



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



SECRETARIA DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

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

**Uso de insulina basal en pacientes con infusión
de insulina en cetoacidosis diabética**

PRESENTA: GANDHY VICENTE SALGADO CATALÁN

ASESORES DE TESIS:

CONCEPTUAL: Dr. José Francisco Guadarrama Quintana

METODOLÓGICO: Dr. Raymundo Cruz Segura

Acapulco, Gro. 14 de junio de 2019



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.



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



Uso de insulina basal en pacientes con infusión de insulina en cetoacidosis diabética

DR. CARLOS DE LA PEÑA PINTOS

SECRETARIO DE SALUD DEL ESTADO DE GUERRERO

DRA. MARIBEL OROZCO FIGUEROA

SUBDIRECTOR DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DE LA SECRETARIA DE SALUD

DR. FELIX EDMUNDO PONCE FAJARDO

DIRECTOR DEL HOSPITAL GENERAL ACAPULCO



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



Uso de insulina basal en pacientes con infusión de insulina en cetoacidosis diabética

DR. MARCO ANTONIO ADAME AGUILERA

JEFE DE ENSEÑANZA

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO

DR. FRANCISCO JAVIER GARCÍA JIMÉNEZ

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIDAD EN MEDICINA

INTERNA

HOSPITAL GENERAL ACAPULCO



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



AGRADECIMIENTOS

A mi hijo y mi esposa, por ser mi motor del día a día.

Al Dr. José Francisco Guadarrama Quintana, por tomarse siempre el tiempo y dedicación para orientarme con ideas y críticas, sin las cuales no se hubiera llevado a cabo este trabajo.

Al Dr. Raymundo Cruz Segura por su apoyo en la metodología y estructura de la tesis.

Al Dr. Francisco Javier García Jiménez, mi mentor en la medicina interna. Gracias por su sensatez, orden, sabiduría y motivación para continuar en este bello e interminable camino de la medicina interna.



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



ÍNDICE

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



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





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



1. INTRODUCCIÓN

La epidemia de diabetes es reconocida por la OMS como una amenaza en aumento. 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes en 2014, frente a los 108 millones de 1980 ^{1,2,6,7}. La prevalencia mundial de la diabetes casi se ha duplicado desde ese año, pues ha pasado del 4.7% al 8.5% en la población adulta (OMS 2016).

Cerca del 80% de las 422 millones de personas con diabetes mellitus tipo 2 (DMT2) en todo el mundo viven en países de bajos ingresos. Una proporción significativa de ellos (41.1 millones) residen en América Latina. La prevalencia reajustada para la región es 9.2% para adultos (de 20 a 79 años). Dos de los 10 países líderes por el número de casos se ubican en las Américas: (Brasil, 14.3 millones, y México, 11.5 millones)⁸.

La diabetes mellitus es un importante problema de salud pública en México. Una alarmante y rápidamente creciente tendencia en la prevalencia se ha observado en nuestro país durante las últimas décadas ⁸. Esta prevalencia no solo se asocia con un aumento del riesgo cardiovascular, sino que también confiere un mayor riesgo de retinopatía diabética, amputaciones de extremidades e insuficiencia renal. El crecimiento poblacional, envejecimiento y todos los cambios importantes en el estilo de vida han contribuido a una mayor prevalencia de diabetes tipo 2. La atención médica para la diabetes y sus complicaciones conlleva un elevado costo para el sistema nacional de salud, así como gastos significativos para los pacientes y sus familias ⁷.



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



La cetoacidosis diabética (CAD) es una complicación aguda de la diabetes mellitus; Se caracteriza por la tríada de hiperglucemia, cetosis y acidosis, la cual resulta de la disminución de la producción de insulina con un subsecuente aumento de la secreción de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagon, hormona de crecimiento), siendo necesario que se presente factor desencadenante, como procesos infecciosos, infarto al miocardio, apendicitis aguda, cirugías, omisión de la aplicación de insulina, por ejemplo. La cetoacidosis diabética (CAD) es la manifestación inicial de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 (DMT1) en el 21% de los casos. En el caso de la diabetes mellitus tipo 2, es la presentación inicial en aproximadamente 10% de los pacientes ^{1,2,4}.

En la última década, la tasa de mortalidad por cetoacidosis diabética ha disminuido debido a mejoras en su manejo. El uso de pautas escritas estandarizadas para la terapia ha dado como resultado una tasa de mortalidad inferior al 5% ³.



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



2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo con el informe bianual *Health At a Glance*, México ocupa el primer lugar a nivel mundial en diabetes, con 15.8% de su población ^{6,2}, padeciendo esta enfermedad, dato alarmante y que contrasta con la prevalencia publicada por ENSANUT 2016 MC, que es del 9.4% (10.3% mujeres, 8.6% hombres)⁸.

La prevención y el control de las enfermedades crónicas es una necesidad cada vez más apremiante al ser ésta la principal causa de mortalidad que representan directa o indirectamente más del 60% del total de las defunciones no sólo en México sino en el mundo ^{1,8}. En 36 años, la mortalidad por diabetes mellitus se incrementó dramáticamente, registrándose en el año 1980 14,626 defunciones mientras que en el año 2016, la mortalidad por diabetes fue de 105,574 ⁸.

La DM es la segunda causa de muerte en México (15.4%) ⁸ y está entre las cinco principales causas de años de vida vividos con discapacidad ⁶. Puede presentarse antes de los 40 años, y quienes la padecen pueden vivir con esta enfermedad muchos años. La muerte prematura representa el 72% de la carga de la enfermedad total por diabetes y afecta en mayor medida a la población entre 50 y 74 años de edad. Los años vividos con algún grado de discapacidad representan el 28% restante, pero afectan en mayor medida a las poblaciones entre 40 y 64 años de edad. Sin embargo, es una enfermedad compleja de abordar no sólo por la falta de detección oportuna y las múltiples complicaciones que genera, sino porque atender sus causas y reducir sus factores de riesgo va más allá de los límites tradicionales del sistema de salud.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Modificar los hábitos y las conductas de la población para evitar que la enfermedad se presente o se complique, implica que la población adopte mayor responsabilidad en el autocuidado de su salud y en su papel como paciente, y ello requiere de acciones que no se limitan exclusivamente al campo de la atención médica.

“Si la población adulta no conoce el verdadero impacto económico de esta enfermedad, difícilmente podrá tomar en cuenta en sus decisiones de hoy, las consecuencias a futuro de una dieta inadecuada, de la falta de ejercicio o de un control deficiente de la enfermedad. Esto puede incluso impedir la transmisión intergeneracional de buenos hábitos alimenticios y de actividad física, que ayudarían a reducir la incidencia de la enfermedad en las nuevas generaciones.”⁷

El impacto económico de la diabetes que se observa de forma más directa es la presión que genera sobre el gasto en atención médica. Sin embargo, el impacto económico va más allá de las finanzas del sistema de salud. Los pacientes diabéticos mueren prematuramente o viven día con día con esta enfermedad y sus complicaciones, lo que no sólo determina su demanda por servicios de salud, sino también su capacidad para trabajar y su nivel de productividad. Esto afecta el nivel de ingreso familiar y la contribución de los trabajadores a la producción del país. Morir anticipadamente o vivir enfermo como resultado de un padecimiento crónico tiene consecuencias económicas importantes que representan un costo social. Este costo social incluye no sólo el costo privado que enfrentan las personas de forma inmediata, sino el de las externalidades originadas por el hecho de que la población no adopte medidas para prevenir o controlar mejor la enfermedad, es decir el costo para las personas en largo plazo, así como el riesgo de que se dé una falla en la transmisión intergeneracional de buenos hábitos alimenticios y actividad física que permitiría la prevención de la DMT2, en las nuevas generaciones. Por



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



ello, difundir la evidencia sobre la carga económica de la diabetes y generar mayor conciencia entre la población y entre otros tomadores de decisiones fuera del sector salud es indispensable.

La carga económica de una enfermedad crónica engloba los costos directos asociados al gasto en atención médica (incluyendo servicios médicos y medicamentos), y los costos indirectos de la enfermedad, es decir, aquéllos relacionados con el efecto que tienen la mortalidad prematura y la discapacidad en la capacidad de participación de una persona en el mercado laboral y su desempeño en el mismo. La carga económica incide en los resultados que tiene un país en términos de desarrollo económico y humano, y de la capacidad de su fuerza de trabajo, así como en las condiciones de equidad y pobreza.

Dicha carga puede abordarse bajo diferentes perspectivas dependiendo de la unidad de análisis o el actor en el proceso: I) la de los hogares; II) la del Estado, en su doble papel: como financiador y prestador de servicios de salud, y como instancia de seguridad social que cubre a los trabajadores ante el riesgo de ver mermado su ingreso por contingencias como enfermedad e invalidez; y III) la del sector productivo o los empleadores.

Para 2013, la carga económica de la diabetes se estimó en 362,859.82 millones de pesos, es decir 2.25% del PIB de ese mismo año. Este monto es mayor que el crecimiento real anual de la economía mexicana registrado por el INEGI al cierre del 2014 (2.1%), y no es una cifra menor si se le compara con el costo de otros problemas que también constituyen barreras al desarrollo económico como es la corrupción, cuyo costo se estima en 2%-10% del PIB.

Los costos directos de la DMT2 en México se estimaron en \$179,495.3 millones de pesos en el año 2013, lo que representa el 1.11% del Producto Interno Bruto (PIB)



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



de ese mismo año. El costo de la atención médica de las principales complicaciones de la DM representa el mayor porcentaje (87%) de los costos directos ⁷.

Los costos indirectos de la DM en México se estimaron en \$183,364.49 millones de pesos, que representaron el 1.14% del PIB del 2013. La pérdida económica por muerte prematura es la que tiene mayor peso en estos costos (72.5%); mientras que los costos asociados a la pérdida de facultades para desempeñar un trabajo o alguna actividad que genere ingresos de manera temporal –incapacidad laboral– o permanente –invalidez– o de desempeñarlo en un estado que no es de completa salud –presentismo– tienen el mismo peso. El costo de atender las complicaciones de la DM II y la pérdida de ingresos por muerte prematura representan el 80% de la carga total. De mantenerse las condiciones actuales de prevalencia y evolución de complicaciones, estos costos podrán alcanzar hasta 2.62% del PIB en el 2018 ⁷.

En México no existen reportes ni estimación del impacto y los costos que genera un internamiento por crisis hiperglucémica (los datos presentados anteriormente, son de diabetes mellitus en general, no crisis hiperglucémicas). En países de primer mundo como Estados Unidos, el tratamiento de las crisis hiperglucémicas representa una carga económica sustancial, con un costo hospitalario anual estimado de 2.4 mil millones de dólares ¹⁴. En los Estados Unidos, se estima que los episodios de CAD representan más de 1 de cada 4 dólares gastados en atención médica directa para pacientes adultos con DMT1 y 1 de cada 2 dólares en aquellos pacientes con episodios múltiples de CAD ¹⁵.

En México y el mundo, Las complicaciones agudas de la diabetes suman hasta un 30% de los pacientes hospitalizados en la sala de urgencias, en donde la mortalidad puede ser mayor del 10% ^{1, 2, 4, .}



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



El manejo estándar de la cetoacidosis diabética implica el uso de infusión intravenosa de insulina regular hasta la recuperación del episodio, lo cual está asociado con costos mayores ³.

La transición de la infusión de insulina por vía intravenosa a las inyecciones de insulina subcutánea a menudo dan como resultado hiperglucemia de rebote (episodio de hiperglucemia por la mañana, después de un episodio de hipoglucemia nocturna), especialmente si hay un alto requerimiento de insulina. Además, debido a la corta vida media de la insulina intravenosa, los errores técnicos durante la fase de transición de la infusión de insulina puede afectar adversamente el proceso de recuperación de la cetoacidosis. La hiperglucemia no controlada se asocia con resultados adversos en pacientes críticamente enfermos. Por ejemplo, la hiperglucemia de rebote tiene el potencial de aumentar la concentración de cuerpos cetónicos en lugar de disminuirla, retrasando aún más la resolución de la CAD y aumentando la duración de la estancia, además de aumentar el riesgo de mortalidad y morbilidad.

La coadministración de insulina basal desde el inicio del manejo podría ser beneficiosa, evadiendo potencialmente el riesgo de hiperglucemia de rebote, y quizá mejorando el tiempo de resolución de la enfermedad.

La insulina NPH y los análogos de insulina de acción prolongada permiten una dosificación dos veces y una vez al día, respectivamente, en pacientes con diabetes mellitus, proporcionando así un componente basal de insulina. Debido a sus propiedades farmacocinéticas, se ha sugerido que estos tipo de insulina pueden tener un papel en facilitar la transición de la infusión de insulina intravenosa continua a la terapia de mantenimiento subcutánea en pacientes con cetoacidosis diabética.

La evidencia actual sugiere un beneficio potencial de la administración conjunta de basal subcutánea en pacientes con cetoacidosis diabética. Este tratamiento,



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



añadido al manejo estándar con bomba de infusión de insulina IV, acorta el tiempo de resolución de esta importante y frecuente complicación aguda de la diabetes mellitus ^{1, 11}. A pesar de ser recomendado por las guías internacionales en el manejo de las cetoacidosis diabética, en México no está muy extendido dicho uso, prefiriéndose la aplicación de insulina regular subcutánea concomitante con Infusión intravenosa. El uso sistematizado de insulina basal (glargina o NPH) adicionada a infusión intravenosa de insulina regular, podría acelerar la resolución del episodio de cetoacidosis en nuestro medio, lo que llevaría a reducción del tiempo de internamiento y, por consiguiente, disminución de los costos de atención en salud.



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



3. JUSTIFICACIÓN.

El manejo estándar de la cetoacidosis diabética implica el uso de infusión intravenosa de insulina regular hasta la recuperación del episodio, lo cual está asociado con costos mayores.

La transición de la infusión de insulina por vía intravenosa a las inyecciones de insulina subcutánea a menudo dan como resultado hiperglucemia de rebote (episodio de hiperglucemia por la mañana, después de un episodio de hipoglucemia nocturna), especialmente si hay un alto requerimiento de insulina. Además, debido a la corta vida media de la insulina intravenosa, los errores técnicos durante la fase de transición de la infusión de insulina puede afectar adversamente el proceso de recuperación de la cetoacidosis diabética. La hiperglucemia no controlada se asocia con resultados adversos en pacientes críticamente enfermos.

Se ha sugerido que la insulina basal puede tener un papel en facilitar la transición de la infusión de insulina intravenosa continua a la terapia de mantenimiento subcutánea en pacientes con cetoacidosis diabética.

Existen estudios que evalúan el uso de insulina basal al inicio del diagnóstico de cetoacidosis, al cumplir anion gap, etc. pero ninguno que evalúe el uso de insulina basal en el tratamiento de la cetoacidosis e infusión de insulina regular en cualquier momento entre el diagnóstico y la resolución de la misma.

Se eligió para este estudio trabajar con insulina NPH (Intermedia) e insulina Glargina como insulinas basales, debido a su fácil disponibilidad, amplia experiencia en el manejo y costo relativamente bajo (en comparación con el resto de análogos de insulina basal).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Se pretende con este estudio conocer los efectos del uso de insulina basal en el tratamiento de la cetoacidosis diabética con infusión de insulina regular en el Hospital General de Acapulco entre enero de 2017 y enero de 2019.

Como se ha resaltado anteriormente, el uso de insulina basal (particularmente insulina glargina) concomitante con insulina intravenosa en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, ha demostrado disminuir episodios de hiperglucemia de rebote, acortar el tiempo de resolución de la cetoacidosis, disminuir episodios de hipoglucemia y quizá, logre disminuir tiempos de estancia hospitalaria (de los cuales no se tiene registro alguno en nuestro hospital, estado, ni como país) y como consecuencia, los costos hospitalarios.



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



4. FUNDAMENTO TEÓRICO (Antecedentes)

1. Epidemiología de la cetoacidosis diabética

1.1 Cetoacidosis diabética en México y el mundo

La cetoacidosis diabética (CAD) es una crisis hiperglucémica que resulta del déficit relativo o absoluto de insulina, esto generalmente asociado a un detonante. Se presenta de forma característica en la Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1), incluso como primera manifestación de la misma. También ocurre en la Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2) en condiciones de estrés extremo, como una infección grave, traumatismo, enfermedades cardiovasculares u otras emergencias y, con menos frecuencia, como una manifestación de la presentación de la DMT2, un trastorno llamado diabetes mellitus propensa a la cetosis.

La frecuencia de CAD ha aumentado en un 30% durante la última década, con más de 140,000 ingresos hospitalarios por año en los Estados Unidos. La tasa de ingresos hospitalarios por HHS es inferior a la de CAD, que representa menos del 1% de todas las admisiones relacionadas con la diabetes ¹⁰. La CAD es más común en pacientes jóvenes (<65 años), mientras que el estado hiperglucémico hiperosmolar se desarrolla más comúnmente en personas mayores de 65 años ¹. De acuerdo con el Sistema de vigilancia de la diabetes de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC), las tasas de hospitalización por CAD ajustadas por edad disminuyeron ligeramente de 2000 a 2009, luego cambiaron de dirección, aumentando constantemente de 2009 a 2014 a una tasa promedio anual de 6.3 por ciento ². Las tasas de letalidad intrahospitalarias disminuyeron sistemáticamente durante el período de estudio de 1.1 a 0.4 por ciento ².

1.2 Cetoacidosis diabética y mortalidad



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



La tasa de mortalidad por crisis hiperglucémica disminuyó entre 1980 y 2009⁴. De 1985 a 2002, un total de 49,063 adultos en Estado Unidos murió a causa de una crisis hiperglucémica, casi dos tercios (31,057) de CAD sin coma y un tercio (18,006) de CAD con coma o estado hiperglucémico hiperosmolar. Las muertes anuales por crisis de hiperglucemia disminuyeron de 2,989 en 1985 a 2,459 en 2002. De 1985 a 2002, las tasas de mortalidad ajustadas por edad, por crisis de hiperglucémicas disminuyeron de 42.4 a 23.8 por 100,000 personas con diabetes, una disminución de 4.4% por año. En este mismo periodo de tiempo, la tasa de mortalidad de crisis hiperglucémicas en centros hospitalarios disminuyó de 26.0 a 13.7 por 100,000 personas con diabetes, con una variación porcentual anual del 6,9% (P menor de 0.01). ⁴

La mortalidad en la crisis hiperglucémica se debe principalmente a la enfermedad precipitante subyacente y, rara vez, a las complicaciones metabólicas de la hiperglucemia o cetoacidosis. El pronóstico de la crisis hiperglucémica es sustancialmente peor en los extremos de la edad y en presencia de coma e hipotensión. La población geriátrica tiene un riesgo particular de desarrollar crisis hiperglucémicas con el desarrollo de la diabetes. Con el aumento de la edad, la reserva secretora de insulina, la sensibilidad a la insulina y los mecanismos de la sed disminuyen. Los ancianos son particularmente vulnerables a la hiperglucemia y la deshidratación, los componentes clave de las emergencias hiperglucémicas. Hay autores que sugieren que si la CAD se detecta en forma temprana, la hiperglucemia puede tratarse con frecuencia en el ámbito ambulatorio ⁵, incluso con cetonuria moderada, siempre que los pacientes puedan tomar líquidos, controlar la glucemia con frecuencia y seguir al pie de la letra las indicaciones médicas, cosa con la que yo, personalmente no estoy de acuerdo, ya que en nuestro México y en nuestras condiciones como estado (rezago social, educativo y económico) resultaría poco probable llevar a cabo lo anterior con éxito. Sin embargo, estoy de acuerdo en que con el aumento de la vigilancia de la diabetes y el tratamiento temprano agresivo de la hiperglucemia y sus complicaciones, la morbilidad y la mortalidad por crisis hiperglucémicas en la población geriátrica pueden reducirse considerablemente.



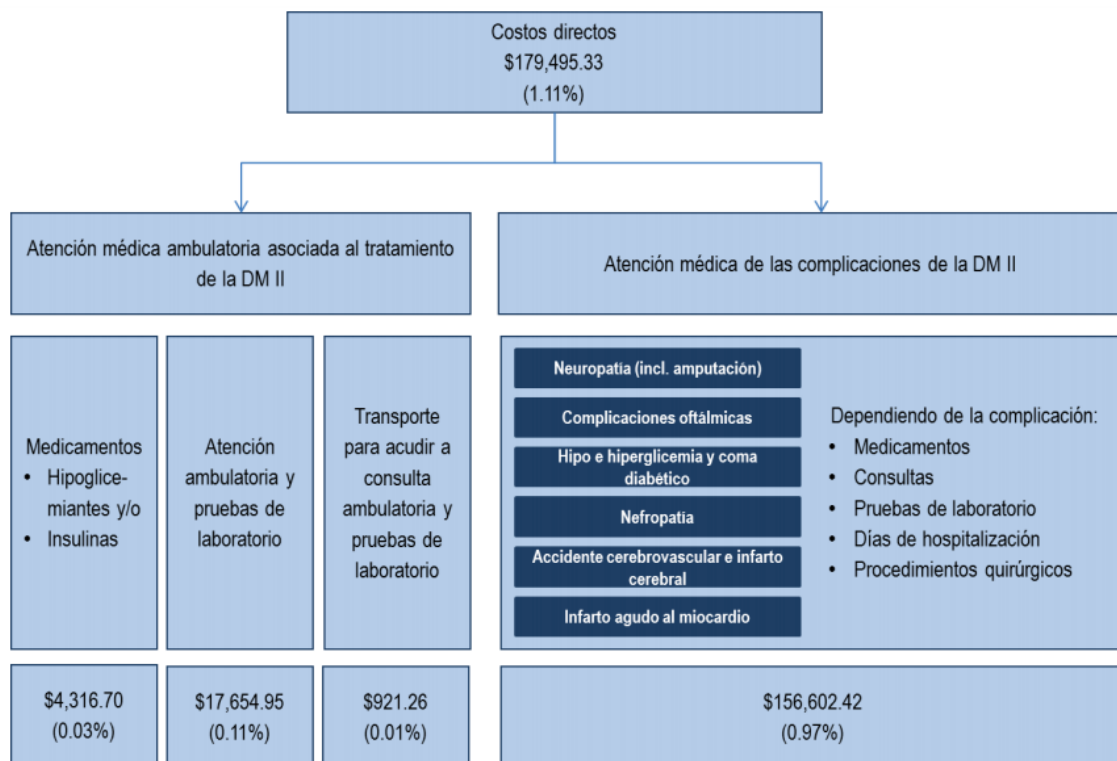
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



2. Impacto económico. Los costos de la atención de la diabetes y sus complicaciones en México y el mundo.

La DM es la segunda causa de muerte en México y está entre las cinco principales causas de años de vida vividos con discapacidad ⁶. Puede presentarse antes de los 40 años, y quienes la padecen pueden vivir con esta enfermedad muchos años. La muerte prematura representa el 72% de la carga de la enfermedad total por diabetes y afecta en mayor medida a la población entre 50 y 74 años de edad. Los años vividos con algún grado de discapacidad representan el 28% restante, pero afectan en mayor medida a las poblaciones entre 40 y 64 años de edad. Sin embargo, es una enfermedad compleja de abordar no sólo por la falta de detección oportuna y las múltiples complicaciones que genera, sino porque atender sus causas y reducir sus factores de riesgo va más allá de los límites tradicionales del sistema de salud.

El impacto económico de la diabetes también es del interés de los empleadores. Los costos asociados al ausentismo, la incapacidad, la invalidez y el presentismo son significativos. Reducir la carga asociada a estos costos incidiría de manera positiva en el desempeño laboral y la productividad, y por ello





UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



reducir esta carga no es sólo responsabilidad del sistema de salud. A un costo de 1.14% del PIB de 2013, la pérdida de ingresos y el deterioro del desempeño laboral derivado de la diabetes adquiere la misma relevancia que otros temas centrales para promover un mejor desempeño económico como son el empleo y la productividad, la educación y la seguridad nacional. Por otra parte, documentar la magnitud del impacto económico de la diabetes también es importante para apoyar la inversión en estrategias de prevención y tratamiento médico que no sólo eviten muertes, sino que contribuyan a mejorar la calidad de vida de las personas, ayudando al mismo tiempo a mejorar el desempeño económico del país ⁷.

Desde la perspectiva del sector público, alrededor de 40% de la carga económica total recae sobre el sistema de salud, es decir en los costos del tratamiento de la DM y sus complicaciones, y sobre las instituciones de seguridad social en lo referente al pago de prestaciones económicas. Este papel dual del sector público, como protector de la salud y como protector del ingreso, requiere que el abordaje del problema de la diabetes se vea en conjunto y que al interior del sector público se fortalezca el trabajo coordinado para apoyar a los hogares desde ambas trincheras: salud y seguridad social (componentes no salud). El costo para el sector público sería mayor en caso de considerarse el pago de prestaciones económicas para la población ocupada que no cotiza a la seguridad social. Si la población expuesta a la diabetes continúa creciendo a un ritmo continuo, además de un aumento sostenido en el presupuesto dedicado a salud será necesario adaptar la forma en que se prestan los servicios y la organización del modelo de atención médica en lo general, a fin de acomodar a un número creciente de pacientes. No obstante, tratar la diabetes en pacientes que cuentan con un buen control y que no presentan complicaciones no implica un costo de atención por paciente mucho mayor que el de otras enfermedades. Por ejemplo, el costo promedio anual del tratamiento



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

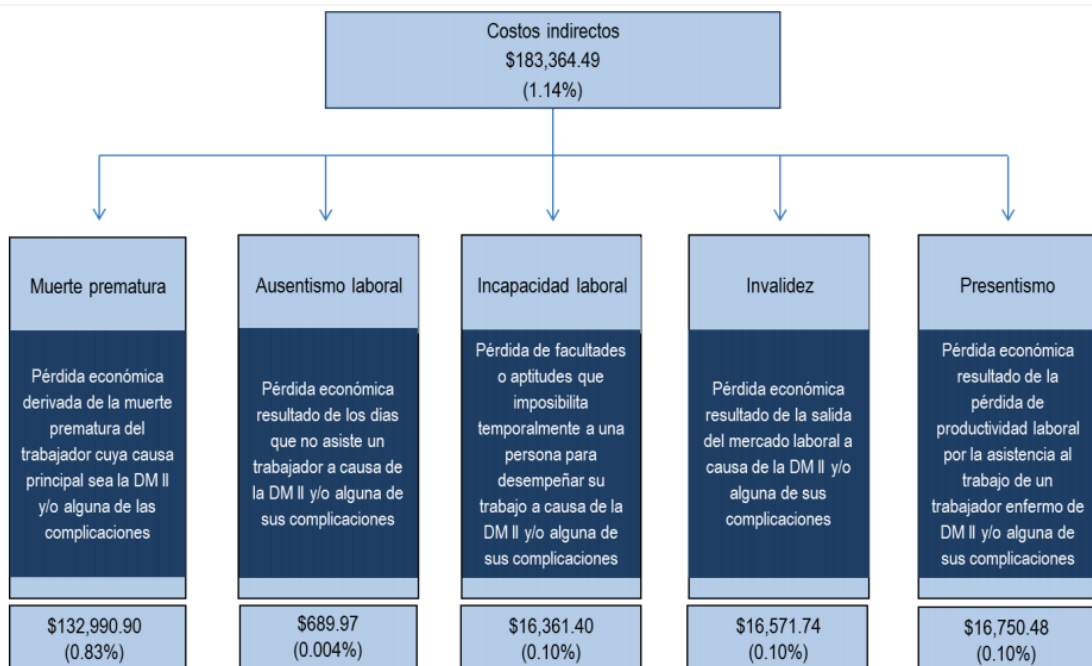
FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



ambulatorio de un paciente con diabetes con buen control y sin complicaciones va de mil a ocho mil pesos dependiendo del lugar de atención, mientras que el costo promedio anual por tratamiento de un paciente con VIH se estima en cerca de 45 mil pesos en 2013 7.

De todo lo expuesto en lo últimos párrafos, se cree que la estimación es conservadora y que por consiguiente los costos de la atención de la diabetes mellitus (ya sea Diabetes tipo 1 o tipo 2) y sus complicaciones sean mucho mayores. Sería titánico estimar el costo total, siendo que tendría que englobarse los costos hospitalarios, atención de las complicaciones en una unidad de cuidados intensivos (siendo de 5 a 10 veces mayor el costo de



atención por día en una UCI que en piso o pabellón de medicina interna, por ejemplo). Es de notar que la verdadera carga en términos del gasto en atención médica se da por las complicaciones, por lo que, convendría saber los costos no solo de la atención en una unidad de cuidados intensivos para las crisis hiperglucémicas (cetoacidosis diabética y estado hiperosmolar



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



hiperglucémico), sin embargo en la bibliografía mexicana no existen datos que hablen con precisión al respecto.

En un estudio de cohorte en Reino unido en el 2014 la media de tiempo en el hospital público fue de 5.6 días y el análisis de costos muestra que, para esta cohorte, el costo promedio de un episodio de cetoacidosis diabética fue de 2064 euros (Cerca de \$48,000 pesos al tipo de cambio actual) por paciente ⁹. A pesar de estadías relativamente cortas en el hospital, los costos para el manejo de episodios de cetoacidosis diabética en adultos fueron relativamente altos. Las suposiciones hechas en los cálculos no consideraron la estancia hospitalaria prolongada debido a las comorbilidades o los costos incurridos como una pérdida de productividad. Por lo tanto, es probable que los costos reales para el sistema de salud y la sociedad en general sean sustancialmente más altos ⁸. Por cada hora y día que pasa un paciente hospitalizado, sea en piso o en una UCI, se incrementan sustancialmente los costos de atención, por lo que, en un país en desarrollo como México, es deseable y conviene a todos (gobierno, individuo, familia, sociedad) que el paciente esté bien atendido, con el mejor y menor costo posible. En lo inmediato, el objetivo de una política de gobierno estaría orientada a promover una menor estancia hospitalaria sin descuidar ni acortar innecesariamente el tratamiento del paciente.



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



3. Tratamiento de cetoacidosis diabética. Insulinoterapia.

3.1 Introducción

La cetoacidosis diabética (CAD) y el estado hiperosmolar hiperglucémico (HHS) son las emergencias hiperglucémicas más graves y potencialmente mortales en pacientes con diabetes. Aunque la CAD y el HHS a menudo se discuten como entidades separadas, representan puntos a lo largo de un espectro de emergencias hiperglucémicas debido a una diabetes mal controlada. Tanto la CAD como el HHS pueden ocurrir en pacientes con diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 ; sin embargo, la CAD es más común en personas jóvenes con DMT1 y HHS se reporta con más frecuencia en pacientes adultos y ancianos con DMT2 ¹¹ (en la bibliografía mundial se reporta esta generalidad, sin embargo nuestro estudio sugiere que localmente puede haber notables variaciones en las incidencias, tales como mayor número de ancianos con cetoacidosis diabética, o una mayor incidencia de cetoacidosis en diabéticos tipo 2). Pueden coexistir características de ambos trastornos (CAD y HHS) incluso. Como todo lo mencionado en las últimas líneas podemos darnos cuenta de que la cetoacidosis diabética es un trastorno de fisiopatología en común entre los casos, sin embargo, multicausal y con una variabilidad de presentación clínica sin precedentes.

Tanto CAD como HHS se caracterizan por insulinopenia (relativa o severa) e hiperglucemia grave. El diagnóstico y manejo tempranos son primordiales para mejorar el estado de salud del paciente, e independientemente si se trata de CAD o HHS en particular, los pilares del tratamiento son la rehidratación agresiva, insulinoterapia, corrección de



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



trastornos hidroelectrolíticos y por ultimo, pero no menos importante, el descubrimiento de la causa o factores precipitantes, para completar tratamiento e incluso la resolución ¹¹.

Antes del descubrimiento de la insulina en 1921, la tasa de mortalidad de los pacientes con CAD era superior al 90% ¹². El primer caso exitoso de CAD tratado con insulina fue reportado por Banting y colaboradores en un niño de 14 años que se presentó con glucemia de 580 mg/dL y cetonas urinarias elevadas en el Hospital General de Toronto en 1923. Estos autores informaron una mejoría dramática en la glucosuria junto con la desaparición de cuerpos cetónicos en orina después de unas pocas dosis de inyecciones de extracto pancreático ¹². Después del descubrimiento de la insulina, la mortalidad asociada con crisis hiperglucémicas disminuyó dramáticamente a 60% en 1923, 7 a 10% en los 70s y actualmente menos del 2% mueren por CAD y entre 5 y 16% por HHS ^{12,13}.

No solo la insulinopenia es un factor precipitante de la CAD. En el mundo, las infecciones son la principal causa desencadenante de cetoacidosis diabética y, sin embargo, en pacientes con DMT1, la suspensión de la insulinoterapia es la culpable de hasta 56% de las CAD de primera vez y hasta 78% de los pacientes con múltiples internamientos por cetoacidosis ¹⁶. No menos importantes, pero infrecuentes, son las cetoacidosis precipitadas por intoxicación etílica, pancreatitis, evento vascular cerebral, infarto al miocardio y, de reporte más reciente, las asociadas al uso de inhibidores del cotransportador de sodio-glucosa (SGLT2) ^{11, 17, 18}.

En el manejo de la CAD es imprescindible la reanimación hídrica oportuna e incluso muchas veces agresiva, el aporte de insulina, la corrección de trastornos hidroelectrolíticos y la resolución del factor precipitante. La guía de la ADA 2009 recomienda medidas terapéuticas similares para el tratamiento de CAD y HHS. El tiempo promedio de resolución es entre 10 y 18 horas para CAD ¹⁹.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



La mayoría de los pacientes con CAD no complicada pueden ser tratados en el servicio de urgencias o en encamados del servicio de medicina interna. De los estudios citados, ninguno no ha demostrado superioridad del internamiento en una UCI en el tratamiento de CAD en comparación con internamiento en sala general o piso ^{20, 21, 22}. Los autores consultados han mostrado que la tasa de mortalidad hospitalaria, la estancia hospitalaria, o el tiempo para resolver la cetoacidosis son similares entre los pacientes tratados en UCI y no en la UCI. Además, el ingreso en la UCI se ha asociado con más pruebas de laboratorio y un mayor costo de hospitalización en pacientes con CAD. Los pacientes con CAD de leve a moderada pueden manejarse de manera segura en el servicio de urgencias, incluso en piso o sala general y solo los pacientes con CAD grave o aquellos con una enfermedad crítica como causa precipitante (es decir, infarto de miocardio, hemorragia gastrointestinal, sepsis) deben ser tratados en la UCI ^{14, 23}.

En mi experiencia y en nuestro hospital, he observado que lo anterior si bien disminuiría insumos, recursos, y por ende, costos, en sala común (piso de medicina interna, por ejemplo) no se cuenta con personal debidamente capacitado y tampoco con el material, fármacos, monitores, bombas de infusión suficientes, por lo que todos los pacientes en cuanto llegan al servicio de urgencias, se estabilizan lo mejor posible y posteriormente ingresan a UCI adultos.

Abordar cada uno de los aspectos del tratamiento por separado escaparía del objetivo de la tesis, tanto como del espacio que se tiene para redactarla, entonces se abordará el tratamiento con insulina intravenosa concomitante con insulina regular subcutánea e insulina basal subcutánea (insulina glargina y NPH) y, de forma más específica, la comparación de los resultados con cada uno de los esquemas utilizados en nuestro protocolo. Los objetivos primarios a evaluar fueron los siguientes: hiperglucemia de rebote en 48h al suspender la insulina IV, el tiempo para meta de glucosa, tiempo de meta de pH, episodios de hipoglucemia, tiempo de estancia en UCI, tiempo de estancia hospitalaria, entre los pacientes con insulina basal e insulina regular SC. Antes de ir al



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



estudio realizado por un servidor, me permitirá ilustrar lo mejor posible la insulinoterapia en la cetoacidosis diabética.

3.2 Insulinoterapia en la cetoacidosis diabética.

Si bien el resto de medidas y detalles en el tratamiento de las crisis hiperglucémicas son sumamente importantes (corrección de desequilibrio electrolítico, la controvertida administración de bicarbonato, resolución de un posible factor desencadenante), ninguna de estas cobra tanta relevancia a la hora del manejo inmediato y la resolución del cuadro que la reanimación hídrica y la insulinoterapia. Hablaremos de esta última.

3.3 Insulina regular: breviarío.

La insulina regular tiene su origen del ADN recombinante (bacterias *Escherichia coli* genéticamente modificadas con el gen de la insulina humana) tiene la misma estructura que la insulina producida por las células β : seis monómeros de insulina, cada uno de los cuales consta de una cadena A y una cadena B unidas por dos puentes disulfuro (con un puente disulfuro adicional entre dos aminoácidos en la cadena A) que están posicionados alrededor de un ion de zinc y forman un hexámero. Cuando se inyecta en el torrente sanguíneo, estos hexámeros se disocian inmediatamente en monómeros e interactúan con los receptores de insulina en los tejidos diana, lo que significa que el efecto reductor de la glucosa de la insulina regular intravenosa es casi inmediato. Sin embargo, cuando la insulina regular se inyecta en el tejido subcutáneo, los hexámeros deben disociarse en monómeros antes de que ocurra la resorción en el torrente sanguíneo. Entonces cuando se administra por vía subcutánea, siempre ocurre un retardo en el inicio (de hasta 30-40 minutos), que va a depender de múltiples factores, tales como el sitio de inyección,



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



flujo sanguíneo, incluso temperatura, lo que causa variabilidad en la acción y falta de coordinación cuando se inyecta inmediatamente antes de una comida, dando como resultado un pico indeseable de glucemia prandial ²⁴. Esto último es una de las causas por las que algunos autores prefieren utilizar los análogos de insulina rápida en los bolos prandiales de insulina. De igual manera, al utilizar la insulina regular como puenteo o transición entre infusión y administración subcutánea nos toparemos con el mismo inconveniente, sin mencionar la mayor probabilidad de hipoglucemia y pero aún si el paciente continúa en ayuno, como en la mayoría de los casos de los pacientes con CAD en UCI.

Sin embargo, la administración de insulina por cualquier vía, es el pilar del tratamiento de la cetoacidosis diabética ya que disminuye las concentraciones de glucosa sérica al inhibir la gluconeogénesis y aumentar su uso periférico. La insulina también inhibe la secreción de glucagón, cetogénesis y lipólisis, resultando entonces en la resolución de la cetoacidosis.

3.4 Infusión de insulina humana

La insulino terapia de elección para la cetoacidosis es la infusión continua de insulina regular vía intravenosa. Se recomienda utilizar 0.1U por Kg de peso corporal por hora hasta que la glucemia sea de aproximadamente 200mg/dL. Al llegar a esta meta, la dosis se reduce a la mitad, es decir, 0.05U/Kg/h y se realizan periódicamente ajustes entre 0.02 y 0.05U/Kg/h según se requiera. Además, en este punto se agrega solución glucosada al 5% al tratamiento para mantener las concentraciones séricas de glucosa entre 140 y 200mg/dL hasta la resolución de la cetoacidosis ¹¹.

Se ha demostrado el papel de los análogos de insulina rápida en el tratamiento de la cetoacidosis diabética, pero preferimos no ahondar en el tema ya que dichas insulinas (Aspart, Glulisina y Lispro) no se encuentran ampliamente disponibles en nuestro medio hospitalario. Además, la insulina humana, también conocida como “insulina rápida” o



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



“Insulina regular” se encuentra con facilidad en la mayoría de centros hospitalarios desde 1.- hasta tercer nivel de atención, lo cual la coloca como primera elección en cuanto a disponibilidad. Si bien en el manejo hospitalario y ambulatorio de hiperglucemia moderada-severa quizá tenga más ventajas el uso de análogos de insulina rápida (Aspart, Lispro, Glulisina), en el tratamiento de las crisis hiperglucémicas y, a pesar de la evidencia que se acumula a favor de los análogos, la insulina regular intravenosa continua siendo el tratamiento de elección desde que llega el paciente hasta la resolución del cuadro. La razón nos queda muy clara: amplia disponibilidad, experiencia en su uso, barata. Su inicio de acción subcutáneo es dentro de 30-60min, su pico de acción a las 2-4h aproximadamente, y duración de 6h o hasta 8h, según algunas bibliografías ²⁴. En cambio, cuando se administra en infusión intravenosa, la acción es inmediata y al suspender la infusión, desaparece del suero tan rápido como en 30 minutos, es decir, duración intravenosa de 30 minutos y vida media de 15min, por lo cual nos proporciona plasticidad y comodidad de maniobrar todas las veces que sea necesario la bomba de infusión, por ejemplo, si cae el paciente en hipoglucemia severa, suspendemos bomba y obtendremos una pronta resolución, cosa que no sucedería con aporte subcutáneo de la misma insulina (hasta 8h en eliminar el fármaco).

Se ha propuesto el uso de inyecciones intramusculares de insulina rápida, ya que también es efectivo en el tratamiento de la cetoacidosis, pero esta ruta es más dolorosa que la vía subcutánea y claro, que la intravenosa; además, puede incrementar el riesgo de hemorragia en pacientes con trombocitopenia, alteraciones de los tiempos de coagulación y en aquellos que tratados con anticoagulantes ^{25, 26}.

3.5 La transición del régimen intravenoso a subcutáneo.

Antes de que el cuadro de cetoacidosis diabética esté resuelto (Glucemia menor de 250mg/dL, pH venoso mayor de 7.3, anion gap menor de 12 y bicarbonato sérico de 18mEq/L o más), se debe realizar una transición hacia un esquema subcutáneo. Debido a la corta vida media de la insulina intravenosa (<15 minutos) ²⁷, el cese abrupto de la



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Insulina puede dar lugar a hiperglucemia de rebote, cetogénesis y acidosis metabólica recurrente . La insulina basal subcutánea (NPH, Glargina, Detemir, Degludec) debe administrarse al menos 2 horas antes de interrumpir la infusión de insulina IV ¹. Se debe de considerar el inicio temprano, 3 a 4 horas antes de la interrupción de la infusión de insulina, cuando se usan análogos de insulina basal (Glargina, Detemir, Degludec), que tienen un inicio de acción poco más prolongado que la insulina NPH ¹¹.

3.6 Insulina basal: Hablemos de NPH y Glargina

La insulina basal ideal es una preparación sin pico y de larga duración que imita la secreción de insulina interprandial plana observada en individuos no diabéticos con absorción subcutánea reproducible ³⁰. Los productos actuales de insulina de acción intermedia y prolongada se administran una o dos veces al día y están diseñados para imitar la secreción de insulina basal. De estas, NPH tiene ciertas características que imitan mal el patrón fisiológico de la liberación de insulina basal, incluida la absorción diaria altamente variable, picos metabólicos pronunciados después de la inyección y una duración de acción de aproximadamente menos de 24h ³⁸. A través de la genética molecular recombinante, se ha hecho posible derivar análogos de insulina basal modificando la estructura de la molécula de insulina humana nativa para crear productos de insulina con un perfil de acción mejorado en cuanto a extensión de tiempo ⁴⁵. La alteración de la secuencia de aminoácidos de la molécula de insulina humana nativa da como resultado un aumento en el enlace intramolecular del hexámero de insulina para estabilizar la molécula. Esto produce una solución con un perfil de absorción menos variable, una acción de tiempo suave y sin picos, una tasa de absorción más lenta y una duración prolongada de la acción en comparación con las suspensiones de insulina convencionales.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Existen varios métodos para prolongar la duración del efecto de un análogo de insulina.

Un método común es cambiar el punto isoeléctrico de la insulina humana (es decir, el pH al cual la insulina es menos hidrosoluble) de pH 5.4 hacia un pH más neutral mediante la sustitución de aminoácidos en la parte C-terminal de la cadena B. Agregar aminoácidos cargados positivamente ioniza el análogo de la insulina y le permite permanecer soluble dentro del pH ácido del medio de inyección (pH 4.0, como el de Glargina), pero es menos soluble al pH del tejido fisiológico ^{46, 47, 48}. Por lo tanto, cuando el análogo de insulina se precipita en el espacio tisular local, su absorción se retrasa y su duración de acción se prolonga. La adición de pequeñas cantidades de zinc como agente estabilizador del hexámero prolonga aún más la duración de la acción (NPH) ^{48, 49, 50}.

3.6.1 ¿Por qué NPH y glargina?

La administración concomitante de insulina basal con insulina regular en infusión acelera la resolución de la cetosis y previene la hiperglucemia de rebote ²⁸. En nuestro ambiente hospitalario, contamos como parte del esquema básico con Insulina Glargina e insulina NPH, también conocida como insulina intermedia o Insulina Neutra de Protamina de Hagedorn. Debido a su fácil disponibilidad, fue posible tomarlos en cuenta como fármacos de elección en nuestro estudio. Ambas insulinas, a pesar de ser muy diferentes en sus perfiles farmacocinéticos, son utilizadas en nuestro medio como componente basal, ya sea como esquema basal único o basal bolo (dosis basal mas esquema deslizante), con resultados que favorecen a insulina glargina (menos episodios de hipoglucemia severa, hipoglucemia o hipoglucemia nocturna), por lo que suele ser la preferida por los médicos, sin embargo su uso está sujeto a disponibilidad (es más frecuente encontrar disponible NPH).

Por otra parte, la insulina NPH no siempre cumple un perfil farmacocinético basal, por lo que considero que no es un fármaco ideal por muchos motivos: en primer lugar, inicio de acción, pico y duración extremadamente variables: pico más o menos pronunciado a las 4 o 6 horas y corta duración de 10 a 16 horas ²⁴.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Aunado a lo anterior, el perfil farmacocinético puede ser significativamente distinto de individuo a individuo y además existe variación del día a día en la absorción subcutánea ^{29,30,31}. Estos factores contribuyen a la inestabilidad de la glucemia con amplias variaciones, desde la hipoglucemia (especialmente nocturna) hasta la hiperglucemia (particularmente en ayuno) ³¹.

La insulina glargina, un análogo de insulina soluble de larga duración, tiene características farmacocinéticas y farmacodinámicas similares a la secreción basal de insulina humana ^{29,30}; desde su inicio de acción, no presenta picos, dura cerca de 24 horas, presenta poca variabilidad dependiente de sujeto en comparación con insulina NPH y detemir, y posee un efecto muy similar a la infusión de insulina subcutánea continua, de hecho, la insulina glargina es considerada por muchos autores, incluido un servidor, como la insulina basal ideal ^{29,30}.

3.6.2 Insulina Humana NPH

La insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) o insulina intermedia, es una insulina de origen ADN recombinante, a la que se le agregó moléculas de zinc y protamina en suspensión, resultando en una mezcla heterogénea de conglomerados de protamina (es bien sabido que debe agitarse bien antes de tomar la dosis). Una vez inyectada en el tejido subcutáneo, los hexámeros de insulina regular se liberan desde los depósitos de zinc o NPH de forma desordenada por varias horas, lo cual, si bien le confiere una duración más prolongada, su liberación al torrente sanguíneo desde el tejido subcutáneo es muy variable.

La insulina NPH varía siempre en su duración y también existe mucha variación en la potencia de la acción de la misma, teniendo en ocasiones concentraciones



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



pico muy pronto después de la inyección. Por lo anterior, la insulina NPH está altamente relacionada con más episodios de hipoglucemia nocturna temprana, siendo a menudo necesaria una colación antes de dormir y, debido a su vida media variable y corta, no cubre las necesidades insulínicas basales de 24 horas^{32,33, 51}. Entonces la insulina NPH no puede ser considerada una insulina basal en el sentido estricto de la palabra, ya que su inicio de acción de de 2-4 horas, con un pico de acción muy variable y que no puede mantener un nivel basal constante, resultando en hiperglucemia en ayuno y preprandial y mayor probabilidad de presentar hipoglucemia nocturna³⁴. Sin embargo, en gran parte de centros hospitalarios del mundo, se utiliza como componente basal en un esquema de bolo basal (insulina basal +requerimientos prandiales). Se suele indicar dos tercios de la dosis por mañana y un tercio por la noche y no se recomienda la administración de la misma en partes iguales o en una sola dosis.

3.6.3 Insulina Glargina

La insulina Glargina (2 I*-Gly-30Ba-L-Arg-30Bh-L-Arg-human), o HOE90 1 (así se encuentra en algunos estudios previos a su autorización por la FDA), es el primer análogo de insulina producido a partir de tecnología ADN recombinante, utilizando plásmidos de ADN de Escherichia coli⁵². Está indicada para su uso subcutáneo, una vez al día en adultos y niños (mayores de 6 años) con DMT1 y DMT2. Fue aprobada por la FDA en abril del año 2000 y por la Agencia Europea para la Evaluación de Productos Medicinales en junio del 2000^{53, 54}.

La insulina glargina es el análogo de insulina basal más prescrito el mundo³⁷, fue el primer análogo de insulina basal aprobado para el uso clínico y su mecanismo de acción y su liberación lenta se debe a la precipitación del fármaco en el tejido subcutáneo, el cual forma agregados que llevan a una liberación lenta y prolongada. Esta precipitación solo



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



ocurre en pH neutro, porque Glargina solo es soluble en pH ácido (pH 4, como viene en el frasco) ^{35, 36}. La adición de pequeñas cantidades de zinc (30 pg/mL) a la fórmula comercial, también ayuda a conferirle mayor duración (como con la NPH) ^{38, 47, 55}. La Insulina glargina se obtiene al añadir 2 moléculas de arginina en la región C terminal de la cadena B y la sustitución de la arginina por glicina en la posición A21 de la cadena A ³⁵. Clínicamente la insulina Glargina tiene un perfil de acción que no solo es más largo, sino más plano (es decir, sin picos) comparada con insulina NPH ^{38, 39}. La duración promedio de la insulina glargina es de 22 a 24h en condiciones de unidosis ^{35,40} y de 24 a 25.6h en condiciones de estado estable (múltiples dosis) ^{36, 41}. Consecuentemente, la unidosis es efectiva en la mayoría, pero no en todos los pacientes ^{32, 42, 43}.

La insulina glargina tiene un perfil farmacocinético mucho menos variable que el de insulina NPH ³², lo cual se traduce en una disminución sustancial del riesgo de hipoglucemia y, en particular, de hipoglucemia nocturna ⁴⁴. Sin embargo, los estudios disponibles no han demostrado superioridad de Glargina en la disminución de niveles de HbA1c ^{38,44}. Para fines de nuestro estudio, lo anterior es irrelevante.

4. Infusión de insulina concomitante con insulina basal en el manejo de cetoacidosis diabética

La infusión intravenosa de insulina se usa ampliamente en el entorno hospitalario para optimizar el control glucémico, particularmente en pacientes que presentan cetoacidosis diabética y en estados postoperatorios ^{56, 57, 58}. Sin embargo, la transición de los pacientes diabéticos de la infusión de insulina intravenosa a la insulina subcutánea a menudo da como resultado hiperglucemia de rebote ^{59, 60, 61}.

La literatura actual sobre este enfoque de manejo es incompleta, debido a sus muchas limitaciones (naturaleza retrospectiva, tamaño de muestra pequeño,



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



diseño no aleatorizado). Además, no se entiende bien si el tratamiento de pacientes con CAD con insulina basal debe comenzar temprano, durante la presentación inicial de la CAD, junto con la infusión intravenosa de insulina regular o en el período más cercano a la transición de la vía intravenosa a la subcutánea.



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



5. OBJETIVOS DE INVESTIGACIÓN (GENERAL Y ESPECÍFICOS).

OBJETIVO GENERAL.

Conocer los efectos del uso de insulina basal en el tratamiento de la cetoacidosis diabética con infusión de insulina regular en los pacientes internados en el Hospital General de Acapulco entre enero de 2017 y enero de 2019.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

1. Registrar episodios de hiperglucemia de rebote. Definida como hiperglucemia matutina después de un episodio de hipoglucemia nocturna (En este caso entiéndase hiperglucemia para fines del estudio, por arriba de 200mg/dL, ya que la guía ADA 2009 recomienda mantener al paciente con glucosa capilar entre 150mg/dL y 200mg/dL hasta lograr a resolución del cuadro).
2. Registrar tiempo para meta de glucosa. Promedio de tiempo en horas que tardó un paciente desde que se realizó el diagnóstico de cetoacidosis diabética hasta que llegó a 200mg/dL.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



3. Registrar tiempo para meta de pH. Promedio de tiempo en horas que tardó un paciente desde que se diagnosticó con CAD hasta presentar un pH de 7.3.

4. Registrar episodios de Hipoglucemia. Definida como glucometría capilar o plasmática menor de 70mg/dL.

5. Registrar tiempo de estancia en UCI. Promedio de tiempo en horas que tardó un paciente desde su ingreso a terapia intensiva (para aquellos que fueron manejados en la misma) hasta su egreso.

6. Registrar tiempo de estancia hospitalaria. Promedio de tiempo en días que tardó un paciente desde su ingreso al hospital hasta su egreso.



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



6.- METODOLOGÍA.

a) Definiciones operacionales (operacionalización).

Variables de estudio.

1. Cetoacidosis diabética.

Definición conceptual.

Complicación aguda y por lo general severa de la diabetes mellitus (DMT1 o DMT2) caracterizada por la tríada de hiperglucemia, cetosis y acidosis. Según la guía de la ADA 2009, los criterios diagnósticos para cetoacidosis diabética son pH menor de 7.3, Glucosa plasmática mayor de 250mg/dL, anion gap mayor de 10, Bicarbonato sérico menor de 18, y cetonuria.

Definición operacional.

Todo expediente con el diagnóstico de “cetoacidosis diabética” que haya cumplido con los criterios diagnósticos de la ADA 2009, internado en el Hospital General de Acapulco entre enero de 2017 y enero de 2019.

Tipo de variable: Nominal.

2. Insulina basal.

Definición conceptual.



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



Tipos de insulina de inicio y liberación más lento y sostenido que la insulina regular, que asemeja la secreción continua y sostenida de la insulina producida por el páncreas (llamada secreción basal).

Definición operacional.

Todo paciente con diagnóstico de cetoacidosis diabética que haya sido tratado con insulina NPH o insulina Glargina con insulina regular en infusión desde el diagnóstico hasta su resolución.

Tipo de variable: Nominal.

3. Insulina regular.

Definición conceptual.

También llamada “Insulina rápida” o “insulina Humana” por ser idéntica a la producida por la célula beta pancreática del ser humano. Es un fármaco producto del ADN recombinante de Escherichia coli, posee un inicio de acción rápido, un pico a las 2-4 horas y duración de acción de hasta 6 a 8 horas.

Definición operacional.

Todos los expedientes revisados de pacientes con cetoacidosis diabética que hayan recibido infusión intravenosa o dosis subcutánea de “insulina rápida” o “insulina regular”.

Tipo de variable. Nominal.



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



4. Hiperglucemia de rebote.

Definición conceptual.

Hiperglucemia matinal causada por la liberación de las hormonas contra-reguladoras en respuesta a la hipoglucemia inducida por la insulina.

Definición operacional.

Todos los pacientes con cetoacidosis diabética en tratamiento con insulina, que hayan presentado hiperglucemia matinal precedida por un episodio de hipoglucemia nocturna.

Tipo de variable. Nominal.

5. Hipoglucemia.

Definición conceptual.

Cifra de glucosa sérica o capilar menor de 70mg/dL con o sin síntomas asociados a hipoglucemia.

Definición operacional.

Todo paciente que haya presentado menos de 70mg/dl durante el tratamiento con insulina intravenosa desde su ingreso.

Tipo de variable: nominal.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



6. Edad.

Definición conceptual:

Es el tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo.

Definición operacional:

Tiempo transcurrido desde su nacimiento hasta el momento de la realización del estudio, cuantificado en años.

Tipo de variable:

Cuantitativa continúa.

Escala de medición:

Años.

7. Género.

Definición conceptual:

Definición sociocultural de la diferencia sexual entre hombres y mujeres.

Definición operacional:

Diferencia entre hombres y mujeres.

Tipo de variable:

Nominal.

Escala de medición:

Expresada como Hombre o Mujer.



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



b) Diseño y tipo general del estudio

Diseño.

Descriptivo.

Tipo de estudio

a) Por el control de la maniobra experimental:

Observacional.

b) Por la captación de la información:

Retrospectivo.

c) Por ausencia de un grupo control:

Descriptivo.



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



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

El autor del estudio, supervisado por su asesor conceptual, delimitó el tema y se seleccionó la bibliografía más reciente, una vez aceptado el protocolo de investigación por la jefatura de enseñanza del Hospital General de Acapulco. Se procedió a revisión de expedientes de todos los pacientes que hayan estado hospitalizados por cetoacidosis diabética en cualquier servicio del HGA desde el 1 de enero de 2017 hasta 1 de enero de 2019. Se dividió a los pacientes del estudio en 3 grupos para este propósito:

Grupo A: Pacientes tratados con insulina regular intravenosa (infusión) concomitante con insulina regular subcutánea (en cualquier momento desde el diagnóstico hasta la resolución).

Grupo B: Pacientes tratados con insulina regular intravenosa concomitante con insulina Glargina subcutánea (basal).

Grupo C: Pacientes tratados con insulina regular intravenosa concomitante con insulina NPH (basal).

Los objetivos específicos a evaluar fueron la hiperglucemia de rebote al suspender la insulina IV, el tiempo para meta de glucosa, tiempo de meta de pH, episodios de hipoglucemia, tiempo de estancia en UCI, tiempo de estancia hospitalaria, entre los pacientes con insulina basal e insulina regular SC.



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



Tamaño de muestra.

Número de pacientes en el estudio: 79.

Hombres: 49 **(62%)** pacientes.

Mujeres: 30 **(38%)** pacientes.

Pacientes con DMT1: 32 **(40.5%)**. Pacientes con DMT2: 47 **(59.5 %)**.

Grupo A. Pacientes con insulina regular intravenosa+insulina regular subcutánea:

42.

Grupo B. Pacientes con insulina regular intravenosa+ Insulina Glargina subcutánea: 22.

Grupo C. Pacientes con insulina regular intravenosa+Insulina NPH subcutánea:

15



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



d) Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión.

Todo paciente que haya sido hospitalizado en el Hospital General de Acapulco, con criterios para cetoacidosis diabética según la guía de la ADA 2009 (pH arterial menor de 7.3, glucosa plasmática mayor de 250mg/dl, bicarbonato menor de 18, anion gap mayor de 10, cetonuria o cetonemia), tratamiento con infusión de insulina regular intravenosa, concomitante con insulina basal subcutánea o insulina regular subcutánea en cualquier momento desde el diagnóstico hasta la resolución del cuadro (pH venoso mayor de 7.3, glucemia mayor de 200mg/dL, bicarbonato sérico mayor de 15, anión gap menor de 12).

Criterios de exclusión: No se excluyeron pacientes del estudio.



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



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

Recursos.

Recursos humanos: Se contó para este trabajo con el autor de la tesis, un asesor conceptual, encargado de supervisar la literatura seleccionada y la estructura de la tesis. También se contó con un asesor metodológico quien supervisó el diseño del protocolo y el análisis estadístico, además de la realización de la tesis.

Recursos físicos: Hojas de papel, pluma y lápiz, una computadora personal, propiedad del autor de la tesis.

Recursos financieros: Este trabajo tuvo un costo total aproximado de 200 pesos mexicanos. No se requirió de financiamiento externo para la realización de esta tesis.



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



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

Los datos personales de los pacientes solo fueron conocidos por el autor y asesor conceptual; estos datos no constan en el trabajo impreso. Dado que el estudio es de carácter descriptivo, observacional y transversal, no se realizaron procedimientos ni tuvimos contacto alguno con los pacientes. Esta investigación se sujeta a la Declaración de Helsinki publicada en 1964, con sus revisiones posteriores: Tokio, Japón, Octubre de 1975, 35a Asamblea General de la WMA, Venecia, Italia, Octubre de 1983, 41a Asamblea General de la WMA, Hong Kong, Septiembre de 1989, 48a Asamblea General de la WMA, Somerset West, República de Sud África, Octubre de 1996, 52a Asamblea General de la WMA, Edimburgo, Escocia, Octubre de 2000, 53ª Asamblea General de la WMA, Washington 2002, 55a Asamblea General de la WMA, Tokio 2004, 59a Asamblea General de la WMA, Seúl, Octubre de 2008. Estando aún vigente, en la cual consta dentro de los principios básicos para toda investigación médica, que es deber del médico proteger la vida, la salud, la intimidad y la dignidad del ser humano.

Para este trabajo no se requirió carta de consentimiento bajo información. Esta investigación por ser de tipo observacional y debido a que no se administrará ninguna medida terapéutica no conlleva ningún riesgo mínimo establecido de acuerdo a la Ley General de Salud contenida en la constitución política de los Estados Unidos Mexicanos en materia de investigación para la salud en seres humanos, Título V y VI, publicado en el Diario Oficial de la Federación el día 6 de Enero de 1987. No tiene implicaciones éticas en vista de que no se manipularon las variables y no se administrara maniobras terapéuticas.



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



7. PLAN DE ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS.

Análisis descriptivo.

Introducción.

La finalidad del estudio fue conocer los efectos del uso de insulina basal en el tratamiento de la cetoacidosis diabética con infusión de insulina regular en el Hospital General de Acapulco, ubicado en la localidad de “El Quemado”, en el municipio de Acapulco, entre enero de 2017 y enero de 2019. Se recabaron expedientes de pacientes mayores de 18 años. Se analizó retrospectivamente a 2 años, considerando que uno de esos años aún se trabajaba en las instalaciones anteriores (Ruiz Cortines) y desde hace poco más de un año, trabajamos en las instalaciones nuevas.

Se dividió a los pacientes del estudio en 3 grupos para este propósito:

Grupo A: Pacientes tratados con insulina regular intravenosa (infusión) concomitante con insulina regular subcutánea (en cualquier momento desde el diagnóstico hasta la resolución).

Grupo B: Pacientes tratados con insulina regular intravenosa concomitante con insulina Glargina subcutánea (basal).

Grupo C: Pacientes tratados con insulina regular intravenosa concomitante con insulina NPH (basal).

Los objetivos específicos fueron los siguientes:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



1. Registrar episodios de hiperglucemia de rebote. Definida como hiperglucemia matutina después de un episodio de hipoglucemia nocturna (En este caso entiéndase hiperglucemia para fines del estudio, por arriba de 200mg/dL, ya que la guía ADA 2009 recomienda mantener al paciente con glucosa capilar entre 150mg/dL y 200mg/dL hasta lograr a resolución del cuadro).
2. Registrar tiempo para meta de glucosa. Promedio de tiempo en horas que tardó un paciente desde que se realizó el diagnóstico de cetoacidosis diabética hasta que llegó a 200mg/dL.
3. Registrar tiempo para meta de pH. Promedio de tiempo en horas que tardó un paciente desde que se diagnosticó con CAD hasta presentar un pH de 7.3.
4. Registrar episodios de Hipoglucemia. Definida como glucometría capilar o plasmática menor de 70mg/dL.
5. Registrar tiempo de estancia en UCI. Promedio de tiempo en horas que tardó un paciente desde su ingreso a terapia intensiva (para aquellos que fueron manejados en la misma) hasta su egreso.
6. Registrar tiempo de estancia hospitalaria. Promedio de tiempo en días que tardó un paciente desde su ingreso al hospital hasta su egreso.



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



ANÁLISIS E INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS.

Una vez aplicados los instrumentos de recolección de la información, se procedió a realizar el procedimiento correspondiente para el análisis de los mismos, por cuanto la información que arrojará será la que indique las conclusiones a las cuales llega la investigación.

Número de pacientes en el estudio: 79.

DATOS PERSONALES.

Edad.

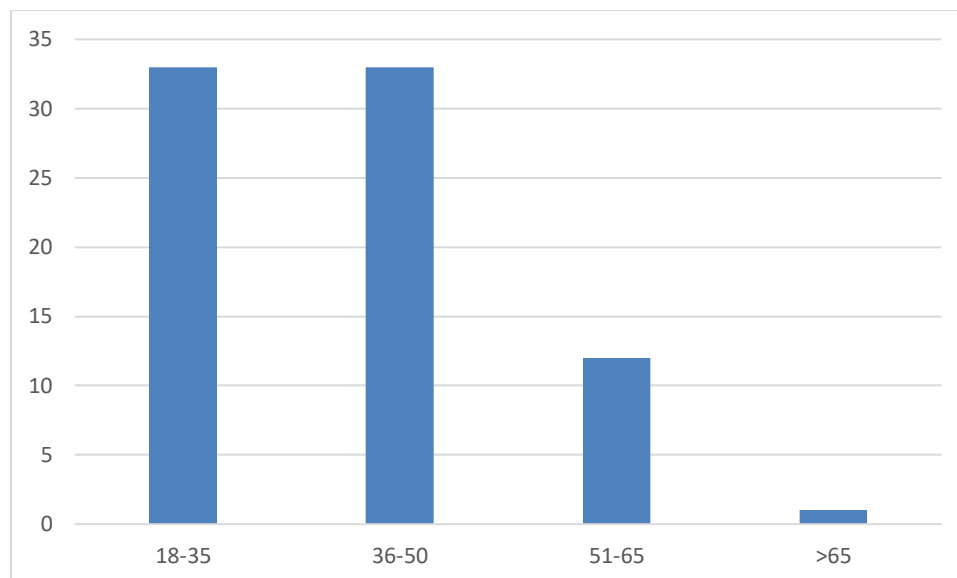


Tabla 1. Edad de los pacientes del estudio (en años)

18-35 años: 33 pacientes. 41.7%

36-50 años: 33 pacientes. 41.7%

51-65 años: 12 pacientes. 15.2%

> 65 años: 1 paciente. 1.3%



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Con relación a la edad de las personas en el estudio, observamos que 83.4% del total de los pacientes, son menores de 50 años, lo que coincide con la percepción y los datos en relación a la edad de presentación de dicha crisis hiperglucémica: la cetoacidosis diabética se presenta con mayor frecuencia en el adulto joven^{1,2,6}. También podemos observar que en el grupo de 18 a los 35 años corresponden 41.7% de los pacientes, al igual que aquellos que están entre los 36 y 50 años, lo cual podría explicarse por la mayor prevalencia de DMT2 sobre DMT1 en nuestro estudio, entonces lo esperado es encontrar mayor tasa de complicaciones en el diabético tipo 2, elevando así la edad de presentación de la CAD. Por otra parte, observamos que conforme aumenta la edad, disminuye la incidencia de cetoacidosis diabética, registrando tan solo un caso en pacientes mayor de 65 años.

Género.

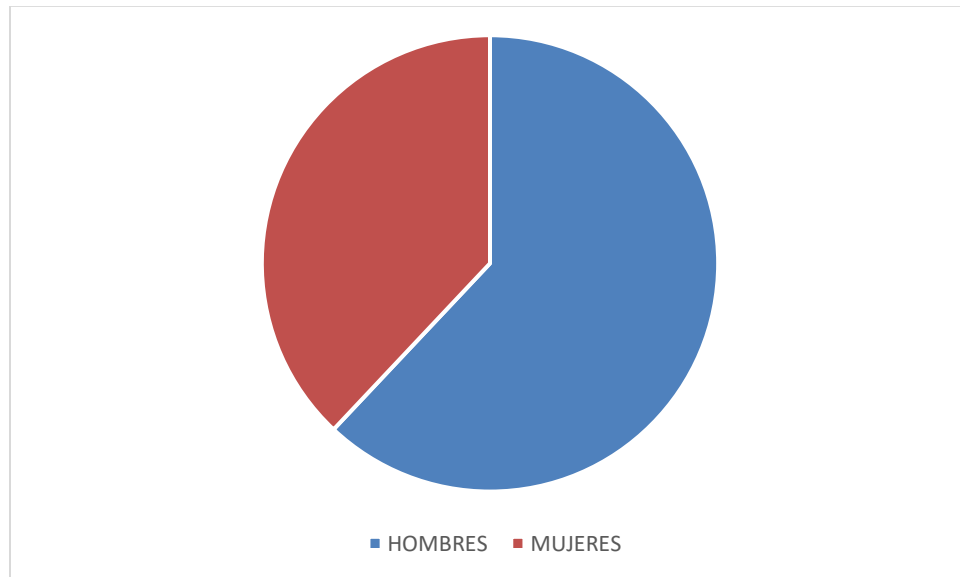


Ilustración 1. Género.

Hombres: 49 **(62%)** pacientes.

Mujeres: 30 **(38%)** pacientes.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO FACULTAD DE MEDICINA DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



El primer dato relevante en nuestro estudio es que la incidencia de cetoacidosis diabética en la población estudiada fue mayor en hombres. Llama la atención que la prevalencia de DM en México es ligeramente mayor en mujeres ⁸.

Edad y género.

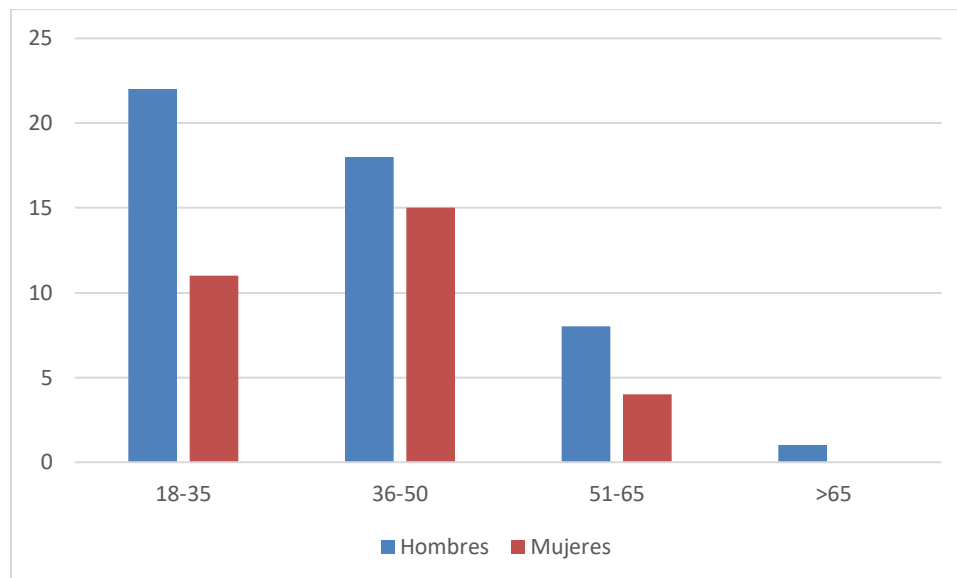


Tabla 2. Número de pacientes por grupos de edad (años) y por género.

- 18-35 años: 22 hombres, 11 mujeres.
- 36-50 años: 18 hombres, 15 mujeres.
- 51-65 años: 8 hombres, 4 mujeres.
- >65 años. 1 hombre, 0 mujeres.

En el análisis de edad y género, es importante señalar que el número siempre fue mayor en hombres que en mujeres, a pesar de la edad, mostrando el doble de casos en los pacientes más jóvenes, del primer grupo. Sin embargo, en los adultos jóvenes del segundo grupo (36-50 años) el número de casos se



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



equilibrio (aún así siendo ligeramente mayor en hombres), para mostrar nuevamente el doble de casos en el grupo de 51 a 65 años, y solo un caso registrado de un hombre mayor de 65 años, lo cual coincide con la bibliografía mundial, que la cetoacidosis diabética es infrecuente en el paciente adulto mayor^{1,2}.

Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 1 (DMT1): 32 (40.5%).

Pacientes con Diabetes Mellitus Tipo 2 (DMT2): 47 (59.5 %).

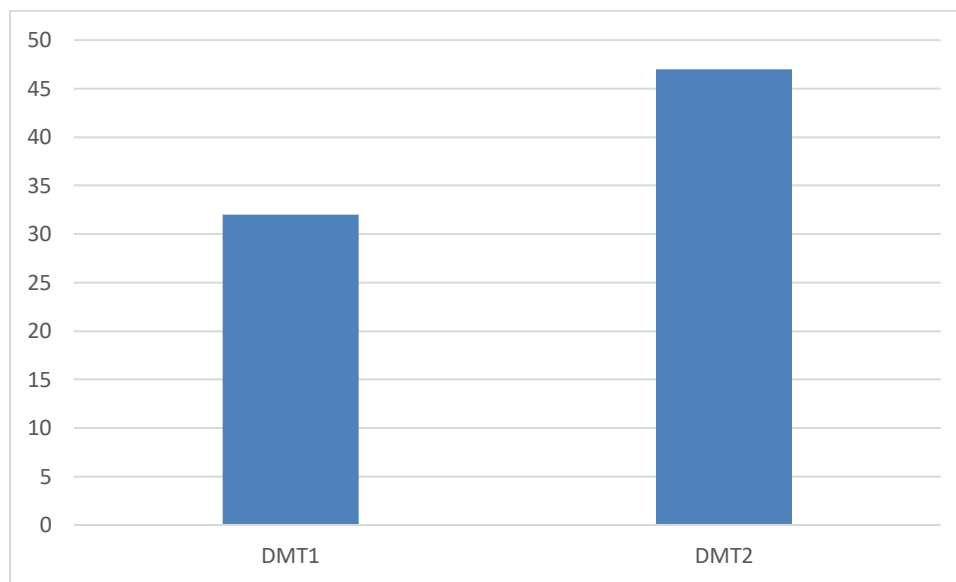


Tabla 3. Número de pacientes con DMT1 y DMT2

Con relación a los pacientes con DMT1 y DMT2 con cetoacidosis. En nuestro estudio fue mayor el número de pacientes con CAD y DMT2 (59.5%), que con CAD y DMT1 (40.5%), lo cual es de notar, porque usualmente se piensa en la cetoacidosis diabética como el padecimiento de presentación del diabético tipo 1. Puede después de todo no resultar tan extraño, considerando que en nuestra población atendemos mayor cantidad de pacientes con DMT2 (hasta un 90%) y los pacientes internados en el HGA, en nuestra experiencia,



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



llevan un pobre apego al tratamiento ambulatorio de la enfermedad (omisión de las tomas de medicamento, no acuden a citas, no se realizan estudios, problemas económicos para conseguir sus medicamentos, entre otros, por ejemplo), mientras que el paciente con DMT1, al estar consciente de ser al 100% dependiente de insulina, suele tener mayor control de su padecimiento y por ende, la posibilidad de descontrol severo resulta menor.

Esquemas de insulina.

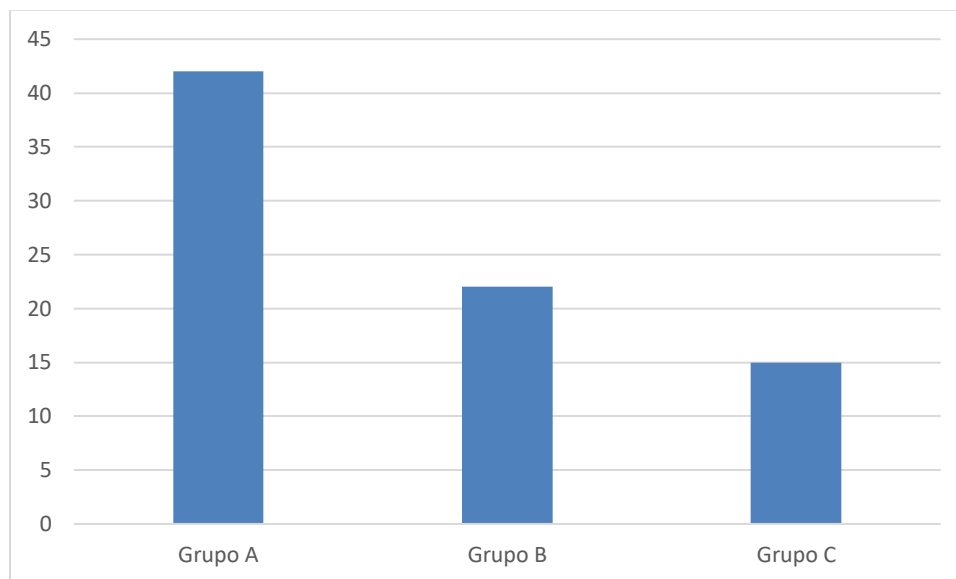


Tabla 4. Número de pacientes en cada esquema de insulina. Grupo A: Regular Intravenosa+regular subcutánea. Grupo B. Regular intravenosa+Glargina subcutánea. Grupo C. Regular intravenosa+NPH subcutánea.

De los 79 pacientes del estudio, clasificamos y registramos:

42 pacientes en el grupo en el Grupo A. Pacientes con insulina regular intravenosa+insulina regular subcutánea.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



22 pacientes en el Grupo B. Pacientes con insulina regular intravenosa+ Insulina

Glargina subcutánea.

15 pacientes en el Grupo C. Pacientes con insulina regular intravenosa+Insulina

NPH subcutánea.

La mayoría de los pacientes corresponden al Grupo A (53.16%), en el cual se utilizó infusión de insulina intravenosa e insulina regular subcutánea. Esto puede deberse a la mayor experiencia que existe con la insulina regular en el manejo de la cetoacidosis y en la transición del tratamiento insulínico intravenoso al subcutáneo.

22 pacientes del total fueron tratados con insulina Glargina (Grupo B, 27.84%), siendo la insulina basal de elección en el clínico de nuestro medio. Solo 15 pacientes recibieron insulina NPH (18.98%).



OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Pacientes con hiperglucemia de rebote al suspender insulina IV: 39.

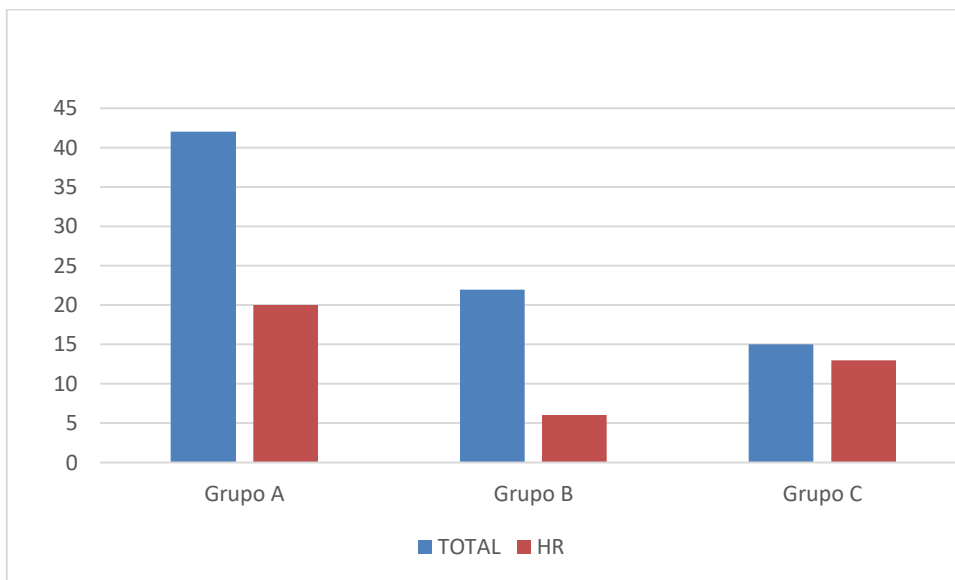


Tabla 5. Hiperglucemia rebote. En azul: Total de pacientes de cada grupo. HR: Número de pacientes con Hiperglucemia de rebote.

- Grupo A. De 42 pacientes con esquema del Grupo A, 20 pacientes con hiperglucemia de rebote: 47.61%
- Grupo B. De 22 pacientes con esquema del Grupo B, 6 pacientes con hiperglucemia de rebote: 27.27%
- Grupo C. De 15 pacientes con esquema del Grupo C, 13 pacientes con hiperglucemia de rebote: 86.66%

Esto es, del total de pacientes con hiperglucemia de rebote al suspender infusión IV de insulina, 20 fueron intervenidos con insulina regular subcutánea, frente a 19



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



pacientes a quienes se les administró insulina basal subcutánea, pero al comparar las insulinas basales, el porcentaje de pacientes que presentaron hiperglucemia de rebote fue mucho mayor en el Grupo C que en el Grupo B: 86.66% frente a 27.7%.

La insulina NPH, como se ha mencionado antes, posee un perfil farmacocinético muy variable, lo cual podría explicar el por qué favorece hipoglucemia seguida por hiperglucemia matutina. El grupo B, es un ejemplo de los resultados más predecibles para insulina Glargina, obteniendo la menor incidencia de hiperglucemia de rebote.

2. Tiempo promedio para meta de glucosa.

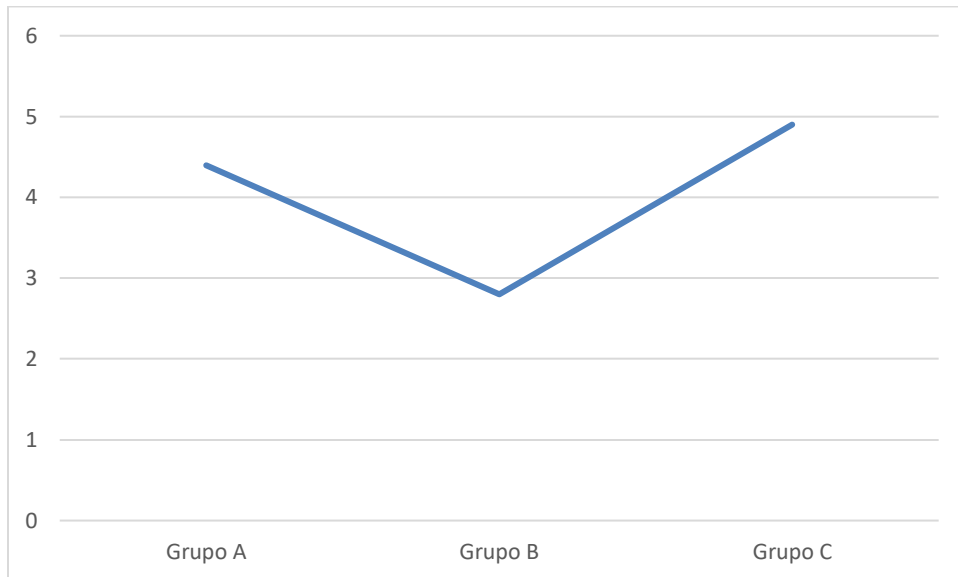


Tabla 6. Tiempo promedio (en horas) para meta de glucosa (200mg/dL)

- Grupo A. En pacientes con insulina regular e infusión: 4.4h.
- Grupo B. Insulina Glargina e infusión: 2.8h.



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



- Grupo C. Insulina NPH e infusión: 4.9h.

Con relación al tiempo promedio para meta de glucosa, nos encontramos con resultados similares para insulina regular y NPH subcutáneas (Grupos A y C, respectivamente). A pesar de que los perfiles farmacocinéticos de insulina regular e insulina NPH son muy diferentes, ambos suelen ser muy variables y están lejos de ser fisiológicos. Además, ambos tienen picos de acción que podrían llevar al paciente a hipoglucemia. Fue significativamente menor el tiempo para meta de glucosa en el grupo de insulina Glargina, la cual, como se ha explicado, tiene un inicio lento y sostenido. Lo anterior no explica el por qué se llega más rápido a la meta de glucosa ya que se podría esperar que debido a la liberación sostenida, insulina Glargina tarde más tiempo en llegar a la meta. Una posible explicación podría ser que el mejor perfil de seguridad que tiene insulina Glargina alentó al clínico a utilizar una mayor dosis y por consiguiente produzca un mayor descenso de la glucosa.

3. Tiempo promedio para meta de pH (7.3).

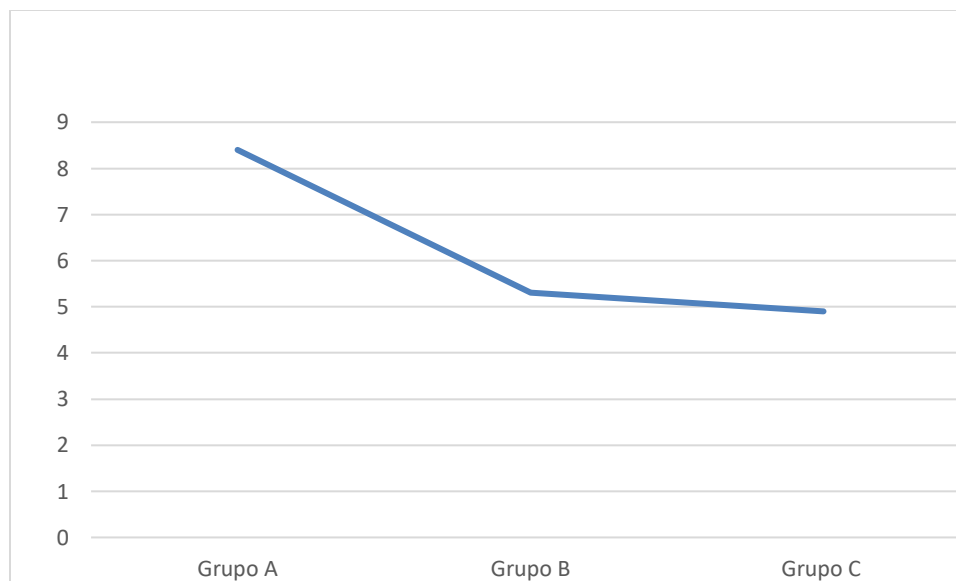


Tabla 7. Tiempo promedio (en horas) para meta de pH (7.3).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Los pacientes en el grupo A tardaron en promedio 8.4 horas en llegar a pH 7.3; seguidos por el grupo B, con 5.3 horas promedio, mientras que en el grupo C tardaron 4.9 horas. Es en este objetivo específico en donde nos preguntamos si, en lo que a disminuir meta de pH se refiere, el tipo de insulina utilizada juega un rol primordial, en comparación con la hidratación intravenosa agresiva, la cual es piedra angular del tratamiento de cetoacidosis diabética. En este estudio, se muestra que el uso de insulina basal acorta significativamente el tiempo que tarda un paciente en alcanzar un pH de 7.3, siendo en este objetivo específico, además, superior la insulina NPH.

4. Incidencia de hipoglucemia (<70mg/dL).

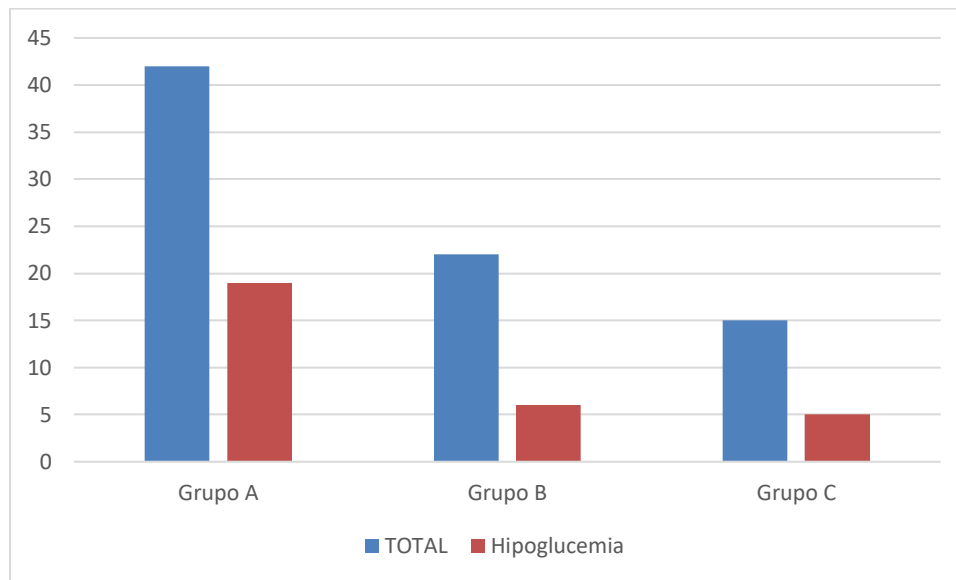


Tabla 8. Número de pacientes con hipoglucemia. En azul: total de pacientes por Grupo de esquema de insulina. Rojo. Número de pacientes con hipoglucemia.

TOTAL de pacientes con hipoglucemia: 30 pacientes de 79. (37.97%)

De los cuales:



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



- Grupo A. 19 de 42: 45.2%
- Grupo B. 6 de 22: 27.3%
- Grupo C. 5 de 15: 30%

37.97% de los pacientes del estudio mostraron hipoglucemia, sin embargo, al comparar el total entre grupos, encontramos nuevamente a la insulina regular subcutánea como protagonista, con un 45.2% de incidencia de hipoglucemia en el Grupo A. En mi experiencia, los pacientes en quienes se utiliza insulina regular subcutánea en la transición de la vía intravenosa a la basal, tienen mayor probabilidad de un episodio de hipoglucemia, lo que requiere tratamiento con glucosa IV, lo cual a su vez genera hiperglucemia de nuevo, siendo tratada con un aumento de la dosis de insulina y a la postre puede resultar en un círculo vicioso en el que el paciente tarde más tiempo en presentar criterios de resolución y, por consiguiente, más días de internamiento. Para los dos grupos de insulina basal, la incidencia de hipoglucemia fue menor, siendo mínima la ventaja (2.7%) del grupo B sobre el grupo C. Aunque sean tan diferentes entre sí, ambas insulinas basales tienen efecto prolongado en comparación con la insulina regular, esta última requiere, en la etapa de transición intravenosa a subcutánea, que se está aplicando cada 4 horas, lo cual a aunque pueda parecer lo correcto por coincidir con su vida media, no se toma en cuenta que queda por lo menos la mitad de la insulina regular vía subcutánea antes de que se aplique una nueva dosis, que, al sumar ambas dosis produce un efecto acumulativo de insulina (sin contar la insulina intravenosa que sigue administrándosele al paciente) y, como resultado, puede ocurrir hipoglucemia difícil de resolver. Lo anterior es difícil que ocurra porque se administra una dosis de Glargina (rara vez dos veces al día) y dos dosis de



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



NPH. Si durante la transición de intravenosa a insulina basal, nos topamos con hiperglucemia sostenida, aumentamos la dosis de la infusión, o en el caso de bajar de la meta de glucosa de entre 150 y 200mg/dL, se disminuye la velocidad; todo esto sin haber modificado la dosis de insulina basal en el mismo día. Cuando se haya hecho la transición, se inicia con el esquema basal bolo (insulina subcutánea regular preprandial +componente basal).

5. Tiempo promedio de estancia en UCI.

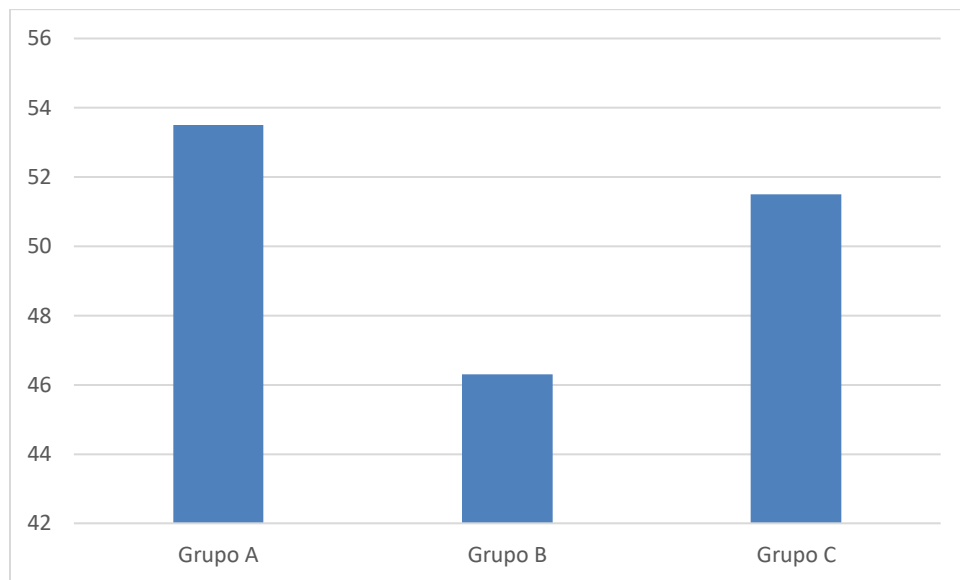


Tabla 9. Tiempo promedio (en horas) de estancia en UCI. Desde el ingreso hasta su indicación de egreso.

- Grupo A: 53.5h.
- Grupo B: 46.3h
- Grupo C: 51.1h.

Los pacientes del grupo A pasaron más horas en la unidad de cuidados intensivos que los pacientes de los grupos B y C, sin embargo, no fue significativa la



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



diferencia entre el grupo A y grupo C. Los pacientes que recibieron insulina Glargina subcutánea pasaron 7.2 horas menos que los pacientes que recibieron solo insulina intravenosa+insulina regular subcutánea y 4.8 horas menos que los que recibieron insulina regular intravenosa+insulina NPH subcutánea. Un menor tiempo de estancia en UCI puede ser consecuencia de una menor incidencia de hiperglucemia de rebote, menor tiempo para meta de glucosa y menor incidencia de hipoglucemia, lo que traduce un mejor control metabólico que se observó en los pacientes que recibieron insulina Glargina.

6. Tiempo promedio de estancia hospitalaria.

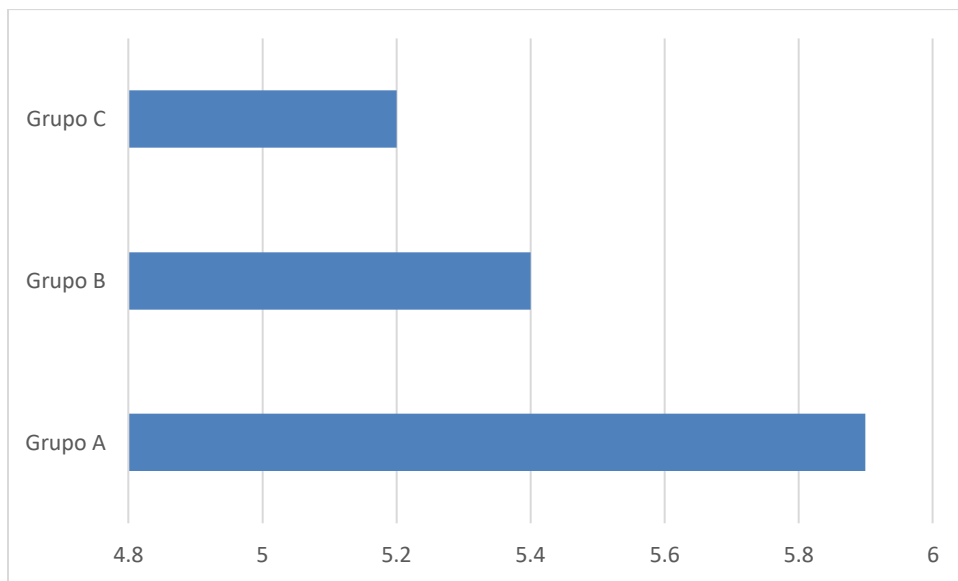


Tabla 10. Tiempo promedio de estancia hospitalaria (en días).

- Grupo A: 5.9 días.
- Grupo B: 5.4 días.
- Grupo C: 5.2 días.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



En relación al tiempo de estancia hospitalaria, fue menor en los pacientes del Grupo C. Los pacientes con cetoacidosis diabética suelen pasar una estancia inicial en unidad de cuidados intensivos y ya cuando presentan criterios de resolución, ingresan a piso de medicina interna para continuar su manejo y prepara el egreso. No todos los pacientes corren con esta suerte, algunos fallecen, mientras otros no pisan la UCI y suben directo del servicio de urgencias (por lo general las cetoacidosis leves o moderadas que alcanzaron criterios de resolución en horas). Algunos pacientes no se van el día que fueron egresados oficialmente (altas rezagadas, volver a caer en cetoacidosis diabética, episodios de hipoglucemia, descontrol metabólico de novo, etc). Por todo lo anterior explicado, y por la similitud de las cifras de días de estancia hospitalaria, el autor considera que este objetivo específico no es significativo para ninguno de los grupos estudiados.

INTERPRETACIÓN.

En nuestro estudio, la hiperglucemia de rebote obtuvo resultado favorable con las insulinas basales en comparación con solo usar insulina regular subcutánea en la transición de vía intravenosa a subcutánea; además fue mucho menor la incidencia de hiperglucemia de rebote con insulina glargina. Si bien la mitad del total de pacientes presentaron hiperglucemia de rebote al suspender la infusión, recalamos que en la mayoría fue al utilizar insulina regular en lugar de basal.

El beneficio clínico observado después de la administración subcutánea de insulina glargina puede explicarse en gran parte por su farmacología parecida a la secreción basal fisiológica. Al ofrecer una dosis constante libre de picos, es



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



posible reducir el requerimiento total de insulina IV, lo que podría explicar el tiempo más corto en horas para alcanzar la resolución completa de los síntomas. Además, al ofrecer cobertura de insulina basal, la transición entre la infusión de insulina y la administración subcutánea posterior podría estar asociada con una reducción en la incidencia de hiperglucemia recurrente, no solo de rebote.

Aunque en nuestro análisis no fue posible demostrar una diferencia significativa en la duración de la estancia hospitalaria, la reducción en el tiempo de resolución de la CAD y la disminución de la incidencia de hiperglucemia de rebote podrían actuar conjuntamente para reducir la duración de la estancia hospitalaria global o de la Unidad de Cuidados Intensivos, que sin duda se traduciría en una disminución considerable del impacto económico en los sistemas de salud.

Se demostró una significativamente menor estancia en UCI con el uso de glargina, en comparación con regular subcutánea.

No fue significativo el tiempo de estancia en UCI al comparar los grupos A y B ¿por qué podría suceder esto? Existen diversas cuestiones que muy probablemente tengan que ver con su farmacocinética variable: variación de 1, 2 o hasta 3 horas en el inicio de acción, favoreciendo hiperglucemia de rebote, y por ende, mayor estancia en cuidados intensivos al intentar resolver el descontrol metabólico; picos muy pronunciados impredecibles, causando hiperglucemia preprandial (al subir y luego disminuir en ocasiones abruptamente la concentración de NPH), probable hipoglucemia en ayuno (inicio retardado en su absorción y presentación de pico mucho después de lo esperado), mayor incidencia de hipoglucemia en comparación con glargina.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



Las limitaciones de nuestro estudio están relacionadas con su diseño retrospectivo y no aleatorio. No es posible determinar si factores clínicos adicionales o la severidad de las anomalías metabólicas pueden haber influido en la decisión del médico encargado de suspender o administrar insulina basal en una etapa temprana del curso de la CAD.



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



CONCLUSIONES

La coadministración de insulina basal en combinación con infusión de insulina en el manejo agudo de la cetoacidosis diabética es factible y está respaldado y recomendado en la literatura ^{1, 11}. La administración conjunta de insulina basal con infusión regular de insulina fue bien tolerada, mostró una resolución más rápida de la acidosis, sin incidencia significativa de hipoglucemia. Los pacientes requirieron menos horas de la infusión intravenosa de insulina (suspendiéndose casi siempre pocas horas después del inicio de aporte de insulina basal), los que traduciría una dosis total más baja de insulina intravenosa, y por ende menos efectos adversos como hipoglucemia, hipokalemia y muy importante: reducción de costos. Casi todos los objetivos específicos favorecieron a insulina glargina, mientras que con NPH los resultados fueron modestos, pero aún así favorables versus insulina regular subcutánea. Además: disminuyó significativamente la hiperglucemia de rebote con el uso de basal, siendo dramático el efecto en el grupo de insulina glargina .

Los pacientes que recibieron solo insulina regular en infusión intravenosa acompañada de insulina regular subcutánea desde su ingreso hospitalario hasta presentar criterios de resolución pasaron significativamente más tiempo en UCI que aquellos pacientes que recibieron aporte de insulina basal subcutánea antes de presentar criterios de resolución. Siendo más precisos, los que fueron tratados con insulina Glargina subcutánea pasaron 7.2 horas menos en unidad de cuidados intensivos que los pacientes que recibieron solo insulina intravenosa adicionada a insulina regular subcutánea y 4.8 horas menos que los que recibieron insulina regular intravenosa adicionada a insulina NPH subcutánea. Un menor tiempo de estancia en UCI puede ser consecuencia de



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



una menor incidencia de hiperglucemia de rebote, menor tiempo para meta de glucosa y menor incidencia de hipoglucemia, lo que traduce un mejor control metabólico derivado del uso de insulina Glargina.

La insulina Glargina ha demostrado ser la insulina basal ideal para el manejo de la transición de insulina intravenosa a insulina basal en la cetoacidosis diabética y creemos que con este trabajo se acumula la evidencia a su favor.

Cuando no se cuenta con insulina Glargina, creemos que, a pesar de resultados modestos, se puede utilizar insulina NPH, siempre con vigilancia estricta del estado metabólico del paciente (hiperglucemia o hipoglucemia, hiperglucemia de rebote, pH, sin olvidar potasio sérico, aunque no fue objetivo en este estudio) y obtener buen resultado, en comparación con solo usar insulina regular en la transición a insulina basal.

Los hallazgos retrospectivos de este estudio podrían ser de ayuda en la promoción del uso de la insulina Glargina al realizar el diagnóstico de cetoacidosis diabética o unas horas antes en la transición de insulina regular vía intravenosa a la administración subcutánea, y posteriormente, al esquema de bolo basal subcutáneo (componente insulina prandial y basal en el esquema).

El uso temprano de insulina basal (NPH o Glargina) en el tratamiento de la CAD podría potencialmente llevar a una estancia más corta en la UCI y así reducir los costos en el tratamiento de la cetoacidosis diabética: menor tiempo de estancia= menos material, menos recursos humanos, menos medicamentos utilizados= ahorro económico potencial.

Por todo lo anterior, pensamos que la administración temprana de insulina glargina en el paciente con cetoacidosis diabética lo preparará para una



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



transición conveniente y rápida a la insulina subcutánea de acción prolongada,
una más corta resolución del cuadro clínico y posible menor estancia
hospitalaria.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.

1. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, Fisher JN. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2009;32(7):1335.
2. Centers for Disease Control and Prevention, Diabetes Public Health Resource http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/hospitalization_national.htm (Accessed on March 26, 2014).
3. Benoit SR, Zhang Y, Geiss LS, Gregg EW, Albright A. Trends in Diabetic Ketoacidosis Hospitalizations and In-Hospital Mortality - United States, 2000-2014. *Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;67(12):362. Epub 2018 Mar 30.
4. Wang J, Williams DE, Narayan KM, Geiss LS. Declining death rates from hyperglycemic crisis among adults with diabetes, U.S., 1985-2002. *Diabetes Care*. 2006;29(9):2018.
5. Gaglia JL, Wyckoff J, Abrahamson MJ. Acute hyperglycemic crisis in the elderly. *Med Clin North Am*. 2004 Jul;88(4):1063-84, xii.
6. Institute for Health Metrics and Evaluation (2013).
7. Barraza-Lloréns M, Guajardo-Barrón V, Picó J, García R, Hernández C, Mora F, Athié J, Crable E, Urtiz A (2015) Carga económica de la diabetes mellitus en México, 2013. México, D.F.: Funsalud.
8. Encuesta Nacional de Salud a Medio Camino, México, 2016.
9. Dhataria KK, Skedgel C, Fordham R. The cost of treating diabetic ketoacidosis in the UK: a national survey of hospital resource use. *Diabet Med*. 2017 Oct;34(10):1361-1366. doi: 10.1111/dme.13427. Epub 2017 Aug 14.
10. Centers for Disease Control and Prevention. Mortality due to Hyperglycemic crises. 2013. Available at: http://www.cdc.gov/diabetes/statistics/complications_national.htm.
11. Fayman, Pasquel, Umpierrez. Management of Hyperglycemic Crises. *Med Clin N Am* 101 (2017) 587–606
12. Banting FG, Best CH, Collip JB, et al. Pancreatic extracts in the treatment of diabetes mellitus: preliminary report. *Can Med Assoc J* 1962;87(20):1062–7.
13. Graves EJ, Gillium BS. Detailed diagnosis and procedures: National Discharge Survey, 1995. National Center for Health Statistics. *Vital Health Stat* 13 1997; 13(130):1–146.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



14. Kitabchi AE, Umpierrez GE, Miles JM, et al. Hyperglycemic crises in adult patients with diabetes. *Diabetes Care* 2009;32(7):1335–43.
15. Javor KA, Kotsanos JG, McDonald RC, et al. Diabetic ketoacidosis charges relative to medical charges of adult patients with type I diabetes. *Diabetes Care* 1997;20(3):349–54.
16. Randall L, Begovic J, Hudson M, et al. Recurrent diabetic ketoacidosis in inner city minority patients: behavioral, socioeconomic, and psychosocial factors. *Diabetes Care* 2011;34(9):1891–6.
17. Peters AL, Buschur EO, Buse JB, et al. Euglycemic diabetic ketoacidosis: a potential complication of treatment with sodium-glucose cotransporter 2 inhibition. *Diabetes Care* 2015;38(9):1687–93.
18. Perspective Taylor SI, Blau JE, Rother KI. SGLT2 inhibitors may predispose to ketoacidosis. *J Clin Endocrinol Metab* 2015;100(8):2849–52.
19. Hara JS, Rahbar AJ, Jeffres MN, et al. Impact of a hyperglycemic crises protocol. *Endocr Pract* 2013;19(6):953–62.
20. May ME, Young C, King J. Resource utilization in treatment of diabetic ketoacidosis in adults. *Am J Med Sci* 1993;306(5):287–94.
21. Moss JM. Diabetic ketoacidosis: effective low-cost treatment in a community hospital. *South Med J* 1987;80(7):875–81.
22. Umpierrez GE, Latif KA, Cuervo R, et al. Subcutaneous aspart insulin: a safe and cost effective treatment of diabetic ketoacidosis. *Diabetes*. 2003; 52(Suppl 1):584A.
23. Glaser NS, Ghetti S, Casper TC, et al, Pediatric Emergency Care Applied Research Network DKAFSG. Pediatric diabetic ketoacidosis, fluid therapy, and cerebral injury: the design of a factorial randomized controlled trial. *Pediatr Diabetes* 2013;14(6):435–46.
24. Mathieu et al. Insulin analogues in type 1 diabetes mellitus: getting better all the time. *Nat Rev. Endocrinology*. April 21 2017.
25. Umpierrez G, Korytkowski M. Diabetic emergencies - ketoacidosis, hyperglycaemic hyperosmolar state and hypoglycaemia. *Nat Rev Endocrinol* 2016; 12(4):222–32.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



26. Kitabchi AE, Ayyagari V, Guerra SM. The efficacy of low-dose versus conventional therapy of insulin for treatment of diabetic ketoacidosis. *Ann Intern Med* 1976;84(6):633–8.
27. Hipszer B, Joseph J, Kam M. Pharmacokinetics of intravenous insulin delivery in humans with type 1 diabetes. *Diabetes Technol Ther* 2005;7(1):83–93.
28. Cardoso et al. Controversies in the management of hyperglycemic emergencies in adults with diabetes. *Metab Clin Exp* 2017; 68:43–54.
29. Porcellati F, Rosetti P, Busciantella NR, et al. Comparison of pharmacokinetics and dynamics of the long-acting insulin analogs glargine and detemir at steady state in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2007;30:2447–52.
30. Lepore M, Pampanelli S, Fanelli C, et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of long-acting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 2000;49(12):2142–8.
31. Binder C, Lauritzen T, Faber O, Pramming S: Insulin pharmacokinetics. *Diabetes Care* 3:188–199, 1984
32. Heise, T. & Pieber, T. R. Towards peakless, reproducible and long-acting insulins. An assessment of the basal analogues based on isoglycaemic clamp studies. *Diabetes Obes. Metab.* 9, 648–659 (2007)
33. Lucidi, P. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of therapeutic doses of basal insulins NPH, glargine, and detemir after 1 week of daily administration at bedtime in type 2 diabetic subjects: a randomized cross-over study. *Diabetes Care* 34, 1312–1314 (2011).
34. Siddiqui NI. Insulin analogues: new dimension of management of diabetes mellitus. *Mymensingh Med J.* 2007 Jan;16(1):117-21.
35. Lepore, M. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of subcutaneous injection of longacting human insulin analog glargine, NPH insulin, and ultralente human insulin and continuous subcutaneous infusion of insulin lispro. *Diabetes* 49, 2142–2148 (2000).



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



36. Porcellati, F. et al. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of the long-acting insulin analog glargine after 1 week of use compared with its first administration in subjects with type 1 diabetes. *Diabetes Care* 30, 1261–1263 (2007).
37. Top 50 pharmaceutical products by global sales. PMLive http://www.pmlive.com/top_pharma_list/Top_50_pharmaceutical_products_by_global_sales (2017).
38. Rosenstock, J., Park, G., Zimmerman, J. & U.S. Insulin Glargine (HOE 901) Type 1 Diabetes Investigator Group. Basal insulin glargine (HOE 901) versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes on multiple daily insulin regimens. *Diabetes Care* 23, 1137–1142 (2000).
39. Hilgenfeld, R. et al. Controlling insulin bioavailability by crystal contact engineering. *Diabetologia* 35, A193 (1992).
40. Heise, T. et al. Lower within-subject variability of insulin detemir in comparison to NPH insulin and insulin glargine in people with type 1 diabetes. *Diabetes* 53, 1614–1620 (2004).
41. Klein, O. et al. Albumin-bound basal insulin analogues (insulin detemir and NN344): comparable time-action profiles but less variability than insulin glargine in type 2 diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 9, 290–299 (2007).
42. Ashwell, S. G., Gebbie, J. & Home, P. D. Optimal timing of injection of once-daily insulin glargine in people with type 1 diabetes using insulin lispro at meal-times. *Diabet. Med.* 23, 46–52 (2006).
43. Albright, E. S., Desmond, R. & Bell, D. S. Efficacy of conversion from bedtime NPH insulin injection to once- or twice-daily injections of insulin glargine in type 1 diabetic patients using basal/bolus therapy. *Diabetes Care* 27, 632–633 (2004).
44. Ratner, R. E. et al. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. U.S. study group of insulin glargine in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 23, 639–643 (2000).
45. Vajo Z, Fawcett J, Duckworth WC. Recombinant DNA technology in the treatment of diabetes: Insulin analogs. *Endocr Rev.* 2001;22:706-717.
46. Roskamp RH, Park G. Long-acting insulin analogs. *Diabetes Care.* 1999;22(Suppl 2): B109-B113.



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



47. Rosenstock J, Schwartz SL, Clark CM Jr, et al. Basal insulin therapy in type 2 diabetes: 28-Week comparison of insulin glargine (HOE 901) and NPH insulin. *Diabetes Care*. 2001;24:631-636.
48. Yki-J rvinen H, Dressler A, Ziemer M, for the HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23: 1130-1136.
49. Pieber TR, Eugene-Jolchine I, Derobert E, for the European Study Group of HOE 901 in Type 1 Diabetes. Efficacy and safety of HOE 901 versus NPH insulin in patients with type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:157-162.
50. Ratner RE, Hirsch IB, Neifing JL, et al, for the US Study Group of Insulin Glargine in Type 1 Diabetes. Less hypoglycemia with insulin glargine in intensive insulin therapy for type 1 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23:639-643.
51. Starke AA, Heinemann L, Hohmann A, Berger M. The action profiles of human NPH insulin preparations. *Diabet Med*. 1989;6:239-244.
52. Wang, Carabino, et al. Insulin Glargine: A Systematic Review of a Long-Acting Insulin Analogue. *Clinical Therapeutics*. Vol 25, No. 6, 2006
53. Lantus [prescribing information]. Kansas City, MO: Aventis Pharmaceuticals Inc; 200 1.
54. Bolli GB, Owens DR. Insulin glargine. *Lancet*. 2000;356:443-445.
55. Yki-J rvinen H, Dressler A, Ziemer M, for the HOE 901/3002 Study Group. Less nocturnal hypoglycemia and better post-dinner glucose control with bedtime insulin glargine compared with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2000;23: 1130-1136.
56. Hsia, Seggelke, Gibbs, et al. Subcutaneous Administration of Glargine to Diabetic Patients Receiving Insulin Infusion Prevents Rebound Hyperglycemia. *J Clin Endocrinol Metab*, September 2012, 97(9):3132–3137
57. BodeBW, BraithwaiteSS, SteedRD, DavidsonPC 2004 Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to sub- cutaneous insulin therapy. *Endocr Pract* 10(Suppl 2):71– 80
58. Inzucchi SE 2006 Clinical practice: management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 355:1903–1911



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



59. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Rhee C, Brandt S, Peterson S, Molitch ME 2006 Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocr Pract* 12:641–650
60. Czosnowski QA, Swanson JM, Lobo BL, Broyles JE, Deaton PR, Finch CK 2009 Evaluation of glycemic control following discontinuation of an intensive insulin protocol. *J Hosp Med* 4:28–34
61. Weant K, Ladha A 2009 Conversion from continuous insulin infusion to subcutaneous insulin in critically ill patients. *Ann Pharmacother* 43:629–634
62. Health at a Glance. OCDE 2017. <https://www.oecd.org/mexico/Health-at-a-Glance-2017-Key-Findings-MEXICO-in-Spanish.pdf>



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



9. CRONOGRAMA.

Actividad año 2019	MES 2019					
	enero	febrero	marzo	abril	mayo	junio
Delimitación del tema, selección y revisión de bibliografía.	P	x				
	R	x				
Presentación del protocolo a Jefatura de Enseñanza	P	x				
	R	x				
Recolección de datos	P		x	x		
	R		x	x		
Análisis de resultados y conclusiones	P			x	x	
	R			x	x	
Impresión y entrega de tesis	P					x
	R					

P: planeado.

R: realizado.



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



10.PRESUPUESTO.

Este trabajo tuvo un costo total aproximado de 200 pesos mexicanos. No se requirió de financiamiento externo para la realización de esta tesis.