



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

---

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**INSULINA INTRAPERITONEAL CONTRA INSULINA  
SUBCUTÁNEA PARA CONTROL GLUCÉMICO DE  
DIABÉTICOS EN DIÁLISIS PERITONEAL INTERMITENTE**

**TESIS**

**QUE PARA OBTENER EL GRADO ACADÉMICO DE  
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

**PRESENTA**

**ERIC OCHOA HEIN**

**DIRECTOR DE TESIS:**

**DR. ANTONIO GONZÁLEZ CHÁVEZ**



**MÉXICO, D.F., JULIO 2011**



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.

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco al equipo médico de los servicios de Medicina Interna y Nefrología por sus valiosas ideas para el proyecto.

Agradezco especialmente al personal de enfermería de Medicina Interna y Nefrología por su incansable labor con los pacientes.

Agradezco a mi hermano Alex, quien me asistió con el análisis estadístico.

Finalmente, un agradecimiento a todos los pacientes anónimos que amablemente aceptaron participar en el estudio.

# **INSULINA INTRAPERITONEAL CONTRA INSULINA SUBCUTÁNEA PARA CONTROL GLUCÉMICO DE DIABÉTICOS EN DIÁLISIS PERITONEAL INTERMITENTE**

## **ÍNDICE**

Introducción	5
Resumen	6
Abstract	8
Planteamiento del problema	10
Antecedentes:	
Estadísticas	11
Marco teórico	15
Justificación	24
Hipótesis	25
Objetivos	26
Metodología:	
Diseño del estudio	27
Lugar	27
Población de estudio	27
Muestra	27
Criterios de inclusión	27
Criterios de exclusión	28
Criterios de eliminación	28

Variables	28
Recursos materiales	29
Procedimiento	30
Análisis descriptivo	34
Análisis estadístico	34
Aspectos éticos y de bioseguridad	36
Resultados	37
Discusión	41
Conclusiones	49
Perspectivas	50
Glosario de términos y variables	51
Referencias	56
Anexos	63

## INTRODUCCIÓN

Actualmente, en los servicios de Medicina Interna, los pacientes con diabetes mellitus conforman la población más frecuentemente atendida. El tratamiento tanto de las complicaciones agudas como crónicas continúa siendo un reto tanto desde el punto de vista médico como económico.

El servicio de Medicina Interna del Hospital General de México tiene 96 camas censables, distribuidas en 3 edificios o pabellones, y semana a semana enfrenta el desafío de atender a los pacientes diabéticos que padecen insuficiencia renal crónica y que se hallan en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal intermitente y hemodiálisis. Ello implica gran complejidad en la coordinación tanto de los servicios médicos como administrativos. Es prioridad del hospital buscar los tratamientos más efectivos al menor costo.

El presente estudio nació de la inquietud por buscar estrategias sencillas y aplicables en el medio intrahospitalario que permitan mantener la glucemia lo mejor controlado en los pacientes diabéticos tratados con diálisis peritoneal intermitente. No pocas veces se desiste del tratamiento hipoglucemiante para esta población particular al considerar que el control de la glucemia es fútil, concepto que no es cierto, pues se han comprobado efectos benéficos.

Este estudio busca despertar el interés para futuras investigaciones acerca del tema, con el objeto de unir esfuerzos y de involucrar a especialistas y subespecialistas en su diseño.

## RESUMEN

**Introducción:** el control glucémico intrahospitalario en diabéticos previene complicaciones y disminuye la mortalidad. Se desconoce si la insulina aplicada por vía intraperitoneal es una opción equiparable o mejor al empleo de insulina subcutánea en diabéticos con insuficiencia renal crónica que se someten a diálisis peritoneal intermitente en el hospital.

**Objetivo:** comparar la efectividad del uso de insulina intraperitoneal contra la insulina subcutánea para control glucémico de diabéticos internados para diálisis peritoneal intermitente.

**Material y métodos:** se incluyeron diabéticos con insuficiencia renal crónica (estadio 5) internados para diálisis peritoneal intermitente, sin enfermedades agudas intercurrentes. Se eligieron pacientes consecutivos y se asignaron alternadamente al grupo experimental (insulina rápida intraperitoneal en cada bolsa de diálisis) o al grupo control (insulina rápida subcutánea preprandial). Se midió la glucemia capilar tres veces al día en los 2 grupos. La meta del tratamiento fue lograr un promedio de glucemias capilares al azar  $\leq 180$  mg/dl. Se registraron los eventos adversos relacionados a cada procedimiento.

**Análisis estadístico:** prueba de t para grupos independientes. Se consideró  $p < 0.05$  como significativo.

**Resultados:** en 3 meses de estudio se incluyeron 42 pacientes del grupo intraperitoneal y 36 pacientes del grupo subcutáneo. Los grupos fueron comparables para variables biológicas de base. El promedio de estancia en el hospital fue de 3 días. Cada paciente empleó en promedio 28 bolsas de diálisis

de 2 litros al 1.5%. El promedio de glucemias al azar fue similar en el grupo intraperitoneal ( $208.8 \pm 76.5$  mg/dl) y el grupo subcutáneo ( $209.4 \pm 59.0$  mg/dl). La meta de control glucémico la logró 50% del grupo intraperitoneal y 41.6% del grupo subcutáneo (diferencia no significativa). La insulina empleada por paciente por sesión de diálisis fue significativamente mayor en el grupo intraperitoneal (137 U) que en el grupo subcutáneo (21.6 U). La frecuencia de eventos de hipoglucemia y peritonitis fue similar en ambos grupos.

Conclusiones: la insulina intraperitoneal fue igual de efectiva que la insulina subcutánea para el control glucémico de diabéticos en diálisis peritoneal intermitente en el hospital, aunque se requirió mayor dosis de insulina. La frecuencia de eventos adversos no difirió.

Palabras clave: insulina, diálisis peritoneal, diabetes mellitus, insuficiencia renal crónica, México.



## **ABSTRACT**

**Background:** In-hospital glycemic control reduces morbidity and mortality in diabetic patients. It is unknown if use of intraperitoneal insulin in diabetic patients with chronic kidney disease hospitalized for intermittent peritoneal dialysis improves glycemic control as compared to subcutaneous insulin.

**Objective:** To compare the effectiveness of intraperitoneal insulin versus subcutaneous insulin for glycemic control of diabetic patients hospitalized for intermittent peritoneal dialysis.

**Methods:** The study included diabetic patients with stage 5 chronic kidney disease hospitalized for intermittent peritoneal dialysis, without acute illnesses. We selected consecutive patients and assigned them in an alternate fashion to either the experimental group (intraperitoneal regular insulin with each dialysis exchange) or the control group (premeal subcutaneous regular insulin). Capillary glucose measurements were performed 3 times a day in both groups. Treatment goal was mean random capillary glycemia  $\leq 180$  mg/dl. Adverse events related to both interventions were registered.

**Statistical analysis:** t-test for independent groups was used and  $p < 0.05$  was considered significant.

**Results:** This 3-month study included 42 patients in the experimental group and 36 patients in the control group. Both groups were comparable with respect to biologic variables. Mean in-hospital stay was 3 days. Each patient was treated with a mean of 28 2-liter-bag (1.5% glucose concentration) exchanges. Mean random capillary glucose was similar in the experimental group ( $208.8 \pm 76.5$

mg/dl) and the control group (209.4±59.0 mg/dl). Treatment goal was achieved in 50% of patients in the experimental group and 41% of patients in the control group (non-significant difference). Total insulin dose per dialysis session was significantly higher in the experimental group (137 U per patient) as compared to the control group (21.6 U per patient). The rate of hypoglycemic and peritonitis events was similar in both groups.

Conclusions: Intraperitoneal insulin was as effective as subcutaneous insulin for glycemic control of hospitalized diabetic patients on intermittent peritoneal dialysis, although at higher insulin doses. The rate of adverse events did not differ between both groups.

Keywords: insulin, peritoneal dialysis, diabetes mellitus, chronic renal insufficiency, Mexico.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿El uso de insulina intraperitoneal en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica en tratamiento con diálisis peritoneal intermitente intrahospitalaria logrará un mejor control de la glucemia que la insulina aplicada por vía subcutánea?

## **ANTECEDENTES**

### **ESTADÍSTICAS**

En la actualidad, la diabetes mellitus es una epidemia que afecta a todos los países y a todos los estratos socioeconómicos. Está asociada con complicaciones macro y microvasculares, siendo las más representativas las cardiovasculares y las renales, respectivamente. Hoy día, la mitad de los pacientes que inician diálisis en los Estados Unidos son diabéticos.<sup>1</sup> Se estima que para el año 2030 el número total de pacientes diabéticos en diálisis en ese país será mayor al total de pacientes con insuficiencia renal crónica debida a otras etiologías.<sup>1</sup>

#### ***La diabetes mellitus en México***

Según la Encuesta Nacional de Salud del año 2000, la prevalencia de diabetes mellitus en México en la población mayor de 20 años de edad era de 7.5%.<sup>2</sup> México ocupa actualmente el noveno lugar en el mundo en orden de prevalencia de diabetes mellitus.<sup>3</sup> De continuar con la actual tendencia, se espera que para el año 2025 la prevalencia de diabéticos en México para el grupo de edad de 20 a 79 años sea de 12.2%.

La diabetes mellitus ocupó el segundo lugar en la tabla de mortalidad general del año 2007, con 70,517 defunciones registradas. La insuficiencia renal (no especificada en aguda o crónica) representó la décima causa de

mortalidad general, con 10,466 muertes.<sup>4</sup> La diabetes mellitus representó la tercera causa más frecuente de muerte intrahospitalaria en el año 2003, en las instituciones de salud del sector público.<sup>5</sup>

El gasto anual del tratamiento de los pacientes diabéticos para la nación se estimó en 320 millones de dólares en el año 2005, sin tomar en cuenta gastos indirectos por incapacidad y muerte anticipada. El costo total podría duplicarse para el año 2025 si no se logra abatir la incidencia de diabetes mellitus.<sup>3</sup>

### ***La insuficiencia renal crónica en México***

En 1995, se estimó un total de 40,000 pacientes urémicos que demandaban servicios de diálisis en México tanto en el sector público como en el privado.<sup>6</sup> De éstos, un cuarto correspondía a pacientes diabéticos.<sup>7</sup> En 1997, se trataban en el IMSS a 13,000 pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria y a 1,300 pacientes con hemodiálisis.<sup>8</sup>

No existe actualmente en México un registro nacional oficial de pacientes con enfermedad renal.<sup>9</sup> Según los reportes de la Sociedad Latinoamericana de Nefrología e Hipertensión, en 2005 la prevalencia de pacientes en diálisis (hemodiálisis y diálisis peritoneal) en México era de 305 por millón de habitantes (42,000 pacientes), y la incidencia de nuevos pacientes para diálisis se aproximaba a 103 por millón de habitantes.<sup>9</sup>

México es el país que actualmente tiene la mayor prevalencia de usuarios de diálisis peritoneal, a pesar de que cada día son más los pacientes que emplean hemodiálisis. Al inicio del siglo XXI, el 7% de la población de

pacientes en diálisis peritoneal era atendida en la Secretaría de Salud y el 75% en el IMSS.<sup>9</sup> En el año 2000, 86% de los pacientes en terapia de sustitución renal emplearon diálisis peritoneal, y para el año 2005 la cifra disminuyó a 74%.<sup>9</sup> El uso de la diálisis peritoneal intermitente se ha reducido paulatinamente; 52% de pacientes con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal empleaban esta modalidad en 1992, pero actualmente prácticamente ha desaparecido su uso en el IMSS.<sup>9</sup> En cambio, el empleo de diálisis peritoneal automatizada, diálisis peritoneal continua ambulatoria y hemodiálisis se ha incrementado.

Según datos no oficiales del Seguro Popular, 69.5% de pacientes no asegurados con insuficiencia renal crónica emplean hemodiálisis, en tanto que 30.5% utilizan diálisis peritoneal; de éstos, 63.5% están en diálisis peritoneal automatizada, 21.9% en diálisis peritoneal continua ambulatoria, y 14.6% en diálisis peritoneal intermitente. El grupo de edad más frecuentemente atendido es el de 50-59 años.

De acuerdo con fuentes comerciales (proveedores de material para diálisis peritoneal), desde el año 2000, cada año aumenta en 10% el número de pacientes que recibe terapia de sustitución renal (hemodiálisis y diálisis peritoneal combinados).<sup>9</sup>

Según datos del IMSS, en 1992, la mortalidad anual en usuarios de diálisis peritoneal intermitente era del 34%, y del 17% en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria.<sup>9</sup> En 1993, la supervivencia a 1 y 3 años en usuarios de diálisis peritoneal continua ambulatoria del Instituto Nacional de

Cardiología era de 67 y 48%, respectivamente; 10 años después, la supervivencia en el mismo centro aumentó a 85 y 68%, respectivamente.<sup>9</sup>

Según el ADEMEX, los factores clínicos asociados a mal pronóstico en pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria en México son diabetes, edad avanzada y desnutrición (hipoalbuminemia).<sup>9</sup> Teniendo en cuenta que la población mexicana envejece cada vez más, y que la diabetes es causante de al menos el 40% de los casos de insuficiencia renal crónica, puede adelantarse una mayor demanda de atención de pacientes con insuficiencia renal crónica en los años por venir.<sup>9</sup>

### ***La diabetes mellitus y la insuficiencia renal crónica en el Hospital General de México***

En el Hospital General de México, en el periodo comprendido de enero a diciembre de 2009, el principal motivo de consulta en el servicio de Medicina Interna fue diabetes mellitus tipo 2 (2584 mujeres, 1334 hombres; 54% del total de consultas); en sexto lugar en orden de frecuencia apareció insuficiencia renal crónica (55 mujeres y 55 hombres, 1.5% del total de consultas).<sup>10</sup> Los dos diagnósticos de egreso más frecuentes en el mismo periodo de tiempo en dicho servicio fueron insuficiencia renal crónica (1211 mujeres, 1381 hombres) y diabetes mellitus tipo 2 (352 mujeres, 239 hombres).<sup>10</sup> El número de eventos de diálisis peritoneal para el mismo periodo, en mujeres y hombres, fue de 454 y 620, respectivamente.<sup>10</sup> A modo de comparación, se presentan las siguientes estadísticas del servicio de Nefrología, de enero a diciembre de 2009: 36% del

total de consultas correspondió a diabéticos tipo 2, y 35%, a pacientes con insuficiencia renal crónica; el diagnóstico de egreso más frecuente fue insuficiencia renal crónica (360 mujeres, 386 hombres), y el número de eventos de diálisis peritoneal en mujeres y hombres fue de 157 y 193, respectivamente.<sup>10</sup>

## **MARCO TEÓRICO**

### ***Efectos clínicos del control glucémico en pacientes diabéticos***

Está ampliamente demostrado que el control glucémico temprano retrasa la aparición de las complicaciones microvasculares en diabéticos tipo 1 y 2. Lograr valores normales de glucemia y de tensión arterial en pacientes diabéticos tipo 1 revierte la microalbuminuria y evita la progresión a insuficiencia renal crónica, en tanto que en pacientes diabéticos tipo 2 el control de tales variables retrasa la aparición de insuficiencia renal crónica, mas no la evita.<sup>11</sup> El control de la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 no ha disminuido hasta la fecha actual la incidencia de complicaciones macrovasculares. Hubo una tendencia hacia una menor frecuencia de eventos cardiovasculares en los pacientes diabéticos tipo 2 con control glucémico estricto en el UKPDS, aunque sin significancia estadística.<sup>12</sup> Desafortunadamente, tal estudio no incluyó pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica. En un estudio prospectivo reciente, el control intensivo de la glucemia para mantener niveles de hemoglobina glucosilada



menores de 6.5% elevó la mortalidad cardiovascular en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 y factores clínicos de alto riesgo cardiovascular, aunque tal estudio tampoco incluyó a pacientes con insuficiencia renal crónica.<sup>13</sup>

Los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica que se hallan en tratamiento sustitutivo de la función renal mediante diálisis peritoneal sufren también de complicaciones macro y microvasculares, como son enfermedad coronaria, retinopatía, neuropatía y enfermedad vascular periférica.<sup>14</sup> La hiperglucemia sostenida en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica propicia la progresión de la retinopatía y la neuropatía preexistentes,<sup>15</sup> y los coloca en mayor riesgo de desarrollar úlceras en los pies.<sup>16</sup>

Se ha observado una mayor frecuencia de complicaciones infecciosas y vasculares, así como mayor mortalidad en pacientes diabéticos que mantienen pobre control de la glucemia mientras se hallan hospitalizados.<sup>17,18</sup> La hiperglucemia intrahospitalaria también se ha asociado a anomalías hidroelectrolíticas, inmunosupresión y curación retardada de heridas en pacientes diabéticos.<sup>19</sup> El aumento en la mortalidad intrahospitalaria se ha demostrado para pacientes diabéticos y no diabéticos cuyas glucemias de ayuno rebasan 110 mg/dl.<sup>20,21</sup>

### ***Estudios clínicos de control glucémico en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica***

No es posible obtener conclusiones respecto al efecto del control glucémico en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica, pues no existen estudios

prospectivos aleatorizados multicéntricos reportados para esta población particular.<sup>22</sup> La mayoría de los estudios efectuados son observacionales, sin ajuste adecuado para las variables de confusión. Adicionalmente, los resultados han sido contradictorios. En algunos ensayos clínicos que han incluido a pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica, la disminución de la glucemia a niveles normales se asoció con aumento de la letalidad,<sup>23,24</sup> en tanto que en otros estudios no se demostró un efecto benéfico.<sup>25</sup> En un estudio observacional reciente que incluyó a más de 23,000 pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica, hubo mayor letalidad en quienes mantenían valores altos de hemoglobina glucosilada aun tras ajustar para variables de confusión, como anemia, desnutrición y marcadores de inflamación.<sup>26</sup> En otro estudio más se demostró que el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes diabéticos sometidos a diálisis peritoneal y hemodiálisis logró mejorar su calidad de vida y disminuir la frecuencia de amputaciones y hospitalizaciones (hemoglobina glucosilada promedio de 6.2%).<sup>27</sup>

No existen actualmente guías clínicas en relación a la forma apropiada de tratar la hiperglucemia en los pacientes diabéticos que padecen insuficiencia renal crónica, ni de forma ambulatoria como intrahospitalaria.<sup>28</sup>

### ***Fisiopatología de la hiperglucemia en pacientes con insuficiencia renal crónica***

Existen alteraciones fisiopatológicas importantes secundarias a la hiperglucemia en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica en

tratamiento sustitutivo de la función renal y que se manifiestan desde el nivel molecular hasta el clínico. La diabetes acelera la síntesis y el depósito de productos finales de glucosilación avanzada (PFGA) en los vasos sanguíneos del peritoneo, aumentando la permeabilidad a la albúmina, que se pierde en el líquido de diálisis drenado de la cavidad abdominal.<sup>29</sup> La hipoalbuminemia es en sí mismo un factor independiente de letalidad en pacientes diabéticos con tratamiento sustitutivo de la función renal.<sup>30</sup> La acumulación de PFGA en la membrana peritoneal podría estar implicada en la fibrosis peritoneal y la consecuente pérdida de su capacidad para dializar.<sup>31</sup> La hiperglucemia está asociada con disminución del apetito en pacientes diabéticos con diálisis peritoneal.<sup>32</sup> Asimismo, la hiperglucemia podría estar teóricamente asociada con pérdida del gradiente osmótico del cual depende la diálisis peritoneal para efectuar la ultrafiltración.

Los efectos deletéreos secundarios a la hiperglucemia son parcialmente revertidos por el tratamiento con insulina, la cual tiene efectos antiinflamatorios, pues suprime los efectos del factor de necrosis tumoral alfa y el factor de inhibición de migración de macrófagos, así como los factores de crecimiento inducidos por inflamación. Además, la insulina estimula la síntesis de óxido nítrico, uno de cuyos efectos teóricos es la preservación de la capacidad del peritoneo para dializar al mantener la dilatación de los vasos sanguíneos.<sup>19</sup>

Se ha observado hiperglucemia e intolerancia a la glucosa en pacientes no diabéticos con insuficiencia renal crónica en tratamiento sustitutivo de la función renal (diálisis peritoneal y hemodiálisis), por lo que se ha atribuido a la uremia propiedades inductoras de alteración de la homeostasis de la

glucemia,<sup>33</sup> que en el paciente diabético aumentaría de forma teórica las complicaciones asociadas a la hiperglucemia. Sin embargo, esto no ha sido estudiado de forma específica en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica.

### ***Guías de tratamiento de hiperglucemia y seguimiento para pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica***

Aunque la hemoglobina glucosilada se ha empleado como el marcador de control glucémico más útil en pacientes diabéticos, no existe un consenso acerca de la mejor forma de monitorizar la glucemia en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica en diálisis peritoneal, pues su valor puede verse afectada por diversos factores, propiciando subestimaciones y superestimaciones.<sup>15</sup> Así, lecturas falsamente elevadas se producen en presencia de hiperazoemia (formación de hemoglobina carbamilada), y lecturas falsamente bajas, en presencia de tratamiento con eritropoyetina, hierro o transfusiones repetidas, así como con acidosis metabólica.<sup>34</sup>

La insulina sigue siendo el pilar del tratamiento médico del paciente diabético con insuficiencia renal crónica hospitalizado para tratamiento con diálisis peritoneal, puesto que la práctica totalidad de los medicamentos hipoglucemiantes orales están contraindicados y la insulina permite un ajuste más fácil de la dosis. El objetivo del tratamiento con insulina durante la diálisis peritoneal es mantener niveles normales de glucemia durante la estancia de la

bolsa peritoneal en cavidad, evitar la hiperglucemia postprandial y evitar hipoglucemia en la mañana.<sup>35</sup>

Las metas del control glucémico no están bien definidas para los pacientes con insuficiencia renal crónica. El objetivo general del tratamiento en pacientes diabéticos hospitalizados es mantener la glucemia preprandial por debajo de 140 mg/dl y la glucemia al azar (en cualquier momento del día) de 180 mg/dl; la insulina deberá iniciarse en cuanto se rebasen estos umbrales.<sup>36</sup> Las metas podrán ser menos estrictas en pacientes con enfermedades terminales y comorbilidades graves que predisponen al paciente a episodios de hipoglucemia (incluidos los pacientes con insuficiencia renal crónica, aunque sin especificarse la meta particular).<sup>36</sup> El esquema preferido es el que utiliza la combinación de insulina basal, insulina prandial e insulina en escala ascendente para corrección. El uso de la escala ascendente de insulina como la única estrategia para el control de la glucemia no es fisiológico, es ineficiente y su empleo es peligroso, pues se ha asociado a mayores episodios de hipo e hiperglucemia, así como inducción de cetoacidosis diabética.<sup>19,37,38,39</sup>

Es importante no perder de vista que uno de los objetivos del control glucémico en esta población es la prevención de hipoglucemia, siendo el punto de corte de 70 mg/dl.<sup>40</sup>

### ***Insulina intraperitoneal: generalidades***

Existen diversas vías de administración de la insulina, y la subcutánea es la más ampliamente estudiada y empleada. Sin embargo, Crossley y Kjellstrand

reportaron por primera vez en 1971 los efectos de la administración de insulina por vía intraperitoneal en pacientes diabéticos tipo 1 en tratamiento mediante diálisis peritoneal, encontrando útil esta vía para minimizar los periodos de hiperglucemia e hiperosmolaridad.<sup>41</sup>

La insulina administrada por vía intraperitoneal tiene varias ventajas: menor frecuencia de episodios de hipoglucemia,<sup>35,42</sup> menor hiperinsulinemia,<sup>35,42</sup> evita las fluctuaciones en la glucemia y la formación de anticuerpos contra la insulina,<sup>35</sup> y la dosis diaria es menor cuando se emplea en la cavidad abdominal vacía (antes de la infusión de la solución de diálisis) en comparación con la vía subcutánea.<sup>33</sup> Además, la absorción de la insulina es más rápida y uniforme por vía intraperitoneal, puesto que se absorbe directamente a la vena porta.<sup>35</sup> Esta vía imita, teóricamente, la cinética fisiológica de la insulina. Al emplear la vía intraperitoneal, la concentración de insulina sérica periférica es menor, y ello se ha ligado a menor riesgo de aterosclerosis.<sup>35</sup> Finalmente, en otro estudio, el uso de insulina intraperitoneal se asoció a aumento del nivel de albúmina y de creatinina, que se interpretó como mejoría del estado nutricional de los pacientes.<sup>43</sup>

Hay desventajas con el uso de insulina intraperitoneal: riesgo de contaminación de la solución de diálisis,<sup>44</sup> aumento de la frecuencia de peritonitis en pacientes que emplean diálisis peritoneal continua ambulatoria,<sup>35</sup> pero no en pacientes con diálisis peritoneal intermitente;<sup>45</sup> múltiples punciones capilares cuando se está ajustando la dosis inicialmente,<sup>27</sup> y falta de experiencia en cuanto a su empleo.<sup>44</sup> El uso de insulina intraperitoneal en la cavidad abdominal vacía se ha asociado a disminución del valor sérico de

colesterol LDL,<sup>35</sup> pero en otro estudio se asoció a disminución de colesterol HDL sérico y aumento de la proporción LDL/HDL.<sup>43</sup> Con el empleo crónico de insulina intraperitoneal se ha reportado mayor riesgo de proliferación fibroblástica peritoneal y esteatosis hepática subcapsular.<sup>46</sup>

La cantidad de insulina absorbida por el paciente es independiente del tipo de transporte peritoneal.<sup>47</sup> La administración de insulina por vía intraperitoneal no afecta a corto plazo el tipo de transporte peritoneal,<sup>35</sup> por lo que inicialmente en el curso de la terapia de sustitución renal con diálisis peritoneal no afecta la ultrafiltración ni la difusión de solutos.

La forma idónea de administración de insulina intraperitoneal no está estandarizada, y existen diversos protocolos al respecto<sup>48,49</sup>. Una manera de aplicarse es mezclando la insulina en la bolsa que contiene la solución de diálisis, pero 65% de la insulina se adsorbe a la bolsa y al equipo de transferencia si se utiliza esta estrategia.<sup>50</sup> Pese a ello, el incremento del costo por utilizar dosis mayores de insulina es compensado por el mejor control glucémico del paciente.<sup>35</sup> La absorción de la insulina restante en la cavidad abdominal con esta técnica es directamente proporcional al tiempo de estancia, y varía del 30-50%.<sup>47,50</sup> Según otro protocolo de administración, la absorción de insulina es más amplia si se administra en la cavidad abdominal inmediatamente antes de la instilación del líquido de diálisis,<sup>35</sup> y la efectividad terapéutica es aún mejor si la insulina se instila 30 minutos antes de la bolsa de diálisis.<sup>51</sup> La cantidad de insulina intraperitoneal administrada empleando la instilación directa previa a la infusión de líquido de diálisis es 20% menor a la aplicada por vía subcutánea, y logra mejores niveles de hemoglobina

glucosilada.<sup>35</sup> Estos protocolos fueron aplicados a pacientes con diabetes mellitus tipo 1, ambulatorios y hospitalizados, y es desconocida su utilidad en pacientes diabéticos tipo 2.

La dosis de insulina usada por vía intraperitoneal debe ser individualizada, y cuando se mezcla en la bolsa de diálisis corresponde a 2-3 veces la dosis de insulina subcutánea que empleaba el paciente regularmente por día en su hogar.<sup>42,50,52</sup> Dicha dosis es menor cuando la insulina se administra antes de infundir la solución de diálisis, pero no está estandarizada. Se debe usar solamente insulina de acción rápida (insulina regular) y emplear jeringas diferentes para la aplicación de la dosis intraperitoneal y la subcutánea en quienes se combinan las vías de aplicación.<sup>44</sup>

La dosis de insulina que inicialmente se emplea en el hospital corresponde al 80% de la dosis total diaria de insulina empleada por el paciente en su hogar. En su defecto, habitualmente se inicia a dosis de 0.2 U/kg/día (ajuste al 50% de la dosis recomendada para un paciente con insuficiencia renal crónica).<sup>37</sup>

Cabe mencionar que los protocolos anteriormente expuestos incluyeron solamente a pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria, excluyendo a pacientes con diálisis peritoneal intermitente.



## JUSTIFICACIÓN

La población más frecuentemente atendida en los pabellones de Medicina Interna del Hospital General de México es la conformada por pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica en tratamiento con hemodiálisis y diálisis peritoneal intermitente. La experiencia vivida muestra que pocas veces se logra el control glucémico en estos pacientes durante su estancia intrahospitalaria.

La estrategia típicamente empleada para el control glucémico es el uso de insulina rápida subcutánea en escala ascendente, pero no se aplica en la práctica clínica diaria otra modalidad contra la cual pueda compararse. El presente estudio planteó un abordaje alternativo para el tratamiento de los pacientes diabéticos en programa de diálisis peritoneal intermitente internados en el Hospital General de México.

A nivel mundial son pocos los investigadores que han estudiado la utilidad de la insulina aplicada por vía intraperitoneal, y México no es la excepción. Debido a carencias económicas, gran parte de la población diabética con insuficiencia renal crónica que acude al Hospital General de México para diálisis peritoneal es tratada en sesiones intermitentes, no continuas; esta población no ha sido motivo de investigaciones y se desconoce si los antecedentes enunciados en el marco teórico podrían aplicarse a ella.

## **HIPÓTESIS DE TRABAJO**

El uso de insulina intraperitoneal en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica que son hospitalizados para diálisis peritoneal intermitente logrará un mejor control de la glucemia comparado al empleo de insulina subcutánea.

## **HIPÓTESIS OPERATIVAS**

**Hipótesis nula:** la insulina intraperitoneal no logrará un mejor control glucémico comparado contra la insulina subcutánea en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica hospitalizados para diálisis peritoneal intermitente.

**Hipótesis alterna:** la insulina intraperitoneal logrará un mejor control glucémico comparado contra la insulina subcutánea en los pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica hospitalizados para diálisis peritoneal intermitente.

## **OBJETIVOS**

**Objetivo general:** comparar la efectividad del uso de insulina intraperitoneal contra insulina subcutánea para el control glucémico de los pacientes diabéticos sometidos a diálisis peritoneal intermitente intrahospitalaria que emplean catéter rígido y catéter Tenckhoff.

### **Objetivos secundarios:**

- Conocer las posibles ventajas de su uso: mejor control glucémico, menos efectos adversos.
- Conocer las posibles complicaciones de su uso: episodios de hipoglucemia y de peritonitis.
- Identificar subgrupos de pacientes que puedan obtener mayores beneficios de la estrategia de aplicación de insulina intraperitoneal.

## METODOLOGÍA

**Diseño del estudio:** estudio experimental controlado, no cegado, no aleatorizado.

**Lugar:** Hospital General de México, pabellones 108, 110 y 308 de Medicina Interna, así como pabellón 105-B de Nefrología.

**Población de estudio:** pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica (enfermedad renal crónica estadio 5) sometidos a diálisis peritoneal con catéter rígido o Tenckhoff, hospitalizados en el Hospital General de México.

**Muestra:** tipo de muestreo no probabilístico en el cual se eligieron pacientes consecutivos y se dividieron de forma alternada entre el grupo intraperitoneal y el grupo subcutáneo. Se calculó la muestra para buscar una diferencia mínima de 20% en los promedios de glucemia capilar entre ambos grupos, con un nivel de significancia del 95% y poder del estudio de 80%. Así, la población de cada grupo se conformó por 36 integrantes. Fórmula empleada:

$$\text{muestra} = 2 \left[ z_{(1-\alpha/2)} + z_{(1-\beta)} \right]^2 / \Delta^2$$
$$\Delta = m1 - m2 / \left[ (m1 + m2 / 2) \times 1 - (m1 + m2 / 2) \right]^{1/2} \text{ (53)}$$

**Criterios de inclusión:** pacientes diabéticos mayores de 18 años de edad con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis peritoneal intermitente con

catéter rígido o Tenckhoff, de primera vez o subsecuente, procedentes del servicio de consulta externa y hospitalizados en Nefrología o Medicina Interna, o como periféricos a cargo de cualesquiera de estos servicios, que otorguen su consentimiento informado para el estudio.

**Criterios de exclusión:** pacientes no diabéticos; pacientes procedentes de Urgencias; pacientes diabéticos con infección activa; indicación de ayuno; tratamiento con esteroides; pacientes que no otorguen su consentimiento informado.

**Criterios de eliminación:** desarrollo de complicación grave durante el internamiento que requiera suspensión de diálisis o tratamiento en unidad de terapia médica intensiva o quirófano; indicación de ayuno en cualquier momento del internamiento; retiro del consentimiento en cualquier momento del estudio.

**Variables:**

- **Variable dependiente:** promedio de glucemias al azar (variable paramétrica continua).
- **Variables independientes:**
  - a) *Variables paramétricas (continuas y discretas):* número de pacientes, edad, glucemia inicial, glucemia final, glucemia menor, glucemia mayor, diferencia de glucemias, urea inicial, razón de reducción de urea, insulina total, balance hídrico, peso, tiempo de evolución de

insuficiencia renal crónica, tiempo de evolución de diálisis peritoneal, eventualidades (episodios de hipoglucemia y peritonitis).

b) *Variables no paramétricas:* grupo intraperitoneal, grupo subcutáneo, unidad de atención médica, escolaridad, ocupación, clasificación socioeconómica, sexo, tipo de diabetes, tiempo de evolución de diabetes (mayor o menor de 10 años), comorbilidades, tipo de catéter, concentración de bolsas de diálisis, tratamiento previo a la diálisis, subgrupos (bajo, intermedio, alto).

La definición de cada variable se muestra en el glosario de términos y variables.

**Recursos materiales:**

- Insulina rápida Insulex R®, 100 U/ml, frasco con 10 ml.
- Glucómetro Accu-Chek Sensor®.
- Bolsas de diálisis peritoneal Baxter® de 2 litros, con concentración al 1.5% y la siguiente composición de elementos: glucosa 1.5 g/dl, sodio 132 mEq/l, calcio 3.5 mEq/l, magnesio 1.5 mEq/l, cloro 102 mEq/l, lactato 35 mEq/l, 347 mOsm/l.

## PROCEDIMIENTO

1. Se asignaron de forma alternada los pacientes elegidos entre los grupos de aplicación de insulina intraperitoneal y grupo subcutáneo, previo consentimiento informado.
2. Al ingreso se registró peso, talla y concentración sérica de urea y glucosa, previo al inicio de la diálisis. Se prescribió dieta de 1800 Kcal a todos los participantes.
3. A cada paciente se planteó una sesión de diálisis peritoneal con 30 recambios, con bolsas de 2 litros, concentración de 1.5%. La estancia en cavidad de cada bolsa de diálisis fue de 30 minutos.
4. En ambos grupos de tratamiento, la medición de la glucemia capilar se realizó una vez en cada turno de enfermería (3 mediciones por día), entre comidas (medición al azar).
5. El cálculo y ajuste de la dosis para cada uno de los grupos se detalla en el **anexo 1**. La meta del tratamiento fue lograr un promedio de glucemias capilares al azar igual o menor de 180 mg/dl.
6. Para el grupo subcutáneo se empleó el esquema tradicional del hospital (escala ascendente), que está estandarizado y que no se modifica en ningún momento del internamiento. La dosis de insulina de acción rápida se aplicó por vía subcutánea antes de cada comida, con la técnica aséptica habitual. La dosis de insulina de acción rápida, de acuerdo con las medidas de glucemia capilar, fue la siguiente: menos de 150 mg/dl= no se aplicó insulina, 151-200 mg/dl= 2 U, 201-250 mg/dl= 4 U, 251-300 mg/dl= 6 U,

301-350 mg/dl= 8 U, 351-400 mg/dl= 10 U, más de 401 mg/dl= 12 U  
**(anexo 1).**

7. Para el grupo intraperitoneal se calculó la dosis inicial de insulina de acción rápida de acuerdo a la siguiente fórmula:  $(0.2 \text{ U} \times \text{peso inicial} \times 2) / 10$  (0.2 U/kg/día corresponde a la mitad de la dosis inicial de insulina recomendada para un paciente diabético hospitalizado; se multiplicó por 2 para compensar la adsorción teórica de la insulina a la bolsa de diálisis; se dividió la dosis entre 10 considerando que en promedio se realizan 10 recambios por día). El resultado se redondeó al número entero superior inmediato si el decimal era 0.5 o mayor, y se redondeó al número entero inferior inmediato si el decimal era 0.4 o menor. El resultado indicó la cantidad de unidades de insulina rápida que se aplicaron en cada bolsa de diálisis peritoneal al iniciar la diálisis. La dosis fue modificada cada turno de enfermería (cada 8 horas) de acuerdo con el esquema indicado en el **anexo 1**. En breve, se agregaron 4 U de insulina en cada bolsa si la glucemia capilar se hallaba entre 181-230 mg/dl, y para glucemias capilares mayores de 231 mg/dl se agregaron 2 U por bolsa por cada 50 mg/dl por encima de esta cifra, hasta la dosis máxima de 16 U de insulina adicionales para glucemias capilares iguales o mayores de 480 mg/dl. La dosis de insulina fue diluida en 20 ml de solución salina al 0.9% para su aplicación en las bolsas de diálisis a través del puerto engomado, previa limpieza con alcohol etílico al 70%. Cada bolsa fue agitada antes de su instilación a la cavidad abdominal.



8. La aplicación de insulina se suspendió para el grupo intraperitoneal al disminuir la glucemia capilar por debajo de 100 mg/dl, y se reanudó con la última dosis modificada hasta registrarse una glucemia capilar por encima de 101 mg/dl. Para el grupo subcutáneo, la aplicación de insulina se suspendió al registrarse glucemia capilar por debajo de 150 mg/dl (pues es la práctica habitual aceptada en el hospital), y se reanudó según el esquema hasta registrarse una glucemia capilar mayor de 151 mg/dl.
9. Durante el curso de la diálisis se registraron eventualidades para ambos grupos.
10. Se registró la concentración sérica de urea al cumplirse el recambio 20 (según práctica del hospital).
11. El registro de la glucemia capilar continuó hasta el cumplimiento de los 30 recambios.
12. La aplicación de insulina se suspendió al término de la diálisis para ambos grupos y los pacientes fueron vigilados (clínicamente y con medición de glucemia capilar) durante 6 horas después del término de la diálisis para episodios de hipoglucemia.

**Ejemplo de aplicación de insulina en el grupo intraperitoneal:**

*Peso del paciente: 70 kg.*

*Glucemia capilar previo a la diálisis: 290 mg/dl.*

Le corresponde dosis inicial de 3 U de insulina  $[(0.2 \text{ U} \times 70 \text{ kg} \times 2)/10 = 2.8 \text{ U} = 3 \text{ U}$  (después del redondeo)]. La dosis debe corregirse para la glucemia capilar inicial elevada, por lo que se suman 8 U; así, la dosis de

insulina que se aplicará en cada bolsa de diálisis al iniciar la sesión será de 11 U.

*Glucemia capilar en siguiente turno de enfermería: 185 mg/dl.*

Se suman 4 U a las 11 U previas: se aplicarán 15 U de insulina en cada bolsa hasta el siguiente turno de enfermería.

*Glucemia capilar en siguiente turno de enfermería: 140 mg/dl.*

Se mantiene la dosis de 15 U de insulina en cada bolsa de diálisis.

*Glucemia capilar en siguiente turno de enfermería: 95 mg/dl.*

Se suspende la aplicación de insulina hasta el siguiente turno de enfermería.

*Glucemia capilar en siguiente turno de enfermería: 195 mg/dl.*

Se reanuda la aplicación de insulina con 15 U de insulina en cada bolsa de diálisis (que es la última dosis modificada).

### **Ejemplo de aplicación de insulina en el grupo subcutáneo:**

*Peso del paciente: 70 kg.*

*Glucemia capilar previa a la diálisis: 290 mg/dl.*

Se aplican 6 U de insulina subcutánea antes de los alimentos.

*Glucemia capilar en siguiente turno de enfermería: 185 mg/dl.*

Se aplican 2 U de insulina subcutánea antes de los alimentos.

*Glucemia capilar en siguiente turno de enfermería: 140 mg/dl.*

No se aplica insulina subcutánea en este turno de enfermería.

*Glucemia capilar en siguiente turno de enfermería: 95 mg/dl.*

No se aplica insulina subcutánea en este turno de enfermería.

*Glucemia capilar en siguiente turno de enfermería: 195 mg/dl.*

Se aplican 2 U de insulina subcutánea antes de los alimentos.

## **ANÁLISIS DESCRIPTIVO**

Los resultados del análisis descriptivo se reportaron como comparación de números enteros absolutos y proporciones.

Las variables descritas fueron las siguientes:

*Administrativas:* unidad de atención médica.

*Sociodemográficas:* escolaridad, ocupación, clasificación socioeconómica.

*Biológicas:* sexo, edad, tipo de diabetes, tiempo de evolución de diabetes, comorbilidades.

*Relacionadas al protocolo:* número de pacientes, tipo de catéter, concentración de bolsas de diálisis.

## **ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

El desenlace primario para el análisis estadístico fue el promedio de glucemias al azar en ambos grupos (promedio de glucemias capilares entre comidas, excluyendo la glucemia capilar inicial previa a la diálisis). Para efectuar el análisis estadístico de variables paramétricas continuas se utilizó la prueba de t para muestras independientes del programa Statistica® versión 9, Stat Soft Inc., 1984-2010. Las diferencias entre ambos grupos se consideraron

significativas si la  $p$  resultó menor de 0.05. Los resultados del análisis se reportaron como medias con su correspondiente intervalo de confianza y rango.

Para el análisis estadístico de la comparación de proporciones se empleó la prueba de  $z$  para comparación de 2 proporciones independientes, y los resultados se reportaron como proporciones con sus respectivos intervalos de confianza.

Las variables tomadas en cuenta para el análisis estadístico fueron:

*Variable dependiente:* promedio de glucemias al azar.

*Variables independientes:* glucemia inicial, glucemia final, glucemia menor, glucemia mayor, diferencia de glucemias, urea inicial, razón de reducción de urea, insulina total, balance hídrico, peso, tiempo de evolución de insuficiencia renal crónica, tiempo de evolución de diálisis peritoneal, tratamiento previo a la diálisis, subgrupos (bajo, intermedio, alto, según glucemia al ingreso), eventualidades (episodios de hipoglucemia, peritonitis).

En algunos análisis estadísticos se emplearon variables no paramétricas (administrativas, sociodemográficas, biológicas o relacionadas al protocolo).

## **ASPECTOS ÉTICOS Y DE BIOSEGURIDAD**

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética del Hospital General de México el 25 de noviembre de 2009, con clave de registro DIC/09/308/04/128.

Todos los pacientes reclutados para el protocolo fueron informados acerca del objeto y procedimiento de la investigación, y otorgaron su consentimiento informado para su realización.

No existen conflictos de interés en este estudio.

## RESULTADOS

El estudio se efectuó en los meses de abril, mayo y junio de 2010. Se llevó a cabo un estudio piloto previo al protocolo, en el cual se probó el esquema de insulina intraperitoneal en 6 pacientes, sin requerirse ajuste del mismo. Se incluyeron un total de 42 pacientes en el grupo intraperitoneal (tomando en cuenta los 6 pacientes del estudio piloto) y 36 pacientes en el grupo subcutáneo, para un total de 78 pacientes. Todos los pacientes firmaron la hoja de consentimiento informado. Todos los pacientes estudiados terminaron la sesión de diálisis peritoneal, salvo un paciente del grupo subcutáneo que falleció durante el estudio, cuya causa de defunción no fue determinada por autopsia (el paciente no tuvo episodios de hipoglucemia durante el estudio ni otras complicaciones asociadas a diálisis). Ningún paciente fue eliminado del estudio ni del análisis estadístico. La gran mayoría de los pacientes incluidos en el estudio fueron tratados en los 3 pabellones del servicio de Medicina Interna; sólo 3 pacientes fueron tratados en el servicio de Nefrología. La edad promedio de los participantes fue de 57 años, con mayor proporción de hombres en el grupo de insulina intraperitoneal y mayor proporción de mujeres en el grupo de insulina subcutánea (diferencia no significativa). No existió ninguna diferencia significativa en las variables demográficas y biológicas entre los participantes de ambos grupos. El resumen de las variables de base al momento de inclusión en el estudio se presenta en los **anexos 2 y 3**.

Los 78 pacientes fueron tratados mediante una sesión de diálisis peritoneal intermitente. En el grupo intraperitoneal se empleó un promedio de 26 bolsas

de diálisis por paciente, y en el grupo subcutáneo, 29.7 bolsas por paciente en promedio, con tiempo de estancia de líquido de diálisis en cavidad abdominal de 30 minutos. La estancia intrahospitalaria promedió 3 días en ambos grupos de tratamiento. La glucemia capilar, la concentración sérica de urea y el peso de los pacientes previos a la iniciación de la diálisis no fueron significativamente diferentes entre ambos grupos y tuvieron una distribución normal (**anexo 3**).

El promedio de glucemias capilares tomadas al azar entre ambos grupos no fue diferente (208.8 mg/dl en el grupo intraperitoneal vs 209.4 mg/dl en el grupo subcutáneo,  $p=0.97$ ). La cantidad total de insulina empleada fue significativamente mayor en el grupo intraperitoneal comparado al grupo subcutáneo (137.4 vs 21.6 unidades por paciente por sesión de diálisis, respectivamente,  $p<0.05$ ). En el grupo intraperitoneal, la dosis media de insulina utilizada por bolsa de diálisis peritoneal fue de 5.24 unidades. El resto de los resultados y del análisis estadístico se muestra en el **anexo 3**.

Se observó una relación directamente proporcional entre la glucemia capilar previa a la iniciación de la diálisis peritoneal y el promedio de glucemias capilares logrado en cada grupo, por lo que se realizó análisis por subgrupos a posteriori (**anexo 4**). Se agruparon en el subgrupo bajo aquellos cuya glucemia inicial fue menor o igual a 150 mg/dl, en el subgrupo intermedio, aquellos con glucemia inicial entre 151 y 250 mg/dl, y en el subgrupo alto se incluyeron aquellos con glucemia inicial igual o mayor de 251 mg/dl. En el subgrupo bajo se incluyeron 25 pacientes del grupo intraperitoneal y 20 del subcutáneo; en el subgrupo intermedio, 13 del grupo intraperitoneal y 12 del subcutáneo, y en el

subgrupo alto, 4 pacientes de cada grupo. En el análisis por subgrupos, los promedios de glucemias capilares al azar fueron similares entre los grupos intraperitoneal y subcutáneo. Sin embargo, en el grupo intraperitoneal, los pacientes del subgrupo bajo utilizaron una cantidad significativamente menor de insulina con respecto a los subgrupos intermedio y alto (90.2 vs 199.9 y 229.2 U por paciente, respectivamente,  $p < 0.05$ ). Los pacientes del subgrupo bajo de ambos grupos (intraperitoneal y subcutáneo) tuvieron alzas significativas en el promedio de glucemias al azar respecto a la glucemia capilar inicial (75.9 mg/dl y 82.1 mg/dl en promedio, respectivamente). Los pacientes del subgrupo alto de ambos grupos lograron promedios de glucemias al azar menores a su glucemia inicial (descenso promedio de 103 mg/dl en el grupo intraperitoneal y 70.2 mg/dl en el grupo subcutáneo). El tratamiento previo a la diálisis (insulina o hipoglucemiantes orales) no influyó en los promedios de glucemias al azar.

La frecuencia de episodios de hipoglucemia (glucemia capilar menor de 100 mg/dl) fue similar en ambos grupos (15 en el grupo intraperitoneal vs 16 en el grupo subcutáneo). La mayoría de los episodios de hipoglucemia se presentaron en el subgrupo bajo (10 episodios en el grupo intraperitoneal y 10 en el subcutáneo). La frecuencia de hipoglucemias menores de 70 mg/dl fue mayor en el grupo intraperitoneal con respecto al grupo subcutáneo (5 vs 2 episodios, respectivamente), aunque no fue significativa la diferencia; de tales episodios, solamente uno fue sintomático (paciente con crisis convulsivas en el grupo intraperitoneal, con glucemia capilar de 15 mg/dl). En el subgrupo de pacientes que cursó con hipoglucemia, no existieron diferencias en la dosis



total de insulina empleada respecto a los pacientes que no cursaron con hipoglucemia (137.4 unidades en el grupo intraperitoneal, 21.3 unidades en el grupo subcutáneo). No se reportaron episodios de hipoglucemias al suspender la diálisis peritoneal (promedio de 6 horas de seguimiento después de terminada la diálisis). Tampoco fueron reportados al investigador ni a Comité de Ética y de Investigación ingresos de pacientes al servicio de Urgencias relacionados con episodios de hipoglucemias como consecuencia del empleo de insulina intraperitoneal. Los resultados se resumen en el **anexo 5**.

La frecuencia de peritonitis correspondió a un episodio en el grupo intraperitoneal y 3 episodios en el grupo subcutáneo (diferencia no significativa).

Del total de pacientes, 21 del grupo intraperitoneal y 15 del grupo subcutáneo lograron un promedio de glucemias capilares al azar menor de 180 mg/dl (diferencia no significativa); de éstos, 3 pacientes de cada grupo lograron un promedio de glucemias menor de 140 mg/dl (diferencia no significativa). Estas metas fueron logradas más frecuentemente en los subgrupos bajos (15 pacientes del grupo intraperitoneal vs 11 del grupo subcutáneo, sin diferencia estadística). El resumen se muestra en el **anexo 6**.

## DISCUSIÓN

De acuerdo con estudios publicados en otros países, la aplicación de insulina intraperitoneal es una opción fácil, eficaz y asociada a bajas tasas de complicaciones al emplearse en pacientes diabéticos con insuficiencia renal crónica sometidos a diálisis peritoneal continua ambulatoria. Se han reportado diferentes esquemas de aplicación de insulina intraperitoneal en pacientes con diálisis peritoneal continua ambulatoria (Flynn, 1981; Legrain & Rottembourg, 1981; Khanna & Leibel, 1981; Madden et al, 1982; Wideröe et al, 1983)<sup>48</sup>, aplicados a pacientes que realizan 4 recambios al día, que emplean exclusivamente insulina intraperitoneal y cuya dosis de insulina fue calculada según sus requerimientos previos por vía subcutánea (2.5 veces mayor) o fijada de forma arbitraria y ajustada según el control glucémico. En dichos protocolos, la dosis media de insulina por día varió desde 68 U en un estudio hasta 129 U en otro, siendo el rango de dosis desde 18 U en un estudio hasta 284 U en otro; la dosis intraperitoneal aumentó desde 1.3 hasta 6 veces la dosis subcutánea empleada previamente.<sup>48</sup> La dosis media de insulina intraperitoneal empleada en el presente protocolo fue de 45.8 U/paciente/día, menor a lo reportado en otras series, aunque las poblaciones de estudio no son comparables. Solamente un estudio<sup>35</sup> ha reportado menores dosis de insulina intraperitoneal comparado con la dosis de insulina subcutánea (40 U vs 62 U diarias, respectivamente), aunque los pacientes estudiados fueron diabéticos tipo 1.

La dosis de insulina intraperitoneal presenta grandes variaciones entre cada paciente y su concentración sérica depende del volumen y concentración de las bolsas de diálisis, así como del tiempo de estancia en cavidad.<sup>54</sup> La variación de la absorción de la insulina en estudios previos se ha determinado alrededor del  $38\pm 14\%$  (rango, 17-66%), y no se ha relacionado a las propiedades de transporte de la membrana peritoneal.<sup>47</sup> Se ha observado que la dosis de insulina intraperitoneal requerida es menor si se aplica a través del catéter antes de la instilación de la solución de diálisis.<sup>51</sup> Esta última opción no fue operativamente posible debido a la frecuencia con que existe escasez de recursos para su correcta y segura aplicación (insuficiente abasto de jeringas y guantes estériles), así como por su alto consumo de tiempo.

Por lo que al ajuste de dosis de insulina respecta, actualmente el abordaje más aceptado es el propuesto por el protocolo de Toronto, que emplea una escala estandarizada que se aplica a pacientes en diálisis peritoneal continua ambulatoria que emplean 4 recambios con bolsas de 2 litros por día.<sup>49</sup> Aunque si bien no es aplicable a la población hallada en el Hospital General de México, se utilizó un abordaje similar y se propuso un esquema estandarizado para los pacientes del estudio, que difiere de ser el óptimo, pues cada paciente respondió de forma diferente a las dosis de insulina.

El presente estudio se realizó en una población particular de pacientes. El Hospital General de México atiende a pacientes de escasos recursos económicos que en la gran mayoría de las ocasiones no pueden costear los estándares de tratamiento. Así, los pacientes con insuficiencia renal crónica son sometidos a diálisis peritoneal intermitente, habitualmente con catéter

rígido, al contar con datos clínicos y bioquímicos de síndrome urémico o acidosis metabólica. Ello difiere de los pacientes incluidos en estudios reportados en otros países, quienes se encuentran asintomáticos y que cumplen con los parámetros de adecuación de diálisis exigidos internacionalmente. Está bien demostrado que la uremia induce un estado inflamatorio y de resistencia a la insulina que eleva la glucemia, y que bien podría influir en las diferencias de control glucémico observado entre el presente estudio y los previos.<sup>55</sup>

A diferencia de lo que se ha reportado en otros estudios, en el presente estudio el control de la glucemia fue particularmente complicado, requiriendo ajustes de dosis de insulina en lapsos cortos de tiempo y sometiendo a los pacientes al riesgo de hipoglucemia. A esto también se atribuye las fluctuaciones importantes en las glucemias capilares en ambos grupos de tratamiento. La meta glucémica propuesta fue de 180 mg/dl o menos al azar, dada la dificultad para coordinar la toma de la glucemia capilar con el periodo preprandial y postprandial (no está estandarizada la hora de la comida en el hospital, y varía de servicio a servicio y de día a día). Debe tenerse en cuenta que las guías para el control de la glucemia en pacientes diabéticos hospitalizados permiten metas más laxas (y pobremente definidas) para pacientes con comorbilidades graves, y recomiendan acercarse a las metas propuestas siempre que pueda hacerse de forma segura (es decir, sin riesgo de hipoglucemia). A pesar de que los efectos del mejor control glucémico no han sido estudiados en nuestra población de pacientes diabéticos en diálisis

peritoneal, apelamos a lo reportado en otros estudios, que afirman que el mejor control glucémico disminuye la morbilidad y mortalidad intrahospitalarias.

Pocos estudios han logrado el control glucémico sugerido para pacientes diabéticos en diálisis peritoneal con los esquemas ya mencionados (hemoglobina glucosilada menor de 6.5-7%), y la media de hemoglobina glucosilada en las series más grandes se halla, en general, alrededor de 9.5%.<sup>48</sup>

Dos de los aspectos que pudieron haber influido de forma negativa en el control glucémico de los pacientes son la hiperazoemia y la peritonitis. La frecuencia y grado de la primera no difirió entre los dos grupos de estudio, por lo que no influyó de forma significativa en las diferencias de promedios de glucemia en este estudio; sin embargo, podría explicar las diferencias observadas con respecto a otros reportes. En cuanto al segundo factor, la peritonitis incrementa los requerimientos de insulina intraperitoneal.<sup>56</sup> La peritonitis en este estudio fue determinada solamente mediante parámetros clínicos, por lo cual pudieron haber sido pasados por alto pacientes con peritonitis asintomática, lo cual es altamente probable por la frecuencia con que varios de estos pacientes han sido dializados. En conjunto, ambos pueden explicar parcialmente las diferencias encontradas en el control glucémico respecto a otros estudios.

Se han descrito estrategias que mejoran el control glucémico: ajustar individualmente el tiempo de estancia en cavidad del líquido de diálisis con la finalidad de lograr la mejor ultrafiltración con la menor absorción de glucosa; ajustar la dosis de insulina según la glucosa sérica y no mediante el cálculo de

calorías combinadas (calorías de la dieta más calorías derivadas de la glucosa de las bolsas de diálisis); finalmente, el diseño de una dosis individualizada de insulina con base en el nivel pico de glucosa sérica en los estudios de equilibrio peritoneal.<sup>57</sup> En el Hospital General de México la estrategia más fácil y práctica para ajuste de dosis es la segunda opción.

A pesar de no estar estandarizada la mejor forma de medir el efecto del tratamiento con insulina sobre la concentración sérica de glucosa, se empleó el promedio de glucemias. El empleo de hemoglobina glucosilada no es útil, pues no mide las variaciones de la glucosa sérica en un lapso corto de tiempo.

Aunque si bien la experiencia en estudios previos indica que el ajuste de la dosis de insulina intraperitoneal depende de la dosis previamente empleada por el paciente por vía subcutánea, en este estudio la utilización de insulina en el hogar, previo a la diálisis, no influyó en la glucemia inicial previa a la diálisis peritoneal en el hospital, dado el pobre control glucémico en general de los pacientes incluidos, por lo cual no fue incluida en la fórmula de cálculo de dosis de insulina intraperitoneal. Igualmente, poco influyó en los promedios de glucemias capilares la presencia o ausencia de tratamiento hipoglucemiante en el hogar. Resalta la alta frecuencia de empleo de antidiabéticos orales (en particular, glibenclamida y metformina) en los pacientes estudiados, en quienes de forma teórica están contraindicados.

El ajuste de dosis de insulina fue particularmente complicado para los pacientes del subgrupo bajo tanto del grupo intraperitoneal como subcutáneo, pues presentaron tanto la mayor alza en el promedio de glucemias como la mayor frecuencia de episodios de hipoglucemia. Aunque si bien el ajuste de

dosis de insulina fue igualmente un reto en los pacientes del subgrupo alto, éstos presentaron, a diferencia de los primeros, un promedio de glucemias menor a sus glucemias iniciales previas a la diálisis y una menor frecuencia de hipoglucemias. Esto sugiere que la escala de ajuste de dosis de insulina debe ser diferente para los diferentes subgrupos, y es un aspecto del control glucémico de estos pacientes que deberá ser explorado en estudios subsecuentes. La estandarización puede no ser apropiada para la población heterogénea que fue atendida.

Una conclusión importante del estudio es la necesidad del monitoreo estrecho de los valores de glucemia capilar en los pacientes hospitalizados. Pese a que ninguno de los pacientes se hallaba en ayuno, existió una alta frecuencia de hipoglucemias asintomáticas que en varias ocasiones requirió la suspensión de la aplicación de insulina hasta la normalización de la glucemia capilar.

Una de las desventajas de este estudio es la falta de dietas individualizadas a las necesidades calóricas de cada paciente. Además, es una práctica común en el hospital no incluir en el conteo total de calorías las aportadas por la glucosa de la solución dializante. Ello pudo haber influido en el descontrol glucémico de varios de los pacientes.

La diferencia del efecto entre varias formulaciones de insulina es un aspecto que puede influir en el control glucémico y que no fue objeto de estudio en este protocolo. Se empleó insulina rápida por dos motivos principales: por su menor vida media (con la esperanza de disminuir los riesgos asociados a hipoglucemias sostenidas) y por su mayor accesibilidad en el hospital

(frecuentemente no se surten otros tipos de insulina). Varios de los pacientes estudiados utilizaban insulina intermedia en el hogar, la cual se suspendió al iniciar la diálisis peritoneal, intercambiándola por las dosis de insulina rápida. Queda abierto para futuros estudios evaluar el efecto del empleo combinado de insulina subcutánea e insulina intraperitoneal en el mismo paciente, así como el empleo de diversas preparaciones de insulina.

Otra desventaja de este estudio es la ausencia de pruebas de equilibrio peritoneal, los cuales no se efectúan de forma rutinaria en el hospital. Se desconoce si existieron diferencias entre los pacientes de cada grupo de comparación para esta variable. Está bien demostrado que los transportadores altos absorben más cantidad de glucosa que los transportadores bajos<sup>55</sup>. El diseño del estudio no permitió estudiar este aspecto y pudo haber influido en el descontrol glucémico de algunos de los pacientes de difícil control.

A pesar de reportarse en la literatura la aparente inocuidad del empleo de insulina intraperitoneal sobre las propiedades del transporte de solutos a través del peritoneo, desconocemos si esa misma observación aplica a los pacientes estudiados en este protocolo. El presente estudio no fue diseñado para evaluar los efectos a largo plazo de la aplicación repetitiva de dosis de insulina intraperitoneal.

Debe subrayarse que este estudio fue ideado para pacientes hospitalizados sometidos a diálisis peritoneal intermitente, y que de ninguna forma aplica a pacientes en otras modalidades de diálisis peritoneal, en quienes las dosis empleadas por vía intraperitoneal son menores a las empleadas en este



estudio, y que incluso, en algunas ocasiones, correspondió a una dosis menor a la empleada por vía subcutánea.

## CONCLUSIONES

La aplicación de insulina a través de la vía intraperitoneal comparada a la vía subcutánea en pacientes diabéticos sometidos a diálisis peritoneal intermitente en el medio intrahospitalario no se tradujo en un mejor control de la glucemia, y utilizó dosis significativamente mayores de insulina para lograr el mismo efecto. Desde el punto de vista económico (no evaluado en este trabajo), ello elevaría los costos de la atención. La frecuencia de episodios de hipoglucemias fue similar en ambos grupos, al igual que la frecuencia de peritonitis.

En general, de acuerdo con los resultados del presente estudio, el empleo de insulina intraperitoneal puede resultar útil para los pacientes diabéticos sometidos a diálisis peritoneal intermitente en el hospital cuando la glucemia inicial previa a la diálisis es menor de 150 mg/dl, cuando se desea mantener un promedio de glucemias menor de 180 mg/dl en pacientes con bajo riesgo de cursar con hipoglucemias, y si la minimización de punciones es importante para el tratamiento del paciente, aceptando utilizar una cantidad de insulina 5-6 veces mayor. Con este abordaje, de forma teórica se esperaría que 36% de pacientes con glucemias iniciales iguales o menores de 150 mg/dl logren mantener un promedio de glucemias capilares al azar por debajo de 180 mg/dl, con una probabilidad del 40% de desarrollar al menos un episodio de hipoglucemia menor de 100 mg/dl.

## **PERSPECTIVAS Y RECOMENDACIONES**

Hacen falta estudios que de forma intencionada busquen las mejores estrategias para el control glucémico de pacientes diabéticos en tratamiento sustitutivo de la función renal, así como los efectos que a largo plazo tienen en la modificación de la morbilidad y la mortalidad, pues gran parte de las conclusiones son inferidas de estudios en pacientes diabéticos sin insuficiencia renal crónica.

## GLOSARIO

**Balance hídrico:** total de líquido retenido o drenado del paciente al término de la diálisis peritoneal, medido en litros (signo negativo indica cantidad de líquido drenado, es decir, balance negativo).

**Clasificación socioeconómica:** capacidad adquisitiva del paciente. Para fines estadísticos, dividido en solvencia (ingresos mensuales mayores a egresos mensuales), equilibrio (ingresos mensuales similares a egresos mensuales), déficit (egresos mensuales mayores a ingresos mensuales) e indigencia (sin ingresos).

**Comorbilidades:** presencia de enfermedades agudas o crónicas diferentes a la diabetes mellitus e insuficiencia renal crónica.

**Concentración de bolsas de diálisis:** 1.5% o 4.25% (esta última preparada en el hospital).

**Diferencia de glucemias:** diferencia entre la glucemia inicial y el promedio de glucemias, expresada como valor absoluto en mg/dl.

**Edad:** años cumplidos al momento del estudio, expresados en números enteros.

**Episodios de hipoglucemia:** eventos sintomáticos o asintomáticos de disminución de la glucemia capilar. Se aceptaron para fines de este estudio 2 puntos de corte: glucemia capilar menor de 70 mg/dl (punto de corte aceptado internacionalmente para pacientes diabéticos) y glucemia capilar menor de 100 mg/dl (punto de corte para la decisión de suspender la aplicación de insulina intraperitoneal).

**Escolaridad:** máximo grado de estudios del paciente. Para fines estadísticos se dividió en analfabetismo, primaria, o secundaria y mayor.

**Eventualidades:** eventos adversos a la salud durante el tiempo de estudio, relacionados o no con la intervención experimental.

**Glucemia final:** concentración capilar de glucosa al término de la diálisis peritoneal, expresada en mg/dl.

**Glucemia inicial:** concentración capilar de glucosa previa al inicio de la diálisis, expresada en mg/dl.

**Glucemia mayor:** concentración máxima de glucemia capilar durante el estudio, exceptuando la glucemia inicial, expresada en mg/dl.

**Glucemia menor:** concentración mínima de glucemia capilar durante el estudio, exceptuando la glucemia inicial, expresada en mg/dl.

**Grupo intraperitoneal (grupo experimental):** conjunto de pacientes que fueron sometidos a la intervención terapéutica experimental, consistente en la aplicación de las dosis de insulina en las bolsas de diálisis.

**Grupo subcutáneo (grupo control):** conjunto de pacientes sometidos a la intervención control, consistente en la aplicación de las dosis de insulina por vía subcutánea.

**Insulina por bolsa:** total de unidades de insulina rápida utilizada en promedio por cada bolsa de diálisis peritoneal en el grupo intraperitoneal. Fórmula empleada para su cálculo: total de insulina / número de bolsas utilizadas.

**Ocupación:** para fines estadísticos, actualmente empleado o desempleado.

**Periférico:** paciente internado en un pabellón diferente de los mencionados previamente, pero tratado por médicos de los pabellones de Medicina Interna o Nefrología.

**Peritonitis:** cuadro clínico compatible (dolor abdominal o irritación peritoneal sin otra explicación evidente, y/o fiebre sin otro foco infeccioso evidente, y/o salida de líquido de diálisis turbio). La definición no incluyó estudio del líquido de diálisis.

**Peso inicial:** peso al momento del estudio, previo a la diálisis, expresado en kilogramos.

**Promedio de glucemias al azar:** promedio de glucemias capilares que fueron tomadas al azar (entre comidas) durante el estudio, exceptuando la glucemia inicial previa a la diálisis, expresado en mg/dl.

**Razón de reducción de urea:** medida indirecta de eliminación de azoados, que traduce la proporción de la concentración sérica de urea inicial eliminada por la diálisis peritoneal, cuya fórmula es:  $(\text{urea inicial} - \text{urea al recambio 20}) / \text{urea inicial} \times 100$ , expresada en porcentaje.

**Recolocación (de catéter):** reinserción de un nuevo catéter rígido o Tenckhoff al existir desperfectos de entrada o salida del líquido de diálisis.

**Sexo:** masculino o femenino.

**Subgrupo alto:** subgrupo de pacientes de los grupos intraperitoneal y subcutáneo cuya glucemia inicial fue igual o mayor de 251 mg/dl.

**Subgrupo bajo:** subgrupo de pacientes de los grupos intraperitoneal y subcutáneo cuya glucemia inicial fue igual o menor de 150 mg/dl.

**Subgrupo intermedio:** subgrupo de pacientes de los grupos intraperitoneal y subcutáneo cuya glucemia inicial se halló entre 151 y 250 mg/dl.

**Talla:** talla al momento del estudio, expresado en metros.

**Tiempo de evolución de diabetes:** tiempo transcurrido entre el año de diagnóstico de la diabetes y el momento del estudio, medido en años y dicotomizado para efectos de análisis estadístico en: mayor o menor de 10 años.

**Tiempo de evolución de diálisis peritoneal:** tiempo transcurrido entre el año de inicio del tratamiento con diálisis peritoneal y el momento del estudio, medido en meses.

**Tiempo de evolución de insuficiencia renal crónica:** tiempo transcurrido entre el año de diagnóstico de insuficiencia renal crónica y el momento del estudio, medido en meses.

**Tipo de catéter:** catéter rígido o catéter Tenckhoff.

**Tipo de diabetes:** de acuerdo a la clasificación actualmente aceptada, tipos 1, 2, 3 o 4.

**Total de insulina:** total de unidades de insulina rápida utilizada por cada paciente en su sesión de diálisis.

**Tratamiento previo:** tratamiento con insulina o hipoglucemiantes orales previo a la inclusión en el estudio.

**Unidad de atención médica:** pabellón en el cual fue internado el paciente para su tratamiento. Los pabellones de Medicina Interna son el 108, 110 y 308. El pabellón de Nefrología es el 105-B.

**Urea inicial:** concentración sérica de urea previa al inicio de la diálisis, expresada en mg/dl.



## REFERENCIAS

1. US Renal Data System, USRDS 2003 Annual Data Report. Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States, National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases, Bethesda MD, 2003.
2. Encuesta Nacional de Salud 2000. 2000; [140 páginas]. Disponible en: URL: [http://www.insp.mx/ensa/ensa\\_tomo2.pdf](http://www.insp.mx/ensa/ensa_tomo2.pdf). Consultado octubre 26, 2009.
3. Federación Mexicana de Diabetes. 2010; [5 pantallas]. Disponible en: URL: <http://www.fmdiabetes.org>. Consultado septiembre 10, 2010.
4. Defunciones generales por principales causas de mortalidad, 2007. INEGI.
5. Estadística de egresos hospitalarios del sector público del Sistema Nacional de Salud, 2003. Salud Publica Mex 2004; 46 (5): 464-87.
6. Hernández G. Algunas reflexiones sobre la insuficiencia renal crónica terminal en México. Gac Med Mex 1995; 131: 459-63.
7. Scientific American of Medicine. Nefrología. México: Editora Científica Médica Latinoamericana; 1994.
8. De Icaza E, Arredondo A, Calderón C, Hernández G. Changes in the quality of life of patients with end-stage renal disease treated with high-efficiency bicarbonate hemodialysis in Mexico. Ren Fail 1997; 19: 99-110.
9. Cueto-Manzano AM, Rojas-Campos E. Status of renal replacement therapy and peritoneal dialysis in Mexico. Perit Dial Int 2007; 27: 142-48.

10. Anuarios estadísticos del Departamento de Planeación y Estadística del Hospital General de México. 2010; [2 pantallas]. Disponible en: URL: [http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx/interior/planeacion/anuario\\_09.html](http://www.hospitalgeneral.salud.gob.mx/interior/planeacion/anuario_09.html). Consultado septiembre 6, 2010.
11. Nishimura R, Dorman JS, Bosnyak Z, Tajima N. Incidence of ESRD and survival after renal replacement therapy in patients with type 1 diabetes: A report from the Allegheny county registry. *Am J Kidney Dis* 2003; 42: 117.
12. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-53.
13. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) Study Group. *N Engl J Med* 2008; 358 (24): 2545-59.
14. Zimmerman S. The diabetic ESRD patient: Specific needs. *Perit Dial Int* 1997; 17 (3): S9-11.
15. Lubowsky ND, Siegel R, Anastassios GP. Management of glycemia in patients with diabetes mellitus and CKD. *Am J Kidney Dis* 2007; 50 (5): 865-79.
16. Comprehensive foot examination and risk assessment. Task Force Report. *Diabetes Care* 2008; 31 (8): 1679-85.
17. Miller RG, Ashar BH, Sisson SD. The Johns Hopkins Internal Medicine Board Review 2008-2009. 2<sup>nd</sup> edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2008.

18. Pomposelli JJ, Baxter JK, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN* 1998; 22: 77-81.
19. McDermott MT. *Endocrine Secrets*. 5<sup>th</sup> edition. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2005.
20. Capes S, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk for death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
21. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471-78.
22. Kovesdy CP, Sharma K, Kalantar-Zadeh K. Glycemic control in diabetic CKD patients: Where do we stand? *Am J Kidney Dis* 2008; 52 (4): 766-77.
23. Oomichi T, Emoto M, Tabata T, Morioka T, Tsujimoto Y, Tahara H, et al. Impact of glycemic control on survival of diabetic patients on chronic regular hemodialysis: A 7-year observational study. *Diabetes Care* 2006; 29: 1496-1500.
24. Morioka T, Emoto M, Tabata T, Shoji T, Tahara H, Kishimoto H, et al. Glycemic control is a predictor of survival for diabetic patients on hemodialysis. *Diabetes Care* 2001; 24: 909-13.
25. Williams ME, Lacson E Jr, Teng M, Ofsthun N, Lazarus JM. Hemodialyzed type I and type II diabetic patients in the US: Characteristics, glycemic control, and survival. *Kidney Int* 2006; 70: 1503-9.

26. Kalantar-Zadeh K, Kopple JD, Regidor DL, Jing J, Shinaberger CS, Aronovitz J, et al. A1C and survival in maintenance hemodialysis patients. *Diabetes Care* 2007; 30: 1049-55.
27. McMurray SD, Johnson G, Davis S, McDougall K. Diabetes education and care management significantly improve patient outcomes in the dialysis unit. *Am J Kidney Dis* 2002; 40: 566-75.
28. Nevalainen PI, Lahtela JT, Mustonen J, Pasternack A. Subcutaneous and intraperitoneal insulin therapy in diabetic patients on CAPD. *Perit Dial Int* 1996; 16 (Suppl. 1): S288-91.
29. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *N Engl J Med* 1988; 18: 1315-21.
30. Cortés P, Mogensen CE. *Contemporary Diabetes: The Diabetic Kidney*. Totowa, New Jersey: Humana Press Inc; 2006.
31. Lee HB, Chung SH, Chu WS, Kim JK, Ha H. Peritoneal dialysis in diabetic patients. *Am J Kidney Dis* 2001; 38 (Suppl. 1): S200-3.
32. Passadakis P, Thodis E, Vargemezis V, Oreopoulos DG. Nutrition in diabetic patients undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 1999; 19 (2): S248-54.
33. Mak RH. Impact of end-stage renal disease and dialysis on glycemic control. *Seminars in Dialysis* 2000; 13: 4-8.
34. McCulloch DK. Estimation of blood glucose control in diabetes mellitus. Up to Date Online version 18.1, 2010.

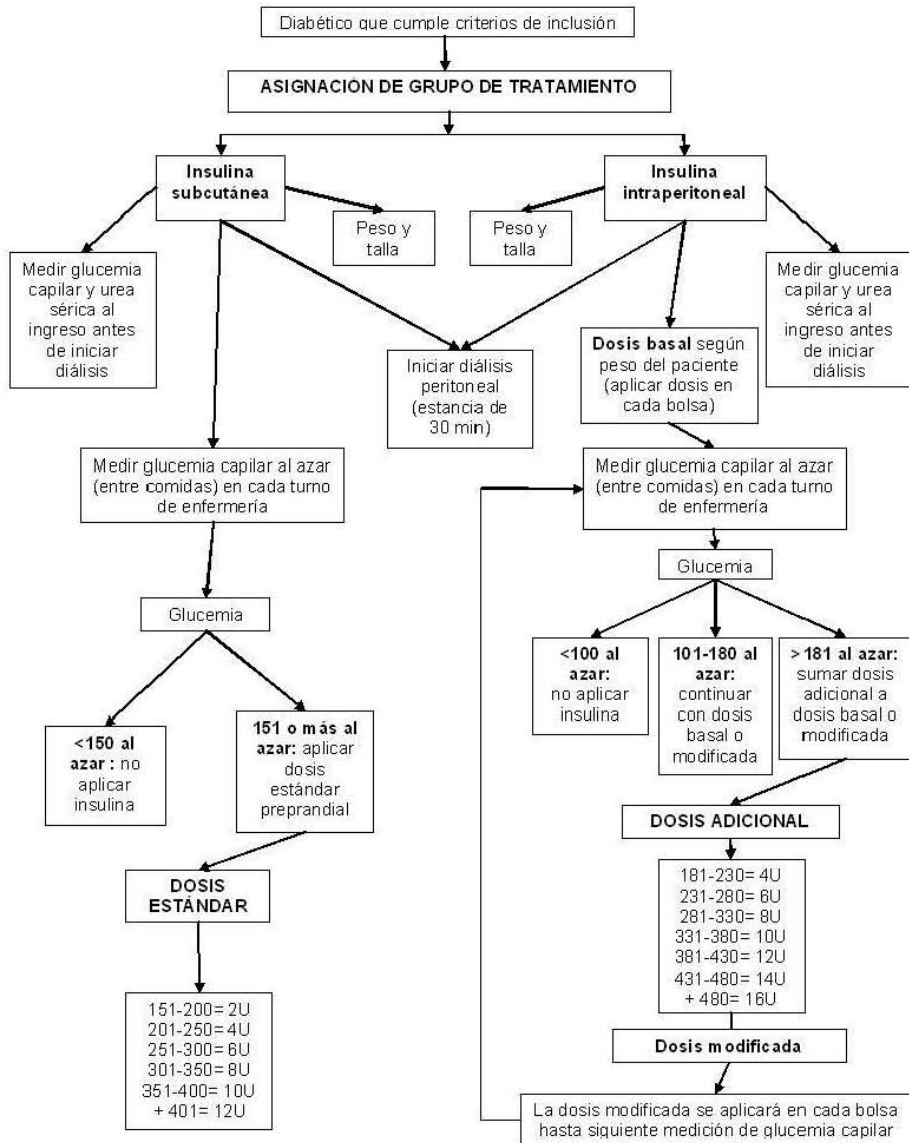
35. Quellhorst E. Insulin therapy during peritoneal dialysis: Pros and cons of various forms of administration. *J Am Soc Nephrol* 2002; 13 (Suppl. 1): S92-6.
36. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2010: Position statement. *Diabetes Care* 2010; 33 (Suppl. 1): S11-61.
37. Donner TW, Flammer KM. Diabetes management in the hospital. *Med Clin North Am* 2008; 92: 407-25.
38. Queale WS, Seidler AJ, Brancati FL. Glycemic control and sliding scale insulin use in medical inpatients with diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1997; 157: 545-52.
39. Baldwin D, Villanueva G, McNutt R, Bhatnagar S. Eliminating inpatient sliding scale insulin. *Diabetes Care* 2005; 28: 1008-11.
40. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94 (3): 709-28.
41. Crossley K, Kjellstrand CM. Intraperitoneal insulin for control of blood sugar in diabetic patients during peritoneal dialysis. *BMJ* 1971; 1: 269-70.
42. Gokal R, Khanna R, Krediet RT, Nolph KD. *Textbook of peritoneal dialysis*. 2<sup>nd</sup> ed. London: Kluwer Academic Publishers; 2000.
43. Nevalainen P, Lahtela JT, Mustonen J, Pasternack A. The influence of peritoneal dialysis and the use of subcutaneous and intraperitoneal insulin on glucose metabolism and serum lipids in type 1 diabetic patients. *Nephrol Dial Transplant* 1997; 12: 145-50.

44. Farina J. Peritoneal dialysis and intraperitoneal insulin: How much? *Nephrology Nursing Journal* 2004; 31 (2): 225-26.
45. Khanna R, Oreopoulos DG. Peritoneal dialysis in diabetic end-stage renal disease. *J Diabetes Complications* 1989; 1: 12-17.
46. Khanna R, Nolph KD, Prowant B. *Advanced peritoneal dialysis. Volume 7.* Toronto: University of Toronto Press; 1991.
47. Fine A, Parry D, Ariano R, Dent W. Marked variation in peritoneal insulin absorption in peritoneal dialysis. *Perit Dial Int* 2000; 20 (6): 652-5.
48. Beardsworth RA, Terry E, Karim R. Intraperitoneal insulin: a protocol for administration during CAPD and review of published protocols. *Perit Dial Int* 1988; 8: 145-51.
49. Daugirdas JT, Blake PG, Ing TS. *Handbook of Dialysis. 3<sup>rd</sup> edition.* Philadelphia: Lippincott, Williams and Wilkins; 2001.
50. Wideröe T, Smeby LC, Berg KJ, Jörstad S, Svartås T. Intraperitoneal (<sup>125</sup>I) insulin absorption during intermittent and continuous peritoneal dialysis. *Kidney Int* 1983; 23 (1): 22-8.
51. Balducci A, Slama G, Rottembourg J, Baumelou A, Delage A. Intraperitoneal insulin in uraemic diabetics undergoing continuous ambulatory peritoneal dialysis. *BMJ* 1981; 283: 1021-23.
52. Díaz-Buxo JA. Peritoneal dialysis prescriptions for diabetic patients. *Adv Perit Dial* 1999; 15: 91-5.
53. Medical statistics online help: sample size & power for clinical trials; [7 páginas]. Disponible en: URL:

<http://www.oxfordradcliffe.nhs.uk/research/projects/documents/medical-statistics-online-help.pdf>. Consultado octubre 14, 2009.

54. Schade DS, Eaton RP, Davies T, Akiya F, Phinney E, Kubica R, et al. The kinetics of peritoneal insulin absorption. *Metabolism* 1981; 30: 149.
55. Berns J. Management of hyperglycemia in diabetics with end-stage renal disease. Up to Date Online version 18.1, 2010.
56. Amair P, Khanna R, Leibel B, Pierratos A, Vas S, Meema E, et al. Continuous ambulatory peritoneal dialysis in diabetics with end-stage renal disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 265.
57. Thorp ML, Wilks TS. Three diabetic peritoneal dialysis patients receiving intraperitoneal insulin with dosage adjustment based on capillary glucose levels during peritoneal equilibrium tests. *Am J Kidney Dis* 2004; 43: 927-9.

**ANEXO 1.** Algoritmo para la aplicación de insulina.





**ANEXO 2.** Análisis de variables sociodemográficas y biológicas no paramétricas en ambos grupos de estudio.

VARIABLE	GRUPO INTRAPERITONEAL Número (%)	GRUPO SUBCUTÁNEO Número (%)
Número de pacientes	42 (100.0)	36 (100.0)
Unidad de atención médica:		
308	18 (42.9)	11 (30.5)
110	19 (45.2)	10 (27.8)
105	2 (4.8)	1 (2.7)
108	0	14 (39.0)*
Periférico	3 (7.1)	0
Sexo:		
Masculino	24 (57.0)	16 (44.4)
Femenino	18 (43.0)	20 (55.6)
Escolaridad:		
Analfabeta	5 (11.9)	13 (36.1)
Primaria	27 (64.3)	15 (41.7)
Secundaria o mayor	10 (23.8)	8 (22.2)
Ocupación:		
Activo	21 (50.0)	18 (50.0)
Desempleado	21 (50.0)	18 (50.0)
Clasificación económica:		
Solvencia	0	1 (2.7)
Equilibrio	8 (19.0)	6 (16.7)
Déficit	34 (81.0)	28 (77.8)
Indigencia	0	1 (2.7)
Tipo de diabetes:		
Tipo 1	1 (2.4)	1 (2.8)
Tipo 2	41 (97.6)	35 (97.2)
Otro (Mody 3)	0	1 (2.8)
Tiempo de evolución de diabetes:		
< 10 años	3 (7.1)	4 (11.1)
> 10 años	39 (92.9)	32 (88.9)
Tratamiento previo:		
Ninguno	22 (52.4)	16 (44.5)
Hipoglucemiantes orales	11 (26.2)	7 (19.4)
Insulina	9 (21.4)	13 (36.1)
Comorbilidades:		
Hipertensión arterial sistémica	40 (95.2)	35 (97.2)
Cardiopatía isquémica	2 (4.8)	1 (2.7)
Hipotiroidismo	1 (2.4)	1 (2.7)
Tipo de catéter:		
Rígido	34 (81.0)	27 (75.0)
Tenckhoff	8 (19.0)	9 (25.0)
Concentración de bolsas de diálisis:		
1.5%	41 (97.6)	34 (94.4)
1.5%/4.25%, alternadas	1 (2.4)	2 (5.6)

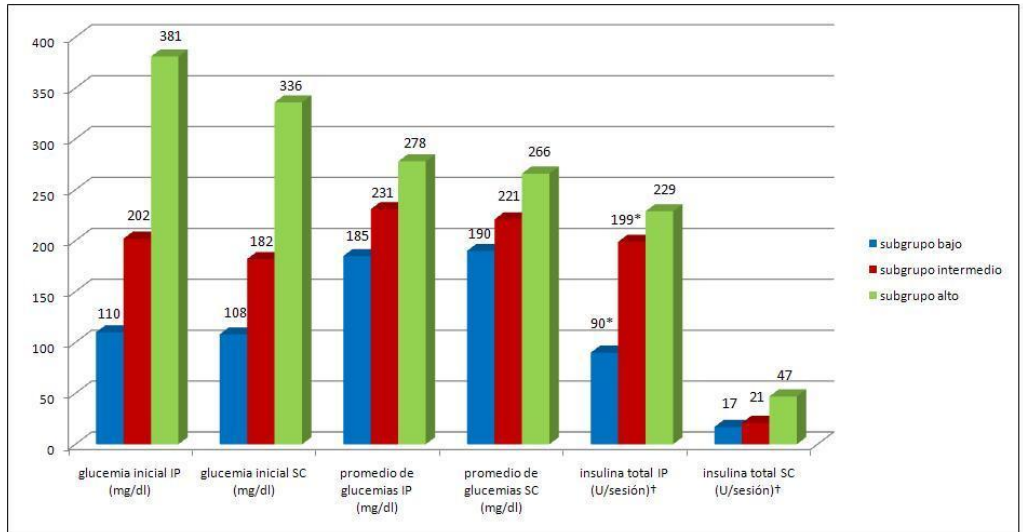
\*Diferencia estadística significativa,  $p < 0.05$  (en el pabellón 108 solamente se estudiaron controles)

**ANEXO 3.** Análisis de variables biológicas paramétricas en ambos grupos de estudio.

<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO INTRAPERITONEAL Media ± desviación estándar (rango)</b>	<b>GRUPO SUBCUTÁNEO Media ± desviación estándar (rango)</b>
Edad (años)	57.8 ± 9.7 (29-76)	57.5 ± 10.2 (30-75)
Tiempo de evolución de IRC (meses)	8.5 ± 11.6 (0-60)	16.5 ± 29.3 (0-168)
Tiempo de evolución de diálisis peritoneal (meses)	4.3 ± 5.6 (0-24)	3.6 ± 4.1 (0-18)
Peso inicial (kg)	60.3 ± 11.0 (40-102)	64.6 ± 10.1 (48-102)
Talla (m)	1.57 ± 0.07 (1.39-1.72)	1.57 ± 0.05 (1.47-1.75)
ÍMC	23.8 ± 4.3 (15.6-37.3)	26.1 ± 3.4 (18.7-33.3)
Urea inicial (mg/dl)	282.3 ± 75.3 (137-447.3)	250.4 ± 89.3 (79.2-417)
Razón de reducción de urea (%)	44.4 ± 9.4 (13.1-61.4)	44.6 ± 11.1 (28.2-69.6)
Glucemia inicial (mg/dl)	164.4 ± 94.2 (73-557)	158.4 ± 76.4 (50-369)
Promedio de glucemias (mg/dl)	208.8 ± 76.5 (111.8-465.5)	209.4 ± 59.0 (117.6-362)
Diferencia de glucemias (mg/dl)	44.3 ± 85.4 (-276 a 219)	51.0 ± 73.9 (-162 a 268)
Glucemia final (mg/dl)	200.8 ± 85.9 (81-470)	197.0 ± 72.4 (81-378)
Glucemia menor (mg/dl)	134.0 ± 71.9 (15-408)	123.1 ± 48.8 (35-295)
Glucemia mayor (mg/dl)	273.4 ± 94.1 (157-500)	305.3 ± 89.4 (139-500)
Balance hídrico (l)	-4.7 ± 2.8 (0.7 a -15.6)	- 5.6 ± 3.5 (-1.4 a -15.7)
Total de insulina (U por paciente por sesión)*	137.4 ± 105.7 (12-484)	21.6 ± 20.6 (0-97)
Promedio de glucemias (según tratamiento previo, mg/dl):		
Sin tratamiento	209.7 ± 92.3	207.8 ± 67.2
Insulina	217.9 ± 57.2	215.6 ± 54.3
Hipoglucemiantes	199.3 ± 57.4	200.1 ± 56.3
Promedio de glucemias (según sexo, mg/dl):		
Masculino	207.0 ± 86.0	211.3 ± 61.8
Femenino	211.1 ± 64.0	207.8 ± 58.2
Eventualidades (número de episodios, %):		
Recolocación	1 (2.4)	2 (5.6)
Peritonitis	1 (2.4)	3 (8.3)
Fallecimientos	0	1 (2.7)

\*Diferencia estadística significativa, p< 0.05

**ANEXO 4.** Gráfica que muestra la relación entre glucemia inicial, promedio de glucemias y dosis de insulina entre los diferentes subgrupos de tratamiento.



IP: grupo intraperitoneal  
 SC: grupo subcutáneo

\* $p < 0.05$  para la comparación de dosis de insulina entre subgrupos bajo e intermedio del grupo intraperitoneal

† $p < 0.05$  para la comparación de dosis de insulina entre los grupos intraperitoneal y subcutáneo

**ANEXO 5.** Episodios de hipoglucemia por grupos y subgrupos, así como su relación con el tratamiento previo a la iniciación de la sesión de diálisis.\*

<b>VARIABLE</b>	<b>GRUPO INTRAPERITONEAL Número (%)</b>	<b>GRUPO SUBCUTÁNEO Número (%)</b>
Episodios de hipoglucemia: 71-100 mg/dl	10 (23.8)	14 (38.8)
< 70 mg/dl	5 (11.9)	2 (5.5)
Total de insulina (U) en pacientes con hipoglucemias (media ± DE)	137.4 ± 120.7	21.3 ± 22.0
Episodios de hipoglucemia (<100 mg/dl):		
Subgrupo bajo	10 (66.6)	10 (62.5)
Subgrupo intermedio	3 (20.0)	5 (31.2)
Subgrupo alto	2 (13.4)	1 (6.3)
Tratamiento previo:		
Subgrupo bajo:		
Sin tratamiento	13 (52.0)	8 (40.0)
Insulina	4 (16.0)	6 (30.0)
Hipoglucemiantes	8 (32.0)	6 (30.0)
Subgrupo intermedio:		
Sin tratamiento	7 (53.8)	6 (50.0)
Insulina	5 (38.5)	6 (50.0)
Hipoglucemiantes	1 (7.7)	0
Subgrupo alto:		
Sin tratamiento	2 (50.0)	1 (25.0)
Insulina	0	2 (50.0)
Hipoglucemiantes	2 (50.0)	1 (50.0)

DE: desviación estándar

\*Sin diferencia estadística significativa

**ANEXO 6. Metas del tratamiento.\***

<b>VARIABLES</b>	<b>GRUPO INTRAPERITONEAL Número (%)</b>	<b>GRUPO SUBCUTÁNEO Número (%)</b>
Pacientes con promedio de glucemias $\leq$ 180 mg/dl:	21 (50.0)	15 (41.6)
Subgrupo bajo	15 (36.0)	11 (30.6)
Subgrupo intermedio	4 (9.4)	4 (11.0)
Subgrupo alto	2 (4.6)	0 (0)
Pacientes con promedio de glucemias < 140 mg/dl	3 (7.1)	3 (8.3)

\*Sin diferencia estadística significativa