



64
24 112.27

Universidad Nacional Autónoma de México

Facultad de Medicina

Hospital Central Norte de Concentración Nacional

Petróleos Mexicanos

**ESTUDIO COMPARATIVO CON DOS ESQUEMAS DE
INSULINA REGULAR, BOVINA, EN PACIENTES
DIABETICOS INFECTADOS.**

T E S I S

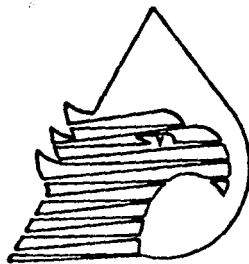
Que para obtener el título en:

LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

Presenta el:

DR. ROGELIO JERONIMO SANCHEZ RUIZ

México Distrito Federal, a 10 de Enero de 1990



**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.

I N D I C E :

| | |
|---------------------------------------------------|-------------|
| Portada..... | I |
| Agradecimientos..... | II, III, IV |
| Indice..... | V, VI |
| Introducción..... | 1 |
| Antecedentes..... | 4 |
| I.- Insulina en el Tratamiento de la Diabetes - | |
| Mellitus:..... | 4 |
| A) Indicaciones para el tratamiento de la - | |
| insulina..... | 5 |
| B) Tipos de insulina..... | 6 |
| C) Pureza de la insulina..... | 7 |
| D) Insulina humana..... | 8 |
| E) Iniciación del tratamiento con insulina..... | 10 |
| F) Patrón de respuesta a la insulina..... | 11 |
| G) Remisión de la diabetes..... | 12 |
| H) Otros programas de insulina..... | 14 |
| I) Tratamiento de la diabetes mellitus i--- | |
| nstable..... | 16 |
| J) Eventos de hiperglucemia, que pueden su- | |
| ceder en la insulino-terapia..... | 17 |
| K) Puntos prácticos en el uso de la insuli- | |
| na..... | 18 |
| L) Efecto del ejercicio, en la dosis de in- | |
| sulina..... | 19 |
| M) Requerimientos de insulina durante la -- | |
| enfermedad aguda..... | 20 |
| N) Métodos de administración de insulina..... | 21 |
| O) Control de la diabetes y complicaciones..... | 25 |
| C) Biodisponibilidad de la insulina..... | 25 |
| P) Ciertas complicaciones del tratamiento - | |
| con insulina..... | 26 |
| Q) Hipoglucemia debido a insulina..... | 31 |
| II.- Infección y Diabetes..... | 37 |
| A) Consideraciones generales..... | 37 |
| B) Defecto en los mecanismos de defensa del | |
| huésped..... | 40 |
| C) Funciones inmunológicas mediadas por cé- | |
| lulas..... | 43 |
| D) Influencia en los sistemas endócrinos..... | 44 |
| E) Insuficiencia vascular..... | 45 |
| F) Neuropatía..... | 45 |
| G) Infección en la patogénesis de la dia- | |
| betes..... | 46 |
| H) Tratamiento de las infecciones en la -- | |
| diabetes..... | 48 |
| Protocolo: | |
| Justificación, objetivos, planteamiento del pro- | |
| blema, hipótesis..... | 50 |
| Población objetivo..... | 51 |
| Características generales de los 2 grupos..... | 52 |
| Procedimientos para obtener la muestra, variables | 53 |

INTRODUCCION:

El tratamiento de la Diabetes Mellitus, actual ha sido con la implantación de medidas higiénico dietéticas, así como medicamentos hipoglucemiantes e insulino terapia (8, 10, 11,12,13,14,15). Dentro de los medicamentos hipoglucemiantes orales (16,17,18,19), destacan las sulfonil-ureas de primera generación (tolbutamida), y las de segunda generación (como la glibenclamida, glipizida, gliburida). Actualmente se encuentran otras sustancias, como los inhibidores de las alfa glucosidasa, como la acarbosa (2). Hay diferentes técnicas de aplicación de insulina, como la aplicación de una o varias dosis, o bien las bombas de circuito cerrado y abierto (2,3). Usándose mediciones (1,2,3,6,7), como el peptido C, la hemoglobina glucosilada, la albúmina glucosilada; así como artefactos para valorar la glucemia capilar con tiras reactivas, denominados glucómetros (como el Retroflux). Aún más, ante la posibilidad de diabetes autoinmune, se ha empleado, la ciclosporina (2,21), con reducción de los requerimientos de insulina. Otras alternativas, han sido, el transplante de páncreas y de células de los islotes de Langerhans (2,3).

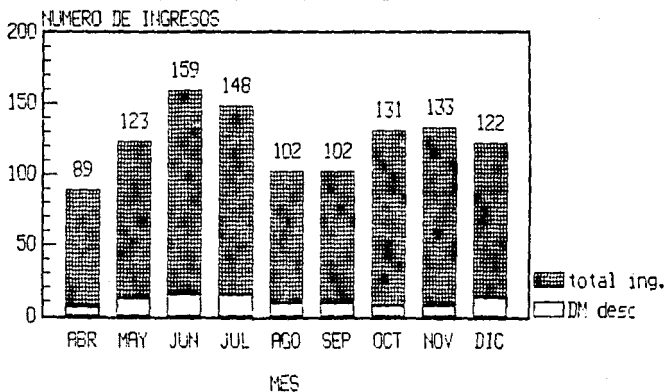
En situaciones de descontrol metabólico agudo, se emplean diferentes esquemas de insulina: con diferente tipo, cantidad de unidades, y vías de administración (2,3).

Dado que los pacientes con diabetes mellitus y descontrol metabólico, ocupan la primera causa de morbilidad en nuestro servicio (gráfica 1), el presente estudio se llevó a cabo en pacientes diabéticos con hiperglucemia, en presencia de infección, empleando, el esquema "acortado" y "alargado", con el fin de hacer la comparación entre los 2 esquemas anteriores, en relación a su eficacia al primer y quinto días, en cuanto al control metabólico de la glucemia.

Este estudio, tiene como objeto, valorar el esquema más eficaz entre el "acortado" o el "alargado", en relación al control metabólico en pacientes infectados, para de ésta manera, disminuir los días de estancia hospitalaria, en beneficio del paciente y de la institución.

En los antecedentes, se pretende hacer una revisión, de la insulino-terapia, y de la presencia de infección en la diabetes mellitus, por tanto nos extenderemos ampliamente sobre estos temas.

GRAFICA 1.- INGRESOS AL S. DE MEDICINA-
INTERNA, DE EL HONON, EN EL AÑO DE 1989
Y EL NUMERO DE ESTOS, QUE OCUPA LA DIA-
BETES MELLITUS DESCONTROLADA.



ANTECEDENTES:

I.- INSULINA EN EL TRATAMIENTO DE LA DIABETES MELLITUS

La primera inyección de insulina, preparada por Banting y Best, que fué administrada a un humano, se llevó a cabo en Toronto Canadá, en el año de 1922, en un niño de 14 años. Aunque han pasado 66 años de esto, todavía la insulina no es empleada cuando está indicada, o si se usa, no se hace de la manera, o en las dosis en que se obtienen resultados óptimos.

No es poco común ser tratado con dieta o agente hipoglucemiante, a pesar de los pobres resultados en el control de la diabetes. Muchos pacientes obesos, son tratados con insulina, a pesar de que la pérdida de peso con dieta hipocalórica, sería mejor tratamiento.

En Estados Unidos de Norteamérica, para el año de 1960, 1.3 millones de diabéticos se aplicaban insulina cuando menos una vez al día; 1.6 millones eran tratados con hipoglucemiantes orales; 3 millones con dieta; 4 millones eran conocidos con intolerancia a la glucosa (3).

Ha habido avances en cuanto a la insulina, y la manera de administrarla. Por ejemplo (2,3,6):

1.- El desarrollo de las formas puras de insulina con inmunogenicidad disminuida y reducción de la frecuencia de lipoatrofia.

2.- Simplificación y uniformidad en la insulina, utilizando concentraciones de U-100/ml.

3.- Desarrollo de mejoría en las jeringas (mediciones más exactas).

4.- Dispositivos para administración continua de insulina subcutánea (o intravenosa). La insulina subcutánea, continúa siendo el método estándar de administración.

5.- Producción de insulina: vía biosintética (DNA) y semisintética (química).

A) Indicaciones para el Tratamiento con insulina:

Las indicaciones son (2,3):

1.- Todos los pacientes con Diabetes Mellitus Insulino Dependiente, tipo I (DMID); no sólo la que inicia en la niñez, sino debajo de los 40, y 10 a 15% de las que inician arriba de los 40 años.

2.- Cualquier edad, en quién desarrolla coma cetoacidótico o coma hiperosmolar (26,27,28).

3.- Casi todas las diabéticas embarazadas.

4.- Pacientes de cualquier edad con hiperglucemia que están cursando con: a) enfermedad febril, b) tratamiento con glucocorticoides, c) serán sujetos de cirugía mayor bajo anestesia general. El tratamiento con insulina debe ser descontinuado, cuando el efecto del insulto ha pasado.

Las complicaciones que se presentan son: el inconveniente y molestia de la inyección diaria de insulina, la respuesta alérgica de la piel, la lipodistrofia y la presencia de episodios de hipoglucemia..

A pesar de la disponibilidad de insulina rápida, intermedia y lenta, el control ideal de la diabetes no es posible. El tratamiento ideal consiste en tener la cantidad de insulina disponible para uso en el cuerpo, en cualquier momento.

B) Tipos de Insulina:

El siguiente cuadro está basado en impresiones clínicas, con pacientes en ayunas, de tipos de insulina que se encuentran disponibles en el mercado (2,3,4,6):

| Tipos y Acciones | - Apariencia - | Proteína | Zn mg/100 | Pico | Duración |
|-------------------|----------------|-----------|-----------|-------|----------|
| | | | | | |
| RAPIDA | | | | | |
| Regular | clara | ninguna | .01-.04 | 2-4 | 5-7 |
| Semilenta | turbia | ninguna | .2 -.25 | 2-8 | 12-16 |
| INTERMEDIA | | | | | |
| Isofano | turbia | protamina | .016-.04 | 6-12 | 18-24 |
| Lenta | turbia | ninguna | .2 -.25 | 6-12 | 18-24 |
| LENTA | | | | | |
| Ultralenta | turbia | ninguna | .2 -.25 | 16-18 | 20-24 |
| Protamina | turbia | protamina | .2 -.25 | 14-20 | 24-36 |
| Zn | | | | | |

Todos los tipos de insulina son efectivos. La selección de el programa, depende de: 1) el tipo de diabetes, 2) las características de cada paciente y 3) de la experiencia y juicio del médico. Por otro lado, la insulina NPH (isofano), se puede intercambiar por la lenta. A excepción de la insulina regular, todas las insulinas son modificadas para retardar la absorción de un depósito sea vía subcutánea o intramuscular, lo que se logra con la adición de Zn y protamina.

Existe en presentación de 40 y 100 Unidades por ml, la insulina regular se encuentra en presentaciones de 500 y 5000 unidades por ml. Si reciben dos variedades de insulina en la misma jeringa, deben ser de la misma concentración. La fuente de éstas puede ser bovina, porcina o combinada.

C) Pureza de la Insulina:

Los laboratorios (3,4,6), han tendido ha desarrollar un producto lo más puro posible, así en el año de 1960, ya existía una insulina de alta pureza, con restos de proinsulina, desamido-insulina, glucagon, polipéptido pancreático, somatostatina, etc... Para el año de 1972, los productos del comercio, contenían proinsulina, en una concentración de 10000 partes por millón (ppm). En el año de 1970, Eli Lilly & Co., añadieron cromatografía con filtración de gel,

disminuyendo la proinsulina de 3000 a 20 ppm. Los laboratorios Novo, han obtenido una insulina purificada de 1 ppm.

Algunos de los laboratorios que se encargan, de la producción de insulina en EUA son: Eli Lilly and Co. (Iletin), y E.R. Squibb and sons. Otro laboratorio es el Novo laboratories of Copenhagen, Denmark. Entre ellas se encuentran: Actrapid (porcina-regular), Semitard (porcina-semilenta), Monotard (porcina-lenta), Lentard (mezcla bovina-porcina), Ultratard (bovina ultralenta).

D) Insulina Humana:

De 1963 a 1966, la insulina humana se sintetizó en Alemania por Meienhofer, en China por Kung, en EUA por Katsoyannis; también se aisló ésta, de páncreas humanos antes de que exista autodigestión (2,3,6).

En cuanto a la insulina humana semisintética, puede ser hecha por procedimientos enzimáticos, para remover el aminoácido alanina de la posición terminal 30 en la cadena "B" de la insulina porcina purificada, reemplazándola por treonina. Esto resulta en la producción de una secuencia de aminoácidos similar a la insulina humana. No hay diferencia, en el efecto clínico entre este producto y la insulina porcina purificada. El suplemento de insulina semisintética está limitado sólo por la fuente de insulina porcina.

En cuanto a la insulina humana obtenida por técnica con DNA recombinante, se inserta la secuencia del gene humano en los plásmidos de *Escherichia coli*, se produce la cadena A y B por separado, con dos fermentaciones y subsecuentes uniones sulfuro por medios químicos. En el año de 1979 Gueddel reportó éxito en la preparación de pequeñas cantidades de insulina humana. Eli Lilly and Co. trabajó en métodos por los cuales las cantidades de insulina humana biosintética (IHB), fueran suficientes para la realización de ensayos clínicos. Para 1981, en la revista de Diabetes Care marzo-abril, se ocuparon 125 páginas, y datos adicionales se resumieron en un suplemento en 1982 y el producto fué aprobado por la Food and Drug Administration. Se llegó a las siguientes conclusiones:

- 1.- La IHB preparada por DNAr, es equivalente a la insulina humana pancreática química y biológicamente.
- 2.- Está libre de péptidos pancreáticos y libre de contaminantes de origen bacteriano.
- 3.- En su acción la IHB es casi idéntica a la insulina porcina purificada (IPP), aunque hay la evidencia de que se absorbe un poco más rápido y su duración es ligeramente más corta.
- 4.- Después de 6 meses de duración la velocidad y grado de formación de anticuerpos es similar a la IPP.
- 5.- La evidencia sugiere sea segura y efectiva.

La ventaja más importante, es que no se requiere de páncreas de animales, lo que es importante por el incremento de 6% por año de las personas diabéticas.

E) Iniciación del tratamiento con insulina:

Si el paciente está enfermo en forma aguda, sintomático, vive lejos de la atención médica (para impedir visitas frecuentes al médico), en tales casos el tratamiento debe ser iniciado en un hospital (3,6). Es ventajoso el tratamiento con insulina en pacientes con Diabetes Mellitus Dependiente de Insulina, si el Hospital facilita ejercicio, dietas adecuadas, instrucción individual y de grupo, pruebas de glucosa en sangre, orina y glucomía capilar. Todo lo anterior proporcionará al paciente conocimiento y confianza sobre el manejo de su enfermedad (así sucede en la clínica Joslin, en su Unidad de Tratamiento de Diabetes).

Para el paciente externo que no está enfermo en forma aguda, se escoge la dosis inicial de insulina en forma arbitraria, con 12 o 16 U de insulina NPH o lenta antes del desayuno. Se dan instrucciones al paciente para llevar a cabo glucourias, antes de los 3 alimentos y al acostarse, llevando un registro de éstas. Se le dan instrucciones para aumentar 2 unidades de insulina, hasta que los resultados de antes de la comida sean satisfactorios; entre cada incremento de insulina están permitidos 2 a 3 días.

En un principio, los pacientes son vistos en intervalos de 1 a 4 semanas, evaluando glucosuria, glucemia y hemoglobina glucosilada

F) Patrón de respuesta a la insulina:

Los pacientes responden de manera diferente a la insulina dependiendo, del tipo de diabetes, la capacidad de producción de insulina endógena (3). Cuando la dosis de insulina induce resultados satisfactorios de glucosuria y glucemia al término de la tarde, entonces uno presta atención a las pruebas de laboratorio obtenidas antes de la cena. Si ésta no es satisfactoria, una dosis de insulina regular antes del desayuno es añadida al tratamiento, al inicio sólo 4 a 6 U de insulina son añadidas. La jeringa se cargará con insulina regular y con lenta o NPH, dando la dosis antes del desayuno. De aquí, el ajuste de la dosis se realiza como sigue, la prueba de glucosuria antes de la comida, sirve como guía a la dosis de insulina lenta o NPH, y las pruebas obtenidas antes de la cena actúan como guía para la dosis de insulina regular. Los incrementos y decrementos deben ser de 1 a 2 U de insulina, en cada ocasión. Las dosis y exámenes de laboratorio, deben ser registrados en una hoja especial. Los patrones de respuesta a la insulina, son:

| PATRON TIPO DE RESPUESTA | TRATAMIENTO INDICADO | GLUCOSURIA O GLUCEMIA |
|-----------------------------|----------------------|--------------------------|
|-----------------------------|----------------------|--------------------------|

- I Estable. Insulina lenta o MPH Antes comida antes del desayuno.
- II Inestabilidad Insulina regular con Antes cena, temprana, glu- MPH o lenta antes -- cosuria sig-- del desayuno. nificativa n.
- III Inestabilidad Añada pequeñas dosis Antes des- aumentada, con de MPH o lenta, al - yuno. glucemia en - acostarse o antes de alta en ayu-- la comida. nas.
- IV Gran inesta-- Añada insulina regu-- Al acostarse bilidad con - lar con lenta o MPH - y antes del- glucosuria -- antes de la comida. desayuno. marcada al a- costarse.

G) Remisión de la Diabetes:

Es una experiencia frecuente, que siguiendo al ajuste inicial de tratamiento con insulina, con el establecimiento de una dosis satisfactoria, en días o semanas, hay una reducción en los requerimientos de insulina, lo que requiere una disminución en la dosis prescrita, con objeto de evitar episodios de hipoglucemia (3). La remisión parcial o completa, puede ocurrir en pacientes de todas las edades. En los de más edad a menudo la causa es evidente, como la mejoría en la curva de tolerancia a la glucosa, con la pérdida de peso en una persona antes de constitución obesa;

también se ve la remisión al corregir una complicación, como una enfermedad febril, cirugía mayor bajo anestesia, acromegalia, hipertiroidismo, tumores de corteza suprarrenal, feocromocitoma, etc... En 1971, Pirart y Lauvaux de Bruselas, reportaron su experiencia en remisión de Diabetes, encontrando 280 de tales pacientes entre 3800, en un seguimiento de 1950 a 1964. Cuando hablamos de remisión, se nos viene a la mente el paciente joven con diabetes mellitus insulino dependiente, donde el decremenno en requerimientos después del ajuste inicial debe ser clasificado como idiopático, ya que la causa para éste período de "honeymoon" no es conocida, en donde parece que el paciente ha recobrado un grado considerable de capacidad de producción endógena de insulina; esta remisión es temporal, durando varios meses o rara vez pocos años. En algunos pacientes, existe la tentación de suspender por entero la insulina, o iniciar tratamiento con sulfonilurea, sin embargo en la Clínica Joslin, se prefiere continuar la insulina, aún a dosis de 1 a 4 U diarias, las razones para ésto son: a) el descontinuar la insulina puede llevar a la impresión del paciente y su familia, que la diabetes ha sido curada, b) el continuar la dosis de insulina 2 a 3 días a la semana, recordará al paciente y su familia que la diabetes está presente, y retornará en su forma usual y c) si se descontinúa la dosis, y se reinstala posteriormente, llevará a la

presencia de manifestaciones de alergia en la piel, así como la presencia de resistencia a la insulina, por la presencia de anticuerpos (esto ocurrirá en menor proporción con la presencia de insulinas purificadas, humanas biosintéticas y semisintéticas).

H) Otros programas de insulina:

Todas las variantes de insulina son efectivas, y con cuidado, cualquier tipo de insulina puede ser usada sólo, con buenos resultados, sin embargo, ésta debe ser usada en forma adecuada, dependiendo de la velocidad de acción y duración de su efecto, y para el ajuste necesario en el tipo, cantidad y distribución de la comida (3,22,23,33). Describiremos algunos de los esquemas de insulina utilizados:

1) Insulina Regular: Puede ser usada en forma única. En verdad. Se ha reconocido, que en pacientes con manejo difícil, la insulina regular 2, 3 o más veces al día, a menudo lleva a mejores resultados que otros planes de tratamiento. Por otro lado, este programa no es el mejor, para muchos pacientes que olvidan o no desean aplicarse más de 1 ó 2 inyecciones en 24 hrs, por lo mismo ocurría el pseudo-dwarfismo, hepatomegalia y el Síndrome completo de Mauriac, mismas complicaciones que ya no se ven, por la presencia de insulinas de depósito. Recientemente ha cobrado nuevo interés, el tratamiento con insulina regular, por los resultados gratificantes obtenidos, en estudios a corto plazo, con el Biostator y con bombas de insulina.

- 2) Insulina-globina-Zn: ya no se encuentra disponible.
- 3) Insulina-protamina-Zn IPZ: se emplea antes del desayuno, sólo o con inyecciones separadas de insulina regular; como es de acción prolongada, la mejor guía para valorar la dosis es la glucosuria o glucoemia al día siguiente de la dosis. Cantidades aumentadas de IPZ causan reacciones hipoglucémicas durante la noche. Si se añade insulina regular, no deber ser dada en la misma jeringa con la IPZ, ya que a la regular, se le añade la protamina en exceso. Algunas veces se administra la insulina regular antes de la cena, para evitar la glucosuria.
- 4) Mezcla de insulinas: antes de la introducción del isofano (MPH), el tratamiento era hecho con mezclas de insulina (como regular y insulina protamina zinc en proporción de 2:1), mismas mezclas que han desaparecido.
- 5) Insulina lenta: es una mezcla de semilenta y ultralenta.
- 6) Regímenes de Insulina (44):
- a) Régimen mínimo con inyección mixta en am: a las 8 am combinación de insulina regular e insulina intermedia.
- b) Régimen promedio con insulina mixta dividida, con segunda inyección antes de la cena: a las 8 am y a las 6 pm, combinación de insulina regular e insulina intermedia.

c) Régimen promedio con insulina mixta en am y segunda inyección de insulina de acción intermedia antes de acostarse: a las 8 am insulina regular e intermedia, a las 9 pm insulina intermedia.

d) Régimen intensivo (3 inyecciones): con insulina intermedia antes del desayuno y al acostarse, y regular antes del desayuno y cena.

e) Régimen intensivo (4 inyecciones): con intermedia antes de acostarse y regular 30 a 60 min. antes de cada comida.

f) Régimen intensivo con tasa basal proporcionada por bomba (CSII) o con insulina ultralenta administrada antes del desayuno o al acostarse; con insulina regular antes de las comidas.

I) Tratamiento de la Diabetes Mellitus Inestable ("Brittle"):

En la mayoría de los diabéticos la dieta, insulina o agentes hipoglucemiantes, son suficientes para mantener los niveles de glucosa en orina y sangre en niveles adecuados (2,3). En contraste, en algunos diabéticos tipo I, la diabetes es controlada con dificultad, (en quienes la aparición de la diabetes es en la niñez, adolescencia o temprano en la vida adulta). Sin embargo la diabetes tipo "Brittle" puede ocurrir en personas de cualquier edad, sin sobrepeso, con tendencia a la cetosis; los pacientes son sensibles a la insulina y ejercicio físico, desarrollan hipoglucemia, síndrome de alteración de la

conciencia, con o sin convulsiones, su glucemia se eleva fácilmente con la ingestión de alimento, o glucosa, así como en episodios de infección y la tensión emocional. La variabilidad de la glucosa sanguínea y los frecuentes ataques de hipoglucemia, inquietan al paciente, a su familia, y frustran al médico. En estos pacientes se produce poco o nada de insulina endógena, por lo que las hormonas contrarreguladoras, actúan más o menos sin oposición. Los pacientes son dependientes de la insulina inyectada y el mecanismo homeostático de incrementar la secreción de insulina, en respuesta a el aumento de la glucemia, no existe, obviamente la inyección de insulina, no proporcionará la variabilidad automática de respuesta a los cambios de las necesidades del cuerpo.

Se debe prestar especial atención a: 1) Distribución de los alimentos en el día, 2) Selección del tipo, dosis y frecuencia de administración y 3) Uniformidad en la actividad diaria.

J) Eventos de hiperglucemia que pueden suceder en la insulino terapia:

El efecto Somogyi: ocurre en el tratamiento con insulina, y consiste en una hiperglucemia de rebote, tras de la presencia de un evento de hipoglucemia; éste es habitualmente subdiagnosticado, ya que la causa más frecuente de hiperglucemia, es la falta de insulina (1,2,3,5).

El fenómeno del amanecer: consiste en la elevación de la glucemia entre 5 y 9 am, sin hipoglucemia, durante la noche, lo cual se demuestra por la toma horaria de glucosa. Se presenta en pacientes con DMID y con DMHID. Se ha pensado sea, una variante del ritmo circadiano.

K) Puntos prácticos en el uso de la insulina:

- Almacenamiento: La insulina regular mantiene su potencia por meses a temperatura ambiente. Las de acción intermedia y larga, son estables pero menos que el tipo regular, por tanto el paciente debería de tener una reserva a 4 grados C; por conveniencia la botella con insulina en uso, debe conservarse a temperatura ambiente. No debe ser congelada la insulina (3,4).

- Esterilización del equipo: Se aconseja el uso de jeringas de plástico con aguja estéril; misma que puede ser usada en 3 ocasiones, manejándola con cuidado. Con el uso de jeringas de vidrio y agujas, el mejor medio para esterilizar, es hirviendo éstas, o otro medio es colocándolas en un recipiente con alcohol isopropílico.

- Administración de la insulina: ciertos puntos son de mencionar: 1.- al cargar la jeringa, se debe inyectar primero aire, el mismo volumen que se vaya a extraer de insulina (para evitar el vacío), 2.- el sitio de administración por vía subcutánea, en cualquier parte del cuerpo, abdomen, miembros superiores, muslos,

glúteos, fiancos; se prefiere un sitio con abundante tejido celular subcutáneo y piel delgada. La insulina produce atrofia grasa. El sitio debe ser rotado, de manera que 3 cms, no reciban insulina más de 1 vez en 3 a 4 semanas. De esta manera, se obtiene una adecuada absorción, sin cicatrización y con conservación de la región anatómica. Se prefieren agujas del 26, de media pulgada de largo.3.- para la inyección, se debe cargar la jeringa; limpiar con una torunda con alcohol; tomar un pliegue de piel y tejido celular subcutáneo; se toma la jeringa como lápiz, con un ángulo de 20-30 grados, restándolo a la perpendicular; se empuja la jeringa suavemente; se expulsa la insulina gradualmente; se extrae la aguja; se limpia con la torunda con alcohol, la piel; si es de vidrio, se lava la jeringa con agua, se coloca la jeringa y aguja en alcohol.

L) Efecto del ejercicio en la dosis de insulina:

Durante un período de ajuste de insulina el paciente debe continuar tan activo como sus condiciones se lo permitan (6,7). Hay una diferencia significativa entre los requerimientos de insulina de una persona en reposo y una que se encuentra con actividad física. Esto se ve en los niños diabéticos en los campos de verano, en que a pesar de las dietas más liberales, ellos pueden ser controlados con dosis menores de insulina, siendo su actividad física mayor. Se postula que aumenta la absorción de la insulina.

M)Requerimientos de insulina durante la enfermedad aguda:

Durante una enfermedad aguda, especialmente si se acompaña de fiebre, en la mayoría de los casos el paciente tiene unos requerimientos muy altos de insulina, a comparación de lo usual, aunque la ingesta disminuye por la anorexia, náusea y vómito (3). La regla básica es " Nunca omitas la insulina o disminuyas la dosis, hasta que las pruebas hechas cada 4 hrs muestren a la orina libre de cetonas y de glucosa, o en niveles cercanos a esos". Para esos casos se dan las siguientes instrucciones:

- 1.- Continuar el patrón usual de insulina, sea regular,lenta, NPH o otro tipo modificado de insulina.
- 2.- La misma cantidad de unidades de insulina, que lo usual. Si la sobredosis parece ser una posibilidad real, reduce la dosis, no más de 25%.
- 3.- Prueba de orina en la tarde, a las 5 o 6 pm y a la hora de acostarse. Si está indicado aplicar insulina regular, con el siguientes esquema:

2% o más aplicar 10 U de insulina regular.

1-5% aplicar 6 U " "

0-25% no aplicar " "

La escala numérica debe ser ajustada a la edad del paciente, tipo de enfermedad y requerimientos de insulina usuales. El rango varía en niños menores de 5 años de 4-2-0, de 5 a 10 años 6-4-0, de 10 a 15

años 10-6-0, y de mayor edad 12-8-0. Un plan alternativo, es dar 20% de los requerimientos usuales, en los momentos indicados arriba.

N) Métodos de administración de insulina:

+ Inyección: los métodos que se han empleado para la administración de la insulina son: vía subcutánea, intramuscular, intravenosa y intraperitoneal. Otros han empleado la vía intranasal en spray (2,3,24).

+ Otras rutas: se ha empleado la vía oral, sin embargo el obstáculo es que se somete la insulina, a jugos digestivos, y la absorción es mínima, aún con el uso de cápsulas protectoras. Se ha empleado también la vía intranasal en spray, así como supositorios por vía rectal, sin embargo se han reportado que no son prácticos.

Se ha tendido a desarrollar métodos de administración de la insulina, diseñados para mantener los niveles de glucosa en valores normales, en forma constante, como por ejemplo con las dosis de insulina regular diarias en forma múltiple, variando la cantidad de insulina de acuerdo a las necesidades determinadas por el monitoreo frecuente de glucemia capilar. Otros medios que han alcanzado resultados similares son los listados abajo.

+ Transplante de páncreas: se llevó a cabo primero en animales. Para el año de 1960 fué realizado en humanos. En los últimos 15 años, se ha desarrollado en el Hospital de la Universidad de Minnesota, y casi por

completo en pacientes que recibieron trasplante renal por nefropatía diabética, ya que ellos fueron tratados con inmunosupresores. Por años se ha ganado experiencia, y se ha modificado y mejorado las técnicas, sitio y cantidad de páncreas transplantado.

+ Célula beta artificial: la tecnología actual ha permitido que se determine mediante éste aparato, la glucemia, (mediante un electrodo catalítico de platino o un sistema enzimático de glucosa oxidasa), mismo valor que alimenta a una computadora, la que estimula a una bomba, que libera la cantidad de insulina apropiada a las necesidades del momento, consta también de una fuente de energía. El aparato se ha utilizado en estudios a corto plazo, y continúa en fase de experimentación.

+ Bombas de insulina: el "Biostator Glucose Controller" y la célula beta artificial descrita arriba, representan sistemas de circuito cerrado, en los que la concentración de glucosa en plasma es determinada en forma constante y se está administrando una cantidad de insulina en forma continua (25). En la actualidad, ningún dispositivo se encuentra disponible para el tratamiento ambulatorio a largo plazo. Por tanto, se necesita de un sistema de circuito abierto usando una bomba en pacientes seleccionados (Infusor de insulina subcutánea continua IISC). El primer reporte fué publicado por Pickup en 1977 y 1978, que consiguieron normalizar el valor de la glucosa, así

como lactato y piruvato. Tamborlane demostró que el uso de estos sistemas normalizaban el metabolismo de los aminoácidos, lípidos y glucosa en pacientes con diabetes tipo I. También se ha demostrado la normalización de las hormonas contrarreguladores.

El infusor de insulina en su forma más simple consiste esencialmente en un reservorio (jeringa) que contiene una cantidad pequeña de insulina regular (alrededor de las necesidades para 24 a 48 hrs); una bomba pequeña; un selector de velocidad para infusión; una batería recargable; un pequeño catéter de plástico con una aguja, que lleva de la jeringa a el sitio de aplicación subcutánea. Usualmente la bomba se encuentra fijada a un cinturón. En la clínica Joslin los pacientes cambian diario la jeringa; el catéter, aguja, y sitio de inyección (usualmente el abdomen inferior), cada tercer día. Es conveniente tener 2 baterías, alternándolas diariamente, de manera que una se está recargando mientras que la otra está en uso, (estos detalles varían de clínica a clínica).

Todavía no hay aún mecanismos automáticos implantables, para la determinación de glucosa en sangre o líquido tisular en forma continua. Esto lo realiza el paciente, cuando requiere de conocer el valor de la glucoemia capilar, tras puncionar un dedo y utilizando una gota de sangre por la prueba de la glucosa oxidasa, como el visidex, "chemstrip bG" usando o no un reflexómetro como el glucómetro. Se les indica

determinen 2 a 4 veces al día la glucemia capilar. El tratamiento debe ser iniciado bajo condiciones controlados con o sin Biostatator, para determinar la insulina requerida en 24 hrs. El selector de infusión está ajustado para administrar, en forma automática cerca de la mitad de la dosis requerida en un día, aplicando el paciente el resto en forma periódica como se ha descrito. Se ajusta la infusión a tener glucemias con valores entre 100 a 150 mg/dl en ayunas o 2 a 3 hrs postprandial. Ha habido mejorías constantes, como la realización de ellas más pequeñas, más automáticas y programables en cuanto a la velocidad, o administración continua o en bolos.

Las indicaciones para el uso de bombas de insulina son: 1) amplias variaciones de glucemia, a pesar de regímenes óptimos de insulina y dieta, 2) mujer con diabetes durante el primer trimestre de embarazo, 3) incapacidad del paciente para comer en forma adecuada debido a su empleo o estilo de vida. Contraindicaciones son: historia de no haber llevado en forma adecuada la dieta, insulina y monitoreo en casa; inadecuado seguimiento médico por el paciente; incapacidad de reconocer episodios de hipoglucemia; complicaciones significativas de la diabetes como retinopatía proliferativa, enfermedad renal avanzada y neuropatía autónoma severa.

Las desventajas son infección en el sitio de inyección, problemas técnicos de las partes que integran la bomba, así como episodios de hipoglucemia.

¶) Control de la Diabetes y complicaciones:

Debido a los resultados obtenidos con el uso de bombas o múltiples dosis de insulina diario, se ha despertado gran interés, en la posibilidad de obtener una respuesta a la pregunta de, si al corregir el defecto metabólico, se previene o minimizan las complicaciones vasculares y neurológicas de la diabetes. Para tal efecto se está llevando un estudio que se denomina "Diabetes Control and Complications Trial" DCCT, el cual comenzó en marzo de 1982 por el NIADDK.

O) Biodisponibilidad de la insulina:

La insulina funciona por cualquier método que permita la absorción en la corriente sanguínea, sea vía: 1.- subcutánea, 2.- intramuscular, 3.- intravenosa, 4.- intraperitoneal.

Sin embargo ¿ qué proporción de la insulina inyectada llega a estar libre en la sangre?. Los estudios han dado resultados que sugieren varias influencias, incluyendo unión de la insulina a los anticuerpos en el plasma, cantidades excesivas de antagonistas de la insulina como la hormona del crecimiento y glucagon; anormalidades de los receptores de la insulina

incluyendo anticuerpos contra los receptores; y degradación por excesiva acción enzimática o secuestro de insulina en los sitios de inyección.

P) Ciertas complicaciones del tratamiento con insulina:

+ Tejido de cicatrización y lipodistrofia: el paciente debe variar el sitio de inyección de día a día; una buena regla es que un área de 3 cms reciba insulina una vez en 3 o 4 semanas (2,3). Si la insulina se inyecta diario en el mismo lugar, la piel y tejido subcutáneo puede engrosarse y cicatrizarse, con absorción de la insulina en dicha área a una velocidad más lenta. Otro efecto de la administración de la insulina es la lipodistrofia, que se presenta en dos formas: hipertrofia o atrofia, las cuales son menos comunes con la presencia de insulinas purificadas.

+ Anticuerpos contra la insulina: se ha documentado que prácticamente todos los pacientes que reciben insulina diario, en pocas o varias semanas desarrollan anticuerpos. A este respecto la insulina porcina, es menos inmunogénica que la bovina, posiblemente porque la primera es más similar a la humana. La insulina regular simple es menos inmunogénica que la NPH o la lenta. Finalmente las más purificadas producen menor cantidad de anticuerpos. Aún con lo mencionado, la insulina porcina altamente purificada posee algún grado de inmunogenicidad. Esto se lleva a cabo por el desarrollo de inmunoglobulinas, en forma particular de

la clase Ig E que media la alergia a la insulina y anticuerpos neutralizantes del tipo de la Ig G, que median la resistencia.

+ Alergia a la insulina: la insulina de las fuentes convencionales es para el cuerpo humano una proteína extraña, no es sorprendente que al iniciar el tratamiento con insulina, muchos pacientes desarrollen una respuesta alérgica tisular, que varía de un leve eritema, inflamación, prurito, induración y dolor en el sitio de inyección (1,2,3). Esto era más común antes de la aparición de insulina altamente purificada. La reacción alérgica aparece usualmente entre los 15 minutos a 2 horas después de la inyección, aunque en forma rara ocurre una respuesta retardada. Leves grados de ésta respuesta, no requieren tratamiento y el paciente puede manifestar que las manifestaciones suelen disminuir, mientras las inyecciones de insulina se continúan. El tratamiento sintomático, como compresas frías o antihistamínicos orales, por varios días ayudarán al paciente mientras dure el evento. Si la insulina bovina-porcina es la que se ha usado, la mejoría se esperará si se cambia a insulina porcina, o bien en otros casos a insulina bovina pura.

Menos comúnmente ocurren manifestaciones de alergia sistémica como urticaria y angioedema, y raramente choque anafiláctico. La desensibilización es el tratamiento indicado, y es mejor si se realiza con

insulina porcina; se debe realizar en el hospital, y en caso de una respuesta severa, se debe usar epinefrina 1/1000. Se debe llevar a cabo con administración subcutánea o intradérmica, con diluciones de menor a mayor concentración por ejemplo: 1/1000 de U, con inyecciones subsecuentes de 0.1 ml, con 1/500, 1/250, 1/100, 1/50, 1/25, 1/10, 1/5, 1/2, y 1 unidad.

Usando el procedimiento mencionado Galloway y Bressler, encontraron sólo 6 fallas en el tratamiento de 129 pacientes (5%). Si la desensibilización con insulina porcina falla, se debe intentar con insulina bovina, si esta falla y el paciente tiene DMID, se deben usar antihistamínicos y esteroides.

•Edema por insulina: por años, la aparición de edema, la ganancia de peso significativa, la visión borrosa, han sido observados en muchos pacientes diabéticos, cuando la hiperglucemia severa y glucosuria son controladas. Estos eventos clínicos son más notorios durante o después del tratamiento intensivo de pacientes con cetoacidosis o en pacientes en quienes el diagnóstico de diabetes ha sido hecho recientemente, pero ha tenido síntomas de diabetes por un tiempo. Son particularmente importantes después del tratamiento con insulina, pero se han encontrado también en mejoría rápida en pacientes con tratamiento a base de dieta y agentes hipoglucemiantes orales. El edema desaparece

espontáneamente, a menos que exista una causa renal o cardiaca de base. Ocasionalmente se indica el uso de diurético. En pacientes que se han recuperado de la cetoacidosis, el edema y otros signos han sido atribuidos a exceso de agua y cloruro de sodio, después de tratamiento con solución salina.

•Resistencia a la insulina: requieren grandes dosis de insulina para controlar la hiperglucemia. En forma arbitraria se considera cuando se requieren 200 U de insulina o más por un período de 2 o 3 días o más. Puede ser inmunológica cuando existe una excesiva cantidad de anticuerpos circulantes que se unen a grandes cantidades de la insulina inyectada lo que disminuye su actividad biológica. También puede ser de causa no inmunológica (29,30,31,32).

La mayoría de las personas desarrollan anticuerpos a algún nivel, después de que ellos han recibido inyecciones de insulina por varias semanas. La capacidad de unión a la insulina es menor de 10 unidades por litro, y en pacientes con resistencia el rango es entre 50 a 5000 U por litro; la actividad neutralizante de los anticuerpos, está asociada con las fracciones de la globulina, principalmente IgG, aunque Ig M y Ig D se han encontrado en algunos pacientes con resistencia a la insulina. La resistencia a la insulina de tipo inmunológico ha sido mucho menos común, con la introducción de insulinas altamente purificadas.

La resistencia de la insulina no inmunológica tiene una variedad de causas, como: a) unión de la insulina a proteínas (diferentes a la relación antígeno anticuerpo), b) falta de respuesta del tejido periférico, a pesar de un exceso de insulina en el plasma, debido a un decremento en el número y/o afinidad de receptores sobre la superficie de células blanco, especialmente en individuos obesos. Anticuerpos contra los receptores se han incriminado, c) presencia en el suero de incremento de cantidades de antagonistas de la insulina como el glucagon o hormona de crecimiento, d) cetoacidosis o coma diabético, representando una resistencia a la insulina transitoria, al menos cuando la insulina es administrada en forma subcutánea, e) otras condiciones incluyen diabetes lipoatrófica, cirrosis y hemocromatosis, infecciones, leucemia linfocítica crónica, y hiperfunción endócrina glandular (como de tiroides y de corteza adrenal).

El tipo de tratamiento incluye: a) el uso de insulina porcina purificada, que resulta en una disminución en los requerimientos de insulina, quizá debido a que la formación de anticuerpos es menor que con la insulina bovina. Otros serán más tolerantes a la insulina bovina. b) El tratamiento con prednisona o otro agente inmunosupresor, se inicia con altas dosis y se disminuye gradualmente. c) Insulina sulfatada, usada en alguna vez en Canadá desde 1964.

d) Tiempo durante el cual el control estricto de la diabetes es mantenido. Una impresión clínica, es que el tratamiento agresivo en un periodo de meses, satisface los requerimientos de insulina y corrige la resistencia a la insulina en cerca de un tercio de los pacientes. e) En pacientes obesos, la pérdida de peso, por reducción en la ingesta de calorías, resulta en un incremento en receptores celulares y reducción de los requerimientos de insulina. f) En ensayo de agentes hipoglucemiantes orales en lugar de insulina. El éxito depende de la capacidad de el páncreas del paciente para producir insulina endógena en cantidades adecuadas.

Q) Hipoglucemia debido a insulina (1,2,3,5):

+ Reacciones a la insulina: los episodios de hipoglucemia debidos a la insulina constituyen uno de los principales problemas en el tratamiento de la diabetes. Si el control de la glucemia estricto se realiza, es difícil evitar episodios de hipoglucemia, sin embargo es imperativo que los pacientes diabéticos eviten episodios frecuentes y severos. También es posible que la hipoglucemia inducida por la insulina, provoque hiperglucemia, debido a procesos homeostáticos efecto conocido como Somogyi.

+ Signos y síntomas: los síntomas comunes de la reacción a la insulina incluyen diaforesis, temblor, debilidad, polifagia, cefalea, visión borrosa, taquicardia, . Si el episodio es más severo, el

paciente puede llegar a perder la conciencia y también puede tener convulsiones. En los que reciben insulina regular, esas reacciones aparecen más comúnmente 3 o 4 horas después de una comida, antes de la cual la insulina ha sido aplicada. Usualmente estas reacciones ocurren 8 a 10 horas después de la aplicación de insulina lenta o NPH; y posterior a la insulina ultralenta o insulina protamina Zn en un lapso de 12 a 24 horas. La falta de alimentos, en particular de carbohidratos, favorece la hipoglucemia. Los síntomas de una reacción a la insulina pueden suceder al disminuir los niveles de glucemia en forma considerable, aunque la glucemia sea por arriba de lo normal.

+ Reacción a la insulina con pocas manifestaciones: la severidad de los síntomas no es directamente proporcional al grado de hipoglucemia. Los niveles de glucosa sanguínea pueden ser tan bajos como 40 mg/dl, sin síntomas reconocibles, en forma particular en niños. En la noche, el sueño fisiológico puede pasar a el estupor de la hipoglucemia, que en un paciente con umbral bajo a la epilepsia puede llevar a las convulsiones. Las reacciones ocurren sin anunciarse, especialmente en un paciente que ha sido tratado con insulina por 10 años o más. Sin esos síntomas, el paciente que no se atiende, puede desarrollar disminución de la función cerebral y

confusión, poca coordinación, conducta inusual como negativismo y beligerancia, y finalmente coma con o sin convulsiones.

Las posibilidades para ésta situación son: a) neuropatía en algunos pacientes, b) función cerebral comprometida por neuroglucopenia y confusión resultante, c) ciertos órganos terminales pueden en ocasiones perder algún grado de respuesta a las hormonas regulatorias, d) ausencia de respuesta simpática.

+ Curso y secuelas: si el episodio de hipoglucemia, es de corta duración, no hay daño permanente reconocido. Después de episodios repetidos de reacciones severas a la insulina, algún grado de deterioro mental, a lo largo de los años, no sería de sorprender. Sin embargo es difícil de determinar, dada la presencia de otros factores que influyen, como enfermedades coexistentes y el desarrollo de arteriosclerosis.

Durante el curso de ataques de hipoglucemia severa, puede ocurrir: 1) estupor persistente por varias horas, a pesar de la restauración de los niveles normales de glucemia. 2) El diagnóstico diferencial entre convulsiones debidas a hipoglucemia y debidas a epilepsia, puede ser en verdad difícil, el documentarla con determinación de glucemias es esencial. 3) Una dosis simple de insulina regular, raramente tiene consecuencias serias, aún cuando el paciente esté sólo.

+ Tratamiento: El tratamiento de la mayoría de reacciones a la insulina es simple, los síntomas usualmente desaparecen en pocos minutos después de la ingesta de 5 a 15 g de carbohidrato en la forma de azúcar, dulce, jugo de naranja, ginger-ale, refresco de cola, etc..., los cuales requieren poca digestión y son absorbidos rápidamente. En pacientes que no pueden deglutir, el administrar glucagon vía SC o IM (0.5 a 1 mg en niños y 1 mg en adultos), sirve para restaurar un estado cooperativo en que los carbohidratos pueden ser dados vía oral. En lugar de glucagón, la epinefrina 0.5 a 1 ml de 1:1000, puede ser dada por vía SC, pero es menos efectiva.

Si el paciente se encuentra inconsciente en el hospital, se debe inyectar 20 ml o más de solución al 50%, en adición a esto es conveniente administrar una infusión de glucosa al 5% en forma continua. Mac Cuish, Munro y Duncan, señalan, que si a pesar de la administración de glucosa en reacciones severas la inciencia continúa más allá de 30 minutos, a pesar de normoglucemia entre 90 a 180 mg/dl, se debe administrar un bolo de 100 mg de cortisona, para restaurar el edo. de conciencia, si continúa en 30 a 60 minutos será conveniente tratar el edema cerebral con grandes dosis de dexametasona y/o manitol intravenoso a 20% en 20 minutos.

+Prevención: las siguientes medidas son de ayuda en la prevención de reacciones de hipoglucemia debidas a insulina: a) uniformidad en la dieta, insulina y ejercicio de día a día, b) un cuidadoso ajuste del programa de insulina, de tal manera que el o los tipos de insulina y la dosis son individualizados en cada paciente, c) pequeña cantidad de alimento entre comidas y a la hora de acostarse, d) pruebas de la orina y pruebas de sangre con objeto de ajustar dosis de insulina, e) traer azúcar, dulces o otros carbohidratos absorbibles, f) disponibilidad de glucagon para pronta administración, g) educación, con objeto de que el paciente reconozca signos y síntomas de hipoglucemia, h) portar una identificación

+ Efectos producidos por grandes dosis de insulina: el uso del choque de insulina, en el tratamiento de la esquizofrenia, introducido por Sakel en 1928 y en voga por muchos años, proporcionó mucha oportunidad para el estudio de los cambios que se llevan a cabo en el cuerpo siguiendo a la administración de grandes dosis de insulina. La neuroglucopenia sostenida lleva a cambios cerebrales irreversibles, si la muerte no ocurre, los centros cerebrales, son dañados, lo que provoca virtualmente estado de descerebración, y el paciente se encuentra en coma. Himwich describe 5 fases de afección: 1)cortical, 2)subcorticodiencéfálica, 3) mesencefálica, 4)promielencefálica, 5)mielencefálica.

La última fase es la más peligrosa, y se reconoce por coma profundo y la predominancia de signos parasimpáticos.

+ Muertes debidas a hipoglucemia inducida por insulina: son raras, en la clínica Joslin, de 33330 muertes conocidas, solo 85 (0.26%), fueron causadas por hipoglucemia. Entre 2792 autopsias realizadas en el New England Deaconess Hospital, durante 1924-1980 en 19 casos (0.7%), la muerte fué debida a hipoglucemia.

II.- INFECCION Y DIABETES:

Antes del advenimiento de los antimicrobianos, la infección en los diabéticos era una causa importante de mortalidad. Así el Dr. Elliot Joslin, reportó que en la era preinsulínica de 1914 a 1922, la infección causó muerte en el 17.6% de los diabéticos muertos; en la era de la insulina, de 1937 a 1943, reportó que el porcentaje de muertes por infección era de 12.6%; para el intervalo de 1969 a 1979, solamente se reportó 1.5%. De una serie de 123 diabéticos muertos con infección las causas fueron bronconeumonía 58, neumonía lobar 1, septicemia 11, fiebre reumática 9, pielonefritis 8, peritonitis 4, endocarditis 3, meningitis 2, tuberculosis 2, gangrena gaseosa 1, otras causas 24. En otra serie llevada a cabo en Japón de 1968 a 1970, en 493 autopsias de pacientes diabéticos, se encontró que la causa era infección en 11.3%, de éstos se debía a neumonía el 4.2% , a tuberculosis el 1.8% y a otras causas en 5.3% (3,33)

A pesar de que ha disminuido el porcentaje de muertes debidas a infección, la experiencia clínica indica que la morbilidad debida a infección sigue siendo un gran problema.

A) Consideraciones generales:

Con un buen control de la diabetes, la resistencia a la infección, desde el punto de vista clínico, se juzga prácticamente normal. Por otro lado, si la

diabetes se encuentra mal controlada, en forma particular en la presencia de cetoacidosis, la resistencia del cuerpo disminuye debido en parte a una inadecuada función de los leucocitos. Aparte de la cetoacidosis, las complicaciones de la diabetes, como la neuropatía y las alteraciones vasculares, predisponen a infección y llevan a un curso crónico. De valor histórico, es el reporte de Priscilla White de 1960 (34), que reportó de una población de 478 pacientes, que habían vivido alrededor de 30 años o más con diabetes con aparición en la juventud; las lesiones vasculares se asociaron a una alta incidencia de infección, se encontró infección de piel en el 55%, infección urinaria en 28%, tuberculosis pulmonar en 6% y osteomielitis en 5%. Otros factores son:

- | | |
|-----------------------------|--------------------------|
| 1.- Deshidratación. | 1.- Factores humorales. |
| 2.- Malnutrición. | - defectos: |
| 3.- Función de leucocitos | . Gamaglobulina. |
| PMN inadecuada. | . Complemento. |
| 4.- Insuficiencia vascular. | . Formación de |
| 5.- Neuropatía. | 2.- Factores hormonales. |

B) Efecto en los niveles de la glucosa:

Por muchos años, no hubo evidencia, de que el nivel de la glucemia tuviera algún efecto directo en la infección. Sin embargo en el artículo publicado en 1978, por Nolan y asociados (35), se reportó que los granulocitos de los diabéticos ambulatorios, no hospitalizados, con glucemia en ayunas de 200 mg/dl o

mayor, tenían un defecto en la capacidad para fagocitar y matar estafilococos opsonizados. Los defectos fueron menores y la función de los granulocitos mejoró después de que se instaló un tratamiento intensivo, con reducción del nivel de glucosa en ayunas (los pacientes en este estudio estuvieron sin evidencia de infección y aparte de la diabetes, eran sanos). Rayfield y sus colegas revisaron la literatura y presentaron sus datos, en que los pacientes diabéticos eran más susceptibles a la infección que los controles no diabéticos; concluyeron que hay una correlación definitiva, entre la prevalencia de infección y el valor de glucosa plasmática. Ellos encontraron un decremento significativo en la actividad bactericida de los leucocitos con *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, en los que la actividad opsonica fué menor que en los sujetos control, concluyendo que un buen control de la glucosa sanguínea era un objetivo deseable.

Los efectos en la infección de la deshidratación y malnutrición, de los diabéticos no controlados, todavía no se conocen. Dubos reportó que el efecto bactericida del ácido láctico (36), normalmente producido por leucocitos en áreas de inflamación, es parcialmente reducido por los estafilococos en presencia de cuerpos cetónicos. La respuesta celular a la infección ha recibido atención considerable. En estudios hechos por Marble, White y Fernald, encontraron que la sangre

fresca defibrinada y heparinizada de los pacientes diabéticos, tenían el mismo poder fagocítico, bacteriostático y bactericida, con cepas seleccionadas de estreptococos, que la sangre de los controles normales (sin embargo en este estudio los pacientes no estaban desnutridos, acidóticos, deshidratados, factores que aislados o juntos juegan un papel importante).

B) Defecto en los mecanismos de defensa del huésped:

Se han hecho una serie de estudios, para identificar, el defecto en los mecanismos de defensa del huésped, en el paciente diabético. Las anomalías primarias, parecen existir en la función de los leucocitos polimorfonucleares (PMN), y son más prominentes en los pacientes mal controlados. Se han examinado 3 diferentes aspectos de la función de los PMN: quimiotaxis, fagocitosis y actividad bactericida.

Al analizar la función quimiotáctica con la técnica de Rebuck, Perillie et.al. estudió la respuesta de la inflamación en 16 diabéticos (10 en buen control y 6 con cetoacidosis diabética) y 14 en no diabéticos (10 normales y 4 con uremia y acidosis). Los resultados mostraron, que la respuesta temprana de (1 a 3 hrs), fué inadecuada en los diabéticos mal controlados, en comparación con hallazgos en el sujeto normal o el diabético bien controlado; un defecto similar se presentó en los 4 sujetos urémicos, sugiriendo que la

acidosis juega un papel, ya que la respuesta celular retornó a lo normal, cuando se corrigió la acidosis (37).

La pregunta, sin embargo, permanece vigente, ¿ los PMN de los diabéticos tienen un defecto quimiotáctico intrínseco ?. En 1970 Brayton et.al. reportó el efecto del alcohol y varias enfermedades, incluyendo el movimiento de los leucocitos, en el que hubo una disminución en la movilización, estadísticamente significativa, en las primeras 4 horas, en 23 pacientes diabéticos comparados con 52 sujetos normales (control), 5 de ellos que tenían cetoacidosis, mostraron una velocidad de movilización más lenta, que en los otros 18, pero la diferencia no fué significativa. Este defecto en la migración no fué visto en pacientes con uremia, cirrosis, coma (como en EVC o anestesia prolongada).

Later, Mowat y Baum (38), usando un método in vitro, midió la quimiotaxis en 31 pacientes diabéticos. Ellos encontraron el índice quimiotáctico en 31 pacientes, era significativamente menor, que en los 31 pacientes no diabéticos del grupo control. Los resultados no se relacionaron con el tratamiento (insulina o agentes orales), niveles de glucosa, insulina y nitrógeno ureico. Sin embargo, el defecto en la quimiotaxis de los leucocitos de diabéticos, fué

corregido por incubación de las células con insulina y glucosa. La cantidad de inmunoglobulina sobre la superficie de los leucocitos no modificó el defecto.

Por otro lado, Fikrig et.al.(39), no encontró defecto en la capacidad quimiotáctica de los PMNs de los diabéticos de tipo adulto y juvenil, en comparación con los controles. Los autores sugieren que las diferencias en la técnica explican sus resultados cuando se comparan con otros.

La causa y significancia clínica de los defectos en la quimiotaxis (reportado por algunos autores), en diabéticos, no ha sido determinada. La combinación de una inadecuada quimiotaxis y engrosamiento de la membrana basal vascular en los diabéticos, puede empeorar la resistencia del huésped.

La función fagocitaria de los PMN en los diabéticos, ha sido evaluada, Bybee y Rogers(40), compararon la actividad fagocítica de los PMNs obtenidos de 31 diabéticos controlados, con 7 pacientes diabéticos con cetoacidosis y 12 pacientes sanos; la actividad fagocítica de las células de los diabéticos no acidóticas y los controles no difirieron significativamente, pero estaba suprimida en pacientes diabéticos con cetoacidosis, y esto se normalizó cuando la cetoacidosis se corrigió. No hubo inhibidores de la fagocitosis en estas pruebas. Un defecto similar en la fagocitosis fué encontrado por Bagdade y colaboradores en la sangre de los pacientes diabéticos mal

controlados (que no se encontraban en cetoacidosis). En estudios más recientes de estos autores, la capacidad fagocítica y bactericida de los PMN, cuando se sometieron a el neumococo del tipo 25, fué estudiada, encontrándose un defecto reversible con tratamiento con insulina. Se piensa que la insulina es esencial para el metabolismo normal de la glucosa para proveer energía para la fagocitosis y aniquilar a los microorganismos.

C) Funciones inmunológicas mediadas por células:

La depresión de: la hipersensibilidad retardada, anormalidades en la transformación de los linfocitos, y la formación de granulomas ha sido reportada en la diabetes(41); estas fueron más cuando la diabetes estaba mal controlada. Recientemente, los estudios en ratones diabéticos en forma crónica, han definido de manera más adecuada los cambios en el sistema inmune mediado por células. Roth et.al.encontró que no era sensibilización primaria, sino la respuesta secundaria que envolvía a los linfocitos T o la actividad de los monocitos, la que era atenuada en forma importante. Un factor para esta eventualidad, fué la deficiencia de la insulina, ya que ocurrió, una mejoría significativa en la respuesta de hipersensibilidad tardía con el tratamiento de insulina. Sin embargo, los autores sugieren que la hiperglucemia y otros factores catabólicos, juegan también un papel. También parece existir, con pruebas de cutirreacciones, los pacientes diabéticos, tienen una disminución en la respuesta al

antígeno estafilocócico, en la transformación de linfocitos (lo mismo sucede con el antígeno de Candida).

Katz et. al. examinó en pacientes diabéticos, la actividad fagocítica de los monocitos, que juegan un papel importante en la defensa en contra de hongos y bacterias, y en la modulación de la respuesta inmune. Ellos encontraron una reducción significativa en el número de células fagocíticas, cuando se compararon con los controles, aunque el número fagocitado por células fue similar. La capacidad fagocítica de los monocitos de los diabéticos, no se alteró por la adición de insulina o glucosa. Esos resultados coinciden con los de Hill et. al.

D) Influencia en los Sistemas Endócrinos:

La alteración en presencia de diabetes, en otras glándulas diferentes del páncreas, y el papel de otras hormonas aparte de la insulina en la resistencia del huésped, en la infección es extremadamente importante pero permanece poco estudiada. El efecto anti-inflamatorio de los esteroides de la glándula suprarrenal, se atribuye a permeabilidad disminuida de la microvasculatura, disminución de la respuesta de anticuerpos, y una función alterada del sistema fagocítico mononuclear. El papel preciso de las hormonas tiroideas, no está determinado totalmente.

Kass, resumió perspectivas en estas áreas y concluyó que es difícil de determinar ya sea que la expresión clínica de infección en diabetes, representa una resistencia a la invasión inadecuada o a trastornos en la respuesta fisiológica del huésped (42), incrementándose la velocidad de multiplicación bacteriana una vez la invasión ha ocurrido.

E) Insuficiencia Vascular:

La circulación inadecuada juega una papel importante en las infecciones de los pies. En series de autopsias, en personas de más de 40 años, realizada entre 1911 y 1955, Bell, en una artículo clásico (43), reportó que la infección fué un factor importante en el desarrollo de gangrena arterioesclerótica, en 1675 diabéticos, y sólomente de significancia menor en su desarrollo, en cerca de 50000 no diabéticos. La gangrena fué 53 veces más frecuente en hombres diabéticos que en no diabéticos, y 71 veces más frecuente en mujeres diabéticas que en no diabéticas. La respuesta normal a la infección, es aumentar la circulación local. La respuesta en la presencia de insuficiencia vascular es trombosis y necrosis. Se ha sugerido la correlación entre enfermedad vascular diabética y infecciones del tracto urinario .

F) Neuropatía:

El papel de la neuropatía diabética, está asociado aparentemente, a un déficit sensitivo local, que lleva a traumatismos, que son evitados por respuestas reflejas, y a un tratamiento tardío una vez el trauma ha ocurrido (3).

G) Infección en la patogénesis de la diabetes:

La pregunta del papel de la infección en la patogénesis de la diabetes, puede ser abordado actualmente con más confianza, que en el pasado. Especialmente en la diabetes tipo I, se ha sugerido, aunque no se ha provado, la infección por virus. Desde la sugerencia de Harris, hace más de 80 años, de que un virus podía ser una de las causas de la diabetes en el hombre, se han mostrado muchos casos, de una relación entre la aparición de una infección viral y el desarrollo subsecuente de la diabetes. El virus que se ha relacionado más frecuentemente es el de la parotiditis. En verdad, hace muchos años Gundersen, comentó una incidencia aumentada de diabetes durante los años que continuaban a una epidemia de parotiditis en Noruega. Se cree que ciertos virus, pueden afectar las células beta, y causar insulinitis, resultando en daño celular y en forma subsecuente en diabetes. Además, se cree que ciertos tipos de HLA, hacen al huésped más susceptible al daño viral.

Algunas de las infecciones que se ven en los diabéticos se enumeraran:

- Infecciones del tracto urinario: es el sitio de infección más común en diabéticos. En los diabéticos se encuentra en autopsia, 5 veces más frecuencia de pielonefritis, que en los no diabéticos. La bacteriuria se encuentra, 2 ó 4 veces con mayor frecuencia en mujeres diabéticas, que en el grupo control. Predisponen a éstas, los cambios en los mecanismos de defensa, la neuropatía autonómica de la vejiga urinaria, los cambios en la microvasculatura de los riñones. Algunas de las infecciones que ocurren en el diabético, son la pielonefritis enfisematosa, cistitis enfisematosa, necrosis papilar, absceso perinefrítico. Las infecciones por hongos pueden ser por Candida y por Torulopsis glabrata.

- Tuberculosis: en Filadelfia, en 1946, la incidencia de tuberculosis pulmonar, detectada por Rx en 3106 diabéticos fué de 8.4%, comparado con 4.3% en 71767 trabajadores sanos. La proporción de enfermedad activa fué mayor en diabéticos que en no diabéticos. La diabetes predispone a reactivación de una Tuberculosis ya tratada.

- Neumonía bacteriana: es frecuente en pacientes diabéticos, se incluyen como germen causales, estafilococo, y bacilos gram negativos. Los neumococos ocupan el 14% de las causas de neumonías en pacientes diabéticos.

- Otras infecciones cuyo diagnóstico es importante en el paciente diabético son: la colecistitis enfisematosa, la otitis externa maligna, la mucormicosis rinocerebral, las infecciones de tejidos blandos y piel, las infecciones óseas.

H) Tratamiento de las infecciones en la diabetes:

En los diabéticos, se debe aplicar el tratamiento médico y quirúrgico que requiera el paciente, lo más pronto posible, y la evolución debe ser seguida en forma estrecha (3).

Los requerimientos en cada caso, se pueden aprender sólo en forma empírica, y son necesarias dosis de insulina regular suplementarias, para conservar la diabetes bajo un control razonable y prevenir la persistencia de la cetonuria. No se considera adecuada la euglucemia y aglucosuria, porque con la aparición de la mejoría, se inicia un abatimiento de los requerimientos de insulina, a un nivel cercano a los que se necesitaban antes de la infección. Los requerimientos de insulina, son un índice pronóstico sensible. Cuando se requieren dosis suplementarias de insulina regular, deben ser administradas a intervalos de 4 hrs, en fracciones como 10-20%, de los requerimientos de insulina diarios. Cuando hay considerable glucosuria, pero no hay cetonuria significativa, el suplemento de insulina regular, debe ser de 20% de los requerimientos diarios. Si existe de moderada a marcada cetonuria, en presencia

de hiperglucemia y glucosuria, esta dosis debería ser duplicada, y dependiendo de los resultados subsecuentes inclusive aumentada si es necesario.

En un paciente que no había tenido insulina, el mismo programa se puede seguir, comenzando con dosis apropiadas de insulina regular y intermedia (lenta o NPH).

JUSTIFICACION:

Comparar dos esquemas de insulino-terapia en pacientes diabéticos infectados, con insulina bovina regular, con objeto de encontrar el más eficaz entre los dos, dados los múltiples esquemas presentes en la actualidad.

OBJETIVOS:

Comparar dos esquemas de insulino-terapia ("esquema acortado y alargado"), en pacientes diabéticos con infección a algún nivel del cuerpo humano, detectada por clínica y por cultivo positivo, en relación a el control de la glucemia al primer y quinto día de tratamiento.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En situaciones de descontrol de la glucemia, en pacientes diabéticos infectados, es necesaria la instalación de un esquema con insulina; el problema a resolver es: ¿Hay alguna diferencia, en cuanto al control de la glucemia, entre los dos esquemas, (el acortado y el alargado), al primer y quinto día de tratamiento?.

HIPOTESIS:

Hipótesis nula: No existe diferencia significativa entre el esquema acortado y el alargado, con insulina regular bovina, en el tratamiento de pacientes diabéticos infectados, en relación al control de la glucemia, al primer y quinto día. Teniendo una eficacia similar ambos.

Hipótesis alterna: Si existe diferencia significativa entre el esquema acortado y el alargado, con insulina regular bovina, en el tratamiento de pacientes diabéticos infectados, en relación al control de la glucemia, al primer y quinto día. Siendo más eficaz el acortado.

POBLACION OBJETIVO (UNIVERSO DE TRABAJO):

La población objetivo, son los pacientes portadores de Diabetes Mellitus, con datos de infección (por clínica y laboratorio), que ingresaron al Hospital Central Norte de Concentración Nacional, al Servicio de Medicina Interna. La unidad es el individuo con Diabetes Mellitus e infección. Se llevó a cabo el estudio desde el primero de febrero de 1989, al 10 de enero de 1990, debiendo cumplir con los siguientes requisitos:

A) Criterios de Inclusión: ser portadores de Diabetes Mellitus no Insulino Dependiente con hiperglucemia de ingreso de 200 a 600 mg/dl, con datos de infección sospechada por clínica y corroborada por cultivo; de cualquier sexo, con edades comprendidas entre 35 años o más, que ingresaron al S. de Medicina Interna del HCNCM.

B) Criterios de Exclusión: presencia de alguna enfermedad o tratamiento con medicamentos (a excepción de los usados para la Diabetes Mellitus con efecto hipoglucemiante), que alteren el metabolismo de la glucosa, con hepatopatía de cualquier origen, insuficiencia renal crónica con depuración de creatinina menor de 30 ml/min, ingesta de esteroides.

C) Criterios de Eliminación: que durante el tratamiento desarrollen, una complicación metabólica como coma hiperosmolar, coma cetoacidótico, fallecimiento, persistencia de cultivo positivo a los 5 días.

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LOS DOS GRUPOS:

Características del grupo de "esquema corto": Debe cumplir con los criterios de inclusión, exclusión, ser escogido al azar, bajo los criterios de eliminación. Con tratamiento de esquema de insulina regular bovina, cada 4 hrs vía subcutánea (SC), en base a la glucemia capilar (obtenida con tira reactiva), con aplicación de 8 Unidades (U), si está entre 175 y 240 mg/dl, y de 10U si es mayor de 240 mg/dl.

Características del grupo de "esquema alargado": Debe cumplir con los criterios de inclusión, exclusión, ser escogido al azar, bajo los criterios de eliminación. Con tratamiento de esquema de insulina regular bovina, cada 8 hrs o preprandial (3 veces al día), vía SC, con aplicación de 8 U si está entre 175 y 240 mg/dl, y de 10 U si es mayor de 240 mg/dl.

PROCEDIMIENTOS PARA OBTENER LA MUESTRA:

Se aplican los criterios de inclusión y exclusión, ya anotados, se procede a asignar al paciente a uno de los grupos, por distribución al azar, usando una tabla de números aleatorios. Se toma glucemia al ingreso y a las 5:00 hrs am, en ayunas, durante los 5 días que dura el estudio. Sale del estudio, aquel paciente que entra dentro de los criterios de eliminación. Los datos de cada paciente se captaron en un instrumento estadístico.

VARIABLES:

I.- PRIMARIAS:

Glucemia. Tipo : dependiente (cuantitativa continua)

Definición : glucosa en sangre.

Esc. Med. : de relación.

Unid. Med. : mg/dl.

Forma Med. : bioquímica.

Insulina. Tipo : independiente (cuantitativa continua)

Definición : medicamento.

Esc. Med. : de relación.

Unid. Med. : unidades internacionales.

Forma Med. : jeringa-unidades (dosis).

Cultivo o Tipo : dependiente (cualitativa nominal).

otro Definición : medio microbiológico u otro.

Esc. Med. : nominal.

Unid. Med. : positivo o negativo.

Forma Med. : imagen, bioquímica o inmunológica.

Antimi- Tipo : independiente, cuantitativa continua

crobia- Definición : medicamento.

no. Esc. Med. : de relación.

Unid. Med. : mg., o unidades internacionales.

Forma Med. : dosis.

II.- AUXILIARES:

Sexo. Tipo : independiente (cualitativa nominal)

Definición : diferencia física entre un hombre y -
na mujer.

Esc. Med. : nominal.

Unid. Med. : masculino o femenino.

Forma Med. : observación.

Tiempo. Tipo : independiente, cuantitativa continua

Definición : duración de los fenómenos.

Esc. Med. : de relación.

Unid. Med. : días, horas.

Forma Med. : reloj.

DISEÑO ESTADÍSTICO:

Se aplica la prueba de análisis de varianza, a los resultados de las glucemias obtenidos, al día 0,1 y 5 de tratamiento. Se toma como valor una p menor de 0.05 para establecer significancia estadística. Se emplea esta prueba, debido a que los grupos que se comparan son: dos, independientes, con características similares, se empleó un

método aleatorio, con valores paramétricos, con varibale continua, siendo el tamaño de la muestra para cada grupo de 20.

RECURSOS Y AMBITO GEOGRAFICO:

Recursos humanos: personal médico, de enfermería y de laboratorio.

Recursos materiales: medicamentos como antibióticos, insulina regular bovina (Laboratorio Lilly), jeringas, tiras reactivas para glucoemia capilar, lancetas, reactivos de laboratorio.

Recursos económicos proporcionados por el Hospital Central Norte de Concentración Nacional, Petróleos Mexicanos, ubicado en el Distrito Federal, México. (El financiamiento fué interno).

El límite en tiempo de la investigación fué del 10 de febrero de 1989, al 10 de enero de 1990.

CROMOGRAMA DEL PROYECTO:

- 1.- Recopilación de datos: 10 febrero-10 marzo .
- 2.- Obtención de la muestra: 10 marzo-15 diciembre.
- 3.- Resultados: 16 diciembre-10 enero.
- 4.- Análisis, conclusiones y escritura de la tesis 2 enero -10 enero .

PRUEBA DE CAMPO: Se llevó a cabo en febrero, por haber sido aplicable, se continuó con lo programado.

CONSIDERACIONES ETICAS APLICABLES AL ESTUDIO:

En base a la Ley General de Salud, en materia de investigación, se considera, que este estudio esta dentro de la categoría II:

"II.- Investigaciones con riesgo mínimo: en donde se emplean procedimientos comunes, con exámenes físicos, de diagnóstico con investigaciones con medicamentos aprobados para la venta y uso común, en la cual se emplean indicaciones, dosis y vías de administración ya establecidas".

Se solicitó la autorización a los pacientes, para entrar a este estudio.

CONSIDERACIONES DE LAS NORMAS E INSTRUCTIVOS INSTITUCIONALES EN MATERIA DE INVESTIGACION CIENTIFICA:

El presente estudio, fué sometido a las consideraciones de los responsables, en materia de Investigación del Servicio de Medicina Interna, del HCNCM, para posteriormente ser aceptado por el Servicio de Enseñanza de el mismo Hospital.

DIFUSION QUE SE DA A LOS RESULTADOS DEL ESTUDIO:

Ha sido ya expuesto en el XII Congreso de Medicina Interna de México, celebrado en noviembre de 1969, en la Ciudad de Puebla, México. Será expuesto a nivel institucional posteriormente.

RESULTADOS:

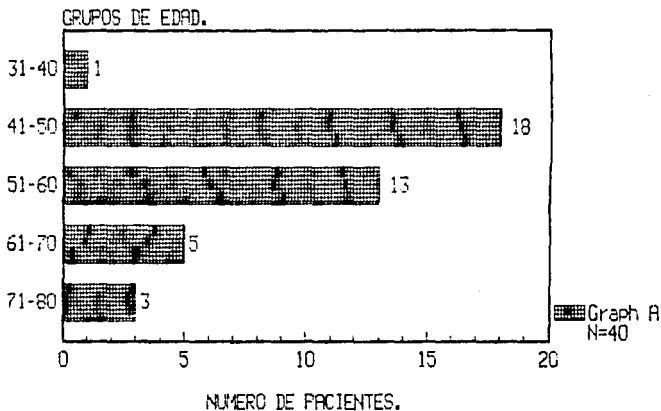
El estudio incluyó a 40 pacientes, divididos al azar en 20 pacientes para el "esquema acortado" y los otros 20 pacientes para el "esquema alargado". La edad varió entre 40 a 80 años (gráfica 2). La distribución por sexo (gráfica 3), fué de 22 mujeres (55%), y de 18 hombres (45%).

Las causas de infección (gráfica 4) fueron: 1.- Infección de vías urinarias, 20 pacientes (50%). 2.- Infección de vías respiratorias superiores, 9 pacientes (22.5%). 3.- Infección de vías respiratorias bajas, 7 pacientes (17.5%). 4.- Escaras, 2 pacientes (5%). 5.- Gastroenteritis infecciosa, 2 pacientes (5%).

Se compararon las glucemias (gráfica 5), al ingreso y en ayunas a las 5 hrs am, del día 1 y 5 obteniendo los siguientes resultados:

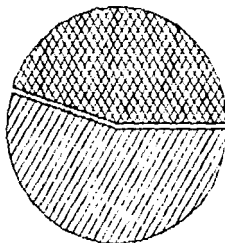
| DIA DE INGRESO: | ACORTADO | ALARGADO |
|-----------------|----------------------------------|----------|
| PROMEDIO : | 368.05 | 375.1 |
| MEDIANA : | 381.0 | 389.5 |
| DESV. STANDARD: | 119.4 | 108.2 |
| | p mayor de 0.05 (p=0.846) | |
| | no hay diferencia significativa. | |
| DIA 1 : | ACORTADO | ALARGADO |
| PROMEDIO : | 206.6 | 309.05 |
| MEDIANA : | 206.0 | 311.0 |
| DESV. STANDARD: | 68.4 | 118.4 |

GRAFICA 2. - DISTRIBUCION POR EDADES, EN-
PACIENTES DIABETICOS INFECTADOS, CON -
TRATAMIENTO CON INSULINA BOVINA REGULAR.



GRAFICA 3. - DISTRIBUCION POR SEXO, EN -
PACIENTES DIABETICOS INFECTADOS, CON -
TRATAMIENTO CON INSULINA BOVINA REGULAR.

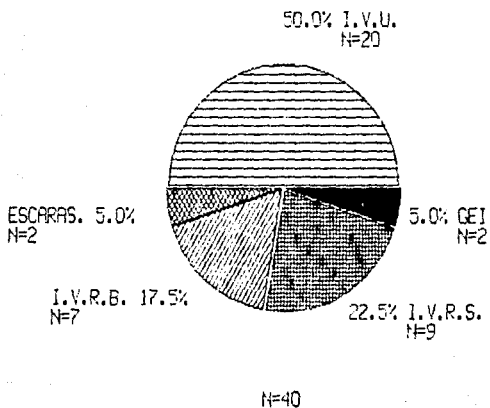
45.0% MASCULINO
N=18



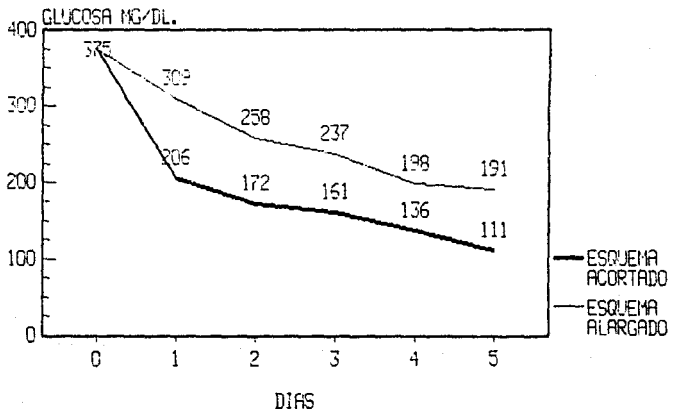
FEMENINO 55.0%
N=22

N= 40.

GRAFICA 4.- CAUSAS DE INFECCION, EN PA-
CIENTES DIABETICOS INFECTADOS, EN TRA-
TAMIENTO CON INSULINA BOVINA REGULAR.



GRAFICA 5. - SE COMPARAN DOS ESQUEMAS DE INSULINA REGULAR, BOVINA, EN 40 PACIENTES DIABETICOS INFECTADOS.



p menor de 0.05 (p=0.002)

si hay diferencia significativa.

| | | | |
|-----------------|---|----------|----------|
| DIA 5 | : | ACORTADO | ALARGADO |
| PROMEDIO | : | 111.05 | 191.7 |
| MEDIANA | : | 111.0 | 191.0 |
| DESV. STANDARD: | | 23.98 | 60.49 |

p menor de 0.05 (p=0.000)

si hay diferencia significativa.

Se presentaron dos complicaciones en el grupo de esquema "acortado", que consistieron en 2 eventos de hipoglucemia en diferentes pacientes.

CONCLUSIONES:

En las condiciones de este estudio, se concluye:

- 1.- Los dos grupos (del esquema "acortado y alargado"), en cuanto al nivel de glucemia, eran similares, (no habiendo diferencia significativa en cuanto a éstas).
- 2.- Al día 1 y 5, se demuestra la mayor eficacia, del "esquema acortado", demostrando la hipótesis alterna planteada en este estudio (existiendo diferencia significativa entre los dos grupos).

En el grupo con esquema de insulina acortado, existieron dos episodios de hipoglucemia.

DISCUSION:

Como ha sido comentado ya ampliamente en los antecedentes, los esquemas que se emplean en el tratamiento de la Diabetes Mellitus con hiperglucemia, son muy variados. Entre ellos se encuentra el uso de insulina regular con diferentes horarios y vías de administración.

En este protocolo, se concluyó, que el esquema cada 4 hrs (acortado), es más eficaz, que el esquema cada 8 hrs (alargado), en pacientes diabéticos con hiperglucemia y presencia de infección a algún nivel del cuerpo humano, (controlándose ésta última, antes o, a los 5 días de tratamiento).

Sin embargo, dado que la Diabetes Mellitus con hiperglucemia, constituye una de las primeras causas de morbi-mortalidad de los Servicios de Medicina Interna, deberán seguirse investigando otros esquemas de tratamiento, como la asociación de:

- 1.- Insulina intermedia y regular.
- 2.- Insulina regular y hipoglucemiante oral.
- 3.- El tratamiento previo al ingreso y requerimientos de insulina regular.

Lo anterior con el objeto de emplear el esquema de tratamiento, con hipoglucemiantes y/o insulina, más eficaz en beneficio de la salud de nuestros pacientes y para disminuir el número de días de estancia hospitalaria.

**ESTUDIO COMPARATIVO CON DOS ESQUEMAS DE INSULINA REGULAR, BOVINA,
EN PACIENTES DIABETICOS INFECTADOS.**

AUTOR: Rogelio Jerónimo Sánchez Ruiz.

HOSPITAL CENTRAL NORTE DE CONCENTRACION NACIONAL.

INTRODUCCION: Es de todos conocido, que el tratamiento con insulina, es muy variado; por ejemplo: en cuanto al origen de ésta, puede ser bovina, porcina, o insulina humana obtenida por ---- técnicas de recombinación genética; en cuanto al tiempo de duración de ésta, puede ser rápida, intermedia y lenta; las vías de administración que se han empleado, son la intravenosa, intra--- muscular, subcutánea, intranasal; en cuanto a las dosis (unida--- des), que se emplean son muy variadas; por otro lado puede aplicarse en forma continua (por medio de bombas de infusión), o a - intervalos determinados de tiempo. Lo anterior, aunado a que los pacientes con Diabetes Mellitus e hiperglucemia, son de las --- primeras causas de morbilidad en los Servicios de Medicina In--- terna, nos llevó a la realización del presente estudio.

OBJETIVO: Comparar dos esquemas de insulina rápida (esquema a--- cortado y alargado), en pacientes diabéticos con datos de infec--- ción, en relación a la eficacia en la disminución de la glucemia.

MATERIAL Y METODO: el estudio se llevó a cabo del 10 de enero - al 30 de noviembre de 1989, en pacientes que ingresaron al S. de Medicina Interna del HCMCN de PEMEX. Siendo 40 pacientes, 22 mu--- jeres y 18 hombres, con edades entre 40 a 80 años, conocidos co--- mo portadores de Diabetes Mellitus No Insulino Dependiente, con glucemia de ingreso entre 200 a 600 mg/dl, con datos de infec---

ción manifestada clínicamente y por laboratorio, antes de iniciar el tratamiento antimicrobiano; al 5to día, con datos de desaparición de la infección (por clínica y laboratorio). Con depuración de creatinina mayor de 30 ml/min, sin evidencia de insuficiencia hepática. Los pacientes se distribuyeron al azar entre 2 grupos de tratamiento: 1) Alargado: con determinación de glucemia capilar con tira reactiva, cada 8 hrs o preprandial, -- aplicándose insulina regular bovina, vía subcutánea, 250 o más - 10 U, 175 a menor de 250 8U. 2) Acortado, con glucemia capilar - con tira reactiva cada 4 hrs, aplicando insulina regular bovina - vía subcutánea, 250 o más 10U, 175 a menos de 250 8U.

Se tomó glucemia al ingreso del paciente y diario por 5 días en ayunas. Se aplicó la pba. estadística de análisis de varianza a los resultados obtenidos. Para establecer diferencia significativa se empleó una p menor de 0.05.

RESULTADOS: Día 0: grupo 1 $\bar{x}=375.1$, $s=108.24$; grupo 2: $\bar{x}=368$, $s=119.4$, con $p=0.84$. Día 1: grupo 1 $\bar{x}=309.5$, $s=116.4$; grupo 2 -- $\bar{x}=206.6$, $s=68.4$ con p menor de 0.05. Día 5: grupo 1 $\bar{x}=191.7$, $s=60.49$; grupo 2 $\bar{x}=111.05$, $s=23.98$, p menor de 0.05.

CONCLUSIONES: Los 2 grupos al día 0 eran similares. Al día 1 y 5 - hay diferencia significativa entre los dos grupos, concluyendo, - que el esquema acortado disminuye la glucemia de manera más eficiente, que el esquema alargado, al primer y quinto día de tratamiento, bajo las condiciones de este estudio.

BIBLIOGRAFIA:

A) LIBROS:

1 .- Foster, D.W.: Diabetes Sacarina, en Harrison: Principios de Medicina Interna, 11a edición, Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Wilson, Martin, Fauci. Ed. Nueva Editorial Interamericana, 1989, V-II, Ch.327, pág. 2167-2188.

2 .- Unger R.H., Foster D.W.: Diabetes Mellitus, en Williams' Textbook of Endocrinology, 7a. edición, J.D.Wilson, D.W.Foster. Philadelphia, Saunders. 1985, Ch. 26, pág. 1018-1080.

3 .- Marble A.: Insulin in the Treatment of Diabetes, Ramachandiran C.: Infection and Diabetes; en Joslin's Diabetes Mellitus; 12a edición; Marble, Knall, Bradley, Christlieb, Solfdner; Ed. LEA & Febiger Philadelphia, 1985, Chs. 19, 36, pág. 380-405, 737-747.

4 .- Lab. Lilly.: Treatment with Insulin Preparations; en: Diabetes Mellitus, methods of Dietetic management and the use of Insulin Preparations; 4a edición, Lilly Research Laboratories; 1967, Ch.3, pág. 45-63.

5 .- Karam J.H.: Diabetes Sacarina, hipoglucemia y trastornos de las lipoproteínas; en Diagnóstico Clínico y Tratamiento; 22a edición; Krupp, Chatton; Manual Moderno, 1987, Ch. 19, pág. 760-798.

6 .- Sperling M.A.: en Physician's Guide to Insulin-dependent (Type I) Diabetes. Diagnosis and Treatment; 1a edición; Sperling M.A. y col.; Ed. American Diabetes Association, 1983, 141 págs.

7 .- Rifkin H.; en Physician's Guide to Non Insulin dependent (Type II) Diabetes. Diagnosis and Treatment. 2a. edición; Rifkin H. y col.; Ed. American Diabetes Association, 1988, 100 págs.

B) REVISTAS:

8 .- Goetz F.C.: Diabetes Mellitus 1947-1987; Postgraduate Medicine, 1987, vol.81, No. 6, 133-138.

9 .- NDDG: Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance; Diabetes, 1979, vol. 28, 1039-1057.

- 10 .- Clinton W.Y.: Rationale for Glycemic Control; American Journal of Medicine, 1985, vol. 79,suppl 3B, 8-11.
- 11 .- Chavarria C.B.: Tratamiento de la Diabetes Mellitus; Gaceta Médica de México, 1986, vol. 122,279-282.
- 12 .- Omar M.A, Christopher L., Motala A.A., Jialal I.,Seedat M.A.:Management of diabetes mellitus; SAMJ, vol 71, 1987, 580-585.
- 13 .- Mc Millan D.E.; Exercise and Diabetic Microangiopathy; Diabetes, vol. 28, suppl 1, 1979, 103-106.
- 14 .- Udaya M.K.; Nutritional therapy in diabetes-rationale and recommendations; Postgraduate Medicine, vol. 79, No. 8, 1986, 145-156.
- 15 .- Nelson R.L.- Non-insulin dependent diabetes mellitus. Postgraduate Medicine, vol. 81,No. 6,1987,177-186.
- 16 .- Larkins R.G.; The use of oral hypoglycaemic agents in the treatment of diabetes mellitus. The Medical Journal of Australia, vol. 146, 1987, 477-480.
- 17 .- Kolterman O.G., Gray R.S., Shapiro G., Scarlett J.A., Griffin J. and Olefsky J.M.;The Acute and Chronic Effects of Sulfonylurea Therapy in Type II Diabetic Subjects.Diabetes, vol. 33, 1984, 346-354.
- 18 .- Skillman T.G., Feldman J.M.; The Pharmacology of Sulfonylureas; The American Journal of Medicine, vol. 70, 1981, 361-372.
- 19 .- Kolterman O.G.; Longitudinal Evaluation of the Effects of Sulfonylurea Therapy in Subjects with Type II Diabetes Mellitus. The American Journal of Medicine, vol. 79,1985, suppl 3B, 23-33.
- 20 .- Skyler J.S.; Insulin dependent diabetes mellitus.Flexibility in contemporary management. Postgraduate Medicine, vol. 81, No. 6, 1987, 163-174.
- 21 .- Colman P.G., Eisenbarth G.S.; Immunotherapy in type I diabetes. Postgraduate Medicine, 1987, vol. 81, No.6, 146-155.

- 22 .- Bhaskar R., Chou M.C., Field J.B.; Time-Action Characteristics of Regular and NPH Insulin in Insulin-Treated Diabetics. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 1980, vol. 50, No. 3, 475-480.
- 23 .- Skyler J.S., Skyler D.L., Seigler D.E., O'Sullivan M.J.; Algorithms for Adjustment of Insulin Dosage by Patients Who Monitor Blood Glucose. *Diabetes Care*, 1981, vol. 4, No.2, 311-318.
- 24 .- El-ETR M., Slama G., Desplanque N.; Preprandial intranasal insulin as adjuvant therapy in type II Diabetics. *The Lancet*, 1987, 1085-1086.
- 25 .- Bending J.J., Pickup J.C., Keen H.; Frequency of Diabetic Ketoacidosis and Hypoglycemic Coma during Treatment with Continuous Subcutaneous Insulin Infusion. *The American Journal of Medicine*, 1985, vol. 79, 685-691.
- 26 .- Foster D.W., McGarry D.M.; The Metabolic Derangements and Treatment of Diabetic Ketoacidosis. *The New England Journal of Medicine*, 1983, Vol.309, No. 3, 159-168.
- 27 .- Fisher J.N., Mostafa N.S., Kitabchi A.E.; Diabetic, Ketoacidosis: Low-dose insulin therapy by various routes. *The New England Journal of Medicine*. 1977, vol.297, No. 5, 238-241.
- 28 .- Arieff A.I.; Caroli H.J.; Nonketotic hyperosmolar coma with hyperglycemia: Clinical features, pathophysiology, renal function, acid-base balance, plasma-cerebrospinal fluid equilibria and the effects of therapy in 37 cases. *Medicine*, 1972, vol. 51, No. 2, 73-94.
- 29 .- Drobny E.C., Abramson E.C., Baumann G.; Insulin Receptors in Acute Infection: A Study of Factors Conferring Insulin Resistance. *Journal of Endocrinology and Metabolism*. 1984, Vol. 58, No.4, 710-716.
- 30 .- Olefsky J.M.; Pathogenesis of Insulin Resistance and Hyperglycemia in Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus. *The American Journal of Medicine*, 1985, vol. 79, suppl 3B, 1-7.
- 31 .- Olefsky J.M., Ciaraldi T.P., Kolterman O.G.; Mechanisms of Insulin Resistance in Non Insulin Dependent (Type II) Diabetes. *The American Journal of Medicine*, 1985, vol. 79, suppl 3B, 12-22.

ESTA TESIS NO DEBE
SALIR DE LA BIBLIOTECA

32 .- Wheat L.J.; Infection and Diabetes Mellitus. Diabetes Care. 1980, vol. 3, No. 1, 187-197.

33 .- Hirata, Y, Mihara T; Principal causes of death among diabetic patients in Japan from 1968 to 1970. Excerpta Medica, 1976, 91-97.

34 .- White P; Childhood diabetes. Its course, and influence on the second and third generations. Banting Memorial Lecture, Diabetes, 1960, vol. 9, : 345.

35 .- Nolan C.M., Beaty H.B., Bagdade J.D.; Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes, 1978, vol. 27, : 889.

36 .- Dubos R.J.; Effect of Ketone bodies and other metabolites on the survival and multiplication of staphylococci and tubercle bacilli. J.Exp. Med. vol. 98, : 145.

37 .- Perillie P.E., Nolan J.P., Finch S.C.; Studies of the resistance to infection in diabetes mellitus: local exudative cellular response. J. Lab. Clin. Med. 1962, Vol. 59.: 1008.

38 .- Howat A.G., Baum J.; Chemotaxis of polymorphonuclear leukocytes from patients with diabetes mellitus. N. Engl. J. Med. 1970, Vol. 282 :123.

39 .- Fikrig S.H., Reddy C.M., Orti E. Diabetes and neutrophil chemotaxis. Diabetes. 1977, Vol. 26: 466.

40 .- Bybee J.D., Rogers D.E. The phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes obtained from patients with diabetes mellitus. J. Lab. Clin. Med. 1964, Vol. 64:1.

41 .- Wing E.J., Remington J.S. Cell mediated immunity and its role in resistance to infection. West J. Med. 1977, Vol. 126:14.

42 .- Kass E.H.; Hormones and host resistance to infection. Bacteriol Rev. 1960, vol. 24:177.

43 .- Bell E.T. Atherosclerotic gangrene of the lower extremities in diabetic and nondiabetic persons. Am. J. Clin. Path. 1957, Vol. 28:27.

44.- Nathan D.M. Tratamiento moderno de la diabetes sacarina dependiente de insulina. Clinicas Médicas de Norteamérica. 1988; Vol. 6, pág. 1465-1481.