insulina basal es seguro y eficaz para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 en hospitalización de medicina general y cirugía.

Un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 24 semanas de duración realizado entre enero de 2012 y abril de 2013 en 11 países, incluidos seis en Asia (India, Israel, Malasia, Filipinas, Sri Lanka y Tailandia) publicado en el 2017, por Ronald CW Ma y colaboradores, donde se evaluamos los datos de los 125 participantes para valorar la eficacia en la reducción de la glucosa con terapia de combinación con metformina y linagliptina comparado con monoterapia con linagliptina, en pacientes con recientemente diagnóstico con diabetes Mellitus Tipo 2 con marcada hiperglucemia con seguimiento de 24 semanas de tratamiento, con lo que se obtuvo lo siguiente:

En la 24 semana de tratamiento, la reducción media desde el valor inicial en HbA1c (media 10,0%) fue de $-2.99 \pm 0.18\%$ con linagliptina/metformina y $-1.84 \pm 0.18\%$ con linagliptina; una diferencia de tratamiento de -1.15% (IC 95% -1.65 a -0.66 , $P < 0.0001$).

El 60% de los participantes que recibieron linagliptina/metformina lograron HbA1c $< 7.0\%$.

El cambio promedio de peso corporal después de 24 semanas fue -0.45 ± 0.41 kg y 1.33 ± 0.45 kg en los grupos de linagliptina/metformina e linagliptina, respectivamente (diferencia de tratamiento: -1.78 kg [IC del 95% -2.99 , -0.57 , $P = 0.0043$]).

Los efectos adversos relacionados con fármacos se produjeron en el 9.7% de los participantes que recibieron linagliptina / metformina y en el 4,8% de los que recibieron linagliptina.

La hipoglucemia se produjo en el 6.5% y el 4.8% de los grupos de linagliptina/metformina y linagliptina, respectivamente, sin episodios graves.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Los trastornos gastrointestinales ocurrieron en 12.9% y 12.7% de los grupos de linagliptina/metformina y linagliptina, respectivamente, sin interrupciones del tratamiento asociadas

Por lo que se concluye que los pacientes asiáticos con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, recientemente diagnosticada y con marcada hiperglucemia, la combinación inicial de linagliptina y metformina mejoró sustancialmente el control glucémico sin aumento de peso y con hipoglucemia infrecuente. La terapia de combinación oral inicial puede ser un tratamiento viable para tales individuos.

Otro metaanálisis publicado en el 2015, realizado por Cai Chen et al, de comparación indirecta con inhibidores del co-transportador sodio glucosa tipo 2 y los inhibidores de DPP4 añadidos al tratamiento con insulina para el control de la diabetes mellitus tipo 2, con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de terapia combinada con inhibidores de la DPP4 e insulina en pacientes adultos con Diabetes Mellitus tipo 2, con elegibilidad de siete ensayos controlados aleatorizados que incluyeron 3 384 participantes para el estudio.

Los datos resultantes revelaron que la terapia combinada con inhibidor de DPP-4 e insulina se asocia con una reducción modesta de HbA1c (-0.52%; IC del 95%: -0.59 a -0.44), una disminución en glucosa plasmática a las 2 hrs postprandial y un aumento en la proporción de pacientes que alcanzaron la HbA1c objetivo de $\leq 7\%$ (RR 2.24, IC 95% 1.80 a 2.77) sin aumentar el riesgo de hipoglucemia (RR 1.04; 0.83 a 1.31) o peso corporal (-0.11 kg; -0.56 a 0,33), en comparación con otros tratamientos antidiabéticos.

Otro estudio retrospectivo de 1 002 pacientes con diabetes mellitus tipo 2 realizado en Italia y publicado en el 2016 por Matteo Monami et al, para la identificación predictores de respuesta de éxito a insulina basal y los inhibidores de la DPP4 en pacientes con diabetes tipo 2 que fracasan al menos a un agente oral, insulina basal o inhibidores DPP4 en los 2 años previos, con una duración de seguimiento de al menos 6 meses. Donde se obtuvo los siguientes resultados:



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



Los pacientes que recibieron una prescripción de insulina basal, la proporción de éxito terapéutico a los 6 meses fue del 26.5%.

En el análisis multivariado, una mayor edad e IMC, y una menor duración de la diabetes se asociaron con el éxito, así como el tratamiento con acarbosa; por el contrario, un historial de cardiopatía isquémica se asoció con fracaso.

La prescripción de inhibidores de DPP4 produjo un éxito terapéutico en el 24,8% de los casos.

En el análisis multivariado, el éxito se asoció con una HbA1c inicial más baja y la duración de la diabetes, y un IMC y una comorbilidad más altos; Además, se encontró una menor tasa de éxito en las mujeres después de ajustar por otros factores de confusión

Los datos actuales respaldan la opinión de que el tratamiento con insulina es preferible en pacientes con hiperglucemia grave, o falla en uno o más fármacos, mientras que los inhibidores de DPP4 parecen ser más útiles en aquellos con condiciones comórbidas.

Del Prado y colaboradores publicaron en el 2016, datos combinados de tres ensayos controlados con diseños similares comparando linagliptina con placebo con seguimiento de 24 semanas (linagliptina, n = 1651, placebo, n = 607). Los pacientes se clasificaron según las características basales: edad, duración de diabetes, sexo, índice de masa corporal, evaluación de la resistencia a la insulina y síndrome metabólico, obteniendo los siguientes resultados:

La proporción de pacientes con HbA1c basal > 7% que alcanzaba una HbA1c objetivo \leq 7% fue mayor con linagliptina versus placebo (30.2% frente a 11.5%, odds ratio 3.82, IC 95% 2.82 a 5.12; p <0.001).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Las características que predecían significativamente las reducciones de la HbA1c después de las 24 semanas fueron la glucosa plasmática en ayunas y la raza (ambas $p < 0,05$)

En las últimas décadas, la prevalencia de diabetes mellitus ha mostrado un crecimiento importante a nivel global, y se espera que esta prevalencia aumente de 171 millones de casos en el año 2000 a 366 millones en el 2030. Desafortunadamente, este incremento también se ha observado en la población mexicana, donde la Encuesta Nacional de Salud (ENSANUT) mostró una relación 1.9 veces mayor entre el año 2000 y 2006 (7.3 vs 14.4%) observándose una relación mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%). El grupo de edad con mayor prevalencia es el de 60 a 69 años (19.2%) en comparación con el grupo de 50 a 59 años (13.5%).⁷

Tradicionalmente y con seguimiento de directrices recientes de organizaciones profesionales recomiendan el uso de insulina subcutánea (esquema basal/bolo), como la terapia de elección para el control de la glucemia en pacientes hospitalizados no críticos³, pero han surgido investigaciones en las que se muestra similar control metabólico con agentes orales, como los iDPP4. Basado en un ensayo clínico aleatorizado en el que se pudo comprobar esta hipótesis se plantea en este estudio las consecuencias en el costo para instituciones de esta alternativa. Los resultados indican que el uso de este medicamento puede ser una alternativa para pacientes hospitalizados. Sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas hacen que este medicamento tenga un riesgo más bajo de hipoglucemia y adecuada tolerancia, logrando un buen control glucémico en los pacientes hospitalizados².

Recientes estudios con pacientes de DMT2 de medicina general y cirugía han informado que mejoraron el control glucémico y reducen complicaciones, incluidas las infecciones de heridas, neumonía, bacteriemia, insuficiencia renal aguda e insuficiencia respiratoria, usando un régimen de insulina de bolo basal en comparación con requerimiento de insulina regular móvil. Sin embargo, los regímenes de basal bolo, requieren mucho seguimiento, requieren múltiples inyecciones de insulina, y están



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



asociados con un riesgo significativo de la hipoglucemia. La tasa de hipoglucemia en pacientes no UCI con DMT2 tratados con regímenes de insulina de basal bolo ha sido informada hasta un 32%. Las guías de práctica actuales no recomiendan el uso de medicamentos antidiabéticos orales y medicamentos inyectables sin insulina en parte debido a la ausencia de estudios de eficacia, así como a los problemas de seguridad. Una limitación importante del uso de agentes antidiabéticos orales en pacientes hospitalizados se relaciona con la demora y el inicio de acción impredecible de estos medicamentos, lo que puede evitar el rápido logro del control glucémico o ajustes de la dosis para satisfacer las necesidades cambiantes del paciente grave. También existe preocupación con respecto al potencial de efectos cardiovasculares adversos con el uso de sulfonilureas en pacientes con isquemia cardíaca y cerebral, asociado a causar hipoglucemia severa y prolongada, particularmente en ancianos, pacientes con enfermedad renal o con pobre ingesta de alimentos, la seguridad baja de la metformina y debe ser evitada en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva descompensada, insuficiencia renal, hipoperfusión o enfermedad pulmonar crónica y en pacientes con riesgo de desarrollar falla renal y acidosis láctica. Además, el uso de tiazolidonedionas está limitado por su tiempo de retraso al control activo de la glucosa y su tendencia a aumentar el volumen intravascular y a precipitar o empeorar la insuficiencia cardíaca congestiva y el edema periférico³. Desde la aprobación de los agentes incretinmiméticos en 2005-2006, los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP-4) se han incorporado rápidamente al tratamiento ambulatorio de la DMT2. Estos agentes mejoran el control metabólico potenciando la secreción de insulina prandial endógena e inhibiendo la secreción de glucagón, reduciendo así los incrementos de glucosa posprandial. El bajo riesgo de hipoglucemia y la buena tolerabilidad de los iDPP-4 y los análogos de péptido similar a glucagón-1 (glucagon-like peptide-1, GLP-1), los hacen consideraciones atractivas para el uso en pacientes hospitalizados. En este momento, sin embargo, son pocos los estudios que han investigado el uso de estos agentes en el ámbito hospitalario^{3,8}

El régimen de administración de insulina recomendado consiste en una terapia basal-bolo que incluye una preparación de insulina de acción intermedia o prolongada

como insulina basal (para suprimir la liberación hepática de glucosa durante el ayuno y entre los alimentos), una formulación humana o análoga de acción rápida como insulina prandial (para prevenir los picos posprandiales de glucosa) y un esquema de corrección igualmente con insulina regular o análoga de acción rápida (dosis suplementaria para disminuir la glucosa que se encuentra por encima de los rangos de control). Existen diversos esquemas que emplean este régimen de administración en diferentes formas y que han sido implementados en hospitales, sin embargo, son pocos los que han probado su eficacia en ensayos clínicos⁸.

Cuadro 1. Pautas y dosis de insulina recomendadas durante el ingreso hospitalario en función del tratamiento ambulatorio y la glucemia al ingreso⁶

Tratamiento previo al ingreso	Insulina inicial según glucemia (mg/dL) al ingreso
Dieta	< 150: pauta correctora 150-200: insulina programada, 0.3 UI/kg/día > 200: insulina programada, 0.4 UI/kg/día
Antidiabéticos orales	< 150: pauta correctora (un ADO) Insulina programada, 0.3 UI/kg/día (≥ 2 ADO) 150-200: insulina programada, 0.4 UI/kg/día > 200: insulina programada, 0.5 UI/kg/día
Insulina en monodosis nocturna con/sin antidiabéticos orales	< 150: insulina programada, 0.4 UI/kg/día 150-200: insulina programada, 0.5 UI/kg/día > 200: insulina programada, 0.6 UI/kg/día
Insulina en dos o más dosis diarias	Insulina programada, según requerimientos previos y situación clínica

Una vez iniciado el tratamiento, la dosis de la insulina basal y de los bolos prandiales debe ajustarse con base en la dosis total de insulina de corrección administrada en las últimas 24 horas. Cuando la insulina de corrección es requerida antes de la mayoría de los alimentos, a menudo es necesario incrementar la dosis de insulina basal. Cuando la glucosa sanguínea persiste consistentemente elevada a una hora determinada, se debe ajustar la dosis de insulina prandial que precede a la medición. Una forma de realizar el ajuste de la dosis de insulina también se muestra en el cuadro 2⁸.

La administración de insulina regular mediante una escala para corregir la hiperglucemia, lo cual aún es ampliamente usado, es una práctica no recomendada ya que

ha demostrado ser ineficaz para el control de la glucosa, además de que se asocia a un mayor riesgo de hipoglucemia e hiperglucemia. Los estudios RABBIT 2 y RABBIT 2-Surgery demostraron que un régimen de administración basal-bolo con insulina glargina-glulisina fue más eficaz para lograr cifras de glucosa de menos de 140 mg/dL que la administración de insulina regular.⁸

Cuadro 2. Recomendaciones generales para el tratamiento del enfermo con diabetes mellitus tipo que mantiene ingesta oral⁶

- Determinar HbA1c (si no dispone de un resultado de los últimos 2-3 meses)
- Suspender antidiabéticos orales, salvo casos puntuales
- Pauta de insulina basal +prandial +corrección
 - Dosis diaria inicial estimada de insulina: 0.3-0.6 UI/kg
 - Basal (NPH-NPL/12h, detemir/12-24 h o glargina/24h): 50%
 - Prandial (regular, lispro, aspart o glulisina): 50%, dividida en tres dosis antes de las comidas
 - Corrección: misma insulina que prandial con pauta variable según sensibilidad a insulina (1-4 UI por cada 50mg/dL de glucemia)
- Ajuste de dosis:
 - Basal: aumentar 20% según glucemia antes del desayuno o añadir 50% de la dosis de corrección necesitada el día previo
 - Prandial: aumentar 1-2 UI según glucemia preprandial de la comida siguiente
- Reforzar educación diabetológica y autocuidados
- Planificación del alta hospitalaria

Los estudios de evaluación económica cobran cada vez más relevancia en la literatura médica y la demanda de este tipo de investigaciones ha aumentado en el mundo debido a la importancia de estas como criterio para la toma de decisiones². La elevada prevalencia y el aumento de la incidencia de la diabetes mellitus tienen gran repercusión económica y social. El impacto económico se ve reflejado en los costos médicos directos (profesionales de salud, medicamentos, estudios de laboratorio y gabinete, hospitalización, urgencias, materiales), en los no médicos (alimentación y transporte del paciente y familiares), y en los indirectos (pérdida de la productividad, incapacidad), sin dejar de considerar la gran trascendencia social en la calidad y estilo de vida del paciente⁷. En ese sentido, y dada la importancia de la introducción de agentes orales como parte de la terapia para el control glucémico en el paciente hospitalizado, se debe generar evidencia sobre los costos derivados de la atención en salud, mediante la comparación de diferentes opciones



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



de tratamiento, con el propósito de obtener resultados que orienten sobre el manejo intrahospitalario del paciente con diabetes mellitus tipo 2².

La asociación de hiperglucemia en pacientes hospitalizados (con o sin diabetes) con incremento de riesgo de complicaciones y mortalidad es bien establecida. La gran mayoría de estudios observacionales incrementa el soporte de datos de observación que apoyan la importancia del manejo de la hiperglucemia entre pacientes no críticos, lograr y mantener los objetivos glucémicos deseados, así como para reconocer los eventos hipoglucémicos. ¹. La mayoría de los medidores capilares de glucosa, aunque están diseñados para pruebas de sangre capilar, están calibrados para informar resultados compatibles con plasma, lo que permite una comparación confiable con la prueba de glucosa laboratorio¹.

Se recomienda que todo paciente hospitalizado con diabetes o con hiperglucemia sea evaluado con un nivel HbA1c si esto no ha sido realizado en los 2-3 meses anteriores. Apoyando las recomendaciones ADA que indican que los pacientes con un HbA1c de 6.5% o más alto se puede identificar como diabetes, y pacientes con un HbA1c entre 5.7 y 6.4% pueden ser considerado como en riesgo para el desarrollo de diabetes. Los valores de glucosa y HbA1c, junto con el historial médico, se puede utilizar para adaptar la terapia y ayudar en la planificación del alta. En pocas palabras, el plan de alta eficaz incluye el diagnóstico de diabetes (si está presente), recomendaciones para abreviar y control de glucosa a largo plazo, cuidado de seguimiento, una lista de necesidades educativas, y la consideración de detección y tratamiento de las comorbilidades de la diabetes¹.

Se sugiere que los objetivos glucémicos se modifiquen de acuerdo con el estado clínico. Para pacientes que son capaces de lograr y mantener el control glucémico sin hipoglucemia, un rango objetivo más bajo puede ser razonable. Para pacientes con enfermedad terminal y / o con limitaciones de la esperanza de vida o en alto riesgo de hipoglucemia, un mayor rango objetivo (200 mg / dl) puede ser razonable¹.

Para evitar la hipoglucemia (<70mg/dl), el total de la dosis de insulina basal y prandial debería reducirse si los niveles de glucosa están entre 70 a 100 mg / dl. Por el contrario, mayores rangos de glucosa pueden ser aceptables en pacientes con enfermedad



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



terminal o en pacientes con comorbilidades graves, así como en aquellos en entornos de atención al paciente donde monitorización frecuente de la glucosa o supervisión cercana de enfermería no es factible. En tales pacientes, sin embargo, es prudente mantener un grado razonable del control glucémico (< 200 mg / dl) como una forma de evitar la hiperglucemia sintomática¹

Las guías recomiendan las pruebas de glucosa capilar al pie de la cama como el método preferido para guiar la glucemia en curso en manejo de pacientes individuales. Recomendamos que el tiempo de las medidas de glucosa coincidir con la ingesta nutricional y el régimen de medicación del paciente. Sugerimos los siguientes horarios para la prueba de glucosa: antes de las comidas y al después de comer, o cada 4-6 h en pacientes que reciben alimentación enteral continua¹.

De acuerdo con la American Diabetes Association (ADA), la Endocrine Society, la American Heart Association (AHA), la American Association of Diabetes Educators (AADE) y la European Society of Endocrinology y la Society of Hospital Medicine, las metas de control glucémico para pacientes hospitalizados en un área no crítica deben ser de glucosa en ayuno menor a 140 mg/dL, y una glucosa a cualquier hora del día menor a 180 mg/dL. Estas metas de tratamiento se han obtenido a partir de la opinión de expertos, al extrapolar los resultados de los estudios realizados en pacientes críticos médicos y quirúrgicos, y al analizar los estudios retrospectivos que han asociado la hiperglucemia con resultados adversos⁸.

Cuadro 3. Metas de la American Diabetes Association (ADA) para tener un manejo metabólico óptimo e integral⁷:

HbA1c	< 7%
Glucosa capilar preprandial	70-130 mg/dL
Glucosa capilar posprandial	< 180 mg/dL
Presión sistólica	< 130 mmHg
Presión diastólica	< 80 mmHg
LDL-C	< 100 mg/dL
HDL-C	> 50 mg/dL
TGC	< 150 mg/dL



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



Los datos de glucosa capilar facilitan la capacidad de ajustar terapia de insulina basada en parte en el cálculo de la total corrección de dosis de insulina durante las 24 h anteriores¹.

Los valores de glucosa capilar pueden variar entre medidores de glucometría capilar, especialmente a niveles altos o bajos de hemoglobina, baja perfusión tisular y con algunas sustancias extraña¹.

Durante la hospitalización, los medidores personales no deben ser utilizados para la documentación o para el tratamiento de hiperglucemia, por lo cual los medidores hospitalarios deben seguir los reglamentos y procedimientos de control de calidad para garantizar precisión y fiabilidad de los resultados. ¹

Cuadro 4. Régimen de insulina de acción rápida			
Niveles de glucosa	Insulino-sensible	Usual	Insulino-resistente
>141–180	2	4	6
180-220	4	6	8
221-260	6	8	10
261-300	8	10	12
301-350	10	12	14
351-400	12	14	16
>400	14	16	18

Transición del hospital al hogar

Se sugiere la reinstitución de la preadmisión del régimen de insulina o antidiabéticos orales al alta para pacientes con control glucémico de preadmisión aceptable y sin una contraindicación para su uso continuo. El inicio de administración de insulina se debe instituir al menos un día antes del alta para permitir la evaluación de la eficiencia y seguridad de este transición¹.

El miedo a la hipoglucemia es una barrera clave para la implementación del control objetivo de glucosa, a pesar de que no tan común como la hiperglucemia, la hipoglucemia es una complicación bien conocida y temida en el hospital. El riesgo de hipoglucemia es



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



mayor durante los períodos de hospitalización debido a la variabilidad relacionada a la sensibilidad a la insulina relacionada con la enfermedad subyacente, a los cambios en las respuestas de hormonas contrarreguladoras durante los procedimientos o enfermedades e interrupciones en la nutrición habitual¹.

Se recomienda que los hospitales brinden apoyo técnico para formar un comité interdisciplinario, para un enfoque sistémico que mejorara los cuidados de pacientes hospitalizados con hiperglucemia y diabetes. Se recomienda que las instituciones brinden dispositivos para la medición de glucosa capilar con evaluaciones continuas de la competencia del personal¹.

El uso de un agente oral para el control glicémico en el paciente diabético tiene asociado una serie de beneficios intangibles, cuando se compara con insulina. Las preferencias del paciente y otros elementos relacionados con la practicidad del uso de una forma farmacéutica menos compleja podrían favorecer el uso de la vía oral por encima de la aplicación de la insulina².

El control estricto de la diabetes mellitus no sólo mejora la glucemia sino también tiene efecto en otras comorbilidades. Por lo tanto, el tratamiento no sólo consiste en la aplicación de insulina, sino en el adecuado control de la hipertensión arterial, la dislipidemia y la obesidad. Entre los factores que contribuyen a la atención óptima de la enfermedad están: menor edad, tratamiento menos complejo, menor evolución de la enfermedad, una óptima relación médico-paciente. También debe tenerse un adecuado control de las comorbilidades del paciente que influyen de manera importante en el control y evolución de la enfermedad.

En el paciente anciano debe considerarse la posibilidad de alteraciones en la memoria, falta de motivación, depresión, alteraciones cognitivas, polifarmacia y pérdida de la destreza manual. Esto influye en el autocuidado y en el mal manejo del control glucémico.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



5. OBJETIVOS DE LA INVESTIGACIÓN:

General; Evaluar la eficacia y seguridad del control glicémico óptimo en pacientes diabéticos tipo 2, que fueron sometidos a control con tratamiento a base de linagliptina comparado con insulina glargina en los servicios de medicina interna y cirugía general en el periodo comprendido de marzo del 2017 a febrero del 2018.



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



Específicos:

Realizar la determinación de HbA1c de todos los pacientes e incrementar su uso como seguimiento de control glicémico

Determinar el nivel de glucosa sérica al ingreso hospitalario de todos los pacientes ingresados al estudio

Identificar el tipo de tratamiento previo al momento del ingreso hospitalario

Determinar días de estancia hospitalaria asociado a un mejor control glicémico

Identificar las complicaciones micro y macro vasculares asociadas a diagnóstico de diabetes.

Determinar el nivel de glucosa sérica aleatoria después de un día de tratamiento

Mantener una concentración de glucosa capilar en ayuno pre calculada entre 70 y 140 mg/dL y glucosa capilar aleatoria de 140 a 180 mg/dL.

Identificar fallas al tratamiento definidas por un nivel glicémico mayor a 240 mg/dl

Determinar niveles de glucosa capilar con diagnóstico de hipoglucemia definidos por un valor menor a 70 mg/dl

Identificar la utilización de unidades de insulina rápida asociadas al control glicémico óptimo aleatorizadas a uso de insulina basal y linagliptina

Determinar los requerimientos de insulina basal para el control glicémico óptimo en pacientes aleatorizados para insulina basal

Contribuir a la administración de inhibidores de la dipeptidilpeptidasa 4 en pacientes hospitalizados no críticos y reducir las complicaciones asociadas a hiperglucemia e hipoglucemia

6. METODOLOGIA

a) Definiciones operacionales

Variables	Tipo de variable	Operacionalidad o definición	Indicadores	Nivel de medición	Unidad de medida	Índice
Concentración de glucosa capilar óptimo	Dependiente	Definido para mantener una concentración de glucosa en ayuno calculada entre 100 y 140 mg / dL y un nivel de glucosa aleatoria menor de 180 mg / dL para la mayoría de los pacientes hospitalizados no críticos	Glucosa capilar	Razón o proporción	Cuantitativa	Índice de control óptimo
Tratamiento glicémico a base de linagliptina	Independiente	No aplica	Linagliptina 5mg VO cada 24hrs	Nominal	Cuantitativa	Índice de control óptimo
Tratamiento glicémico a base de insulina glargina	Variable interviniente	No aplica	Glucosa capilar medida en mg/dL	Razón o proporción	Cuantitativa	Índice de control óptimo
Fracaso al tratamiento	Variable interviniente	Definido como un promedio día de glucosa de 240 mg / dL o dos valores consecutivos mayores a 240 mg / dL e hipoglucemia.	Glucosa capilar	Nominal	Cuantitativa	Índice en porcentaje
Hiperglucemia intrahospitalaria	Variable interviniente	Define como cualquier valor de glucosa mayor a 180 mg / dl. 1	Glucosa capilar	Nominal	Cuantitativa	Índice en porcentaje
Hipoglucemia intrahospitalaria	Variable interviniente	Hipoglucemia se define como cualquier nivel de glucosa por debajo de 70 mg / dl. Hipoglucemia grave ha sido definida como menos de 40 mg / dl. 1	Glucosa capilar	Nominal	Cuantitativa	Índice en porcentaje
Niveles de glucosa sérica y HbA1c	Independiente	No aplica	No aplica	Numérica	Cuantitativa	Índice en porcentaje

b) Tipo de Estudio y diseño general del estudio:

Cuasiexperimental, prospectivo, comparativo y abierto.

Cuasiexperimental, se define en la que existe una exposición, una respuesta y una hipótesis para contrastar, pero no hay aleatorización de los sujetos a los grupos de tratamiento y control.

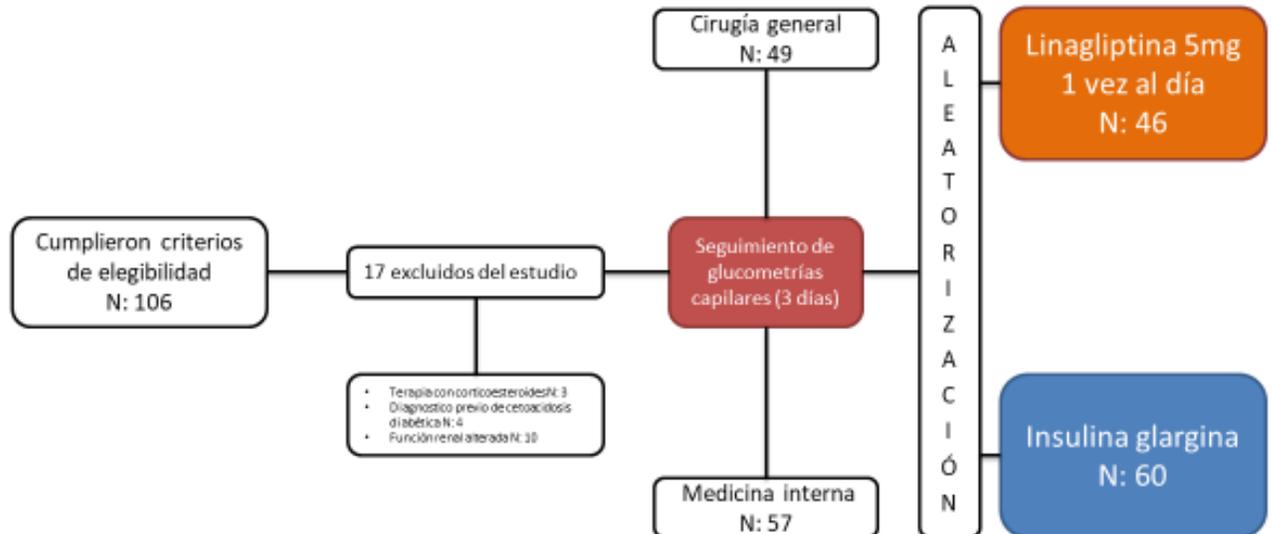
Prospectivo: Se define previamente y con precisión la forma de recolección de datos, se planea a futuro.

Estudio comparativo: Existe uno o más grupos control o testigo.

Abierto: El investigador conoce las condiciones de aplicación de la maniobra y resultado de las variables de resultado.

c) Universo de estudio, selección y tamaño de muestra, unidad de análisis de observación

El universo de estudio es la población con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 ingresados en un periodo comprendido de marzo del 2017 a Febrero del 2018, un total de 1344 pacientes, se realizó la selección de la muestra del 15% de acuerdo a criterios de inclusión y 17 pacientes fueron excluidos del estudio, 3 por inicio de terapia con corticoesteroides, 4 por diagnóstico previo de cetoacidosis diabética, 10 pacientes por presencia de función renal alterada. Un total de 106 pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 fueron ingresados al estudio. Un total de 46 pacientes en el grupo de linagliptina, y 60 en el grupo insulina basal se incluyeron en el análisis final.





d) Criterios de selectividad

Criterios de inclusión:

- Historia de diabetes mellitus tipo 2 mayor de 3 meses de diagnóstico
- Edades entre 18 a 80 años
- Glucemia previa a la aleatorización entre 140 y 400 mg/dl
- Promedio de HbA1c mayor de 8%

Criterios de exclusión

- Terapia con corticoesteroides
- Terapia con aminas vasoactivas
- Uso de inhibidores DPP4 o análogos del receptor peptídico similar al glucagón (GLP1-RA) durante 3 meses previos a la admisión
- Diabetes mellitus tipo 1
- Ventilación mecánica
- Glucemia capilar mayor de 400 mg/dL
- Función renal alterada con tasa de filtración glomerular menor a 30 ml / min o creatinina sérica mayor a 3.0 mg/dL
- Antecedentes de cetoacidosis diabética
- Embarazo o cualquier condición mental

Criterio de eliminación

- Fracaso al tratamiento o muerte



e) Procedimientos para la recolección de información, instrumentos a utilizar y métodos para el control de calidad de los datos

Los participantes con glargina se iniciaron con una dosis de insulina de 0.1 U/kg administrada una vez al día a la misma hora del día. La dosis diaria total de insulina era ajustada a un objetivo de glucosa en ayunas y antes de las comidas entre 100 y 180 mg/dL. La dosis diaria total de insulina se incrementó en un 10% diario para niveles de glucosa capilar en ayunas entre 181 y 240 mg/dL, y en un 20% para glucosa capilar en ayunas >240 mg/dL. Y las dosis se mantuvieron si los niveles de glucosa se encontraban entre 100 y 180 mg/dL. La dosis de insulina se redujo en un 10% para los niveles de glucosa en ayuno o glucosa aleatoria entre 70 y 99 mg/dL, en un 20% para los niveles de glucosa en ayuno o aleatoria entre 41 y 69 mg/dL, y en un 40% para glucosa <40 mg/dL.

Los pacientes en el grupo de linagliptina recibieron dosis diaria de 5 mg una vez al día. También recibieron insulina suplementaria de acción rápida (insulina lispro o regular) antes de las comidas para glucosa > 180 mg / dL por escala móvil (ver cuadro 4).

Con una unidad de análisis en observación de niveles de glucosa capilar preprandial y post-prandial con seguimiento durante 3 días consecutivos, usando un medidor electrónico de glucosa capilar previamente calibrado, con medición de niveles de glucosa capilar adicionales si los sujetos tenían síntomas de hipoglucemia o si se considera necesario por el investigador o cuidador. **Ver anexo 2 y 3**



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



f) Procedimientos para garantizar aspectos éticos en las investigaciones con sujetos humanos

Se explicó los beneficios, riesgos e inconvenientes conocidos del control glicémico con hipoglucemiantes orales en comparación con insulina basal/bolo, se explicó el procedimiento experimental, riesgos a corto y mediano plazo; evitando todo sufrimiento físico, mental y daño innecesario, con la libertad de retirarse del estudio en el momento que deseen, la manera de cómo será guardada la información de los participantes en el estudio, además de contar con un consentimiento por escrito de las personas para participar en el mismo. **Ver anexo 1**

7. PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se realizó el procesamiento de datos a través del software IBM SPSS Statistics Editor de datos y programa Excel, se obtuvieron los siguientes resultados.

Las características clínicas de los pacientes del estudio se muestran en la Tabla 1.

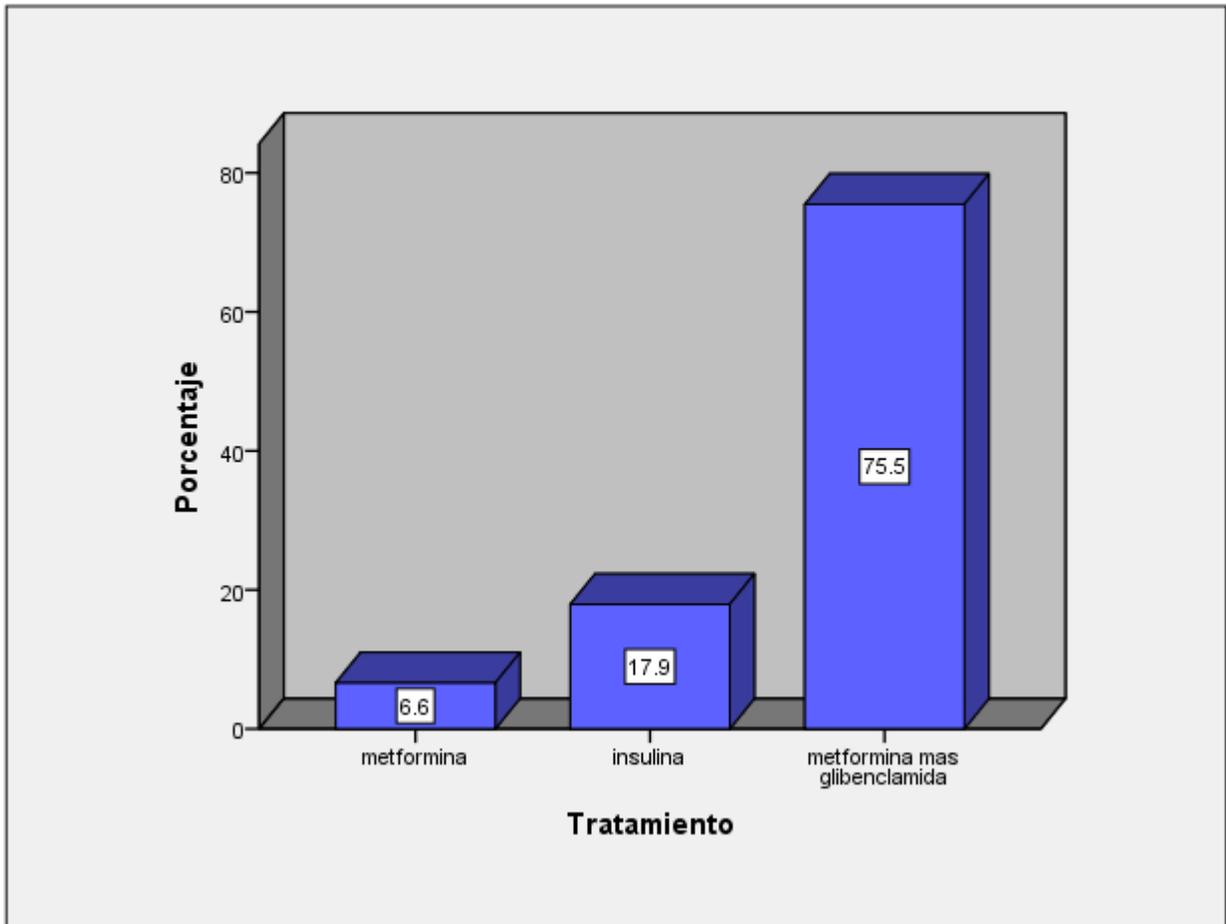
Variable	Linagliptina más correcciones	Basal más correcciones	Valor p
No de pacientes, n (%)	46	60	
Sexo femenino, n (%)	23	25	
Sexo masculino, n (%)	23	35	
Edad (años)	58.2±11.9	53.58±12.8	0.89
IMC (kg/m ²)	23.47±4.6	25.41±4.8	0.24
Duración diabetes (años)	12.17±7.3	12.73±7.7	0.85
Admisión a servicio (%)			
Cirugía general, n (%)	12	37	
Medicina interna, n (%)	34	23	
Estancia en el hospital (días)	6.46±2	6.07±2.1	0.75
Terapia DM al momento de admisión (%)			
Dieta	0	0	
Agentes orales	44	43	
Insulina	2	17	
Insulina + agentes orales	0	0	

Tabla 2

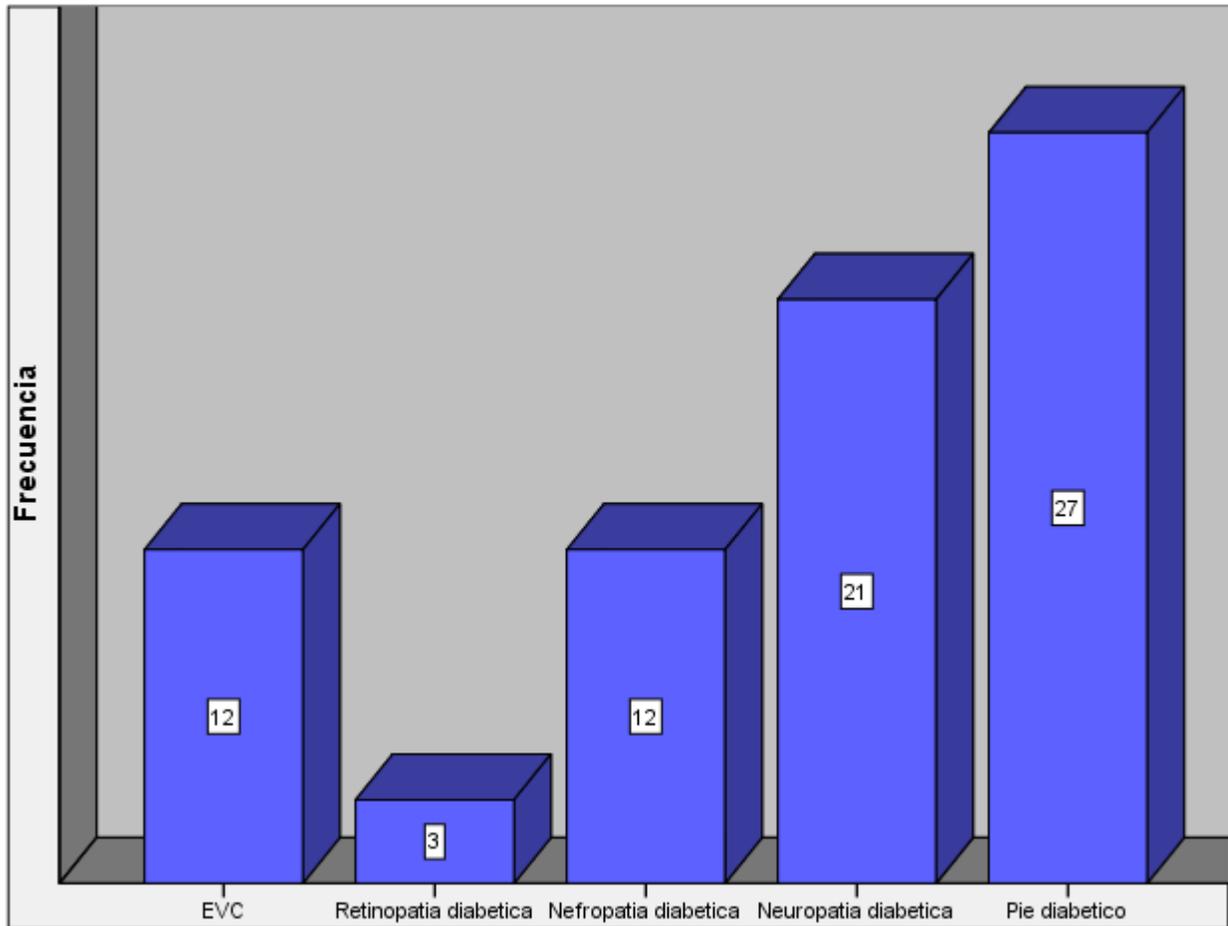
Control glucémico, terapia de insulina regular correctiva y eventos de hipoglucemia en pacientes con tratamiento de linagliptina vs insulina basal

Variable	Linagliptina más correcciones	Basal más correcciones	Valor p
Control de glucosa			
HbA1c %	9.9±1.9	10±2	0.50
Glucosa sérica admisión (mg/dL)	172±86	180±90	0.56
Glucosa sérica aleatorizada primer día tratamiento (mg/dL)	200±98	136±57	0.36
Promedio de glucosa capilar primer día de tratamiento (mg/dl)			
• Glucosa capilar de 70 – 140 mg/dL n (%)	11 (24)	11 (18)	0.53
• Glucosa capilar de 141 – 180 mg/dL n (%)	35 (76)	49 (82)	0.14
• Glucosa capilar de 181 - 240 mg/dL n (%)	0	0	
Promedio de glucosa capilar segundo día de tratamiento (mg/dl)			
• Glucosa capilar de 70 – 140 mg/dL n (%)	30 (65)	41 (68)	0.52
• Glucosa capilar de 141 – 180 mg/dL n (%)	16 (35)	18 (30)	0.15
• Glucosa capilar de 181 - 240 mg/dL n (%)	0	1 (2)	0.12
Promedio de glucosa capilar tercer día de tratamiento (mg/dl)			
• Glucosa capilar de 70 – 140 mg/dL n (%)	37 (80)	45 (75)	0.56
• Glucosa capilar de 141 – 180 mg/dL n (%)	9 (20)	15 (25)	0.45
• Glucosa capilar de 181 - 240 mg/dL n (%)	0	0	
Falla al tratamiento			
Determinaciones glucémicas > 200 mg/dL, n	7	16	0.17
Insulina/día			
Total, de insulina regular (unidades/día)	12±6	16±8	0.14
Insulina glargina (unidades/día)	NA	25±15	0.12
Eventos de hipoglucemia			
• Paciente < 70 mg/dl, n (%)	7	25	0.86

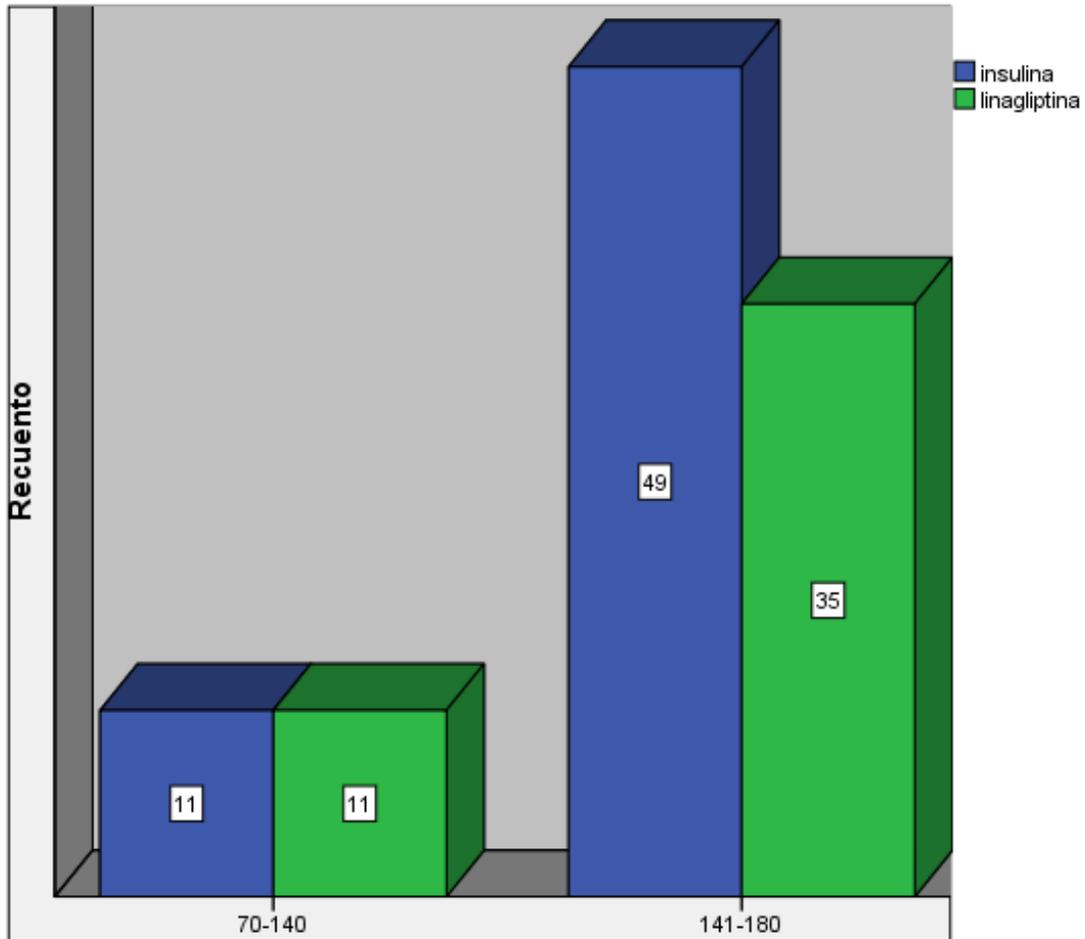
Tratamientos previos a la aleatorización



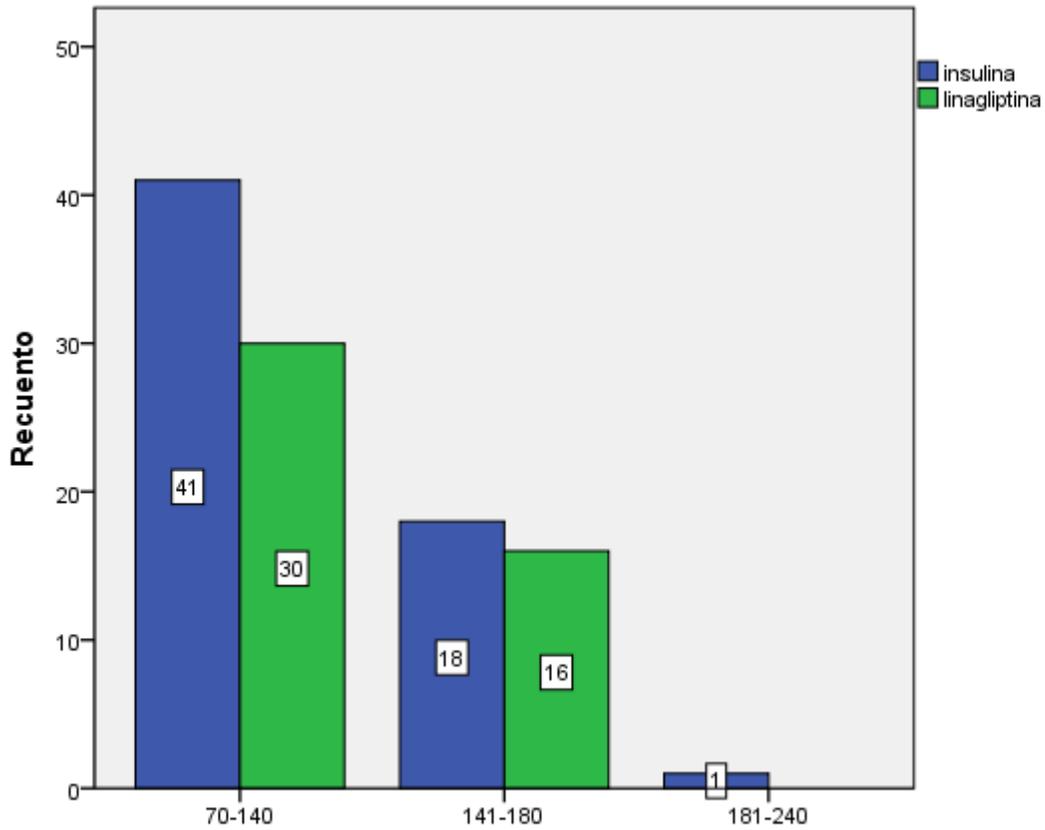
Complicaciones asociadas de diabetes al momento del ingreso



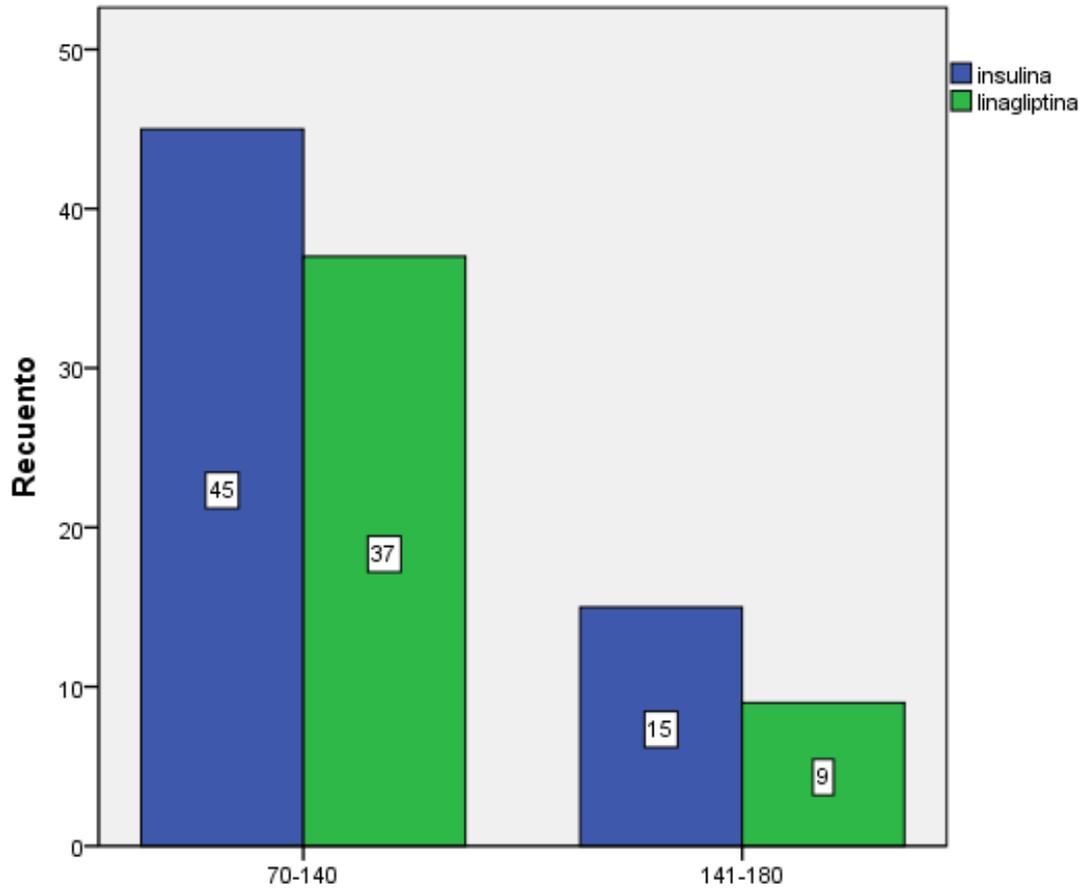
Nivel glucémico primer día de tratamiento



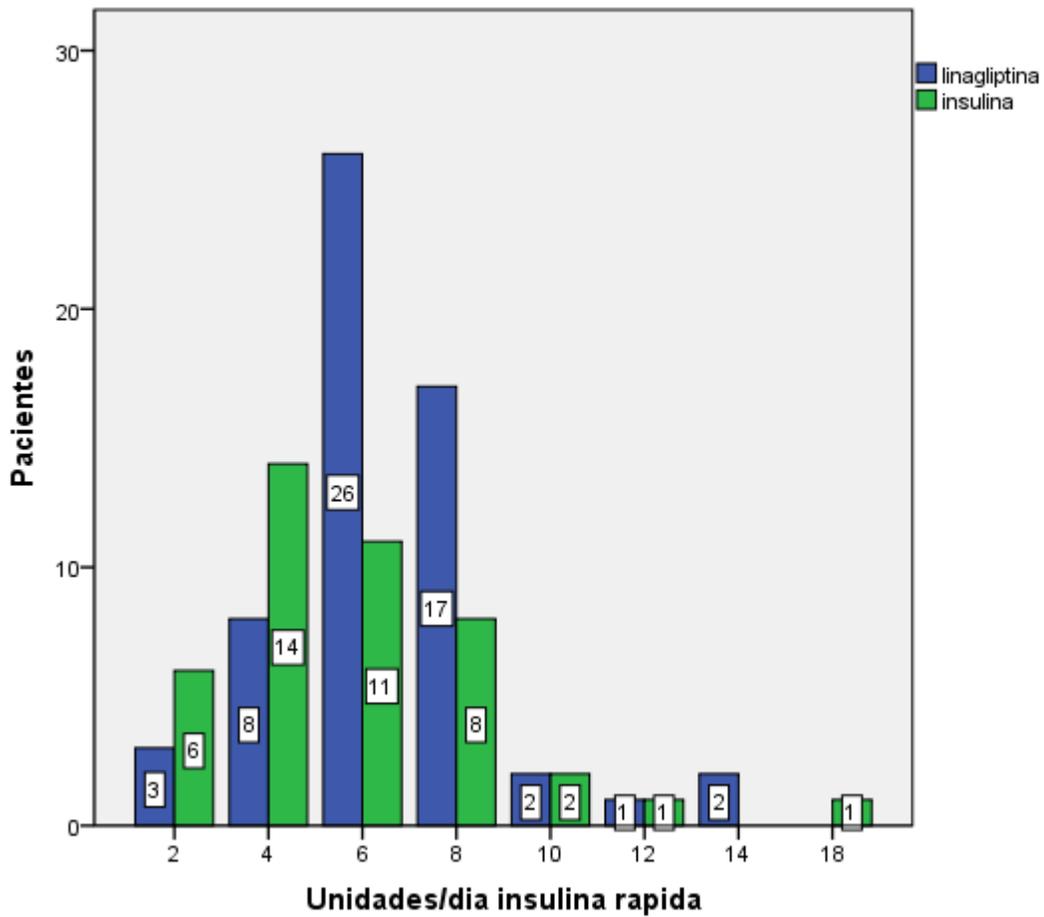
Nivel glucémico segundo día de tratamiento



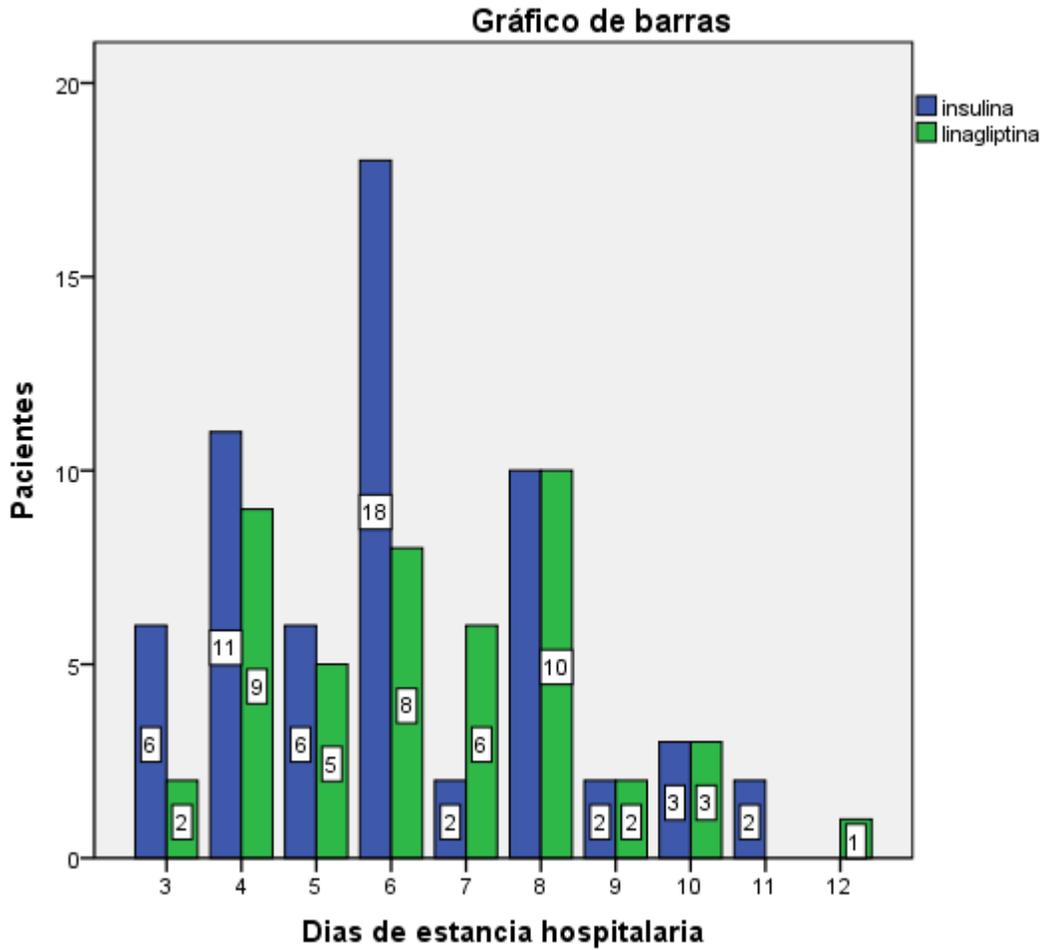
Nivel glicémico promedio tercer día de tratamiento



Requerimientos de insulina de acción rápida para corrección a niveles glicémicos óptimos



Días de estancia hospitalaria asociado a un mejor control glucémico





Resultados

Los diagnósticos de admisión más comunes en pacientes en el servicio de medicina interna fueron los trastornos cardiovasculares (14%), infecciosos (28%) y pulmonares (22%), mientras que los diagnósticos más comunes de cirugía fueron ortopédica (pie diabético) (28%), urológica (19%), torácica (16%) y abdominales (9%). La glucosa sérica de admisión, la concentración de HbA1c y los cambios en el control glucémico durante la estancia hospitalaria se muestran en la Tabla 2. Se encontraron con un porcentaje del 17.9% (n:19) para uso de insulina como tratamiento ambulatorio para DM2 y el resto se encontraba con un solo hipoglucemiante (6.6%) o dos hipoglucemiantes (75.5%), no relevante en los resultados a su aleatorización, asociados a los criterios de exclusión de uso de iDPP4, llamando la atención el poco uso de otros hipoglucemiantes orales o insulina basal para el control glucémico ambulatorio.

La glucosa media de admisión para toda la cohorte fue de 224 ± 90 mg/dL y la HbA1c promedio fue del 10%, las complicaciones micro y macrovasculares asociadas al momento del ingreso se encuentra subestimadas y se asoció solo a complicaciones diagnosticadas previamente o al motivo del diagnóstico de ingreso hospitalario. El 30% (n: 31) no se conocían con diagnóstico de alguna complicación asociada a diabetes, mientras que 75 pacientes (70%) cursaba con complicaciones por DM2, siendo el pie diabético la complicación macrovascular más asociadas al momento del ingreso.

Todos los regímenes de tratamiento dieron como resultado una mejora rápida y similar en la concentración media de glucosa capilar diaria después del primer día de tratamiento, con ligera mejoría no significativa para el grupo de insulina.

Los porcentajes de lecturas de glucosa dentro del rango objetivo entre 70 y 140 mg/dL fueron ligeramente más altos en los regímenes de linagliptina en comparación con glargina pero los resultados no fueron estadísticamente significativos. (Tabla 2).



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



Del mismo modo, hubo un rango promedio de lectura de glucosa entre 181-240 mg/dL en el grupo de glargina en comparación ninguno del grupo con linagliptina. Se presentaron 16 determinaciones mayores a 240 mg/dl en el grupo de glargina comparado con 7 del grupo de linagliptina.

La mayoría de los pacientes recibieron terapia de insulina regular (unidades/día) para tratamiento de hiperglucemia, fue más alta en el grupo con linagliptina (16.8 ± 8 vs 12 ± 6), sin embargo, no estadísticamente significativo

No hubo diferencias en la frecuencia de eventos hipoglucémicos entre los grupos de tratamiento. Se informó una glucosa capilar de 70 mg/dL en 7 paciente del grupo de linagliptina (15%), 25 pacientes (42%) en el grupo de glargina.

No hubo pacientes con hipoglucemia grave (40 mg / dL)

En todos los casos, la hipoglucemia se corrigió con dextrosa oral y ninguno de estos episodios se asoció con resultados adversos. El control glicémico óptimo se asoció a menor días de estancia hospitalaria para ambos grupos.



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



CONCLUSIÓN:

Observamos mejoras similares en el control de la glucemia en todos los grupos de tratamiento sin diferencias en la media diaria de glucemia, el número de lecturas de glucemia dentro del objetivo y el número de fracasos en el tratamiento. Además, la dosis diaria total de inyecciones de insulina fue menores en los grupos de linagliptina en comparación con el régimen de glargina. El resultado de este estudio sugiere que el tratamiento con linagliptina solo o en combinación con insulina rápida es seguro y eficaz para el tratamiento de pacientes con DMT2 en los servicios de medicina interna y cirugía. La minimización de los eventos hipoglucémicos es de gran importancia en los pacientes hospitalizados porque se ha demostrado que es un factor de riesgo independiente de mal pronóstico. En resumen, estos resultados preliminares indican que el uso hospitalario de linagliptina sola o en combinación con insulina rápida dio como resultado una mejoría similar en el control de la glucemia en comparación con un régimen estándar de insulina basal. Estos resultados indican que la linagliptina sola o en combinación con insulina rápida es una alternativa efectiva al régimen de insulina en basal bolo para pacientes de medicina general y cirugía con diagnóstico de DMT2 para el control de la glucosa.

El éxito del tratamiento intrahospitalario depende de varios factores: identificar y tratar las complicaciones de la diabetes, valorar la función cardiovascular, conocer la enfermedad o motivo de la hospitalización y la cooperación del equipo médico multidisciplinario. Es de gran importancia considerar que toda estrategia para el control glucémico debe incluir un protocolo de nutrición, con el uso preferencial de la vía enteral. La indicación de antidiabéticos orales u otros fármacos, como los análogos de GLP-1, no es adecuada, a menos que el paciente se incorpore a un programa de alimentación enteral de manera regular. Durante la estancia del paciente en el hospital debe evaluarse el daño a órgano blanco con la exploración de fondo de ojo, electrocardiograma, telerradiografía del tórax, revisión de los pies y de la cavidad oral.⁷

En el paciente anciano debe considerarse la posibilidad de alteraciones en la memoria, falta de motivación, depresión, alteraciones cognitivas, polifarmacia y pérdida de



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



la destreza manual. Esto influye en el autocuidado y en el mal manejo del control glucémico.

El uso de un agente oral para el control glicémico en el paciente diabético tiene asociado una serie de beneficios intangibles, cuando se compara con insulina. Las preferencias del paciente y otros elementos relacionados con la practicidad del uso de una forma farmacéutica menos compleja podrían favorecer el uso de la vía oral por encima de la aplicación de la insulina².



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Endocrine Society. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in noncritical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97:16–38
2. Hincapié-García JA, Ramírez-Rincón A, Palacio-Barrientos A, Aristizábal-Henao N, Escobar-Marulanda JA, Torres-Grajales J, et al. Sitagliptina versus insulina en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2 Estudio comparativo de costos. *Rev CES Med* 2015; 29(1):89-100
3. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2013; 36: 3430– 3435
4. Inzucchi SE 2009 Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 355:1903–1911
5. American Diabetes Association 2018 Standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care* 34(suppl 1): S11–S61
6. Jansen, S., Buonaiuto, V., Márquez-Gómez, I. and Gómez-Huelgas, R. (2012). Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado no crítico con alimentación oral. *Revista Clínica Española*, 212(2), pp.84-89.
7. Castro Martínez, M., Godínez Gutiérrez, S., Liceaga Craviotto, M. and Alexanderson Rosas, G. (2012). Manejo de hiperglucemia en el paciente hospitalizado. *Medicina interna de Mexico*, 28(2), pp.124-153.
8. Gracia-Ramos, A., Cruz-Dominguez, M., Madrigal-Santillan, E., Morales-González, J. and Vera-Lastra, O. (2015). Manejo de hiperglucemia en el paciente hospitalizado. *Revista Médica Instituto Mexicano del Seguro Social*, 53(2), pp.192-9.
9. Min, S., Yoon, J., Hahn, S. and Cho, Y. (2016). Comparison between SGLT2 inhibitors and DPP4 inhibitors added to insulin therapy in type 2 diabetes: a systematic review with indirect comparison meta-analysis. *Diabetes/Metabolism Research and Reviews*, 33(1), p.e2818.
10. Bae, E. (2016). DPP-4 inhibitors in diabetic complications: role of DPP-4 beyond glucose control. *Archives of Pharmacal Research*, 39(8), pp.1114-1128.
11. Kurozumi, A., Okada, Y., Satoh, H., Inoue, I., Chimori, H., Akita, E., Shiraiwa, T., Fujitani, Y., Mita, T., Goshō, M. and Watada, H. (2017). Effects of linagliptin monotherapy compared with voglibose on postprandial lipid profiles in Japanese patients with type 2 diabetes: linagliptin study of effects on postprandial blood glucose (L-STEP) sub-study 1. *Endocrine Journal*, 65(4), pp.415-425.
12. Ning, G., Bandgar, T., Hehnke, U., Lee, J. and Chan, J. (2017). Efficacy and Safety of Linagliptin in 2681 Asian Patients Stratified by Age, Obesity, and Renal Function: A Pooled Analysis of Randomized Clinical Trials. *Advances in Therapy*, 34(9), pp.2150-2162.
13. Dejager, S., Detournay, B., Halimi, S., Robert, J. and Deschaseaux, C. (2015). Hypoglycemia hospitalization frequency in patients with type 2 diabetes mellitus: a comparison of dipeptidyl peptidase 4 inhibitors and insulin secretagogues using the French health insurance database. *Vascular Health and Risk Management*, p.417.



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



14. Monami, M., Ragghianti, B., Zannoni, S., Vitale, V., Nreu, B. and Mannucci, E. (2015). Identification of predictors of response to basal insulin and DPP4 inhibitors in patients with type 2 diabetes failing to other therapies. *Acta Diabetologica*, 53(1), pp.35-40.
15. Ma, R., Del Prato, S., Gallwitz, B., Shivane, V., Lewis-D'Agostino, D., Bales, Z., Patel, S., Lee, J., vonEynatten, M., Di Domenico, M. and Ross, S. (2017). Oral glucose lowering with linagliptin and metformin compared with linagliptin alone as initial treatment in Asian patients with newly diagnosed type 2 diabetes and marked hyperglycemia: Subgroup analysis of a randomized clinical trial. *Journal of Diabetes Investigation*, 9(3), pp.579-586.
16. Lehrke, M., Marx, N., Patel, S., Seck, T., Crowe, S., Cheng, K., von Eynatten, M. and Johansen, O. (2014). Safety and Tolerability of Linagliptin in Patients With Type 2 Diabetes: A Comprehensive Pooled Analysis of 22 Placebo-controlled Studies. *Clinical Therapeutics*, 36(8), pp.1130-1146.



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



9. CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

Meses	2018				2017							
	Ener o	Febrer o	Marz o	Abri l	May o	Juni o	Juli o	Agost o	Septiembr e	Octubr e	Noviembr e	Diciembr e
Anteproyecto					X							
Protocolo						X						
Prueba piloto							X					
Recolección de datos								X	X	X	X	X
Tabulación y análisis	X	X										
Reporte e informe			X									
Presentación de tesis				X	X							



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



10. Presupuesto

Gastos	Cantidad	Presentación	Precio unitario	Costo total
Gastos de salario				
Personal medico	1	No aplica	\$ 7 200.00/mes	\$ 86 400.00
Personal de enfermería	5	No aplica	\$ 1 500.00/mes	\$ 90 000.00
Equipamiento				
Equipo de computación	1 equipo	No aplica	\$ 7 999.00	\$ 7 999.00
Impresora laser	1 equipo	No aplica	\$ 4 700.00	\$ 4 700.00
Impedanciometro	1 equipo	Caja con 1 pieza	\$ 499.00	\$ 499.00
Estadimetro	1 equipo	No aplica	\$ 4 575.00	\$ 4 575.00
Cinta métrica	1 equipo	Caja con 1 pieza	\$ 80.00	\$ 80.00
Materiales gastables				
Lapiceros	2 piezas	No aplica	\$ 5.00	\$ 10.00
Glucómetro	1 pieza	Caja con 1 pieza	\$ 379.00	\$ 379.00
Tiras reactivas	174 cajas	Caja con 20 piezas	\$ 450.00	\$ 78 000.00
Lancetas	2 cajas	Caja con 500 piezas	\$ 250.00	\$ 500.00
Material de oficina				
Fotocopias	1 200	No aplica	\$ 0.50	\$ 600.00
Impresiones	200	No aplica	\$ 1.00	\$ 200.00
Calculadora	1 equipo	Caja con 1 pieza	\$ 285.00	\$ 285.00
Servicios técnicos de laboratorio				
• Glucosa sérica	434 muestras	No aplica	\$ 30.00	\$ 13 000.00
• HbA1c	217 muestras	No aplica	\$ 136.00	\$ 29 512.00
Total del proyecto				\$ 316 454.00

El cálculo un total de gastos indirectos se calculó en un 65% del total del proyecto. No contemplando los gastos de estancia hospitalaria hasta el término de la toma total durante 3 días designados al proyecto.



Anexo 1

Consentimiento informado de aceptación

Acapulco Gro, a _____

Yo, _____ una vez informado sobre los propósitos, objetivos, procedimientos de intervención y evaluación que se llevarán a cabo en esta investigación y los posibles riesgos que se puedan generar de ella. Convengo en participar en este estudio de investigación y autorizo al Dr. Erick Magdiel Ramírez Rayón para la realización de los siguientes procedimientos necesarios para la investigación.

Adicionalmente se me informó que:

- Mi participación en esta investigación es completamente libre y voluntaria, estoy en libertad de retirarme de ella en cualquier momento.
- No recibiré beneficio personal de ninguna clase por la participación en este proyecto de investigación. Sin embargo, se espera que los resultados obtenidos permitirán mejorar los procesos de evaluación y tratamiento de pacientes con condiciones clínicas similares a las mías.
- Toda la información obtenida y los resultados de la investigación serán tratados confidencialmente.

Firma del participante o del padre o tutor

He explicado al Sr(a). _____, la naturaleza y los propósitos de la investigación; le he explicado acerca de los riesgos y beneficios que implican su participación. He contestado las preguntas en la medida de lo posible y he preguntado si tiene alguna duda. Acepto que he leído y conozco la normatividad para realizar investigación en seres humanos y me apego a ella.

Una vez concluido la sección de preguntas y respuestas se procedió a firmar el presente documento

Firma del investigador



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



Anexo 2

RECOLECCION DE DATOS

Número de Expediente Seguridad social Si[‡] No Económicamente activa Si No

Nombre del paciente Sexo M F Edad años Peso kg

IMC Kg/m² Obesidad: Si* No Duración de la diabetes: años Especifique[€]: HAS Si NO

HDL Si¹ No Hipertrigliceridemia Si² No Circunferencia abdominal³ cm

Microalbuminemia Si⁴ No HbA1c[®] % Glucometria capilar ingreso[°]: mg/dl Glucosa ingreso[®] mg/dl

Terapia de tratamiento: Dieta Agente Oral Especifique[°] Insulina Especifique

Insulina y agente oral Días de hospitalización días Complicaciones diabetes[©]

Diagnóstico de ingreso[®] Especifique

[‡]1 Seguro popular, ²IMSS, ³ISSTE, ⁴SEDENA, ⁵otro.

*Grados de obesidad; 1. Peso bajo < 18.5, 2. Normal 18.5-24.9, 3. Sobrepeso 25 a 29.9, 4. Obesidad grado I de 30 a 34.9, 5. Obesidad grado II de 35 a 39.9, 6. Obesidad grado III >40.

€ Duración de la diabetes 1. De 1 a 5 años, 2. De 6 a 10 años, 3. Mayor de 10 años

1. HDL según la OMS <35mg/dl en hombres o < 39 mg/dl, 2. no aplica

2. Triglicéridos ≥150mg/dl

3. Hombres ≥ 102 cm, mujeres ≥ 88cm.

4. Microalbuminemia ≥ 20µg/min o albumina/creatinina ≥ 30mg/g.

°Glucometria capilar ingreso; 1. 80-130mg/dl, 2. 131-160mg/dl, 3. 161-180mg/dl, 4. ≥ 181mg/dl

®Glucometria sérica ingreso; 1. 80-130mg/dl, 2. 131-160mg/dl, 3. 161-180mg/dl, 4. ≥ 181mg/dl

o Tratamiento de DM; 1. Biguanidas, 2. Sulfonilureas, 3. iDPP4, 4. Inhibidores de la alfa glucosidasa, 5. iSGLT2 6. Meglitinidas, 7. Tiazolidonedionas, 8. Secuestradores de ácido biliares, 9. Agonistas receptores de la GLP1. 10. Agonistas dopaminérgicos

® Nivel de hemoglobina glucosilada; 1. HbA1c 6.5-7%, 2. HbA1c 7-8%, 3. HbA1c 8-9%, 4. HbA1c ≥ 9%

© Complicaciones diabéticas: 1. Cardiopatía isquémica, 2. EVC, 3. Enfermedad vascular periférica, 4. Retinopatía diabética, 5. Nefropatía diabética, 6. Neuropatía diabética, 7. Pie diabético



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



Aleatorización

Anexo 3

Insulina basal: NPH Glargina Humalog mix 25% Dosis® UI/kg/día Linagliptina*

	Almuerzo		Comida		Cena		Promedio	Observaciones
	Antes	Después	Antes	Después	Antes	Después		
Día 1								
Requerimientos de insulina regular								
Día 2								
Requerimientos de insulina regular								
Día 3								
Requerimientos de insulina regular								

Niveles de glucometria capilares

Requerimientos de insulina regular; 1 a 5UI/día 6 a 10 UI/día 11 a 15 UI/día > 16 UI/día

Numero de determinaciones de control glicémico óptimo; 1 a 2 al día 3-4 al día 5-6 día Eventos de hipoglucémica

Numero de determinaciones de hiperglicemia; 1 a 2 al día 3-4 al día 5-6 día Fracaso al tratamiento Si No

Glucosa sérica aleatorizada

® Dosis insulina; 1. 0.1 a 0.3 UI/kg/día, 2. 0.4 a 0.5 UI/kg/día 3. Mayor a 0.6 UI/kg/día

*Dosis linagliptina 1. 5 mg/día, 2. 10 mg/día, 3. 15 mg/día

Control glicémico óptimo; glucosa en ayuno calculada entre 100 y 140 mg / dL y un nivel de glucosa aleatoreo menor de 180 mg / dl

Fracaso al tratamiento; Promedio día de glucosa de 240 mg / dL o dos valores consecutivos mayores a 240 mg / dL

Requerimientos de insulina regular de acuerdo a niveles de glucometria capilar

Niveles de glucosa	Insulino-sensible	Usual	Insulino-resistente
>141-180	2	4	6
180-220	4	6	8
221-260	6	8	10
261-300	8	10	12
301-350	10	12	14
351-400	12	14	16
>400	14	16	18