



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

---

---

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
FUNDACION CLINICA MEDICA SUR

USO DE INSULINA GLARGINA PARA EL CONTROL  
ESTRICTO DE LA GLUCEMIA EN LA UNIDAD  
DE CUIDADOS INTENSIVOS

**T E S I S**

QUE PRESENTA:

**DR. FERNANDO SANTOS VARGAS**

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN:  
**MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO  
CRITICO**

TUTOR:

**DR. FRANCISCO JAVIER RAMIREZ ROSILLO**

**Médica  
Sur.**  
Fundación Clínica

MÉXICO DF OCTUBRE 2006



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.

**USO DE INSULINA GLARGINA PARA EL CONTROL ESTRICTO DE LA  
GLUCEMIA EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS.**

---

**DR. FRANCISCO JAVIER RAMIREZ ROSILLO  
ASESOR DE TESIS.**

---

**DR. GUILLERMO CASTORENA ARELLANO  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO**

---

**DR. JAVIER LIZARDI CERVERA  
DIRECTOR ACADEMICO  
FUNDACION CLINICA MEDICA SUR**

**Agradezco a:**

Dr. Guillermo Castorena Arellano Por su incondicional ayuda.

Dr. Miguel Remolina Schlig por su gran paciencia y mostrarme lo interesante que es la Medicina Critica

Dr. Francisco Javier Ramírez Rosillo por su comprensión, amistad y apoyo.

A todo el staff de la Unidad de Cuidados Intensivos.

**Dedicatorias:**

A Dios que me ha abierto las puertas y me da la oportunidad de aprender.

A mi esposa e hijos, por su infinito amor y paciencia

A mis padres Fernando y Josefina, y a mis hermanas Verónica y Roció, con agradecimiento eterno.

A todos los que pertenecen y pertenecieron al departamento de Terapia Intensiva (Residentes, enfermeras, técnicos, secretarias, médicos)

Al paciente grave, fuente inagotable de conocimientos, experiencias y a las personas dinámicas que aceptan el reto de atenderlo.

## INDICE.

Antecedentes.....	5
Marco de referencia .....	7
Planteamiento del problema.....	10
Justificación.....	10
Objetivos.....	10
Hipótesis.....	10
Diseño del estudio.....	10
Material y métodos	
• Universo del estudio.....	10
• Criterios de selección.....	11
• Definición de variables.....	12
• Descripción de procedimientos.....	13
• Captura y validación de datos.....	14
• Consideraciones éticas.....	14
Resultados.....	19
Discusión y conclusiones.....	19
Referencias Bibliográficas.....	21
Anexos.....	23

## **ANTECEDENTES.**

La evolución de la medicina en cuidados intensivos durante las últimas 3 décadas ha generado un incremento sustancial en la sobrevivencia inmediata de los pacientes que sufren de enfermedades agudas y potencialmente letales. Muy frecuentemente los pacientes críticamente enfermos se vuelven dependientes de soporte vital avanzado durante un tiempo prolongado, en ellos, la mortalidad persiste muy elevada estimada en un 20% de riesgo de muerte, esto causado en gran parte por disfunción multiorgánica no resuelta y relacionada directamente con la enfermedad que generó el ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI). El hipercatabolismo continuo en esta fase de la enfermedad resulta en una profunda pérdida de la masa corporal magra y preservación relativa del tejido adiposo, se ha demostrado una regulación a la baja del sistema inmune que genera un riesgo muy alto de inflamación sistémica y trastornos de la coagulación. Los pacientes críticamente enfermos cursan además con severas anormalidades endocrinas manifestadas como hiperglucemia y resistencia a la insulina (1,2).

### *Desarrollo de Hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos:*

En la fase aguda de la enfermedad grave, la producción hepática de glucosa esta aumentada por incremento de la gluconeogénesis y de la glucogenólisis, que produce de forma directa un incremento proporcional en los niveles séricos de insulina y que suprime estas dos vías; mas sin embargo el exceso de insulina circulante acarrea un incremento en la producción de hormonas contra reguladoras que generan un circulo vicioso difícil de controlar en el paciente críticamente enfermo (2).

Además del incremento en la producción de glucosa, los mecanismos fisiológicos de toma e ingesta de glucosa por las células también se ven afectados, contribuyendo al desarrollo de hiperglucemia por resistencia a la acción de la insulina.

Un estimulo muy importante en condiciones normales es la ingesta de glucosa en el músculo estriado por el ejercicio; en los pacientes críticamente enfermos este mecanismo desaparece por completo debido a la inmovilización del paciente, además se ha demostrado que como en los pacientes portadores de Diabetes Mellitus la actividad de los transportadores de glucosa al interior de la célula (Glut-4) está severamente comprometido. Aunque en términos globales la ingesta corporal de glucosa esta aumentada por hipercatabolismo, un gran porcentaje de esta se dirige a tejidos que no dependen de insulina para la utilización de glucosa tales como cerebro y eritrocitos. Los elevados niveles de insulina, la producción hepática de glucosa aumentada y la ingesta celular de glucosa deteriorada reflejan el desarrollo de la resistencia a la insulina durante la enfermedad grave (2,3).

### *Mecanismos tóxicos de la glucosa en el paciente críticamente enfermo:*

Es ampliamente aceptado que la hiperglucemia moderada que ocurre en el paciente críticamente enfermo es un mecanismo de adaptación del organismo para tratar de minimizar las consecuencias y complicaciones del enfermo grave. La célula en condiciones normales responde a la hiperglucemia moderada a través de una

regulación a la baja de los transportadores de glucosa para protegerse de sus efectos deletéreos; la hiperglucemia crónica en los pacientes diabéticos causa complicaciones bien conocidas; mas sin embargo se ha demostrado recientemente que en pacientes críticamente enfermos las complicaciones que comprometen la vida son minimizadas con un control intensivo de la glucosa; estas observaciones nos llevan a la siguiente pregunta: ¿ La hiperglucemia aguda del enfermo grave es más toxica que la de los individuos diabéticos ?(4,5).

Se ha desarrollado un modelo teórico que puede explicar el problema, en el que los transportadores independientes de glucosa Glut-1, Glut-2 y Glut-3 juegan un papel muy importante.

La respuesta inflamatoria del paciente grave (que incluye citocinas, angiotensina II, endotelinas, el TNF  $\alpha$ , el factor  $\beta$  de crecimiento y la hipoxemia resultante) genera una sobre expresión de estos transportadores independientes de membrana eliminando el factor protector contra la hiperglucemia.

La sobrecarga celular de glucosa afecta de manera particular a los sistemas que dependen de estos transportadores independientes como en el sistema nervioso, endotelio, sistema inmune, hepatocitos, células tubulares renales y mucosa gastrointestinal, generando daño directo en la cadena respiratoria mitocondrial de estos tejidos, acarreado con el tiempo disfunción multiorgánica que es la causa mas común de muerte en las unidades de cuidados intensivos.

Los niveles elevados de glucosa tiene también efectos negativos en la función bactericida intracelular y de opsonización de los neutrofilos y polimorfonucleares, esto juega un papel decisivo en el riesgo elevado de infecciones de estos pacientes (6-7). En los enfermos críticos la cuenta total de lípidos, especialmente triglicéridos esta aumentada por el aumento en la lipogénesis y la menor captación hepática de ácidos grasos. Los triglicéridos tienen un papel muy importante en la captación y excreción de los componentes lípidos bacterianos y de sus endotoxinas.

Los pacientes graves y especialmente aquellos que cursan con sepsis son altamente catabólicos; es bien conocido el efecto anabólico de la insulina ya que estimula la síntesis de proteínas y aminora el síndrome catabólico de los pacientes graves (8-9)

## MARCO DE REFERENCIA.

### *Hiperglucemia y pronóstico de los pacientes críticamente enfermos*

Algunos estudios recientes han demostrado que el desarrollo de hiperglucemia es un factor de riesgo importante en términos de morbilidad y mortalidad en los pacientes críticamente enfermos. Un meta análisis de infarto al miocardio reveló una asociación entre hiperglucemia por estrés y riesgo aumentado de muerte, falla cardíaca o choque cardiogénico durante la estancia hospitalaria (10). De manera similar, la hiperglucemia predijo un riesgo aumentado de muerte después del evento agudo y pobre recuperación funcional en los pacientes que no murieron (11). En pacientes con trauma cerebral severo, Rovilas y Jeremitski encontraron una relación significativa entre Hiperglucemia y deterioro neurológico, reactividad pupilar, hipertensión intracraneana y tiempo de estancia en la UCI, además el control glucémico demostró ser un valor predictivo positivo para la sobrevivencia de los pacientes (12,13). El incremento en los niveles de glucosa; de igual forma predijo un incremento en la mortalidad y tiempo de estancia en la UCI de los pacientes con trauma asociados a morbilidad infecciosa (14-15). También se ha documentado por análisis retrospectivos de poblaciones heterogéneas en la UCI que un modesto aumento en las cifras de glucosa está asociado con un incremento sustancial en la mortalidad hospitalaria (16). En pacientes con quemaduras severas, la mortalidad, la incidencia de bacteriemia y fungemia son mucho más altas en pacientes con niveles elevados de glucosa en comparación con los normoglucémicos (17).

### *Control glucémico intensivo con insulina en el enfermo grave*

Un histórico estudio prospectivo y aleatorizado conducido por la Dra. Van den Berghe en el año 2001, un grupo numeroso de pacientes admitidos en la UCI predominantemente después de cirugía extensa reveló efectos clínicos positivos de la terapia intensiva con insulina en pacientes críticamente enfermos (18,19). Un nuevo estudio del mismo autor buscó un control glucémico estricto (glucemia 80 a 110 mg/dl) en un grupo de pacientes admitidos en la UCI; en el grupo control solo se administró insulina cuando la concentración sérica de glucosa excedió los 215 mg/dl con el objetivo de llevar la glucemia entre 180 a 200 mg/dl; al grupo de tratamiento se le administró insulina para llevar los niveles de glucosa entre 80 y 110 mg/dl. El estudio mostró una reducción estadísticamente significativa en el tiempo de estancia en la UCI y en el tiempo de ventilación mecánica, de igual forma se redujo importantemente la incidencia de complicaciones asociadas a la hiperglucemia (poli neuropatía, anemia). El estudio también mostró que el control estricto de la glucemia en pacientes con trauma craneal severo, disminuye la frecuencia de complicaciones y el tiempo de rehabilitación física (20). Los beneficios clínicos de la terapia intensiva con insulina en el paciente grave han sido reproducidos en diferentes poblaciones (incluyen pacientes médicos y quirúrgicos) buscando evaluar diferentes protocolos de manejo para garantizar normoglucemia constante (18,21).

En estudios prospectivos y randomizados se ha demostrado una menor incidencia de infecciones nosocomiales en la población de una terapia quirúrgica tratada con insulina para garantizar niveles entre 80 y 120 mgs/dl (22).

En el estudio del Dr. Mesotten sugiere que la terapia intensiva con insulina disminuye los niveles de glucosa principalmente por incremento de la utilización muscular de glucosa mas que por incremento de la actividad hepática glucogénica, ya que aumenta la expresión hepática de RNA mensajero para glucoquinasa en el hígado y si lo hace en la célula de músculo estriado (23)

*¿Existe un protocolo ideal para el control glucémico estricto en el paciente críticamente enfermo?*

Se han documentado ampliamente los múltiples beneficios generados por el control estricto de la glucosa en el paciente grave, sin embargo en los diferentes protocolos utilizados en dichos estudios no se muestra un beneficio particular entre los diferentes métodos usados para conseguir la meta terapéutica establecida. Así mismo no se ha estudiado formalmente si existe un beneficio adicional entre los diferentes tipos de insulinas disponibles en el mercado, todos estos reportes utilizan solamente insulina de acción rápida convencional y / o insulina Lispro para infusión continua o mediante dosis referidas por un esquema predeterminado y periódico ( la evaluación se da por la medición de glucosa central o capilar en promedios de 2 a 8 horas al día) (2,18,19, 20-23) .

Existen guías clínicas para el control glucémico tanto en unidades hospitalarias (24,25) y recomendaciones generales para el manejo de la glucemia en pacientes críticamente enfermos (26). No obstante ninguna de ellas hace mención del uso de insulina con vida media prolongada (Insulina NPH o Insulina glargina)

*Análogos de insulina de vida media prolongada.*

Desde el descubrimiento de la insulina hace mas de 80 años y la aparición de la primera insulina de vida media prolongada en la década de los 30's, el perfeccionamiento de nuevas insulinas ha generado un numero importante de opciones para el control glucémico que no solo optimizan el objetivo terapéutico sino que además tienen beneficios adicionales tales como aplicación única diaria y un menor riesgo de hipoglucemia dadas sus características farmacocinéticas, lo que permite regimenes de tratamiento mas flexibles.

La utilización de insulinas de acción prolongada tiene la intención de imitar la producción constante de insulina por parte de las células pancreáticas, esto resulta en una mejor regulación de la lipólisis y la producción hepática de glucosa, de esta manera se puede complementar el control glucémico en los pacientes que reciben insulina de acción rápida y así reproducir la secreción de insulina de un individuo normal .

La hiperglucemia y la resistencia a la acción de la insulina del paciente críticamente enfermo pueden ser beneficiarias de esta asociación favoreciendo la

inmunoregulación y la acción endotelial en el enfermo grave como se ha demostrado en estudios de pacientes con patología cardiovascular, en ellos se ha demostrado el beneficio que a nivel endotelial genera la optimización del control glucémico usando terapia combinada con insulinas de acción corta y prolongada (27-29).

En el año 2000 en Europa apareció en el mercado la Insulina glargina, este análogo sustituye la glicina por arginina en la posición B30 de la molécula original se proporcionan beneficios interesantes:

- Liberación lenta y sostenida en el tejido aplicado ( se evita pico de liberación como con NPH)
- Vida media de 20-24 horas
- Reducción del riesgo de hipoglucemia nocturna
- Control glucémico mas consistente durante las 24 horas (30)

Dados estos beneficios el Dr. Vehkavaara y cols publicaron un estudio en 2004 en el que utilizan Insulina glargina vs. NPH por 3.5 años con el fin de evaluar la función endotelial en pacientes portadores de Diabetes Mellitus tipo 2. Concluyen que el control glucémico con insulina glargina mejora de forma significativa la vasodilatación dependiente de la función endotelial (31). Nunca se ha evaluado el uso de Insulina glargina en los pacientes críticamente enfermos.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.**

¿Es mejor el control glucémico estricto en pacientes críticamente enfermos mediante el uso de Insulina Glargina en la Unidad de Cuidados Intensivos?

## **JUSTIFICACIÓN.**

La hiperglucemia y la resistencia a la acción de la insulina son comunes en los pacientes críticamente enfermos generando una serie de alteraciones endocrinas, inmunes y cardiovasculares que incrementan hasta un 20% la morbi mortalidad, aumenta el tiempo de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, la necesidad de ventilación mecánica los costos promedio de atención. Se ha demostrado ampliamente que el control glucémico estricto de estos pacientes reduce significativamente todos estos factores.

La utilización de fármacos con acción prolongada y mejor perfil de bioseguridad como con Insulina glargina puede optimizar el control glucémico, tiempo de estancia en la UCI y minimizando la posibilidad de complicaciones agudas.

## **OBJETIVO.**

- Determinar la calidad del control glucémico estricto en el paciente críticamente enfermo mediante el uso de Insulina glargina comparado con Insulina NPH
- Conocer si existen diferencias significativas en la morbilimortalidad, tiempo de estancia en UCI, días de ventilación mecánica, y desarrollo de hipoglucemia nocturna.

## **HIPÓTESIS.**

“Si la hiperglucemia es deletérea para los pacientes críticamente enfermos y el control estricto de la glucemia genera beneficios en estos pacientes, entonces la insulina glargina puede ayudar a optimizar el control glucémico, mejorar el pronóstico y reducir las complicaciones de estos pacientes “

## **DISEÑO.**

Estudio comparativo, abierto, observacional, retrospectivo y longitudinal entre dos grupos que comparan Insulina Glargina Vs. Insulina NPH para el control estricto de la glucosa en la Unidad de Cuidados Intensivos.

## **MATERIALES Y MÉTODO.**

### *Universo de estudio.*

Se analizarán los expedientes de los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Médica Sur en el periodo comprendido del 1º de Enero de 2005 al 30 de Septiembre de 2006 y que requirieron de Insulina NPH o Insulina Glargina durante 3 o más días para el control de la glucosa.

Estudio comparativo: número de grupos 2, número de casos por grupo: los que cumplan los criterios del estudio.

Forma de asignación de los casos a los grupos: Secuencial

Características de los grupos: Se integraran dos grupos para la recolección de los datos biológicos y bioquímicos:

- *Grupo 1:* Todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Médica Sur en el periodo comprendido del 1º de Enero de 2005 al 30 de Septiembre de 2006 y que se uso Insulina NPH durante 3 o más días para el control de la glucosa.
- *Grupo 2:* Todos los pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados intensivos del Hospital Médica Sur en el periodo comprendido del 1º de Enero de 2005 al 30 de Septiembre de 2006 y que se uso Insulina Glargina durante 3 o más días para el control de la glucosa.

### *Criterios de selección:*

#### Criterios de Inclusión.

- Todos los pacientes con expediente completo que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo descrito para el estudio
- Deberán haber recibido Insulina Glargina o Insulina NPH por al menos 3 días consecutivos

#### Criterios de exclusión.

- Se excluirá del estudio a los pacientes que egresaron de la UCI por traslado a otra institución.

#### Criterios de eliminación.

- No existen

#### 11.4. Definición de variables

Independientes. <b>(CAUSA)</b>		Dependientes. <b>(EFECTO)</b>	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
*Hiperglucemia	Glucemia $\geq 120$ mgs	* Gravedad: Dependerá de las variables de enfermedad aguda y crónica.	* Escala de Apache II Ver anexo 2
*Insulina Glargina:	*Medida en UI por día	*Tiempo de estancia: Involucra los días totales en UCI	* Intervalo de días
*Insulina NPH:	*Medida en UI por día	*Forma de Egreso: Motivo del alta de UCI	* Mejoría o muerte
		* Glucemia diaria: Promedio de las glucemias del día	* En mgs/dl
		*Retiro de la ventilación mecánica: Tiempo necesario para retiro	*Medido en días
		* Hipoglucemia: Glucemia $\leq 60$ mgs/dl	* En mgs/dl

*Descripción de procedimientos.*

- Se revisara en el archivo clínico los expedientes de los pacientes ingresados a la UCI de Medica Sur en el periodo comprendido del estudio
- Los pacientes que requirieron 3 o mas días de Insulina NPH para el control estricto de la glucemia se asignaran al grupo 1 y se anotaran las variables implicadas en la hoja de recolección de datos diseñada para tal fin ( anexo 1), en el caso de Glucemia diaria se hará el calculo del promedio de los días solicitados. (de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión arriba marcados)
- Los pacientes que requirieron 3 o mas días de Insulina Glargina para el control estricto de la glucemia se asignaran al grupo 2 y se anotaran las variables implicadas en la hoja de recolección de datos diseñada para tal fin ( anexo 1), en el caso de Glucemia diaria se hará el calculo del promedio de los días solicitados. (de acuerdo a los criterios de inclusión y exclusión arriba marcados)
- Las hojas de recolección de datos serán revisadas por los investigadores del estudio para ser capturadas en la hoja de datos.
- Finalizada la recolección de datos realizaremos el análisis de los datos obtenidos para la elaboración y revisión del informe final.

*Hoja de captura de datos. (Anexo 1)*

*Calendario.*

	<b>Enero- Marzo 2006</b>	<b>Abril – Mayo 2006</b>	<b>Junio-Julio 2006</b>	<b>Agosto 2006</b>	<b>Septiembre 2006</b>	<b>Octubre 2006</b>
<b>Revisión biblio grafica</b>						
<b>Elaboración del protocolo</b>						
<b>Obtención de la información</b>						
<b>Proceso y análisis de datos</b>						
<b>Elaboración de informe final</b>						
<b>Divulgación de la información</b>						

- Fecha de inicio: 01 de Enero de 2006
- Fecha de terminación: 15 de Octubre de 2006

*Recursos.*

Recursos Humanos:

Investigador: Dr. Fernando Santos Vargas,

Residente Medicina del enfermo en estado crítico

Actividad: Revisión bibliográfica, elaboración de protocolo, captura y análisis de datos, elaboración de informe final.

Número de horas por semana: 10 horas.

Investigador responsable: Dr Francisco Javier Ramírez Rosillo.

Actividad: Revisión bibliográfica, asesoría técnica, análisis de datos.

Número de horas por semana: 3 horas

Recursos materiales:

Existen los recursos suficientes para el desarrollo del protocolo.

Recursos financieros.

No se requieren.

**VALIDACIÓN DE DATOS.**

Se utilizará estadística descriptiva: proporciones o porcentajes. Se tomó como valor de corte para significancia estadística un valor de P menor a .05

**PRESENTACIÓN DE RESULTADOS.**

Se usarán tablas y/o gráficas (pastel, barras, histogramas, líneas, puntos).

**CONSIDERACIONES ÉTICAS.**

"Todos los procedimientos estarán de acuerdo con lo estipulado en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.

Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, no requiere consentimiento informado.

## Resultados

95 pacientes fueron recolectados para este estudio, 6 de ellos fueron excluidos ya que se trasladaron a otra institución para terminar el tratamiento, de ellos 53 son mujeres (59.5%) y 36 hombres (40.4%). Los motivos que motivaron el ingreso a la UCI se dividieron en quirúrgicos (43 pacientes, 48.1%) y médicos (56 pacientes, 62.9%).

46 pacientes recibieron Insulina Glargina y 43 Insulina NPH, las características basales de los grupos se resumen en la tabla 1.

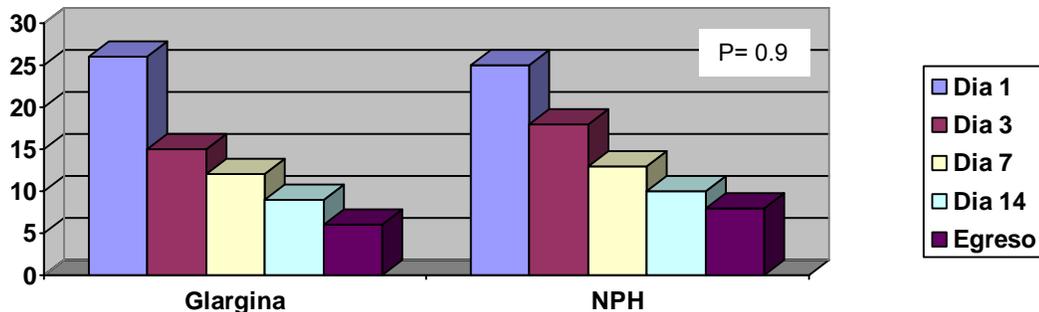
Tabla 1

	Grupo 1 Insulina Glargina	Grupo 2 Insulina NPH
Total de pacientes	46 (51.6%)	43 (48.3%)
Hombres	20 (43.4 %)	16 (37.2%)
Mujeres	26 (56.5%)	27 (62.7%)
Edad promedio	44 (rango 23-88 años)	45 (rango 25-92 años)
Pacientes quirúrgicos	21 (48.8%)	22 (51,1%)
Pacientes médicos	30 (53.7%)	26 (46.4%)
Apache II al Ingreso	26 (rango 12-30)	25 (rango 11-29)
Glucemia promedio al ingreso	224 mgs/dl (rango 147-354)	219 mgs/dl (rango 163-321)
Fallas orgánicas al ingreso	4 ( rango 1 a 6)	4 (rango 1 a 5)

La calificación de Apache II fue similar al ingreso, 26 (rango 12 a 30) en el grupo de insulina Glargina y 25 ( rango 11 a 29) en el grupo que recibió Insulina NPH, el descenso fue lineal y consistente en ambos grupos con el paso de los días y hasta el egreso del paciente de la UCI , no hubo diferencia estadística significativa

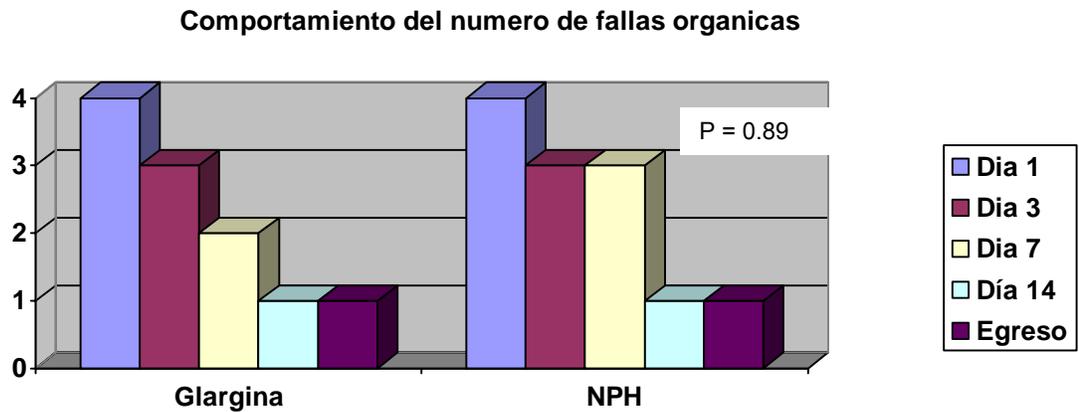
(P = 0.9) Grafico 1.

Comportamiento del Score Apache II



El mismo comportamiento fue observado en el número de fallas orgánicas, sin diferencia estadística significativa ( $P = 0.89$ )

Grafico 2



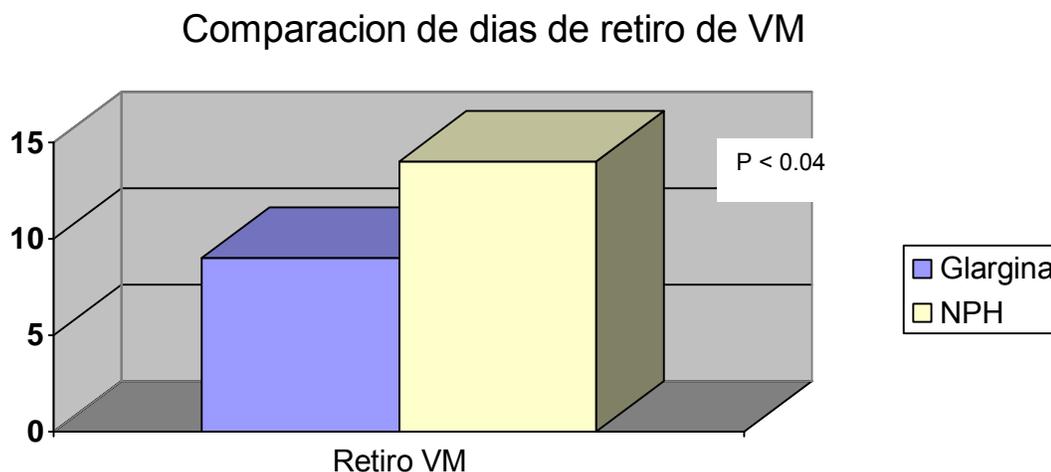
Es interesante analizar en relación a la morbilidad global lo arriba mencionado para la gravedad de los pacientes, debemos agregar los días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y los días en los que se logro el retiro de la ventilación mecánica. Para el grupo de Insulina Glargina la estancia promedio en la UCI obtenido fue de 12 días (rango 6 a 29) y para el grupo con Insulina NPH de 17 días (rango 5 a 28) siendo estadísticamente significativa ( $P < 0.04$ ). Grafico 3

Grafico 3



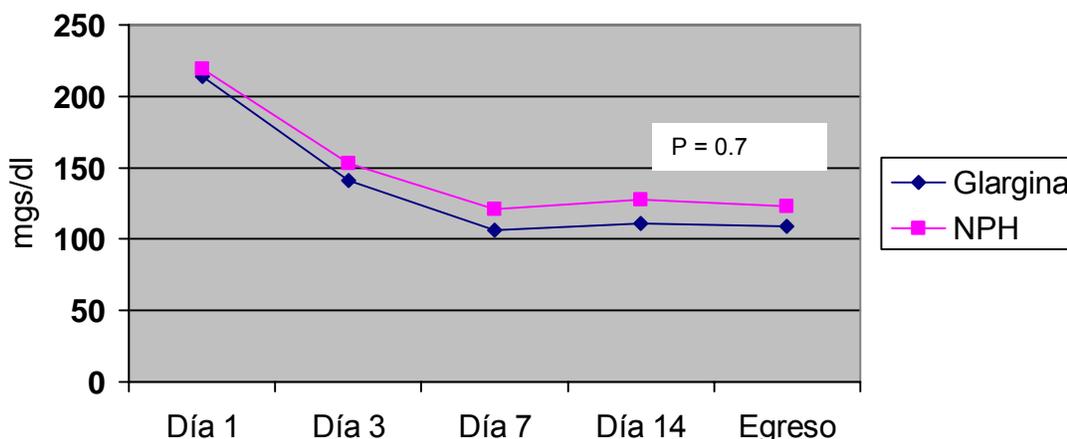
De una forma similar es lo hallado para el número de días en que se logró el retiro de la Ventilación mecánica, siendo para el grupo con Insulina Glargina de 9 días (rango 1 a 27) y de 14 días (rango 1 a 26) ( $P < 0.04$ ) Grafico 4

Grafico 4



El comportamiento de la glucemia entre ambos grupos es digno de mencionar, se observa una tendencia franca en el mejor control de la glucemia en el enfermo crítico durante su estancia en la UCI, mas sin embargo no es suficiente para alcanzar validez estadística. Para ambos grupos los valores promedio al ingreso a la UCI de glucemia son similares, 214 mgs/dl (rango 147 - 354) para el grupo tratado con Insulina Glargina y de 219 mgs/dl (rango 163 - 321), al 7° día de forma numérica absoluta el control glucémico es mejor en el primer grupo (106 mgs/dl, rango 86 - 122) comparado con 121 mgs/dl (rango 109 -143) para el grupo que recibió NPH. El comportamiento global de la glucemia en ambos grupos se aprecia en el Grafico 5

### Comportamiento de glucemia entre los 2 grupos

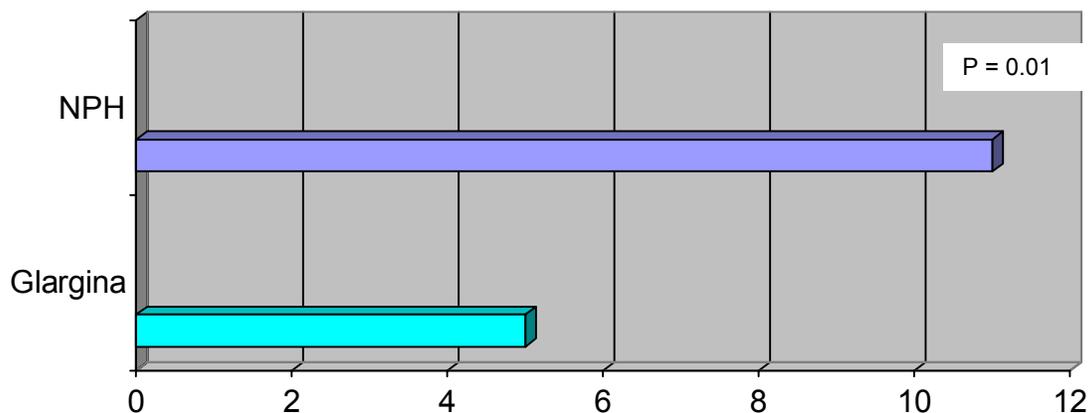


La mortalidad acumulada en ambos grupos es similar y no tiene valor estadístico; encontramos 5 defunciones en el grupo de Insulina Glargina y 6 para el tratado con Insulina NPH. (P =.5)

El desarrollo de hipoglucemia fue menor y estadísticamente significativo en el grupo tratado con Insulina Glargina con un total de 5 casos ( glucemia promedio 46 mgs/dl, rango 25 a 57) y de 11 para el grupo con Insulina NPH ( glucemia promedio de 41 mgs/dl, rango 17 a 52). Ninguno de los eventos hipoglucémicos genero morbilidad agregada y en ningún caso para los dos grupos se repitió mas de un evento en un solo paciente.

Grafico 6

### Eventos hipoglucemicos



## Discusión y conclusiones

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina que desarrolla el paciente grave, así como sus mecanismos desencadenantes que incluyen cambios endocrinos, metabólicos e inmunológicos están ampliamente reconocidas. Estos mecanismos al inicio son adaptativos al insulto original, mas sin embargo esta respuesta es inadecuada y convierte a un mecanismo protector en una agresión mas para el organismo afectado, incrementando de manera muy relevante la respuesta inflamatoria global (1, 2, 3, 4, 5).

Es indiscutible el beneficio obtenido en los pacientes críticamente enfermos al optimizar el control de la glucemia, así lo ha demostrado ampliamente de manera inicial la Dra. Van den Berghe y sus resultados se han reproducido y adaptado en diferentes poblaciones médicas. Los beneficios en reducción de morbilidad son muy claros y se ha medido por días de estancia en la UCI, liberación de la ventilación mecánica y aparición de fallas orgánicas, mas sin embargo no se ha demostrado una reducción franca en la mortalidad y en el riesgo de muerte, (18,19, 20, 21) y estas conclusiones son consistentes con lo obtenido en este estudio.

Mas sin embargo el matiz mas interesante del presente estudio radica en el hecho de utilizar insulina de acción prolongada con el fin de optimizar el control glucémico; dadas las características farmacocinéticas de estas insulinas y en particular con Insulina Glargina; en este sentido existen algunos estudios que favorecen a este fármaco en pacientes cardiológicos, optimizando la función endotelial al controlar estrictamente los valores de glucosa, (28, 29, 31) mas sin embargo estos beneficios nunca se habían probado en pacientes críticamente enfermos.

Todos nuestros pacientes recibieron insulina de acción rápida como parte del manejo para el control de la glucemia así como el manejo general integral para cada patología en particular, por lo que creemos que no existe sesgo en este sentido.

Es clara la reducción en la morbilidad cuando se comparan en ambos grupos los días de estancia en la UCI y el tiempo de retiro de la VM, si bien ciertamente la gravedad global y el numero de fallas orgánicas durante la estancia en la UCI muestran un comportamiento similar, si notamos que existe a favor de la Insulina Glargina un mejor control de la glucemia reflejada por números menores en toda la estancia en UCI, esto puede ser explicado por el mantenimiento de los niveles séricos del fármaco de forma constante y durante un tiempo mas prolongado ( hasta de 22 horas), esto presupone garantizar una mejor y mas constante regulación inmune y hormonal de los componentes implicados en la hiperglucemia por estrés y la resistencia a la insulina que aparece en los pacientes críticamente enfermos. En este sentido el Dr. Vanhorebeek demostró que el control estricto de la glucosa en los enfermos graves constituye un factor protector en la función y ultra estructura mitocondrial de los órganos dependientes de transportadores específicos para

glucosa ( Glut -4) que se encuentran en órganos muy importantes para la regulación del organismo ( riñón, hígado, corazón, intestino) (9).

El control glucémico estricto con Insulina Glargina bajo las bases y resultados comentados arriba parece brindar una protección extra al paciente crítico, según los resultados de este estudio la reducción en el tiempo de estancia en la UCI y los días de ventilación mecánica son estadísticamente significativas, de la misma manera la reducción en la incidencia de hipoglucemia garantizan un perfil de bioseguridad mayor disminuyendo la posibilidad de una complicación que comprometa la vida de forma aguda.

Si bien este estudio tiene limitaciones claras, sienta un precedente para establecer un protocolo prospectivo y aleatorizado que indique un valor real de la Insulina Glargina como parte del manejo estricto de la glucosa en el paciente críticamente enfermo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Thorell A, Nygren J, Ljunqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999; 21:69-78.
2. Mc Cowen KC, Malthora A. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17:107-124.
3. Khani S., Tayek JA. Cortisol increases gluconeogenesis in humans: its role in the metabolic syndrome. *Clin Sci* 2001; 101: 739-747
4. Watt MJ, Howlett KF. Adrenalin increases skeletal muscle glycogenolysis, pyruvate dehydrogenase activation and carbohydrate oxidation during moderate exercise in humans. *J Physiol* 2001; 534: 269-278.
5. Mizock BA, Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of literature. *Am J Med* 1995; 98:75-84.
6. Shikman AR, Brinson DC. Cytokine regulated of facilitated glucose transporting human articular chondrocytes. *J Immunol* 2001;167: 7001-7008.
7. Weekers F, Guilletti AP. Metabolic and endocrine and immune effects of stress hyperglycemia in a model of critical illness. *Endocrinology* 2003; 144: 5329-38.
8. Clerici C, Mathey MA. Hypoxia regulates gene expression of alveolar epithelial transport proteins. *J Appl Physiol* 2000; 88: 1890-1896.
9. Vanhorebeek De Vor R. Strict blood glucose control with insulin in critically ill patients protects hepatocytic mitochondrial ultrastructure and function. *Lancet* 2006; 365: 53-59.
10. Capes SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic review. *Lancet* 2000; 355: 773-778.
11. Capes SE, Hunt D, Malmberg K. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients : a systematic overview. *Stroke* 2001;32: 2526-2432.
12. Rovlias A, Kotsou S. The influence oh hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000; 46:335-332.
13. Jeremysky E, Ormlet LA. The impact of hyperglycemia on patients with severe head injury. *J Trauma* 2005; 58: 47-50.
14. Yandamuri S, Fuida GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator of trauma. *J Trauma* 2003; 55: 33-38.
15. Laird A, Miller PR. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004; 56: 1058-1062.
16. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population in critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471-1478.
17. Gore DC Chinkes D. Association of Hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma* 2001; 51: 540-544.
18. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Eng J Med* 2001; 345: 1359-1367.
19. Van den Berghe G, Wouters P. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill; Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-366.
20. Van den Berghe G, SchooheydtK. Insulin Therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64: 1348-1363.
21. Krinsley JS. Effect of a intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patient. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.
22. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction on nosocomial infections in the surgical intensive care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004; 10 (suppl 2) 46-52.
23. Mesotten D, Swinnen PJ. Regulation of insulin like growth factor binding protein-1 during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:5516-5523.
24. Kristen B. Campbell PharmD. Hospital management of hyperglycemia. *Clinical Diabetes* 2004; 22:81-88.
25. Herzog E, Aziz E. Pathway for the management of hyperglycemia in critical care units. *Crit Pathways in Cardiol* 2006; 5:114-120.
26. Cariou A. Adjunctive therapies in sepsis/Surviving sepsis campaign. An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32 (suppl 1)

27. Kuboki K, Jiang ZY. Regulation of endothelial constitutive nitric oxide synthase gene expression in endothelial cells in vivo: a specific vascular action of insulin. *Circulation* 2000; 101: 676-681.
28. Rosentock J, Schwartz SL. Basal Insulin therapy in type 2 diabetes : 28 weeks comparison of insulin glargina and NPH insulin . *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-1136.
29. Yki-Järvinen H, Dressler A. Less Nocturnal hypoglycemia and better post dinner glucose control with bedtime NPH insulin during insulin combination therapy in diabetes type 2. HOE 901/302 Study group. *Diabetes Care* 2000; 23: 1130-1136.
30. Hirsch I. Insulin analogues. *N Engl J Med* 2005; 352: 174-183.
31. Vehkavaara S, Yki-Järvinen H. 3.5 years of insulin therapy with insulin glargina improves in vivo endothelial function in type 2 Diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 325-330.

**Uso de Insulina Glargina para el control glucemico estricto en la UCI**

Iniciales: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Edad \_\_\_\_\_

Quirúrgico: \_\_\_\_\_ Médico: \_\_\_\_\_ NPH: \_\_\_\_\_ Glargina \_\_\_\_\_

---

---

Apache II\* al Ingreso \_\_\_\_\_ Apache II a los 3 días \_\_\_\_\_ Apache II a 7 días \_\_\_\_\_

Apache II al día 14 \_\_\_\_\_ Apache II al Egreso \_\_\_\_\_

Días de estancia en UCI. Motivo del egreso: \_\_\_\_\_.

Días de Ventilación Mecánica: \_\_\_\_\_.

---

---

Glucemia promedio al ingreso: \_\_\_\_\_ Glucemia promedio al 3er día \_\_\_\_\_.

Glucemia promedio 7º día \_\_\_\_\_ Glucemia promedio día 10 \_\_\_\_\_.

Glucemia promedio día 14 \_\_\_\_\_ Glucemia promedio egreso \_\_\_\_\_.

---

---

Fallas orgánicas día 1 \_\_\_\_\_ Fallas orgánicas día 3 \_\_\_\_\_.

Fallas orgánicas día 7 \_\_\_\_\_ Fallas orgánicas día 14 \_\_\_\_\_.

---

---

Hipoglucemia 1 \_\_\_\_\_ Hipoglucemia 2 \_\_\_\_\_ Hipoglucemia 3 \_\_\_\_\_

Otros eventos hipoglucemicos \_\_\_\_\_.

\*Anexo 2

Recolectó: \_\_\_\_\_.

VARIABLES	RANGO ELEVADO				NORMAL	RANGO BAJO			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (°C)	≥41	39-40.9		38.5-38.9	36-39.4	34-35.9	32-33.9	30-31.9	<29.9
Presión arterial media (mm Hg)	≥160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤49
Frecuencia cardiaca (lpm)	≥180	140-179	110-139		70-109		50-69	40-54	≤39
Frecuencia respiratoria (rpm)	≥50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤5
Oxigenación (Valorar A ó B)									
A.-Si Fi O2 ≥0.5, DA-aO2,	≥500	350-499	200-349		<200				
B.-Si Fi O2 <0.5, paO2 (mm Hg)					≥70	61-70		55-60	<55
pH arterial	≥7.70	7.6-7.69		7.5-7.59	7.33-7.49		7.25-7.32	7.15-7.24	<7.15
Natremia (mEq/l)	≥180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤110
Kaliemia (mEq/l)	≥7	6-6.9		5.5-5.9	3.5-5.4	3-3.4	2.5-2.9		<2.5
Creatinina (mg/dl) (doble si FRA)	≥3.5	2-3.4	1.5-1.9		0.6-1.4		<0.6		
Hematocrito (%)	≥60		50-59.0	46-49.9	30-45.9		20-29.9		<20
Leucocitos (/mm3 x 1000)	≥40		20-39.9	15-19.9	3-14.9		1-2.9		<1
GCS (15 - puntuación del paciente)									
Si no GSA: HCO3 venoso	≥52	41-51.9		32-40.9	22-31.9		18-21.9	15-17.9	<15

A= Suma de los valores de las 12 variables independientes

B.-Puntuación por edad	
Años	Puntos
=<44	0
45-54	2
55-64	3
65-74	5
>=75	6

C.-Puntuación por enfermedad crónica	
<p>Si Hª de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido:</p> <p>a) postoperados. urgentes o no quirúrgicos: 5</p> <p>b) cirugía electiva: 2.</p> <p><b>Definiciones:</b> evidencia de insuficiencia orgánica o inmunocompromiso previa al ingreso según los siguientes criterios:</p> <p><b>Hígado:</b> Cirrosis (con biopsia), HT portal comprobada, antecedentes de HDA por HTP o episodios previos de fallo hepático, coma o encefalopatía.</p> <p><b>Cardiovascular:</b> Clase IV de la NYHA</p>	<p><b>Respiratorio:</b> restrictivo. obstructivo o vascular, obliga a restringir ejercicio (incapacidad para subir escaleras o hacer tareas domésticas), o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia 2aria, HT pulmonar severa (&gt;40 mmHg), o dependencia respiratoria</p> <p><b>Renal:</b> Hemodializados</p> <p><b>Inmunocomprometidos:</b> que haya recibido terapia que suprima la resistencia a la infección (inmunosupresión, quimioterapia, radiación, esteroides crónicos o altas dosis recientes) o que padezca enfermedad. suficientemente avanzada para inmunodeprimir (Leucemia, linfoma, SIDA...)</p>

Apache II total = A+B+C