



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZÁLEZ"

**COMPARACIÓN DE DOS TRATAMIENTOS PARA EL CONTROL ESTRICTO DE LA
GLUCEMIA EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS TIPO 2 HOSPITALIZADOS POR
ENFERMEDAD AGUDA**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO EN LA ESPECIALIDAD
DE MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA:
DRA. ANGÉLICA IRENE MANDUJANO SÁNCHEZ**

**DIRECTORES DE TESIS
DR. HERIBERTO MAYA ROMERO
DR. IGNACIO MÉNDEZ RAMÍREZ**

AGOSTO, 2008



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 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.

INDICE

Glosario	7
Relación de figuras y tablas	8
Resumen	11
Abstract	12
1. Introducción	13
2. Antecedentes.....	15
2.1. Definiciones.....	15
2.2. Epidemiología.....	22
2.3. Recomendaciones y guías para los objetivos de glucosa en pacientes hospitalizados....	25
2.4. Factores que afectan las estrategias de tratamiento.....	27
2.5. Recomendaciones e intervenciones nutricionales.....	27
2.6. Opciones de tratamiento.....	30
2.1.1. El manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado	30
2.1.2. Agentes orales	30
2.1.3. Infusión de insulina	35
2.1.4. Infusión subcutánea	37
2.7. Complicaciones del tratamiento	46
2.8. Barreras del control glucémico en el hospital	51
2.9. Impacto económico de la hiperglucemia y la DM en el hospital	52
2.10. Evidencia en relación al control glucémico	53
2.11. Enfermedad aguda crítica e hiperglucemia en pacientes hospitalizados	55
2.12. ECV e hiperglucemia.....	57
2.13. Hiperglucemia y desordenes neurológicos	64
2.14. Hiperglucemia y sepsis	65
3. Justificación	70
4. Hipótesis.....	71
5. Objetivos.....	71
5.1. Objetivo General.....	71
5.2. Objetivos Particulares.....	71
6. Material y Métodos	71
6.1. Tipo de estudio.....	71
6.2. Ubicación temporal y espacial	71
6.3. Criterios de selección de la muestra	72
6.4. Variables	72
6.5. Tamaño de la muestra	73
6.6. Análisis estadístico.....	74

6.7. Descripción operativa del estudio	75
7. Resultados.....	80
8. Discusión.....	109
9. Conclusiones.....	112
10. Perspectivas.....	113
11. Bibliografía.....	114
12. Anexos.....	116
12.1. Consentimiento informado.....	116
12.2. Anexo No. 1	118
12.3. Anexo No. 2	119
12.4. Anexo No. 3	120
12.5. Anexo No. 4.....	121
12.6. Anexo No. 5.....	122
12.7. Anexo No. 6.....	123
12.8. Anexo No. 7.....	124
12.9. Anexo No. 8.....	125
12.10. Anexo No. 9.....	126
12.11. Anexo No. 10.....	127
Agradecimientos personales.....	128

GLOSARIO

ACTH: Hormona liberadora de corticotropina (hormona adrenocorticotrópica)
ADA: American Diabetes Association
AGE: Productos de la glucólisis avanzada
AMV: Apoyo mecánico ventilatorio
APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II
ATP: Adenosintrifosfato
CK-MB: Creatincinasa fracción MB
CPT: Carnitin-palmitoil transferasa
DASH: Dietary Approaches to Stop Hypertension
DIGAMI: Diabetes Mellitus Insulina Glucosa infusión in Acute Myocardial Infarction
DM: Diabetes Mellitus
ECV: Enfermedad cardiovascular
ENEC: Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas
ENSA: Encuesta Nacional de Salud
ENSANUT: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición
EVC: Enfermedad vascular cerebral
FFA: Ácidos grasos libres
FPG: Glucosa plasmática en ayuno
GH: Hormona de crecimiento
GIK: Infusión de insulina, glucosa y potasio
GLUT: Proteínas transportadoras de glucosa
GRF: Tasa de filtración glomerular
HbA_{1c}: Hemoglobina glucosilada
IAM: Infarto agudo al miocardio
ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva
IGF-1: Factor de crecimiento similar a la insulina-1
IL: Interleucina
IMC: Índice de masa corporal
IRC: Insuficiencia renal crónica
IV: Intravenosa
K/DOQUI: Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
LDL: Lipoproteínas de baja densidad
NSTEMI: Infarto agudo al miocardio sin elevación del ST
NYHA: New York Heart Association
OECD: Organization for Economic Co-operation and Development
OGTT: Curva de tolerancia oral a la glucosa
OMS / WHO: Organización Mundial de la Salud
PCR: proteína C reactiva
PKC: Proteincinasa C
PMN: Polimorfonucleares
RDA: Recommended dietary allowance
SC: Subcutánea
SICA: Síndrome coronario agudo
SNC: Sistema nervioso central
STEMI: Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST
TGD: Triglicéridos
TMN: Terapia médica nutricional
TNF- α : Factor de necrosis tumoral alfa
UCI: Unidad de cuidados intensivos
UI: Unidades internacionales
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

- Cuadro 1.** Características de base de los pacientes por grupo de tratamiento
- Cuadro 2.** Perfil bioquímico al ingreso por grupo de tratamiento
- Cuadro 3.** Niveles de glucosa (mg/dl) durante la hospitalización por grupo de tratamiento
- Cuadro 4.** Disitribución cuantilar glucemia plasmática por grupo de tratamiento
- Cuadro 5.** Disitribución cuantilar glucemia predesayuno por grupo de tratamiento
- Cuadro 6.** Disitribución cuantilar glucemia precomida por grupo de tratamiento
- Cuadro 7.** Disitribución cuantilar glucemia precena por grupo de tratamiento
- Cuadro 8.** Disitribución cuantilar glucemia plasmática
- Cuadro 9.** Disitribución cuantilar glucemia predesayuno
- Cuadro 10.** Disitribución cuantilar glucemia precomida
- Cuadro 11.** Disitribución cuantilar, glucemia precena
- Cuadro 12.** Disitribución cuantilar glucemia capilar 22:00hrs
- Cuadro 13.** Disitribución cuantilar glucemia capilar 2:00hrs
- Cuadro 14.** Disitribución cuantilar glucemia capilar 2hr postprandial
- Cuadro 15.** Disitribución cuantilar insulina predesayuno
- Cuadro 16.** Disitribución cuantilar insulina precomida
- Cuadro 17.** Disitribución cuantilar insulina precena
- Cuadro 18.** Disitribución cuantilar para insulina prandial por día
- Cuadro 19.** Disitribución cuantilar para la Insulina basal/día por día
- Cuadro 20.** Disitribución cuantilar para el total de insulina/día
- Cuadro 21.** Disitribución cuantilar para el total de insulina/día por tipo de tratamiento
- Cuadro 22.** Disitribución cuantilar para la insulina basal/día por tipo de tratamiento
- Cuadro 23.** Disitribución cuantilar para la insulina predesayuno/día por tipo de tratamiento
- Cuadro 24.** Disitribución cuantilar para la insulina precena/día por tipo de tratamiento
- Cuadro 25.** Coeficientes de correlación entre la glucosa y la administración de insulina
- Cuadro 26.** Promedios globales de glucemia por caso.
- Cuadro 27.** Requerimientos de insulina por caso/día
- Cuadro 28.** Episodios de hipoglucemias durante la hospitalización por caso
- Cuadro 29 A.** Análisis de varianza, glucosa plasmática
- Cuadro 29 B.** Parámetros estimados, glucosa plasmática
- Cuadro 30 A.** Análisis de varianza, glucosa plasmática
- Cuadro 30 B.** Parámetros estimados, glucosa plasmática
- Cuadro 31 A.** Análisis de varianza, glucosa plasmática
- Cuadro 31 B.** Parámetros estimados, glucosa plasmática
- Cuadro 32 A.** Análisis de varianza, glucosa plasmática
- Cuadro 32 B.** Parámetros estimados, glucosa plasmática
- Cuadro 33 A.** Análisis de varianza, glucosa plasmática
- Cuadro 33 B.** Parámetros estimados, glucosa plasmática
- Cuadro 34 A.** Análisis de varianza, glucosa plasmática
- Cuadro 34 B.** Parámetros estimados, glucosa plasmática
- Cuadro 35 A.** Análisis de varianza, glucosa plasmática
- Cuadro 35 B.** Parámetros estimados, glucosa plasmática

Figura 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad, según grupo de edad y sexo. México, ENSANUT 2006.

Figura 2. Porcentaje por sexo, de población de 20 años o más que buscó o recibió atención médica en los servicios preventivos en los últimos 12 meses, según tipo de servicio. México, ENSANUT 2006.

Figura 3. DM por diagnóstico médico previo. Adultos de 20 años o más. México, ENSANUT 2006.

Figura 4. Alteración de los aminoácidos en la insulina Lispro, Aspart y Glargina.

Figura 5. Aproximación del perfil farmacocinética de la insulina humana y sus análogos.

Figura 6. Regímenes de insulina basados en los conceptos insulina basal-bolo.

Figura 7. Algoritmo de tratamiento propuesto para el manejo de DM e hiperglucemia en pacientes no críticos en el contexto hospitalario.

Figura 8. Efecto de la insulina en quimiocinas y factores de crecimiento inflamatorios.

Figura 14. CASO 6. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria
Figura 14 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria.
Figura 14 B. Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.
Figura 14 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria.
Figura 14 D. Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.
Figura 14 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria.
Figura 14 F. Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.
Figura 14 G. Glucemia capilar a las 22:00hrs/días de estancia hospitalaria.
Figura 14 H. Glucemia capilar a las 2:00hrs/días de estancia hospitalaria
Figura 14 I. Glucemia capilar a las 2hr postprandial/días de estancia hospitalaria.
Figura 14 J. Administración de insulina prandial/días de hospitalización.
Figura 14 K. Administración de insulina basal/días de hospitalización.
Figura 14 L. Administración de insulina total/días de hospitalización.
Figura 15. CASO 7. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria
Figura 15 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria.
Figura 15 B. Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.
Figura 15 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria.
Figura 15 D. Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.
Figura 15 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria.
Figura 15 F. Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.
Figura 15 G. Glucemia capilar a las 22:00hrs/días de estancia hospitalaria.
Figura 15 H. Glucemia capilar a las 2:00hrs/días de estancia hospitalaria
Figura 15 I. Glucemia capilar a las 2hr postprandial/días de estancia hospitalaria.
Figura 15 J. Administración de insulina prandial/días de hospitalización.
Figura 15 K. Administración de insulina basal/días de hospitalización.
Figura 15 L. Administración de insulina total/días de hospitalización.
Figura 16. CASO 8. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria
Figura 16 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria.
Figura 16 B. Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.
Figura 16 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria.
Figura 16 D. Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.
Figura 16 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria.
Figura 16 F. Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.
Figura 16 G. Administración de insulina prandial/días de hospitalización.
Figura 16 H. Administración de insulina total/días de hospitalización.

Tabla 1. Algoritmo para el uso de insulina regular adicional durante enfermedad aguda.
Tabla 2. Definiciones del síndrome de respuesta inflamatoria, sepsis, sepsis severa y choque séptico.
Tabla 3. Puntaje y variables de la escala APACHE II.
Tabla 4. Interpretación del puntaje obtenido en la escala APACHE II.
Tabla 5. Clasificación de Rankin modificada para EVC.
Tabla 6. Puntaje de coma de Glasgow.
Tabla 7. Definición de la enfermedad renal crónica.
Tabla 8. Estadios de la enfermedad renal crónica.
Tabla 9. Clasificación etiológica de la DM.
Tabla 10. Clasificación y diagnóstico de DM.
Tabla 11. Diagnóstico médico previo de DM, hipertensión e hipercolesterolemia, según grupos de edad, Distrito Federal, México.
Tabla 12. Objetivos de niveles de glucosa recomendados para pacientes hospitalizados.
Tabla 13. Clases de medicamentos hipoglucemiantes orales/antihiper glucémicos orales disponibles y uso en el contexto hospitalario.
Tabla 14. Farmacodinamia de las diferentes formulaciones de insulina subcutánea.
Tabla 15. Resumen de los estudios clave que evidencian la asociación entre los niveles sanguíneos de glucosa y el pronóstico clínico.
Tabla 16. Estudios que evalúan el control glucémico en paciente críticamente enfermos.
Tabla 17. Efectos benéficos potenciales del control glucémico y/o de la infusión de insulina durante la enfermedad aguda.
Tabla 18. Mecanismos que inducen los efectos cardiovasculares en la hiperglucemia aguda y a largo plazo.

RESUMEN

La DM es una causa principal de muerte y discapacidad. Debido al aumento en su incidencia, el número de pacientes que requieren hospitalización también ha incrementado. La prevalencia de DM en pacientes adultos hospitalizados se estima que está entre 12.4-25%. La DM incrementa el riesgo de trastornos que predisponen a la hospitalización, incluyendo ECV, EVC, nefropatía, infección y amputación de extremidades inferiores. Debido a que los estudios clínicos han mostrado la importancia de que el control metabólico mejora a corto y a largo plazo el pronóstico de los pacientes con DM en relación a la mortalidad y morbilidad intrahospitalaria, se han desarrollado objetivos glucémicos. Existen dos consensos publicados que proveen las recomendaciones de los objetivos de glucosa en pacientes hospitalizados. Comparado con los protocolos de insulina IV, hay mucho menos experiencia con los protocolos de insulina SC. Los “esquemas deslizantes” de insulina son utilizados frecuentemente como única herramienta para cubrir las necesidades de insulina, en vez de ser usados en conjunto con una insulina basal, lo que resulta en niveles inestables e irregulares de insulina. Debido a la falta general de apego al adecuado control glucémico y a la falta de cuidados en relación a la hipoglucemia, los niveles de glucosa son aceptados inapropiadamente por arriba de los niveles objetivos. Los esquemas deslizantes no son adecuados debido a que tratan los niveles de glucosa elevados en vez de anticiparlos y prevenirlos. Las estrategias anticipatorias para dosificar la insulina resultan en un control superior. Terapias que involucran insulina basal con insulina de acción corta o rápida preprandial, proveen resultados más cercanos que semejan el patrón fisiológico del control glucémico. Múltiples estudios demuestran que mantener el control glucémico recomendado mejora la mortalidad, la morbilidad y el pronóstico. OBJETIVO: Demostrar el efecto del esquema de tratamiento fisiológico (tipo B) versus el deslizante (tipo A) para alcanzar los objetivos de control glucémico en un grupo de pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 hospitalizados por ECV, EVC o Sepsis de cualquier etiología no quirúrgica. Método. Estudio piloto de ocho pacientes, se asignaron 2 al tratamiento deslizante (A) y 6 al fisiológico (B). Los casos atribuidos al esquema B tuvieron enfermedades más graves y glucemias más altas al ingreso. Se registraron las glucemias plasmática matutina, pre desayuno, precomida, precena, dos horas post prandial, a las 22 hs y dosis de insulina administrada en los mismos horarios. Se analizó el control glucémico de acuerdo con esquemas de tratamiento y horarios mediante estadística descriptiva y análisis de varianza. En las glucemias precomida y precena se obtuvo tendencia al mejor control con el esquema fisiológico de tratamiento, en las demás estimaciones no se observó diferencia. Se presentaron hipoglucemias en el grupo B, solo una severa, sin complicaciones.

Discusión. En el estudio piloto no se demostró ventaja de un método sobre el otro, excepto en algunas glucemias precomida y precena. Los casos del esquema B recibieron mayores dosis de insulina por su gravedad, pero tuvieron más hipoglucemia. Se observaron deficiencias en la aplicación del protocolo en cuanto a la toma de muestras y la administración de insulina. Se deberán ajustar los procedimientos hospitalarios de tratamiento para corregir las irregularidades.

Conclusión. Dado el carácter piloto y preliminar del estudio no se plantean conclusiones definitivas. El tratamiento fisiológico demostró ventajas en algunas glucemias como la precomida y la precena, pero se requiere continuar el estudio y resolver las irregularidades en el manejo hospitalario de los casos para poder demostrarlo de manera rigurosa.

Abstract

DM is a main cause of death and disability. As incidence increases, so does the number of patients that require hospitalization leaving a prevalence of DM in adult patients estimated a 12.4-25%. DM increases the risk of disorders that predispose hospitalization, including CVD (cardiovascular disease), AS (acute stroke), nephropathies, infection and amputation of lower limbs. Clinical studies have shown the importance of metabolic control in the prognosis of patients with DM over the short and long term in their relation to intrahospital mortality and morbidity, and therefore glucemic thresholds have been developed. There are two published consensus recommendations that provide the thresholds of glucose in hospitalized patients. Compared with the IV insulin protocols, there is much less experience with protocols that use SC insulin. The insulin "sliding scale" are frequently used as the only tool to cover the needs of insulin, instead of coupling their use with basal insulin, which leads to unstable and irregular insulin levels. Due to the inadequate glucemic control and the lack of care in hypoglycemia, glucose levels are usually accepted above threshold levels. Sliding scale are therefore not adequate schemes for treatment due to the fact that they treat high glucose levels instead of preventing them which would lead to better control. Therapies that involve basal insulin with short and long acting insulin provide better results that match the physiological pattern of glucemic control. Multiple studies have shown that a good glucemic control leads lower mortality, morbidity and better prognosis. Objective. Compare the effect of a physiologic treatment (type B) against the traditional sliding scheme (type A) to control glucemia in a group of patients diagnosed with type 2 DM and hospitalized because of CVD, AS, sepsis or any other non surgical etiology. Method. Pilot study of eight patients, 2 of them were assigned to the sliding scale treatment (A) and 6 to the physiologic one (B). The cases attributed to the scheme B had more serious illnesses and higher glycemia to admission to hospital. There were registered the morning plasmatic glycemia, pre breakfast, pre lunch, pre dinner, two hours post prandial, to the 22 hs and dose of insulin administered in the same schedules. The glycemic control was analyzed according to treatment outlines and schedules by means of descriptive statistic and analysis of variance. In the pre lunch and pre dinner glycemia a better control was obtained with the physiologic outline of treatment, in the other estimates difference was not observed. Hypoglycemia was presented in the group B, alone a severe one, without complications. Discussion. In the pilot study advantage of a method was not demonstrated on the other one, except in some pre prandial glycemia. The cases of the outline B received higher dose of insulin for its severe diseases, but they had more hypoglycemia. Deficiencies were observed in the application of the protocol as for the taking of samples and the administration of insulin. The hospital procedures of treatment will be adjusted to correct the irregularities. Conclusion. Given the character pilot and preliminary of the study don't

think about definitive conclusions. The physiologic treatment demonstrated advantages in some glycemies like the pre lunch and the pre dinner, but it is required to continue the study and to solve the irregularities in the hospital handling of the cases to be able to demonstrate it in a rigorous way.

1. INTRODUCCION

A pesar del aumento en la evidencia que apoya el control glucémico intensivo en pacientes hospitalizados, el control de la glucosa sanguínea continúa siendo un reto y la cobertura con “esquemas deslizantes” de insulina, una práctica asociada con un éxito terapéutico limitado, continúa siendo el régimen de insulina más frecuentemente utilizado en pacientes hospitalizados. Los “esquemas deslizantes” han sido utilizados por más de 80 años sin mucha evidencia que apoye su uso como tratamiento estándar. Muchos estudios han mostrado evidencia del pobre control glucémico y el efecto deletéreo en aquellos pacientes en los que se utiliza un esquema deslizante, sin embargo continúa siendo el régimen más utilizado [1].

Posterior al descubrimiento de la insulina por Banting y Best en 1921, la insulina regular era la única formulación disponible, y no fue hasta 1937 que la primera modificación de la insulina fue introducida. El régimen recomendado para la mayoría de los pacientes eran múltiples inyecciones administradas de 2 a 4 veces por día. Al inicio era evidente que la administración de extractos pancreáticos disminuían los niveles de glucosa sanguínea de una manera dosis-dependiente, pero el sobretratamiento con insulina podía resultar en “toxicidad” significativa y convulsiones. Debido a que la “toxicidad” de los extractos pancreáticos fue rápidamente reconocida como resultado de hipoglucemia severa y no a contaminantes tóxicos, se hizo obvia la necesidad de medir los niveles de glucosa sanguínea en todos los pacientes que recibían tratamiento con insulina. La medición de niveles de glucosa sanguínea en pacientes hospitalizados estuvo disponible hasta 1920; sin embargo, los métodos iniciales para la medición de la glucosa eran muy complejos y requerían grandes volúmenes de sangre. Debido a ello, para los primeros 50 años de tratamiento con insulina, los investigadores y los clínicos tenían que estimar indirectamente la glucemia midiendo la glucosa urinaria. Las pruebas de glucosa en orina fueron introducidas por medio del uso de las propiedades reductoras de la glucosa para producir un cambio de color con la solución de Fehling (sulfato de cobre). La medición de la glucosa urinaria fue bien recibida por los pacientes y los médicos, y proveyó una guía para la estimación de la cantidad de insulina necesaria para corregir la hiperglucemia. El objetivo primario de la terapia con insulina en este tiempo fue eliminar la glucosuria, y calcular la dosis de insulina basada en la concentración de glucosa urinaria por medio de un “esquema deslizante” que se convirtió en el tratamiento estándar [1].

El uso del “esquema deslizante” de insulina fue introducido por primera vez por Elliot Joslin en 1934. Él recomendaba administrar insulina regular de acuerdo a la cantidad de glucosuria: 5 unidades para la “orina verde”, 10 unidades para la “orina amarilla” y 15 unidades para la “orina naranja”. La tabla 1 muestra un ejemplo de esquema deslizante de insulina para pacientes con enfermedad aguda recomendado en la 11ª edición del *Joslin's Diabetes Mellitus Textbook* en 1971.

De manera similar en pacientes hospitalizados con diabetes descompensada o cetoacidosis diabética, el uso de insulina regular por medio de un esquema deslizante de acuerdo a la excreción de glucosa urinaria era el método más utilizado para la administración de insulina hasta finales de 1970. Después de la introducción del monitoreo de la glucosa capilar, Skyler y colaboradores modificaron los algoritmos de glucosa urinaria utilizando los objetivos sanguíneos. Estos algoritmos se convirtieron en una práctica aceptada por endocrinólogos, instituciones médicas y por las empresas que manufacturaban los glucómetros. Aunque estos algoritmos no pretendían ser utilizados como un solo método para la administración de insulina, fueron sujetos a modificaciones y resultaron en los esquemas deslizantes que actualmente están disponibles [1].

If Benedict's Urine Test Shows:	Red, Orange, or Brown	Yellow or Yellow-green	Green or Blue
Give regular insulin, units	10	6	0

Tabla 1. Algoritmo para el uso de insulina regular adicional durante enfermedad aguda. La escala numérica debe ser ajustada de acuerdo a los requerimientos del paciente y pueden variar en un rango entre 6-4-0 a 12-8-0 o más. Adaptado de Joslin EP. Insulin requirement during acute illness. En: Marble A, White D, eds. Joslin's Diabetes Mellitus Textbook. Philadelphia: Lea and Febiger; 1971:295.

Las ventajas potenciales de los esquemas de insulina son su conveniencia, simplicidad y que pueden iniciarse de una manera más temprana. El régimen es fácilmente implementado en áreas médicas y quirúrgicas.

El uso de insulina regular en un esquema deslizante como herramienta única en el régimen de insulina en pacientes hospitalizados no es apoyado por la literatura y no se ha asociado con mejoría del pronóstico clínico. En una búsqueda de MEDLINE del periodo de 1966 al 2003 en relación a los esquemas deslizantes se encontraron 52 publicaciones, ninguna de las cuales mostró un beneficio de los esquemas deslizantes de insulina para mejorar el control glucémico o el pronóstico clínico. De hecho, estos estudios clínicos y revisiones concluyen que el uso de esquemas deslizantes de insulina es un abordaje inapropiado para el tratamiento del control glucémico en pacientes diabéticos. Muchos problemas se han asociado al uso de esquemas de insulina deslizantes: tratan la hiperglucemia cuando ésta ya ocurrió en vez de prevenirla, esto puede llevar a cambios rápidos en los niveles de glucosa, exacerbando los episodios de hiperglucemia e hipoglucemia. Un estudio de cohorte prospectivo fue realizado por Queale y colaboradores para revisar la efectividad de los esquemas deslizantes de insulina en 171 pacientes diabéticos adultos admitidos a un servicio médico. De estos, 76% recibieron tratamiento con esquema de insulina deslizante a su ingreso, algunos con el tratamiento antidiabético habitual pero más frecuentemente (37%) como terapia única. De estos, 37% recibieron insulina NPH, 25% agentes orales, y 76% esquema de insulina deslizante. Estos autores encontraron que el control

glucémico subóptimo era muy común: los pacientes tratados únicamente con esquema de insulina tenían un nivel de glucosa mayor de 300mg/dl tres veces más que aquellos tratados con otras terapias hipoglucemiantes. Además observaron que en el 80% de los pacientes las indicaciones prescritas durante su administración no fueron modificadas durante la estancia hospitalaria a pesar del pobre control glucémico [1].

Por más de 50 años muchas editoriales y artículos originales han desalentado el uso de estos esquemas [1].

El uso de esquemas deslizantes es una práctica habitual en los hospitales, incluyendo el Hospital "Dr. Manuel Gea González", a pesar de que no se ha demostrado la utilidad de los mismos. Por el contrario en la literatura se recomiendan ampliamente otros esquemas de insulina "fisiológicos" en los cuales se utiliza una insulina prandial más una insulina basal, los cuales obtienen mejores resultados en relación al control glucémico y se acercan más a los objetivos recomendados en la literatura. Debido a la falta de estudios que comparen la eficacia de ambos tratamientos para lograr un mejor control glucémico, es necesario la realización de dichos estudios para avanzar y mejorar las estrategias de tratamiento con insulina en los hospitales, con el objetivo de abandonar, después de muchos años de conocimiento, tratamientos que si bien son de uso habitual, quedan muy lejos de beneficiar el control glucémico y por tanto el pronóstico de los pacientes diabéticos que son hospitalizados. Debido a ello surge la realización de éste trabajo de tesis.

2. ANTECEDENTES

Definiciones.

Enfermedad aguda. Para fines de este protocolo se definirá enfermedad aguda como la presencia de sepsis de cualquier etiología no quirúrgica, evento cardiovascular (Síndrome coronario agudo o insuficiencia cardiaca) o enfermedad vascular cerebral.

Sepsis. La sepsis está definida por criterios clínicos no específicos que no discriminan diferencias en el mecanismo fisiopatológico subyacente. La terminología usada para definir la respuesta sistémica a la infección cambió ampliamente (Tabla 2). Para estandarizar la definición, un consenso definió la sepsis como un síndrome de respuesta inflamatoria sistémica causado por un foco sospechado o conocido de infección [2].

Syndrome	Definition
Systemic inflammatory response syndrome	2 or more of the following: Temperature >38°C (100.4°F) or <36°C (96.8°F) Pulse >90 beats per minute Respiratory rate >20 breaths per minute or PaCO ₂ <32 mm Hg White blood cells >12,000/mm ³ or <4000/mm ³ or >10% immature ("band") forms
Sepsis	SIRS due to suspected or confirmed infection
Severe sepsis	Sepsis associated with organ dysfunction, hypoperfusion or hypotension
Septic shock	Sepsis-induced hypotension despite adequate fluid resuscitation along with the presence of perfusion abnormalities

Tabla 2. Definiciones del consenso de la conferencia para las definiciones del síndrome de respuesta inflamatoria, sepsis, sepsis severa y choque séptico.

Infarto al miocardio con elevación del ST (STEMI). Es la expresión más grave del síndrome coronario agudo (SICA) resultado de oclusión total por un trombo de la arteria relacionada con el infarto, con elevación del segmento ST en el electrocardiograma [3]. Está relacionado con un peor pronóstico a corto plazo (0-3 meses) comparado con las presentaciones más leves de SICA (angina inestable e Infarto Agudo al Miocardio [IAM] sin elevación del ST). La oclusión total de una arteria epicárdica se manifiesta clínicamente con un STEMI, lo cual resulta en necrosis miocárdica y daño tisular permanente si el flujo no es rápidamente reestablecido [4].

Infarto al miocardio sin elevación del ST (NSTEMI). Se define como la presencia de daño miocárdico (detectado por marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica) en ausencia de elevación del segmento ST, infarto posterior verdadero o bloqueo de rama izquierda de nueva aparición en las 12 derivaciones. Su presentación clínica es indistinguible de la angina inestable excepto por evidencia de necrosis miocárdica, la cual usualmente no es aparente al inicio de la presentación [5].

Neumonía. Infección de vías respiratorias bajas con inflamación del parénquima pulmonar, asociada a síntomas de infección aguda con o sin infiltrados nuevos por radiografía de tórax [6].

Enfermedad vascular cerebral (EVC). Según la OMS la EVC se define como el rápido desarrollo de signos clínicos de alteraciones focales y en ocasiones global, de la función cerebral, que duran más de 24hr o que llevan a la muerte sin ninguna causa aparente más que la de origen vascular, esta definición incluye síntomas tanto de origen isquémico como hemorrágico (intracerebral y subaracnoidea) [7].

Historia médica de DM. Se refiere a cuando la DM ha sido previamente diagnosticada y es un hecho conocido por el médico tratante del paciente [8].

DM no reconocida: hiperglucemia (glucosa sanguínea en ayuno ≥ 126 mg/dl o glucosa al azar ≥ 200 mg/dl) que ocurre durante la hospitalización y es confirmada como DM después de la hospitalización por los criterios diagnósticos estándar, pero no es reconocida como DM por el médico tratante durante la hospitalización [8].

APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II). Es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para valorar la gravedad de un paciente independientemente del diagnóstico (Tabla 3). En base a este puntaje podemos predecir la evolución de los pacientes con una medición objetiva (Tabla 4) [9].

Variables fisiológicas	Rango elevado					Rango Bajo			
	+4	+3	+2	+1	0	+1	+2	+3	+4
Temperatura rectal (Axial +0,5°C)	≥ 41°	39-40,9°		38,5-38,9°	36-38,4°	34-35,9°	32-33,9°	30-31,9°	≤ 29,9°
Presión arterial media (mmHg)	≥ 160	130-159	110-129		70-109		50-69		≤ 49
Frecuencia cardiaca (respuesta ventricular)	≥ 180	140-179	110-139		70-109		55-69	40-54	≤ 39
Frecuencia respiratoria (no ventilado o ventilado)	≥ 50	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		≤ 5
Oxigenación : Elegir a o b a. Si FiO2 ≥ 0,5 anotar P A-aO2 b. Si FiO2 < 0,5 anotar PaO2	≥ 500	350-499	200-349		< 200				
pH arterial (Preferido)	≥ 7,7	7,6-7,59		7,5-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
HCO3 sérico (venoso mEq/l)	≥ 52	41-51,9		32-40,9	22-31,9		18-21,9	15-17,9	< 15
Sodio Sérico (mEq/l)	≥ 180	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	≤ 110
Potasio Sérico (mEq/l)	≥ 7	6-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina sérica (mg/dl)	≥ 3,5	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Doble puntuación en caso de fallo renal agudo									
Hematocrito (%)	≥ 60		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (Total/mm3 en miles)	≥ 40		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
Escala de Glasgow Puntuación=15-Glasgow actual									
A. APS (Acute Physiology Score) Total: Suma de las 12 variables individuales									
B. Puntuación por edad (≤44 = 0 puntos; 45-54 = 2 puntos; 55-64 = 3 puntos; 65-74 = 5 puntos; ≥75 = 6 puntos)									
C. Puntuación por enfermedad crónica (ver más abajo)									
Puntuación APACHE II (Suma de A+B+C)									

Tabla 3. Puntaje y variables de la escala APACHE II.

Puntuación por enfermedad crónica: Si el paciente tiene historia de insuficiencia orgánica sistémica o está inmunocomprometido, corresponde a 5 puntos para pacientes postquirúrgicos urgentes o no quirúrgicos, y 2 puntos en caso de postquirúrgicos de cirugía electiva [9].

Puntuación	Mortalidad (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

Tabla 4. Interpretación del puntaje obtenido en la escala APACHE II.

Clasificación de Rankin modificada para EVC. La escala Rankin modificada es una medida clínica reportada de la incapacidad global (Tabla 5) que ha sido aplicada ampliamente para evaluar la recuperación posterior a un EVC [10].

0	Sin sintomatología
1	Discapacidad no significativa a pesar de los síntomas; capaz de realizar todas sus obligaciones y actividades.
2	Ligera incapacidad; incapaz de realizar todas sus actividades previas pero capaz de ocuparse de sus asuntos sin ayuda.
3	Incapacidad moderada requiriendo alguna ayuda, pero capaz de caminar sin ayuda.
4	Incapacidad moderada o severa; incapaz de caminar sin ayuda e incapaz de atender sus necesidades básicas sin ayuda.
5	Incapacidad severa; postrado, incontinente, y requiere de cuidado de enfermería constante.
6	Muerte

Tabla 5. Clasificación de Rankin modificada para EVC.

Escala de coma de Glasgow. La escala de coma de Glasgow es el sistema de puntaje más ampliamente usado para cuantificar el nivel de conciencia posterior a traumatismo craneoencefálico (Tabla 6). Es usado porque es simple, tiene un alto grado de formalidad interobservador y porque se correlaciona bien con el pronóstico del daño cerebral severo [11].

Glasgow Coma Score		
Eye Opening (E)	Verbal Response (V)	Motor Response (M)
4=Spontaneous 3=To voice 2=To pain 1=None	5=Normal conversation 4=Disoriented conversation 3=Words, but not coherent 2=No words.....only sounds 1=None	6=Normal 5=Localizes to pain 4=Withdraws to pain 3=Decorticate posture 2=Decerebrate 1=None
		Total = E+V+M

Tabla 6. Puntaje de coma de Glasgow.

Otros factores pueden alterar el nivel de conciencia de los pacientes como choque, hipoxemia, uso de drogas, intoxicación con alcohol, alteraciones metabólicas. También un paciente con daño espinal puede hacer la escala motora inválida, y un trauma orbital severo puede hacer la apertura ocular imposible [11].

Insuficiencia renal crónica (IRC). Se define como una tasa de filtración glomerular <60ml/min/1.73m² por tres meses o más, con función renal con creatinina sérica normal o ligeramente anormal, o cuando la depuración de creatinina es de un 25% (Tabla 6). Un predictor de progresión de enfermedad es la excreción urinaria de proteínas. La IRC se define entonces como la presencia de daño renal o la disminución del nivel de la función renal por 3 meses o más, independientemente del diagnóstico. La población incluye aquellos individuos con enfermedad renal crónica o con un incremento en el riesgo de desarrollar enfermedad renal crónica. Se enfoca en pacientes adultos (>18 años) [12].

K/DOQUI define la IRC como [12]:

<p>1. Kidney damage for ≥ 3 months, as defined by structural or functional abnormalities of the kidney, with or without decreased GFR, manifest by <i>either</i>:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Pathological abnormalities; or • Markers of kidney damage, including abnormalities in the composition of the blood or urine, or abnormalities in imaging tests <p>2. GFR < 60 mL/min/1.73 m² for ≥ 3 months, with or without kidney damage</p>
--

Tabla 7. Definición de la enfermedad renal crónica. GFR, tasa de filtración glomerular.

De acuerdo a la K/DOQUI la IRC se clasifica en [12]:

Stage	Description	GFR (mL/min/1.73 m ²)
1	Kidney damage with normal or \uparrow GFR	≥ 90
2	Kidney damage with mild \downarrow GFR	60–89
3	Moderate \downarrow GFR	30–59
4	Severe \downarrow GFR	15–29
5	Kidney failure	< 15 or dialysis

Tabla 8. Estadios de la enfermedad renal crónica. GFR, tasa de filtración glomerular.

La Diabetes Mellitus (DM) es un grupo de enfermedades caracterizadas por hiperglucemia, que son consecuencia de defectos en la insulina, en su acción o ambos. La hiperglucemia crónica está asociada con daño a largo plazo, disfunción y falla de órganos, especialmente ojos, riñones, nervios, corazón y vasos sanguíneos [13].

Varios procesos patogénicos están involucrados en el desarrollo de DM, desde la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas con la consiguiente deficiencia absoluta de insulina, hasta anomalías que resultan en resistencia a la insulina. La base de las anomalías en los carbohidratos, lípidos, grasas y proteínas es la acción deficiente de la insulina en los tejidos blanco. Los síntomas de una hiperglucemia marcada incluyen poliuria, polidipsia, pérdida de peso a veces con polifagia, y visión borrosa. Las complicaciones agudas que ponen en peligro la vida son la hiperglucemia con cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico [13].

Las complicaciones a largo plazo incluyen retinopatía con pérdida potencial de la visión; nefropatía con insuficiencia renal; neuropatía periférica con riesgo de úlcera, amputaciones y articulaciones de Charcot; neuropatía autonómica gastrointestinal, genitourinaria, síntomas cardiovasculares y disfunción sexual [13].

La clasificación etiológica y criterios diagnósticos propuestos por la American Diabetes Association (ADA) en el 2007 se muestran en las tablas 8 y 9 [13].

<p>I. Type 1 diabetes (β-cell destruction, usually leading to absolute insulin deficiency)</p> <p>A. Immune mediated</p> <p>B. Idiopathic</p> <p>II. Type 2 diabetes (may range from predominantly insulin resistance with relative insulin deficiency to a predominantly secretory defect with insulin resistance)</p> <p>III. Other specific types</p> <p>A. Genetic defects of β-cell function</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chromosome 12, HNF-1a (MODY3) 2. Chromosome 7, glucokinase (MODY2) 3. Chromosome 20, HNF-4a (MODY1) 4. Chromosome 13, insulin promoter factor-1 (IPF-1; MODY4) 5. Chromosome 17, HNF-1β (MODY5) 6. Chromosome 2, NeuroD1 (MODY6) 7. Mitochondrial DNA 8. Others <p>B. Genetic defects in insulin action</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Type A insulin resistance 2. Lipodystrophies 3. Rabson-Mendenhall syndrome 4. Lipodystrophic diabetes 5. Others <p>C. Diseases of the exocrine pancreas</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Pancreatitis 2. Trauma/pancreatectomy 3. Neoplasia 4. Cystic fibrosis 5. Hemochromatosis 6. Fibrocalculous pancreaticopathy 7. Others <p>D. Endocrinopathies</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Acromegaly 2. Cushing's syndrome 3. Glucagonoma 4. Pheochromocytoma 5. Hyperthyroidism 6. Somatostatinoma 7. Aldosteronoma 8. Others <p>E. Drug- or chemical-induced</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Vacor 2. Pentamidine 3. Nicotinic acid 4. Glucocorticoids 5. Thyroid hormone 6. Diazoxide 7. β-adrenergic agonists 8. Thiazides 9. Diltiazem 10. α-Interferon 11. Others <p>F. Infections</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Congenital rubella 2. Cytomegalovirus 3. Others <p>G. Uncommon forms of immune-mediated diabetes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. "Stiff-man" syndrome 2. Anti-insulin receptor antibodies 3. Others <p>H. Other genetic syndromes sometimes associated with diabetes</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Down's syndrome 2. Klinefelter's syndrome 3. Turner's syndrome 4. Wolfram's syndrome 5. Friedrich's ataxia 6. Huntington's chorea 7. Laurence-Moon-Biedl syndrome 8. Myotonic dystrophy 9. Porphyria 10. Prader-Willi syndrome 11. Others <p>IV. Gestational diabetes mellitus (GDM)</p>

Tabla 9. Clasificación etiológica de la DM [13].

1. Symptoms of diabetes plus casual plasma glucose concentration ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l). Casual is defined as any time of day without regard to time since last meal. The classic symptoms of diabetes include polyuria, polydipsia, and unexplained weight loss.

OR

2. FPG ≥ 126 mg/dl (7.0 mmol/l). Fasting is defined as no caloric intake for at least 8 h.

OR

3. 2-h postload glucose ≥ 200 mg/dl (11.1 mmol/l) during an OGTT. The test should be performed as described by WHO, using a glucose load containing the equivalent of 75 g anhydrous glucose dissolved in water.

Tabla 10. Clasificación y diagnóstico. En ausencia de hiperglucemia inequívoca, estos criterios deben ser confirmados con las mismas pruebas en un día diferente. La curva de tolerancia a la glucosa oral no se recomienda como prueba de rutina [13].

EPIDEMIOLOGÍA

La DM es hoy día una de las enfermedades no contagiosas más frecuentes de todo el planeta. Es la cuarta o quinta causa de muerte en la mayoría de los países desarrollados y existen pruebas sustanciales de que hay una epidemia en muchos países en vías de desarrollo y en naciones recientemente industrializadas. En relación a la prevalencia, se calcula que para el 2003 había unos 194 millones de personas en todo el mundo con DM, o, lo que es lo mismo, un 5.1% de la población adulta, y que dicha cifra aumentará hasta alcanzar los 333 millones, es decir, el 6.3%, para el año 2025. Para el 2003 México ocupaba el noveno lugar de los 10 países con mayor número de población diabética en el mundo para la población entre 20 y 79 años con 4.4 millones de personas afectadas y se espera que para el 2025 sean 9 millones de personas las afectadas [14].

Según la encuesta de ENSANUT (Encuesta Nacional de Salud y Nutrición) 2006, se reportó que el sobrepeso y obesidad son problemas que afectan a cerca de 70% de la población (mujeres, 71.9 %, hombres, 66.7%) entre los 30 y 60 años, en ambos sexos. Sin embargo, entre las mujeres existe un mayor porcentaje de obesidad (índice de masa corporal [IMC] igual o mayor a 30) que entre los hombres. La prevalencia de obesidad en los adultos mexicanos ha ido incrementando con el tiempo. En 1993, resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC 1993) mostraron que la prevalencia de obesidad en adultos era de 21.5%, mientras que con datos de la ENSA (Encuesta Nacional de Salud) 2000 se observó que 24% de los adultos en nuestro país la padecían y, actualmente, con mediciones obtenidas por la ENSANUT 2006, se encontró que alrededor de 30% de la población mayor de 20 años (mujeres, 34.5%, hombres, 24.2%) tiene obesidad (Figura 1). Este incremento porcentual debe tomarse en consideración sobre todo debido a que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluyendo las cardiovasculares, DM y cáncer. De acuerdo a la OECD (Organization for Economic Co-operation and Development) Health Data 2003, México ocupa el segundo lugar respecto a las tasas de obesidad en adultos con 24.2%, después de E.U.A [15]. Siendo de gran importancia ya que es conocido que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de DM [16].

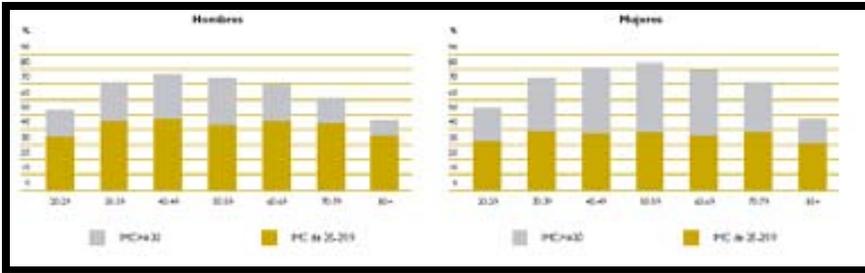


Figura 1. Prevalencia de sobrepeso y obesidad, según grupo de edad y sexo. México, ENSANUT 2006 [16].

De acuerdo a los resultados finales de la ENSA 2000 la prevalencia de la DM es del 10.8% con la mayor prevalencia en el estado de Veracruz (16.1%) y la más baja en el estado de Guanajuato (5.5%) con una prevalencia de 8.4% en el D.F. [17]. Posterior a la publicación de estos resultados fue publicado un artículo por Olaiz-Fernández y cols. en relación a la ENSA 2000 donde se reportó una prevalencia en México de 7.5% (IC 95%, 7.1-7.9) [16, 18].

Más recientemente, según la ENSANUT 2006 más del 22% de los adultos acudió a realizarse pruebas de determinación de glucosa en sangre y mediciones de la tensión arterial en el año previo a la encuesta, en mayor medida las mujeres, de las que casi 25% acudió a ambas pruebas, mientras que 19% de los hombres acudió a pruebas de detección de DM y de hipertensión arterial (Figura 2). Para las dos pruebas, el porcentaje de adultos que acudió en el año previo a la ENSANUT 2006 fue mayor al porcentaje que había acudido en el año previo al levantamiento de la ENSA 2000 [16].

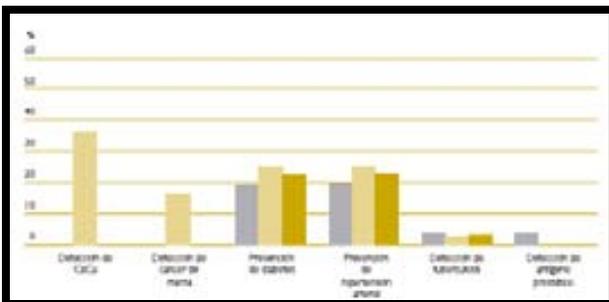


Figura 2. Porcentaje por sexo, de población de 20 años o más que buscó o recibió atención médica en los servicios preventivos en los últimos 12 meses, según tipo de servicio. México, ENSANUT 2006 [16].

La prevalencia de DM por diagnóstico médico previo en los adultos a nivel nacional fue de 7%, y fue mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%). En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5%, 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres. En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia fue de 19.2%, 21.3% en mujeres y 16.8% en hombres [16].

La prevalencia de DM por diagnóstico médico previo en adultos mayores de 20 años en México se ha incrementado de 4.6% en 1993, 5.8% en 2000 a 7% en 2006. En relación a los resultados obtenidos en el Distrito Federal de la ENSANUT 2006, en cuanto a las pruebas de detección de DM, el 23.5% de los adultos de 20 años o más acudieron a realizarse una determinación de glucosa en sangre (venosa o capilar) en el año previo a la ENSANUT 2006, mientras que este

porcentaje fue 23.1% para el caso de medición de la tensión arterial. Para ambas pruebas hubo una tendencia al aumento en la detección en los grupos de mayor edad, y existe una tendencia de prueba de detección mayor en mujeres que en hombres, aunque la diferencia no es significativa en esta fase del análisis. Durante el levantamiento de la ENSANUT 2006 se le preguntó a todo adulto de 20 años o más de la muestra si algún médico le había diagnosticado previamente DM. La Tabla 11 muestra las prevalencias encontradas en el Distrito Federal por grupo de edad. La prevalencia de DM por diagnóstico médico previo en los adultos de 20 años o más para el Distrito Federal fue 8.9%, siendo mayor en mujeres (9.1%) que en hombres (8.6%) [19].

	N*	%	IC95%	
			L.I.	L.S.
Diagnóstico médico previo de diabetes				
20-39 años	30.4	1.1	0.5	2.2
40-59 años	212.6	10.6	7.4	15.0
60 años o más	285.1	26.7	20.3	34.3
Total	528.2	8.9	7.1	11.1

Tabla 11. Diagnóstico médico previo de DM, hipertensión e hipercolesterolemia, según grupos de edad, Distrito Federal, México.

La prevalencia general de DM, que incluirá los hallazgos durante el levantamiento de la ENSANUT 2006 por medio de determinación de glucosa se reportarán una vez que se cuente con el análisis completo de esa información. Esto es especialmente relevante para estas enfermedades en las que el subdiagnóstico es considerablemente alto [16].

En comparación con las prevalencias nacionales, el Distrito Federal (Figura 3) se ubicó por arriba de las medias nacionales para la prevalencia de diagnóstico médico previo de DM [19].

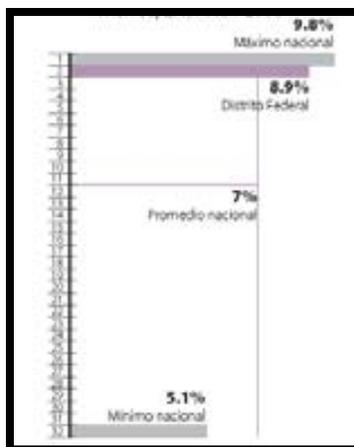


Figura 3. DM por diagnóstico médico previo. Adultos de 20 años o más. México, ENSANUT 2006 [16].

En relación a la letalidad, según los datos reportados por el INEGI para el 2005 hubo un total de 493,957 defunciones con una tasa de 4.45 por 1000 habitantes por DM, siendo la primera causa de defunción, con un total de 67,090 defunciones y una tasa de 63/1000 habitantes representando un 13.6% de la mortalidad total. Separando las causas de mortalidad por género para el 2005, la

primera causa de muerte en hombres fue la DM con un total de defunciones de 30,842, con una tasa 58.3/1000 habitantes (11.3%), la segunda causa de mortalidad fue la enfermedad isquémica del corazón con 29,677 defunciones, tasa de 56.1/1000 habitantes (10.9%), y la EVC la cuarta causa de muerte con 12,875, tasa de 24.3/1000 habitantes (4.7%), dentro de las causas infecciosas las infecciones respiratorias agudas bajas ocupan la novena causa con 7,909 defunciones, tasa de 14.9/1000 habitantes (2.9%); y para mujeres siendo también la DM la primera causa de defunción, se reportó un total de 36,248 muertes, tasa de 67.7/1000 habitantes (16.4%), siendo la enfermedad isquémica del corazón la segunda causa con un total de defunciones de 23,508 con una tasa de 43.9/1000 habitantes (10.6%), y la EVC la tercera causa con 14,493 defunciones, tasa de 27.1/1000 habitantes (6.5%). Dentro de las causas infecciosas las infecciones respiratorias agudas bajas ocupan la sexta causa con 7,068 defunciones, tasa de 13.2/1000 habitantes (3.2%) [20].

Principales causas de egresos hospitalarios en el 2005, la DM ocupa el noveno lugar con 130,231 egresos con un de 2.9%, y las enfermedades del corazón la sexta causa con 140,528 egresos 3.1%, siendo de estas las enfermedades isquémicas del corazón 51870 egresos con 1.1%. La neumonía e influenza el lugar 14 con 74389 con porcentaje de 1.6%, y las ECV en el lugar 18 con 40,555, y un porcentaje de 0.9% [21].

La DM continúa siendo una causa de muerte y discapacidad. Las complicaciones crónicas de la DM, especialmente la ECV, resultan en la hospitalización de muchos pacientes con DM. Con la escalante incidencia de DM en E.U.A, el número de pacientes que requieren hospitalización también ha incrementado [22]. En el 2000, el 12.4% de los egresos tuvieron diagnóstico de DM [23]. La prevalencia de DM en pacientes adultos hospitalizados es estimada conservadoramente entre 12.4-25%, dependiendo del método utilizado para identificar a los pacientes [8].

La DM es la cuarta causa más común de comorbilidad en los egresos hospitalarios en E.U.A. La DM incrementa el riesgo de trastornos que predisponen a los individuos a la hospitalización, incluyendo enfermedad coronaria, cerebrovascular o enfermedad arterial periférica, nefropatía, infección y amputación de extremidades inferiores [8]. Los pacientes que tienen DM tienen un riesgo de 2-4 veces mayor de ser hospitalizados. El riesgo de hospitalización incrementa con la edad, duración de la DM y número de complicaciones asociadas a DM [8]. Estos pacientes tienen una estancia de 1-3 días más prolongada en relación a pacientes no diabéticos y a su vez la hiperglucemia ha mostrado ser un factor de riesgo independiente para un pronóstico desfavorable [24]. El manejo de DM en los hospitales es generalmente considerado secundario en importancia comparado con la condición que causó el ingreso [8].

RECOMENDACIONES Y GUÍAS PARA LOS OBJETIVOS DE GLUCOSA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Debido a que los estudios clínicos han mostrado la importancia de que el control metabólico mejora a corto y a largo plazo el pronóstico de los pacientes con DM, se han desarrollado objetivos

glucémicos. Hay dos consensos publicados que proveen las recomendaciones para los objetivos de glucosa en pacientes hospitalizados (Tabla 12). El consenso de la *American Association of Clinical Endocrinologists* fue realizado en el 2004, para el manejo de la hiperglucemia hospitalaria en pacientes con DM [24]. El propósito fue revisar la evidencia existente de la hiperglucemia hospitalaria y su asociación con pronóstico adverso, así como la recomendación de los objetivos durante la estancia hospitalaria en el contexto médico y quirúrgico [25-27].

Location	American Diabetes Association ⁹⁶	American College of Endocrinology ²
ICU	As close to 110 mg/dl as possible; generally <180 mg/dl	<110 mg/dl
General ward	As close to 90–130 mg/dl as possible; <180 mg/dl postprandial	<110 mg/dl before a meal; maximal <180 mg/dl

Tabla 12. Objetivos de niveles de glucosa recomendados para pacientes hospitalizados [28].

Valores por arriba de 180mg/dl son una indicación para el monitoreo de niveles de glucosa más frecuente para determinar la dirección de cualquier necesidad de una intervención más intensiva [25].

La insulina, administrada de manera subcutánea o en infusión, es actualmente el mejor agente disponible para el control de la hiperglucemia en el hospital. Estas guías fueron desarrolladas en base a que la mejoría en el control glucémico puede mejorar la mortalidad y morbilidad intrahospitalaria [25].

Estos consensos permanecen controversiales, debido a que extrapolan datos de pocos estudios aleatorizados que involucran pacientes críticamente enfermos, a la población general que está hospitalizada. Hay un acuerdo general de que la insulina debe ser administrada en infusión intravenosa en UCI y que otros regimenes deben ser similares a los patrones fisiológicos de ser posible, particularmente en pacientes con DM tipo 1. En ausencia de estudios que valoren la eficacia de cualquier estrategia de insulina subcutánea en el medio hospitalario, las recomendaciones están basadas en la experiencia clínica [28].

Para fines de este trabajo se define como:

Paciente con control glucémico. Paciente que presenta más del 75% de determinaciones de glucemia en ayuno por día, dentro de los niveles objetivos (70-130mg/dl) y más del 75% de los días de estancia hospitalaria con glucemias en ayuno y posprandiales dentro de los niveles objetivo (70-130mg/dl y <180mg/dl respectivamente) a las 48hrs de inicio del tratamiento.

Paciente sin control glucémico. Paciente que presenta menos del 75% de determinaciones de glucemia en ayuno por día, dentro de los niveles objetivos (70-130mg/dl) y menos del 75% de los días de estancia hospitalaria con glucemias en ayuno y posprandiales dentro de los niveles objetivo (70-130mg/dl y <180mg/dl respectivamente) a las 48hrs de inicio del tratamiento.

Complicaciones intrahospitalarias. Infección adquirida en el hospital (neumonía, infección de vías urinarias, flebitis, celulitis, etc.), empeoramiento de la función renal o que requiera terapia de sustitución renal durante su evolución, requerimiento de intubación orotraqueal y AMV, requerimiento de paquetes eritrocitarios, deterioro hemodinámico que requiera apoyo aminérgico.

Hipoglucemia leve: glucemia capilar o plasmática <70mg/dl sin pérdida del estado de alerta.

Hipoglucemia severa: glucemia capilar o plasmática <70mg/dl con datos de neuroglucopenia (pérdida del estado de alerta, convulsiones, coma, muerte).

FACTORES QUE AFECTAN LAS ESTRATEGIAS DE TRATAMIENTO

La resistencia a la insulina y la capacidad secretora de insulina en pacientes hospitalizados está afectada por numerosos factores, incluyendo la severidad de la enfermedad y fármacos (glucocorticoides, vasopresores); además, la dieta del paciente es muchas veces impredecible en el hospital, los estudios y procedimientos frecuentemente interrumpen los esquemas de dieta y de medicamentos, lo que complica el manejo del control de los niveles de glucosa. Es importante saber cuando el paciente tiene historia de DM, y si la tiene, el tipo de DM (ya que los pacientes con DM tipo 1 tienen un riesgo incrementado de cetoacidosis), así como el régimen que utilizaba para su control antes de la hospitalización. También es importante el estado nutricional (el cual va a determinar la necesidad de insulina basal o prandial) y el nivel de glucosa, lo que va a guiar las decisiones acerca de la agresividad del manejo inicial. Determinar si el control agresivo es práctico depende en parte del curso esperado de tratamiento durante la hospitalización y en parte de anticipar el tiempo de estancia hospitalaria. Las decisiones a pesar del control de la glucosa en el paciente hospitalizado también van a estar influenciados por la calidad del control antes de la admisión. En estos pacientes con DM establecida, la HbA_{1c} provee una rápida valoración del control externo del paciente. En pacientes con una hiperglucemia nueva (sin antecedente de DM previa) un valor de HbA_{1c} elevado (>7%) sugiere la presencia de DM antes de la admisión [25, 28].

RECOMENDACIONES E INTERVENCIONES NUTRICIONALES

La terapia médica nutricional (TMN) es importante en el tratamiento y la prevención o disminución de la progresión de complicaciones de DM. Diversos estudios con el uso de la TMN han reportado disminución de la HbA_{1c} de ~1% en pacientes con DM tipo 1 y de 1-2% en pacientes con DM tipo 2 dependiendo de la duración de la DM [29].

La dieta permitida recomendada (*recommended dietary allowance*, RDA) para carbohidratos digeribles es de 130g/día y se basa en proveer una adecuada cantidad de glucosa que es requerida como combustible para el sistema nervioso central sin la dependencia en la producción de glucosa de la proteínas o grasas ingeridas [29].

Carbohidratos. Las dietas bajas en carbohidratos parecen ser un acercamiento lógico en la glucosa postprandial. Incluye el consumo de carbohidratos provenientes de frutas, vegetales, cereales integrales, leguminosas y leche baja en grasas [29].

El RDA para los carbohidratos (130g/día) es en promedio el mínimo de requerimientos [29].

El consumo de dietas altas en fibra (~50g de fibra/día) reducen la glucemia en pacientes con DM, sin embargo este tipo de dieta se ve limitado por sus efectos adversos principalmente gastrointestinales. Los objetivos de ingesta de fibra son para la población general de 14g/1000kcal [29].

La fructosa proveniente de fuentes como frutas, vegetales y otros alimentos, usualmente representa solo el 3-4% de la de ingesta calórica [29].

Grasas y colesterol. El límite de las grasas saturadas es de <7% del total de calorías. La ingesta de grasas *trans* debe ser minimizada. El colesterol de la dieta debe ser limitado a <200mg/día. Se recomienda dos o más porciones de pescado por semana, los cuales proveen n-3 ácidos grasos poliinsaturados. Los ácidos grasos de cadenas muy largas n-3 poliinsaturadas se encuentran en suplementos de aceite de pescado. El consumo de ácidos grasos ω -3 del pescado o de sus suplementos ha mostrado que reduce el pronóstico adverso de la ECV. El objetivo primario es la limitación de ácidos grasos saturados, ácidos grasos *trans*, y la ingesta de colesterol para reducir el riesgo de ECV. Los ácidos grasos saturados y *trans* son los principales determinantes de la dieta de niveles plasmáticos de colesterol LDL [29].

Proteínas. Para los pacientes con DM y función renal normal, no hay suficiente evidencia que sugiera que la ingesta usual de proteínas (15-20% de la energía) deba ser modificada. La referencia de la ingesta dietética aceptable de la distribución de macronutrientes tiene un rango para las proteínas de 10-35% de la ingesta calórica, con un promedio de 15% en E.U.A y en Canadá. El RDA es de 0.8g de proteínas de buena-calidad/kg de peso corporal/día (en promedio ~10% de las calorías). Las fuentes de proteínas de buena-calidad se definen como aquellas que tiene alto puntaje de PD-CAAS (patrón de puntaje de aminoácidos corregida por la digestibilidad proteica; *protein digestibility-corrected amino acid scoring pattern*) y proveen los 9 aminoácidos indispensables. Ejemplos incluyen la carne, pollo, pescado, huevo, leche, queso y soya. En los planes dietéticos, la ingesta de proteínas debe ser mayor de 0.8g/kg/día [29].

La ingesta de proteínas en la dieta para pacientes con DM es similar a la de la población general y usualmente no debe exceder el 20% de la ingesta calórica [29].

Recomendaciones en paciente con complicaciones

Complicaciones microvasculares. La reducción de la ingesta de proteínas de 0.8-1.0g/kg/día en pacientes con DM en estadios iniciales de enfermedad crónica renal y a 0.8g/kg/día en estadios tardíos de la enfermedad renal crónica pueden mejorar las mediciones de la función renal (excreción de albúmina urinaria, tasa de filtración glomerular) por lo que se recomienda.

La ingesta normal de proteínas (15-20%) en pacientes sin enfermedad renal no parece estar asociada con el riesgo del desarrollo de nefropatía diabética. En muchos estudios de sujetos con DM y microalbuminuria, la tasa de excreción de albúmina urinaria y la disminución de la tasa de filtración glomerular fueron influenciadas favorablemente con la reducción de la ingesta proteica a 0.8-1.0g/kg/día [29].

En individuos con DM y macroalbuminuria, la reducción de proteínas de todas las fuentes a 0.8g/Kg/día se ha asociado con disminución de la declinación en la función renal [29].

Riesgo cardiovascular. Para pacientes con riesgo de ECV, las dietas altas en frutas, vegetales, cereales integrales y nueces pueden reducir el riesgo. Para pacientes con DM e ICC sintomática, la ingesta dietética de sodio menor de 2,000mg/día puede reducir los síntomas [29].

En individuos normotensos e hipertensos, la ingesta reducida de sodio (2,300mg/día) con una dieta alta en frutas, vegetales y productos bajos en grasas disminuye la presión arterial [29].

La dieta DASH (Dietary Approaches to Stop Hypertension) enfatiza el consumo de frutas, verduras, y productos bajos en grasas, incluyendo cereales integrales, pollo, pescado y nueces, y disminución de grasas, carne roja, endulzantes y refrescos [29].

Enfermedad aguda/paciente hospitalizado.

El plan de tratamiento usado en pacientes diabéticos difiere del usado en casa, por ejemplo, la insulina puede ser utilizada en vez de los medicamentos usados normalmente por el paciente. Los tipos de alimentos que una persona puede comer pueden cambiar, o la ruta de administración (enteral o parenteral) [8].

Objetivos de la TMN en el paciente hospitalizado:

Alcanzar y mantener un óptimo control metabólico de los niveles de glucosa, niveles de lípidos y presión arterial para favorecer la recuperación de la enfermedad aguda.

Incorporar terapias nutricionales para tratar las complicaciones de la DM, incluyendo la hipertensión, la ECV, dislipidemia y neuropatía.

Proveer un adecuado aporte de calorías, debido a que éstas aumentan en la enfermedad aguda y durante la recuperación tras eventos quirúrgicos. En adultos la ingesta de 150-200g de carbohidratos/día (45-50g cada 3-4hrs) puede ser suficiente para prevenir la cetosis [8].

Se sugiere que los hospitales deben considerar la implementación de un sistema de plan de comidas en pacientes con DM. Estos sistemas utilizan planes de comidas sin un nivel específico de calorías pero una consistencia en la cantidad de carbohidratos ofrecidos en cada comida. El contenido de carbohidratos puede variar en el desayuno, comida, cena y colaciones, pero el contenido de carbohidratos es consistente de comida a comida y de día a día. [8, 29]. Las comidas están basadas en los principios de dieta de corazón-saludable (grasas saturadas y colesterol están limitados y el contenido de proteínas corresponde al 15-20% de las calorías). En vez de enfocarse en el tipo de carbohidratos de las comidas, el énfasis está en la cantidad de carbohidratos contenida en la comida. La mayoría de los carbohidratos debe ser a base de cereales integrales, frutas, vegetales, y leche baja en grasas. Un menú de día típico provee ~1500 a ~2000 calorías, con un rango de 12-15 porciones de carbohidratos (187-259g) divididos en comidas y colaciones. Durante los estados catabólicos, las necesidades nutricionales están alteradas. La enfermedad catabólica puede alterar el balance hídrico y puede llevar a la alteración de la grasa corporal y de la masa celular corporal lo que dificulta la valoración nutricional. Una pérdida reciente de peso del 10% indica la necesidad de valoración nutricional. La desnutrición proteico-calórica moderada

puede ocurrir con una pérdida de peso no intencionada de 10-20%; si la pérdida es >20% una desnutrición severa muy probablemente está presente [8].

Las formas de alimentación incluyen dietas líquidas, dieta quirúrgica, enfermedad catabólica y nutrición enteral o parenteral. Los pacientes que requieren dietas líquidas deben recibir aproximadamente 200g de carbohidratos/día dividida en cantidades iguales en las comidas y colaciones. Las dietas líquidas no deben ser libres de azúcar. Para alimentación con sondas, ya sea una fórmula enteral estándar (50% de carbohidratos) o fórmulas bajas en carbohidratos (33-40% de carbohidratos) pueden ser utilizadas. Las necesidades calóricas para la mayoría de los pacientes están en un rango entre 25-35kcal/kg de peso cada 24hr. Las necesidades de proteínas varían en base al estrés fisiológico. Los pacientes con estrés leve requieren 1.0g/kg/día, pacientes con estrés moderado a severo pueden requerir 1.5g/kg/día. Estos niveles son para pacientes con función renal y hepática normal [8]. Se debe tener especial cuidado para no sobrealimentar a los pacientes debido a que esto puede exacerbar la hiperglucemia, causar alteración de las pruebas de función hepática e incrementar la producción de dióxido de carbono [8, 29].

OPCIONES DE TRATAMIENTO

EL MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

Las estrategias de tratamiento de la hiperglucemia están guiadas por muchas consideraciones. Primero, en el mecanismo subyacente de la hiperglucemia. Segundo, el estado nutricional del paciente. Otros factores a tomar en cuenta para escoger el tipo de tratamiento médico para la hiperglucemia incluyen el tipo y severidad de la enfermedad aguda y la presencia o ausencia de condiciones acompañantes como la insuficiencia renal, enfermedad hepática, embarazo, etc. Los regímenes de tratamiento incluyen medicamentos orales, terapia con insulina subcutánea con bolos basales o prandiales y la infusión continua de insulina [25].

AGENTES ORALES

La insulina es generalmente la forma de tratamiento que se prefiere utilizar en pacientes hospitalizados porque la dosis puede ser titulada más rápidamente que la de los agentes orales. Sin embargo en pacientes seleccionados, particularmente aquellos que no están críticamente enfermos, en los que su condición está bien controlada, y en quienes se espera que coman normalmente, es razonable continuar con la terapia oral si estaba funcionando adecuadamente antes de su ingreso. Se debe tomar en cuenta especialmente a aquellos pacientes que toman metformina dadas las contraindicaciones de uso (insuficiencia renal, falla cardíaca y la necesidad de realizar estudios radiográficos contrastados). Las tiazolidinedionas deben ser suspendidas si están presentes falla cardíaca o anormalidades de la función hepática (aún suspendiéndolas los efectos pueden persistir por varias semanas). En pacientes que no comen de manera regular, los secretagogos de insulina (sulfonilureas) son particularmente peligrosos y los inhibidores de la α -glucosidasa son inefectivos. La reducción modesta en las dosis de agentes orales puede ser

considerada en pacientes hospitalizados con dietas restringidas en calorías, porque estas dietas pueden resultar en mejora del control de glucosa. Si el nivel de glucosa está notablemente elevado al ingreso, o si el control de la glucosa se deteriora en el hospital (siendo ambos fenómenos frecuentes) la terapia con insulina debe ser iniciada [25].

No hay grandes estudios que evalúen la eficacia de los antidiabéticos orales en el hospital y su pronóstico. Se deben tomar en consideración algunos aspectos al considerar el control glucémico en el hospital antes de iniciar antidiabéticos orales en el régimen de tratamiento. El paciente debe ser capaz de tomar regularmente sus comidas sin interrupción y sin la posibilidad de estar en ayuno por algún procedimiento. Los medicamentos orales no permiten un rápido ajuste de dosis como se necesita ante las elevaciones severas en condiciones agudas, la posible excepción son las glinidas. Las interacciones farmacológicas, las comorbilidades y la vida media de los fármacos necesitan ser considerados antes de iniciar la terapia. Hay 5 categorías de agentes antidiabéticos orales que tienen características individuales que pueden tener un impacto en el cuidado agudo. Esto son las sulfonilureas, glinidas, inhibidores de la glucosidasa, biguanidas y tiazolidinedionas (Tabla 13) [25].

Sulfonilureas. Actúan primariamente al estimular la secreción de insulina de las células beta del páncreas. La preocupación con estos medicamentos es su principal potencial de cursar con hipoglucemia debido a su vida media relativamente larga, su efecto vascular como pérdida del preconditionamiento isquémico, y el incremento del QT por la glibenclamida. El preconditionamiento durante la angina es un mecanismo adaptativo que protege al corazón durante el infarto cardiaco al reducir el tamaño del infarto. Este fenómeno fue observado en el estudio del United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) y desde éste múltiples estudios tratado de dilucidar su fisiopatología. La sulfonilureas inhiben los canales K-ATP llevando a la despolarización de la membrana y a la elevación de los niveles intracelulares de calcio que finalmente llevan a la inhibición del preconditionamiento isquémico. A pesar de estas preocupaciones, su relevancia clínica no ha sido aún establecida y no hay datos contra el uso de estos agentes en el medio hospitalario. La segunda generación de fármacos como la glipizida, glibenclamida y la glimepirida, son las más comúnmente usadas. La glimepirida es un medicamento de larga duración, con una duración de acción de más de 24hrs. La glipizida es una sulfonilurea de acción intermedia de aproximadamente 12 a 24hr y también está disponible en forma de larga duración que puede ser de 24hr o más. La glibenclamida es también una sulfonilurea de acción intermedia con una duración de acción de al menos 16 a 24hrs, la forma micronizada tiene una duración de acción más corta. El riesgo de hipoglucemia es mayor cuando se usan estos agentes en particular en pacientes ancianos o aquéllos con insuficiencia hepática o renal [25].

Glinidas. También son fármacos secretagogos de insulina e incluyen la repaglinida y la nateglinida. Se requieren múltiples dosis por que su duración de acción es mucho más corta que las típicas sulfonilureas. Debido a que son más rápidamente absorbidas que otros agentes hipoglucemiantes,

las glinidas producen un estímulo más rápido pero más corto de la secreción de insulina. Por esto, su dosis es generalmente preprandial y el riesgo de hipoglucemia es menor. La desventaja, sin embargo, es que el efecto hipoglucemiante es más pequeño en comparación con las sulfonilureas. Por esto en el contexto hospitalario, esta clase de medicamentos probablemente podría ser más aplicable en aquéllos que toleran la vía oral y que requieren solo un control glucémico postprandial leve [25].

Inhibidores de la alfa-glucosidasa. Estos fármacos previenen el paso terminal de la absorción en el borde en cepillo del epitelio intestinal. El miglitol y la acarbosa pertenecen a esta clase de fármacos. Esto conlleva a inhibir la absorción de carbohidratos más distalmente permitiendo el entretardamiento característico de la secreción de insulina en pacientes diabéticos tipo 2 para mantener la tasa de absorción de glucosa. Estos medicamentos son administrados usualmente al inicio de cada comida. Los efectos adversos de estos fármacos son predominantemente gastrointestinales, como meteorismo y flatulencia, y esto no permite que sean utilizados en cualquier paciente ingresado al hospital con patología o síntomas gastrointestinales, especialmente obstrucción o pseudoobstrucción. Su efecto glucémico es también relativamente modesto comparado con las sulfonilureas [25].

Name of Drug	Recommended Dosing	Mechanism of Action
<i>Sulfonylureas</i>		
Glyburide	2.5-20mg/day; qd-bid	Stimulates insulin release from pancreatic β -cells
Glipizide	5-20mg/day; up to 40mg/day; qd-bid	
Glipizide Extend Release (Glucotrol XL [®])	5-20mg/day; qd	
Glimepiride (Amaryl)	1-8 mg once daily	
<i>Short acting secretagogues</i>		
Repaglinide (Prandin)	0.5-4 mg with meals	Stimulates short acting insulin release from pancreatic β -cells.
Nateglinide (Starfix)	120 mg with meals	Used to decrease post-prandial hyperglycemia.
<i>Biguanides</i>		
Metformin (Glucophage [®])	500-1000mg bid; up to 2000-2550mg/daybid-tid	↓ hepatic glucose production ↑ peripheral glucose utilization
Metformin extended release (GlucophageXR [®])	500-2000 mg qd before evening meal	
Metformin/Glyburide (Glucovance [®])	1.25 mg/250 mg qd up to 20 mg/ 2000 mg/day bid	
<i>Thiazolidinediones*</i>		
Rosiglitazone [®] (Avandia [®])	2-8mg/day; qd-bid	↓ hepatic glucose production
Pioglitazone (Actos [®])	15-45 mg qd	↑ glucose use in skeletal muscle
Rosiglitazone/Metformin (Avandamet [®])	2 mg/500 mg bid up to 4 mg/1000 bid	
<i>α-Glucosidase Inhibitors*</i>		
Acarbose (Precose [®])	25-100mg/day; tid before meals	↓ hydrolysis of carbo ↓ GI absorption of glucose
Miglitol (Glyset [®])	25-100mg/day; tid before meals	

Tabla 13. Clases de medicamentos hipoglucemiantes orales/antihiper glucémicos orales disponibles y uso en el contexto hospitalario [25].

Metformina. Es el fármaco prototipo de las biguanidas, se usa comúnmente en el tratamiento extrahospitalario del paciente con DM tipo 2. Es un fármaco de larga duración, usualmente toma 1 a 2 semanas para conseguir sus efecto iniciales, debido a su acción retardada, no es un fármaco adecuado para iniciar tratamiento en el cuidado agudo, a menos de que sea parte de las instrucciones de tratamiento al egreso. Su mayor limitación en el cuidado agudo, es su potencial de producir acidosis láctica en muchas situaciones que están presentes en el medio hospitalario, como el uso de medios de contraste y la insuficiencia renal. La insuficiencia renal es una de las contraindicaciones más importantes, especialmente si la creatinina es mayor de 1.4mg/dl en mujeres y mayor de 1.5mg/dl en hombres. Idealmente, la metformina debe ser suspendida al menos 48hrs antes de la administración de medio de contraste intravenoso y debe ser iniciado solo

sí la función renal es estable. Otro factor de riesgo para la acidosis láctica incluye la ICC, depleción de volumen, sepsis, enfermedad hepática, edad avanzada, enfermedad pulmonar crónica e hipoxia. Datos recientes han revelado que la acidosis láctica es una complicación relativamente rara a pesar de la frecuencia de estos factores de riesgo. Aún así la recomendación común para la metformina es que debe ser temporalmente suspendida en pacientes hospitalizados. Calabrese y colaboradores, evaluaron la práctica de la prescripción de metformina en el contexto hospitalario y encontraron que el 27% de pacientes hospitalizados tenían al menos una contraindicación para su uso y en 41% de estos casos fue continuado a pesar de la contraindicación. A pesar del riesgo de acidosis láctica, otros efectos potenciales adversos incluyen síntomas gastrointestinales como flatulencia, diarrea, meteorismo y pérdida del apetito los cuales pueden ser problemáticos en el medio hospitalario. Se recomienda generalmente que la metformina no debe ser usada en el tratamiento intrahospitalario por sus riesgos potenciales [25].

Contraindications	Use in Hospital	Side/Adverse Effects
Diabetic ketoacidosis- Hyperosmolar nonketotic coma	May be an initial medication in newly diagnosed DM with mild hyperglycemia (random BG < 300 mg/dl).	Hypoglycemia Weight gain Drowsiness GI upset
Precautions for hypoglycemia in elderly	Continuation of previous regimen. (may be combined with insulin) Patient must be able to take regular meals	
Diabetic ketoacidosis- Hyperosmolar nonketotic coma	Modest glycemic effect. Use as continuation of preadmission regimen in patient able to eat	Hypoglycemia Weight gain Drowsiness
Renal dysfunction (sCr \geq 1.5mg/dL in males and \geq 1.4mg/dL in females)	In most hospitals metformin is discontinued during hospital stay.	Lactic acidosis Weight loss Diarrhea
Hepatic disease CHF, acute MI, septicemia Acute or chronic metabolic acidosis		Dyspepsia Metallic taste
Hepatic disease (LFT $>$ 2.5 \times ULN)-CHF (NYHA Class III and IV)	Not useful for immediate control of hyperglycemia (slow onset of action up to 1 month). Use as continuation of preadmission regimen in patient able to eat	Weight gain Edema \uparrow total cholesterol \uparrow LDL, \uparrow HDL
IBD-Intestinal obstruction	Modest glucose control mainly postprandial.	Abdominal pain Diarrhea Flatulence
G.I symptoms present during hospital stay	Use as continuation of preadmission regimen in patient able to eat	

Tabla 13. (Continuación). Clases de medicamentos hipogluceantes y antihiperglucémicos orales disponibles y uso en el contexto hospitalario CHF: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; MI: Infarto al Miocardio; LFT: Alteración de pruebas hepáticas; ULN: Límite superior normal; NYHA: New York Heart Association, Class III: pacientes con marcada limitación de la actividad, se encuentran bien solo en reposo; Class IV: pacientes confinados al reposo absoluto, cualquier actividad conlleva a malestar y los síntomas ocurren en reposo; IBD Enfermedad Inflamatoria Intestinal; GI: Gastrointestinal [25].

Tiazolidinedionas. Esta clase de fármacos incluyen la rosiglitazona y la pioglitazona, son sensibilizadores a la insulina y su acción predominante es el tejido periférico. Funcionan uniéndose y modulando la transcripción de factores nucleares, específicamente los receptores activadores de proliferación de peroxisomas. Su inicio de acción para el control glucémico es usualmente de semanas a meses después del inicio del tratamiento, por esto no son apropiadas para el control agudo de la glucemia en el ambiente hospitalario. Estos medicamentos son remarcablemente bien tolerados y tiene muy pocos efectos adversos. Entre ellos los más notables son la retención hídrica

y la expansión de volumen, así como la ganancia de peso leve. Debido al incremento del volumen intravascular, el potencial efecto de producir cambios hemodinámicos en pacientes con falla cardíaca puede ser deletéreo. Sin embargo, una revisión de datos de hospitales realizada por Medicare encontró que el 16.1% de los pacientes con DM y falla cardíaca congestiva fueron egresados con pioglitazona o rosiglitazona. Estos fármacos están actualmente contraindicados en la ICC clase funcional III y IV y deben ser utilizados con precaución en la clase funcional I y II. No deben ser utilizados en el hospital, especialmente si el diagnóstico de ingreso es IAM. Las tiazolidinedionas son más apropiadamente usadas en el contexto extrahospitalario por sus múltiples beneficios en el paciente con DM tipo 2. En condiciones clínicas otras que la ICC, pueden ser continuados durante la hospitalización, pero no para el control agudo de las elevaciones de la glucosa sanguínea [25].

Algunos autores sugieren lo siguiente en relación al uso de agentes orales (Tabla 13).

1. La metformina debe ser suspendida en los pacientes hospitalizados
2. Continuar con el régimen previo oral o incluso intensificarlo en caso de hiperglucemia leve a moderada en el hospital si no hay contraindicaciones específicas
3. La insulina debe ser agregada (como suplemento, prandial o basal) al régimen preexistente oral. Una vez que las condiciones del paciente mejoren y el estrés médico se resuelve, la insulina puede ser suspendida (usualmente después del egreso hospitalario)
4. Las sulfonilureas pueden ser los únicos agentes orales considerados como agentes iniciales en la hiperglucemia leve a moderada (con niveles de glucosa <300mg/dl) debido a su potencia y su relativo inicio de acción rápido. La excepción (además de contraindicaciones específicas) son los pacientes ingresados en condiciones de isquemia cerebral o cardíaca [25].

INFUSIÓN DE INSULINA

Hay un consenso general de que la insulina intravenosa (IV) debe ser utilizada para pacientes metabólicamente inestables cuando tienen una amplia variación de los niveles de glucosa sanguíneos, independientemente de la localización en el hospital. Sin embargo, las infusiones de insulina son infrecuentemente usadas en los pisos de hospitalización médicos y quirúrgicos. Los típicos “esquema deslizantes” de insulina no son efectivos en la forma en que son típicamente usados, y hasta ahora son parte de nuestra cultura médica [22].

Las infusiones de insulina IV han sido utilizadas en el manejo de DM por más de 20 años y han probado su seguridad y eficacia. El goteo de insulina tiene mejor biodisponibilidad y es más fácil y más rápido de titular, y es más segura que la insulina subcutánea en pacientes que no están comiendo o quienes súbitamente se dejan en ayuno [22].

En la UCI, la insulina es generalmente administrada en infusión IV continua de manera óptima a través de un algoritmo estandarizado. Múltiples protocolos validados están disponibles. Los más efectivos son aquellos que usan escalas dinámicas, incorporando el rango de cambio en la glucosa

para las dosis de ajuste. El monitoreo frecuente de los niveles de glucosa (frecuentemente horario) es imperativo para minimizar el riesgo de hipoglucemia. De acuerdo a la mejoría del estado del paciente, la transición a insulina subcutánea puede realizarse con el uso de la cantidad más reciente de insulina administrada en infusión que se aproxima a los requerimientos diarios, dividido en componente basal y prandial. También es apropiado sobrelapar la administración de insulina en infusión con insulina subcutánea especialmente en pacientes con DM tipo 1. Los pacientes con DM tipo 2 que requieren menos de 2UI de insulina/hora pueden responder adecuadamente con regímenes menos estrictos, los agentes orales pueden ser suficientes en algunos casos [28].

Protocolos de tratamiento con insulina en pacientes en UCI.

Paciente en ayuno. La evidencia creciente de que el control glucémico agresivo mejora el pronóstico de aquellos que presentan un evento cardiovascular agudo como EVC o infarto al miocardio, así como otras enfermedades críticas han dictado el manejo del tratamiento de la glucosa en el contexto de la UCI. La mayoría de los pacientes están críticamente enfermos o clínicamente inestables lo que no hace posible la nutrición oral. El tratamiento estándar de éstos pacientes con hiperglucemia, tengan o no historia conocida de DM, es la infusión de insulina y la glucosa en infusión. El propósito de la administración de glucosa con insulina es la prevención de la hipoglucemia y proveer una fuente de carbohidratos y energía. Si el paciente se vuelve hipoglucémico, esto puede llevar a lipólisis con elevación de ácidos grasos libres (FFA). La elevación de FFA se ha asociado con cardiotoxicidad y síndrome de prolongación de QTc y arritmias, induce muerte de cardiomiocitos por apoptosis o por daño celular exagerado por isquemia-reperusión y efectos en la presión arterial sistémica [8]. La dosis recomendada de dextrosa es de 5 a 10g/hr, pero no hay estudios que evalúen que cantidad de dextrosa se necesita para evitar la producción de cetosis. Si se desarrolla cetonuria a pesar del adecuado control de los niveles de glucosa sanguínea, la cantidad de glucosa requiere ser incrementada. En el estudio de Van den Berghe, sus pacientes tenían alrededor de 200-300gm de dextrosa por día. La monitorización del potasio y su adecuada reposición es necesaria para aquellos con infusión de insulina [30].

Una gran variedad de protocolos de infusión de insulina han sido publicados, pero no hay un protocolo estándar que se haya establecido. Esto puede ser explicado en parte por las diferencias entre la sensibilidad a la insulina en los pacientes. El objetivo de glucemia independientemente del protocolo utilizado es mantener la glucemia ≤ 110 mg/dl en el contexto de la UCI. La tasa de infusión de insulina está basada en el nivel de glucosa y en la tasa de cambio así como a la sensibilidad a la insulina. Medidas contra la hipoglucemia también deben ser tomadas como el monitoreo de la glucosa frecuente, incluso horario así como capacitación al equipo de enfermería para el cambio de goteo de la infusión de insulina como sea necesario. Una estrategia común para iniciar la infusión de insulina es usualmente de 1 a 5U/hr con monitoreo cercano de la glucosa ajustándolo para mantener la normoglucemia. Por otro lado una fórmula basada en el peso puede ser usada para calcular el goteo inicial usando 0.02U/Kg/hr. Menor cantidad de insulina en infusión debe ser

considerada en aquellos con bajo peso corporal o falla renal, ya que están predispuestos a la hipoglucemia. Después de que el goteo inicial de insulina se ha iniciado, los niveles de glucosa deben ser monitorizados cada 30 minutos a 1hr con ajuste concomitante del goteo de insulina para alcanzar la normoglucemia en 2-4 horas. Una vez que la normoglucemia ha sido mantenida, el control de la glucosa puede llevarse cada 2 a 4 horas mientras el paciente se mantenga estable. De acuerdo a Mokan y colaboradores, una vez que la normoglucemia se mantiene con infusión, los requerimientos de insulina posteriores para mantener la normoglucemia son dependientes del índice de masas corporal. Este principio puede ser útil en calcular las dosis de requerimiento de insulina subcutánea que se van a necesitar cuando el paciente este comiendo antes de que el goteo de insulina hay sido suspendido [22, 28].

Pacientes que reciben nutrición enteral por sonda. Cuando consideramos una estrategia de tratamiento para el control estricto de la glucemia, es importante la distinción entre si se está administrando la nutrición de manera intermitente o en infusión enteral continua. Las fórmulas de nutrición enteral que comúnmente se utilizan tiene un alto contenido de carbohidratos representando entre el 45-92% de las calorías comparado con la fibra y grasas. Haddad et al. reportaron que después de 3 meses, la HbA_{1c} fue menor en el grupo que recibió tratamiento con fórmula reducida en carbohidratos. La alimentación continua puede ser manejada con el uso de insulinas de larga duración como la glargina, una o dos veces al día dependiendo del patrón de glucosa. Una insulina de acción intermedia como la NPH o de acción lenta puede ser también utilizada. Los niveles de glucosa deben ser medidos al menos cada 4 a 6hr en el paciente que recibe alimentación enteral. La hiperglucemia errática no controlada por la dosis basal de insulina puede ser cubierta con suplementos de insulina regular o insulina de acción rápida. Alternativamente, una infusión de insulina puede ser eficiente en mantener el control glucémico y apropiado en pacientes en UCI, pero requiere de una labor intensiva y riesgosa para hipoglucemia en los pisos de hospitalización [25, 28].

INSULINA SUBCUTÁNEA

El uso de los actuales análogos de insulina minimiza la hipoglucemia e incrementa su flexibilidad. Es importante que aunque no se han realizado estudios específicos, los análogos de acción rápida (lispro o aspart) podrían teóricamente ser más efectivos y seguros como dosis de corrección de insulina más que la insulina regular. Esto es debido a que su inicio de acción es más rápido y más corto, lo que la hace más predecible. Asimismo, aunque la insulina basal pura (p.e glargina) para tratar la hiperglucemia aguda puede resultar en falla al tratamiento, la glargina puede proveer una disponibilidad de insulina basal más predecible comparado con la NPH [22].

Comparado con los protocolos de insulina IV, hay mucho menos experiencia con los protocolos de insulina SC. Un protocolo de insulina SC fue desarrollado e implementado por la University of Washington Medical Center para mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento con insulina SC. Este protocolo resultó en muchas ventajas, incluyendo algunas inesperadas. Primero, como

sucede con los protocolos hospitalarios, el tener un algoritmo de insulina SC resultó en estandarización de la terapia. Cualquier problema puede ser rectificado y puede haber mejoras inmediatas en el sistema hospitalario. Segundo, el protocolo fue designado para mejorar el control glucémico para alcanzar las nuevas guías de tratamiento. Tercero, y más importante, el protocolo de insulina SC que diferencia el tratamiento de reemplazo basal, prandial y dosis de corrección de insulina puede educar a los médicos en las estrategias actuales del uso de la insulina. Este beneficio fue inesperado. Utilizando un protocolo de insulina SC en pacientes hospitalizados en base diaria, los médicos aprenden cómo ajustar la insulina de manera apropiada incluyendo el mejor uso de dosis de corrección. De hecho algunos autores piensan que los residentes médicos y quirúrgicos de todas las especialidades pudieran aprender en relación al conocimiento del uso de insulina SC simplemente trabajando con estos protocolos en sus pacientes hospitalizados. Sólo estudios prospectivos son capaces de confirmar estos beneficios [22].

Preparaciones de insulina SC.

Las preparaciones de insulina pueden ser aplicadas en regimenes de tratamiento basado en términos fisiológicos de las necesidades basales o prandiales (Figura 6) [25].

Las preparaciones basales incluyen insulinas de acción intermedia o prolongada, las más comúnmente usadas son la insulina NPH y la glargina respectivamente. El objetivo de la administración de insulina NPH o glargina es simular la producción normal basal de insulina de un páncreas normal. La insulina NPH es una suspensión cristalina de protamina y zinc con un inicio de acción entre 1 a 3 horas, pico de acción de 6 a 8hrs, y una duración de acción entre 12 a 16hrs. Debido a su farmacocinética, muchos de los regimenes de insulina que incluyen NPH requieren que sea administrada al menos 2 veces al día en la mañana y en la noche (Tabla 14) [25].

Arbitrary Clinical Classification	Insulin Preparation	Onset of Action	Peak Action	Duration of Action
Rapid-acting	Lispro Aspart	5-15 minutes	1-2 hours	4-6 hours
	Regular	30-60 minutes	2-4 hours	6-10 hours
Intermediate-acting	NPH	1-2 hours	4-8 hours	10-16 hours
Long-acting	Lente	2-4 hours	Unpredictable	13-24 hours
	Glargine	1-2 hours	Flat	17-24 hours
Mixtures	70/30 NPH/Regular	30-60 minutes	2-8 hours	10-16 hours
	50/50 NPH/Regular			
	75/25 NPL/Lispro*	5-15 minutes	1-12 hours	12-14 hours
	70/30 Aspart protamine/Aspart**			

Tabla 14. Farmacodinamia de las diferentes formulaciones de insulina subcutánea. *75/25 NPL/Lispro está compuesta por 75% de insulina lispro protamina neutral y 25% de insulina lispro

La insulina glargina es una insulina recombinante humana de acción prolongada con un cambio en su secuencia de aminoácidos (Figura 4). Esta formulación resulta en incremento en los niveles sanguíneos tras su administración SC sin un pico de acción. Su inicio de acción es entre 1-2hr y su duración de acción es entre 17 a 24hrs, por esto, usualmente se administra una vez al día en la mayoría de los regimenes (Tabla 14) [25].

Figura 5. Aproximación del perfil farmacocinética de la insulina humana y sus análogos [31].

Las preparaciones premezcladas también están disponibles y proveen mayor eficacia y son más fáciles de administrar en pacientes que tienen dificultad para mezclar las insulinas. Estas preparaciones incluyen la insulina 70/30 o 50/50 de NPH e insulina regular. Otras insulinas son la 75/25 NPL/lispro y la 70/30 aspar protamina/aspart. Si se utilizan éstas insulinas a nivel hospitalario debe especificarse que solo deben administrarse si la bandeja de comida está en el cuarto del paciente lista para que pueda comer o administrarlas inmediatamente después del primer bocado. Además si se usan éstas insulinas premezcladas, debe tenerse en mente que el ajuste de acuerdo a los niveles de glucosa puede ser más difícil debido a que la relación insulina intermedia/insulina rápida es fija (Tabla 14) [25].

Cambio a régimen SC en pacientes que no están en ayuno. La transición de infusión de insulina intravenosa a administración SC debe ocurrir una vez que el paciente puede comer. La dosis inicial de insulina SC se basa en las dosis de requerimientos previamente establecidas si el paciente requería insulina antes de la infusión, la experiencia previa del paciente en la misma situación, tasa y patrón de infusión de insulina si ha sido estable, la situación en la cual la infusión de insulina fue iniciada, valoración de la enfermedad, y otras condiciones comórbidas como insuficiencia renal, así como el peso corporal del paciente. La dosis inicial debe ser administrada al menos de 1 a 3 horas, sí se utiliza una insulina de acción intermedia, 30 minutos sí se utiliza una insulina de acción rápida o 2 horas sí se utiliza insulina regular antes de suspender la infusión de insulina para prevenir un “rebote” de hiperglucemia o cetoacidosis. Idealmente, una combinación de insulina de corta acción y una de acción intermedia pueden ser utilizadas y administradas alrededor de las 6am antes del desayuno o a las 4pm antes de la cena, la suspensión del goteo de la insulina 1 a 2 horas después. Si la ingesta nutricional se valora que es adecuada, un cálculo basado en el peso corporal puede ser utilizado como dosis total inicial por día: 0.3 a 0.7U/kg/24hr para diabéticos tipo 1 o pacientes sensibles a insulina o de 0.4 a 1.0U/Kg o más para diabéticos tipo 2 o con resistencia relativa a insulina. Históricamente, estas dosis han sido divididas en 2/3 administrados en la mañana y un 1/3 administrado en la noche típicamente con dos aplicaciones de insulina NPH. Una opción más sencilla y más eficaz en un régimen de 2 veces/día que incluye dosis iguales en la mañana y en la noche de insulina premezclada (por ejemplo 70/30 NPH/regular) para diabéticos tipo 2. Estas guías son para las dosis iniciales solamente y se requieren ajustes de acuerdo a los niveles sanguíneos de glucosa al menos cada 2 a 3 días [25].

Otros regímenes alternativos usando el principio de bolo basal pueden ser aplicados usando glargina una vez al día en la noche e insulina de acción rápida, como lispro o aspart antes de cada comida. Aunque hay poca evidencia publicada de la eficacia de la insulina glargina en el medio hospitalario, su farmacocinética y su característica única de tener un pico menos marcado la convierten en una insulina ideal en el manejo del paciente hospitalizado. Muchos endocrinólogos actualmente usan la insulina glargina en el hospital debido a su farmacocinética y a la flexibilidad

con los tiempos de comidas y a la eliminación de las no deseadas colaciones antes de acostarse. Requiere el cálculo de la dosis total de insulina por día, una fórmula empírica que puede ser aplicada es utilizar 0.3 a 0.7U/kg por 24hr para pacientes con DM tipo 1 o sensibles a la insulina, o 0.4 a 1.0U/kg o más para pacientes diabéticos tipo 2 o relativamente resistentes a insulina. El 40 a 50% de este cálculo se estima que es el requerimiento basal de insulina en forma de insulina NPH dividida en 2 dosis o de insulina glargina una vez al día. Dosis más conservadoras se sugieren, especialmente en pacientes tipo1, incluso hasta el 50% de la reducción de la dosis calculada como dosis inicial de tratamiento subcutáneo si la ingesta nutricional es muy pobre. Los requerimientos de insulina de las horas de comida son determinadas como el cálculo de la dosis total menos la dosis basal de insulina y dividido en 3 dosis (comidas) de insulina de acción rápida o regular. La administración de insulina glargina requiere que se administre en una jeringa separada y no puede ser mezclada con ninguna otra insulina. La glargina debe ser administrada además en el mismo horario todos los días y no importa si se administra en la mañana, noche o antes de dormir [25].

Para pacientes que previamente se mantenían con regímenes de insulina a base de NPH, la conversión a glargina es sencilla. Si antes del ingreso el régimen utilizado era NPH una vez al día, entonces la misma dosis de insulina es aplicada una vez al día en forma de glargina. Si la insulina antes del ingreso era aplicada dos veces al día entonces el 80% de la dosis total de NPH puede ser utilizada en forma de glargina. Todas estas guías deben ser utilizadas con precaución si el régimen preingreso predisponía al paciente a hipo o hiperglucemia, entonces la insulina debe ser ajustada en un 10-20% hacia arriba o abajo respectivamente [25].

La frecuencia de monitoreo de glucosa capilar puede ser cambiado entonces a preprandial, antes de acostarse y a las 3 am. Las dosis de insulina son usualmente iniciadas a dosis bajas tomando en consideración todas las variables antes mencionadas [25].

Fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos, los esquemas deslizantes “sliding scales” son comúnmente utilizados para la administración de insulina de un modo graduado en respuesta a la hiperglucemia establecida. El uso de ésta estrategia sola en general es inapropiado, especialmente en pacientes con DM tipo 1, quienes requieren un nivel basal de insulina de reemplazo para suprimir la cetogénesis [25].

Los esquemas de insulina regular son comúnmente utilizados como manejo inicial el día de ingreso para el tratamiento de niveles elevados de glucosa sanguínea. Desafortunadamente, estos “esquemas deslizantes” son utilizados frecuentemente como única herramienta para cubrir las necesidades de insulina, en vez de ser usados en conjunto con una insulina basal. Cuando estas escalas son utilizadas solas sin una insulina de larga duración, esto resulta en niveles inestables e irregulares de insulina con picos y valles. Los esquemas deslizantes no son adecuados debido a que tratan los niveles de glucosa elevados cuando ya están presentes en vez de anticipar y prevenir las elevaciones de la glucosa. La mayoría de los esquemas deslizantes están conformados con una cantidad inadecuada de insulina para tratar la hiperglucemia especialmente en pacientes con resistencia a la insulina. Un estudio mostró que el uso de esquemas deslizantes

está asociado con mayor dificultad para establecer un adecuado control glucémico cuando se compara con un esquema fijo de insulina. Consecuentemente, un esquema deslizante como herramienta sola para alcanzar el control glucémico no se aconseja. Los esquemas deslizantes pueden, sin embargo, ser útiles si se individualizan a las necesidades del paciente y son utilizados con una insulina basal o de larga duración. En estas circunstancias, el esquema deslizante se vuelve un suplemento del régimen de insulina. Muchos diabetólogos recomiendan que los esquemas deslizantes pueden ser utilizados para alcanzar un nivel de glucosa preprandial cuando se anticipa el consumo de carbohidratos por el paciente. Estos esquemas de insulina deben ser evaluados y reajustados diariamente para observar si los niveles de glucosa anticipados se mantienen por debajo de 180mg/dl [25].

Las estrategias anticipatorias para dosificar la insulina resultan en un control superior. Terapias que involucran insulina basal (p.e de acción intermedia o prolongada) con insulina de acción corta o rápida administradas antes de las comidas para evitar los picos posprandiales (bolo prandial) proveen resultados más cercanos que recuerdan al patrón fisiológico del control glucémico (Figura 6) [25].

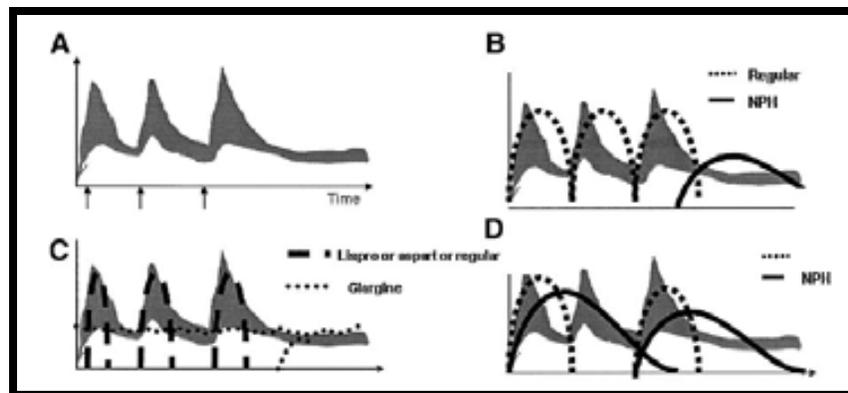


Figura 6. Regímenes de insulina basados en los conceptos insulina basal-bolo. (A) El concepto de la terapia con insulina basal-bolo está basado en la concentración de insulina en individuos normales. (B) La insulina de acción rápida es administrada antes de cada comida y la insulina NPH antes de acostarse. (C) La insulina basal es administrada una o dos veces al día, y la insulina de acción rápida antes de cada comida. (D) El régimen consiste en una combinación de insulina NPH e insulina de acción rápida administrada dos veces al día, una insulina premezclada puede ser utilizada [25].

Los análogos de insulina de acción rápida (lispro, aspart, y glulisina) deben ser administrados inmediatamente antes de la comida. Es prudente la administración de la insulina cuando la charola de comida está frente al paciente. La insulina humana regular idealmente debe ser administrada 30 minutos antes de las comidas. Los análogos de acción rápida proveen un mejor control posprandial. En pacientes en quienes la ingesta no es certera, la dosis de insulina prandial debe ser conservadora. Una alternativa es administrar una insulina de acción rápida inmediatamente después de la comida, en base a la cantidad de dieta consumida [28].

Las dosis suplementarias ajustadas (insulina de “corrección”) del mismo tipo de insulina pueden combinarse con insulina prandial para compensar la hiperglucemia preprandial. Los pacientes insulina-sensibles (la mayoría de pacientes con DM tipo 1, personas delgadas, aquellos que

reciben una dosis total diaria relativamente baja de insulina [<30 a 40 UI de insulina/día] o aquellos predispuestos a la hipoglucemia) requieren solo dosis modestas (p.e 1UI para corregir niveles de glucosa de 150 mg/dl, 2UI para corregir niveles de 200 mg/dl, etc.) (Figura 7) [28].

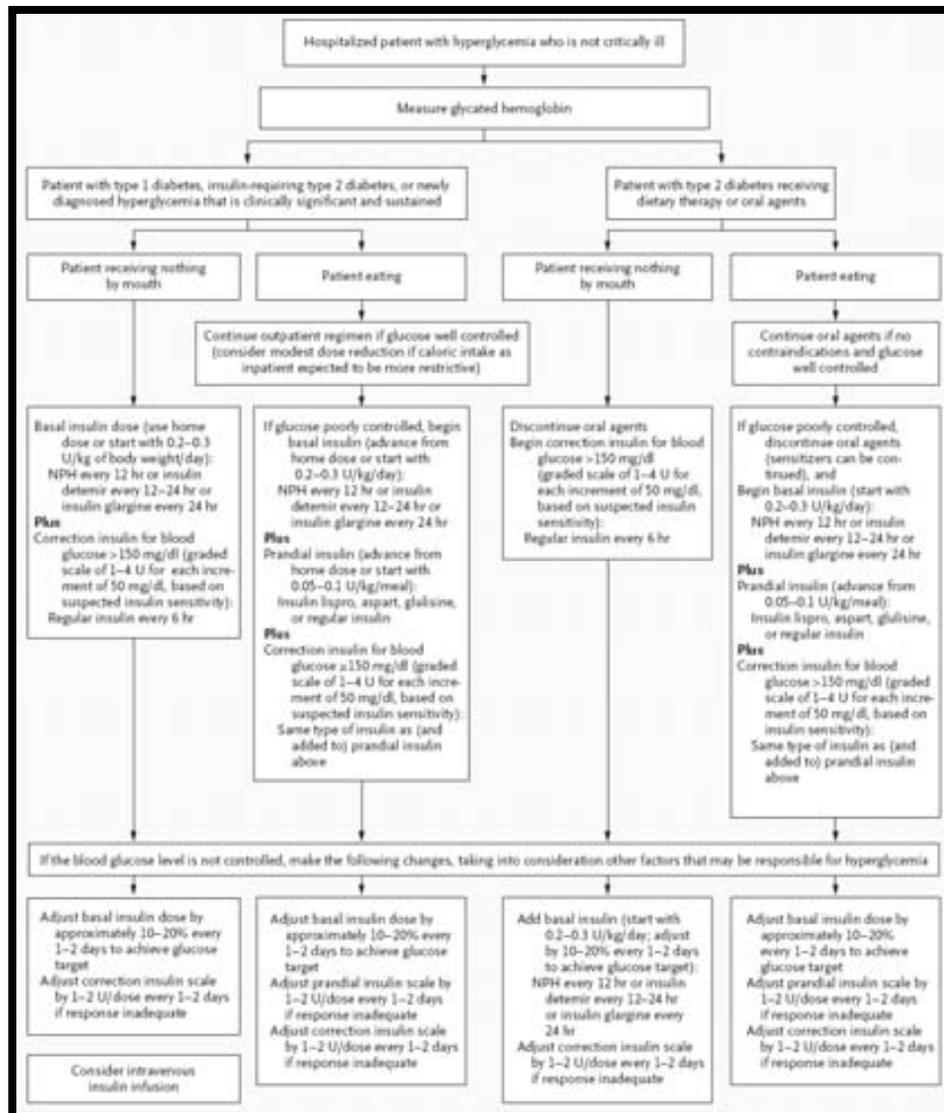


Figura 7. Algoritmo de tratamiento propuesto para el manejo de DM e hiperglucemia en pacientes no críticos en el contexto hospitalario. Se recomienda como objetivo una glucosa preprandial entre 90 - 150 mg/dl en la mayoría de los pacientes. Las dosis sugeridas son aproximaciones; las dosis dependerán del grado de hiperglucemia, la sensibilidad a la insulina del paciente y el estado nutricional, y la severidad de la enfermedad subyacente. El monitoreo continuo de la respuesta al tratamiento debe estar guiado por las dosis de ajuste. La agresividad del tratamiento debe guiarse por factores prácticos, como son la evolución del paciente, la duración esperada de hospitalización, la capacidad del paciente de percibir la hipoglucemia y la valoración clínica del valor del control de la glucosa urgente en cada caso particular en pacientes con enfermedad aguda [28].

La mayoría de los pacientes con DM tipo 2 (aquéllos con sobrepeso o quienes reciben moderadas dosis de insulina [40 a 100 UI/día]) requieren dosis de corrección moderadas (p.e 2UI para corregir los niveles de glucosa de 150 mg/dl, 4UI para corregir niveles de 200 mg/dl, etc.). Algunos pacientes con resistencia severa a la insulina (aquéllos muy obesos, los que reciben grandes cantidades de

insulina [$>100\text{UI/día}$], o quienes usan corticoesteroides) pueden requerir grandes cantidades de dosis de corrección (p.e 4UI para corregir un nivel de glucosa de 150mg/dl, 8UI para niveles de 200mg/dl, etc.). La sensibilidad a la insulina puede cambiar rápidamente sin la enfermedad subyacente mejora (Figura 7) [28].

Como regla general, en pacientes en quienes la DM está bien controlada, la relación de dosis total diaria de insulina basal/insulina prandial es cercana a 1:1. La dosis basal de insulina se ajusta dependiendo del perfil general de glucosa. Si se utiliza insulina glargina o detemir, la dosis de ajuste debe estar basada en el nivel de glucosa sanguínea en ayuno de la mañana. Si se utiliza insulina NPH, la dosis de ajuste debe basarse en el nivel de glucosa sanguínea en ayuno en la mañana o en el nivel de glucosa medido antes de la cena. Durante la fase de titulación es también aceptable la incorporación de dosis de corrección en la dosis de insulina prospectivamente, con la adición cuidadosa del 50% de la cantidad total de dosis de corrección administrada el día previo en la dosis basal del día siguiente. Los ajustes de dosis de insulina prandial están basados en el nivel de glucemia postprandial como un reflejo del nivel de glucosa medido antes de la comida y la cena. Las dosis de corrección de insulina pueden ser ajustadas después como evaluación de la respuesta al paciente ante dosis previas. Para asegurar la seguridad del paciente, los requerimientos de insulina deben ser reevaluados inmediatamente después de cualquier cambio en el estado nutricional [28].

Algunos pacientes con DM tipo 2 pueden tener una respuesta a estrategias de insulina menos agresivas, como la administración de insulina basal sola (p.e glargina una vez/día, detemir una o dos veces/día, o NPH 2 veces/día) o formulaciones premezcladas que contienen insulina de acción intermedia y corta o acción rápida (p.e 70/30). Estas estrategias pueden ser aceptables para aquellos pacientes con hiperglucemia que no es severa, especialmente si el egreso es inminente y no hay tiempo de titular esquemas más complejos [28].

En pacientes tratados con insulina que están en ayuno, se debe proveer una dosis basal de insulina, con insulina regular administrada cada 6hr como sea necesario. Esto es mandatorio en pacientes con DM tipo 1 y recomendable en pacientes con DM tipo 2 (Figura 7) [28].

En pacientes tratados con insulina que toleran la vía oral, el régimen utilizado previo a la hospitalización puede ser continuado si el nivel de glucosa es aceptable al ingreso. Como los agentes orales, dependiendo de las circunstancias clínicas, las reducciones modestas de dosis, particularmente en pacientes con DM tipo 2, deben ser consideradas debido a la reducción anticipada de la ingesta calórica. Si el nivel de glucosa es alto al ingreso (más de 200mg/dl), la dosis de insulina generalmente debe incrementarse. Un cambio en la estrategia de corrección basal-prandial debe ser considerado. Las infusiones de insulina intravenosas deben ser consideradas si hay hiperglucemia marcada (niveles de glucosa entre 300 a 400mg/dl o más) que persiste por más de 24hrs y no es controlada con el aumento de la dosis de insulina subcutánea. La insulina intravenosa actúa rápidamente, y la dosis puede ser titulada más precisamente que las inyecciones de insulina subcutánea. Además, debido a que la insulina IV tiene una vida media más

corta 5-9 minutos, la hipoglucemia, si ocurre, puede ser revertida rápidamente. Por razones de seguridad, un objetivo glucémico más alto que el utilizado en UCI es recomendado cuando se utilizan infusiones de insulina en pisos de hospitalización general. Se requiere de cuidados de enfermería estrechos para el monitoreo y la titulación seguras [28].

Los niveles de glucosa en pacientes que reciben alimentación enteral continua con sonda son óptimamente manejados con el uso de insulina basal con dosis de corrección de insulina regular de acuerdo a las necesidades cada 6hr. Si se interrumpe la alimentación, una cantidad de carbohidratos (por ejemplo dextrosa) similar a la usada enteralmente debe ser administrada de manera IV para prevenir hipoglucemia. Para pacientes que reciben nutrición parenteral total, se debe administrar insulina regular a las bolsas IV, la dosis se titula gradualmente con incrementos de 5 a 10 unidades/litro para alcanzar el control glucémico [28].

El monitoreo cercano de los niveles de glucosa es necesario, independientemente del régimen de insulina, con ajustes frecuentes (cada 1 a 2 días) para optimizar el control (Figura 7). Antes de que las dosis sean incrementadas, es importante considerar factores que pueden contribuir a la hiperglucemia (p.e omisión de dosis, exceso de ingesta, o nueva infección) e intervenir en dichos factores. La medición fuera de tiempo del nivel de glucosa capilar, ingestión de comida, y la administración prandial de insulina son otros factores que intervienen en la labilidad del control glucémico en el hospital. La coordinación adecuada entre los servicios de enfermería y nutrición es mandatorio para la cualidad del manejo glucémico del paciente hospitalizado. Idealmente las glucemias capilares deben ser programadas antes de las comidas y a la hora de acostarse. La medición posprandial temprana (p.e entre 2 a 3 horas después de la última comida) puede llevar al uso de un manejo agresivo con insulina y debe ser generalmente evitado excepto en circunstancias específicas (p.e pacientes diabéticas embarazadas) [28].

Antes del egreso del paciente, el régimen de insulina debe ser simplificado dependiendo de las capacidades del paciente. La administración una vez al día de insulina de larga duración, es una opción en algunos pacientes con DM tipo 2. En otros, quienes han requerido bajas dosis de insulina en el hospital o cuyo control ha sido excelente recibiendo menos de 25 a 30UI de insulina/día, la terapia con dieta o hipoglucemiantes orales puede ser eventualmente adecuada. El seguimiento debe ser garantizado dentro de la primera y segunda semanas después del egreso si el tratamiento con medicamentos antihiper-glucémicos fue iniciado o suspendido o si la dosis fue cambiada durante la hospitalización. Recomendaciones similares se aplican a pacientes hospitalizados con hiperglucemia de reciente diagnóstico, aunque algunos pacientes no requieren tratamiento de disminución de glucosa después de haberse recuperado de la enfermedad aguda. Los niveles de glucosa en ayuno (y posiblemente los niveles de hemoglobina glucosilada) deben ser reevaluados 1 a 2 meses después del egreso de estos pacientes [28].

COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO

Hipoglucemia.

La hipoglucemia siempre constituye una emergencia porque significa que el sistema nervioso central (SNC) no encontrará la energía necesaria, resultando en alteraciones del estado de alerta con riesgo de accidentes o traumas. Si no se trata, la hipoglucemia puede provocar daño neurológico permanente y la muerte. Para hacer el diagnóstico de hipoglucemia, es necesaria la documentación de la glucosa plasmática por debajo de lo normal, y se deben excluir las causas que pueden tener sintomatología similar [32].

Los criterios bioquímicos no son suficientes, debido a que los niveles de glucosa plasmática por debajo de lo normal y las formas patológicas de hipoglucemia no siempre se pueden distinguir, y pueden reflejar error de laboratorio o pseudo-hipoglucemia por glucólisis al momento de la toma de la muestra (eritrocitosis, leucocitosis). La definición propuesta por Whipple en 1938 es la más útil y define hipoglucemia patológica como una tríada: glucosa plasmática baja (70mg/dl), síntomas de hipoglucemia y resolución de los síntomas con la corrección de la glucosa plasmática. Los síntomas ocasionados por una disminución rápida de la glucosa sérica están dados por incremento de la función autonómica (síntomas adrenérgicos y colinérgicos) incluyen ansiedad, temblor, palpitaciones, diaforesis, náusea y hambre. La hipoglucemia también está relacionada con compromiso de la función del SNC debido a falta de glucosa (síntomas neuroglucopénicos). Las manifestaciones incluyen debilidad, fatiga, confusión, convulsiones, déficit focal y coma [32].

Hay muchas causas predisponentes, pero es más frecuentemente observada en los pacientes en tratamiento para DM. Es la causa más común de emergencia endocrinológica en los pacientes ambulatorios. Está estimada entre 10 y 30% al año en los pacientes con DM tipo 1, y una tercera parte de éstos requieren atención médica. Según el UKPDS la incidencia es de 1.2% en pacientes con DM tipo 2 tratados con insulina, sin embargo en estudios más recientes la incidencia de hipoglucemia severa en la DM tipo 2 se aproxima a la de DM tipo 1. En un análisis retrospectivo en población anciana de afroamericanos el uso de más de 5 medicamentos predicen la hipoglucemia de forma independiente. Conforme los niveles de glucemia en la población general de pacientes con DM tipo 1 y 2 se acercan a las metas, se espera un mayor incremento de hipoglucemias. La hipoglucemia es menos común en pacientes no diabéticos y su etiología se basa en otros factores de riesgo: desnutrición, malignidad, enfermedad renal, ICC y sepsis. En los pacientes ambulatorios, los factores de riesgo pueden no ser tan aparentes: polifarmacia, edad avanzada, ingesta de ciertos alimentos, desórdenes psiquiátricos no diagnosticados o cirugía gastrointestinal previa [32].

Contrarregulación. La glucosa es el sustrato preferido del cerebro. El cerebro necesita un aporte externo continuo de glucosa para cubrir sus requerimientos por su pobre capacidad para producirla de novo. Hay mecanismos redundantes contrarreguladores contra la disminución de la glucosa, involucrados en mantener la glucosa plasmática como forma de asegurar el aporte continuo al cerebro. La respuesta involucra mediadores fisiológicos y de comportamiento. Los primeros incluyen hormonas, el sistema nervioso autonómico y la glucosa por sí misma. El SNC juega un papel importante en el procesamiento y coordinación de la respuesta en una disminución súbita de glucosa [32].

Los mecanismos hormonales han sido bien descritos e incluyen una disminución de la secreción de insulina (disminución de la obtención de glucosa por los órganos dependientes de insulina e incremento de la glucogenólisis), seguido de un aumento del glucagon (incremento de la glucogenólisis), la epinefrina (incrementa la glucogenólisis, disminuye la utilización de glucosa por los tejidos dependientes de insulina, y disminuye la secreción de insulina), la hormona de crecimiento y el cortisol. En conjunto estos mecanismos limitan el uso de glucosa por tejidos periféricos e incrementan la producción de glucosa con recuperación de la hipoglucemia. Algunos medicamentos (insulina, beta-bloqueadores) o enfermedades (DM, insuficiencia renal o hepática) pueden modular los mediadores fisiológicos o de comportamiento o la respuesta de hormonas contrarreguladoras y alterar la recuperación de la hipoglucemia. El fenómeno de la hipoglucemia desapercibida puede ser consecuencia de hipoglucemias frecuentes en el control estricto de la DM [32].

Mecanismos fisiopatológicos. La hipoglucemia resulta de un desequilibrio entre la tasa de aparición y desaparición de glucosa en la circulación. La utilización excesiva de glucosa por tejidos periféricos favorece la disminución y usualmente resulta de una concentración inapropiadamente elevada de insulina para el nivel de glucemia. Un incremento del metabolismo de la glucosa por los tejidos puede ser observada en el ejercicio, pérdida de peso, sepsis o embarazo y pueden llevara a hipoglucemia si los niveles de glucosa no se restituyen tan rápido como se usan (p.e. defecto en la producción endógena de glucosa). La tasa de aparición está determinada por la ingesta, y en ayuno, por la formación endógena de glucosa (glucogenólisis, gluconeogénesis) [32].

Clasificación. Los síndromes hipoglucémicos se pueden dividir en 2 clases: de ayuno (postabsortiva) y reactiva (postprandial). Las postabsortivas ocurren horas después de comer, y las reactivas ocurren en relación a la ingesta de una mezcla de alimento o a una carga de glucosa. La de ayuno es una manifestación de un problema mayor de salud que necesita ser diagnosticado y tratado [32].

En la práctica muchos pacientes refieren síntomas de hipoglucemia pero no tienen una glucosa plasmática baja al momento de la sintomatología, por lo que una glucosa baja no es suficiente para hacer el diagnóstico de hipoglucemia. Entre el 10 y el 30% de los pacientes en una prueba de tolerancia a la glucosa tienen glucosa menor de 50mg/dl al final de la prueba sin presentar sintomatología. Como regla general cualquier paciente que tenga un evento severo de hipoglucemia (pérdida del estado de alerta, accidente o trauma) debe ser estudiado.

Causas de hipoglucemia en el adulto. Inducida por fármacos. Los más comúnmente implicados son la insulina, sulfonilureas y etanol [32].

Insulina. Ocurre en pacientes tratados con insulina. Los factores considerados en un paciente diabético incluyen errores en el tipo de insulina, la dosis o el tiempo de la inyección en la insulina; cambios en la alimentación afectando principalmente la acción periférica (pérdida de peso, ejercicio) o la depuración de la insulina (insuficiencia renal); una contrarregulación afectada por otra enfermedad o medicamentos. Pacientes psiquiátricos que usualmente se aplican insulina de

forma subrepticia para inducirse hipoglucemia. Estos pacientes usualmente adquieren familiaridad con la insulina a través de familiares tratados con insulina o empleados de la salud [32].

Sulfonilureas. Como con la insulina la hipoglucemia puede ocurrir como resultado de una sobredosis intencionada o accidental, uso subrepticio o intento criminal. Los factores de riesgo asociados con una sobredosis inadvertida incluyen edad avanzada, interacción medicamentosa, y depuración renal disminuida o insuficiencia hepática (tolbutamida, glipizida, glibenclamida) [32].

Otros fármacos. Altas dosis de salicilatos, beta-bloqueadores y sulfas. La pentamidina también puede causar hipoglucemia. La quinina y algunos antiarrítmicos (quinidina, disopiramida) son otros ejemplos. Antibióticos como las quinolonas (gatifloxacino, levofloxacino) han recibido atención últimamente por su propensión a causar disglucemia. La secreción aumentada de insulina se postula como mecanismo causante de la hipoglucemia con la administración de pentamidina, derivados de quinina (incluyendo las quinolonas) y algunos antiarrítmicos [32].

Insuficiencia hepática. El hígado normal tiene una gran reserva funcional y está estimado que un 20% de la función es suficiente para prevenir la hipoglucemia. Las enfermedades hepáticas más comúnmente asociadas a hipoglucemia son: cáncer hepatocelular y hepatitis fulminante causada por agentes hepatotóxicos y/o virus. Defectos en las vías glucometabólicas pueden llevar también a la hipoglucemia como consecuencia de glucogenólisis y gluconeogénesis deficiente, más diagnosticada en la niñez [32].

La insuficiencia hepática puede contribuir a la hipoglucemia inducida por fármacos ya que está comprometido el metabolismo de los fármacos (tolbutamida, glibenclamida, glipizida).

Insuficiencia renal. El riñón es el segundo órgano donde se realiza la gluconeogénesis. Factores asociados con insuficiencia renal predisponen a hipoglucemia: deprivación calórica por anorexia, vómito, o restricción proteica; depleción del sustrato posterior a la hemodiálisis; uso de soluciones dializantes libres de glucosa; o baja depuración de los metabolitos de fármacos (insulina, clorpropamida, el metabolito de la glibenclamida) [32].

Endocrinopatías. La deficiencia de cortisol y de hormona de crecimiento usualmente se asocia a hipoglucemia, sin embargo estas hormonas no juegan un papel importante en la recuperación de la hipoglucemia de forma aguda, pero participan en la recuperación en la contrarregulación a largo plazo contribuyendo a la gluconeogénesis [32].

Diagnóstico de hipoglucemia de ayuno. El primer paso es asegurarse que sea de ayuno. Se realiza una prueba en hospitalización para disminuir el riesgo cuando se presente la hipoglucemia. El paciente está en ayuno y es monitorizado por 48 a 72hr en busca de signos bioquímicos y clínicos de hipoglucemia. Una vez que el diagnóstico ha sido establecido, el siguiente paso es identificar la causa. Exámenes de laboratorio para determinar insuficiencia renal, hepática, adrenal o disfunción pituitaria deben ser tomados. Niveles de cortisol y hormona de crecimiento en el momento de la hipoglucemia pueden ser normales, especialmente si el problema es de larga evolución. Exámenes de orina y séricos en búsqueda de agentes antidiabéticos deben ser realizados para descartar la administración subrepticia de éstos. La presencia de anticuerpos contra insulina demuestra la

administración de la misma, sin embargo su ausencia no lo descarta. La medición del péptido C al momento de la hipoglucemia es útil para detectar a los pacientes que se aplican insulina de forma subrepticia. El perfil distintivo de estos pacientes es niveles bajos de péptido-C y niveles altos de insulina. Un patrón similar puede ser visto en pacientes con anticuerpos contra los receptores de insulina [32].

Principios terapéuticos. La prioridad en el tratamiento es administrar la cantidad suficiente de glucosa para mantener el nivel de glucosa por encima de 50mg/dl. Esto puede hacerse con reemplazo de carbohidratos vía oral por medio de comidas frecuentes y colaciones, sin embargo en algunos pacientes la administración de glucosa IV es necesaria. La segunda prioridad es revertir la causa. Ejemplos de intervenciones son suspender o ajustar el fármaco causante, reemplazo hormonal apropiado, o confrontación psiquiátrica para pacientes con desórdenes facticios [32].

La ingesta de 15-20g de glucosa es el tratamiento preferido para la hipoglucemia, aunque cualquier forma de carbohidratos que contenga glucosa puede ser utilizada. La respuesta al tratamiento de la hipoglucemia debe ser aparente en 10-20 minutos, sin embargo la glucosa plasmática debe ser medida nuevamente a los 60 minutos aproximadamente para valorar si se requiere de tratamiento adicional. El tratamiento de la hipoglucemia (glucosa plasmática <70mg/dl) requiere la ingestión de glucosa o alimentos que contengan glucosa. En la hipoglucemia inducida por insulina, 10g de glucosa oral elevan los niveles de glucosa plasmática por ~40mg/dl en 30 minutos, mientras que 20g de glucosa oral elevan los niveles de glucosa por ~60mg/dl en 45 minutos. En cada caso los niveles de glucosa empiezan a caer aproximadamente 60minutos después de la ingesta de glucosa. [29]. Un esquema de tratamiento de la hipoglucemia con glucosa IV adaptado del trabajo publicado por Trence y colaboradores en el 2003 propone el siguiente manejo:

- 1) Solución glucosada al 50% IV (si el paciente está despierto 25ml (1/2 frasco); si el paciente presenta pérdida del estado de alerta 50ml (1 frasco))
- 2) Volver a medir la glucosa cada 20 minutos y repetir 25ml de solución glucosada al 50% si continúa por debajo de 60 mg/dl [22].

El riesgo de hipoglucemia peligrosa es un factor significativo, especialmente en pacientes tratados con insulina, lo que parece ser una barrera para el adecuado control glucémico en el hospital. Sin embargo, la hipoglucemia en el hospital es prevenible. Las situaciones en el hospital que son más comúnmente asociadas con hipoglucemia usualmente ocurren cuando hay un cambio en el estado nutricional en un paciente que está recibiendo insulina o antidiabéticos orales, así como la orden de mantener a un paciente en ayuno, o si el paciente no come debido a disminución del apetito, o si la nutrición enteral o parenteral es suspendida. Otras situaciones incluyen reducción de los esteroides orales, emesis, reducción de las soluciones que contienen dextrosa, etc. [25].

Las estrategias preventivas para la hipoglucemia involucran varios niveles, desde las indicaciones médicas para las insulinas de acción rápida con atención en que la bandeja de comida esté en el cuarto del paciente antes o inmediatamente después de la inyección de la insulina; indicaciones de

alerta para las enfermeras y equipo de salud en relación a los cambios del estado nutricional y de los medicamentos. La toma de pruebas de glucosa sanguíneas frecuentes también son medidas de prevención de hipoglucemia severa especialmente en pacientes tratados con insulina. Pacientes con o sin DM pueden estar en riesgo de hipoglucemia en presencia de comorbilidades como la insuficiencia renal crónica, daño neurológico, condiciones cardíacas, insuficiencia hepática, malignidad o sepsis. Identificar estas situaciones que incrementan el riesgo de hipoglucemia y el adecuado entrenamiento de los cuidadores de la salud, así como el monitoreo frecuente de los niveles de glucosa sanguínea son todos necesarios para prevenir los episodios de hipoglucemia mientras simultáneamente se trata a los pacientes con esquemas más agresivos para el control glucémico [25].

BARRERAS DEL CONTROL GLUCÉMICO EN EL HOSPITAL

Históricamente, la hiperglucemia es frecuentemente observada en pacientes en el contexto de enfermedad aguda. Algunas de las razones por lo que en las pasadas décadas los médicos han ignorado la hiperglucemia es que ésta puede mejorar cuando la enfermedad presente aguda se resuelve, y el riesgo de hipoglucemia mientras se da tratamiento a la hiperglucemia puede sobrepasar los beneficios. La enfermedad crítica, la infección, fiebre, el trauma quirúrgico y el tratamiento con glucocorticoides pueden exacerbar la hiperglucemia debido a la liberación de una serie de mecanismos reguladores que conducen a resistencia a la insulina. La alteración del control glucémico puede ser resultado también de alteración en la actividad física y de la dieta en el contexto hospitalario. Muchos pacientes diabéticos son capaces de llevar a cabo el automanejo en el contexto extrahospitalario, sin embargo, cuando están hospitalizados pierden el control personal de su enfermedad. Es usual la transferencia de la responsabilidad terapéutica al equipo de salud, así como frecuentemente la coordinación y el tiempo de la toma de glucosas sanguíneas, comidas y la administración de insulina o de antidiabéticos orales no se realiza a un tiempo adecuado. Esto es particularmente verdad cuando el proveedor de salud está menos familiarizado con un esquema de tratamiento multidosis agresivo usado por el paciente o si el paciente está con bomba de insulina. Además, frecuentemente hay interrupciones en los tiempos de comidas o medicamentos debido a exploraciones o procedimientos que previenen el uso de un régimen previamente establecido para el control adecuado de la glucemia [25].

Otros factores que complican el tratamiento son los medicamentos que resultan en hiperglucemia como los glucocorticoides, los betabloqueadores, ciclosporina y diuréticos tiazídicos. Además algunos medicamentos deben ser administrados con soluciones de dextrosa lo que puede causar fluctuaciones el control glucémico [25].

El estado mental alterado del paciente o el uso de agentes como narcóticos pueden conllevar a la incapacidad de los pacientes con episodios hipoglucémicos de recibir asistencia si desarrollan síntomas. Debido a la falta general de apreciación del adecuado control glucémico y a la falta de cuidados en relación a la hipoglucemia, los niveles de glucosa son aceptados inapropiadamente

por arriba de los niveles objetivos. Niveles de glucosa >200mg/dl son comúnmente permitidos sin intervención agresiva. La falta de escrutinio diario de los patrones de glucosa sanguíneos y los cambios diarios de insulina o los regímenes de tratamiento a través del resto de la hospitalización conllevan a niveles elevados de glucosa de manera continua. Esfuerzos especiales y planeación son necesarios en los hospitales para asegurar el tratamiento de la hiperglucemia especialmente en pacientes que son admitidos por otras razones no relacionadas a la hiperglucemia [25].

IMPACTO ECONÓMICO DE LA HIPERGLUCEMIA Y LA DM EN EL HOSPITAL

La ADA reportó que son 18.2 millones de personas o cerca de 6.3% de la población los que están afectados por DM en el 2002. De este estimado solo cerca de 13 millones han sido diagnosticados y cerca de 1/3 con DM o cerca de 5.2 millones no saben que la tienen. La enfermedad cardíaca es la principal causa de muerte relacionada a DM con tasas de muerte en adultos cercanas a 2 a 4 veces más altas que aquellos que no tienen DM. El riesgo de enfermedad cerebral vascular en paciente diabéticos es similar. Las implicaciones del manejo en el hospital son tremendas dada la alta prevalencia de hiperglucemia de inicio en el hospital así como aquellos que no se conocían con diagnóstico de DM y con descontrol glucémico en el hospital. La morbilidad, mortalidad y los costos económicos debidos a estancia prolongada en el hospital se ha estimado que han disminuido con el estricto control glucémico. El aumento de la prevalencia de obesidad y DM empeora también el panorama en relación a los ingresos hospitalarios. La ADA reportó un costo médico directo para el 2002 por DM de 92 billones de dólares. Se ha reportado que el cuidado de pacientes hospitalizados ha costado 40.3 billones de dólares, y las hospitalizaciones relacionadas a DM un total de 16.9 millones de dólares día en el 2002 con un promedio de días de estancia hospitalaria de 6.5 días. Estos costos son calculados en base a aquellos pacientes que se estima que actualmente han sido diagnosticados con DM y no incluyen los 5.2 millones de individuos con enfermedad no diagnosticada [25].

Se estima que 6 millones de hospitalizaciones por año en Estados Unidos se acompañan de hiperglucemia, 4.2 millones de hospitalizaciones ocurren anualmente entre pacientes diabéticos y adicionalmente 1.5 millones de individuos hospitalizados tienen hiperglucemia significativa pero sin historia de DM. Esta hiperglucemia, independientemente de si es inducida por estrés o secundaria a pobre control o DM no diagnosticada, está asociada a empeoramiento de la morbimortalidad en diferentes situaciones. Pacientes con hiperglucemia en el contexto de enfermedad vascular aguda o IAM producen más probablemente muerte o tienen más complicaciones que los que tienen glucemia normal a su ingreso. El grado de hiperglucemia también juega un papel como factor predictor del pronóstico en pacientes que se someten a procedimientos quirúrgicos como la cirugía coronaria [25].

De esta manera, el asombroso número de ingresos hospitalarios asociados con hiperglucemia, el pobre control de niveles de glucosa en sangre y la incapacidad por alcanzar un estado normoglucémico durante la estancia hospitalaria, tiene un impacto definitivo negativo en la

morbilidad, mortalidad así como los días de estancia hospitalaria, y por lo tanto una tremenda consecuencia en términos económicos y pronósticos. La hiperglucemia debe ser controlada al tiempo del ingreso y durante la hospitalización a pesar de la razón primaria de ingreso o el estado de DM previo. Por tanto, el adecuado control glucémico reduce los costos y la estancia hospitalaria.[25].

Aunque la asociación entre hiperglucemia y pronóstico adverso está bien establecida, los estudios prospectivos para la reducción de glucosa y sus consecuencias en la reducción en la estancia hospitalaria son pocos, y los análisis costo-efectividad son incluso menores en número [22].

Muchos estudios han mostrado una relación entre la mejoría del control de la glucosa en pacientes hospitalizados y la disminución de la estancia hospitalaria. Furnary y colaboradores mostraron que la estancia hospitalaria estaba incrementada por 1 día por cada 50mg/dl por arriba de 150mg/dl en la glucosa durante los 3 primeros días postoperatorios (P<0.001). El esquema intensivo con insulina IV estuvo asociado con 23% de reducción en la estancia hospitalaria. Esto resultó en un ahorro de más de 680 dólares por paciente. De los estudios disponibles, el costo-beneficio de la mejora en el control glucémico es aparente, sin embargo se requieren análisis más rigurosos del costo-beneficio [22].

EVIDENCIAS EN RELACIÓN AL CONTROL GLUCÉMICO ESTRICTO

La evidencia del beneficio en el pronóstico y la estancia hospitalaria del control glucémico en pacientes hospitalizados va en aumento. Umpierrez y colaboradores revisaron 2030 reportes médicos de un hospital y encontraron que la hiperglucemia estaba presente en el 38% de los ingresos tomando la glucosa en ayuno >126mg/dl o una glucosa al azar >200mg/dl. El 12% de estos pacientes no tenía diagnóstico previo de DM. Estos pacientes con diagnóstico reciente de hiperglucemia tenían peor pronóstico que los pacientes normoglucémicos e incluso que aquéllos que se conocían con diagnóstico de DM (Tabla 15) [25].

Clinical Setting	Author/Study	Type of Study
General medical & Surgical wards	Umpierrez et al ⁶	Retrospective Chart review
	Pomposelli et al ²¹	Prospective monitoring of peri-op BG control and infection rate
Acute MI	Capes et al ¹³	Metanalysis of 15 studies
	Botk et al ²⁴	Prospectively collected series of 336 AMI ^{§§} pts
	Malmberg et al. DIGAMI study ²³	Randomized Control Trial of 620 AMI pts
Cardiac Surgery	Furnary et al. Portland Study ^{4,5}	Observational Study using historical Control
Critical Care Unit	Van den Berghe et al. ⁸	Prospective RCT [†] of adults in surgical ICU
CVA	Capes et al. ³	Meta-analyses of 26 cohort studies relating to acute post stroke glucose levels

Tabla 15. Resumen de los estudios clave que evidencian la asociación entre los niveles sanguíneos de glucosa y el pronóstico clínico. *LOS: duración de estancia hospitalaria, **TCU: Unidad de Cuidados transicional, BG: glucosa sanguínea, [‡]RR: Riesgo Relativo, [§]CHF: Insuficiencia Cardíaca Congestiva, ^{§§}AMI:

Infarto Agudo al Miocardio, ^DSWI: Infección profunda de herida quirúrgica esternal, †RCT: Estudio controlado aleatorizado, †CVA: accidente cerebrovascular [8].

Outcomes	Comments
Increase in Mortality, LOS ^a , nursing home transfers, TCU ^{**}	BG ^f defined as fasting ≥ 126 mg/dl or random ≥ 200 mg/dl
RR for "serious" post-op infection increased 5.7 times if BG ≥ 220 mg/dl	Serious infections were sepsis, pneumonia and wound infection
RR ² of in-hosp mortality increased 3.9 \times with BG ≥ 109 –144 mg/dl	CHF ⁵ and cardiogenic shock also increased with hyperglycemia
One year mortality was 19.3% for pts with BG ≤ 100 mg/dl, compared to 44% for BG ≥ 199 mg/dl	Mortality was higher in pts with DM than those without known DM
Strict glycemic control for ≥ 3 mo decreased 1 yr mortality by 29%	Intensive insulin therapy in acute setting followed by multishot regimen
Both mortality and DSWI ^a decreased with postop insulin infusion	BG targets progressively lower over time
Intensive treatment with iv insulin reduced the risk of death by 42%	in-hosp mort (34%) sepsis (46%) ARF (41%)
BG ≥ 110 –126 mg/dl after ischemic stroke associated with a RR 3.8 for increased in hops or 30 day mort in pts w/o hx of DM	[†] CVA survivors w/o previous hx of DM had worse functional outcome if BG were ≥ 110 –144 mg/dl

Tabla 15. Continuación.

Muchos estudios han evaluado los beneficios del control agresivo de la glucosa en el contexto de los cuidados intensivos, sin embargo han incluido poblaciones de pacientes marcadamente diferentes: pacientes con o sin DM, objetivos de glucosa y estrategias de tratamiento con insulina (Tablas 11, 12) [28].

Los estudios que involucran infusiones de glucosa, insulina y potasio (GIK) han tenido también resultados conflictivos. En estas investigaciones no hay un nivel objetivo de glucosa pero en vez de ello valoran el potencial benéfico de la infusión de insulina en sí misma durante o inmediatamente después del IAM. En el mayor de estos estudios, que involucró más de 20,000 pacientes, las infusiones GIK no fueron benéficas, sin embargo, los niveles de glucosa en el grupo de tratamiento fueron de hecho más altas que en el grupo control [28]. A pesar de esto, hay evidencia rigurosa que el control glucémico estricto en el contexto de la UCI es benéfico (Tablas 11, 12) [25].

Múltiples estudios demuestran que mantener el control glucémico recomendado mejora la mortalidad, la morbilidad y el pronóstico (Tabla 16) [33].

Study and Year	Population	Protocol	Outcomes	Notes
Van Den Berghe et al. (7) PRCT	1,544 patients, surgical, mainly CT surgery	Control—start insulin infusion if blood glucose >115 mg/dl, goal 100–120 mg/dl Study group—use insulin infusions to maintain blood glucose between 90 and 110 mg/dl	Improved outcomes, particularly if longer duration in the ICU Lower mortality rate in study group	Mainly CV surgery No benefit in others Free if any medical patients
Flemer et al. (20) PRCT	122 surgical patients (50% CT surgery)	Treated with insulin infusions stratified by level of glucose control and insulin infused	Lower glucose better outcome, but more insulin worse outcome	Mainly CT surgery No medical patients
Mullberg et al. (54) PRCT	426 AMI patients	Randomized diabetes to tight blood glucose control with an initial insulin/glucose infusion or conventional therapy. Tight control group treated subsequently with aggressive subcutaneous insulin if necessary	Improved survival, most notable in patients with lowest risk and least previous insulin use	Only diabetics Active and chronic glucose control beneficial
Furnary et al. (23) Comparative	1,154 cardiac surgery patients	None over 15 years Initial study patients treated with subcutaneous insulin second half treated with insulin infusions initiated on day of surgery and for 2 days afterward	Reduced mortality rate in patients treated with prolonged continuous insulin infusion	Since comparative study, possibility of bias

Tabla 16. Estudios que evalúan el control glucémico en paciente críticamente enfermos. PRCT, estudio controlado aleatorizado; CT, cirugía cardíaca; ICU, unidad de cuidados intensivos; AMI, infarto agudo al miocardio [33].

ENFERMEDAD AGUDA CRÍTICA E HIPERGLICEMIA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Hay un creciente interés en reducir la hiperglucemia en pacientes con enfermedad crítica, esto por la asociación de hiperglucemia y mortalidad en muchos estudios [34].

Umpierrez ha mostrado que la hiperglucemia intrahospitalaria es un hallazgo común, incluso en pacientes sin diagnóstico conocido de DM. Los pacientes no diabéticos con hiperglucemia son aceptados más frecuentemente en unidades de cuidados intensivos (UCI) y tienen una mortalidad incrementada. Esta asociación no se ha encontrado en pacientes diabéticos con hiperglucemia [34].

Van den Berghe y colaboradores (2001) realizaron un estudio en 1548 pacientes ingresados en una UCI quirúrgica. En el 60% de los pacientes se realizó cirugía cardíaca, el resto de los pacientes fueron ingresados por cirugía no cardíaca, enfermedad neurológica, trauma, quemaduras o trasplante [25, 35]. Fue un estudio prospectivo, aleatorizado y controlado, que dividió la población de estudio con hiperglucemia en dos grupos, el grupo de tratamiento intensivo con insulina y el grupo de tratamiento convencional. El grupo de tratamiento intensivo recibió infusión de insulina con el objetivo de mantener los niveles glucémicos sanguíneos entre 80-110mg/dl. Este grupo de tratamiento resultó en un promedio de concentración de glucosa sanguínea de 103 ± 19 mg/dl. El otro grupo que recibió tratamiento convencional solo recibió tratamiento con insulina cuando el nivel de glucosa era mayor de 215mg/dl con un objetivo glucémico entre 180-215mg/dl. El resultado final de la glucosa sanguínea en el grupo con tratamiento convencional fue de 153 ± 33 mg/dl, el 61% no requirió tratamiento con insulina. Al ingreso, solo el 13% de los pacientes del grupo de tratamiento con insulina tenía historia de DM. A los 12 meses de seguimiento, 35 pacientes (4.6%) murieron en el grupo de tratamiento intensivo en comparación con 63 pacientes (8%) en el grupo de tratamiento convencional ($p < 0.04$), resultando en una reducción aparente del riesgo de muerte de 42% (22-62% IC 95). Sin embargo, después del ajuste para el análisis interim repetido, el estimado de la reducción de la mortalidad fue de 34% (2-55% IC 95%, $p < 0.04$) (Tablas 14, 15). El control estricto de los niveles de glucosa con insulina redujo la morbilidad y la mortalidad, con una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria de 11 a 7% en la población de estudio total. En el subgrupo de pacientes que estuvieron en la UCI por 3 días o más el beneficio fue más pronunciado, reduciendo la mortalidad de 21 a 14% entre los pacientes tratados al menos 3 días y de 26 a 17% entre los tratados al menos por 5 días [35].

Otras mejorías en el pronóstico de los pacientes en el grupo de tratamiento intensivo fue la reducción de sepsis (46%), falla renal aguda que requiriera diálisis o hemofiltración (41%), el promedio de número de transfusiones de concentrados eritrocitarios (50%) y la polineuropatía del enfermo crítico (44%). Esta mejoría en la morbi-mortalidad se encontró a pesar de la historia de DM. [24, 25, 35]. El beneficio se observó en pacientes con estancia > 5 días en UCI (20.2% con

tratamiento convencional, comparado con 10.6% con tratamiento intensivo con insulina, $p=0.005$). El número de muertes durante los primeros 5 días de UCI fue similar en los 2 grupos (27% en el grupo de tratamiento intensivo, y 31% en el grupo convencional, $p=0.1$). El beneficio en relación a la mortalidad se determinó en casi todos los niveles del puntaje de APACHE II y fue similar para la cirugía cardíaca y no cardíaca. El tratamiento convencional con insulina, se encontró como un factor predictor independiente de mortalidad. La supervivencia hospitalaria y de UCI se asociaron de manera lineal con el control glucémico en la UCI, con un rango mayor de supervivencia en los pacientes con un promedio de glucosa sanguínea $<110\text{mg/dl}$. En un análisis subsecuente los autores encontraron que por cada 20mg/dl por arriba de 100mg/dl de glucosa sanguínea se incrementa el riesgo de requerir ingreso a UCI en un 30% ($p<0.0001$) [24, 35].

En un estudio subsecuente, que involucró 1200 pacientes en la UCI médica y el uso del mismo protocolo, los resultados fueron menos claros. En general, la mortalidad intrahospitalaria (objetivo primario) no se disminuyó significativamente, 37.3% contra 40%, $p=0.33$ para el grupo de tratamiento intensivo y convencional respectivamente. Sin embargo el tratamiento intensivo resultó en disminución de la tasa de complicaciones, incluyendo la disminución de la duración de la ventilación mecánica y egreso más temprano. En un subgrupo preespecificado de 767 pacientes quienes permanecieron en la UCI por al menos 3 días, el tratamiento intensivo, comparado con el convencional, redujo la mortalidad intrahospitalaria (43% contra 52.5%, $p=0.009$). Sin embargo no era posible predecir a priori el tiempo de estancia y la mortalidad fue más elevada en el grupo de tratamiento intensivo entre pacientes que estuvieron menos de 3 días en la UCI. Este incremento, a pesar de que no fue significativo de acuerdo a los resultados del análisis proporcional de riesgo (Riesgo Relativo, 1.09; Intervalo de confianza 95%, 0.89 a 1.32) permanece siendo una preocupación [28, 30].

En ambos estudios, la hipoglucemia (definida como un nivel de glucosa $\leq 40\text{mg/dl}$) fue significativamente más frecuente en el grupo tratado de manera intensiva que con el tratamiento convencional (39 pacientes en el grupo intensivo, 5.2% contra 6 pacientes en el grupo convencional, 0.7% en la UCI quirúrgica, y 18.7% contra 3.1% en la UCI médica). Aunque la hipoglucemia no se asoció con compromiso hemodinámico o convulsiones en estos estudios, las implicaciones generales de esta condición en pacientes críticos permanece no conocida. Además en el estudio en la UCI médica, la mayoría de los pacientes tuvo un solo evento de hipoglucemia. La severidad de la hipoglucemia fue similar en los 2 grupos. No hubo deterioro hemodinámico, convulsiones u otros eventos asociados con hipoglucemia. La mortalidad entre los pacientes en UCI que tuvieron hipoglucemia fue de 66.7% en el grupo de tratamiento convencional, comparado con 46.4% en el grupo de tratamiento intensivo ($p=0.1$), la mortalidad intrahospitalaria fue de 73.3% y de 61.9% respectivamente ($p=0.4$). Dos pacientes en el grupo de tratamiento convencional y 3 en el de tratamiento intensivo murieron dentro de las 24hrs posteriores al episodio de hipoglucemia. A pesar de usar guías similares a las usadas en el estudio de la UCI quirúrgica, un episodio de hipoglucemia bioquímica ocurrió más frecuentemente entre los pacientes de la UCI médica, sin

embargo en el análisis de regresión logística se identificó a la hipoglucemia fue un factor de riesgo independiente de muerte [28, 30, 35].

En este estudio, Van Den Berghe y colaboradores, proponen que el beneficio está relacionado al control glucémico y no a la insulina sola. Sin embargo, en una publicación en el 2003 de Annane y Melchior, argumentan que la insulina permanece jugando un papel importante en mejorar el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos. Estos autores proponen múltiples beneficios potenciales relacionados a la infusión de insulina en la enfermedad aguda, incluyendo la disminución de la producción de glucosa hepática, influencia positiva en la función inmune, aumento en el transporte de glucosa al interior de la célula y modulación benéfica de la respuesta endocrina mediada por la adipocinina (Tabla 17) [33].

Controls hyperglycemia-induced osmotic diuresis
Enhances wound healing
Enhances balance of pro- and anti-inflammatory mediators
Insulin infusion
Suppresses tumor necrosis factor- α concentrations
Decreases intranuclear nuclear factor- κ B concentrations
Decreases free radical formation
Decreases concentrations of P-47 protein
Decreases number of plasma soluble intercellular adhesion molecules
Decreases monocyte chemoattractant protein-1
Decreases plasminogen activator inhibitor-1 concentrations
Enhances nitric oxide formation
Enhances vasodilatory prostanoïd formation
Glucose normalization
Decreases free radical production
Modulates nitric oxide formation
Maintenance of macrophage and neutrophil function
Alters white blood cell binding protein and human leukocyte antigen expression
Insulin-induced beneficial trophic changes on mucosal and skin barriers
Enhances erythropoiesis
Reduces hemolysis
Reduces cholestasis
Improves liberation from mechanical ventilation secondary to a direct anabolic effect of insulin on respiratory muscle function and less hyperglycemic injury of neuronal axons
Reduces neural dysfunction and degeneration

Tabla 17. Efectos benéficos potenciales del control glucémico y/o de la infusión de insulina durante la enfermedad aguda [33].

En otro estudio realizado en una UCI combinada (médica-quirúrgica), se llevo a cabo un estudio más conservador, donde se administró insulina SC para obtener un nivel objetivo de glucosa menor de 140mg/dl. La insulina fue administrada en infusión sólo si el nivel de glucosa excedía 200mg/dl. La mortalidad intrahospitalaria fue significativamente más baja en aquellos pacientes que recibían tratamiento intensivo que en controles históricos (14.8% vs. 20.9%, $p=0.002$). No hay datos disponibles de ensayos clínicos del control agresivo de pacientes hospitalizados fuera de la UCI [28].

ECV E HIPERGLICEMIA

Más del 80% de las muertes asociadas a DM se derivan de ECV, de las cuales el 75% son resultado de enfermedad arterial coronaria. Aunque la mortalidad derivada de la enfermedad arterial coronaria ha declinado en la población general, no ha disminuido de manera significativa en pacientes con DM. La resistencia a la insulina y la tolerancia anormal a la glucosa es incluso más común en pacientes con SICA como se evidencia en un estudio realizado por Tenerz y colaboradores publicado en el 2003, que muestra que solo 1/3 de los pacientes tienen una prueba

de tolerancia a la glucosa normal a los 3 meses después del evento agudo. Estos resultados son consistentes con un estudio prospectivo del 2002 por Norhammar y colaboradores, quienes revisaron el pronóstico en 181 pacientes consecutivos ingresados en la unidad de cuidados coronarios de dos hospitales de Suecia con IAM pero sin diagnóstico de DM y con una concentración de glucosa menor de 200mg/dl. A los sujetos de estudio se realizó una prueba estandarizada de tolerancia a la glucosa (carga de glucosa de 75g) al egreso y a los 3 meses. El 58 de 164 (35%) y 58 de 144 (40%) de los individuos tenían alteración de la tolerancia a la glucosa al egreso y a los 3 meses, respectivamente, mientras 51 de 164 (31%) y 36 de 144(25%) tenían DM no diagnosticada [22].

Está bien establecido que los pacientes con DM mueren más por IAM que pacientes no diabéticos. La mortalidad incrementada ha sido observada en la fase aguda y durante el año de seguimiento. Estudios que continúan el seguimiento por más de un año continúan demostrando una mortalidad aumentada en pacientes con DM. El pronóstico desfavorable de los pacientes diabéticos ha sido atribuido a la disfunción ventricular acentuada en estos pacientes y la alta probabilidad de reinfarto, los cuales generalmente son fatales. Muchos factores pueden contribuir al pronóstico desfavorable, como enfermedad coronaria difusa y severa, cardiomiopatía diabética, disautonomía y función fibrinolítica y plaquetaria anormal, así como los factores puramente metabólicos que causan mayor consumo de oxígeno por los FFA durante la isquemia en el IAM [36].

Durante un IAM, ocurren múltiples cambios fisiológicos y hormonales. Las catecolaminas plasmáticas, el glucagon y el cortisol se incrementan, resultando en resistencia a la insulina. Esta sensibilidad disminuida causa una utilización anormal de la glucosa y una mayor conversión de FFA en el músculo cardíaco. Los pacientes con DM son más sensibles a la estimulación con catecolaminas, y tienen un aumento plasmático importante de FFA y una disminución en la utilización de la glucosa. Si los FFA plasmáticos aumentan, el miocardio metaboliza estos FFA más que glucosa (más del 90% de la obtención de energía en estudios animales) [36].

El miocardio normalmente usa FFA (60-70%), sin embargo este proceso requiere oxígeno. El metabolismo de la glucosa (glucólisis) no requiere la utilización de oxígeno pero este proceso está afectado por los cambios hormonales durante el IAM, resultando en el cambio de la utilización de la glucosa por FFA incrementando la demanda de oxígeno, que no puede ser satisfecha por el proceso isquémico en proceso [36]. Los niveles elevados de FFA circulantes son un hallazgo común en el contexto de isquemia miocárdica. La oxidación de FFA es deletérea en el miocardio debido a que incrementa la demanda de oxígeno e inhibe de manera directa la oxidación de la glucosa. Además, el incremento del uso FFA durante la isquemia ocasiona acumulación de sus metabolitos. Estos se vuelven tóxicos para el miocardio y pueden inducir arritmias o exacerbar la disfunción mecánica. Asimismo, el Paris Prospective Study reportó a los FFA como un predictor de muerte súbita y que la infusión de FFA puede inducir fibrilación ventricular. [22]

La insulina endógena o exógena, favorece la utilización de glucosa sobre la de FFA como fuente de energía, disminuyendo la demanda de oxígeno [36].

El aumento de la producción de tromboxano A y la agregación plaquetaria en pacientes diabéticos, los lleva a un estado hipercoagulable. De acuerdo a este hecho se observó en el estudio ISIS II (Internacional Study of Infarct Survival II) que los pacientes diabéticos son los más beneficiados del uso de estreptoquinasa [36].

La infusión de insulina durante el IAM trae beneficios clínicos. La administración de insulina al tiempo de la reperfusión disminuye el tamaño del infarto en un 45% en modelos animales, atribuido al efecto antiapoptótico de la insulina. El mecanismo de acción exacto no está claro, se ha sugerido que la supresión de los FFA en plasma puede tener un papel importante [37].

La inflamación ha sido implicada en la patogénesis de la aterosclerosis, ruptura de la placa y trombosis. Se ha observado que la insulina tiene efectos antiinflamatorios en las células endoteliales *in vitro* y en las células mononucleares circulantes *in vivo* cuando se usa una infusión de insulina en dosis de 2.5 U/hr en pacientes obesos no diabéticos [37].

En otros estudios se ha demostrado que posterior a un IAM, las concentraciones de PCR y amiloide séricos están aumentadas, reflejando un incremento importante de la respuesta inflamatoria. La insulina disminuye significativamente (40 a 50%) la magnitud del incremento de PCR y amiloide sérico A, favoreciendo la disminución de la respuesta inflamatoria [37].

Una reducción del incremento de PCR ha sido observada como indicador de una trombolisis efectiva y un IAM establecido. Una PCR elevada después de IAM predice la extensión del IAM, ruptura cardíaca y muerte. La reducción de la ruptura cardíaca por beta-bloqueadores está asociada a una disminución del incremento de la PCR posterior al IAM. Se hipotetiza que esta disminución puede explicar algunos de los efectos benéficos en el tratamiento con insulina posterior a un IAM [37].

El tejido infartado también puede elevar los niveles de PCR, la mejor correlación de la PCR con el tamaño del infarto se da en los pacientes que no son trombolizados y la más débil en los pacientes con una reperfusión exitosa. La correlación entre PCR y CK-MB se observó muy débil en pacientes con infusión de insulina probablemente debido a la acción antiinflamatoria de la insulina. Es posible que la reducción del tamaño del infarto con la infusión de insulina sea también efecto secundario de la disminución de la PCR [37].

La elevación de la PCR y el amiloide sérico se han relacionado con mal pronóstico en los síndromes coronarios agudos, y los cambios en un marcador están estrechamente relacionados con cambios en el otro [37].

El incremento de CK y CK-MB a las 48hr fue menor en pacientes tratados con insulina con IAM inferiores. Debido a que estos 2 marcadores reflejan daño miocárdico es posible que la insulina reduzca el tamaño del IAM, y debido a que el pico de CK-MB en los pacientes tratados con insulina aparece primero que en el control puede ser que la reperfusión se lleve a cabo en este grupo de pacientes [37].

En los pacientes tratados con insulina el 82% de los pacientes tuvieron más del 50% de resolución del segmento ST, contra 62% de los pacientes sin tratamiento con insulina a pesar de haber

recibido trombolisis. Debido a que la resolución del segmento ST es indicativa de mejor reperfusión epicárdica y microvascular, la poca recuperación de éste se correlaciona con un peor pronóstico, es posible que la insulina pueda favorecer la recanalización y la perfusión microvascular [37]. Basados en todos estos beneficios de la insulina, un estudio multicéntrico (DIGAMI: DM Insulina Glucosa infusión in Acute Myocardial Infarction) fue realizado para evaluar los efectos de una infusión de insulina y glucosa en pacientes diabéticos con IAM [36]. En 1995 en este estudio (DIGAMI) realizado por Malmeberg y colaboradores, 620 pacientes con IAM e hiperglucemia (con o sin historia previa de DM), fueron aleatorizados para recibir ya fuera infusión de glucosa-insulina por al menos 24hr (306), seguido de insulina SC cuatro veces al día por mínimo 3 meses o a un grupo control, el cual recibía tratamiento convencional que generalmente incluía tratamiento con una sulfonilurea (314), no administraron insulina a menos de que clínicamente fuera necesario. La terapia intensiva con insulina incluyó infusión de insulina-glucosa durante las primeras 24hr de hospitalización. La morbilidad y mortalidad fue determinada en el evento agudo, subagudo y crónico. Los efectos agudos fueron determinados durante las primeras 12-24hr posteriores al IAM, incluyendo el tamaño del infarto. Los efectos subagudos (230 días) y los efectos crónicos (más de 30 días) incluyendo la incidencia de arritmias significativas, reinfarto, ICC y muerte. A la aleatorización, el perfil de los pacientes fue similar con excepción de los niveles de HbA_{1c}. Estos valores disminuyeron significativamente en el grupo de infusión a los 3 y 12 meses. El grupo de tratamiento convencional fue usado como el brazo control, la terapia fue dejada a criterio del médico tratante. La terapia estándar para el IAM fue aplicada a todos los sujetos. Las características de base fueron similares en los dos grupos. El objetivo primario del estudio fue la mortalidad a 3 meses, el objetivo secundario fue la mortalidad a un año [36].

Los resultados mostraron que la mortalidad a un año fue significativamente más baja en el grupo de infusión de insulina (18.6%) comparado con el grupo control (26.1%), con un $p=0.02$. Esto corresponde a una reducción relativa del 30%, un efecto que parecía extenderse a ≥ 3.4 años. Además la estancia hospitalaria disminuyó de 11.3 ± 13.3 días en el grupo de infusión contra 9.5 ± 9.4 en el grupo control [24, 36]. Este estudio mostró que la mortalidad a 1 año fue de 22.4% lo cual difiere de lo previamente reportado de 53%. Los resultados a largo plazo (3.4 años de seguimiento) mostraron una reducción persistente de la mortalidad relativa del 25% ($P=0.011$) en el grupo tratado con insulina, lo cual corresponde a una reducción de la mortalidad absoluta de 11%. La reducción del riesgo fue incluso más significativa en pacientes que se consideraron de "bajo riesgo", un grupo de 272 pacientes sin historia previa de tratamiento con insulina. En este grupo, hubo una reducción de la mortalidad del 58% al egreso ($P < 0.05$), reducción del 50% a los 12 meses, y de 45% de reducción a los 3.4 años ($P=0.0004$). No hubo pérdidas en el seguimiento de los pacientes a 1 año. Varios factores han sido implicados en la disminución de la mortalidad en pacientes con DM e IAM: en el pasado los beta-bloqueadores no eran usados en pacientes diabéticos por el temor de enmascarar posibles episodios prolongados de hipoglucemia, pero los estudios actualmente nos muestran distintos efectos benéficos en estos pacientes (disminución de

más del 50% de la mortalidad) [36]. En el DIGAMI 70% de los pacientes fueron dados de alta con beta-bloqueador, independientemente del grupo en donde estuvieran. Otros tratamientos que hoy son ampliamente utilizados por sus efectos en los pacientes diabéticos con IAM son aspirina y trombolíticos, ambos utilizados en los dos grupos. Más del 80% de los pacientes del DIGAMI fueron dados de alta con aspirina y más del 50% de los pacientes recibieron terapia trombolítica durante esa hospitalización [36].

Otro punto importante es que los pacientes diabéticos que recibieron terapia intensiva con insulina durante el evento agudo tuvieron una disminución de la mortalidad en el año siguiente al evento ($P=0.0273$) comparados con el grupo control. El cambio en la mortalidad durante la hospitalización y 3 meses posteriores al IAM no fue significativo [36].

Además se encontró una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes que nunca habían utilizado insulina y en quienes tenía pocos factores de riesgo cardiovasculares [36].

La insulina fue dada en el evento agudo (infusión) y un año posterior (SC). Esto hace que determinar cual intervención fue responsable de la disminución de la mortalidad sea imposible, es decir, en el estudio DIGAMI no se sabe si fue la intervención intrahospitalaria o extrahospitalaria la responsable de la reducción del riesgo [28, 36]. Esto es importante sobre todo al extrapolarlo al uso clínico, el estudio DIGAMI 2 hizo un intento de aclarar esta cuestión. Se realizó este estudio en pacientes con DM2 e IAM, donde se compararon 3 diferentes tratamientos: 1) infusión de insulina-glucosa por 24hr seguido de esquema de insulina SC con un control glucémico a largo plazo, 2) infusión de insulina-glucosa por 24hr seguido de control glucémico estándar, y 3) manejo metabólico de acuerdo a las prácticas locales. En el primer grupo se inició el esquema SC inmediatamente después de suspender la infusión de insulina-glucosa, se utilizó insulina de acción rápida antes de los alimentos e insulina de acción prolongada en la noche. La meta de tratamiento en estos pacientes fue de 90-126 mg/dL en ayuno y <180 mg/dL post-prandial. En los grupos 2 y 3 aparte de la infusión de insulina (en el 2) el control metabólico estuvo a cargo del médico tratante, no se definieron metas de tratamiento en estos grupos [38].

Una semana posterior al alta los pacientes fueron citados para ajustar el tratamiento de DM como externos. Estas visitas fueron repetidas a los 3, 6, 9 y 12 meses, y posteriormente cada 6 meses. Todos los pacientes fueron seguidos por mínimo 6 meses y máximo por 3 años. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de mortalidad o complicaciones entre los grupos, pero el estudio fue de bajo significado estadístico, y hubo solo una pequeña diferencia entre el promedio de los niveles de glucosa [28, 38]. Los resultados que muestra este estudio son que la utilización de un tratamiento intensivo con insulina en comparación con otros esquemas de tratamiento con un control glucémico similar no reduce el número de reinfartos no fatales y EVC, sin embargo el análisis epidemiológico confirma que la hiperglucemia por sí sola es un predictor de mortalidad a largo plazo en estos pacientes, recalcando que el control glucémico en estos pacientes es una parte importante del tratamiento [36, 38].

También se ha reportado la relación entre los niveles de glucosa y la mortalidad en pacientes con IAM; observándose mayor tasa de ICC. En un metaanálisis de 15 estudios se reportó que la glucemia >110mg/dl con o sin historia previa de DM, está asociada con incremento en la mortalidad intrahospitalaria y falla cardíaca congestiva en pacientes ingresados por IAM [22]. Realizado por Capes y colaboradores en el 2000 éste metaanálisis incluyó 15 estudios clínicos que comparaban el pronóstico de pacientes hiperglucémicos con pacientes normoglucémicos ingresados por IAM. El propósito de esta revisión fue valorar el riesgo de ICC y la mortalidad hospitalaria en pacientes con IAM que tenían una glucosa sanguínea mayor de 110mg/dl con o sin diagnóstico previo de DM. Esta hiperglucemia de estrés incrementó el riesgo de choque cardiogénico, ICC y la mortalidad hospitalaria, especialmente en pacientes sin historia previa de DM. Una serie prospectiva de 336 pacientes con infarto al miocardio realizada por Bolk y colaboradores mostró que los niveles elevados de glucosa eran un predictor independiente de mortalidad a un año incluso en ausencia de diagnóstico previo de DM [25].

La mejoría en el pronóstico al alcanzar la euglucemia ha fomentado el desarrollo de diversas propuestas del mecanismo de acción por el cual la insulina provee un efecto protector. En un nivel muy básico, la insulina parece modular la respuesta corporal al estrés [24].

Mecanismos de hiperglucemia en la ECV.

La hiperglucemia y la insulina insuficiente en el corazón isquémico predisponen al cardiomiocito a la lipólisis y a la betaoxidación de FFA para producir ATP en lugar de glucólisis, que no sucede en el miocardio normal. Esto conlleva al aumento de la producción de FFA, ácido láctico e incrementa la demanda de oxígeno en una situación donde el aporte de oxígeno es ya deficiente. Los efectos tóxicos de los FFA y sus intermediarios parcialmente betaoxidados incrementan el riesgo de arritmias y debilitan la contractilidad miocárdica. La hiperglucemia ha mostrado además que reduce el preconditionamiento isquémico benéfico del corazón durante la angina, reduce el flujo coronario, prolonga el intervalo QT y causa apoptosis del cardiomiocito (Tabla 18). El IAM causa elevación de citocinas como el TNF- α y la hiperglucemia promueve su producción. TNF- α ha mostrado ser un debilitador de la contractilidad cardíaca. Otros efectos en el sistema cardiovascular incluyen el aumento en la liberación de catecolaminas y elevación de la presión sanguínea y la frecuencia cardíaca [25].

CV Effect	Proposed Mechanism
Altered cell signal transduction	↓ K ⁺ ATP channel activation ↓ IPC ↓ APC
Alteration in the coronary microcirculation	↓ Ischemia-induced dilation ↓ Dilation in response to increased cardiac oxygen consumption
Diminished coronary vasodilatory reserve	↓ Responsiveness to coronary vasodilators
Coronary collateral flow compromise	↓ Flow in existing vessels ↓ Development of collaterals
Biochemical	↑ Reactive oxygen species ↑ Advanced glycosylation end products ↓ Nitric oxide production
Endothelial	Dysfunction from ↓ vasodilation
Hematologic	↓ Responsiveness to endogenous and exogenous fibrinolytics

Tabla 18. Mecanismos que inducen los efectos cardiovasculares en la hiperglucemia aguda y a largo plazo. IPC, preconditionamiento isquémico; APC preconditionamiento anestésico [33].

La respuesta fisiológica al estrés involucra la producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 (IL-6) y el TNF- α . El TNF- α induce resistencia a la insulina, lo cual incrementa la lipólisis. El aumento de los FFA resultantes favorece la resistencia a la insulina, lo cual aumenta los niveles de glucosa sanguínea. La elevación de FFA también se ha asociado con incremento en el estrés oxidativo en pacientes con DM tipo 2, disfunción endotelial y aumento en la transcripción del plasminógeno activador-inhibidor-1 [24, 25].

El TNF- α ensimismo puede generar disfunción endotelial por producción de radicales libres. Este daño en las células endoteliales resulta en depósitos de fibrina y un estado procoagulante. La insulina suprime los factores de crecimiento involucrados en trombosis aguda, lo cual puede ser muy importante durante el infarto al miocardio [22, 24]. Las citocinas proinflamatorias están también probablemente involucradas en la morbilidad y mortalidad de la enfermedad severa. Estas citocinas promueven la trombosis aguda, sepsis, ICC, la caquexia de la enfermedad maligna y están involucradas en la patogénesis de la aterosclerosis. La regulación de estas citocinas (y las proteínas de fase aguda) es compleja y no está completamente entendida. Sin embargo un hecho permanece claro: la insulina exógena cuando se infunde para alcanzar niveles normales o casi normales de glucosa sanguínea, puede inhibir algunos de estos productos de los macrófagos y monolitos [22]. La insulina previene la lipólisis y con esto la elevación de FFA lo cual se ha asociado con peor pronóstico. La insulina además inhibe los factores inflamatorios de crecimiento como el activador de proteína-1, y en el ambiente de euglucemia, inhibe citocinas inflamatorias, moléculas de adhesión y quimiocinas y proteínas de fase aguda (Figura 8). Todas éstas están involucradas en condiciones de infección, infarto al miocardio y eventos cerebrales vasculares [24, 25].

Se postula que la insulina ejerce un efecto benéfico por medio de 3 mecanismos. Primero, se sabe que la insulina reduce la transcripción de genes proinflamatorios, quimiocinas, moléculas de adhesión y el factor nuclear- $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$). Este último regula las enzimas responsables de la generación de especies reactivas de oxígeno, además incrementa la producción de TNF- α , Interleucina-6, de moléculas de adhesión intercelular-1, moléculas de adhesión a células vasculares, proteína quimioatrayente de monocitos-1 y proteína C reactiva. Segundo, la insulina

incrementa la síntesis de óxido nítrico vía estimulación de la óxido nítrico sintetasa, resultando en un efecto vasodilatador agudo así como un efecto antiagregante plaquetario. Finalmente la insulina corrige la hiperglucemia, pero también suprime la generación de FFA lo que revierte la lipotoxicidad (Figura 8) [24].

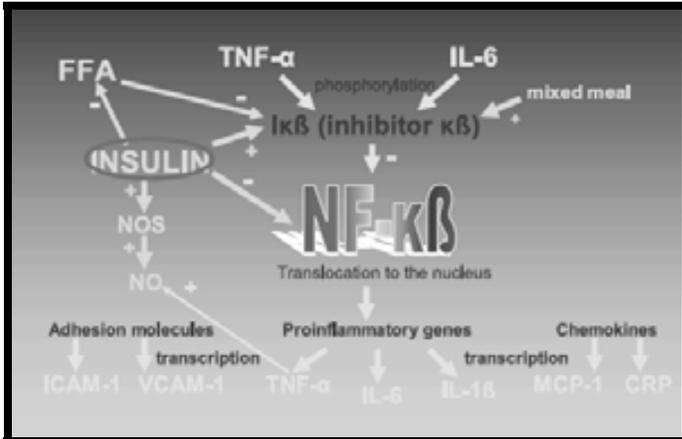


Figura 8. Efecto de la insulina en quimiocinas y factores de crecimiento inflamatorios. CPR: Proteína C Reactiva; FFA: ácidos grasos libres; Iκβ: inhibidor del factor nuclear-κβ (NF-κβ); ICAM-1: molécula de adhesión intercelular-1; IL: Interleucina; MCP-1: Proteína quimioatrayente de monocitos-1; NO: óxido nítrico; NOS: óxido nítrico sintetasa; TNF-α: Factor de Necrosis Tumoral-α; VCAM-1: molécula de adhesión a células vasculares-1. [24]

HIPERGLUCEMIA Y DESORDENES NEUROLÓGICOS

Los numerosos efectos negativos de la hiperglucemia en el sistema cardiovascular y en el sistema inmune así como su efecto al incrementar los niveles de citocinas como el TNF-α, contribuyen a empeorar el pronóstico después de un EVC. La hiperglucemia ha mostrado en modelos animales un incremento en el tamaño del infarto y que previene la recuperación del tejido isquémico de penumbra [25].

La hiperglucemia se ha asociado a un peor pronóstico en pacientes con EVC y traumatismo craneoencefálico. Se ha reportado menor recuperación funcional y mayor mortalidad con glucemias por arriba de 110 mg/dL [23].

Pulsinelli y colaboradores evaluaron el efecto de la hiperglucemia en el tamaño del infarto en cerebros de rata y demostraron que la hiperglucemia moderada aumentaba el tamaño del infarto. Estos mismos autores también analizaron de manera retrospectiva pacientes con EVC y encontraron que el pronóstico neurológico en pacientes diabéticos fue peor que en los no diabéticos. Otro estudio prospectivo evaluó 176 pacientes a pesar de su relación entre la topografía del EVC, y el pronóstico en diabéticos y el valor pronóstico de la glucosa y la HbA_{1c}. Este estudio reveló que el 12% de los pacientes del grupo de estudio tenían DM no diagnosticada, pero también que la hiperglucemia de estrés de reciente diagnóstico, y el pobre control de la hiperglucemia estaban asociados con EVC más severo y aumentaba la mortalidad. Otro estudio realizado en

1997 estableció que una glucemia diagnosticada al ingreso $>148\text{mg/dl}$ era un factor de riesgo independiente que aumentaba al doble la mortalidad.

Estos estudios observacionales requieren la realización de estudios controlados intervencionales para investigar el impacto del control glucémico estricto en el pronóstico de EVC agudo en pacientes con o sin DM [22].

Varias explicaciones se han dado para la asociación observada entre la hiperglucemia y el mal pronóstico posterior a un EVC. Primero la hiperglucemia puede ser directamente tóxica para el cerebro isquémico. El mecanismo no está completamente entendido, sin embargo la acumulación de lactato y acidosis intracelular en el tejido isquémico (producido por el metabolismo anaerobio de la glucosa) pueden contribuir. La acidosis intracelular puede promover y acelerar el daño isquémico incrementando la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres, seguida de acumulación de calcio intracelular (componente fundamental en la excitotoxicidad glutamato-dependiente en el daño neuronal isquémico) y alteración de la función mitocondrial. Estos efectos neurotóxicos son especialmente importantes en la penumbra isquémica (neuronas aún viables) [39].

En estudios con animales se ha observado una relación entre hiperglucemia y la facilitación para el desarrollo de acidosis celular en la penumbra isquémica, resultando en aumento del volumen del infarto comparado con los animales tratados con insulina [39].

Los pacientes con hiperglucemia tienen deficiencia relativa de insulina, lo cual lleva a una utilización periférica disminuida de la glucosa incrementando la cantidad disponible para el cerebro e incrementando los FFA, los cuales pueden alterar la vasodilatación dependiente del endotelio [39].

Los pacientes sin diagnóstico de DM cuando desarrollan la hiperglucemia de estrés son más propensos a desarrollar glucosa anormal en ayuno o DM no diagnosticada en momentos sin estrés. Estos pacientes tienen mayor riesgo de enfermedad vascular que pacientes normoglucémicos, y pueden sostener una isquemia de mayor duración al momento del infarto como resultado de la vasculopatía cerebral, comparados con los pacientes que no desarrollan hiperglucemia de estrés, y mayor riesgo de eventos cardíacos posteriores al EVC. Además la hiperglucemia en rangos no diabéticos está asociada con disfunción endotelial, otro mecanismo potencial de daño cerebro vascular en los pacientes [39].

La hiperglucemia puede interrumpir la barrera hematoencefálica y promover la conversión hemorrágica del infarto isquémico en pacientes post-trombolizados, sin embargo hay estudios que refutan esta teoría ya que no ha habido diferencias en cuanto a transformación del infarto en varias series [39].

HIPERGLUCEMIA Y SEPSIS

La sepsis continúa siendo causa significativa de morbilidad y mortalidad a pesar de los avances en tratamientos de soporte. Hasta el momento no hay estudios que especifiquen los efectos de la

insulina en la sepsis clínica, pero se ha puesto mucha atención en la insulina como un modulador de la inflamación aguda [40].

La asociación entre hiperglucemia y las infecciones ha sido ampliamente reconocida. Pomposelli y colaboradores encontraron que el control temprano postoperatorio de la glucosa predice las infecciones nosocomiales en pacientes diabéticos. En este estudio, 97 pacientes con DM bajo tratamiento quirúrgico fueron estudiados. Al día 1 de postoperados, un nivel de glucosa mayor de 220mg/dl mostró ser un predictor sensible de infección nosocomial con una tasa de 2.7 veces más alta que en pacientes que tenían una glucosa <220mg/dl. En una evaluación separada que excluía del análisis a pacientes con infección menor de vías urinarias, la tasa de infección severa como sepsis, neumonía e infección de la herida quirúrgica se incrementó a 5.7% [22].

En un estudio observacional de 1499 pacientes con DM en la UCI cardiotorácica, estudiados entre 1987 y 1994, el uso de un protocolo de infusión de insulina para reducir los niveles de glucosa a 150-200mg/dl en las 24hrs posteriores a la cirugía a corazón abierto, fue comparado con el uso de tratamiento convencional con insulina con "esquemas deslizantes" en controles históricos. En este estudio, Furnary y colaboradores encontraron que la hiperglucemia en las primeras 48hr después de cirugía era un factor independiente de riesgo para el desarrollo de infección profunda de herida quirúrgica esternal, y se asoció a una disminución significativa de la incidencia de infecciones profundas de la herida esternal (0.8% contra 2%), pacientes con niveles de glucosa por arriba de 200mg/dl tenían un riesgo de 2.2 veces más alto que aquellos con glucemia <200mg/dl. El control de la hiperglucemia con insulina IV en estos pacientes resultó en 66% de reducción de esta complicación seria con una tasa similar a los pacientes no diabéticos [22]. Se han reportado resultados similares en pequeños estudios aleatorizados y no aleatorizados del control glucémico después de cirugía cardíaca [28].

En investigaciones realizadas por Greet Van den Berghe y colaboradores se ha propuesto los posibles beneficios de la administración de insulina en pacientes con sepsis. En su estudio realizado en la UCI quirúrgica comentado anteriormente, es interesante que la mayor disminución de la mortalidad ocurriera en pacientes con falla orgánica múltiple con foco séptico comprobado. En este estudio se determinó que los beneficios son secundarios a niveles bajos de glucemia y no a dosis altas de insulina [35].

La asociación entre hiperglucemia y aumento de las infecciones puede ser atribuida a alteración en la función inmune. Otras anomalías asociadas a la hiperglucemia incluyen la glucosilación no enzimática de inmunoglobulinas y reducción de la población de linfocitos T. El efecto en los linfocitos periféricos asociado a la hiperglucemia es revertido cuando los niveles de glucosa se disminuyen [22].

La respuesta metabólica inicial a la sepsis está estrechamente regulada por cambios endocrinos específicos, inactivando las vías anabólicas e incrementando la actividad de la hipófisis anterior. Publicaciones de Van den Berghe sugieren que no es sólo la cantidad de hormonas la que cambia sino que también el patrón de liberación se altera [40].

Es conocido que la insulina tiene importante influencia en los niveles séricos de FFA y aminoácidos, ambas sustancias afectan la respuesta inmune [40].

La resistencia a la insulina se encuentra en los pacientes sépticos y parece que el balance entre la insulina y las hormonas contrarreguladoras está alterado en la respuesta metabólica a la sepsis. En personas sin estrés en ayuno o en estado post-absorción, el nivel de glucemia está regulado por la liberación hepática de glucosa, y el principal sustrato para obtener energía son los ácidos grasos libres, los pacientes sépticos tienen incapacidad para usar los FFA como sustrato metabólico. Normalmente, la liberación hepática de glucosa proviene de la degradación de glucógeno, la síntesis de carbonos reciclados (lactato y glicerol), y en menor cantidad de la gluconeogénesis (aminoácidos como alanina y glutamina). Esta regulación está alterada en la sepsis. La alteración en la sensibilidad a la insulina en los tejidos periféricos resulta en el incremento de disponibilidad de aminoácidos y FFA como resultado de la desviación de la proteólisis y lipólisis. La función del hígado como regulador de la glucemia está alterada por la resistencia hepática a la insulina. Esto resulta en una liberación aumentada de glucosa hepática, inicialmente como resultado de la glucogenólisis pero posteriormente de la gluconeogénesis [40].

En la fase temprana de la sepsis, hay poca concentración de insulina plasmática, no obstante no parece ser causado por una disminución de la secreción, más bien por una depuración aumentada. En la fase crónica de la sepsis, parece haber una secreción no pulsátil e insuficiente de insulina y una respuesta biológica disminuida en tejidos periféricos e hígado similar a la DM tipo 2. La insulina tiene un papel pivote en el metabolismo de la glucosa, pero también en el metabolismo de los lípidos y los aminoácidos [40].

El eje hipotálamo-hipófisis-adrenal responde a los estados de estrés incrementando la liberación de ACTH, probablemente secundario a la liberación aumentada de corticotropina y mediadores inflamatorios. La ACTH y la activación del sistema renina-angiotensina aumentan la secreción de aldosterona y cortisol. El TNF- α también incrementa directamente la liberación de cortisol, el cual altera el metabolismo, incrementando los niveles plasmáticos de glucosa, FFA y aminoácidos asegurando la disponibilidad de estos sustratos para los órganos vitales como cerebro, induciendo la resistencia a la insulina [40].

En enfermedades críticas prolongadas, la hormona adrenocorticotrópica (ACTH) se encuentra disminuida, y las concentraciones de cortisol permanecen elevadas, indicando que la liberación de cortisol en esta fase se da por otra vía, posiblemente relacionada con el endotelio. En contraste con las concentraciones de cortisol, las concentraciones de andrógenos adrenales, los cuales tienen un papel estimulador en la respuesta inmune en las células T colaboradoras tipo 1, están disminuidas en enfermedades críticas prolongadas [40]. La hormona de crecimiento (GH) ejerce muchos de sus efectos anabólicos por medio del factor de crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), y sus niveles están bajos en enfermedades críticas. Las alteraciones han sido interpretadas como resistencia periférica a la GH y se ha observado en enfermedades críticas en estrés agudo. En la etapa crónica de la enfermedad la GH sigue liberándose de forma pulsátil, sin embargo la

cantidad liberada en cada pulso es mucho menor y el nivel de GH entre los pulsos está aumentado [40].

El glucagon es una de las hormonas contrarreguladoras más importantes para mantener la euglucemia por medio de la estimulación hepática para la liberación de glucosa durante el ayuno o en enfermedad aguda. Los niveles durante infección o estrés son elevados. El glucagon incrementa la liberación de glucosa por la glucogenólisis [40].

Los niveles de catecolaminas endógenas son generalmente altas durante la sepsis, sin embargo muchos pacientes son tratados con vasopresores exógenos en dosis terapéuticas como resultado de hipotensión refractaria. El miocardio es relativamente resistente a las catecolaminas durante la sepsis, y algo similar sucede con el hígado [40].

Periféricamente, la estimulación por la epinefrina y los β -adrenérgicos rápidamente inhibe la utilización de glucosa mediada por insulina por inducción de resistencia a la insulina, principalmente en el músculo esquelético. La señalización de insulina puede estar alterada por estimuladores β -adrenérgicos por medio del c-AMP y de mecanismos independientes de c-AMP. Se sugiere una acción inhibitoria a distintos niveles, como en los receptores tirosincinasa, las proteínas transportadoras de glucosa (GLUT) y la vía glucolítica. La inducción de la lipólisis por los estimuladores β -adrenérgicos disminuye la oxidación de la glucosa por la acción del ciclo de Randle [40].

La reacción esplácnica a las catecolaminas es un incremento de la liberación de glucosa por la gluconeogénesis [40].

La concentración de glucosa sérica normalmente se regula con límites estrechos, pero la tasa de utilización y oxidación varía mucho. Doce son las isoformas identificadas de GLUT, tres de estas juegan un papel importante en el aprovechamiento de la glucosa (GLUT-1, GLUT-2, y GLUT-4). El GLUT-1 es el responsable de la utilización de glucosa independiente de insulina, y está situado principalmente en SNC y los eritrocitos [40].

La utilización de glucosa dependiente de insulina ocurre principalmente por medio de GLUT-4 ubicado principalmente en el músculo esquelético. GLUT-2 es un receptor localizado en riñones e hígado. A pesar de una pronunciada resistencia a la insulina en la sepsis, ha sido demostrado que la sepsis causa un marcado incremento en la utilización de glucosa por el músculo esquelético [40].

En la resistencia a la insulina inducida por sepsis, la síntesis alterada de glucógeno está acompañada de una síntesis incrementada de piruvato. Esto causa un incremento del lactato sérico observado en la sepsis y también es el resultado de una excreción alterada del mismo [40].

Los ácidos grasos libres (FFA) en la sepsis están significativamente elevados, en parte como resultado de la resistencia hepática a la insulina y en parte como resultado de la resistencia a la insulina por el tejido adiposo. Como los FFA y los niveles séricos de glucosa incrementan su interacción, se ha sugerido que los FFA alteran el metabolismo de la glucosa en varios sitios, uno inhibiendo la oxidación de la glucosa y otro siendo estimulada por la proteincinasa C [40].

Durante la sepsis, el hígado incrementa su utilización de FFA y de glucosa como resultado de los niveles plasmáticos incrementados. La glucosa es metabolizada en el hepatocito a malonil-CoA, la cual inhibe la acción de la carnitin-palmitoil transferasa (CPT), la enzima mitocondrial responsable de transportar los FFA de cadena larga en la mitocondria para la oxidación. La acumulación de malonil-CoA también incrementa la síntesis de los FFA hepáticos, los triglicéridos (TGD), y los VLDL, incrementando su concentración plasmática. Recientemente se ha sugerido que la hiperinsulinemia y la hiperglucemia incrementan las cantidades de malonil-CoA, inhiben la actividad de carnitin-palmitoil transferasa y desvía los FFA de la oxidación hacia la acumulación en el músculo [40].

En relación a la función inmune y la hiperglucemia, el problema primario ha sido identificado como disfunción de los fagocitos. Bagdade y colaboradores estuvieron entre los primeros en alcanzar valores de glucosa que mejoraban la función granulocítica cuando demostraron una mejoría significativa en la adherencia de granulocitos con el promedio de glucosa en ayuno era disminuido de 293 ± 20 a 198 ± 29 mg/dl en 10 pacientes con pobre control de DM. Otros autores han demostrado la mejoría en la función leucocitaria con el tratamiento de la hiperglucemia. Alexiewicz y colaboradores demostraron niveles basales citosólicos de calcio elevados en los polimorfonucleares (PMN) de pacientes con DM tipo 2 comparados con controles. Esta elevación estuvo asociada a disminución del ATP y alteración en la fagocitosis. Hay una correlación directa entre el calcio citosólico de los PMN y la glucosa en ayuno sérica. Las complicaciones microvasculares clásicas de DM son causadas por alteraciones en la vía de la aldosa reductasa, vía AGE, vía de producción de los radicales libres y la de la proteína cinasa C (PKC). Muchas de estas vías pueden contribuir a la disfunción inmune. La PKC puede mediar el efecto de la hiperglucemia en la disfunción de PMN. Liu y colaboradores encontraron que la disminución de la actividad fagocítica en ratones diabéticos se correlaciona de manera inversa con la formación de AGE, aunque no se pudo comprobar una relación causa-efecto directa. Ortmeyer y Mohsenin encontraron que la hiperglucemia causa alteración en la formación de superóxido mientras se suprime la activación de la fosforilasa D. Esta reducción ha sido relacionada con la disfunción leucocitaria. Otro estudio demostró una relación entre hiperglucemia, inhibición de la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa y la disminución de la producción de superóxido en neutrófilos aislados de humanos. Sato y colegas usaron la quimioluminiscencia para evaluar la función bactericida de los PMN, éstos autores confirmaron una relación entre la hiperglucemia y la formación de superóxido. Este defecto mejoró después del tratamiento con un inhibidor de la aldosa reductasa. Estos hallazgos sugieren que la actividad incrementada de la vía aldosa reductasa juega un papel importante que contribuye a la incidencia de infecciones bacterianas relacionadas a DM [8].

Hay evidencia de laboratorio en el efecto de la hiperglucemia en el sistema inmune además de la alteración de granulocitos. Se ha reportado la glucosilación de inmunoglobulinas. Los individuos normales expuestos a una elevación de la glucosa transitoria han mostrado una reducción rápida en los linfocitos. En pacientes con DM, similarmente la hiperglucemia está asociada con

disminución de las poblaciones celulares de linfocitos-T ambos CD4 y CD-8. Estas anomalías revierte cuando se disminuye la glucosa [8].

Estos estudios muestran consistentemente que la hiperglucemia causa inmunosupresión. La reducción de la glucosa revierte los defectos de la función inmune [8].

Dados los efectos en los sustratos metabólicos y las acciones en la señalización inflamatoria, la insulina puede tener las propiedades de un modulador de la inflamación previniendo y probablemente deteniendo los efectos indeseables de la activación de la inflamación [8].

3. JUSTIFICACION

La frecuencia de DM en pacientes hospitalizados es de magnitud elevada (prevalencia entre 12.4-25%), muchos de estos pacientes presentan hiperglucemia a su ingreso la cual es favorecida por alguna enfermedad aguda (sepsis, EVC, SICA, etc.) y tiene efectos en su pronóstico de morbimortalidad [8, 23, 25].

El pronóstico de los pacientes hospitalizados con hiperglucemia se ve modificado con el manejo preventivo, al mantener la glucemia lo más cercano a lo normal Medianate el empleo de insulina en infusión en pacientes ingresados en la UCI en relación a su morbilidad y mortalidad [28].

Se han realizado múltiples estudios en pacientes hospitalizados, predominantemente en pacientes críticos, con el objetivo de conseguir un control glucémico estricto a base de manejo con infusión de insulina rápida, pero son menos los estudios en relación al control estricto de la glucemia con insulina administrada de manera subcutánea para alcanzar los objetivos recomendados de control glucémico en pacientes hospitalizados en servicios de Medicina Interna. Por el contrario, es frecuente, encontrar en estos pisos de hospitalización el uso de “esquemas deslizantes” para el manejo de la hiperglucemia, sin embargo en la literatura se ha reportado que son deficientes debido a varias razones, entre ellas, las más importantes son, que tratan la hiperglucemia pero no la previenen, no proveen un aporte basal de insulina y frecuentemente no son ajustados, por lo que el control glucémico está muy lejos de alcanzar los objetivos recomendados [22, 25, 28].

De acuerdo a lo reportado en la literatura en relación a la disminución de la morbimortalidad con el tratamiento de insulina así como la información en relación al efecto benéfico del uso de insulina tanto en parámetros glucémicos como no glucémicos, este beneficio puede extrapolarse a pacientes ingresados a estos servicios de hospitalización esperando los mismos beneficios con aplicación de insulina subcutánea ya que la infusión de insulina requiere condiciones de entrenamiento y vigilancia más estrecha que frecuentemente no se encuentran en los pisos de hospitalización fuera de la UCI.

Ante la evidencia actual disponible, la necesidad del control de la glucemia es por lo tanto una condición indispensable para mejorar el pronóstico y su calidad al egreso, y esta debe incluir a los pacientes ingresados en pisos generales [22, 25, 28, 30, 41].

El manejo con nuevos esquemas terapéuticos durante la estancia hospitalaria por tanto, es también relevante con respecto a su morbimortalidad intrahospitalaria, reduciendo complicaciones, riesgo de muerte y días de hospitalización [22, 25, 28, 30, 41].

De esta manera, son varios los beneficios que pueden resultar del control estricto glucémico de pacientes con enfermedad aguda y DM descontrolada cambiando el uso de “esquemas deslizantes” por “esquemas terapéuticos” que han demostrado mayor beneficio en pacientes ingresados en pisos de hospitalización fuera de UCI: disminución de la morbimortalidad, disminución de las complicaciones, disminución de los días de estancia hospitalaria y costos de hospitalización, entre otros. Además de familiarizar en el manejo de los diferentes esquemas de insulina, al personal encargado de brindar la atención médica.

En el Hospital Gea González, el servicio de Medicina Interna en su área de hospitalización ingreso en el 2006, 921 pacientes, de los cuales 224 fueron por DM, 50 con cetoacidosis y 55 por pie diabético. El 74% de los casos de hospitalización proceden de Urgencias, el 8.3% de la UCI y el 9.4% de la Consulta Externa, el resto corresponde a traslados de otros servicios. La mortalidad fue de 194 casos y el promedio de días de estancia hospitalaria de 12.1. Debido a la frecuencia de casos de DM tipo 2 que son ingresados a piso de Medicina Interna y debido a que en el hospital “Dr. Manuel Gea González” es una práctica habitual el uso de “esquemas deslizantes”, es importante recabar información y realizar estudios que identifiquen la eficacia de nuevos esquemas de insulina “terapéuticos” para determinar otras opciones de manejo que beneficien el pronóstico de morbilidad y el aprovechamiento de los recursos del hospital.

4. HIPOTESIS

Los pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 hospitalizados por Enfermedad cardiovascular, Enfermedad vascular cerebral o Sepsis de cualquier origen, tendrán una mayor proporción de individuos con control glucémico cuando se emplea el esquema terapéutico fisiológico (tipo B) respecto al esquema deslizante (tipo A) y por tanto un mejor pronóstico respecto a las complicaciones intrahospitalarias y perfil bioquímico.

5. OBJETIVOS

5.1. OBJETIVO GENERAL:

Demostrar el efecto del esquema de tratamiento fisiológico (tipo B) versus el deslizante (tipo A) para alcanzar los objetivos de control glucémico en un grupo de pacientes con diagnóstico de DM tipo 2 hospitalizados por ECV, EVC o Sepsis de cualquier etiología no quirúrgica.

5.2. OBJETIVOS PARTICULARES:

Describir y comparar las características de mortalidad, complicaciones intrahospitalarias y días de estancia hospitalaria así como el perfil bioquímico, con el esquema de tratamiento deslizante (tipo A) y con el esquema fisiológico (tipo B).

6. MATERIAL Y METODOS

6.1. Tipo de Estudio

Ensayo clínico factorial: estudio piloto

6.2. Ubicación Temporal y Espacial

Se incluyeron pacientes entre las edades de 40 a 70 años que ingresaron al servicio de Medicina Interna del Hospital General "Dr. Manuel Gea González" en el período de junio a agosto del 2008, con diagnóstico previo de DM tipo 2 (de 1 a 15 años) que fueron hospitalizados por SICA, ICC, EVC o sepsis de cualquier origen y que cumplieron los criterios de inclusión.

6.3. Criterios de Selección de la Muestra

Criterios de Inclusión

Pacientes adultos, de género femenino o masculino en edades entre 40 y 70 años.

Antecedente de diagnóstico previo, al menos de un año de evolución pero no mayor de 15 con DM tipo 2 con o sin tratamiento previo, hospitalizados por ECV (SICA o ICC), EVC o sepsis de cualquier etiología, que no requirieron tratamiento quirúrgico.

Pacientes en tratamiento con corticoesteroides.

Pacientes hospitalizados que requirieron una hospitalización mayor a 72hrs en servicio de Medicina Interna y que presentaron una glucemia ≥ 126 mg/dl en ayuno o ≥ 200 mg de glucemia al azar.

Pacientes que no cumplieron criterios para manejo en UCI al ingreso.

Que aceptaron participar en el estudio bajo consentimiento informado o en su defecto el familiar responsable.

Criterios de Exclusión

Pacientes diabéticos que cumplieron con criterios de descompensación aguda: cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar hiperglucémico, o que requirieron manejo con insulina en infusión.

Pacientes con diagnóstico de insuficiencia renal crónica terminal (depuración de creatinina < 10 ml/min).

Pacientes embarazadas.

Pacientes con nutrición parenteral.

Pacientes que cumplieron criterios de manejo UCI a su ingreso.

Pacientes en tratamiento con corticoesteroides por enfermedad autoinmune o del tejido conectivo.

Paciente o cuyos familiares rechazaron el manejo terapéutico indicado.

Criterios de Eliminación

Pacientes cuya evolución requirió cambios en los esquemas de manejo de la hiperglucemia.

Pacientes en los que se demostró falta de adhesión al tratamiento independientes o no a su voluntad.

Indicaciones quirúrgicas agregadas.

Deseo expreso del paciente o familiares.

6.4. Variables

Variables Independientes

Poblacionales

Edad, numérica continua

Genero, nominal, con dos categorías: femenino / masculino

Tiempo de evolución de DM registrado en años y meses de DM tipo 2, numérica continua

Otros antecedentes de enfermedades crónico/degenerativas, nominal presente/ ausente

Diagnóstico de ingreso, nominal

Hemoglobina glucosilada al ingreso, numérica continua

Glucosa plasmática al ingreso, numérica continua

Glucosa capilar preprandial con tira reactiva (durante la hospitalización), numérica continua

Glucosa capilar con tira reactiva postprandial, numérica continua

Glucosa capilar con tira reactiva a las 22:00hrs, numérica continua

Glucosa capilar con tira reactiva a las 2:00 am, numérica continua

Glucosa capilar con tira reactiva en pacientes en ayuno (cada 4 horas), numérica continua

Perfil químico (HDL, LDL, colesterol total, TGD, glucosa plasmática, hemoglobina glucosilada, BUN plasmático, creatinina plasmática, urea plasmática, ácido úrico plasmático, albúmina plasmática, ALT, AST, depuración de creatinina y proteínas en recolección de orina de 24hrs, PCR, ferritina, VSG, cortisol, hormona de crecimiento), numéricas continuas

Tipo de tratamiento: tratamiento A o tratamiento B, nominal

Días para el control de cifras de glucemia, numérica continua

Variables Dependientes

Niveles de glucosa, numérica continua

Diagnósticos de egreso, nominal

Complicaciones durante la estancia hospitalaria, nominal

Número de episodios de hipoglucemias durante el tratamiento, numérica continua

Perfil químico antes del egreso (HDL, LDL, colesterol total, TGD, glucosa plasmática, curva de tolerancia a la glucosa con 75g de carga de glucosa, BUN plasmático, creatinina plasmática, ácido úrico plasmático, albúmina, ALT, AST, PCR, ferritina, VSG, depuración de creatinina y proteínas en recolección de orina de 24hrs), numéricas continuas

Días de hospitalización, numérica continua

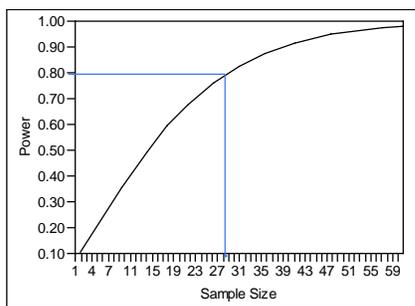
Causa atribuible de muerte, nominal

6.5. Tamaño de la Muestra

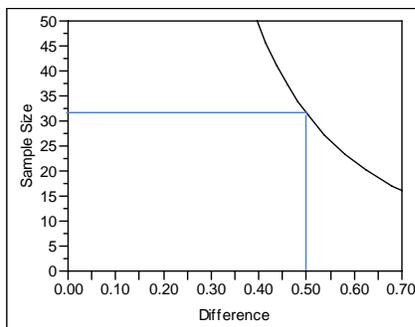
Como objetivo primario se espera encontrar una diferencia en relación al control glucémico al menos del 50% a favor del tratamiento B con respecto al tratamiento A, lo que requiere una muestra de 16 pacientes por grupo. Por otro lado de acuerdo a los estudios realizados por Van den Berghe, el mantener el control glucémico estricto resultó en una reducción de sepsis en el 46% así como otras complicaciones intrahospitalaria en alrededor del 41-50% (falla renal aguda que requiriera diálisis o hemofiltración, el promedio de número de transfusiones de concentrados

eritrocitarios, etc.). Por tanto como objetivo secundario y de acuerdo a lo antes mencionado esperamos encontrar una diferencia entre ambos grupos de aproximadamente del 40% en relación a las complicaciones intrahospitalarias, por lo que la muestra que se requiere es de 14 pacientes por grupo. Para el cálculo de la muestra, debido a que no se cuenta con información en relación a las estadísticas de ingresos por infecciones en pacientes diabéticos, se tomó como referencia un artículo publicado por el IMSS que reporta en su serie que el 18% de los pacientes los pacientes diabéticos son hospitalizados por alguna complicación infecciosa [42]. Considerando una pérdida de pacientes del 20%, por tanto la muestra que se requiere por grupo es de 20 pacientes por grupo [43].

Baseline Proportion Difference in Means Alpha
 0.18 0.4 0.050



Baseline Proportion Power Alpha
 0.5 0.8 0.050



Forma de asignación de los casos a los grupos de estudio:

Aleatoria. Se generó un número aleatorio uniforme para cada paciente que se utilizó de acuerdo a la secuencia de llegada del paciente al hospital: si el número era mayor de 0.5 se asignó tratamiento tipo A y menor de 0.5 se asignó tratamiento tipo B (Ver Anexo 10).

Características de los grupos experimentales.

Se formaron 2 grupos de diabéticos donde se incluyeron pacientes masculinos o femeninos de 40 a 70 años de edad con diagnóstico de DM tipo 2 de 1 a 15 años de diagnóstico, que cumplieron con los criterios de selección y que cumplieron los criterios establecidos en la literatura para el diagnóstico de ECV, EVC o sepsis de cualquier etiología (neumonía, infección de vías urinarias, infección de tejidos blandos, absceso hepático). Uno de estos grupos recibió tratamiento tipo A y el

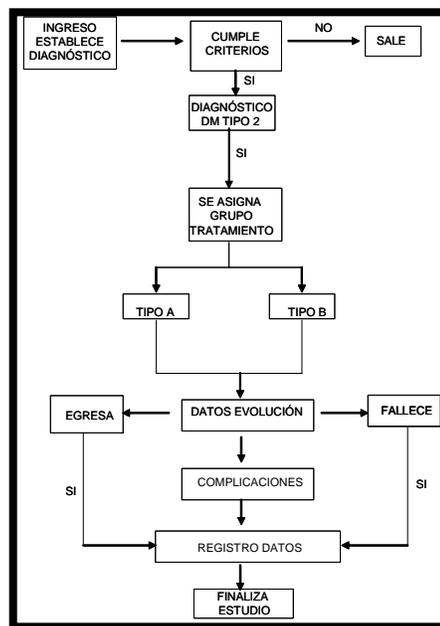
otro grupo tratamiento tipo B de acuerdo a los procedimientos que se describen en el apartado de actividades a realizadas.

6.6. Análisis Estadístico

Se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: rango, media, mediana, moda, desviación estándar, proporciones o porcentajes, distribución de frecuencias; de manera exploratoria también se emplearon análisis de varianza, correlaciones y regresiones entre dos variables x,y. Se realizó para cada paciente un análisis descriptivo, así como la tendencia a lo largo del tiempo en relación al comportamiento de los niveles de glucemia y de la administración de insulina. Para estimar las comparaciones se emplearon pruebas no paramétricas (Wilcoxon). Se empleó el paquete JMP versión 7 del *SAS Institute*.

6.7. Descripción Operativa del Estudio

Descripción de procedimientos.



Al ingreso:

El médico residente participante en el protocolo, de acuerdo a la lista de ingresos del día o del día previo a piso de hospitalización de Medicina Interna, identificó a los pacientes ingresados para ser candidatos a ser incluidos en el protocolo. Si el paciente cubrió los criterios de ingreso al protocolo:

- a) **Se recabaron los siguientes datos:** Edad, género, IMC (índice de masa corporal), antecedente de tabaquismo, motivo de ingreso, categoría diagnóstica, historia de DM, años de diagnóstico de DM. Los datos fueron recolectados por el médico residente participante

del protocolo encargado del paciente y registrados en la hoja específica (Hoja de ingreso, anexo 1).

- b) **Se tomó perfil bioquímico al ingreso:** Glucosa plasmática, HbA_{1c} (excepto en aquellos pacientes con hemoglobina <9g/dl debido a que no se procesa HbA_{1c} por debajo de estos niveles) creatinina plasmática, BUN (nitrógeno ureico), Proteína C Reactiva (PCR), Velocidad de sedimentación globular (VSG), Colesterol de Alta Densidad (HDL), Colesterol de baja densidad (LDL), Triglicéridos (TGD), colesterol total (CT), ácido úrico, cortisol, hormona de crecimiento (GH), depuración de creatinina en recolección de orina de 24hr, proteinuria en recolección de orina de 24hr. Los estudios de laboratorio fueron tomados por personal de laboratorio o por médicos internos de pregrado, de acuerdo a como se realiza de manera rutinaria en el servicio de Medicina Interna del hospital. Se registraron datos por el médico residente encargado en la hoja específica (Hoja de ingreso, anexo 1).
- c) **Se calculó APACHE II de ingreso.** Por el médico residente participante en el protocolo encargado del paciente y registró en la hoja específica (Hoja de ingreso, anexo 1).

Se determinó la categoría diagnóstica (ECV, EVC o sepsis) y se recabaron los siguientes datos:

PACIENTES CON SICA (durante el periodo del piloteo no se captaron casos).

PACIENTES CON EVC (durante el periodo del piloteo no se captaron casos).

PACIENTES CON SEPSIS:

Se recabaron los siguientes datos:

- a) Tipo de infección (neumonía, infección de vías urinarias, infección de tejidos blandos, absceso hepático, otros), biometría hemática (BH), tiempos de coagulación; uso, tipo y número de días de antibióticos, necesidad de apoyo mecánico ventilatorio (AMV), apoyo aminérgico, traqueostomía, presencia de choque séptico. Fue realizado por el médico residente participante en el protocolo encargado del paciente y se registró en la hoja específica (Hoja de paciente con sepsis, anexo 6).

Posteriormente los pacientes fueron asignados a un grupo de tratamiento, al esquema de tratamiento Tipo A o Tipo B Medianate tablas aleatorias (anexo 11).

EI ESQUEMA DE TRATAMIENTO se aplicó conforme los siguientes procedimientos:

Nutrición:

- a) Paciente con DM sin complicaciones
- a. Dieta para diabético con 190-260g/día (760-1040kcal) de carbohidratos o aproximadamente 50% de carbohidratos de la ingesta total, incluyendo el consumo de carbohidratos provenientes de frutas, vegetales, cereales integrales, leguminosas y leche, 3-4% de la de ingesta calórica de fructosa proveniente de fuentes como frutas, vegetales y otros alimentos, con 15g-20g de fibra por día, porcentaje de lípidos de 30% de la ingesta calórica total con <7% de grasas saturadas del total de calorías y colesterol <200mg/día, con una o dos porciones

de pescado por semana o cada 2 semanas, con proteínas del 15-20% de la ingesta calórica, pacientes con estrés leve 1.0g/kg/día de proteínas, pacientes con estrés moderado a severo 1.5g/kg/día de proteínas. Incluyendo proteínas de alta calidad provenientes de carne, pollo, pescado, huevo, leche y queso [8, 29].

b) Pacientes con complicaciones

- a. Complicaciones microvasculares. Dieta con proteínas de 0.8-1.0g/kg/día en pacientes con DM en estadios iniciales de enfermedad crónica renal y a 0.8g/kg/día en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada [8, 29].
- b. Riesgo cardiovascular. Dietas altas en frutas, vegetales, cereales integrales. Para pacientes con DM e insuficiencia cardíaca sintomática, con restricción de sodio <2,000mg/día. Pacientes normotensos e hipertensos reducción de sodio (2,300mg/día) con una dieta alta en frutas, vegetales y productos bajos en grasas [8, 29].

c) Pacientes con dieta líquida

- a. Dieta líquida con 200g de carbohidratos/día dividida en cantidades iguales en las comidas y colaciones [8, 29].

d) Pacientes con alimentación por sonda

- a. Paciente con DM. Dieta polimérica "Glucerna", la cual contiene 490kcal/500ml o 0.98kcal/ml, principales macro/miconutrientes por cada 100kcal: proteínas 4.3g, nitrógeno 0.7g, carbohidratos 9.8g, lípidos 5.5g, fibra 1.5g, sodio 95mg, potasio 160mg. Calculada a 25-35kcal/kg de peso [8, 29].
- b. Pacientes con nefropatía. Dieta polimérica "Nepro", que contiene 472kcal/236ml o 2kcal/ml, principales macro/micronutrientes por cada 100kcal: proteínas 3.5g, Nitrógeno 0.6, Carbohidratos 11.1g, lípidos 4.8, sodio 42mg, potasio 53mg. Calculada a 25-35kcal/kg de peso [8, 29].

Tratamiento farmacológico:

Esquema terapéutico deslizante o tipo A (se utilizó el tratamiento utilizado habitualmente en nuestro hospital):

- a) Paciente en ayuno. Se aplicó insulina regular de manera subcutánea de acuerdo a las glucemias capilares cada 4 horas: con glucemia de 130 a 175mg/dl= 3 unidades de insulina, entre 176 a 250mg/dl= 6 unidades, más de 250mg/dl= 9 unidades, cada 4 horas. Dicho tratamiento se registró en las Indicaciones médicas del paciente, verificando el nombre, cama y registro del paciente, en computadora, sin abreviaturas, por el médico residente participante del protocolo y encargado del paciente. La administración de la insulina subcutánea de acuerdo al esquema se llevó a cabo por el personal de enfermería encargado del paciente, quien anotó en las hojas de enfermería establecidas en el hospital el nivel de glucemia capilar y la dosis aplicada.

b) Paciente con dieta. Se aplicó insulina regular de manera subcutánea treinta minutos antes de la ingestión del alimento, de acuerdo a las glucemias capilares preprandiales: con glucemia de 130 a 175 mg/dl= 3 unidades, entre 176 a 250mg/dl= 6 unidades, más de 250mg/dl= 9 unidades, al remitir la gravedad o evento agudo se agregó en caso de que requiriera manejo antihiper glucémico extrahospitalario, insulina NPH calculada a 0.3UI/Kg/día con ajuste de la misma, de acuerdo a los requerimientos de insulina regular de la siguiente manera, el 50% de la dosis administrada el día previo, agregando 2/3 de la cantidad total a la insulina de la mañana y 1/3 a la insulina de la noche realizando los ajustes cada 2 días. Dicho tratamiento se registró en las Indicaciones médicas. La administración de la insulina subcutánea de acuerdo al esquema se llevó a cabo por el personal de enfermería encargado del paciente, quien anotó en las hojas de enfermería establecidas en el hospital el nivel de glucemia capilar y la dosis aplicada.

c) En este grupo de tratamiento no hubo un objetivo específico de glucemia.

Esquema terapéutico fisiológico o tipo B

a) Paciente en ayuno: insulina NPH basal administrada de manera subcutánea calculada a 0.2 UI/kg de peso/día administrando 2/3 por la mañana de la dosis total y 1/3 por la noche + corrección de glucosa de la siguiente manera de acuerdo a las glucemias capilares cada 6hr, por cada aumento de 50mg/dl por arriba de 150mg/dl se indicó la aplicación de 1 a 4UI de insulina regular de manera subcutánea de acuerdo a la sensibilidad a la insulina sospechada en cada paciente. Si el nivel de glucosa no se controlaba, los ajustes de insulina se realizaron de la siguiente manera: 1) ajuste de insulina basal 10-20% de la dosis cada 2 días; 2) ajuste de la escala de corrección de insulina 1-2 unidades/dosis cada 2 días [28]. Dicho tratamiento se registró en las Indicaciones médicas del paciente, verificando el nombre, cama y registro del paciente, sin abreviaturas, por el médico residente participante del protocolo y encargado del paciente. La administración de la insulina subcutánea de acuerdo al esquema se llevó a cabo por el personal de enfermería encargado del paciente, quien anotó en las hojas de enfermería establecidas en el hospital el nivel de glucemia capilar y la dosis aplicada.

b) Paciente con dieta: insulina NPH basal de manera subcutánea calculada a 0.3 unidades por kg/día administrando 2/3 por la mañana de la dosis total y 1/3 por la noche + insulina rápida subcutánea con aplicación preprandial de 0.05 a 0.1 unidades/kg/comida de insulina + corrección de glucosa de la siguiente manera por cada 50mg/dl por arriba de 150mg/dl 1 a 4 unidades de insulina rápida preprandial de acuerdo a la sensibilidad sospechada de insulina, las cuales se agregaron a la insulina prandial. Si el nivel de glucosa no se controlaba, los ajustes de insulina se realizaron de la siguiente manera: 1) ajuste de insulina basal 10-20% de la dosis cada 2 días; 2) ajuste de la escala preprandial de insulina 1-2 unidades/dosis cada 2 días y 3) ajuste

de la escala de corrección de insulina 1-2 unidades/dosis cada 2 días [28]. Dicho tratamiento se registró en las Indicaciones médicas del paciente, verificando el nombre, cama y registro del paciente, en computadora, sin abreviaturas, especificando el tipo de insulina y la dosis, por el médico residente participante del protocolo y encargado del paciente. La administración de la insulina subcutánea de acuerdo al esquema se llevó a cabo por el personal de enfermería encargado del paciente, quien anotó en las hojas de enfermería establecidas en el hospital el nivel de glucemia capilar y la dosis aplicada de acuerdo al horario establecido.

- c) El objetivo fue mantener las cifras glucémicas entre 90-130mg/dl de glucemia en ayuno (preferentemente <110mg/dl) y <180mg/dl de glucemia postprandial [28].

Durante el tratamiento en hospitalización

Se registró:

- a) Glucemia capilar cada 4hr en paciente en ayuno, glucemia preprandial para paciente con dieta para tratamiento tipo A diariamente. La glucemia capilar fue tomada por el personal de enfermería y los datos registrados por el médico residente encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).
- b) Glucemia capilar cada 6hr para paciente en ayuno y glucemia preprandial para paciente con dieta en tratamiento tipo B diariamente. La glucemia capilar fue tomada por el personal de enfermería y los datos registrados por el médico residente encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).
- c) Glucemia a las 22:00hrs a todos los pacientes al menos 2 veces/semana. La glucemia capilar fue tomada por el personal de enfermería y los datos registrados por el médico residente encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).
- d) Glucemia capilar a las 2:00am y postprandial (2 horas posterior a la ingesta de alimento) 2-3 veces por semana en ambos grupo de tratamiento. La glucemia capilar fue tomada por el personal de enfermería y reportada en las hojas de enfermería que se utilizan en el hospital y los datos registrados por el médico residente encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).
- e) Glucemia plasmática en ayuno diariamente. La glucemia capilar fue tomada por el personal de laboratorio o por internos de pregrado y los datos registrados por el médico residente encargado en las hojas diarias específicas (Hoja de paciente en ayuno, anexo 3; Hoja de paciente con dieta, anexo 2).
- f) Se recabaron los datos en relación a categoría diagnóstica, morbimortalidad, complicaciones y días de estancia hospitalaria por el médico residente encargado y se

registraron en la hoja específica (Hoja de complicaciones, anexo 7 y en los anexos 4, 5, 6 de acuerdo al caso).

PRESENCIA DE COMPLICACIONES:

Se recabaron los siguientes datos:

- a) Infecciones nosocomiales (neumonía, infección de vías urinarias, infección de tejidos blandos, otras), episodios de hipoglucemias, transfusiones de concentrados eritrocitarios, número de transfusiones, uso de AMV, apoyo aminérgico, hemodiálisis, diálisis peritoneal, ingreso a UCI por el médico residente encargado y se registró en la hoja específica (Hoja de complicaciones, anexo 7 y en los anexos 4, 5, 6 de acuerdo al caso).
- b) En caso de hipoglucemia se administró el siguiente manejo:
 - a. Paciente en estado de alerta (sintomático o asintomático) con tolerancia a la vía oral, se administraron de 15-20g de glucosa vía oral en forma de jugo, té, etc.
 - b. Paciente en estado de alerta (sintomático o asintomático) pero sin tolerancia a la vía oral se administraron 25ml de solución glucosada al 50% IV (1/2 frasco)
 - c. Paciente con pérdida del estado de alerta, se administraron 50ml de solución glucosada al 50% (1 frasco)
 - i. En todos los casos de hipoglucemia se midió la glucosa capilar a los 20 minutos de control.
 - d. Se registró cuadro clínico y número de eventos de hipoglucemia y se anotaron por el médico residente participante en el protocolo en el anexo correspondiente (Anexo 2 y 3).

EN RELACION A LA MORTALIDAD, no hubo mortalidad.

TRATAMIENTO AL EGRESO

- a) Se indicó insulina NPH dividida en 2 dosis 2/3 treinta minutos predesayuno y 1/3 treinta minutos precena de acuerdo a los requerimientos hospitalarios. Se explicó el tratamiento, así como las complicaciones del mismo para que el paciente acudiera al hospital o se comunicara con el personal encargado del protocolo o en su defecto para que acudiera al servicio de Urgencias Adultos en caso de complicación severa, por el médico residente encargado y se enseñó al paciente en relación a la aplicación de la insulina por parte del servicio de enfermería. Las indicaciones de tratamiento fueron registradas en la hoja de alta del expediente clínico así como se registraron por el médico residente encargado en la hoja específica (Hoja de egreso, anexo 9). Se entregaron las indicaciones médicas completas a los pacientes a su egreso con letra clara, sin abreviaturas y con el teléfono para comunicarse o acudir al hospital previo a su cita en caso de alguna eventualidad.
- b) Tratamiento estándar para patología de base (EVC, SICA, ICC).

7. RESULTADOS [43].

Cubrieron los criterios de inclusión 8 pacientes, se asignaron de manera aleatoria dos al esquema de tratamiento A y 6 al de tratamiento B. En el cuadro 1 se presentan las características de base de los pacientes, en la última columna se presentan los niveles de p. Por edad, sexo e IMC ambos grupos fueron similares ($p > 0.5$). Solo en el tratamiento B ingresaron 2 casos (0.33) de Insuficiencia renal aguda; los casos asignados al grupo A tuvieron mas años de haberse diagnosticado como diabéticos (10 ± 7.07 vs. 7.16 ± 5.45 años) sin embargo no hubo diferencia significativa. De acuerdo con el puntaje APACHE II tuvieron un rango de 9 a 22 en ambos grupos con riesgo de mortalidad de acuerdo a este puntaje entre 15-40%, tampoco hubo diferencia significativa.

En otras características como el antecedente de hipertensión arterial sistémica e historia

CARACTERÍSTICAS DE BASE	GRUPO	GRUPO	Prob.
	TRATAMIENTO A	TRATAMIENTO B	
Sexo masculino-No.	1(0.50)	3 (0.50)	1.0
Edad-años	55.5 ± 9.19	57 ± 10.9	0.73
IMC (Kg/m2)	29.5 ± 3.53	27.5 ± 6.47	0.73
Categoría diagnóstica-No.			0,21
Infección Respiratoria		1 (0.16)	0.21
Infección gastrointestinal o hepática		3 (0.50)	0.21
Evento cardiovascular			
Trastorno neurológico			
Infección de vías urinarias	1 (0.50)	1 (0.16)	0.21
Infección de tejidos blandos	1 (0.50)	2 (0.33)	0.21
Otros			
Sepsis	2 (1.0)	6 (1.0)	1.0
Anemia	1 (0.50)	2 (0.33)	0.21
Historia de tabaquismo-No.	1 (0.50)	3 (0.50)	1.0'
Comorbilidades			
Hipertensión arterial sistémica	1 (0.50)	3 (0.50)	1.0
Insuficiencia renal aguda-No.	0 (0)	2 (0.33)	0.24
Años de Diagnóstico de DM tipo 2	10 ± 7.07	7.16 ± 5.45	0.61
Puntaje APACHE II (puntos)	13.5 ± 0.7	13.6 ± 4.76	0.85
Días de hospitalización	11.5 ± 2.12	8.6 ± 4.67	

tabaquismo, ambos grupos fueron similares, ya que en proporción el 0.5 de los pacientes asignados para lo manifestaron ambos ($p > 0.05$).

En la totalidad de los casos se cubrieron los criterios de sepsis. En el grupo de tratamiento A un caso de sepsis fue secundario a infección de tejidos blandos y uno a infección de vías urinarias; en el grupo de tratamiento B un caso fue secundario a infección de vías urinarias, dos a infección de tejidos blandos, uno a neumonía adquirida en la comunidad, dos a gastroenteritis bacteriana y uno a absceso hepático. No se presentaron casos de EVC o ECV (Cuadro 1).

La glucosa sanguínea de ingreso, previa al inicio del tratamiento, fue más alta en los casos asignados al tratamiento B $231\text{mg/dl} \pm 94.23$ vs. 152.5 ± 33.23 , la hemoglobina glucosilada también

se encontró más elevada $9.05\% \pm 3.26$ vs $6.75\% \pm 0.49$; los reactantes de fase aguda (Ferritina, PCR y VSG) también estuvieron más elevados en el grupo B, así como la creatinina, la depuración

PERFIL BIOQUÍMICO AL INGRESO	GRUPO	GRUPO	P
	TRATAMIENTO A	TRATAMIENTO B	
Glucosa plasmática al ingreso (mg/dl)	152.5 ± 33.23	231 ± 94.23	0.31
Hemoglobina glucosilada (%)	6.75 ± 0.49	9.05 ± 3.26	0.24
Creatinina plasmática (mg/dl)	1.07 ± 0.021	2.24 ± 3.41	0.61
BUN (mg/dl)	21.45 ± 4.45	30.66 ± 33.02	0.73
ALT (U/L)	43	31.16 ± 6.01	0.13
AST (U/L)	98	33.83 ± 9.57	0.13
Albúmina (g/dl)	2.1	2.72 ± 0.58	0.13
Ferritina (ng/ml)	242.9 ± 292.81	420.1 ± 8.11	0.35
PCR (mg/dl)	6.28 ± 7.37	10.37 ± 9.11	0.69
VSG (mm/H)	64 ± 55.1	53.33	1.0
HDL (mg/dl)	42.5 ± 7.77	21 ± 7.77	0.05
LDL (mg/dl)	82.5 ± 34.6	64.8 ± 24.32	0.43
TGD (mg/dl)	75 ± 7.07	132 ± 53.83	0.24
Colesterol total (mg/dl)	140 ± 43.84	118.75 ± 28.61	0.64
Ácido Úrico (mg/dl)	4.4 ± 3.11	5.34 ± 2.85	0.69
Cortisol (µg/dl)	12.4	15.7 ± 1.36	0.17
Hormona de crecimiento (ng/ml)	1.6	0.45 ± 0.28	0.15
Depuración de creatinina (ml/min)	84.5 ± 30.4	100.33 ± 57.2	0.50
Proteinuria en 24hr (g/24hr)	1.015 ± 1.16	0.678 ± 0.36	1.0

de creatinina y el nitrógeno ureico (Cuadro 2) sin embargo no hubo diferencias significativas entre ambos grupos.

Al ingreso los casos asignados al grupo de tratamiento A tuvieron glucemia plasmática promedio de 152.5 con rango de 129 y 176mg/dl; los asignados al grupo B 231mg/dl en promedio con rango de 127 a 352mg/dl (Cuadro 2). Los datos relativos a las glucemias totales por grupo de tratamiento durante la hospitalización se presentan en el Cuadro 3. En promedio los niveles de glucemia plasmática matutina (109.7 grupo A, 119mg/dl. Grupo B), capilar predesayuno (grupo A 125.8, Grupo B 124.8mg/dl), a las 2:00 hrs y la glucemia postprandial estuvieron dentro de los niveles objetivo recomendados en la literatura; en la glucemia capilar precomida el grupo A tuvo glucemia (151.85 mg/dl.) superior al nivel objetivo y la correspondiente del grupo B (137mg/dl), que estuvo ligeramente por arriba del rango de nivel objetivo.

Cuadro 3. NIVELES DE GLUCOSA (mg/dl) DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN POR GRUPO DE TRATAMIENTO				
	Tratamiento A. Min-Max	Tratamiento A. Promedio, DE	Tratamiento B. Min-Max	Tratamiento B Promedio, DE
Glucosa plasmática	78-176	109.77 ± 23.80	57-352	119 ± 57.99
Glucemia predesayuno	92-177	125.80 ± 22.51	66-268	124.8 ± 39
Glucemia precomida	66-286	151.85 ± 49.68	50-246	137 ± 47.7
Glucemia precena	77-326	174.65 ± 66.69 *	52-244	118 ± 44.9 *
Glucemia a las 22:00hrs	106-1766	141 ± 49.49	39-223	138 ± 48.87
Glucemia a las 2:00hrs	82-101	91.5 ± 13.43	46-170	112.67 ± 33.04

Glucemia postprandial	134-176	149 ± 22.94	42-322	136.72 ± 58.64
-----------------------	---------	-------------	--------	----------------

*Diferencia estadísticamente significativa al p 0.001

La distribución cuantilar de las glucemias plasmáticas, predesayuno, precomida y precena por grupo de tratamiento se muestran en los cuadros 4-7.

Cuadro 4. Disitribución cuantilar glucemia plasmática por grupo de tratamiento							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
A	78	78	92.75	109.5	125.25	134.6	176
B	57	65.4	83	101	133	178.8	352

Cuadro 5. Disitribución cuantilar glucemia predesayuno por grupo de tratamiento							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
A	92	99.6	106	123	136.5	159.8	177
B	66	83.8	97	127	145	170.8	268

Cuadro 6. Disitribución cuantilar glucemia precomida por grupo de tratamiento							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
A	60	90.6	116	146.5	175.5	211.3	286
B	50	79	100	129.5	169.25	215	246

Cuadro 7. Disitribución cuantilar glucemia precena por grupo de tratamiento							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
A	77	92.1	127	155.5	231	266.3	326
B	52	62.8	86.5	109	147	182.2	244

Las distribución cuantilar de las glucemias plasmáticas, predesayuno, precomida, precena, a las 22:00hrs, a las 2:00hrs y 2 horas posprandial por caso se muestran en los cuadros 8-14.

Cuadro 8. Disitribución cuantilar, glucemia plasmática							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM 1	94	94	94	102	124	124	124
DM2	101	101	101	101	115	115	115
DM3	57	57	59.5	88	99.5	100	100
DM4	78	78	86	109	111	129	129
DM5	99	99	128	152	161	284	284
DM6	85	85.1	90.5	123.5	168.25	335.8	352
DM7	59	62	68.25	81	131.5	192.5	223
DM8	78	80.8	93	119	126	166.8	176

Cuadro 9. Disitribución cuantilar glucemia predesayuno							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM 1	89	89	91	100	125.5	133	133
DM2	144	144	144.25	145	146.5	147	147
DM3	70	70	76.5	86	104	120	120
DM4	92	92	100.75	114	122.75	126	126
DM5	139	139	143	148	170	175	175
DM6	84	85.4	103.25	123	132.75	254.7	268
DM7	66	73.7	93.5	104	135	194.1	241
DM8	102	102.8	114.5	130	158	170.2	177

Cuadro 10. Disitribución cuantilar glucemia precomida							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM 1	85	85	88.75	109	189.25	213	213
DM2	68	68	78.25	116	166.5	181	181
DM3	95	95	97.5	109	137	147	147
DM4	114	114	122.25	133	170.25	172	172

DM5	109	109	124	193	221	246	246
DM6	132	132	149.5	168	183	224	224
DM7	50	70	80.5	107	145.5	171.8	215
DM8	60	68.4	114	166.5	198.5	263.8	286

Cuadro 11 . Disitribución cuantilar glucemia precena							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM 1	84	84	84	92	112	112	112
DM2	73	73	73	95	143	143	143
DM3	92	92	92	107	139	139	139
DM4	91	91	107.75	127	140.5	160	160
DM5	123	123	147	175	219	244	244
DM6	89	89	104	113	164.5	184	184
DM7	52	54.1	63	86	114.5	152.4	165
DM8	77	93.5	159.75	205	257.5	308.3	326

Cuadro 12 . Disitribución cuantilar glucemia capilar 22:00hrs							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM 1	98	98	98	115	132	132	132
DM3	67	67	67	92	111	111	111
DM5	88	88	105.5	138	215.5	223	223
DM6	39	39	125.25	167	189	200	200
DM7	135	135	135	140.5	146	146	146

Cuadro 13. Disitribución cuantilar glucemia capilar 2:00hrs							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM 1	97	97	97	97	97	97	97
DM3	103	103	103	119	135	135	135
DM5	154	154	154.5	159	165	170	170
DM6	46	46	50	88	140	143	143
DM7	64	72.8	95.5	110	112.5	133.6	142

Cuadro 14. Disitribución cuantilar glucemia capilar 2hr postprandial							
Caso	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM 1	82	82	82	90.5	99	99	99
DM2	102	102	102	102	102	102	102
DM3	100	100	100	100	100	100	100
DM5	146	146	151.5	169	198.5	208	208
DM6	42	42	78.75	161.5	186	237	237
DM7	74	76.8	100	119	144	290	322
DM8	130	130	130	130	130	130	130

Los datos consignados en las distribuciones cuantiles no tienen un orden cronológico; se analizan en conjunto y se destaca que el promedio de glucosa se encontró por arriba de los niveles objetivos: en los casos 5 y 6, ambos correspondientes al tratamiento B en las determinaciones plasmáticas por sangre venosa; en el promedio de glucemia capilar predesayuno los casos 2 y 5 asignados al tratamiento B; en el promedio de la glucemia capilar precomida los casos 4, 5, 6 (esquema B) y 8 del esquema A; en la glucemia precena en promedio los casos 5 (esquema B) y 8 (esquema A); a las 22:00hr todos los casos mantuvieron niveles dentro de los objetivo si se considera como 4hr postprandial. A las 2:00hr el caso 5 (esquema B) estuvo por arriba del nivel objetivo. En el promedio de la determinación 2 hr postprandial todos los casos estuvieron en el nivel objetivo.

En el Cuadro 15 se presenta la distribución cuartilar de las dosis de insulina administradas predesayuno por caso, solo los casos 4,7 (esquema B) y 8 (esquema A) recibieron menores dosis (2-3 UI), mientras los demás recibieron de 4 a 6 UI.

Cuadro 15. Disitribución cuantilar insulina predesayuno							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM1	0	0	0	2	4	4	4
DM2	3	3	3	3	3.75	4	4
DM3	0	0	1.5	3	3	3	3
DM4	0	0	0	0	0	2	2
DM5	0	0	3	3.5	4	5	5
DM6	0	0	0	3	3	5.7	6
DM7	0	0	0	2	3	3	3
DM8	0	0	0	0	3	3	3

En el Cuadro 16 se presenta la distribución cuartilar de las dosis precomida; los casos 3 (esquema B) y 4 recibieron dosis de 3 UI (esquema A), mientras los demás recibieron de 4 a 9 UI, correspondió al caso 5 (esquema B) la mayor dosis.

Cuadro 16. Disitribución cuantilar insulina precomida							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM1	0	0	1	4	5.5	6	6
DM2	0	0	0.75	3	5.25	6	6
DM3	0	0	1.5	3	3	3	3
DM4	0	0	0	0	3	3	3
DM5	0	0	0	4	8	9	9
DM6	0	0	2.25	4	4	4.9	5
DM7	0	0	0	0	2	4.2	5
DM8	0	0	0	1.5	6	8.1	9

En Cuadro 17 se presentan las dosis precena, los casos 5 (esquema B) y 8 (esquema A) recibieron las dosis más altas, 12 y 9 UI, respectivamente, con un promedio de 5UI por cena, mientras los demás recibieron dosis de 3 a 7 UI, con un promedio de 0-2UI por cena.

Cuadro 17. Disitribución cuantilar insulina precena							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM1	0	0	0	0	3	4	4
DM2	0	0	0	0	2.25	3	3
DM3	0	0	0	3	3	3	3
DM4	0	0	0	0	1	2	2
DM5	0	0	3.75	6	7.5	12	12
DM6	0	0	0	3	4	6.7	7
DM7	0	0	0	1	2	3	3
DM8	0	0	3	6	9	9	9

En el Cuadro 18 se observa la distribución cuantilar de las dosis de insulina prandial por día, por caso; el caso 5 (esquema B) recibió la dosis más elevada, 21 UI, mientras a los demás se administraron de 9 a 15 UI en promedio.

Cuadro 18. Disitribución cuantilar para insulina prandial por día							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM1	4	4	4	5	10.5	12	12
DM2	4	4	4.5	7.5	9	9	9
DM3	6	6	6	6	10.5	15	15
DM4	0	0	0	2	8	12	12

DM5	4	4	9.5	13.5	17	21	21
DM6	4	4.2	6.75	10	12	12.9	13
DM7	0	0	1.5	4	6	8.6	11
DM8	3	3.9	9	9	11.25	15	15

En el Cuadro 19 se observan las distribuciones cuantiles de los datos de insulina basal (NPH) por día, por caso; este tratamiento correspondió al esquema B; recibieron de 12 a 17 UI de acuerdo con horario de ingreso y periodos de ayuno, ajustados por peso corporal.

Cuadro 19. Disitribución cuantilar para la Insulina basal/día por día							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM1	9	9	13.5	27	27	27	27
DM3	0	0	6	12	12	12	12
DM4	0	0	0	0	14	21	21
DM5	0	0	7.5	15	20.25	22	22
DM6	0	1.3	18.25	20	24	24	24
DM7	0	6.4	12	17	22.5	24	24

En el Cuadro 20 se presentan los datos de insulina total administradas por caso. Los casos 1, 5 y 6 (esquema B) recibieron las dosis más altas, con máximos de 39, 45 y 34 UI, respectivamente.

Cuadro 20. Disitribución cuantilar para el total de insulina/día							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
DM1	15	15	19	31	37	39	39
DM2	4	4	4.5	7.5	9	9	9
DM3	15	15	16.5	18	18	18	18
DM4	0	0	0	0	14.25	24	24
DM5	21	21	23.25	26	31	45	45
DM6	6	8	26.75	29	33.25	34	34
DM7	0	8	16	21	28	30.2	31
DM8	3	3.9	9	9	11.25	15	15

En el Cuadro 21 se presenta la distribución cuantilar del total de insulina administrada por grupos de tratamiento A y B.

Cuadro 21. Disitribución cuantilar para el total de insulina/día por tipo de tratamiento							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
A	0	0	0	9	11.25	18.6	24
B	0	9	16.25	25.5	29.75	33	45

La insulina basal/día (Cuadros 22) fue inferior en el grupo A, aunque el promedio fue 5.44 ± 9.11 el valor mínimo, los percentiles 10, 25 y 50 fueron de 0 UI, rango de 0 a 21, mientras el grupo B recibió 16.43 UI en promedio, con rango 0-27, pero con valor percentilar 10 de 4.5UI. La insulina total/día fue más baja en el grupo A que en el B.

Cuadro 22. Disitribución cuantilar para la insulina basal/día por tipo de tratamiento							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
A	0	0	0	0	14	21	21
B	0	4.5	12	17.5	21.75	24	27

En la insulina predesayuno se observó la misma tendencia (Cuadro 23), en el Cuadro 24 se muestra la distribución cuantilar de la insulina precena/día por tipo de tratamiento.

Cuadro 23. Disitribución cuantilar para la insulina predesayuno/día por tipo de tratamiento							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
A	0	0	0	0	1	3	3

B	0	0	0.25	3	3	4	6
---	---	---	------	---	---	---	---

Cuadro 24. Disitribución cuantilar para la insulina precena/día por tipo de tratamiento							
Level	Mínimo	10%	25%	Mediana	75%	90%	Máximo
A	0	0	0	2	6	9	9
B	0	0	0	2	3	6	12

En el cuadro 25 se muestran los resultados de correlación de la glucosa capilar preprandial con los requerimientos de insulina. Las correlaciones fueron muy bajas entre el nivel de la glucosa y la administración de insulina en ambos grupos de tratamiento.

Cuadro 25. Coeficientes de correlación entre la glucosa y la administración de insulina		
TIPO DE TRATAMIENTO	COMIDA	Rcuadrada GLUCOSA/INSULINA
Tipo A	Predeayuno	0.34
Tipo B	Predeayuno	0.27
Tipo A	Precomida	0.60
Tipo B	Precomida	0.51
Tipo A	Precena	0.88
Tipo B	Precena	0.45

En la figura 9-16 se muestran de manera desglosada, los niveles de glucosa plasmática, predeayuno, precomida y precena por caso, en relación a los días de hospitalización para mostrar su evolución durante la hospitalización, así como se comparan con las dosis administradas de insulina predeayuno, precomida y precena también en relación a los días de hospitalización para valorar observar el efecto de los tratamientos conforme al tiempo.

En la figura 9 (A-K) se muestra el caso 1. En la figura 9 se observa la evolución de la glucemia plasmática durante su hospitalización. A partir del primer día evolucionó dentro del *nivel objetivo*. En la figura 9 A se observa que la glucemia capilar predeayuno también tendió al control después del primer día y se mantuvo en niveles objetivo durante su hospitalización; en la Figura 9 B se observan las dosis de Insulina administradas, los días 2 y 3 se administró mayor dosis (4 UI).

En el cuadro 9 C se observa que después de la primera determinación de glucemia precomida, en la cual la cifra de glucosa fue superior a 200 mg/dl evolucionó dentro del *nivel objetivo*, manteniendo tendencia a la baja durante todo el lapso de hospitalización. En el cuadro 9 D se observa que al ingreso requirió la mayor dosis de insulina (6UI), no se administró insulina en el día dos y recibió la misma dosis (4UI) al cuarto día.

Figura 9. CASO 1. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria

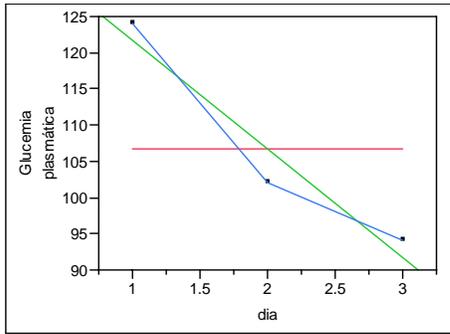


Figura 9 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria. 9 B. Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.

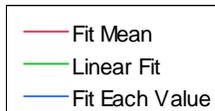
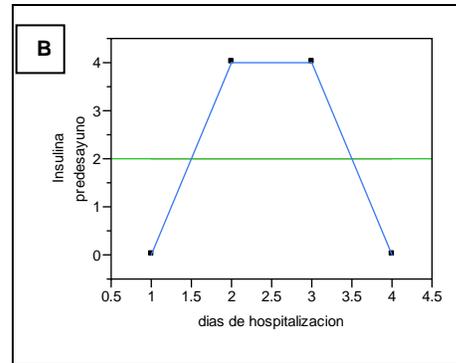
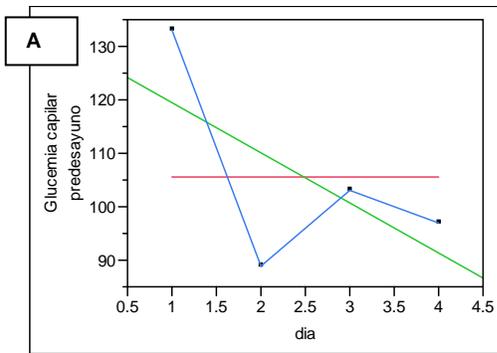
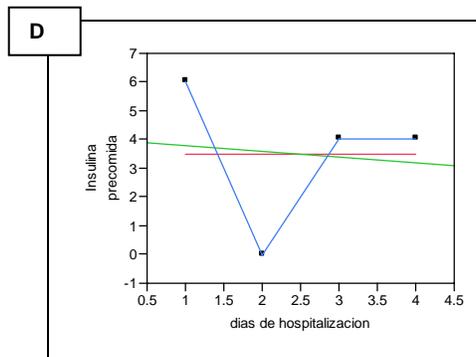
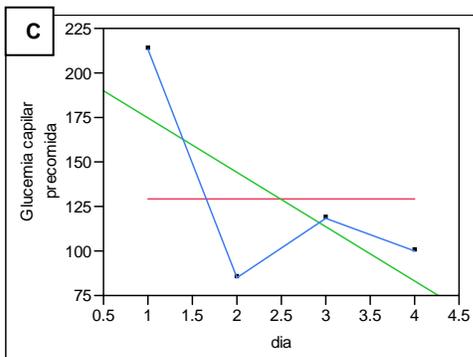


Figura 9 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria. 9 D. Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.



La glucemia capilar precena mantuvo una tendencia descendente, desde el primer día de hospitalización; en el cuadro 9 F se observa que no se administró insulina rápida los días 1, 2 y 4, recibiendo 4 UI el día 3.

Figura 9 E. Glucemia capilar preceña/días de estancia hospitalaria. 9 F. Administración de insulina preceña/día de estancia hospitalaria.

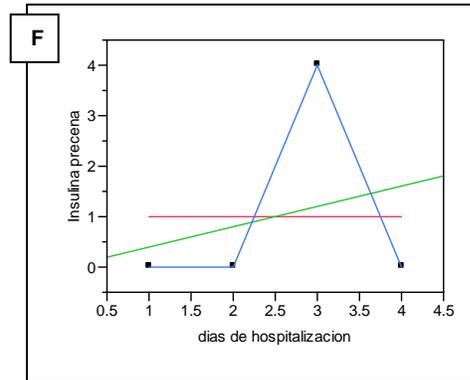
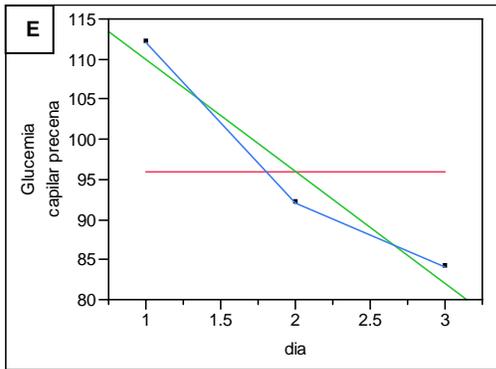
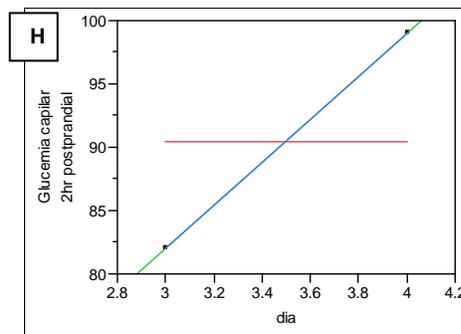
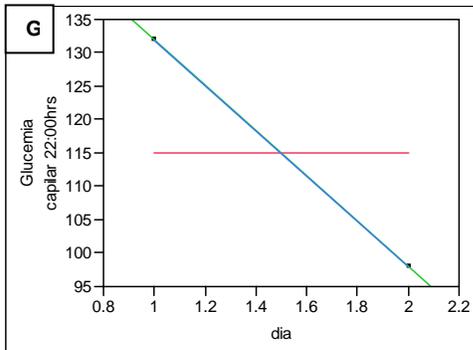


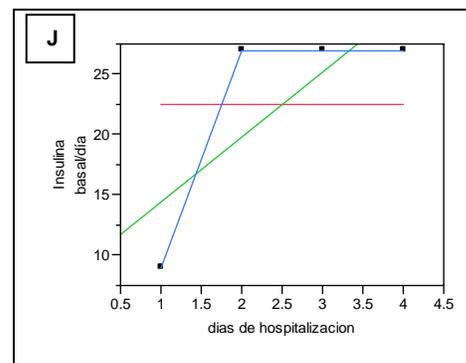
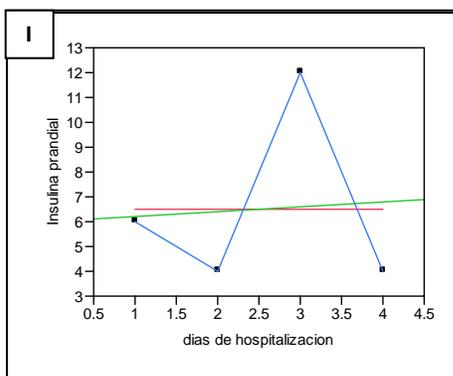
Figura 9 G. Glucemia capilar a las 22:00hrs/días de estancia hospitalaria. 9 H. Glucemia capilar a las 2hr postprandial/días de estancia hospitalaria.



En el cuadro 9 G la glucemia capilar mostró una tendencia descendente después del primer día y en cuadro 9 H aunque se aprecia una tendencia ascendente, se mantuvo en *nivel objetivo*.

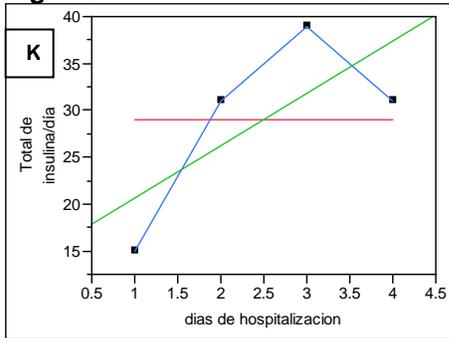
En el Cuadro 9 I se observa que el día 3 requirió una dosis mayor de insulina (12UI) y descendió a 4 en el día 4; se muestra que después del primer día se administraron mayores dosis de insulina (más de 25 UI).

Figura 9 I. Administración de insulina prandial/días de hospitalización. 9 J. Administración de insulina basal/días de hospitalización



En el cuadro 4K se muestra que durante la hospitalización los días 2 y 3 se administraron mayores dosis de insulina.

Figura 9 K. Administración de insulina total/días de hospitalización.



En la figura 10 se muestra el caso 2, correspondiente al esquema de tratamiento B. Al primer día de tratamiento se observa que los niveles se encuentran en niveles objetivos y que tienden a permanecer constantes en el transcurso de la hospitalización, aunque con tendencia a elevarse el día 3 sin elevarse por encima del nivel objetivo.

Figura 10. CASO 2. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria

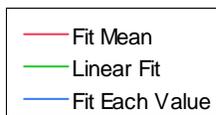
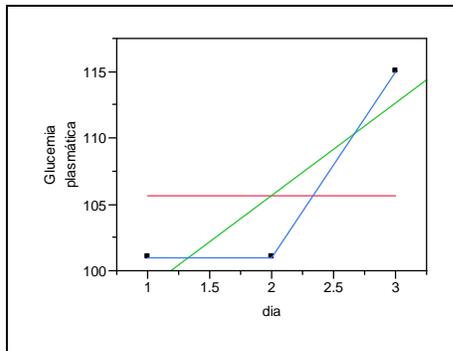
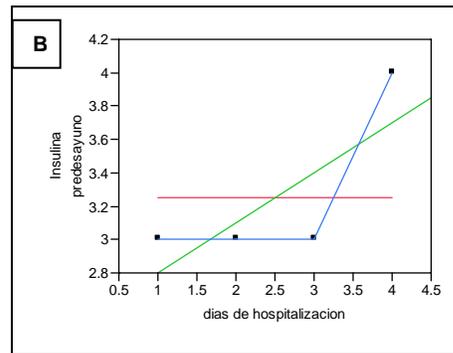
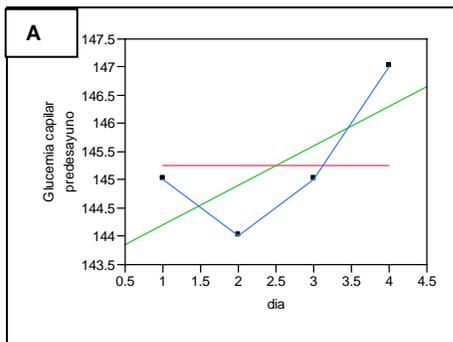
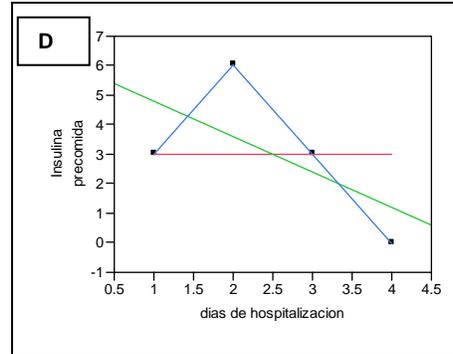
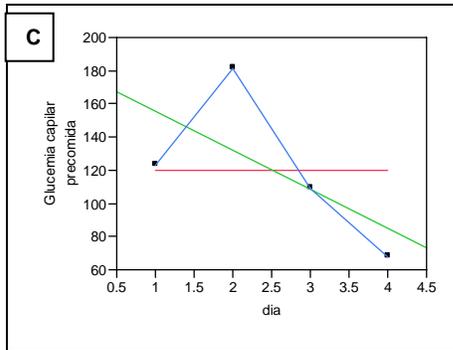


Figura 10 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria. 10 B. Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.



En las figuras 10 A y B se observan los datos en relación a la glucemia e insulina predesayuno, se muestra que la glucemia capilar tuvo tendencia al aumento en relación a los días de hospitalización, a la par hubo un aumento en la administración de insulina.

Figura 10 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria. 10 D. Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.



En la figura 10 C y 10 D, la glucemia en un inicio con tendencia al aumento pero posteriormente hacia la disminución, la administración de la insulina se comporto de manera similar, con aumento de la administración de insulina conforme el aumento de la glucemia precomida. En las Figuras 10 E y F se observa un comportamiento contrario al mencionado, conforme aumentó la glucemia precena, fue menor la cantidad de insulina administrada y viceversa.

Figura 10 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria. 10 F. Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.

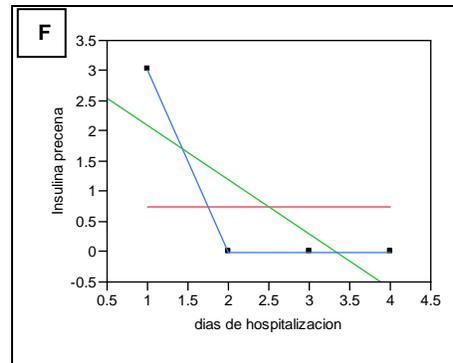
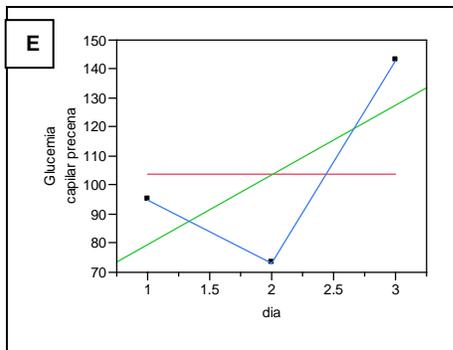
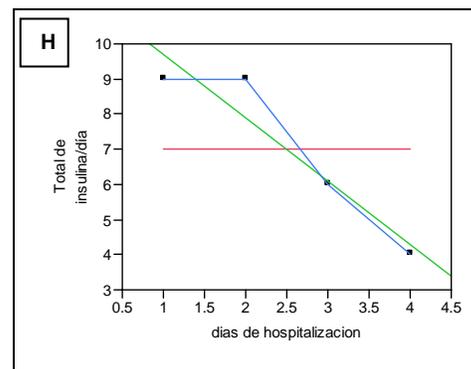
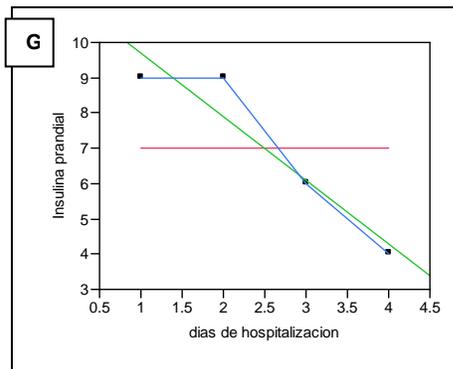
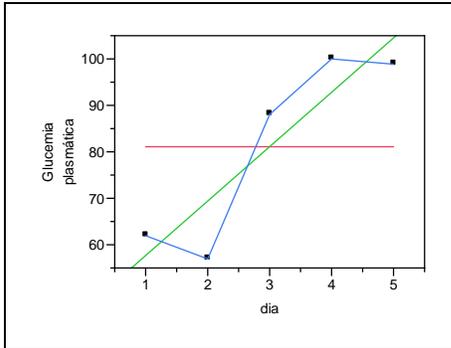


Figura 10 G. Administración de insulina prandial/días de hospitalización. 10 H. Administración de insulina total/días de hospitalización



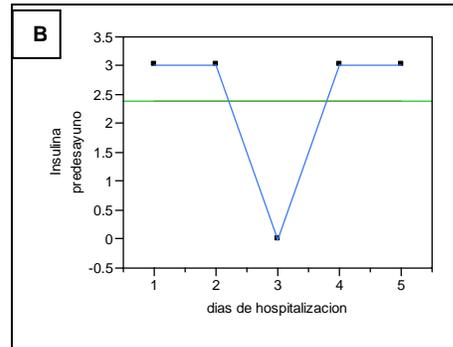
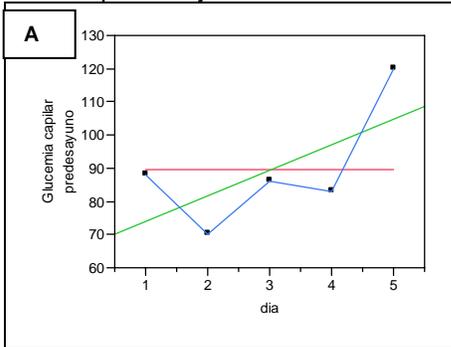
En las figuras 10 G y H se observa que la tendencia en relación a la administración de la insulina fue a disminuir conforme el transcurso de la hospitalización, a la par que aumento la glucemia.

Figura 11. CASO 3. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria



En la Figura 11 se muestra el caso 3. La glucemia plasmática tendió a elevarse con respecto al transcurso de los días sin embargo se mantuvo dentro del nivel objetivo (<100mg/dl). En la figura 11 A y B se observa la misma tendencia, solo el día 3 no recibió insulina, el resto de los días recibió 3UI.

Figura 11 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria. **11 B.** Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.



En relación a la glucemia y la insulina precomida (Figura 11 C y D) los niveles de glucemia tendieron a elevarse con respecto al tiempo por arriba del nivel objetivo, recibiendo todos los días 3UI de insulina precomida excepto el día 2 donde la glucemia capilar estaba entre 90-100mg/dl.

Figura 11 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria. **11 D.** Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.

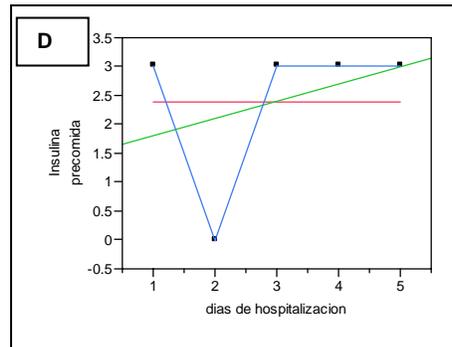
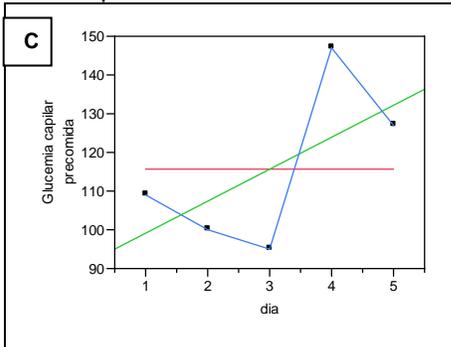
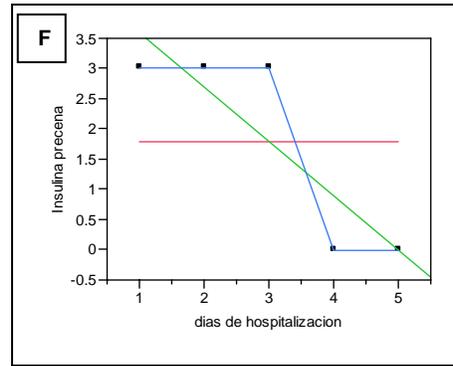
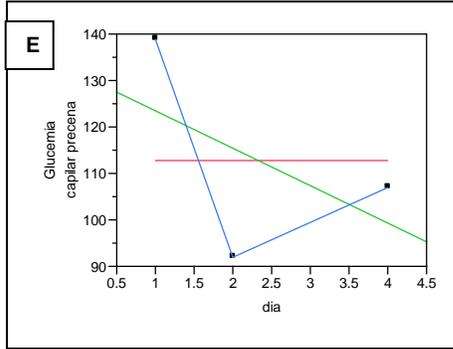
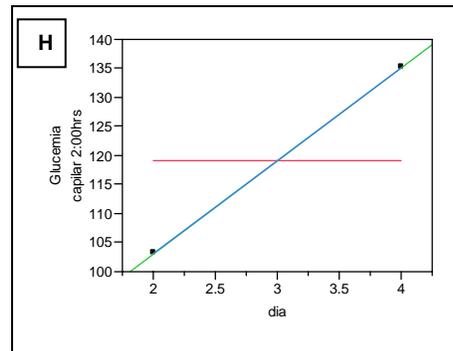
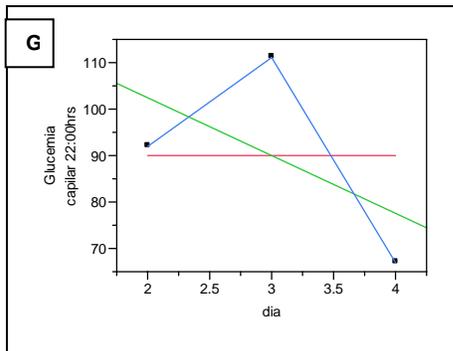


Figura 11 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria. 4 11. Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.



En las figuras 11 E y F la tendencia fue similar entre la glucemia y las dosis administradas de insulina, a mayor glucemia, mayor insulina.

Figura 11 G. Glucemia capilar a las 22:00hrs/días de estancia hospitalaria. 11 H. Glucemia capilar a las 2hr postprandial/días de estancia hospitalaria.



La glucemia a las 22:00hrs tendio a mantenerse en el objetivo, (Figuras 11 G y H) pero la de las 2:00hrs ligeramente por arriba de él (135mg/dl).

En relación a la administración de insulina prandial, la administración fue disminuyendo con el transcurso del tiempo y la de insulina basal por el contrario fue aumentando (Figuras 11 I y J).

Figura 11 I. Administración de insulina prandial/días de hospitalización. 11 J. Administración de insulina basal/días de hospitalización

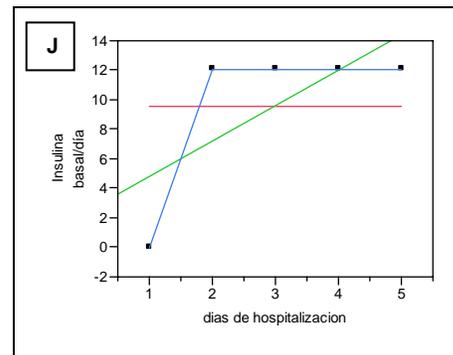
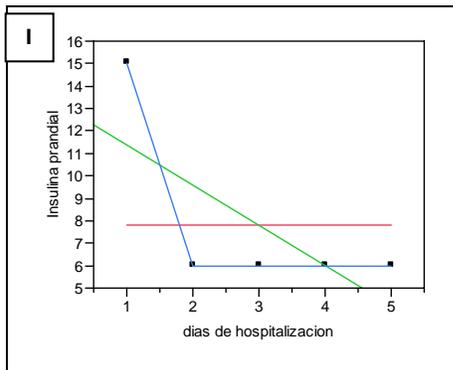
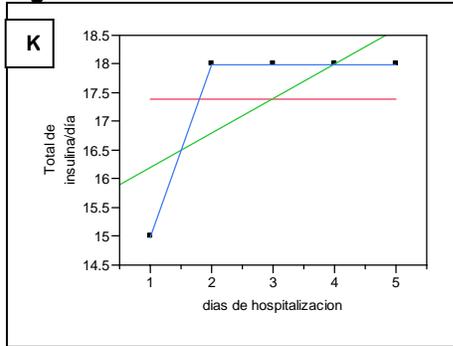
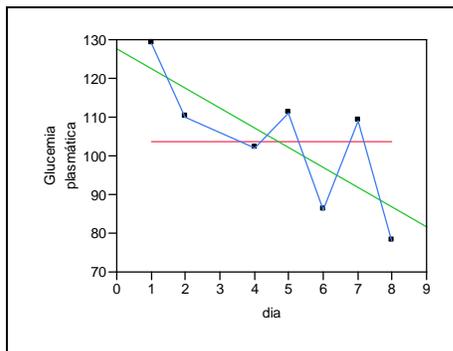


Figura 11 K. Administración de insulina total/días de hospitalización.



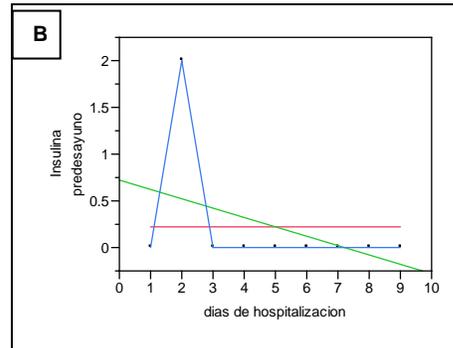
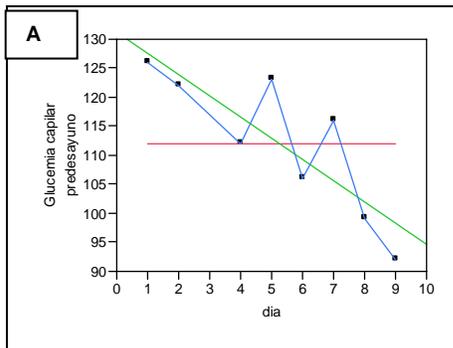
En la figura 12 se muestra el caso 4, perteneciente al esquema A. La glucemia plasmática tuvo tendencia a la disminución conforme el transcurso de la hospitalización manteniéndose en niveles objetivos.

Figura 12. CASO 4. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria



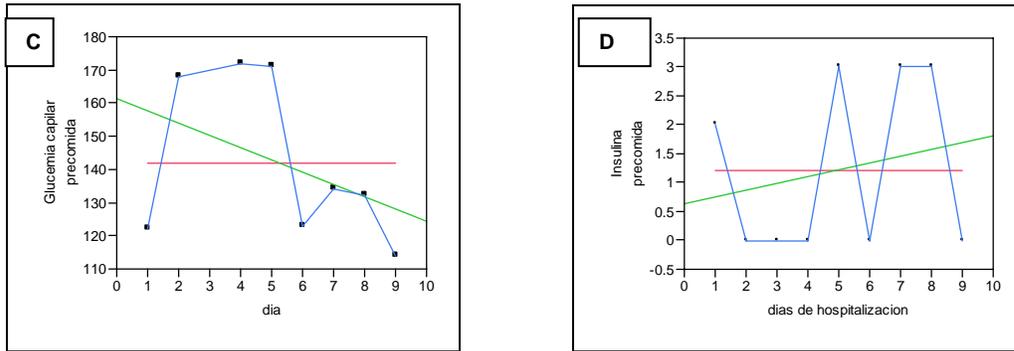
En las figuras 12 A y B se observa el comportamiento predesayuno. Los niveles de glucemia tuvieron tendencia global a la disminución, pero solo se aplicaron 2UI de insulina el día 2.

Figura 12 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria. 12 B. Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.



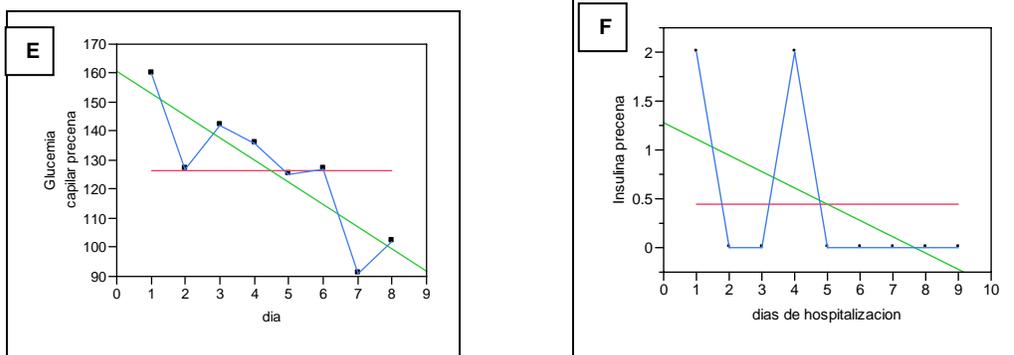
En relación a la precomida los niveles se mantuvieron por encima del objetivo hasta el quinto día, a partir del cual tienden a estar por debajo del objetivo. La aplicación de insulina fue entre 2-3UI de insulina no se aplicó insulina de los días 2-4 a pesar de presentar niveles de glucemia elevados (Figuras 12 C y D).

Figura 12 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria. 12 D. Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.



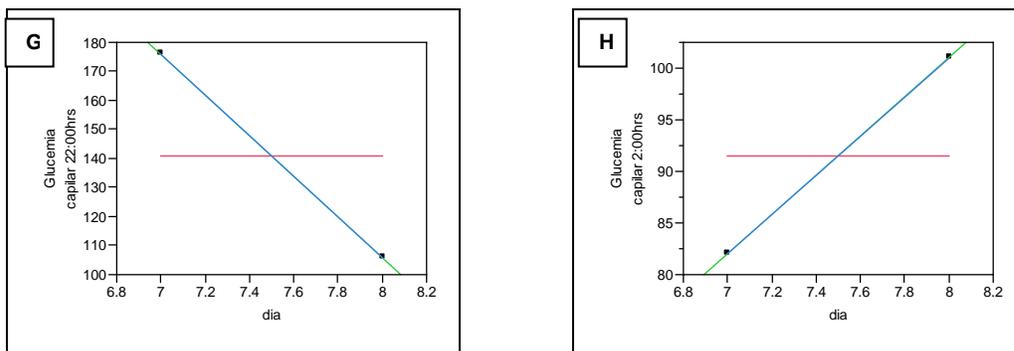
En la precena, la glucemia tendió a mantenerse por debajo del nivel objetivo a partir del día 5, solo se aplicaron 2UI de insulina los días 1 y 4 (Figuras 12 E y F).

Figura 12 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria. 12 F. Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.



Las glucemias a las 22:00hr y 2:00hrs se mantuvieron en objetivos (Figuras 12 G y H).

Figura 12 G. Glucemia capilar a las 22:00hrs/días de estancia hospitalaria. 12 H. Glucemia capilar a las 2:00hr/días de estancia hospitalaria.



La glucemia 2hr postprandial se mantuvo en nivel objetivo por debajo de 180mg/dl. La administración de insulina prandial fue en picos de 0 a 12UI de insulina.

Figura 12 I. Glucemia capilar 2hr postprandial/días de hospitalización. **12 J.** Administración de insulina prandial/días de hospitalización

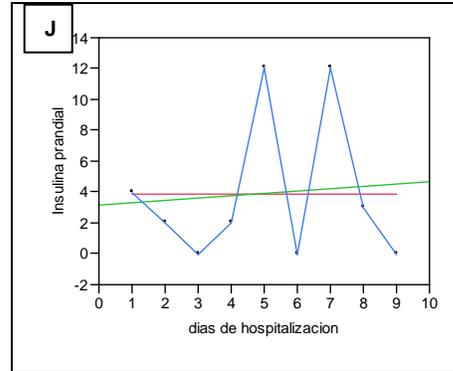
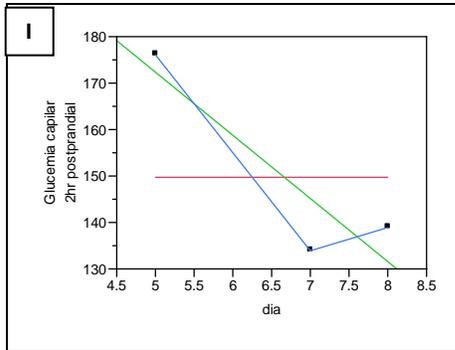
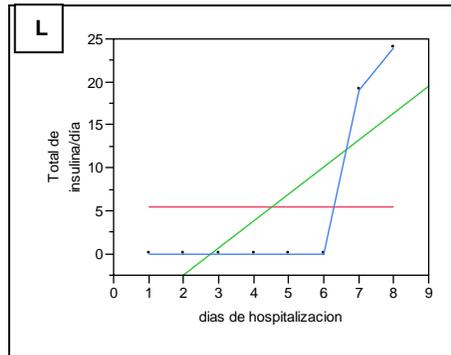
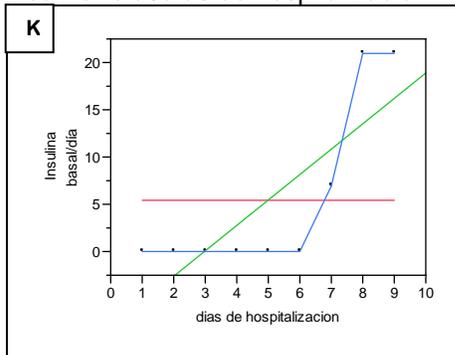


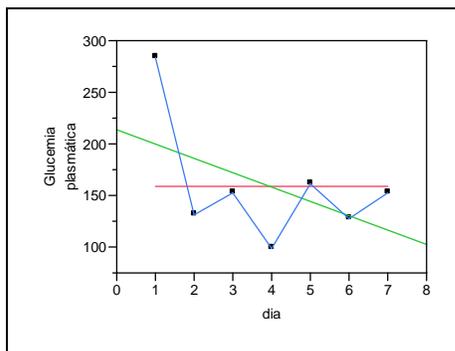
Figura 12 K. Administración de insulina basal/días de hospitalización. **12 L.** Administración de insulina total/días de hospitalización.



La administración de insulina basal se agregó una vez que la condición aguda estuvo remitida, en los últimos días previos al alta (Figura 12 K). La dosis de insulina total por tanto aumento en los últimos días de estancia.

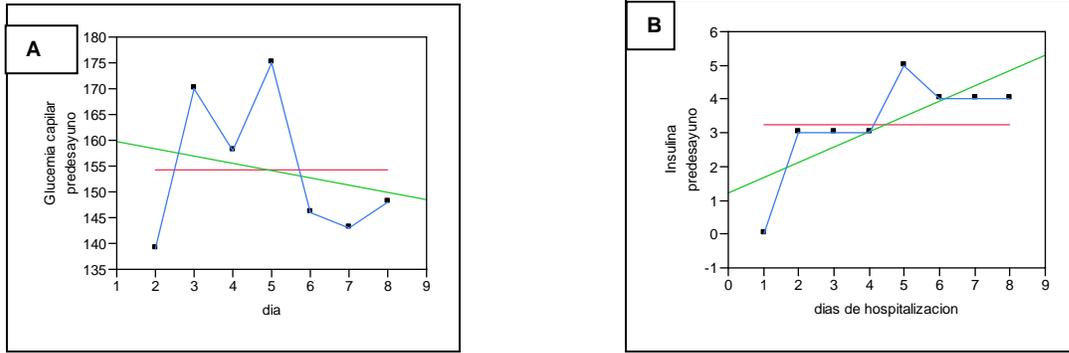
En la figura 13 se muestra el caso 5, bajo esquema B. La tendencia de la glucemia plasmática fue a la disminución pero manteniendo en general un control subóptimo (150mg/dl) la mayoría de los días.

Figura 13. CASO 5. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria



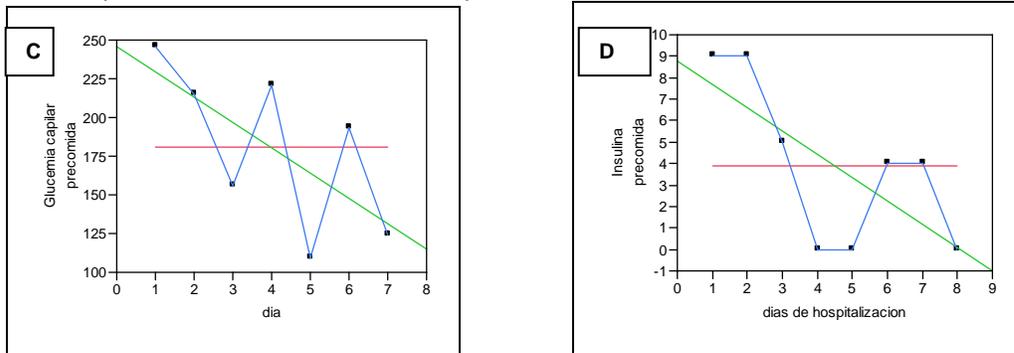
La glucemia capilar predesayuno, aunque tuvo tendencia global a la disminución se mantuvo por encima del nivel objetivo, con picos hasta de 175mg/dl. La administración de insulina rápida tuvo una tendencia global a ir elevándose con respecto a los transcurso de los días de acuerdo a los niveles de glucemia.

Figura 13 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria. **13 B.** Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.



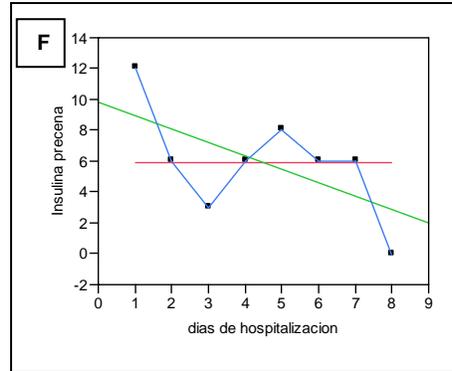
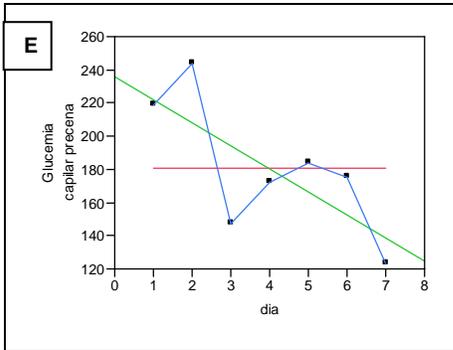
La glucemia capilar tendió a la disminución global pero presentando varios picos hasta de 225mg/dl, hasta el día 7 se alcanzan niveles objetivos por debajo de 130mg/dl (Figura 13 C). La administración de la insulina también tuvo una tendencia a la disminución global con el paso de las días, sin embargo los días de mayor hiperglucemia coinciden con que no se aplicó insulina (Figura 13 D).

Figura 13 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria. **13 D.** Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.



En la precena, la glucemia y la administración de insulina tuvieron tendencia global a disminuir conforme al tiempo, no se alcanzaron niveles objetivos de glucemia hasta el día 7 (Figura 13 E, F).

Figura 13 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria. 13 F. Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.



En relación a las glucemias de las 22:00hrs y 2hr postprandiales hubo muchas oscilaciones desde niveles altos (210mg/dl) hasta niveles por debajo de los objetivos (Figura 13G y H), de manera similar las glucemias de las 2:00hrs (Figura 13 I).

Figura 13 G. Glucemia capilar a las 22:00hrs/días de estancia hospitalaria. 13 H. Glucemia capilar a las 2hr postprandial/días de estancia hospitalaria.

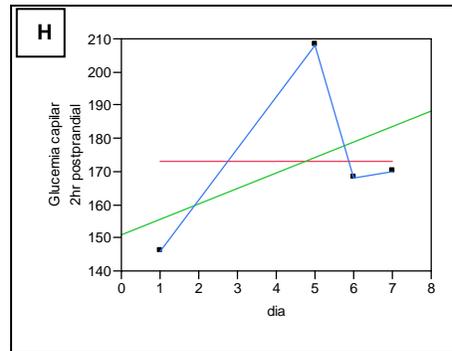
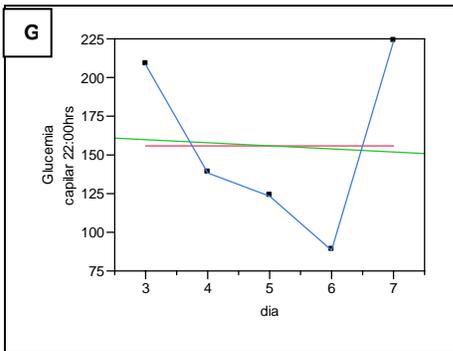


Figura 13 I. Glucemia capilar 2:00hr/días de hospitalización. 13 J. Administración de insulina prandial/días de hospitalización

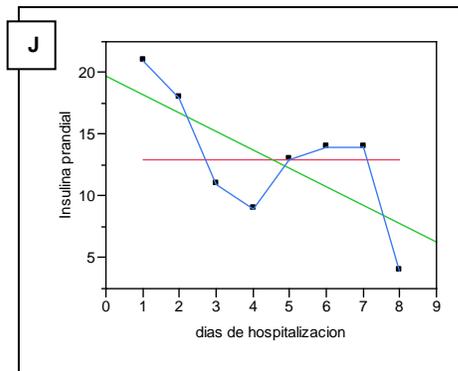
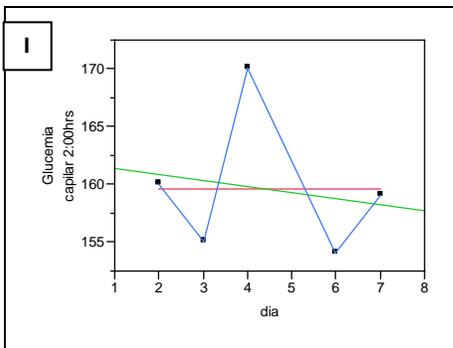
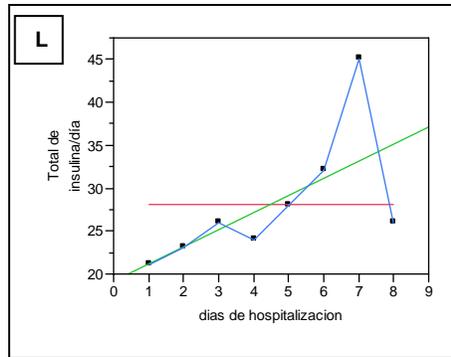
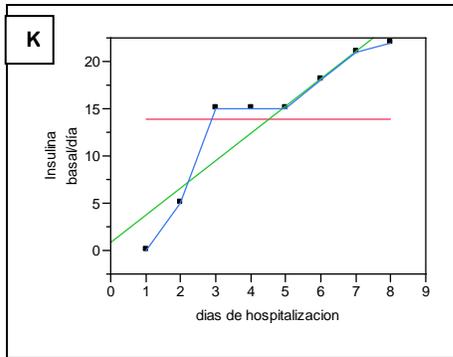


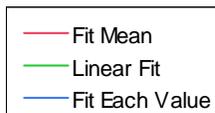
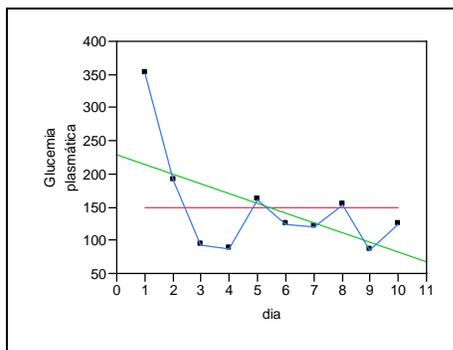
Figura 13 K. Administración de insulina basal/días de hospitalización. 13 L. Administración de insulina total/días de hospitalización.



La tendencia de la administración de la insulina/día fue al aumento de manera global, principalmente la insulina basl (Figuras 13 K y L).

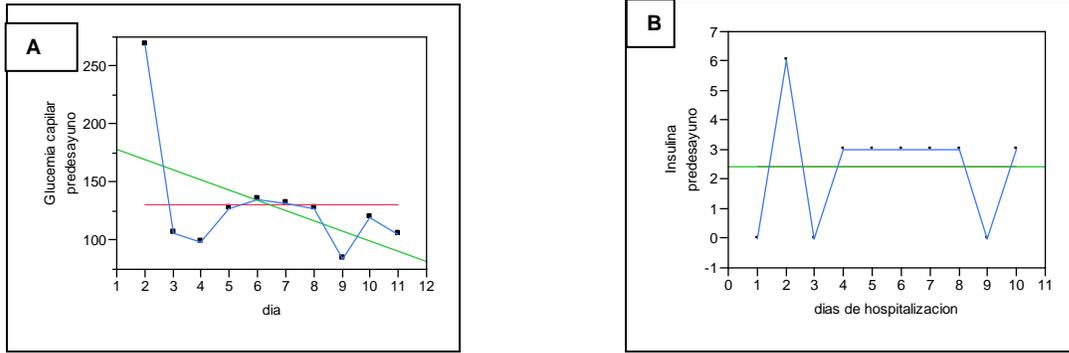
En la figura 14 se muestra el caso 6, perteneciente al esquema B. La Figura 14 muestra el comportamiento de la glucemia plasmática en un inicio muy descontrolada (350mg/dl) tiende a controlarse a partir del día 2 con pequeñas oscilaciones hasta alcanzar los 150mg/dl sin embargo con tendencia global a la disminución, alacanzando los objetivos entre el día 6 y 7.

Figura 14. CASO 6. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria



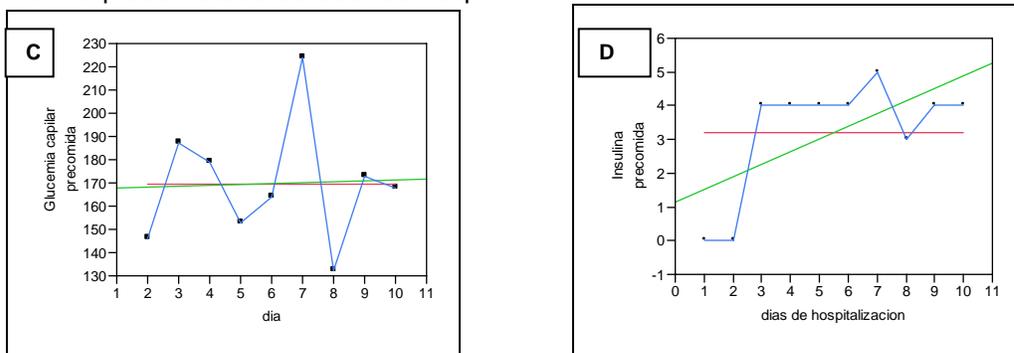
En la glucemia predesayuno la tendencia fue hacia el control a partir del día 3 donde se alcanzan niveles objetivos donde se mantienen relativamente constantes, la administración de insulina se llevo a cabo todos los días excepto el día 3 y 9, se aplicaron máximo 6UI y mínimo 3UI (Figura 14 A y B).

Figura 14 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria. **14 B.** Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.



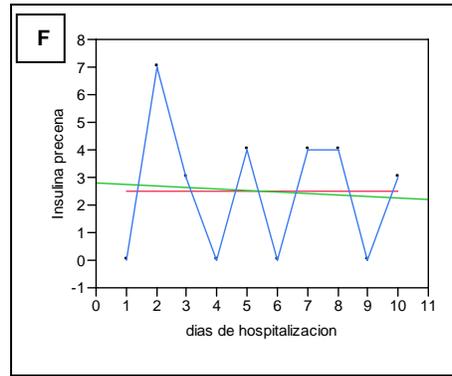
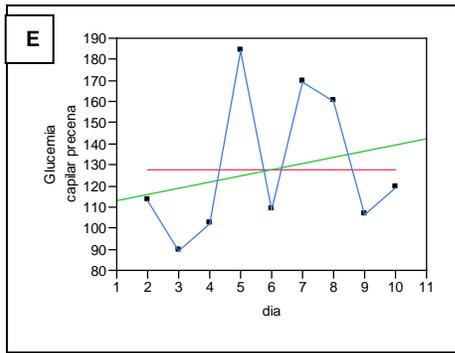
En relación a la precomida los niveles de glucemia presentaron muchas oscilaciones desde 130mg/dl como mínimo hasta 220mg/dl como máximo predominando la tendencia a mantenerse descontrolado. La administración de insulina fue en aumento a partir del día 3 con dosis máximas de 5UI, para disminuir en los últimos días de estancia al igual que las glucemias capilar (Figura 14C y D).

Figura 14 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria. **14 D.** Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.



En la precena tambien hubo muchas fluctuaciones, pero con tendencia a la elevación de la glucemia con respecto al tiempo, hubo algunas determinaciones por debajo del nivel objetivo sin embargo hubo algunas hasta de 180mg/dl, la aplicación de insulina también fue fluctuante entre 0 y 7UI como máximo (Figura 14 E y F).

Figura 14 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria. 14 F. Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.



Las fluctuaciones igualmente se observaron en las glucemia a las 22:00hr y 2:00hrs (Figura 14 G y H).

Figura 14 G. Glucemia capilar a las 22:00hrs/días de estancia hospitalaria. 14 H. Glucemia capilar a las 2:00hr/días de estancia hospitalaria.

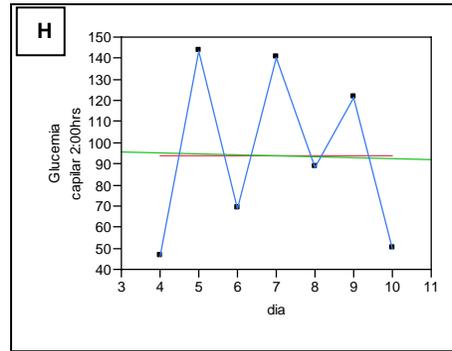
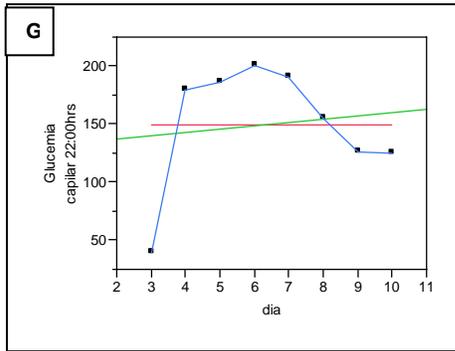


Figura 14 I. Glucemia capilar 2hr postprandial/días de hospitalización. 14 J. Administración de insulina prandial/días de hospitalización

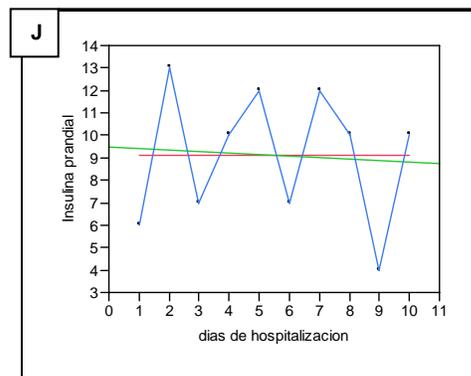
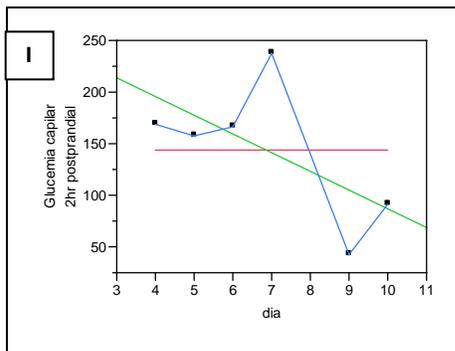
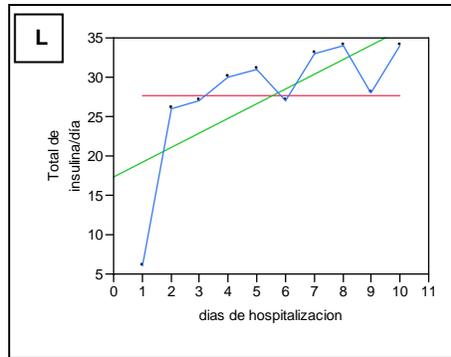
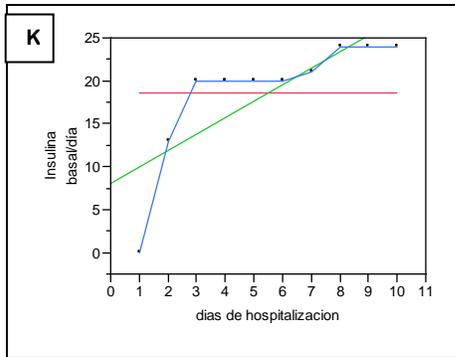


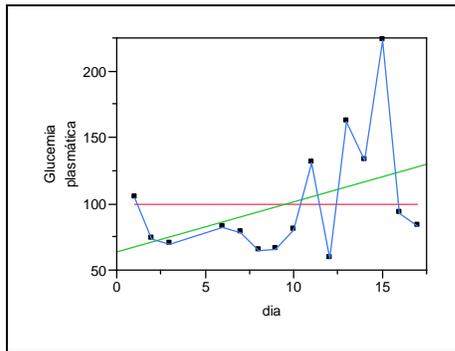
Figura 14 K. Administración de insulina basal/días de hospitalización. 14 L. Administración de insulina total/días de hospitalización.



La administración de insulina prandial se llevó a cabo de manera diaria con dosis mínima de 4UI y la de insulina basal tendió al aumento conforme el transcurso de la hospitalización (Figuras 14 J, K, L).

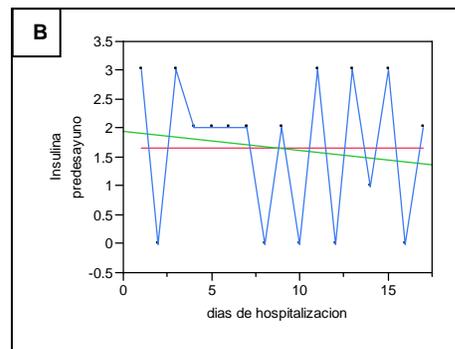
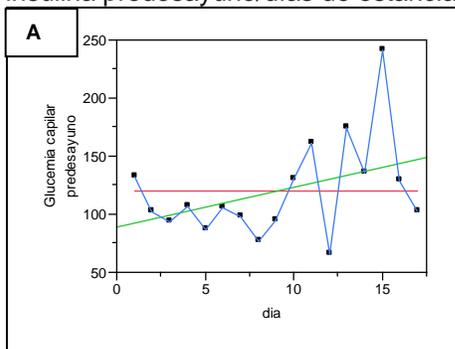
En la figura 15 se muestra el caso 7, con esquema B. La tendencia global de la glucemia plasmática fue al inicio hacia el control pero a partir del día 11 hacia el descontrol con niveles de glucosa incluso >200mg/dl y posteriormente nuevamente hacia el control.

Figura 15. CASO 7. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria



En la glucemia capilar se observa un patrón similar a la glucemia plasmática. La administración de insulina de manera presentó múltiples picos con máximo de 3UI y mínimo 0 UI (Figura 15 A y B).

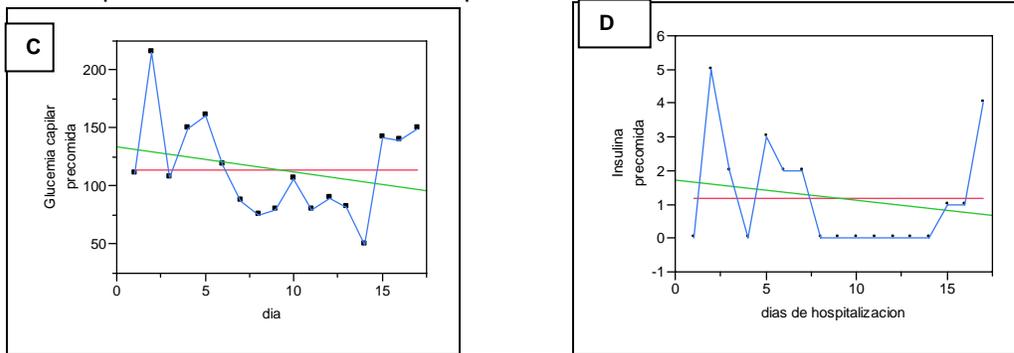
Figura 15 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria. **15 B.** Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.



Por el contrario la glucemia precomida tuvo mayor tendencia al control por debajo de los objetivos, sin embargo por arriba de los mismo en los últimos días de hospitalización, la administración de

insulina fue irregular sin administración de insulina por los días 8 a 15 que coincide con los niveles glucosa más bajos (incluso hipoglucemias) (Figuras 15 C y D).

Figura 15 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria. 15 D. Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.



En la precena también hubo oscilaciones pero con mejor tendencia al control, aunque hubo varios episodios de hipoglucemia. Es importante mencionar que las hipoglucemias coinciden con los días que no se administró insulina rápida (Figura 15 E y F).

Figura 15 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria. 15 F. Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.

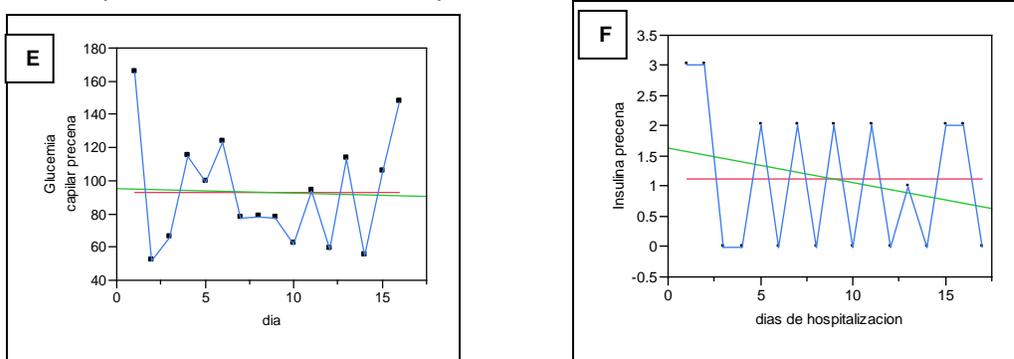


Figura 15 G. Glucemia capilar a las 22:00hrs/días de estancia hospitalaria. 15 H. Glucemia capilar a las 2:00hr/días de estancia hospitalaria.

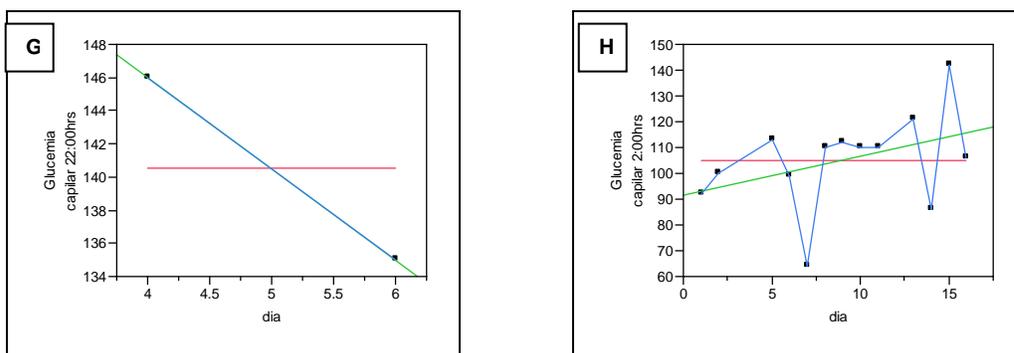


Figura 15 I. Glucemia capilar 2hr postprandial/días de hospitalización. 15 J. Administración de insulina prandial/días de hospitalización

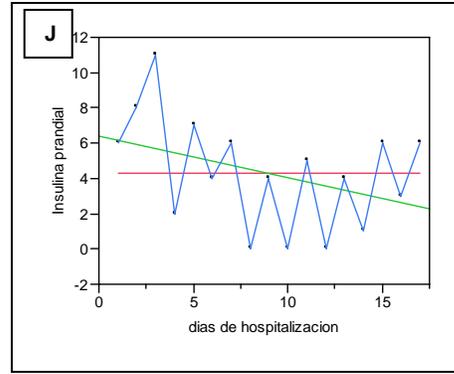
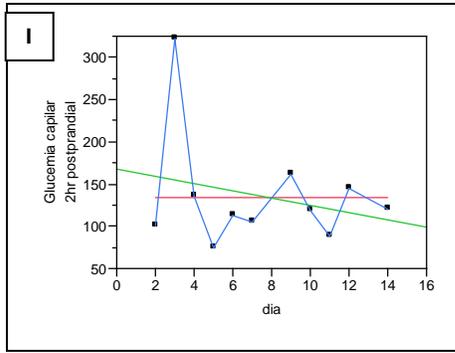
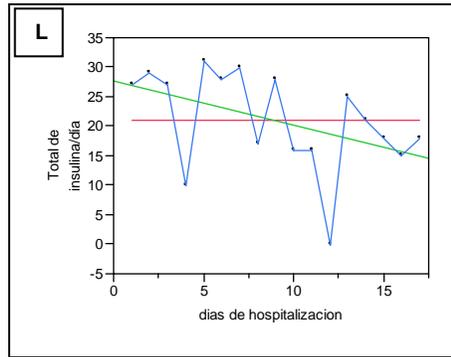
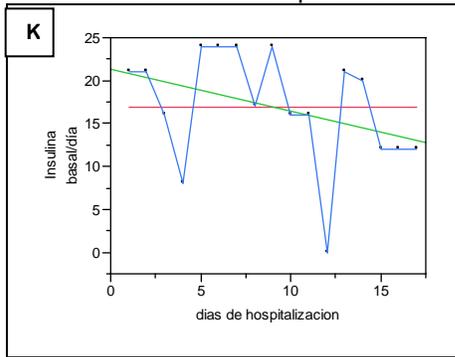


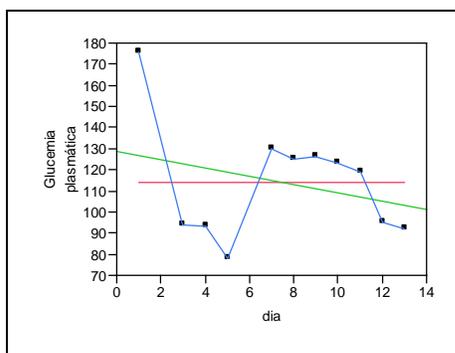
Figura 15 K. Administración de insulina basal/días de hospitalización. **15 L.** Administración de insulina total/días de hospitalización.



La administración de insulina total tuvo una tendencia global a la disminución, también presentando oscilaciones entre 0 hasta 30UI por día de insulina total (Figura 15 K y L)

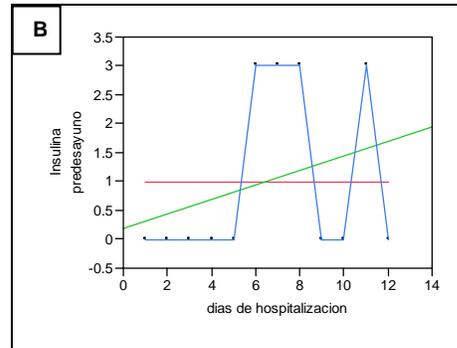
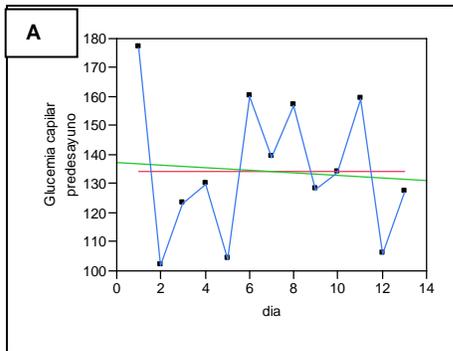
En la figura 16, se muestra el caso 8 el cual fue manejado con esquema de tratamiento A. La Figura 16, muestra la tendencia de la glucemia plasmática a alcanzar los objetivos de glucemia.

Figura 16. CASO 8. Glucemia plasmática en ayuno/días de estancia hospitalaria



En la Figura 16 A y B se muestra el comportamiento predesayuno, con respecto a la glucemia hubo gran variabilidad desde niveles objetivos de 100mg/dl hasta niveles de 160mg/dl, la administración de insulina fue inconstante con dosis máxima de 3UI.

Figura 16 A. Glucemia capilar predesayuno/días de estancia hospitalaria. **16 B.** Administración de insulina predesayuno/días de estancia hospitalaria.



La glucemia precomida tuvo tendencia al descontrol, también presentando picos hasta de 300mg/dl y la administración de insulina con oscilación entre 0 y 9UI (Figura 16 C y D).

Figura 16 C. Glucemia capilar precomida/días de estancia hospitalaria. **16 D.** Administración de insulina precomida/día de estancia hospitalaria.

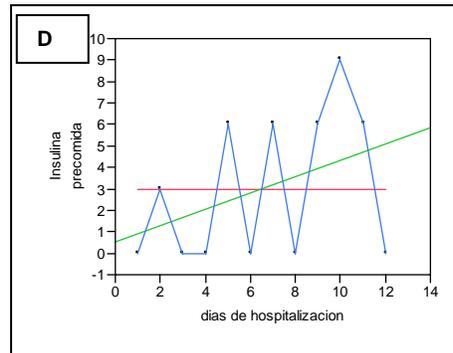
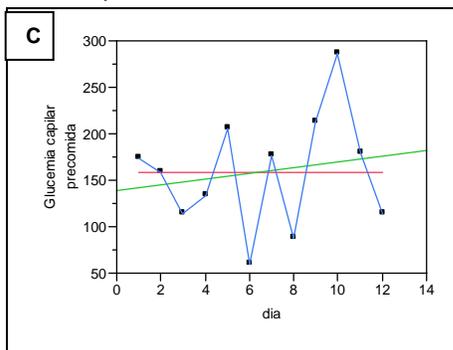
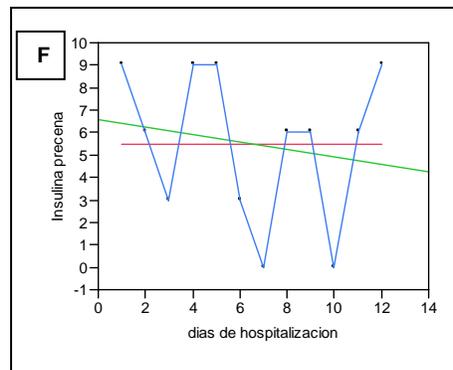
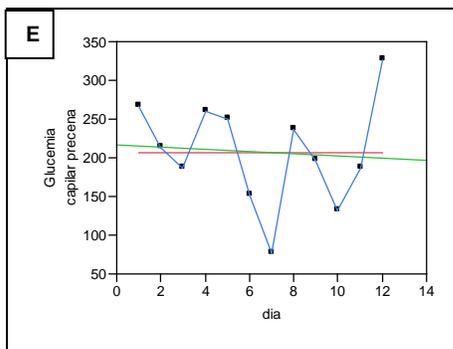


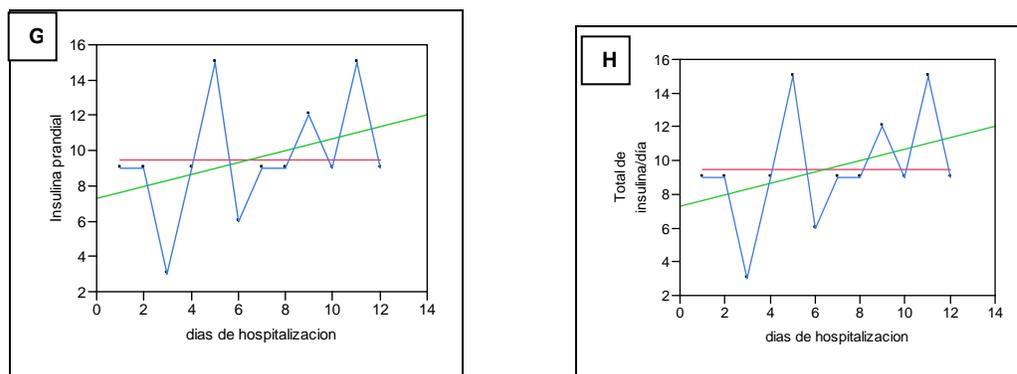
Figura 16 E. Glucemia capilar precena/días de estancia hospitalaria. **16 F.** Administración de insulina precena/día de estancia hospitalaria.



La glucemia precena y la administración de insulina precena tuvieron un comportamiento similar a la precomida, con tendencia a mantener el descontrol glucémico.

En relación a la administración de insulina, solo recibió insulina rápida prandial la cual tuvo una tendencia global al aumento con dosis entre 0-14 UI de insulina rápida/día (Figura 16 Gy H).

Figura 16 G. Administración de insulina prandial/días de hospitalización. **16 H.** Administración de insulina total/días de hospitalización.



En el cuadro 26 se muestran los promedios globales de glucosa por paciente de acuerdo a la toma, por promedio los pacientes que estuvieron por arriba de niveles objetivos fueron el caso 2 en la glucemia predesayuno (esquema B), el caso 5 (esquema B) en todas las tomas con excepción de la glucemia a las 2hr postprandiales, el caso 6 (esquema B) en la glucemia plasmática, precomida y a las 22:00hrs y el caso 8 (esquema A) en la precomida y precena.

Cuadro 26. Promedios globales de glucemia por caso.							
Caso	Glucemia plasmática	Glucemia capilar predesayuno	Glucemia capilar precomida	Glucemia capilar precena	Glucemia capilar 22:00hrs	Glucemia capilar 2:00hrs	Glucemia capilar 2hr postprandial
DM 1	106.66	105.5	129	96	115	97	90.5
DM2	105.66	145.25	120.25	103.66			102
DM3	81.2	89.4	115.6	112.66	90	119	100
DM4	103.57	112	142	126.25	141	91.5	149.66
DM5	158.14	154.14	180.57	180.57	156	159.6	173
DM6	148.7	130.1	169.55	127.88	150	93.85	143.66
DM7	100.06	119.76	114.17	92.93	140.5	105	134.63
DM8	113.72	134.30	158.41	206.91			

En el cuadro 27 se muestran los requerimientos/día de insulina por caso y en el cuadro 28, los episodios de hipoglucemias/caso.

En relación a los episodios de hipoglucemia fueron más frecuentes en el grupo con esquema de tratamiento B, el caso 7 (esquema B) presentó 13 episodios de hipoglucemia, de los cuales solo un episodio se calificó como hipoglucemia severa con glucosa <40mg/dl con datos de neuroglucopenia (somnia) sin embargo no hubo complicaciones ni secuelas.

Estas hipoglucemias no fueron solamente relacionadas a la administración de la insulina sino también a vómito e intolerancia oral que fueron reportados por el paciente no así en las hojas de enfermería. Solo hubo un episodio de hipoglucemia severa en el grupo de tratamiento B. En el grupo de tratamiento A solo se presentó un episodio de hipoglucemia durante el tratamiento.

Cuadro 27. REQUERIMIENTOS DE INSULINA POR CASO/DÍA					
Caso	Tipo de tratamiento	Categoría diagnóstica	Insulina/día	Insulina basal	Insulina prandial
1	B	Infección respiratoria	29	22.5	6.5
2	B	Infección gastrointestinal	7	0	7
3	B	Infección gastrointestinal	17.4	12	7.8
4	A	Infección de vías urinarias	5.34	5.44	3.88
5	B	Infección de tejidos blandos	28.12	13.87	13
6	B	Infección de tejidos blandos	27.6	18.6	9.1
7	B	Infección hepática	20.94	16.94	4.29
8	A	Infección de tejidos blandos	9.5	0	9.5

Cuadro 28. EPISODIOS DE HIPOGLUCEMIAS DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN POR CASO										
Caso	Tipo de tratamiento	Categoría diagnóstica	Dieta	Número de hipoglucemias	Hipoglucemia severa	Neurogluopenia	Síntomas	Complicaciones	Tratamiento	Factores asociados
1	B	Infección respiratoria	Si	0	No	No	No	No	No	
2	B	Infección gastrointestinal	Si	1	No	No	No	No	Oral	
3	B	Infección gastrointestinal	Si	3	No	No	No	No	Oral	Iatrogénica
4	A	Infección de vías urinarias	Si	0	No	No	No	No	No	
5	B	Infección de tejidos blandos	Si	0	No	No	No	No	No	
6	B	Infección de tejidos blandos	Si	4	1	No	1 Diaforesis [†]	No	Oral/2 IV**	Iatrogénica
7	B	Infección hepática	Si	13	No	Si	1 Somnolencia*	No	Oral/2 IV**	Vómito/ baja ingesta
8	A	Infección de tejidos blandos		1	No	No	No	No	Oral	

* No. De casos con síntomas, ** número de casos con tratamiento IV

En los Cuadros 29-35 (A, B) se muestran los resultados del análisis de varianza ajustado para la insulina basal de la glucemia plasmática, predesayuno, precomida, precena, a las 22:00hrs, a las 2:00hrs y a las 2hr posprandiales por grupo de tratamiento. Se puede observar que solo para la glucemia precena hubo una tendencia a la diferencia significativa (Prob>0.07) entre ambos grupos a favor al tratamiento B. Con respecto a las otras glucemias no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupo de tratamiento.

Cuadro 29 A. Análisis de varianza, glucosa plasmática				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	1141.0007	570.500	0.8128
Error	5	3509.5900	701.918	Prob > F
C. Total	7	4650.5906		0.4947

Cuadro 29 B. Parámetros estimados, glucosa plasmática				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	83.642654	26.17465	3.20	0.0241
Glucosa basal	0.1513796	0.124197	1.22	0.2773
tratamiento[A]	1.9213147	11.8723	0.16	0.8778

Cuadro 30 A. Análisis de varianza, glucemia predesayuno				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	33.8721	16.936	0.0267

Error	5	3170.7941	634.159	Prob > F
C. Total	7	3204.6661		0.9738

Cuadro 30 B. Parámetros estimados, glucemia predesayuno				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	118.44304	24.87922	4.76	0.0051
Glucosa basal	0.026819	0.11805	0.23	0.8293
tratamiento[A]	0.6209078	11.28471	0.06	0.9583

Cuadro 31 A. Análisis de varianza, glucemia precomida				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	2008.6411	1004.32	1.9196
Error	5	2615.9330	523.19	Prob > F
C. Total	7	4624.5741		0.2407

Cuadro 31 B. Parámetros estimados, glucemia precomida				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	106.11514	22.59779	4.70	0.0054
Glucosa basal	0.1984463	0.107225	1.85	0.1234
tratamiento[A]	13.830135	10.24991	1.35	0.2351

Cuadro 32 A. Análisis de varianza, glucemia precena				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	6222.811	3111.41	2.6883
Error	5	5786.921	1157.38	Prob > F
C. Total	7	12009.733		0.1612

Cuadro 32 B. Parámetros estimados, glucemia precena				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	94.992647	33.61062	2.83	0.0368
Glucosa basal	0.2489446	0.15948	1.56	0.1793
tratamiento[A]	33.626637	15.2451	2.21	0.0785

Cuadro 33 A. Análisis de varianza, glucemia a las 22:00hr				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	122.3504	61.175	0.0615
Error	3	2983.8579	994.619	Prob > F
C. Total	5	3106.2083		0.9415

Cuadro 33 B. Parámetros estimados, glucemia a las 22:00hr				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	130.88404	33.71843	3.88	0.0303
Glucosa basal	0.0256787	0.156022	0.16	0.8797
tratamiento[A]	6.8034132	19.40025	0.35	0.7490

Cuadro 34 A. Análisis de varianza, glucemia a las 2:00hr				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	638.5851	319.293	0.3556
Error	3	2693.5021	897.834	Prob > F
C. Total	5	3332.0872		0.7268

Cuadro 34 B. Parámetros estimados, glucemia a las 2:00hrs				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	90.787521	32.0359	2.83	0.0660
Glucosa basal	0.0668545	0.148237	0.45	0.6826

tratamiento[A]	-7.91175	18.43219	-0.43	0.6967
----------------	----------	----------	-------	--------

Cuadro 35 A. Análisis de varianza, glucemia a las 2hr postprandial				
Source	DF	Sum of Squares	Mean Square	F Ratio
Model	2	1440.4047	720.20	0.6845
Error	4	4208.8609	1052.22	Prob > F
C. Total	6	5649.2656		0.5551

Cuadro 35 B. Parámetros estimados, glucemia a las 2hr postprandial				
Term	Estimate	Std Error	t Ratio	Prob> t
Intercept	111.5353	32.80439	3.40	0.0273
Glucosa basal	0.1403235	0.153941	0.91	0.4136
tratamiento[A]	20.029633	19.20775	1.04	0.3559

8. DISCUSIÓN

Considerando que la Diabetes Mellitus (DM) se caracteriza por hiperglucemia y que a largo plazo produce diversas fallas orgánicas y que el control glucémico puede mejorar la mortalidad y morbilidad intrahospitalarias, para esta investigación se sistematizaron la experiencia y los conocimientos relativos a su control en pacientes hospitalizados por causas diversas. A partir del descubrimiento de la insulina en 1921 se han intentado diferentes estrategias para su control; a partir de la década de los 70 del siglo XX se propuso el esquema deslizante de tratamiento cuyos beneficios han sido importantes, sin embargo, no siempre se logran tanto el control de la glucemia como eventos relacionados, incluyendo morbimortalidad, periodos de estancia intrahospitalaria prolongados y secuelas.

En la actualidad el perfil de la morbilidad se ha modificado, así como la esperanza de vida. Con el advenimiento y optimización de los servicios de atención intensiva, de urgencias y manejo de medicina interna de alta especialización se han modificado las condiciones de gravedad de los pacientes con sepsis, insuficiencia renal, falla orgánica múltiple, eventos cardiovasculares y neurológicos, de tal manera que algunos autores han explorado y se han hecho necesarias nuevas estrategias de control glucémico con base fisiológica y fisiopatológica. En esta investigación se propuso comparar el “esquema fisiológico” con el “deslizante”, en pacientes hospitalizados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Manuel Gea González.

El presente reporte consiste en la Prueba Piloto de acuerdo con el protocolo consignado en apartados previos. Por motivos de administración docente, así como la necesidad de realizar ajustes en el manejo cotidiano de los pacientes se realiza un corte preliminar, una vez que no se ha captado aún el tamaño de muestra necesario para plantear conclusiones sólidas. También es pertinente señalar que el análisis de la prueba piloto plantea a la vez la necesidad de realizar ajustes importantes en la operación y manejo de los casos.

Una vez aplicados los criterios de inclusión y obtenido el consentimiento informado de las personas, se logró captar 8 casos, con asignación aleatoria de dos casos al tratamiento deslizante (A) y 6 al tratamiento fisiológico (B). Los casos asignados al grupo de tratamiento B tuvieron

condiciones de mayor gravedad que los asignados al grupo A, tanto en los niveles de glucemia como en los diagnósticos de ingreso e indicadores de gravedad.

Con la aplicación de un método o del otro se obtuvieron controles glucémicos dentro de niveles objetivo adecuados en los promedios de la glucemia plasmática matutina, en la capilar predesayuno, la de las 2:00 hrs y la glucemia postprandial, en las cuales ningún tratamiento fue mejor. En la glucemia capilar precomida en el grupo del tratamiento deslizante (esquema A) no se obtuvo el control glucémico, que sí se obtuvo en el fisiológico (esquema B), así como en la glucemia precena, diferencia a favor del grupo B que alcanzó una tendencia a la diferencia estadística ($p=0.07$) que debe considerarse con precaución, dado su carácter preliminar por el número reducido de casos.

El análisis de cada caso permitió conocer a detalle su evolución; en caso 1 (esquema B) se controló satisfactoriamente en todo momento, el caso 2 (esquema B) tuvo una glucemia predesayuno en el día 4 fuera de rango normal, por lo cual recibió mayor dosis de insulina, el día dos tuvo una glucemia precomida elevada tratada en consecuencia, el día 3 tuvo una glucemia elevada pero no se registró la administración de insulina; el caso 3 (esquema B) tuvo una hiperglucemia el día 4 por lo que se administró una dosis correspondiente de insulina, en el resto de estimaciones la glucosa fue adecuada; el caso 4 (esquema A) presentó hiperglucemia capilar precomida de los días 2 a 5 de hospitalización, la administración de insulina fue inconstante, como sucedió en el período precena en los días 3 y 4, antes de su egreso se agregó insulina basal al remitir el cuadro agudo; el caso 5 (esquema B) curso con hiperglucemia capilar predesayuno de los días 2 a 5 que se resolvió hasta el día 6 con el ajuste de dosis de insulina, en la glucemia capilar precomida se mantuvieron cifras de glucemia elevadas pero la administración de insulina fue inconstante, como sucedió en la glucemia precena y en el sexto día de la hospitalización en la glucemia de las 22:00hrs y la glucemia 2hr postprandial se mantuvo por encima del nivel objetivo el día 5, el resto de los días se mantuvo dentro de rangos recomendados; el caso 6 (esquema B). La Figura 14 muestra el comportamiento de la glucemia plasmática se mantuvo por arriba de los objetivos de los días 5 a 8, y la glucemia precomida se mantuvo prácticamente por arriba de los niveles recomendados a pesar de la administración de insulina prandial, así como descontrol en los días 5, 7 y 8 de glucemia precena, en las glucemias de las 22:00hr, 2:00hrs y 2hr posprandiales también hubo algunos picos de descontrol; en el caso 7 (esquema B), la glucemia plasmática, predesayuno, precomida y a las 2:00hr presentan hasta descontrol glucémico el día 15 por lo que se administró mayor cantidad de insulina con respuesta al tratamiento, pudiera estar relacionado a la falta de aplicación de insulina en alguno días y comidas a pesar de estar indicados en las indicaciones médicas; el caso 8 (esquema A), presentó descontrol hiperglucémico en las glucemias predesayuno de los días 6 a 11, precomida 5 a 10 y con excepción del día 5 todas las determinaciones de la glucemia precena estuvieron por arriba del objetivo a pesar de la aplicación del esquema de insulina deslizante. De aquí, que en el análisis global de los casos la mayoría de

los pacientes presentó una o más determinaciones por arriba de los objetivos con excepción del caso 1 (esquema B) en la que posterior al inicio del tratamiento se alcanzan los objetivos en todas las determinaciones. Los casos que presentaron mayor variación en los niveles de glucemia con descontrol más importante fueron los casos 5, 6 (esquema B) y el 8 (esquema A) con mayor variación en los niveles, desde niveles en objetivo hasta niveles más altos que en algunas ocasiones se relacionaron con la falta de administración de la insulina prandial o basal. De acuerdo a la literatura, a pesar de que se cuenta con recomendaciones de niveles objetivos para el manejo del paciente hospitalizado con descontrol hiperglucémico, no queda claro si estos niveles se refieren a un promedio por día, por hospitalización o por cada toma de glucosa, lo que si es claro de acuerdo al conocimiento obtenido hasta el momento es que es de mayor beneficio el alcanzar niveles estables evitando picos y valles en relación a la morbi-mortalidad.

Al analizar las dosis de insulina administradas hay que considerar diversos elementos, por una parte los casos del esquema de tratamiento B recibieron dosis más elevadas, excepto en la insulina prandial/día y la insulina administrada precomida que fueron similares en ambos grupos y en la precena que fue mas elevada en el A, dado el descontrol de uno de los casos en esta determinación. Solo un caso del grupo B recibió dosis bajas similares a los del A en el predesayuno. En la dosis precomida, los 2 casos descontrolados del esquema B y uno del A recibieron mayores dosis de insulina, como en la dosis precena del caso B descontrolado y uno del esquema A. En la insulina prandial por día, dos casos descontrolados del esquema B y uno del A recibieron mayores dosis, con diferencias significativas. Por protocolo, solo los casos del esquema B recibieron dosis de insulina NPH basal.

Al explorar la asociación de niveles de glucemia en los diversos momentos y dosis de insulina administrada, bajo el supuesto de que a mayor glucemia se administrarían dosis más elevadas de insulina no mostró coeficientes de correlación adecuados, lo cual se interpreta como un problema de eficiencia para la dosificación de la insulina; el problema fue mayor para el esquema B, dado que el personal de enfermería no está familiarizado con su aplicación, a pesar de su registro en las indicaciones médicas se encontraron deficiencias en la aplicación correcta del esquema de insulina casi invariablemente en el esquema B así como en otras actividades planeadas en el protocolo (por ejemplo toma de glucemia capilar postprandial o las 22:00 hr); respecto a esta situación en el esquema A también hubo fallas en su aplicación a pesar de ser una práctica habitual del hospital desde hace varios años. Es importante recalcar que no es sólo el personal de enfermería el que no esta familiarizado con estos esquemas de insulina sino también se incluye al personal médico (residentes y médicos adscritos), personal de nutrición, estudiantes, etc. Lo que favorece que sea más difícil su aplicación y su seguimiento. En general hasta el momento, con los casos que se cuentan, el esquema B tuvo muchos defectos en su aplicación, lo que pudiera ser el reflejo de no encontrar una diferencia significativa mayor con respecto al esquema de tratamiento A.

Por otro lado en relación a los efectos adversos del tratamiento, como era de esperar, al intentar un control más estricto de la glucemia, se presentaron mayor número de hipoglucemias en el grupo de

esquema B o fisiológico. Cabe hacer varios comentarios a este respecto, en primer lugar, solo se hubo una hipoglucemia severa, es decir, menor de 40mg/dl, el paciente curso con somnolencia sin embargo recibió tratamiento y no hubo complicaciones mayores como convulsiones, coma, muerte o secuelas neurológicas, el resto de las hipoglucemias fueron leves y la mayoría fueron asintomáticas, la mayor parte resolvieron con glucosa oral y no requirieron manejo posterior. Esto es de gran importancia debido a que una de las limitante mayores del adecuado control glucémico y del rechazo a estos esquemas es el miedo a la hipoglucemia y no así a la hiperglucemia que ha demostrado mayor impacto en relación a la morbilidad, siendo la hipoglucemia una condición tratable y con menor impacto sobre la morbilidad si se previene y se maneja a un tiempo oportuno. Segundo, algunos episodios de hipoglucemia se relacionaron a la falta de apego a las indicaciones médicas y se relacionaron a la aplicación de dosis de insulina que no fueron indicadas, por ejemplo, administración de insulina a las 22:00hrs o las 2:00hrs en donde lo que se requería era el reporte de la glucemia capilar para modificar las dosis de insulina prandial o basal sin la administración de la insulina en esas horas. Tercero, se encontró que algunas hipoglucemias no se relacionaron únicamente a la administración de insulina sino se relacionaron a períodos de ayuno, intolerancia a la vía oral (vómito, diarrea), baja ingesta calórica. Cabe mencionar que estos datos no fueron reportados en la hojas de enfermería ni en las notas médicas lo que retraso su identificación y por tanto su corrección.

9. CONCLUSIONES

Debido a que por diversos motivos no se logró cubrir el tamaño de muestra, así como a otros factores que intervinieron en que los tratamientos no fueran aplicados adecuadamente no se obtuvieron resultados sólidos que demuestren mayor eficacia del esquema B con respecto al A en relación al control glucémico. Sin embargo, es importante recalcar varios elementos importantes. Se obtuvo una mejoría del control glucémico en los pacientes incluidos en el estudio piloto considerando la mayor condición de morbilidad en el grupo B respecto del A; si bien no se demostró que un tratamiento es mejor que el otro, los niveles de glucemia del grupo B fueron muy cercanos a los objetivos recomendados en la literatura y hubo una tendencia que sugiere que el esquema “fisiológico” es mejor que el deslizante al menos en la glucemia de algunas comidas como por ejemplo la cena. Uno de los motivos de no encontrar diferencias pudiera estar relacionado a la falta de seguimiento de las indicaciones médicas del tratamiento B, a pesar de que, como fue señalado, los pacientes del grupo B tuvieron mayor descontrol glucémico desde su ingreso en relación al A y que de todas maneras sus glicemias se encontraron cercanos a los objetivos recomendados en el ámbito mundial.

Por último, destacan dos elementos, la primera es que los tratamientos del paciente hospitalizado han cambiado mucho con el transcurso del tiempo y que es necesario cambiar e integrarse a esta fuente de conocimiento para abandonar los tratamientos que por diversos motivos quedan obsoletos en la medicina actual y por otro lado, se requieren sistemas de entrenamiento y capacitación que permitan que estos esquemas de tratamiento puedan ser aplicados de manera adecuada, entrenamiento que incluye el manejo de las complicaciones que conllevan e incluye el adiestramiento a los profesionales en formación y la capacitación a todo el personal de apoyo que brinda el servicio de salud.

10. PERSPECTIVAS

Los datos en relación al control estricto glucémico en pacientes hospitalizados continúa limitado. Aunque la mayoría de los estudios sugieren que la reducción del nivel de glucosa en pacientes críticamente enfermos mejora su pronóstico, el objetivo preciso, el modo óptimo de administración de insulina, y el tipo de pacientes que se benefician más (y como identificarlos) permanece desconocido [28].

El óptimo manejo de la glucemia después de IAM es controvertido. Aunque el resultado de algunos estudios sugiere que la terapia con insulina puede conferir beneficios no glucémicos en pacientes con SICA (antipolítica, vasodilatadores, antiinflamatorias y efectos profibrinolíticos), la relevancia clínica de estos efectos no está clara [28].

No está claro que los beneficios del control intensivo con insulina demostrado en estudios de pacientes hospitalizados en UCI puedan extenderse a pacientes no críticamente enfermos. Los pisos de hospitalización son menos seguros que las UCI y tienen mayor deficiencia de recursos

para un monitoreo intensivo. El balance entre el potencial benéfico y los riesgos (hipoglucemia en particular) deben ser cuidadosamente valorados [28].

La emergencia de la hiperglucemia hospitalaria así como la importancia de su manejo en pacientes hospitalizados especialmente en la enfermedad crítica posee muchos retos significativos en las áreas de investigación, farmacología, ajuste y mejora en los sistemas de salud y en los proveedores de educación médica. La evidencia indica hasta ahora de que el manejo intensivo de la glucemia, sólo se ha desarrollado en base a un pequeño número de estudios intervencionales en pacientes críticamente enfermos en las unidades de cuidados intensivos quirúrgicas y en IAM. Adicionalmente, se necesitan estudios grandes intervencionales, prospectivos y controlados, especialmente en pacientes con enfermedad aguda médica (no quirúrgica) para establecer firmemente la importancia de la labor del tratamiento intensivo estricto del control de la glucosa para establecer un manejo estándar en los pacientes hospitalizados. Además, estos estudios podrían aclarar si la enfermedad crítica puede beneficiarse de este manejo. Es importante además definir científicamente el umbral de glucosa que tiene que ver con el pronóstico clínico. Lejos de ello, estos umbrales son seleccionados en varios estudios de una manera relativamente arbitraria. Los estudios designados a esclarecer la importancia separada del control glucémico contra el beneficio de los efectos no glucémicos del manejo agudo con insulina pueden tener implicaciones clínicas también. El impacto del control glucémico en el pronóstico clínico de pacientes con enfermedad aguda de menor severidad ingresados en los pisos de hospitalización médica y quirúrgica, no se ha realizado con estudios prospectivos intervencionales ya que puede presentar dificultades logísticas significativas en su implementación [25].

Muchas preguntas quedan acerca del impacto y la contribución de los niveles de glucosa sanguínea y la insulina *per se*. No obstante, las numerosas y consistentes publicaciones han puesto en claro que el tema del manejo glucémico en el hospital es una prioridad entre los clínicos al cuidado de estos pacientes [22].

Las guías clínicas publicadas por la *American Association of Clinical Endocrinologist* son las primeras recomendaciones formales en relación a este tema. Sin embargo cada institución requiere individualización de sus protocolos, incluso aunque los objetivos metabólicos sean idénticos. Debido a que la retroalimentación en los pacientes puede ser significativa, es necesario mejorar los sistemas de salud. Los médicos de manera individual con vasta experiencia en el manejo de DM no pueden alcanzar el éxito del cuidado de los pacientes a menos de que los sistemas hospitalarios sean eficientes y efectivos para facilitar el manejo de las necesidades metabólicas en su población [22].

El principal reto, es la seguridad y efectividad de la implementación de estas guías en hospitales pequeños y grandes dado el limitado nivel de recursos disponibles en el ambiente médico [22].

Se requiere investigación adicional del pronóstico con estudios controlados cuidadosos del control glucémico que confirmen el valor de éstas recomendaciones a diferentes niveles [22].

11. BIBLIOGRAFIA

- [1] Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *The American journal of medicine*. 2007 Jul;120(7):563-7.
- [2] O'Brien JM, Jr., Ali NA, Aberegg SK, Abraham E. Sepsis. *The American journal of medicine*. 2007 Dec;120(12):1012-22.
- [3] Maynard SJ, Scott GO, Riddell JW, Adgey AA. Management of acute coronary syndromes. *BMJ (Clinical research ed)*. 2000 Jul 22;321(7255):220-3.
- [4] Boden WE, Hoekstra J, Miller CD. ST-elevation myocardial infarction: the role of adjunctive antiplatelet therapy. *The American journal of emergency medicine*. 2008 Feb;26(2):212-20.
- [5] Ayala TH, Schulman SP. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiology clinics*. 2006 Feb;24(1):19-35.
- [6] Lutfiyya MN, Henley E, Chang LF, Reyburn SW. Diagnosis and treatment of community-acquired pneumonia. *American family physician*. 2006 Feb 1;73(3):442-50.
- [7] Hatano S. Experience from a multicentre stroke register: a preliminary report. *Bulletin of the World Health Organization*. 1976;54(5):541-53.
- [8] Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes care*. 2004 Feb;27(2):553-91.
- [9] Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985 Oct;13(10):818-29.
- [10] Bonita R, Beaglehole R. Recovery of motor function after stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1988 Dec;19(12):1497-500.
- [11] Heegaard W, Biro M. Traumatic brain injury. *Emergency medicine clinics of North America*. 2007 Aug;25(3):655-78, viii.
- [12] K/DOQI clinical practice guidelines for bone metabolism and disease in chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis*. 2003 Oct;42(4 Suppl 3):S1-201.
- [13] Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. *Diabetes care*. 2007;30(1).
- [14] Allgot B, Gan D, King H, Lefèbvre P, Mbanya J, Silink M, et al. Diabetes Atlas. In: IDF, ed. *La carga mundial de la Diabetes 2003*.
- [15] Docteur E. US Health System Performance in an International Context. 2003 [cited; Available from:
- [16] Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública. 2006.
- [17] Velazquez-Monroy O, Rosas Peralta M, Lara Esqueda A, Pastelin Hernandez G, Sanchez-Castillo C, Attie F, et al. [Prevalence and interrelations of noncommunicable chronic diseases and cardiovascular risk factors in Mexico. Final outcomes from the National Health Survey 2000]. *Archivos de cardiología de Mexico*. 2003 Jan-Mar;73(1):62-77.
- [18] Olaiz-Fernández G, Rojas R, Aguilar-Salinas C, Rauda J, Villalpando S. Diabetes mellitus en adultos mexicanos. Resultados de la Encuesta Nacional de Salud 2000. *Salud Pública Mex* 2007;49 (suppl 3):S331-S7.
- [19] Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Resultados por entidad federativa DFC, México: Instituto Nacional de Salud Pública-Secretaría de Salud.

. 2007.

- [20] SINAIS. Mortalidad. 2006 [cited; Available from: www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/mortalidad/mortalidad.htm
- [21] SINAIS. Egresos hospitalarios. 2006 [cited; Available from: <http://www.salud.gob.mx/apps/htdocs/estadisticas/egresoshospitalarios/>
- [22] Moghissi ES, Hirsch IB. Hospital management of diabetes. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2005 Mar;34(1):99-116.
- [23] Standards of medical care in diabetes--2006. *Diabetes care*. 2006 Jan;29 Suppl 1:S4-42.
- [24] Vasa F. Systematic strategies for improved outcomes for the hyperglycemic hospitalized patient with diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2005 Aug 22;96(4A):41E-6E.
- [25] John R, Fogelfeld L. Inpatient management of diabetes and hyperglycemia. *Dis Mon*. 2004 Aug;50(8):438-79.
- [26] American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract*. 2006 Jul-Aug;12(4):458-68.
- [27] Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr., Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract*. 2004 Jan-Feb;10(1):77-82.
- [28] Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *The New England journal of medicine*. 2006 Nov 2;355(18):1903-11.
- [29] Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes care*. 2008 Jan;31 Suppl 1:S12-54.
- [30] Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England journal of medicine*. 2006 Feb 2;354(5):449-61.
- [31] Hirsch IB. Insulin analogues. *The New England journal of medicine*. 2005 Jan 13;352(2):174-83.
- [32] Guettier JM, Gorden P. Hypoglycemia. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2006 Dec;35(4):753-66, viii-ix.
- [33] Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. *Critical care medicine*. 2004 Apr;32(4 Suppl):S116-25.
- [34] Glister BC, Vigersky RA. Perioperative management of type 1 diabetes mellitus. *Endocrinology and metabolism clinics of North America*. 2003 Jun;32(2):411-36.
- [35] Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67.
- [36] Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ (Clinical research ed)*. 1997 May 24;314(7093):1512-5.
- [37] Chaudhuri A, Janicke D, Wilson MF, Tripathy D, Garg R, Bandyopadhyay A, et al. Anti-inflammatory and profibrinolytic effect of insulin in acute ST-segment-elevation myocardial infarction. *Circulation*. 2004 Feb 24;109(7):849-54.
- [38] Malmberg K, Ryde'n L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal* 2005;26:650–61.

- [39] Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001 Oct;32(10):2426-32.
- [40] Andersen SK, Gjedsted J, Christiansen C, Tonnesen E. The roles of insulin and hyperglycemia in sepsis pathogenesis. *Journal of leukocyte biology*. 2004 Mar;75(3):413-21.
- [41] Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*. 2006 Nov;55(11):3151-9.
- [42] Membreño J, Zonana A. Hospitalización de pacientes con diabetes mellitus. Causas, complicaciones y mortalidad. *Rev Med IMSS*. 2005;43 (2):97-101SS.
- [43] SAS Institute I. *JMP Statistics and Graphics Guide*. Version 7.0 In; 2006.

12. ANEXOS

Secretaría de Salud. Hospital General "Dr. Manuel Gea González".

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con La ley General de Salud, Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo o mayor de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados con el Artículo 21:

I. Se me ha explicado que al presentar una enfermedad como infarto al corazón, falla del corazón, embolia (coágulo en el cerebro) o algún tipo de infección, se pueden descontrolar los niveles de azúcar en la sangre en una persona que tiene Diabetes (azúcar alta en sangre) y que esto conlleva a un mayor riesgo de otras complicaciones y de muerte. Se me propone participar en el proyecto "Comparación del tratamiento deslizando contra el tratamiento fisiológico para el control estricto de niveles de glucemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 hospitalizados por enfermedad aguda" para estudiar un esquema de tratamiento con insulina para lograr tener un mejor control del azúcar en comparación con el utilizado habitualmente en el hospital.

II. El tratamiento a investigar consiste en aplicar insulina vía subcutánea (inyección por debajo de la piel) hasta 6 veces al día con el fin de lograr un mejor control de los niveles de azúcar en sangre para poder prevenir complicaciones como son infecciones, falla en el riñón, etc; o muerte y puede disminuir los días de estancia en el hospital. Antes de la aplicación de insulina se medirá el nivel de azúcar en sangre tomada a través de una gota de sangre obtenida por punción (piquete) en un dedo de la mano. El resto de los procedimientos (tomas de muestra de sangre, etc.) serán los mismos que se utilizan en el Hospital para pacientes que tiene la misma enfermedad.

III. Se me ha explicado que el riesgo del mejor control de los niveles de azúcar son la posibilidad de presentar hipoglucemia (que baje el azúcar por debajo de lo normal) pudiendo presentar sudoración, palpitaciones, nerviosismo, hambre o incluso pérdida de la conciencia, coma, convulsiones o muerte. Se me ha explicado que en caso de presentar dicha baja en el nivel de azúcar el médico encargado será notificado para que se me administre azúcar ya sea de forma oral o por la vena.

IV. Los resultados de este estudio ayudarán a determinar el mejor tratamiento de la enfermedad en mi caso y en otros pacientes similares para disminuir las complicaciones como infecciones y muerte.

V. Se me explicó que dependiendo de un sorteo puedo participar en un grupo que reciba el tratamiento "deslizando" o a un grupo que reciba el tratamiento "fisiológico", siendo los dos tratamientos adecuados para el control del azúcar, sin que esto afecte necesariamente el curso de mi enfermedad.

VI. Se me ha explicado que puedo preguntar hasta mi complacencia todas las dudas que tenga en relación con el estudio y mi participación en él.

VII. Se me aclaró que puedo abandonar el estudio en cuanto yo lo decida, sin que ello afecte el trato o mi atención por parte de los médicos o del hospital.

VIII. Autorizo a los encargados del estudio la publicación de los resultados de mi estudio, siempre y cuando en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará mi nombre ni se revelará mi identidad.

IX. Se me ha explicado que en caso de que presente algún malestar debido al tratamiento o algún efecto no deseado, se me brindará la oportunidad de cambiar a otro tratamiento o en su caso podré abandonar el estudio en el momento que lo solicite.

X. Se me ha explicado que la insulina que se utilice en la investigación será proporcionada durante la hospitalización. Así como se me ha explicado que si presentara alguna complicación por el tratamiento será atendido en este hospital y que puedo acudir en cualquier momento para recibir atención por los efectos que el tratamiento me pueda causar al egreso y que el hospital no es responsable de una recaída de mi enfermedad al ser dado de alta.

XI. Se me ha explicado que los estudios de laboratorio y de gabinete (radiografías, etc.) que se practicarán durante mi hospitalización serán los que se realizan habitualmente en pacientes que presentan una enfermedad similar a la que padezco y son los mismos que se realizarían a mi caso a pesar de que no participara en el estudio por lo que no afectará los costos de mi hospitalización y estos gastos serán cubiertos por mi o por mis familiares.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

“Comparación de dos tratamientos para el control estricto de la glucemia en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 hospitalizados por enfermedad aguda”.

Nombre y firma del paciente o responsable legal

Nombre, y firma del testigo 1

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Nombre, y firma del testigo 2

Dirección

Relación que guarda con el paciente

Nombre y firma del Investigador Responsable o Principal

Este documento se extiende por duplicado, quedando un ejemplar en poder del sujeto de investigación o de su representante legal y el otro en poder del investigador.

Para preguntas o comentarios comunicarse con el Dr. Alfonso Galván Montaña, presidente de las Comisiones de Ética y de Investigación al (01 55) 5666-6021

HOJA DE INGRESO ANEXO 1**RESIDENTE ENCARGADO:**

Paciente	Nombre					
Fecha ingreso	dd/mm/aaaa					
Sexo	F/M					
edad	años					
IMC (p/t2)						
Kg/m2						
Tabaquismo	SI/NO					
Motivo ingreso						
categoria dx	1. Respiratoria					
	2. Sepsis					
	3. CV					
	4. Neurológica					
	5. Renal					
	6. Metabólica					
	7. Otras					
Ins. Renal	SI/NO					
historia DM	SI/NO					
Tx	1. Insulina					
	2. Dieta					
	3. A. oral					
Años de Dx						
APACHE II	1. <17					
	2. 17-22					
	3. 23-29					
	4. > 29					
glc sanguínea	mg/dl					
Hb A1c	%					
Cr plasmática	mg/dl					
BUN	mg/dl					
ALT	UI/L					
AST	UI/L					
albúmina	g/dl					
Ferritina						
PCR						
VSG						
HDL						
LDL						
TGD						
COL TOT						
Ac. Úrico						
Cortisol						
GH						
Insulina						
Dep. Cr Ur.						
Proteinuria O24						
Albúmina O24hr						
lactato						

HOJA DIARIA DE GLUCEMIAS CAPILARES PACIENTE CON DIETA ANEXO 2					
NOMBRE DEL PACIENTE:					
REGISTRO Y NÚMERO DE CAMA:					
TIPO DE TRATAMIENTO:					
RESIDENTE ENCARGADO:					
Fecha					
GLUCEMIA PLASMÁTICA					
PREDESAYUNO					
PRECOMIDA					
PRECENA					
02:00 a.m.					
Postprandial					
OTROS					
HIPOGLUCEMIAS/número					
HIPOGLUCEMIA/hora					
SINTOMAS SI/NO					
Descripción síntomas					
Tratamiento SI/NO					
Descripción tratamiento					
Glucemia de control posttx					
Insulina predesauno					
Insulina precomida					
Insulina precena					
Total de insulina/día					
Insulina basal					
Insulina basal/día					
Ajuste de insu SI/NO					
Cambio en la numérico					
AMV					
AMV (días)					

HOJA DIARIA DE GLUCEMIAS PACIENTE EN AYUNO ANEXO 3					
NOMBRE DEL PACIENTE:					
REGISTRO Y NÚMERO DE CAMA:					
TIPO DE TRATAMIENTO:					
RESIDENTE ENCARGADO:					
Fecha					
GLUCEMIA PLASMÁTICA					
DxTx 1					
DxTx 2					
DxTx 3					
DxTx 4					
DxTx 5					
DxTx 6					
02:00 a.m.					
OTROS					
HIPOGLUCEMIA					
SINTOMAS SI/NO					
Descripción síntomas					
Tratamiento SI/NO					
Descripción tratamiento					
Glucemia de control posttx					
Insulina predtx1					
Insulina predtx2					
Insulina preDxTx3					
Insulina Predtxx 4					
Insulina preDxtx5					
Insulina predxTx6					
Total de insulina/día					
Insulina basal					
Insulina basal/día					
Ajuste de insulina					
Cambio en la insulina					
AMV					
AMV (días)					

PACIENTE CON ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR: SICA O ICC ANEXO 4						
Nombre paciente						
Cama y registro						
Residente encargado						
Fecha						
Enfermedad previa						
1. IAM						
2. Angina						
3. HAS						
4. ICC						
Tx previo						
Tabaquismo						
Historia previa de DM						
Años de dx DM						
Tipo de DM						
Categoría diagnóstica						
1. IAM STEMI						
2. IAM NSTEMI						
3. IC aguda						
4. IC crónica agudizada						
KK						
Trombolisis SI/NO						
criterios de reperfusión						
HBPM						
betabloqueador						
ASA						
Ca antagonista						
ARA						
IECA						
Clopidogrel						
Pravastatina						
Nitratos						
Digoxina						
Apoyo aminérgico						
Diurético						
AMV SI/NO						
AMV DÍAS						

PACIENTE CON EVC ANEXO 5						
Nombre paciente						
Cama y registro						
Residente encargado						
Fecha						
Tipo						
1. Isquémico						
2. Hemorrágico						
3. Trans. hemorrágica						
Localización						
Glasgow ingreso						
Glasgow egreso						
Rankin ingreso						
Rankin egreso						
Enfermedad previa						
1. EVC previo						
2. HAS						
3. Dislipidemia						
Tabaquismo						
ASA						
Pravastatina						
Enoxaparina						
Antihipertensivo (tipo)						
Gastrostomía						
AMV						
AMV (días)						
Traqueostomía						

HOJA DE PACIENTE CON SEPSIS ANEXO 6						
Nombre paciente						
Cama y registro						
Residente encargado						
Fecha						
Tipo infección						
1. Neumonía						
2. IVU						
3. Tejidos blandos						
4. Absceso hepático						
5. Otros						
LEUCOS						
NEUTROS						
LINFOS						
BANDAS						
PLQ						
HB						
TTP						
TP						
INR						
Antibiótico SI/NO						
Antibiótico (cuál)						
# de días						
Inf. nosocomial						
CULTIVO						
SENSIBILIDAD						
ANTIBIÓTICO						
Aminas (tipo)						
Traqueostomía						
Choque séptico						
AMV SI/NO						
AMV días						

HOJA DEL PACIENTE CON COMPLICACIONES ANEXO 7						
Nombre paciente:						
Cama y registro:						
Residente encargado:						
Fecha						
complicaciones tipo						
AMV SI/NO						
AMV (DÍAS)						
Hemodiálisis SI/NO						
Hemodiálisis (días)						
D. peritoneal SI/NO						
D. peritoneal (días)						
Inf. Nosocomial						
Aminas SI/NO						
Aminas (días)						
Aminas (tipo)						
Antibióticos SI/NO						
Antibióticos (días)						
Antibiótico (tipo)						
Transfusiones						
# transfusiones/día						
Ingreso a UTI						
Otras complicaciones						

HOJA DE MORTALIDAD ANEXO 8

Residente encargado:

Nombre paciente						
Registro						
Cama						
Fecha ingreso:						
Fecha defunción						
días estancia hospitalaria						
Causa de muerte						
1. FOM						
2. Falla respiratoria						
3. Choque séptico						
4. Colapso CV						
5. Neurol+ogica						
6. Renal						
7. Metabólico						
Causa ECV						
1.Reinfarto						
2. Muerte súbita						
3. ICC						
4. Otro						
AMV SI/NO						
Ingreso a UTI						
Aminas						
Aminas (tiempo)						
Aminas (tipo)						
Antibióticos						
Autopsia						
APACHE II ingreso						
APACHE II egreso						
Historia de DM						
años de dx DM						

TABLAS ALEATORIAS PARA ASIGNACIÓN DE PACINETES ANEXO 10

paciente	Grupo DM	u	paciente	Grupo DM	u
1	B	0.467254	31	B	0.17330841
2	B	0.14841749	32	B	0.44740828
3	B	0.25473363	33	B	0.47977899
4	A	0.8575972	34	B	0.38133553
5	B	0.39498668	35	B	0.22260301
6	B	0.04632889	36	A	0.93639202
7	B	0.43424878	37	B	0.1992798
8	A	0.53704378	38	B	0.33593622
9	B	0.13673587	39	B	0.40160382
10	A	0.59968174	40	A	0.81383893
11	B	0.12483915	41	A	0.50028321
12	A	0.94011914	42	A	0.51419197
13	B	0.3141874	43	A	0.70685126
14	B	0.00050419	44	A	0.61998705
15	B	0.36303322	45	B	0.09384858
16	B	0.31613518	46	A	0.53719244
17	A	0.68998461	47	A	0.56076512
18	B	0.11142914	48	B	0.47688092
19	B	0.04802774	49	A	0.96660024
20	B	0.30152752	50	B	0.24221819
21	A	0.63224384	51	B	0.243910618
22	B	0.04049873	52	B	0.449988049
23	A	0.79175672	53	A	0.92398055
24	B	0.26192069	54	A	0.885308271
25	B	0.00771913	55	A	0.685533968
26	B	0.41548462	56	A	0.556354013
27	A	0.92700961	57	A	0.705932173
28	A	0.8092298	58	B	0.215493581
29	A	0.72272775	59	A	0.726777784
30	A	0.77844653	60	B	0.032279615

Quiero darles mi más profundo agradecimiento a:
Meli que me escribió los agradecimientos.
Paola por la residencia vivible.
Amonario por lo mismo, traidor!!!
Dr. Samuel Zaltzman por la inspiración a la medicina interna.
Dr. Maya por los pases de visita y por que sí nos enseñó muchas cosas.
Al Dr. Ignacio Méndez y Lupita por todo!!!
Para los datos: Christian, Juan Andrés y Paty.
Al Dr. Torres, Dr. Fuentes y *Pineda*.
El apoyo a las unidades y a los jefes de servicio (poco).
A los residentes de medicina interna que sí valen.
A los del lado oscuro no les doy las gracias de nada (cuando lean esto se reconocerán a sí mismos).
A mis papas, no por tenerme sino por ayudarme con la tesis.
Al pasado, al presente y al futuro.
A mis perritos Fela y Dumbo (por que sufre la depre).
Mario, Francisco, Meli, Jordan, Anilú y Ale.
Fetito y mis niñas: por el amor y hacerme sobrevivir.
A mis nuevos amigos no les agradezco nada, porque me distraen mucho.
A todos los tíos y eventos dominicales, espirituales y el dinero recabado para la tesis se obtuvo de las pulas.
Tía Coco con mucho cariño.

La logística de la vida y a quien se me olvide...

Angélica