UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

Facultad de Medicina.

Control glucémico en pacientes pos-trasplantados renales con hiperglucemia tratados con la combinación de IDPP-IV + insulina en comparación con esquema de insulina.

Tesis que para obtener el grado de:

Especialista en Medicina Interna.

Presenta

Dr. David Cázares Sánchez

Médico Cirujano y Partero.

Dr. Rodolfo Guardado Mendoza

Director de Tesis y Asesor Metodológico

Dr. Alberto Aguilar García

Asesor clínico

Dr. Edgar Durán Pérez

Asesor Clínico.

LEÓN-GUANAJUATO, MÉXICO FEBRERO 2019.

Universidad Nacional Autónoma de México
UNAM
Biblioteca Central
Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

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.

AGRADECIMIENTOS:

A mis padres que gracias al dolor de su espalda y el sudor de su frente debo cada paso que he dado en la vida. Por su gran sacrificio y siempre sus encomiendas de mí a Dios, para que proteja mi camino. A mis hermanos, quienes he pedido esperar la prosperidad de nuestra familia por los sacrificios que cada uno hemos hecho para lograrlo. Mi familia que en la trayectoria de mi formación médica, me ha apoyado siempre.

A mis profesores, adscritos y compañeros que en el transcurso de la especialidad, compartieron su tiempo y conocimientos para impulsarme y forjarme como un internista. Gracias a los que siempre creyeron y permanecieron fieles a los preceptos filosóficos del juramento hipocrático, ser colegas, amigos y aliados.

ÍNDICE

I. Agradecimientos……. 2

II. Marco teórico…… 4

III. Planteamiento de Problema…….. 10

IV. Pregunta…..……. 10

V. Justificación…….. 10

VI. Metodología…….. 11

VII. Aspectos éticos…… 17

VIII. Análisis estadístico…….. 18

IX. Resultados…… 18

X. Discusión…….. 24

XI. Conclusiones…… 27

XII. Referencias bibliográficas…….. 28

XIII. Anexos…….. 30

MARCO TEORICO

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados tiene una elevada incidencia ya que el 30 a 40% de los pacientes atendidos en los servicios de urgencias y 25 a 40% de los hospitalizados en áreas médicas o quirúrgicas son pacientes con diabetes tipo 2 (DT2). (8.9) En un estudio retrospectivo realizado en un hospital regional del IMSS, el 69 % de los pacientes diabéticos presentaban hiperglucemia al momento de su hospitalización. Se han realizado estudios observacionales donde se ha identificado que el 38% de los pacientes hospitalizados presentaban hiperglucemia, donde el 26% de los pacientes conocía el diagnóstico y el 12% de los paciente no lo sabía (10). Estudios en México, por el Instituto Nacional de Ciencias Médicas “Salvador Zubirán”, de la Secretaria de Salud, registró que en el 26% de sus egresos, la diabetes era la responsable; en el Hospital General “Manuel Gea González”, de la Secretaria de Salud, y el Hospital “Adolfo López Mateos”, del Instituto de Seguridad y Servicios Sociales de los Trabajadores del Estado (ISSSTE), la identificaron como la responsable del 33 y 20 % de los egresos, respectivamente (11)

La hiperglucemia en el paciente hospitalizado y su impacto.

La hiperglucemia en el paciente hospitalizado genera mayor morbimortalidad tanto en el paciente con DT2 como en el paciente sin DT2. Un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico que incluyó a 2471 pacientes en 6 hospitales con neumonía adquirida en la comunidad, reveló que la concentración de glucosa de más de 198 mg/dL al ingreso hospitalario, se relacionó con mayor mortalidad (13 % frente al 9 %, p = 0.03) y complicaciones (29 % frente al 22 %, p = 0.01) en comparación con aquellos pacientes con una concentración de glucosa menor. (12) Estudios observacionales sugieren que niveles elevados de glucosa, sobre todo en los pacientes sin DT2, están asociados a mayores eventos adversos, a una mayor

mortalidad y una menor recuperación funcional en pacientes con eventos cerebrales vasculares. (13) En pacientes que sufren de un síndrome coronario agudo, la hiperglucemia tanto en pacientes con DT2 como sin DT2 se ha relacionado con un incremento en la morbilidad y mortalidad. (14) Los pacientes quirúrgicos que presentan hiperglucemia también muestran un incremento en el riesgo de resultados negativos. En un estudio de casos y controles, niveles de glucosa elevados incrementaron el riesgo de mortalidad postoperatoria en cirugía electiva no cardiaca y no vascular. Pacientes con una concentración de glucosa preoperatoria aleatoria de entre 110–200 mg/dL, o más de 200 mg/dL, tuvieron entre 1.7 y 2.1 veces mayor mortalidad respectivamente en comparación con aquellos con niveles de glucosa menores a 110 mg/dL. (15). También existe una fuerte asociación entre los niveles de glucosa elevados en el perioperatorio con infecciones. La tasa de infecciones incrementa en 2.7 veces en aquellos pacientes que alcanzan una glucosa sérica mayor a 200 mg/dL al primer día del postoperatorio. Además, los pacientes que tienen una glucosa mayor de 200 mg/dL tienen un riesgo 5.7 veces mayor de contraer una infección grave. (16)

Fisiopatología de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

En los pacientes hospitalizados diversos factores están involucrados en la hiperglucemia, procesos infecciosos, inflamatorios y uso de medicamentos por ejemplo glucocorticoides, están asociados a eventos de hiperglucemia. La hiperglucemia puede ser una manifestación inicial de una enfermedad grave como respuesta metabólica y hormonal. Como se ha comentado anteriormente, los posibles mecanismos por los cuales la hiperglucemia incrementa la mortalidad son: cambios en la coagulación, alteraciones en la función endotelial y el incremento de citocinas inflamatorias. Evidencia directa para apoyar lo anterior fue proporcionado por Esposito y cols., quienes demostraron que en sujetos normales y personas con intolerancia a la glucosa (IGT), la hiperglucemia induce la producción de citoquinas inflamatorias interleucina (IL) -6, tumor factor de necrosis-α (TNF-α) e IL-18 por un mecanismo oxidativo. (17). Utilizando un páncreas artificial (Biostator, Life Sciences) indujeron hipeglucemia aguda fijada a 15 mmol/L durante 5 horas mientras bloqueaban la secreción endógena de insulina con octreotide. Las citoquinas

inflamatorias aumentaron en respuesta a la hiperglucemia tanto en individuos normales como en el grupo con IGT pero la respuesta fue mayor en estos últimos. La respuesta de las citocinas podría ser bloqueada mediante la infusión de glutatión, lo que sugiere que la respuesta de citoquinas inducida por hiperglucemia ocurre mediado por un mecanismo oxidativo. Ellos también mostraron que los efectos de la hiperglucemia sostenida podría ser producido por oscilaciones transitorias de los niveles de glucosa y que esta respuesta fue mayor en pacientes con IGT. Esto puede tener relevancia para las personas con hiperglucemia de estrés, ya que estos pacientes pueden tener solo elevaciones de la glucosa en sangre. Los aumentos de TNF-a pueden alterar la señalización del receptor de insulina y aumentar la resistencia a la insulina. (17) Por lo tanto, niveles de glucosa elevada en sangre causan una respuesta inflamatoria, que conduce a la producción de citocinas y especies de radicales libres de oxígeno, que pueden inducir a hiperglucemia. (18) En pacientes que presentan hiperglucemia sin una infección obvia identificada o patología cardiovascular, Stentz y colaboradores demostraron que existe un incremento de citocinas proinflamatorias como IL-1ª, IL-6, IL-8 y TNF-a, y estos niveles descienden una vez iniciada la terapia con insulina y resolución de la hiperglucemia. (19)

El eje hipotalámico-hipofisario-adrenal, conocido como “él circuito del estrés” Es un circuito de retroalimentación que finalmente desencadena la liberación de epinefrina, norepinefrina y cortisol. Estas hormonas tienen el efecto de movilizar recursos mediante el aumento de la presión arterial, frecuencia cardiaca y glucosa en sangre. Es uno de los principales contra reguladores de la insulina en situaciones de estrés, aumentando los niveles de glucosa en sangre y estimula la gluconeogénesis en el hígado. También disminuye la utilización de glucosa periféricamente. Al mismo tiempo, la respuesta al estrés detiene temporalmente la producción de hormonas involucradas en reproducción, crecimiento e inmunidad. (20)

Otros factores que contribuyen a la hiperglucemia en el paciente hospitalizado son las terapias a base de corticoesteroides o catecolaminas, nutrición parenteral, o infusión inadvertidas de carbohidratos mediante la infusión de medicamentos diluidos en soluciones glucosadas. (21) Habrán de iniciarse las medidas pertinentes que permitan corregir la hiperglicemia, evitar su empeoramiento y sus

consecuencias. Deberá tomarse en cuenta por otro lado el alto riesgo de la hipoglucemia la cual es la gran barrera para el uso de insulina.

Esquemas de tratamiento en el paciente hospitalizado con Hiperglucemia.

El manejo del paciente hospitalizado con hiperglucemia puede ser complicado por diversas circunstancias, como el apego irregular a la dieta, el uso concomitante de medicamentos que afectan los niveles de glucosa, el estado neurológico variable del paciente e incluso la variabilidad y severidad de la enfermedad que afecta el metabolismo de la glucosa. Todos estos factores influyen de manera importante sobre la dosis diaria de insulina que se deberá estar aplicando.

Se recomienda que todo paciente hospitalizado con hiperglucemia sea tratado con un esquema de insulina que se apegue a las respuestas fisiológicas del cuerpo a los niveles de glucosa. El esquema escalonado de insulina, ha dejado de ser un esquema recomendado, ya que no se ajusta a la administración previa de insulina, a la hora de la comida o a la sensibilidad del paciente, además que no existe evidencia que apoye su seguridad y efectividad. (22)

Para los pacientes no críticos esquemas de insulina subcutánea programada es la preferida ya que permite alcanzar y mantener controlados los niveles de glucosa, puesto que incluye un régimen basal, nutricional y de corrección. Los esquemas basal bolo se recomiendan porque entre otras ventajas mimetizan patrones fisiológicos de la excreción endógena de insulina. (23) En los cuales se ofrece un esquema basal proporcionado una vez o dos veces al día complementado con bolo prandial más dosis de corrección.

Los esquemas de corrección a base de insulinas premezcladas o de acción bifásica, han demostrado un mayor riesgo de presentar hipoglucemia comparado a los esquemas de insulina basal-bolo de acuerdo a un ensayo clínico realizado por Bellido y Cols. Donde el 64% de los pacientes tratados con insulina premezclada presentaron hipoglucemia comparado con un 24% de los pacientes en el grupo de basal bolo ($P < 0.001$). (24)

Uso de inhibidores de la DPP4 para el control de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados.

Como se ha mencionado previamente, existen diferentes esquemas de tratamiento para pacientes hospitalizado que presentan hiperglucemia, siendo los esquemas basados en insulina los más recomendados y la base de la terapia estándar en este escenario. Sin embargo, durante los últimos años se ha evaluado en diferentes estudios la utilidad que podrían tener otros esquemas de tratamiento en los que se incluyen fármacos de administración oral durante la estancia intrahospitalaria de los pacientes con hiperglucemia.

Dos hormonas derivadas del intestino - péptido similar al glucagón -1 (GLP-1), liberado por las células L en el íleon distal y colon, y péptido insulinotrópico dependiente de glucosa (GIP), liberado de la intestino delgado proximal, los cuales estimulan la secreción de insulina del páncreas en respuesta a ingesta de alimentos: ofrecen una nueva forma de reducir la hiperglucemia centrándose en el sistema de incretinas. Si bien tanto los inhibidores de la DPP-4 como los agonistas del receptor GLP-1 (RA) son bien tolerados, la administración oral de inhibidores de DPP-4 podría ser preferida por algunos pacientes que pueden tomar medicamentos orales. La eficacia y la seguridad de la terapia basada en incretinas para pacientes hospitalizados, es algo que aún no está totalmente establecido y actualmente su uso se basa en recomendaciones de expertos y en escasos estudios de investigación, no está cubierto por las guías clínicas, sin embargo, los posibles beneficios metabólicos y cardiovasculares hacen que esta sea una posibilidad atractiva. La infusión de GLP-1 nativo ha reportado mejorar la función ventricular izquierda y el estado funcional cardiaco en pacientes con insuficiencia cardíaca grave. (1)

El GLP-1 nativo, así como los agonistas del receptor GLP-1 (RA) como exenatida y liraglutida, ejercen una serie de efectos metabólicos que son ventajosos en pacientes hospitalizados. La mayoría de pequeños ensayos se han llevado a cabo con GLP-1 nativo, con algunos estudios que utilizan GLP-1 RA.
En general, cuando se administra infusión de GLP-1 nativa a pacientes crónicos no diabéticos o diabéticos se ha demostrado que normaliza la respuesta glucémica después de una comida o nutrición enteral similar a administración de insulina, y se

ha demostrado que reduce los requerimientos de insulina exógena. (2-4)
Del mismo modo, el uso de un análogo de GLP-1, como el exenatide, ha demostrado cierta utilidad para el control de hiperglucemia por uso de corticosteroides en el paciente hospitalizado. (5)

Se han realizado diferentes estudios que comparan el uso de diferentes esquemas de tratamiento basados en combinaciones con tratamiento oral e insulina. En un estudio clínico aleatorizado multicéntrico, prospectivo, abierto, de no inferioridad (Sita-Hospital) en cinco hospitales en los EE. UU. Inscribieron a pacientes de entre 18 y 80 años con diabetes tipo 2 y glucosa sanguínea aleatoria concentración de 7.8 -22.2 mmol / L que estaban siendo tratados con dieta o antidiabéticos orales o tenían un total diario dosis de insulina de 0.6 unidades por kg o menos, ingresadas en servicios de medicina general y cirugía. El ensayo cumplió con el umbral de no inferioridad para el criterio de valoración principal, porque no hubo diferencia significativa entre los grupos en las concentraciones medias diarias de glucosa en sangre. El estudio concluye que el tratamiento con sitagliptina más insulina basal es tan efectivo y seguro como una alternativa conveniente al régimen de insulina basal-bolo intensivo en mano de obra para el manejo de la hiperglucemia en pacientes con diabetes tipo 2 ingresados en medicina general y servicios de cirugía en hospital en el entorno de cuidados no intensivos. (6) En otro estudio Umpierrez y colaboradores encontraron que la dosis total diaria de insulina y el número de inyecciones de insulina fueron significativamente menor en los grupos de sitagliptina en comparación con el grupo de bolo basal (tanto P, 0,001) . No hubo diferencias en la duración de la estancia hospitalaria (p = 0,78) o en el número de episodios de hipoglucemia entre los grupos (p = 0,86). (7)

La hiperglucemia post-trasplante renal (HGPTR) define los trastornos del control de la glucemia que aparecen después del TR en un individuo que era normoglucémico antes del implante del injerto renal. La tolerancia a la glucosa resulta del balance entre la capacidad secretora de insulina por parte de las células β del páncreas y la respuesta de los tejidos insulino-sensibles. Entonces, para que existan trastornos de la utilización periférica de la glucosa deben concurrir dos defectos: resistencia insulínica (RI) por parte de los tejidos que normalmente responden a esta hormona;

y deficiencia relativa de insulina. En un estudio retrospectivo observacional, que incluyo a 424 pacientes observó que un 25% de los pacientes contaban con diagnóstico previo de diabetes y 87% de los pacientes que no la tenían presentaron hiperglucemia considerada en el estudio >200 mg/dl. (5) La mayoría de los pacientes en protocolo de trasplante renal son evaluados mediante hemoglobina glicosilada como método de screening para diabetes mellitus, sin embargo esta prueba carece de sensibilidad en etapas iniciales de la enfermedad, siendo la prueba ideal para el diagnóstico una curva de tolerancia a la glucosa y detectar a los pacientes pre diabéticos que muy probablemente presentaran hiperglucemia en el postoperatorio inmediato. Existen otros riesgos que podrían orientar a que el paciente presente hiperglucemia en el postoperatorio como mayores de 40 años, antecedentes heredofamiliares, síndrome metabólico, particularmente HDL bajo e incluso procesos infeccioso concomitante como infección por CMV, Hep C y el uso de inmunosupresores a emplear como el uso de corticoesteroides e inhibidores de la calcineurina. (25) Las complicaciones del paciente con hiperglicemia van estrictamente asociados al descontrol glucémico, el tiempo en llegar a ser controlado, el uso de medicamentos a emplear y sus efectos secundarios, dándose énfasis en este trabajo a la hipoglucemia.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La administración de insulina es la forma preferida de controlar la hiperglucemia en pacientes hospitalizados. Existen diversos estudios que comparan la combinación de medicamentos basados en incretinas e insulina con esquemas de insulina sola, donde parecieran encontrase beneficios como en los requerimientos y en las dosis de insulina administradas, disminución en las frecuencia de inyecciones, mejoría de la función ventricular en pacientes infartados, y disminución en las fluctuaciones en la glucemias medidas, y teóricamente, menor riesgo de hipoglucemia. No existen estudios realizados en pacientes postrasplantados renales, población intrahospitalaria de difícil control glucémico por respuesta inflamatoria al trauma, y uso de esteroides a dosis altas. El buscar alternativas de tratamiento que permitan controlar la hiperglucemia en el paciente postrasplantado renal, permitirá que este tenga una mejor evolución, un menor riesgo a presentar hipoglucemia, a no

prolongar su estancia intrahospitalaria o presentar infecciones, y por lo tanto a mejorar la viabilidad del injerto.

PREGUNTA ¿Existe diferencia en el control glucémico en pacientes postrasplantados renales con hiperglucemia tratados con la combinación de IDPP-IV + insulina en comparación con insulina sola?

JUSTIFICACIÓN: El uso de Insulina como plan de manejo de hiperglucemias en pacientes hospitalizados exige al personal de salud conocer el uso adecuado de las insulinas, esquemas de tratamiento y seguimiento estricto durante la hospitalización. Una de las principales complicaciones asociada al uso de insulinas es la hipoglucemia. Utilizar medicamentos que disminuyan la dosis y número de inyecciones de insulina disminuirá esta complicación.

HIPOTESIS ALTERNA: El control glucémico en pacientes postrasplantados renales con hiperglucemia es mejor con el uso de Linagliptina + Insulina en comparación con insulina sola.

HIPOTESIS NULA: El control glucémico en pacientes postrasplantados renales con hiperglucemia no es mejor con el uso de Linagliptina + Insulina en comparación con insulina sola.

METODOLOGÍA

DISEÑO DEL ESTUDIO

Estudio retrospectivo observacional, comparativo.

UNIVERSO DE ESTUDIO

Pacientes postrasplantados renales con hiperglucemia en el posoperatorio inmediato.

POBLACIÓN DE ESTUDIO

Pacientes postrasplantados renales con hiperglucemia en el posoperatorio

inmediato y 5 días de seguimiento posterior a ello, que recibieron tratamiento a base de esquema de insulina combinado con Linagliptina, y pacientes postrasplantados renales con hiperglucemia en el posoperatorio inmediato y 5 días de seguimiento posterior a ello, que recibieron tratamiento únicamente con esquemas de insulina.

TAMAÑO DE LA MUESTRA: Fueron incluidos todos los pacientes que recibieron IDPP-IV (Linagliptina) más insulina como tratamiento para la hiperglucemia en el postrasplante renal del 1ro de Enero del 2013 al 1 de Julio del 2018 y un grupo que en el transcurso del mismo tiempo hayan recibido tratamiento con insulina sola. El grupo control fue seleccionado aleatoriamente de una lista de pacientes postrasplantados tratados con esquemas de insulina.

TIPO DE MUESTREO: Casos consecutivos

OBJETIVOS

OBGETIVO GENERAL: Evaluar el control glucémico en pacientes pos trasplantados renales con hiperglucemia en el posoperatorio inmediato tratados con Linagliptina + insulina en comparación con pacientes tratados únicamente con insulina.

OBJETIVOS ESPECIFICOS:

1.- Evaluar el control glucémico, frecuencia y severidad de hipoglucemias y requerimientos de insulina en un grupo de pacientes hospitalizados postrasplantados renales con hiperglucemia postoperatoria, tratados con esquemas de insulina y Linagliptina durante 5 días.

2.- Evaluar el control glucémico, frecuencia y severidad de hipoglucemias y requerimientos de insulina en un grupo de pacientes hospitalizados postrasplantados renales con hiperglucemia postoperatoria, tratados únicamente con insulina

3.- Comparar el control glucémico, y características de la hipoglucemia entre pacientes postrasplantados renales tratados con Linagliptina + insulina en comparación con pacientes tratados únicamente con insulina.

4.- Evaluar efectos adversos presentados relacionados al uso de esquemas de insulina y Linagliptina en pacientes hospitalizados pos-trasplantados renales.

5.- Evaluar el ahorro de insulina alcanzado con el uso de Linagliptina comparado al uso de insulina sola.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

- Pacientes de entre 18-65 años de edad que en el posoperatorio inmediato de trasplante renal que presentaron hiperglucemia (>140mg/dl), hospitalizados de en el Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío del 2013 al 2018 que fueron tratados con insulina + inhibidor de DPP-4 (Linagliptina) y con esquema de insulina únicamente.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes que no contaron con un adecuado seguimiento y registro en hojas de enfermería de las glucometrias, que no hayan concluido el tiempo de seguimiento y que no se encuentren con expediente en físico en archivo.

VARIABLES DE ESTUDIO

1) **Tratamiento de la hiperglucemia**
    a. **Tipo de variable: Independiente**
    b. **Nivel de medición: Nominal dicotómica**
    c. **Unidad de medición: Grupo A (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento con Linagliptina + insulina), y Grupo B (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento únicamente con insulina).**
    d. **Definición conceptual: Tratamiento que se inicia para el control de la**

hiperglucemia en el pacientes hospitalizado

e. Definición operacional: Grupo A serán aquellos pacientes con hiperglucemia en el postrasplante renal que recibieron tratamiento a base de Linagliptina 5mg cada 24 h + insulina durante por lo menos 48 hrs y que tienen seguimiento de las glucemias y glucometrías posteriores durante por lo menos 5 días. Grupo B serán aquellos pacientes con hiperglucemia en el postrasplante renal que recibieron tratamiento a base de insulina y que tienen seguimiento de las glucemias y glucometrias posteriores durante por lo menos 5 días.

2) Glucosa de ayuno

   a) Tipo de variable: Independiente

   b) Nivel de medición: Nominal dicotómica

   c) Unidad de medición: mg/dL de glucosa en ayuno mediante glucometria capilar en los grupos A (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento con Linagliptina + insulina), y Grupo B (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento únicamente con insulina).

   d) Definición conceptual: Medición que se realiza en ayuno para registrar los niveles de glucosa por glucometria capilar.

   e) Definición operacional: Será la glucometria registrada en ayuno previo al primer alimento de la mañana mediente glucometria capilar con dispositivo Accu-Chek

3) Control glucémico

   a) Tipo de variable: Independiente

   b) Nivel de medición: Cuantitativa discreta

c) Unidad de medición: Grupo A (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento con Linagliptina + insulina), y Grupo B (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento únicamente con insulina).

d) Definición conceptual: Niveles glucémicos entre 110 y 140 mg/dL en glucometrias preprandiales y en ayuno.

e) Definición operacional: Será la glucometria registrada en ayuno previo al primer alimento de la mañana mediante glucometria capilar con dispositivo Accu-Chek

4) Tiempo en el que se alcanza el control glucémico

a) Tipo de variable: Dependiente

b) Nivel de medición: Cuantitativa discreta

c) Unidad de medición: Número de días en los que se alcanzan niveles inferiores a 140 mg/dL mediante glucometría capilar en los Grupos A (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento con Linagliptina + insulina), y Grupo B (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento únicamente con insulina).

d) Definición conceptual: Número de días en los que los pacientes alcanzan niveles por glucometrías con niveles glucémicos menores a 140 mg/dL.

e) Definición operacional: Se evaluaran las glucometrias preprandiales y en ayuno de los pacientes tratados con Insulina sola y de los pacientes tratados con Insulina + Linagliptina y se considerara control glucémico una vez que hayan logrado cifras de glucometría preprandial inferiores a 140 mg/dL.

5) **Dosis de insulina:**

    a) **Tipo de variable: Dependiente**

    b) **Nivel de medición: Cuantitativa discreta**

    c) **Unidad de medición: Unidades de insulina utilizadas por día en los grupos: A (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento con Linagliptina + insulina), y Grupo B (pacientes con hiperglucemia postrasplante renal que reciben tratamiento únicamente con insulina).**

    d) **Definición conceptual: A la cantidad todal de UI utilizadas por día en los dos grupos de pacientes.**

    e) **Definición operacional: Se revisarán en total las UI de insulina que fueron utilizadas por día en los dos grupos.**

6) **Frecuencia y severidad de hipoglucemias**

    a) **Tipo de variable: Dependiente**

    b) **Nivel de medición: Nominal dicotómica**

    c) **Unidad de medición: Numero y severidad de hipoglucemias registradas en el tiempo que duró el tratamiento intrahospitalariamente.**

    d) **Definición conceptual: Niveles de glucosa sérica < 70 mg/dL**

    e) **Definición operacional: Registro de niveles de glucometría registrados mediante glucometría capilar que fueron inferiores a < 70 mg/dL.**

PROCEDIMIENTO GENERAL

Se realizó una revisión de expedientes de todos los pacientes

postrasplantados renales en el periodo del primero de Enero 2013 al 1º de julio del 2018 que presentaban descontrol glucémico y que recibieron terapia con insulina e inhibidores de la DPP4 (linagliptina) y se compararon con un grupo de pacientes tratados únicamente con insulina que fueron aleatoriamente seleccionados de una lista existente de pacientes que han recibido tratamiento únicamente con esquema de insulina; por lo tanto se formaron 2 grupos. En el primer grupo se incluyeron pacientes postrasplantados renales que presentaron hiperglucemia durante el postoperatorio inmediato y fueron tratados con inhibidores de la DPP4 más insulina. Todos estos pacientes contaban con Esquema de insulina Basal Bolo + Linagliptina 5 mg vía oral cada 24 hr. Se registraron las determinaciones preprandiales de glucosa. Se revisaron las hojas de enfermería, dando un seguimiento de 5 días con el tratamiento evaluando sus niveles glucémicos en ayuno y preprandialmente, así como los requerimientos de insulina en 24 horas, frecuencia y severidad de hipoglucemias registradas en hojas de enfermería.

En el segundo grupo, se incluyeron pacientes postrasplantados renales con hiperglucemia que fueron tratados con esquema de insulina Basal Bolo, se revisaron las hojas de enfermería dando seguimiento durante 5 días, evaluando sus niveles glucémicos en ayuno y preprandiales, requerimientos de insulina en 24 horas, así como frecuencia y severidad de hipoglucemias registrada en hojas de enfermería.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio fue evaluado y aprobado por el comité de ética en investigación y el comité de investigación del HRAEB, y se encuentra registrado con el número CEI-49-18 y CI/HRAEB/070/2018. (Anexo 2). Su realización se apega a las normas éticas, el Reglamento de la ley General de Salud en materia de Investigación para la salud y la declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial de la 64ª Asamblea General, Fortaleza, Brasil en 2013 y códigos y normas internacionales vigentes de las buenas prácticas de la investigación clínica. Se pondrá especial atención en cuidar la confidencialidad de la información de los pacientes.

Según el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Artículo N°17 en:

Investigación sin riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios, entrevistas, revisión de expedientes clínicos y otros, en los que no se le identifique ni se traten aspectos sensitivos de su conducta.

El estudio no viola ninguna de las normas de la investigación clínica en humanos y se basa en el artículo 100 de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud.

Por lo cual se realiza carta de confidencial para salvaguardar la privacidad de los sujetos que participan en la investigación, así como para conservar los resultados de la investigación (Anexo 1).

ANALISIS ESTADISTICO

Se utilizó estadística descriptiva para la presentación general de los datos; la comparación de variables numéricas entre los grupos de estudio se realizó con la prueba t de Student para grupos independientes, y las variables cualitativas se compararon con la prueba de chi cuadrada. Se consideró diferencia estadísticamente significativa cuando el valor de p fue menor a 0.05. El análisis se realizó en el software SPSS versión 21.

RESULTADOS

Del primero de Enero del 2013 al primero Julio del 2018 fueron incluidos todos los pacientes postrasplantados renales que habían presentado descontrol glucémico en el post-quirúrgico inmediato y se les había indicado esquema de insulina Basal-bolo además de linagliptina (Grupo IL) con el propósito de mejorar niveles glucémicos. Todos los pacientes incluidos fueron separados en 2 brazos, 15 pacientes cumplieron con los criterios de inclusión para el brazo de Tratamiento con IL. En el otro brazo de estudio de forma comparativa, fueron incluidos 16 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión con tratamiento a base de Insulina sola (Grupo I). La media de edad fue de 50.7 ± 8.7 años para el grupo IL y de 49.6 ± 11.6 para el grupo I (p NS); de los cuales 2 pacientes eran mujeres y 13 pacientes eran hombres en el grupo IL, 3 pacientes eran mujeres y 13 hombres en el grupo I. El seguimiento se dio por 5 días de estancia hospitalaria. Todos los pacientes contaban con un régimen de tratamiento con Insulina Basal e insulina rápida, en el grupo IL se administró el mismo esquema de tratamiento de insulina más 5 miligramos de Linagliptina cada 24 horas. Se analizaron niveles glucémicos en el ayuno, en la pre-comida y pre-cena, así como los niveles glucémicos al ingreso y al egreso, niveles de creatinina, dosis de insulina basal, rápida y total administrada en 24 horas por día. En el grupo I 6 pacientes (37.5%) presentaban el diagnóstico previo de diabetes tipo 2, en tanto que en el grupo IL 10 pacientes contaban con dicho diagnóstico previo (66.6%, p NS).

En la tabla 1 se pueden ver las características y comparaciones entre los grupos de estudio. Los días de estancia hospitalaria fueron similares en ambos grupos de estudio (grupo IL 15.6 ±7.5 vs grupo I 16.3 ± 8.4 días, p 0.824). Las dosis totales de insulina por día se fueron incrementando progresivamente en el grupo I en comparación con el grupo IL, siendo al inicio de 23.3 ± 20.1 unidades para el grupo I

y de 21.8 ± 9.3 unidades en el grupo IL (p 0.793), en tanto que al día 5 las dosis fueron de 36.5 ±22.4 unidades en el grupo I, y de 24.4 ± 23.8 unidades en el grupo IL (p 0.157). Grafica 1. El incremento de dosis del día 1 al 5 fue estadísticamente significativo en el grupo I (p 0.030), en tanto que en el grupo IL las dosis de insulina permanecieron muy similares (p 0.598). Los requerimientos de insulina basal fueron muy similares entre los grupos de estudio al día 5 (grupo I 18 ± 15.4 vs grupo IL 17.6 ± 12.7 unidades, p 0.938). Grafica 2. En cuanto a los requerimientos de insulina rápida, durante la mayoría de los días el grupo I requirió dosis mayores en comparación al grupo IL, siendo al día 5 una dosis de 19.6 ± 13.6 vs 7.2 ± 7.1, p 0.019, en el grupo I vs grupo IL, respectivamente. Grafica 3. Con lo anterior, podemos observar que las dosis de insulina utilizadas en el grupo I fueron un 50 % más en comparación con el grupo IL, a expensas principalmente de la insulina rápida.

Por otro lado, se observaron también diferencias en el control metabólico alcanzado entre los grupos de estudio. La glucometría capilar en ayuno se redujo progresivamente en ambos grupos (Grupo I 221.5 ± 82.0 a 186.5 ± 80.5, p 0.204), pero esta reducción fue estadísticamente significativa sólo en el grupo IL (196.2 ± 80.5 a 135.6 ± 57.4 mg/dl, valor p intragrupo 0.006, e intergrupo al día 5 de 0.05). Grafica 4. Los valores de glucosa preprandial al momento de la comida se redujeron también significativamente del día 1 al día 5 en ambos grupos de estudio (Grupo I de 219.1 ± 73.3 a 163.1 ± 48.9 mg/dl, p 0.03; Grupo IL de 208.6 ± 67.9 a 146.0 ± 58.7 mg/dl, p 0.003), pero fueron estadísticamente diferentes entre los grupos de estudio, logrando un mejor nivel el grupo IL a los días 3 y 4 del seguimiento (día 3: grupo I 235.3 ± 78.9 vs grupo IL 160 ± 54.2, p 0.005; día 4: grupo I 214.2 ± 89.4 vs grupo IL 157.0 ± 57.8, p 0.045). Grafica 5. En relación a los niveles de glucometría capilar prepreprandial vespertinos, no hubo una diferencia significativa entre los grupos de estudio, aunque la reducción en dicho valor fue estadísticamente mayor en el grupo IL (grupo IL de 262.6 ± 100.5 a 191.0 ± 53.4 vs grupo I de 247.8 ± 58.0 a 228.6 ± 69.1 mg/dl, p 0.05). Grafica 6.

Por otro lado, la frecuencia de hipoglucemia fue la misma entre los grupos de estudio, 5 eventos por grupo; sin embargo, los valores de glucometría en dichos eventos fueron estadísticamente más bajos en el grupo I (54.2 ± 6.6 vs 65.1 ± 4.5 en el grupo IL, p 0.036). Grafica 7.

Debido a que la frecuencia de pacientes con DT2 era mayor en el grupo IL, aunque dicha diferencia no fue estadísticamente significativa, se realizó un análisis estratificado de acuerdo al diagnóstico previo de DT2, encontrando que en el grupo de DT2 persisten las diferencias principalmente en la severidad de las hipoglucemias, siendo estas más severas en el grupo I (50.5 ± 2.1 vs 63.8 ± 4.6, p 0.035), y con una tendencia a mayores dosis de insulina también en el grupo I (45.6 ± 28.8 vs 30.2 ± 26.5, p NS). Por otro lado, en el grupo sin diagnóstico previo de DT2, persistieron las diferencias en cuanto al uso de mayores dosis totales de insulina en el grupo I desde el día 3 al 5, siendo esta diferencia estadísticamente significativa y al día 5 de 31.1 ± 16.9 en el grupo I vs 13.0 ± 12.8 en el grupo IL, p 0.043. Esta diferencia en las dosis totales de insulina, estuvieron dadas principalmente por las dosis de insulina rápida, ya que el grupo I utilizó dosis mayores que el grupo IL desde el día 2 hasta el día 5, siendo estas diferencias estadísticamente significativas, y llegan a ser al día 5 de 17.7 ± 14.8 en el grupo I, y de 4.0 vs 6.5 en el grupo IL, todos con p <0.05. Además, en este grupo sin DT2 previa, hubo una mayor reducción en los niveles de glucometria preprandial matutina en el grupo IL (118.8 ± 48.7 vs 182.0 ± 56.4 al día 5, p 0.05; y 141.4 ± 49.3 vs 221.1 ± 70.5 al día 4, y p 0.027), así como mayor reducción en la glucometria preprandial de la comida y en la cena, principalmente entre los días 3-5, como se observa en la tabla 1. Los valores de glucometría en los casos de hipoglucemia fueron también menores en el grupo I, 58 vs 69 mg/dl, aunque el escaso número (2 en el grupo I y 1 en el grupo IL) no permite hacer la comparación estadística.

Tabla 1.

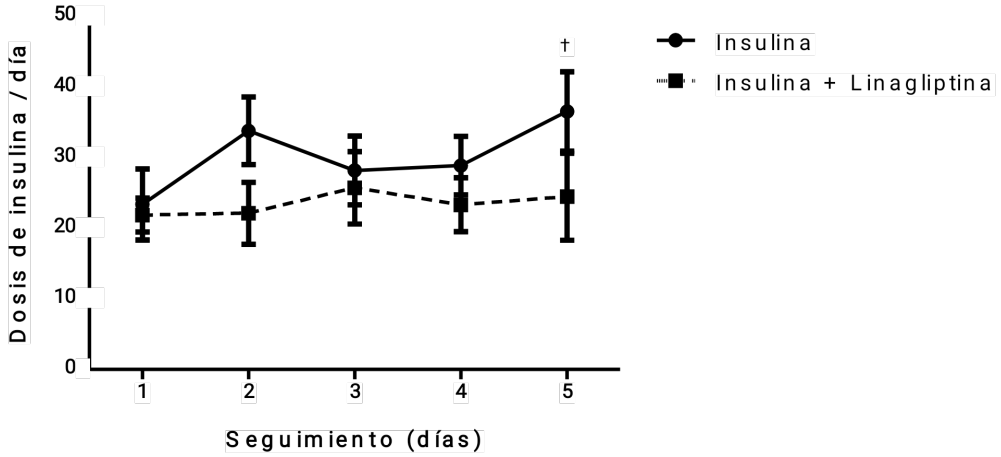
Características	Insulina + Linagliptina	Insulina Sola	Valor de *p*
Sexo			0.682
Masculino	13	13	
Femenino	2	3	
Edad	50 ± 8.69	49 ± 11.64	0.780
Diagnóstico de Diabetes			0.104
Con Diabetes	10	6	
Sin Diabetes	5	10	
Glucosa Pre-desayuno (mg/dL)			
Día 1	196.20 ± 80.56	221.50 ± 82.03	.394
Día 2	193.8 ± 83.32	237.62 ± 105.35	.212
Día 3	149.80 ± 63.21	230.62 ± 100.68	.013
Día 4	161.00 ± 60.55	212.87 ± 79.18	.050
Día 5	135.66 ± 57.45	186.50 ± 80.54	.050
Glucosa Pre-comida (mg/dL)			
Día 1	208.66 ± 67.91	219.18 ± 73.35	.682
Día 2	207.00 ± 75.59	259.75 ± 115.25	.146
Día 3	150.06 ± 54.22	235.37 ± 78.94	.005
Día 4	157.06 ± 57.80	214.25 ± 89.40	.045
Día 5	146.00 ± 58.70	163.12 ± 48.94	.384

Glucosa Pre-cena			
(mg/dL)			
Día 1	262.66 ± 100.51	247.87 ± 58.01	.617
Día 2	208.66 ± 64.01	253.68 ± 91.76	.126
Día 3	196.66 ± 53.14	227.75 ± 81.85	.223
Día 4	229.20 ± 72.21	230.81 ± 65.17	.948
Día 5	191.00 ± 53.48	228.62 ± 69.12	.102

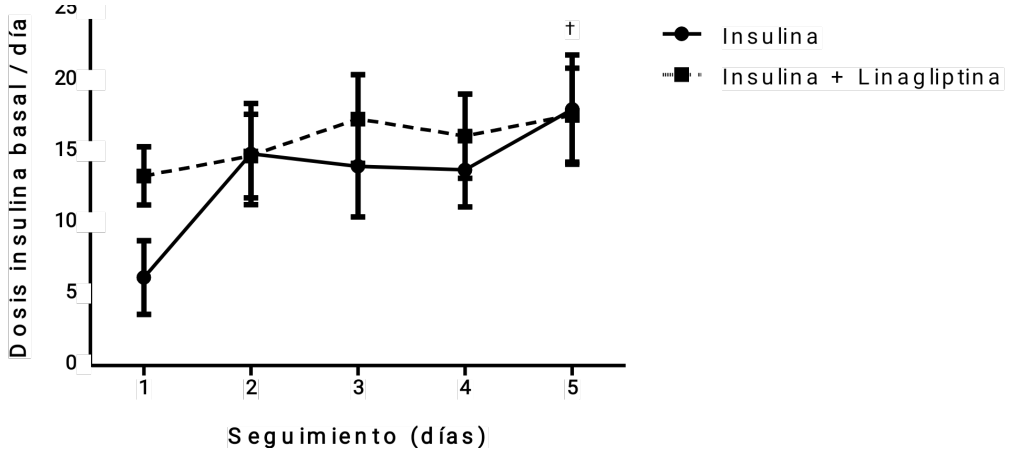
Tabla 2.

Requerimientos de Insulina	Insulina + Linagliptina	Insulina Sola	Valor de *p*
DI Basal (UI)			
Día 1	13.33 ± 7.94	6.18 ± 10.36	.041
Día 2	14.73 ± 11.36	14.87 ± 14.24	.976
Día 3	17.33 ± 12.08	14.00 ± 14.17	.488
Día 4	16.13 ± 11.44	13.75 ± 10.35	.547
Día 5	17.60 ± 12.77	18.00 ± 15.40	.938

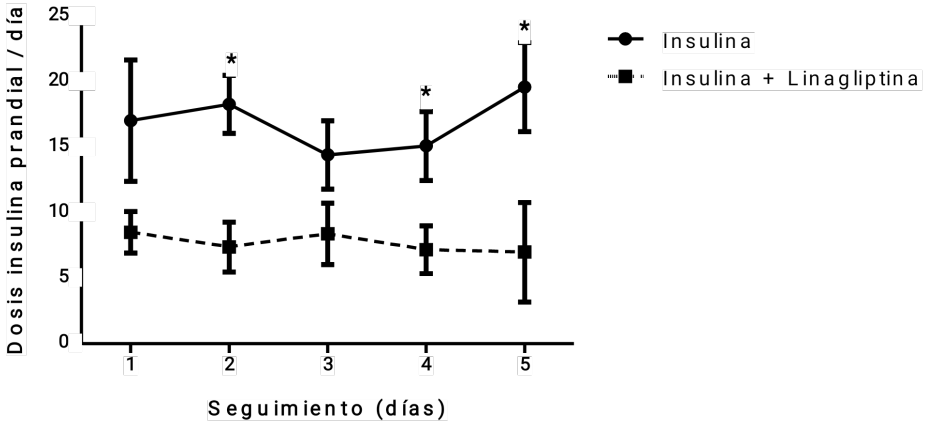
DI Rápida 24 Hr (UI)			
Día 1	8.53 ± 6.16	17.06 ± 18.51	.100
Día 2	7.40 ± 7.40	18.31 ± 8.87	.001
Día 3	8.40 ± 9.11	14.43 ± 10.47	.099
Día 4	7.20 ± 7.12	15.12 ± 10.50	.021
Día 5	7.00 ± 14.71	19.62 ± 13.64	.019
DI Total 24 Hr (UI)			
Día 1	21.86 ± 9.28	23.37 ± 20.09	.793
Día 2	22.13 ± 17.06	33.81 ± 19.12	.084
Día 3	25.73 ± 19.85	28.18 ± 19.49	.731
Día 4	23.33 ± 14.78	28.87 ± 16.58	.335
Día 5	24.46 ± 23.89	36.56 ± 22.44	.157
Glucosa de Ingreso	279.93 ± 145.34	231.36 ± 100.14	.287
Glucosa de Egreso	134.06 ±	149.87 ±	.474
Hipoglucemias	2	1	



Grafica 1. Dosis de Insulina total en 24 horas. † P<0.05 Vs el Valor Basal en el grupo de Insulina.

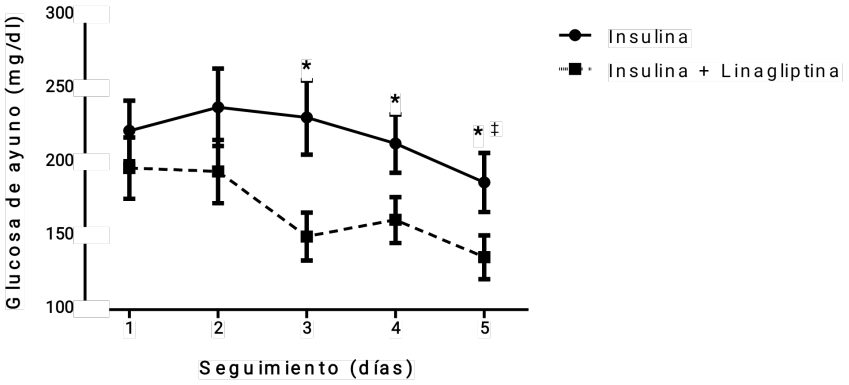


Grafica 2. Dosis de Insulina basal en 24 horas. † P<0.05 Vs el Valor Basal en el grupo de Insulina.

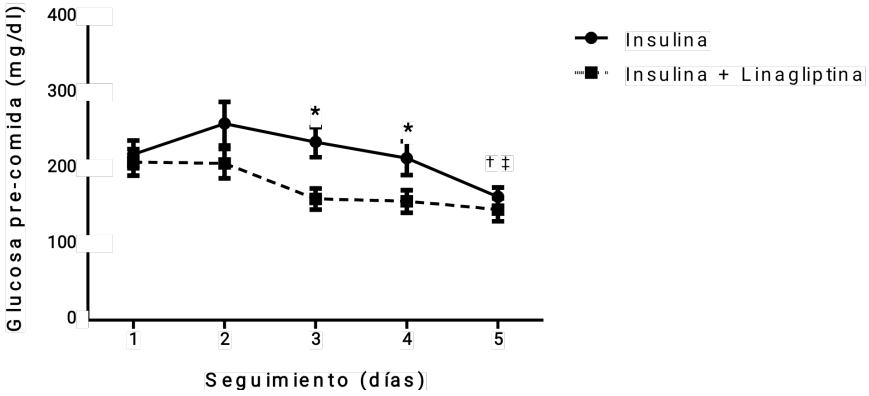


Grafica 3. Dosis de insulina prandial en 24 horas

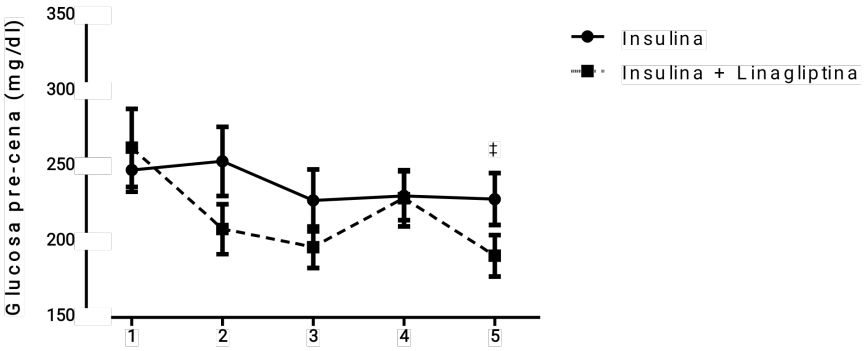
*p<0.05 entre grupos.



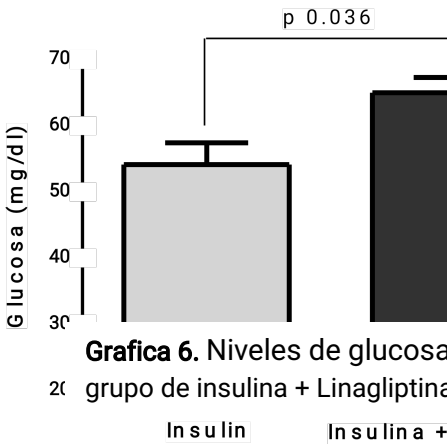
Grafica 4. Niveles de glucosa de ayuno. *p<0.05 entre grupos ‡p<0.05 vs basal en el grupo de Insulina + Linagliptina



Grafica 5. Niveles de glucosa pre-comida *p<0.05 entre grupos †<0.05 vs basal en el grupo de insulina ‡ p<0.05 vs basal en el grupo de insulina + Linagliptina



Grafica 6. ‡p<0.05 vs basal en el grupo de insulina + linagliptina



Grafica 6. Niveles de glucosa
grupo de insulina + Linagliptina

DISCUSIÓN

Las características de este estudio al ser realizadas en pacientes pos-trasplantados renales en el pos-operatorio inmediato, destacan que estos pacientes se encuentran en un estado pro-inflamatorio pos-quirúrgico, estado de estrés, además de tratamiento con terapias que propician descontrol metabólico como cortocoesteroides a dosis altas en este tipo de pacientes. Como característica principal de este estudio y que lo hace único en su tipo, es su realización en el pos-trasplante inmediato con una combinación de tratamiento a base de inhibidores de la DDP-IV y sus resultados abren la pauta a la investigación sobre esquemas de tratamiento en una población poco estudiada y que permite a los equipos de trasplante renal obtener herramientas que coadyuven a un protocolo de trasplante renal exitoso. La población a estudiar en el estudio es diferente a los estudios anteriores en el que solo un 26% de pacientes hospitalizados que presentaron hiperglucemia conocían el diagnóstico previo de DT2, en nuestro estudio el 52% de los pacientes contaban con el diagnóstico de DT2 en el momento de su cirugía. El tamaño de muestra del presente estudió como intención a incluir fue a todos los pacientes pos-trasplantados renales que presentaron descontrol glucémico y requirieron administración de un esquema de insulina, aunada Linagliptina como plan de tratamiento, sin embargo como suele suceder en este tipo de estudios retrospectivos, no existe un control en las variables a estudiar por el investigador, por lo tanto al momento de recopilar la información, el sub-registro o alteración en las variables objetivo, hace que se pierda gran parte de la muestra a estudiar. Nuestro estudio puede arrojar como recomendación a la institución en el cual fue realizado, estandarizar un plan de tratamiento y procesos a llevar a cabo por parte de todo el personal involucrado que permita la realización de más estudios.

En cuento a los resultados, estudios previos comprobaron seguridad y no inferioridad de un plan de tratamiento a base de Insulina y esquemas combinados con incretinas. En nuestro estudio se da respuesta a la interrogante en si existe diferencia en el control glucémico de los pacientes pos-trasplantados renales

tratados con Inhibidores de la DPP-IV en este caso Lingagliptina en combinación con insulina, siendo los resultados positivos en favor de la combinación. Observamos resultados similiares a estudios previos sin embargo con características de metodología diferentes. Se observa que los pacientes tratados con esquemas combinados de incretinas e insulina logran mejor control glucémico, menor variabilidad glucemia y disminución en el aporte total de insulina diaria. En el estudio no se identificaron efectos secundarios asociados al uso de Linagliptina, sin embargo como objetivo si se identificaron eventos de hipoglucemia en ambos grupos siendo más graves en los pacientes tratados con insulina sola. En cuanto a la estancia intrahospitalaria, no hay diferencias respecto a lo reportado en estudios anteriores, sin embargo como criterio de egreso de un paciente pos-trasplantado renal, no se plantea que una vez haya logrado un control glucémico pueda ser egresado, si no que se consideran otras variantes, siempre y cuando no exista una complicación aguda grave asociada a la hiperglucemia, algo que planteamos debe ser considerado en la institución que se realizó el estudio.

El estudio demostró la seguridad en el uso de tratamiento combinado de Linagliptina más insulina en pacientes hospitalizados en el postquirúrgico inmediato en pacientes de trasplante renal, como se había demostrado con anterioridad ya en otros estudios realizados en pacientes posquirúrgicos hospitalizados y pacientes en terapias coronarias.

Observamos una disminución paulatina de los niveles glucémicos en ambos grupos, siendo significativo el control glucémico en pacientes del grupo de tratamiento con IL. Por lo tanto, los pacientes tratados con IL requirieron menor dosis de insulina total, observado principalmente en una disminución del aporte de Insulina rápida, siendo un 50% mayor el aporte de insulina en el grupo de I, esto permitió menor número de aplicaciones, menores dosis y manteniendo requerimientos de insulina basal fijos, además de un patrón de menor variabilidad glucémica, evitando picos glucémicos e hipoglucemias. Por lo tanto el control glucémico fue mejor en el grupo de tratamiento con IL comparado al grupo de pacientes tratados con I. Esto se demostró en el control de los niveles glucémicos de ayuno donde se observó un mejor control glucémico estadísticamente significativo en los días 3,4 y 5 de seguimiento en el grupo de IL. Los niveles glucémicos en la pre-comida también fueron mejor en el grupo de IL, siendo estadísticamente significativo en los días 3,4 y

5 de seguimiento. En cuanto a los niveles glucémicos en la pre-cena, se observó beneficio en el día 5 de seguimiento en el grupo de IL, siendo también estadísticamente significativo. El grupo de pacientes tratado con IL, logró un mejor control glucémico al momento del egreso hospitalario, respecto a los pacientes tratados con I, permitiendo un egreso hospitalario con un plan de tratamiento bajo en requerimientos de insulina y por lo tanto disminuyendo los riesgos inherentes del uso de la misma.

Se observó que las hipoglucemias presentadas en ambos grupos, fueron más severas en el grupo de tratamiento con I, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, resultado que puede orientar en un futuro un plan de tratamiento que someta a los pacientes a un menor riesgo de presentar reacciones adversas graves. En cuanto a los pacientes con diagnóstico previo de DT2 se observó mayor severidad en las hipoglucemias presentadas en el grupo de I, esto asociado probablemente a una mayor dosis de insulina en este grupo. En cuento a los pacientes sin diagnóstico previo de DT2, se observó de igual manera un mayor requerimiento de Insulina en los pacientes del grupo de I. Cabe señalar que las diferencias fueron más claras entre los pacientes sin diagnóstico previo de DT2, siendo favorable el control glucémico en los pacientes tratados con IL. Los días de estancia intrahospitalaria fue similar en ambos grupos, resultados similares a estudios previos en los que se comparaba el uso de Inhibidores de la DPP4 más esquemas de insulina y pacientes que solo eran tratados con esquemas de insulina sola.

CONCLUSIONES

El presente estudio, demuestra que el uso de Linagliptina en combinación con esquemas de insulina basal bolo, da como beneficio un mejor control glucémico de los pacientes postrasplantandos renales, un ahorro estadísticamente significativo de dosis de insulina, principalmente en dosis de insulina prandial (rápida), disminuye la variabilidad glucémica y por lo tanto un menor riego de hipoglucemias graves. El estudio el primero en su tipo, propone un esquema de tratamiento seguro y efectivo en los pacientes postrasplantados renales que ameritan un control glucémico estricto y abre el camino a la realización de más estudios que fortalezcan estos resultados, además de brindar a los médicos más herramientas para el control

metabólico de los pacientes en estado de postrasplante renal inmediato.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sokos GG, Nikolaidis LA, Mankad S, Elahi D, Shannon RP: Glucagon-like peptide-1 infusion improves left ventricular ejection fraction and functional status in patients with chronic heart failure. J Card Fail 12:694–699, 2006.

2. Deane AM, Chapman MJ, Fraser RJ, et al. The effect of exogenous glucagon-like peptide-1 on the glycaemic response to small intestinal nutrient in the critically ill: a randomised double-blind placebo-controlled cross over study. Crit Care. 2009;13:R67.

3. Mussig K, Oncu A, Lindauer P, et al. Effects of intravenous glucagon-like peptide-1 on glucose control and hemodynamics after coronary artery bypass surgery in patients with type 2 diabetes. Am J Cardiol. 2008;102:646-647.

4. Ritzel RA, Kleine N, Holst JJ, et al. Preserved GLP-1 effects in a diabetic patient with Cushing's disease. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2007;115:146-150.

5. Transplantation Harini A. Chakkera, E. Jennifer Weil, Janna Castro, Raymond L. Heilman, Kunam S. Reddy, Marek J. Mazur, Khaled Hamawi,* David C. Mulligan,§ Adyr A. Moss,§ Kristin L. Mekeel,§ Fernando G. Cosio, and Curtiss B. Cook Hyperglycemia during the Immediate Period after Kidney. Clin J Am Soc Nephrol. 2009 Apr; 4(4): 853–859

6. Francisco J Pasquel, Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. Lancet Diabetes Endocrinol 2017.

7. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, Farrokhi F, Peng L, Reyes D, Lathkar-Pradhan S, Pasquel F: Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes: a pilot, randomized, controlled study. Diabetes Care 36:3430–3435, 2013

8. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, et al. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. Diabetes Care 1998;21:246-249.

9. Jerincks SF. Accuracy in recorded diagnosis. JAMA 1992;267:2238-2239.

10. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes. J Clin Endocrinol Metab 2002;87:978-982.

11. Vázquez-Martínez JL, Gómez-Dantés H, Fernández-Cantón S. Diabetes mellitus en población adulta del IMSS. Rev Med Inst Mex Seguro Soc 2006;44(1):13-26.

12. McAllister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TH. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-adquired pneumonia. Diabetes Care. 2005;28(4):810-815

13. Kes VB, Solter W, Supanc V, Demarin V. Impact of hyperglycemia on ischemic stroke mortality in diabetic and non-diabetic patients. Ann Saudi Med. 2007;27(5):352-355

14. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzota G, Del Pínto M, Repaci S, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. Curr Diabetes Rev. 2010;6(2):102-110.

15. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringan HH, Dunkelgrun M, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. Eur J Endocrinol. 2007;156(1):137-42.

16. Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. JPEN J Parenter Enteral Nutr. 1998;22(2):77-81

17. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. Endocrinol Metab Clin North Am. 2012;41(1):175-201.

18. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. Diabetes 2004;53(8):2079–86

19. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. Diabetes 2004;53(8):2079–86

20. Corathers SD, Falciglia M. The role of hyperglycemia in acute illness: supporting evidence and its limitations. Nutrition 2011;27(3):276–81.

21. NIH backgrounder: stress system malfunction could lead to serious, life threatening disease. September 9, 2002.

22. Browning LA, Dumo P. Sliding-scale insulin: an antiquated approach to glycemic control in hospitalized patients. Am J Health Syst Pharm 2004;61:1611–4

23. Coopan R. Initiating insulin therapy in patients with type 2 diabetes: a practical approach. Available at:Internet J Int Med 2007;6(2)

24. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M, Casal F, Delgado E, Menendez E, Umpierrez GE. Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes.

ANEXO 1.

CARTA DE CONFIDENCIALIDAD

Los que suscribimos, manifestamos nuestro compromiso de no utilizar con ningún fin los datos personales o cualquier información a terceros que revele la identidad de los casos tratados en este proyecto.

En el caso de posibles publicaciones con fines académicos, estas se podrán realizar previa autorización escrita del comité de investigación y el comité de ética del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío.

Así mismo, asumimos la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán relacionados con el proceso antes mencionado, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida

Dr. David Cázares Sánchez., Dr. Rodolfo Guardado Mendoza., Dr. Alberto Aguilar García., Dr. Edgar Durán Pérez

.

Anexo 2.

SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Registro ante Comisión Nacional de Bioética:
CNBCEI-11-CEI-004-20170731.

HOSPITAL REGIONAL ALTA ESPECIALIDAD
BAJÍO

León, Gto. a 21 de septiembre de 2018.

Asunto:

Respuesta del Comité de Ética en Investigación a la propuesta de revisión de los documentos del Proyecto: **"Control glucémico en pacientes postrasplantados renales con hiperglucemia tratados con la combinación de IDPP-IV + insulina en comparación con esquema de insulina"**

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL BAJÍO
26 SET. 2018
RECIBIDO
SUBDIRECCION DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION

Dr. David Cázarez Sánchez,
Dr. Alberto Aguilar García
Investigadores principales

Le informo que el Comité de Ética en Investigación del Hospital Regional de Alta Especialidad del Bajío ha evaluado los siguientes documentos: Protocolo del proyecto

De acuerdo a lo anterior, ha resuelto emitir la siguiente decisión: **APROBADO**

Sin observaciones.

Le reiteramos el apoyo del CEI para el logro de su proyecto. Conforme al cronograma de actividades y a los procedimientos internos de este Comité, será necesario que usted presente un reporte de avances cada 6 meses durante el desarrollo y al finalizar el proyecto, así también deberá informar cualquier modificación que realice al protocolo original. El protocolo tiene vigencia de 1 año, en caso de continuar en su desarrollo, deberá informar al CEI para su renovación y vigencia.

Dr. Jorge F. Acuña Valério
Presidente
Comité de Ética en Investigación,
Hospital Regional de Alta Especialidad
del Bajío

María Maldonado Vega
Dra. María Maldonado Vega
Secretario
Comité de Ética en Investigación,
Hospital Regional de Alta Especialidad
del Bajío

MEMORANDO

2017, "Año del Centenario de la Promulgación de la Constitución Política de los Estados Unidos Méxicanos"

Para **Dr. Alberto Aguilar García** Fecha: 20-sept-2018

Responsable Técnico

Dr. David Cázares Sánchez

Autor Principal

Folio CI/HRAEB/070/2018

De **Dr. José Antonio de Jesús Álvarez Canales**

Presidente del Comité de Investigación. Hoja 1 de 1

Estimado **Dr. Alberto Aguilar García** al respecto de su solicitud de evaluación del protocolo de investigación **Control glucémico en pacientes postrasplantados renales con hiperglucemia tratados con la combinación de IDPP-IV + insulina en comparación con esquema de insulina,** se le comunica la decisión del Comité.

APROBADO con el número de registro **CI/HRAEB/2018/043**

Se le informa que la aprobación cuenta **con vigencia de un año**, al final de la cual deberá entregar un reporte de los avances o finalización de la investigación.

Sin otro particular, me despido reiterándole nuestro más alto compromiso institucional.

Atentamente

"En el 2017, estamos de 10"