



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO

**COMPARACIÓN DE DOS ESQUEMAS DE INSULINA EN PACIENTES
ONCO-HEMATOLÓGICOS HOSPITALIZADOS CON
HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR GLUCOCORTICOIDE**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
EMILIO FRANCISCO JIMÉNEZ GUEVARA**

DIRECTOR DE TESIS: DRA.LIZ JOVANNA MARTÍNEZ NAVARRO



**HOSPITAL REGIONAL
ALTA ESPECIALIDAD**

BAJÍO

LEÓN, GUANAJUATO. OCTUBRE 2021



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.

ÍNDICE

Índice de tablas y gráficos.....	3
Resumen.....	4
Antecedentes y Marco teórico.....	6
Justificación.....	11
Planteamiento del problema.....	12
Material y métodos.....	13
Definición de variables y definiciones operacionales.....	15
Análisis estadístico.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	20
Conclusiones.....	22
Aspectos éticos.....	23
Referencias.....	24

ÍNDICE DE TABLAS Y GRÁFICOS.

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar hiperglucemia inducida por esteroide.....	6
Tabla 2. Vida media de algunos glucocorticoides.....	9
Tabla 3. Definición de variables y definiciones operacionales.....	16
Tabla 4. Características clínicas de la población.....	18
Tabla 5. Resultados entre grupos.....	19
Gráfico 1. Días en llegar a control glucémico.....	19

RESUMEN.

Los glucocorticoides son fármacos ampliamente utilizados en la práctica clínica en diversos escenarios. Se tiene registro del aislamiento del cortisol en 1935 por Kendall y colaboradores y posteriormente su uso en una paciente con artritis reumatoide; entonces la mejoría clínica fue notable sin embargo los efectos secundarios fueron desde entonces presentes [1].

Nuestra institución, al ser un centro de concentración de pacientes onco-hematológicos, presenta un número importante de pacientes que utilizan dichos medicamentos. Es bien sabido que el uso de glucocorticoides tiene múltiples efectos secundarios, principalmente metabólicos aunque no limitados a éstos; se consideran el grupo farmacológico más frecuentemente asociado a hiperglucemia [2-4].

Los glucocorticoides ejercen su efecto hiperglucémico a través de múltiples mecanismos, entre los que se encuentran la disminución de la sensibilidad a la insulina en hígado, músculo esquelético y tejido adiposo, la disminución del efecto incretina, menor producción de glucógeno, así como la estimulación proapoptótica en la célula beta pancreática [4,7].

Los glucocorticoides se utilizan en los pacientes con malignidad hematológica u oncológica como parte de la quimioterapia o bien para control de síntomas.

La hiperglucemia es una complicación del uso de los glucocorticoides que se presenta con importante frecuencia y que conlleva una gran carga económica y de comorbilidades para los pacientes como prolongar la estancia hospitalaria, aumento en la incidencia de infecciones y por el contrario su control en el paciente hospitalizado ha disminuido la mortalidad [7].

Se define como hiperglucemia intrahospitalaria cualquier cifra de glucosa mayor a 140 mg/dL en pacientes no críticamente enfermos [8].

Se ha encontrado que el uso de dosis altas de glucocorticoides se asocia comúnmente a hiperglucemia incluso en pacientes no diabéticos. Un estudio describió una prevalencia de 39% de hiperglucemia inducida por esteroide en una cohorte de pacientes hospitalizados con malignidad hematológica [9]. Lo cual puede tener importantes repercusiones en la evolución clínica de los pacientes. Incluso se ha demostrado que el control adecuado de la hiperglucemia transitoria está asociada a disminución en la mortalidad e incidencia de complicaciones [10].

Hay pocas recomendaciones específicas en cuanto a el tratamiento. El manejo de la hiperglucemia inducida por esteroide por lo general se realiza siguiendo las recomendaciones de la guía de práctica clínica de la sociedad de endocrinología sobre el paciente hospitalizado con hiperglucemia, es decir, con esquema de insulina basal-bolo, el cual se prefiere sobre hipoglucemiantes orales [11].

En nuestro hospital se ha utilizado el esquema basal bolo para el control glucémico de pacientes hospitalizados principalmente con glargina como insulina basal ya sea aplicada una vez al día o dos veces al día, es decir, la dosis total basal dividida en dos partes que se aplican con una diferencia de 12 h.

El presente estudio describió y comparó el control de la glucosa obtenido con ambos esquemas de insulina que son comunmente utilizados en nuestro servicio en pacientes con hiperglucemia inducida por esteroide.

ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO.

Definición y diagnóstico.

Se define hiperglucemia asociada a esteroide como una cifra anormalmente alta de glucosa sérica en el paciente que se encuentra recibiendo glucocorticoides con o sin historia previa de diabetes mellitus [12].

Los criterios aceptados por la asociación americana de diabetes (ADA) son [12]:

- Glucemia en ayuno de 8 h ≥ 126 mg/dL.
- Prueba oral de tolerancia a la glucosa con 75 g, medición a las 2 h ≥ 200 mg/dL.
- Hemoglobina glucosilada $\geq 6.5\%$.
- Medición al azar de la glucosa sérica ≥ 200 mg/dL con síntomas clásicos (poliuria, polidipsia, polifagia, pérdida no intencionada de peso).

De los criterios para DM2 establecidos por la ADA se ha encontrado que el más sensible es la medición 2 horas después de la ingesta de alimentos, particularmente después de la comida por la tarde [13].

Factores de riesgo.

Se han descrito múltiples factores de riesgo [14,15], se resumen en la tabla 1.

Tabla 1. Factores de riesgo para desarrollar hiperglucemia inducida por esteroide.

-
- Dosis (altas dosis).
 - Duración del tratamiento (4 y 7 días para uno y múltiples episodios de hiperglucemia respectivamente).
 - Edad (≥ 65 años).
 - Género masculino
 - IMC >25 kg/m².
 - TFG <40 ml/min/1.73m².
 - HbA1c $>6.0\%$.
 - Antecedente de diabetes gestacional.
 - Uso concomitante de ácido micofenólico o inhibidores de calcineurina.
 - Antecedente de glucosa en ayuno alterada o intolerancia a los carbohidratos.

De los cuales, la edad mayor a 65 años, una HbA1c >6.0% y una TFG <40 ml/min/1.73m² fueron factores de riesgo independientes para el desarrollo de hiperglucemia inducida por esteroide, cuando al menos uno de los tres estuvo presente la razón de momios fue de 2.28 [14].

Epidemiología de la hiperglucemia relacionada a esteroides.

Ha sido difícil la medición de forma acertada de la prevalencia e incidencia debido a la heterogeneidad de los estudios, la formulación y la duración del tratamiento por lo cual se considera que está subestimada.

Como se había mencionado previamente incluso en pacientes sin historia previa de diabetes mellitus la prevalencia es alta cuando son tratados con altas dosis de esteroide, hasta un 86% de los pacientes hospitalizados tuvo al menos una medición de glucosa capilar ≥ 144 mg/dL [15].

En un metaanálisis realizado en pacientes que usaron glucocorticoides, se reportó una incidencia general de 32.3% (eventos de hiperglucemia) mientras que el 18.6% desarrolló francamente diabetes inducida por glucocorticoide [16].

También se ha estudiado la prevalencia en pacientes con algún padecimiento onco-hematológico siendo tratados con glucocorticoides; un estudio determinó la prevalencia de hiperglucemia en ayuno a 8 semanas de tratamiento en 68.7% y el desarrollo de diabetes o prediabetes fue de 34.3% [17]. En otro estudio realizado en pacientes con malignidad hematológica que requerían altas dosis y frecuentes de glucocorticoide se encontró una prevalencia de 39% [18]. En nuestro centro hospitalario no hay estudios que evalúen la prevalencia e incidencia.

Fisiopatología.

Los primeros estudios sobre el efecto en la homeostasis de la glucosa que tienen los glucocorticoides se realizaron en roedores y después en humanos aproximadamente en la década de 1960 a 1970 [19].

La alteración en el metabolismo de la glucosa inducida por glucocorticoides es el resultado de múltiples factores actuando en diferentes tejidos del organismo. En el tejido pancreático disminuyen la síntesis y liberación de insulina a través de un efecto pro apoptótico directo de la

célula beta pancreática [20,21]. A nivel muscular compromete la síntesis de proteínas bloqueando la vía pro anabólica de mTor (mammalian target of rapamycin), además induce proteólisis por interferencia con la vía del fosfoinositol 3 fosfato (PI3k) lo que se traduce en menor masa muscular y por lo tanto menor captación de glucosa por el músculo [22,23]. En el tejido graso induce lipólisis aumentando la acumulación de ácidos grasos no esterificados los cuales interfieren con la captación de glucosa mediada por insulina, disminuye la sensibilidad a la insulina y la producción de adiponectinas, las cuales son citocinas anti inflamatorias que favorecen la sensibilidad a la insulina [24]. En tejido hepático aumenta la gluconeogénesis a través de la inducción enzimática de glucosa 6 fosfatasa (G6P) y la fosfo-enol-piruvato carboxicinasa (PEPK) [25,26]. En el intestino disminuye el efecto incretina, el cual se refiere a una mayor secreción de insulina como respuesta a una misma cantidad de glucosa vía oral en comparación con haberse administrado por vía intravenosa, éste efecto es mediado principalmente por dos hormonas intestinales: el GLP1 (glucagon like peptide-1) y el GIP (glucose-dependent insulinotropic polypeptide) [27].

Tratamiento.

Actualmente no hay guías precisas y explícitas sobre la mejor manera de manejar la hiperglucemia inducida por glucocorticoide. Por lo anterior, en términos generales las metas terapéuticas y el manejo mismo se basan en las recomendaciones de la asociación americana de diabetes y la sociedad de endocrinología [8,11].

Como parte fundamental del manejo, el monitoreo de la glucosa sérica capilar es una herramienta que brinda información al pie de cama del paciente. Actualmente la asociación americana de diabetes recomienda el monitoreo de glucosa capilar en todos los pacientes con DM2 (diabetes mellitus tipo 2) en conjunto con la ingesta de alimentos o bien cada 4 a 6 horas en caso de estar en ayuno. En aquellos pacientes no diabéticos se recomienda el monitoreo de la glucemia cuando se encuentran recibiendo medicamentos o terapia con alto riesgo de desarrollar hiperglucemia como lo son los glucocorticoides, terapia inmunosupresora, nutrición enteral o parenteral. Finalmente recomienda el monitoreo de la glucemia al momento de ingresar al hospital en todos los pacientes independientemente de sus antecedentes [10,11].

En 2012, Umpierrez y colaboradores, publicaron las guías del manejo de hiperglucemia en el paciente hospitalizado no críticamente enfermo, donde se menciona el rango óptimo de glucemia a mantener en el paciente hospitalizado: menor a 140 mg/dL antes de la ingesta de

alimentos y glucosa al azar menor a 180 mg/dL. Se recomienda la suspensión de antidiabéticos orales y se desaconseja el uso del esquema de insulina de escala móvil. En cuanto a los pacientes recibiendo terapia con glucocorticoides sólo se dedica un pequeño párrafo donde se hace mención respecto a la monitorización en aquellos pacientes que se encuentren recibiendo glucocorticoides y hayan permanecido por al menos 24-48 horas con glucosa menor a 140 mg/dl se podrán detener las mediciones, se recomienda el uso de insulina para el tratamiento en ésta población y sugiere el uso de insulina intravenosa en caso de que no se pueda llegar a las metas de control con el uso de insulina subcutánea [11].

En un estudio retrospectivo realizado en pacientes con malignidad hematológica y tratados con dexametasona se comparó la efectividad del esquema basal-bolo de insulina contra el esquema de escala móvil. El resultado del estudio fue que el esquema basal-bolo tuvo menor cifra media de glucosa (219 ± 51 mg/dL) comparado con el de escala móvil (301 ± 57 mg/dL)[29].

En cuanto a la selección de insulina a utilizarse se tendrá en cuenta la vida media del glucocorticoide, así como la frecuencia de su aplicación. Lo anterior para lograr hacer coincidir en la medida de lo posible la farmacocinética del esteroide y la insulina utilizados [30].

Se muestran las vidas medias de los glucocorticoides e insulinas más comúnmente utilizados en el ámbito hospitalario en la tabla 2:

Tabla 2. Vida media de algunos glucocorticoides. Traducida de [31].

Glucocorticoide	Vida Media (horas)
Hidrocortisona	8
Prednisona	16-36
Metilprednisolona	18-40
Dexametasona	36-54
Betametasona	36-54

En nuestro servicio los esteroides más utilizados en pacientes onco-hematológicos son la metilprednisolona y la dexametasona que se consideran de intermedia-larga y larga vida media por lo que la insulina recomendada a utilizar serían aquellas de larga acción como la glargina (vida media de 18-20 horas), detemir o degludec. En nuestro centro hospitalario la insulina de larga duración disponible es la glargina.

Clement S. y colaboradores realizaron el primer reporte del uso de glargina dos veces al día poco después de su disponibilidad en el mercado, donde se expuso el caso de un paciente con diabetes mellitus tipo 1 con hiperglucemia antes de dormir persistentemente cuando la única dosis de glargina era aplicada por la noche, tras dividir la dosis total de insulina basal y aplicarse cada 12 horas se logró una mejoría significativa en el control glucémico del paciente (glucosa antes de dormir 10 pm (226+/-37 vs. 132 +/-27 mg/dl, respectivamente, P 0.005 prueba t de dos colas) [32]. También se ha estudiado el uso de glargina cada 12 horas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2, debido a presentar persistentemente hiperglucemia antes de la cena y la imposibilidad de ajustar la insulina basal aplicada en la noche por presentar hipoglucemia matutina cuando se incrementa la única dosis de glargina por la noche. Utilizando la insulina glargina cada 12 horas se logró disminuir la cifra de hemoglobina glucosilada de 10.3 ± 1.5 mientras usaban glargina una vez al día a $8.4 \pm 1.3\%$ cuando se aplicó dos veces al día, $P < 0.001$ [33].

JUSTIFICACIÓN.

La hiperglucemia inducida por glucocorticoide es un problema frecuente que se presenta en los pacientes que son tratados con dichos medicamentos. Como ya se mencionó, la hiperglucemia es un predictor de mal pronóstico independiente para los pacientes hospitalizados. Lo anterior conlleva a que, en caso de no controlarse de manera óptima, hay una carga considerable de morbilidad y mortalidad.

Existen pocos estudios que evalúan la prevalencia de la hiperglucemia inducida por esteroide en pacientes con alguna malignidad oncológica o hematológica. Hay, aún menos que comparen diferentes esquemas de insulina y según la búsqueda bibliográfica realizada para la elaboración del presente trabajo no hay estudios que comparen la eficiencia de dos esquemas de insulina diferentes en pacientes onco-hematológicos.

En nuestro servicio la frecuencia del esquema de insulina glargina se aplica a juicio del médico tratante, ya sea cada 12 horas o bien cada 24 horas, como ya se mencionó hay poca bibliografía sobre el mejor abordaje terapéutico en estos pacientes y aún menos que comparen el uso de insulina basal una vez al día contra dos veces al día.

Nuestro centro de atención pertenece a los hospitales de tercer nivel del sistema de salud del país, el cual concentra una gran cantidad de pacientes con enfermedades oncológicas y hematológicas en quienes se utilizan esteroides ya sea como parte de la quimioterapia o bien para el control de síntomas. El presente estudio retrospectivo comparativo sentaría las bases para continuar una línea de investigación con un diseño prospectivo de mayor dimensión para investigar la mejor forma de tratar a éste tipo de pacientes con mayor evidencia científica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Hay diferencia en el control glucémico al comparar los esquemas de insulina basal-bolo cada 12 h y el esquema basal-bolo cada 24 h en hiperglucemia inducida por esteroide en pacientes onco-hematológicos?

OBJETIVO PRIMARIO.

Determinar cuál es el control glucémico con el esquema de insulina basal-bolo cada 24 h y el esquema de insulina basal-bolo cada 12 h de pacientes onco-hematológicos con hiperglucemia inducida por esteroide.

OBJETIVOS SECUNDARIOS.

1. Determinar el tiempo en que se alcanzó control glucémico intrahospitalario con ambos esquemas.
2. Determinar las dosis diarias totales de insulina utilizadas en cada esquema.
3. Determinar los eventos de hipoglucemia asociados a ambos esquemas.

MATERIAL Y MÉTODOS.

I. POBLACIÓN.

Todos los pacientes masculinos y femeninos, mayores de 18 años, con alguna enfermedad oncológica o hematológica que fueron hospitalizados en el periodo de todo el 2019 y del 1° de enero de 2021 al 31 de agosto de 2021 en Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío y que desarrollaron hiperglucemia inducida por esteroide siendo tratados con alguno de los dos esquemas de insulina mencionados (ya sea basal cada 24 h o bien el basal cada 12 h).

II. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Todos los pacientes (hombres y mujeres) mayores de 18 años en el periodo de todo el 2019 y del 1° de enero de 2021 al 31 de agosto de 2021 en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.
- Expedientes completos.
- Que tengan alguna enfermedad oncológica o hematológica
- Que hayan sido tratados con glucocorticoide (dexametasona o metilprednisolona)
- Que tengan registros de glucometría en su expediente al ingreso, y durante al menos 5 días o hasta el alta a domicilio.
- Que hayan sido tratados con esquema de insulina basal-bolo con insulina glargina cada 24 h o cada 12 h.

III. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes masculinos y femeninos menores de 18 años.
- Pacientes que requirieron cuidados críticos.
- Pacientes sin expediente completo
- Pacientes que estén tomando algún hipoglucemiante oral adicional al esquema de insulina.

IV. DISEÑO DEL ESTUDIO

Se llevó a cabo un estudio observacional, retrospectivo y comparativo identificando los pacientes mayores de 18 años con alguna enfermedad oncológica o hematológica que fueron hospitalizados en el periodo del 1° de enero de 2021 al 31 de agosto de 2021 en Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío y que desarrollaron hiperglucemia inducida por esteroide siendo tratados con alguno de los dos esquemas de insulina mencionados.

Los pacientes con enfermedades onco-hematológicas que cumplieron con los criterios de inclusión que desarrollaron hiperglucemia inducida por esteroide, y que se les tomaron glucemias capilares en ayuno y pre prandiales, se registrará a partir de el momento en que el paciente presentó una glucosa mayor de 140 mg/dL posterior a la 1ª dosis de esteroide (cumpliendo así la definición). Se registró en una base de datos a dos brazos según la posología de insulina basal con glargina que recibió ya sea cada 24 h o bien cada 12h. Se registró el seguimiento de las glucemias que presentó al menos por 5 días de estancia hospitalaria o hasta el egreso si fue antes de 5 días. Se determinó la dosis total de insulina por día que utilizó, así como eventos de hipoglucemia que presentó. Se hizo una comparación con pruebas bioestadísticas para determinar si hay diferencia en cuanto al control glucémico (objetivo primario) y el resto de los objetivos secundarios a evaluar. Se compararon 25 pacientes del brazo cada 12 horas contra 25 pacientes del brazo cada 24h.

DEFINICIÓN DE VARIABLES Y DEFINICIONES OPERACIONALES

DIABETES MELLITUS TIPO 2: Entidad patológica caracterizada por alteración en el metabolismo de la glucosa, condicionando intolerancia a la glucosa e hiperglucemia.

* **Tipo de variable:** Cualitativa, nominal, dicotómica.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA: Entidad patológica caracterizada por cifras de tensión arterial anormalmente elevadas.

* **Tipo de variable:** Cualitativa, nominal, dicotómica.

HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO: Glucemia igual o mayor a 140 mg/dl en el paciente hospitalizado.

* **Tipo de variable:** Cuantitativa, discreta.

HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR ESTEROIDE: Glucemia persistentemente (dos o más mediciones en el día) elevada (≥ 140 mg/dl) posterior a la primera dosis de esteroide

* **Tipo de variable:** Cuantitativa, discreta.

DIAS EN LLEGAR A CONTROL GLUCÉMICO: Días que tardó el esquema de insulina utilizado para llevar al paciente a las metas de glucemia del paciente hospitalizado. (Glucosa en ayuno o antes de los alimentos < 140 mg/dl, glucosa al azar menor o postprandial menor a 180 mg/dl).

* **Tipo de variable:** Cuantitativa, discreta.

DOSIS DIARIA TOTAL DE INSULINA: Dosis total al día que le llevó a meta de glucemia en el paciente hospitalizado. (medido en UI)

* **Tipo de variable:** Cuantitativa, discreta.

DOSIS DIARIA DE GLUCOCORTICOIDE: Dosis total al día que llevó al paciente a hiperglucemia inducida por esteroide. (Expresada en miligramos del medicamento utilizado)

* **Tipo de variable:** Cuantitativa, discreta.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL: Cociente que resulta de dividir el peso (kg.) entre el cuadrado de la estatura en metros. (Expresado en kg/m^2)

* **Tipo de variable:** Cuantitativa, continua.

HIPOGLUCEMIA: Glucosa menor a 70 mg/dl

* **Tipo de variable:** cuantitativa, nominal, dicotómica.

ESQUEMA DE INSULINA UTILIZADO

Es el esquema de insulina que recibió el paciente en su hospitalización, ya sea con glargina cada 24h o bien cada 12 h.

***Tipo de variable:** nominal, dicotómica.

Tabla 3. Definición de variables y definiciones operacionales.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo estadístico
Diabetes mellitus Tipo 2.	Todo paciente que cumpla con los criterios diagnósticos para DM2 según la ADA	Paciente que cumpla con criterios diagnósticos de la ADA	Cualitativa, nominal, dicotómica.
Hipertensión arterial sistémica.	Todo paciente que cumpla con los criterios de HAS según JNC-8	Paciente con hipertensión arterial sistémica según JNC-8	Cualitativa, nominal, dicotómica.
Hiperglucemia inducida por esteroide	Glucemia persistentemente (dos o más mediciones en el día) elevada (≥ 140 mg/dl) posterior a la primera dosis de esteroide	Pacientes que en el apartado de glucometría capilar en la hoja de enfermería tenga registrada al menos 2 mediciones mayores a 140mg.dl	Cuantitativa, discreta.
Días en llegar a control glucémico.	Número de días que tardó en llegar a la meta de control glucémico	Glucosa en ayuno o antes de los alimentos < 140 mg/dL , glucosa al azar menor o postprandial menor a 180 mg.dl	Cuantitativa, discreta.
Dosis diaria total de insulina (DTI).	Dosis de insulina en total que utiliza un paciente en un día.	Dosis diaria total que llevó al paciente	Cuantitativa, discreta.
Dosis diaria de glucocorticoide.	Posología diaria del esteroide utilizado.	Todos los pacientes recibieron dosis clasificadas como "altas o muy altas"	Cuantitativa, discreta.
Índice de masa corporal.	Cociente que resulta de dividir el peso (kg.) entre el cuadrado de la estatura en metros	Se clasifica en: normal de 19 a 25 kg/m ² , sobrepeso: > 25 a 30 kg/m ² y obesidad > 30 kg/m ² .	Cuantitativa, continua.
Infusión de insulina.	Paciente que utilizó infusión IV de insulina.	Paciente que requirió infusión IV ya sea porque el esquema subcutáneo no fue suficiente para llevarlo a control o porque se presentaron complicaciones agudas de la DM2 (cetoacidosis-EHH)	Cualitativa, nominal, dicotómica.
Hipoglucemia.	Valor de glucosa anormalmente bajo en sangre	Glucometría capilar < 70 mg.dL	Cuantitativa, nominal, dicotómica.
Esquema de insulina utilizado.	Esquema de insulina para el control glucémico del paciente	Ya sea con glargina cada 24h o bien cada 12 h.	Nominal, dicotómica.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Las variables categóricas se presentarán como números (n) y porcentajes (%). Las variables continuas se presentan como media y desviación estándar. Para comparar las variables continuas entre dos grupos, se usará la prueba t de Student en caso de distribución normal, y la prueba U de Mann-Whitney en caso de distribución anormal. La comparación de variables cualitativas entre grupos, se realizará mediante prueba de Chi cuadrada. Se usará el programa estadístico SPSS 25 y en los análisis comparativos se considerará significancia estadística cuando el valor de p sea <0.05 .

RESULTADOS.

Se compararon un total de 50 pacientes divididos en dos brazos dependiendo de la posología de aplicación de la insulina basal, ya sea cada 12 h (brazo 1) o bien cada 24 h (brazo 2).

Las características cualitativas se presentan en la Tabla 4.

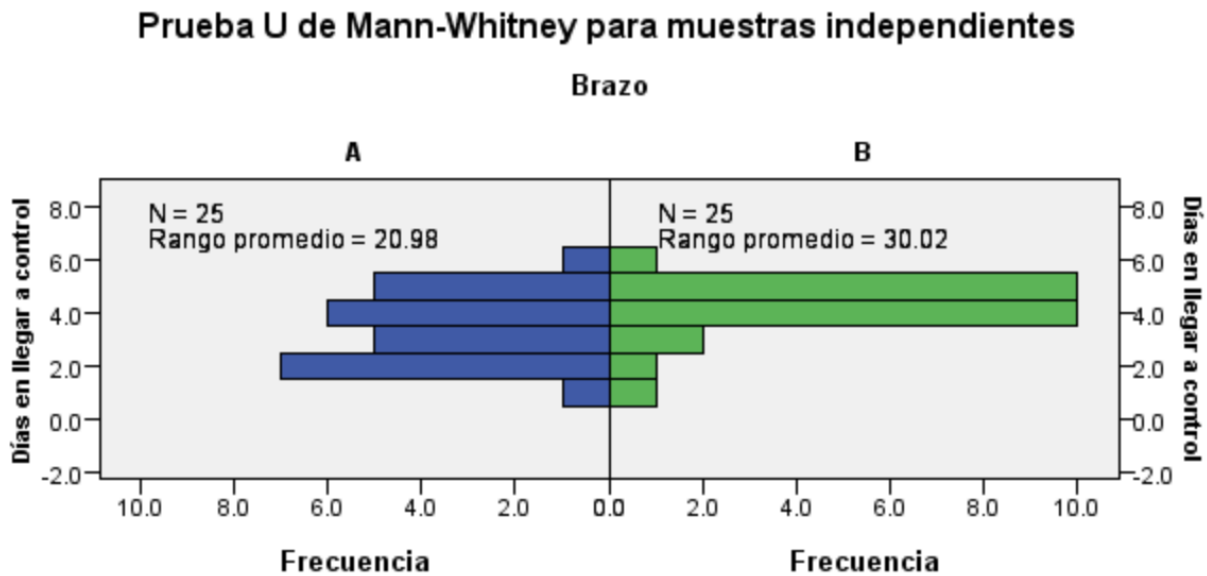
Tabla 4. Características clínicas de la población.

Variable	Brazo 1 (cada 12h)		Brazo 2 (cada 24h)	
Género	Mujeres n=12 (48%)	Hombres n=13 (52%)	Mujeres n=13 (52%)	Hombres n= 12 (48%)
Edad promedio P (0.82)	53.6 años [IC 95% 48.14-59.14]		54.6 años [IC 95 48.04-61.32]	
IMC	26.9 kg/m2 [IC95% 21.5-32.3]		28.9 kg/m2 [IC95% 24.6-33.1]	
DM2 p (0.002)	n= 17 (68%)		n= 6 (24%)	
HAS	n= 6 (24%)		n= 6 (24%)	
Diagnóstico p (0.03)	Hematológico n= 14 (56%)	Oncológico n= 11(44%)	Hematológico n= 21 (84%)	Oncológico n= 4 (16%)

Tabla 5. Resultados entre grupos.

Variable	Brazo 1			Brazo 2		
Glucemia (media) p (0.87)	150mg [IC95% 136-163]			148.7 [IC 50%139-157]		
DTI meta	62.8 UI/día [IC95%25.3-100.3]			31.5 UI/día [IC95% 24.4-38.7]		
Hipoglucemia (n) p (0.057)	n= 4 (16%)			n= 10 (40%), de los cuales 7 fueron en ayuno.		
Días en llegar a control p (0.023)	3 días [IC 2.67-3.52]			4 días [IC 95% 3.42-4.57]		
Dosis esteroide. Equivalente en Dexametasona p (0.22)	≤8mg n= 10 (40%)	>8≤16mg n= 3 (12%)	>16mg n= 12 (48%)	≤8mg n= 11 (44%)	>8≤16mg n= 7 (28%)	>16mg n= 7 (28%)

Gráfico 1. Días en llegar a control glucémico.



DISCUSIÓN.

El principal objetivo del estudio fue determinar si había diferencia en el control glucémico entre los dos grupos comparados, se encontró que no hay significancia estadística, y en el contexto clínico es prácticamente igual; en promedio el tipo de paciente que estudiamos se mantiene en hiperglucemia intrahospitalaria.

Sin embargo, tras realizar el análisis estadístico se ha encontrado que el uso de glargina fraccionada y aplicada cada 12 horas se encuentra estadísticamente asociada a lograr el control glucémico 1 día antes comparado con utilizarla cada 24 horas. La relevancia clínica puede encontrarse en el aumento en la carga económica para el sistema de salud en la atención de los pacientes, así como el aumento en la morbilidad que trae consigo el permanecer un día más fuera de la meta de glucemia del paciente hospitalizado no crítico.

En cuanto a las características demográficas de la población estudiada no hubo diferencias significativas en cuanto al género con una distribución prácticamente 1 a 1, a pesar de que la literatura considera al género masculino como factor de riesgo. Es notable que en ambos grupos la media de edad se ubica en la sexta década de la vida, lo que en promedio representa pacientes 10 años más jóvenes de lo actualmente conocido (mayores de 65 años) como factor de riesgo.

En nuestro centro es evidente que la población que más utiliza glucocorticoides son los pacientes con enfermedades hematológicas, aunque también aquellos con enfermedades oncológicas y no hubo significancia estadística en cuanto a la dosis utilizada para su atención. Cabe mencionar que, en ambos grupos diagnósticos, la totalidad de los pacientes recibieron dosis altas y muy altas de glucocorticoide, es decir, el equivalente a al menos 30mg de prednisona a más de 100 mg, lo que podría explicar el no haber diferencia en cuanto al control glucémico entre ambos grupos, a pesar de que en el brazo 1 hay una cantidad significativamente mayor de pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Como ya es conocido la magnitud del descontrol glucémico asociada a glucocorticoide está directamente asociada a la dosis y tiempo de exposición; siendo las comorbilidades factores de riesgo.

Como se mencionó en el marco teórico, el uso de insulina glargina fraccionada y aplicada cada 12 horas comenzó a utilizarse cuando la dosis aplicada cada 24 h durante la noche ocasionaba hipoglucemia matutina e hiperglucemia post prandial vespertina persistente lo cual impedía seguir incrementando la dosis total de insulina basal. En nuestro trabajo, la incidencia de pacientes que presentaron hipoglucemia fue poco más del doble en el brazo 2 (cada 24h) en

comparación con el brazo 1 (cada 12h), incluso a pesar de tener menos pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y haberse utilizado en promedio la mitad de insulina basal; es además notable que la mayoría de los eventos de hipoglucemia fueron matutinos, sin embargo, la significancia estadística no se alcanzó; posiblemente al evaluar una muestra más grande se encuentre la misma.

La principal debilidad del estudio es que se trata de una comparación retrospectiva y de muestra reducida. Al no haber evidencia que compare los esquemas utilizados en este trabajo en la población estudiada alienta a realizar un ensayo clínico prospectivo aleatorizado de mayor muestra. Ya que de confirmarse lo anterior se podrían sentar las bases para nuevas recomendaciones sobre la forma de utilizar insulina glargina en el paciente con hiperglucemia intrahospitalaria inducida por glucocorticoide.

CONCLUSIONES.

- 1.- Hay poca evidencia sobre la mejor forma de manejar la hiperglucemia inducida por esteroide en el paciente hospitalizado.
- 2.- En presente estudio no hubo diferencia al comparar los dos esquemas de insulina glargina en la media de glucemia capilar en los pacientes estudiados.
- 3.- Hay una diferencia estadísticamente significativa de un día menos para alcanzar la meta de glucemia en el paciente hospitalizado utilizando insulina glargina cada 12 h comparado con utilizarla cada 24 h.
- 4.- En pacientes onco-hematológicos hospitalizados la incidencia de hiperglucemia inducida por esteroide es igual entre ambos géneros a diferencia de lo descrito en la literatura, siendo el género masculino el que representa un factor de riesgo para presentar dicha complicación.
- 5.- En nuestra población estudiada, en promedio los pacientes son 10 años más jóvenes que el punto de corte descrito como factor de riesgo.
- 6.- Todos los pacientes onco-hematológicos recibieron al menos dosis altas o muy altas de glucocorticoide, sin haber diferencia en el control glucémico medio a pesar de haber más pacientes diabéticos en un grupo.
- 7.- Si bien, con la muestra utilizada en el estudio no hubo significancia estadística, clínicamente parece ser que el uso de insulina glargina cada 12 h se asocia a menos eventos de hipoglucemia sobre todo matutinos a pesar de haber utilizado en promedio el doble de insulina.
- 8.- Hace falta más investigación de mayor nivel de evidencia para confirmar los hallazgos clínicamente aquí encontrados y confirmar aquellos que encontraron la significancia estadística.

ASPECTOS ÉTICOS

- a. Clasificación de la investigación:** De acuerdo a lo que se establece en La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud en México en el Título Segundo de los aspectos éticos de la investigación en seres humanos Capítulo I Disposiciones comunes Art. 14 La investigación en seres humanos deberá desarrollarse conforme a las siguientes bases: I. Art. 17.- Se considera como riesgo de la investigación a la probabilidad de que el sujeto de investigación sufra algún daño como consecuencia inmediata o tardía del estudio. Esta investigación se clasifica en la categoría con riesgo mínimo. Se trata de un estudio descriptivo donde se hace una descripción del perfil clínico con la información del expediente. Al tener dicho diseño de estudio confiere mínimo riesgo de afección a lo estipulado en las NOM-004-SSA3-2012 del expediente clínico, NOM-012-SSA3-2012 que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en humanos y en la Declaración de Helsinki de la AMM de los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos con última versión en 2013.
- b.** El estudio se presentó al Comité de Ética e Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío donde quedaron asentadas las actas de aprobación para la realización del estudio.
- c. Archivo confidencial de la investigación:** La base de datos conformada se resguardó bajo codificación a los cuales tendrán acceso sólo el autor y director de la presente tesis. Ningún documento se compartió ni se envió vía electrónica.
- d.** La presente investigación no fue financiada por ninguna empresa de la industria farmacológica.

REFERENCIAS

1. Kehrl JH, Fauci AS. The clinical use of glucocorticoids. *Ann Allergy* 1983; 50:2–10
2. Kwon S, Hermayer KL. Glucocorticoid induced hyperglycemia *Am J Med sci* 2013, 345(4) 274-277.
3. Clore NJ, Thurby-Hay L. Glucocorticoid induced hyperglycemia *Endocr Pract* 2009; 15(5): 469-74.
4. Schäcke H, Döcke WD, Asadullah K. Mechanisms involved in the side effects of glucocorticoids. *Pharmacol Ther.* 2002 Oct;96(1):23-43.
5. Pichardo-Lowden AR, Fan CY, Gabbay RA. Management of hyperglycemia in the non-intensive care patient: featuring subcutaneous insulin protocols. *Endocr Pract* 2011; 17:249–260.
7. Bonaventura A, Montecucco F. Steroid-induced hyperglycemia: An underdiagnosed problem or clinical inertia? A narrative review. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 May;139:203-220.
8. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE 2009 American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 32:1119 –1131
9. Healy SJ, Nagaraja HN, Alwan D, Dungan KM. Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine* 2017; 56:90–7.
10. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Yeng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type

- 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care* 2011; 34:256–61.
- 11 Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:16–38.
 - 12 American Diabetes A. Classification and diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2017;40: S11–24.
 - 13 Perez A, Jansen-Chaparro S, Saigi I, Bernal-Lopez MR, Minambres I, Gomez-Huelgas R. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *J Diabetes* 2014; 6:9–20.
 - 14 Katsuyama T, Sada KE, Namba S, Watanabe H, Katsuyama E, Yamanari T, et al. Risk factors for the development of glucocorticoid-induced diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract* 2015; 108:273–9.
 - 15 Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract* 2006; 12:358–62.
 - 16 Liu XX, Zhu XM, Miao Q, Ye HY, Zhang ZY, Li YM. Hyperglycemia induced by glucocorticoids in nondiabetic patients: a meta-analysis. *Ann Nutr Metab* 2014; 65:324–32.
 - 17 Gonzalez-Gonzalez JG, Mireles-Zavala LG, RodriguezGutierrez R, Gomez-Almaguer D, Lavalle-Gonzalez FJ, Tamez-Perez HE, et al. Hyperglycemia related to high-dose glucocorticoid use in noncritically ill patients. *Diabetol Metab Syndrome* 2013; 5:18.
 - 18 Healy SJ, Nagaraja HN, Alwan D, Dungan KM. Prevalence, predictors, and outcomes of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with hematologic malignancies. *Endocrine* 2017; 56:90–7.
 - 19 Pasiaka AM, Rafacho A. Impact of glucocorticoid excess on glucose tolerance: clinical and preclinical evidence. *Metabolites* 2016;6.
 - 20 van Raalte DH, van Genugten RE, Linssen MM, Ouwens DM, Diamant M. Glucagon-like peptide-1 receptor agonist treatment prevents glucocorticoid-induced glucose intolerance and islet-cell dysfunction in humans. *Diabetes Care* 2011; 34:412–7.
 - 21 Larsson H, Ahren B. Insulin resistant subjects lack islet adaptation to short-term dexamethasone-induced reduction in insulin sensitivity. *Diabetology* 1999; 42:936–43.

- 22 Lofberg E, Gutierrez A, Wernerman J, Anderstam B, Mitch WE, Price SR, et al. Effects of high doses of glucocorticoids on free amino acids, ribosomes and protein turnover in human muscle. *Eur J Clin Invest* 2002; 32:345–53.
- 23 Schakman O, Kalista S, Barbe C, Loumaye A, Thissen JP. Glucocorticoid-induced skeletal muscle atrophy. *Int J Biochem Cell Biol* 2013; 45:2163–72.
- 24 Vegiopoulos A, Herzig S. Glucocorticoids, metabolism and metabolic diseases. *Mol Cell Endocrinol* 2007; 275:43–61.
- 25 Barthel A, Schmoll D. Novel concepts in insulin regulation of hepatic gluconeogenesis. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285: E685–92.
- 26 Vander Kooi BT, Onuma H, Oeser JK, Svitek CA, Allen SR, Vander Kooi CW, et al. The glucose-6-phosphatase catalytic subunit gene promoter contains both positive and negative glucocorticoid response elements. *Mol Endocrinol* 2005; 19:3001–22.
- 27 Jensen DH, Aaboe K, Henriksen JE, Vølund A, Holst JJ, Madsbad S, Krarup T. Steroid-induced insulin resistance and impaired glucose tolerance are both associated with a progressive decline of incretin effect in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia* 2012 May;55(5):1406-16.
- 28 Brady, V.J., Grimes, D., Armstrong, T., & Lobiondo-Wood, G. 2014. Management of steroid-induced hyperglycemia in hospitalized patients with cancer: a review. *Oncology nursing forum*, 41 6, E355-65.
- 29 Jensen DH, Aaboe K, Henriksen JE, Vølund A, Holst JJ, Madsbad S, Krarup T. Steroid-induced insulin resistance and impaired glucose tolerance are both associated with a progressive decline of incretin effect in first-degree relatives of patients with type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2012 May;55(5):1406-16.
- 30 American Diabetes A. Diabetes care in the hospital: standards of medical care in diabetes-2018. *Diabetes Care* 2018;41: S144–51.
- 31 Roberts A, James J, Dhatariya K; Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care. Management of hyperglycaemia and steroid (glucocorticoid) therapy: a guideline from the Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care group. *Diabet Med*. 2018 Aug;35(8):1011-1017.
- 32 Clement S, Bowen-Wright H. Twenty-four-hour action of insulin glargine (Lantus) may be too short for once-daily dosing: a case report. *Diabetes Care* 2002; 25:1479–80.

- 33 Mohsen Eledrisi, Noor Nabeel Suleiman, Obada Salameh, Mohammad Khair Hamad, Omar Rabadi, Ahmed Mohamed, Rana Al Adawi, and Abdul Salam. *J Clin Transl Endocrinol.* 2019 Mar; 15: 35–36.