

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

TESIS TITULADA

**CONTROL GLUCÉMICO CON ESQUEMA DE INSULINA BASAL-BOLOS VS
INSULINA BASAL Y LINAGLIPTINA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS NO
CRÍTICOS CON DIABETES MELLITUS 2 DESCONTROLADA**

**TESIS
PARA OTORGAR EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA**

**PRESENTA
CARMEN CASTILLO GALINDO**

**TUTOR
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ**



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

- SUBDIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN
DRA. AURA A. ERAZO VALLE SOLIS

- ENCARGADA DEL SERVICIO Y PROFESORA TITULAR DEL CURSO DE
ENDOCRINOLOGÍA
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

- ASESORA DE TESIS
DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ

CONTROL GLUCÉMICO CON ESQUEMA DE INSULINA BASAL-BOLOS VS INSULINA BASAL Y LINAGLIPTINA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS NO CRÍTICOS CON DIABETES MELLITUS 2 DESCONTROLADA

Ensayo clínico piloto, controlado, aleatorizado.

RESUMEN

Objetivo: comparar la efectividad en el control glucémico en pacientes hospitalizados con diabetes mellitus descontrolados, no críticos, de un esquema de insulina basal más linagliptina con un esquema de insulina basal más bolos.

Métodos: en este estudio piloto, controlado y aleatorizado, se incluyeron pacientes (n=24) con diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2 tratados con hipoglucemiantes orales o insulina, que estuvieron hospitalizados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de marzo a julio del año 2017 a cargo de servicios clínicos y quirúrgicos y que requirieron valoración por el servicio de endocrinología por descontrol glucémico. Se aleatorizaron (1:1) para recibir un esquema de insulina basal (glargina) más linagliptina o insulina basal más bolos preprandiales (glargina más lispro), además de correcciones con insulina lispro si presentaban cifras de glucosa mayores a 180 mg/dl.

Resultados: ambos grupos presentaron una disminución en las cifras de glucosa capilar durante los días que se encontraron hospitalizados. La diferencia de medianas de glucosa entre ambos grupos fue muy similar, discretamente más baja en el grupo basal-linagliptina 147 ± 24.7 vs 154 ± 30.6 en el grupo basal-bolos, aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0.58$). Se notó una mejoría similar en los promedios de glucosa después del primer día de haber iniciado el tratamiento en cualquiera de los dos grupos, 176 ± 36.4 en el grupo basal-bolos y 165 ± 32.7 en el grupo basal-linagliptina con una reducción de 77 mg/dl y 96 mg/dl respectivamente con respecto al promedio de glucosa al ingreso ($p=0.44$). La dosis total diaria de insulina fue mayor en el grupo basal-bolos y las unidades de insulina por kilogramo de peso fueron menos en el grupo basal-linagliptina que en el basal-bolos ($p=0.001$). Los pacientes en el grupo basal-linagliptina requirieron menos dosis suplementarias de insulina lispro para correcciones que el grupo basal-bolos ($p=0.29$).

Conclusiones: el uso de linagliptina sumado a un esquema de insulina basal en pacientes hospitalizados no críticos con DM2 descontrolada es de utilidad para el control glucémico. Además, mostró eficacia similar al tratamiento estándar con un esquema basal más bolos preprandiales. También, disminuyó la dosis total diaria de insulina requerida y, posiblemente, disminuye los episodios de hipoglucemia. Por todo lo anterior, podría ser una nueva opción terapéutica para el manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia hospitalaria se define como cualquier determinación de glucosa mayor a 140 mg/dl. Ocurre tanto en pacientes con historia previa de diabetes mellitus (DM), como en aquellos que no han sido diagnosticados y en pacientes con hiperglucemia inducida por estrés, que resuelve después de la enfermedad aguda. (1)

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados con o sin diagnóstico preexistente de DM es un problema común, la prevalencia exacta se desconoce pero se ha reportado en un 32-38% de los pacientes en salas generales de medicina interna y cirugía general y hasta en un 60-80% en pacientes en cuidados intensivos y post operados de cirugía cardíaca (1,2). En México, ésta prevalencia también se desconoce, sin embargo, un estudio reciente realizado en más de 20,000 derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) a nivel nacional, mostró una prevalencia de diabetes de 12.7% en hombres y 12.9% en mujeres. (4)

La hiperglucemia durante la hospitalización es considerada como marcador de mal pronóstico debido a que se asocia con mayor riesgo de complicaciones, estancia hospitalaria más prolongada, elevada tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos. También con mayor frecuencia de infecciones, trastornos de la cicatrización, discapacidad y muerte, lo cual se relaciona con la severidad de la hiperglucemia. También se ha demostrado que existe un peor pronóstico en pacientes sin historia previa de DM, ya sea por nuevo diagnóstico o por hiperglucemia inducida por estrés. (2) En pacientes a cargo de cirugía general, el riesgo relativo de desarrollar infecciones post quirúrgicas (sepsis, neumonía e infección de heridas) aumenta 5.7 veces cuando la glucosa se encuentra >220 mg/dL en cualquier día después del día 1 post operatorio. (3) Además, se estima que cada elevación de 18 mg/dL de glucosa en ayuno, se asocia con un aumento del 33% en la mortalidad. Se han sugerido varios mecanismos fisiopatológicos a los cuales se les atribuye los efectos deletéreos antes mencionados de la hiperglucemia en el contexto de enfermedad aguda. La hiperglucemia se ha asociado con aumento de la respuesta proinflamatoria con elevación de citosinas como interleucina (IL)-6 e IL-1, así como factor de necrosis tumoral alfa; una función alterada del sistema inmune, disfunción en la quimiotaxis de neutrófilos con la consecuente alteración en la fagocitosis, disfunción endotelial, estado protrombótico, daño neuronal asociado con la isquemia cerebral y con aumento del estrés oxidativo. (5,6) Asimismo, el estrés aumenta la producción de citocinas y hormonas contrarreguladoras de insulina (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento) que alteran el metabolismo de los carbohidratos. Otros factores que influyen en el descontrol glucémico durante la hospitalización son la administración exógena y a dosis altas de glucocorticoides, la nutrición enteral o parenteral, entre otros.

Las guías de práctica clínica tanto de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) como de la Sociedad de Endocrinología, sugieren el tratamiento con insulina, ya sea intravenoso o subcutáneo, como el tratamiento de elección para la hiperglucemia en el contexto del paciente hospitalizado crítico o no crítico, así como incluir un plan de alimentación como parte del tratamiento. (1,8) Asimismo, sugieren discontinuar el uso de hipoglucemiantes orales durante la hospitalización, esto se debe principalmente a que no existe evidencia suficiente que avale su uso, así como a las contraindicaciones asociadas a diversos fármacos, como lo son la sepsis, fracaso renal, incapacidad para tolerar la vía oral, falla cardíaca descompensada, hipoperfusión, alteraciones pancreáticas, uso de medios de contrastes, entre otros. La administración de insulina puede prevenir varios de los efectos adversos asociados con la hiperglucemia, como suprimir la generación de

especies reactivas de oxígeno, inducir vasodilatación, inhibir la lipólisis, reducir los ácidos grasos libres e inhibir la agregación plaquetaria, (9) de ahí que sea la base del tratamiento en los pacientes hospitalizados.

Pese a los efectos benéficos del tratamiento con un esquema de insulina basal + bolos en el paciente hospitalizado no crítico, la hipoglucemia se ha descrito como el principal efecto adverso de dicho tratamiento. Se ha reportado en un 12% a 32% de pacientes con DM hospitalizados en salas generales de medicina interna y cirugía general tratados con un esquema de insulina basal bolos. (1) Un metaanálisis reciente sobre la eficacia del tratamiento con esquemas de insulina basal-bolos en el tratamiento de pacientes hospitalizados no críticos con DM2, en el cual se incluyeron cinco estudios controlados, aleatorizados y siete estudios observacionales, concluyó que dicho tratamiento se asocia a un aumento en el riesgo de desarrollar hipoglucemia leve, sin presentarse una diferencia estadísticamente significativa en el riesgo de hipoglucemia severa y tampoco diferencia en los días de estancia hospitalaria cuando se comparó el esquema basal bolos con un esquema de corrección con insulina rápida. (11)

Debido al riesgo de hipoglucemia y a las múltiples inyecciones al día reportados con un esquema de insulina basal más bolos preprandiales, se han propuesto otros esquemas de tratamiento que disminuyan el riesgo de hipoglucemia así como la reducción en la dosis total diaria de insulina, pero que al mismo tiempo mantenga un adecuado control glucémico en el contexto del paciente hospitalizado. Los inhibidores de la dipeptidil peptidasa-4 (DPP4) son fármacos que mejoran el control glucémico promoviendo la secreción prandial de insulina e inhibiendo la secreción de glucagón y por lo tanto, disminuyendo la glucosa post prandial. Tienen un riesgo bajo de hipoglucemia y adecuada tolerabilidad, con lo cual podría considerarse su uso en el tratamiento del paciente hospitalizado. (12,13)

Umpierrez y colaboradores, publicaron un estudio piloto aleatorizado en el 2013 para valorar la seguridad y eficacia de sitagliptina en pacientes no críticos, hospitalizados en salas generales de medicina interna y cirugía general. Dividieron a los pacientes en tres grupos: sitagliptina 100 mg (n=27), sitagliptina + glargina (n=29), ó esquema basal bolos (n=26), en los resultados se evidenció que los pacientes tratados con sitagliptina requirieron menos dosis de insulina y presentaron menos variabilidad glucémica. (12) El mismo grupo de Umpierrez, recientemente publicó un ensayo multicéntrico, aleatorizado, de no inferioridad (Sita-Hospital) en el cual se aleatorizaron pacientes (1:1) para recibir sitagliptina más insulina glargina una vez al día (grupo sitagliptina-basal) o esquema convencional con insulina glargina una vez al día y análogos de insulina de acción rápida pre prandiales (grupo basal-bolos) durante su estancia hospitalaria. El ensayo cumplió con los desenlaces primarios de no inferioridad y se concluyó que el tratamiento con sitagliptina más insulina basal es tan eficaz y efectivo como el tratamiento convencional con esquema basal-bolos. (13)

Pregunta de Investigación

Ante la diversidad de esquemas terapéuticos para el control glucémico en el paciente hospitalizado, se plantea el siguiente problema:

¿El uso de linagliptina más insulina basal como tratamiento en pacientes hospitalizados con DM2 descontrolada, es tan eficaz en el control glucémico al compararse con el esquema insulina basal-bolos?

Hipótesis

El esquema de linagliptina más insulina basal en pacientes hospitalizados no críticos, será igual de eficaz en el control glucémico que el tratamiento convencional con un esquema de insulina basal-bolos, además presentarán menos episodios de hipoglucemia durante su tratamiento.

MÉTODOS

Diseño del estudio y participantes

Se realizó un estudio piloto, prolectivo, controlado y aleatorizado en el cual se incluyeron 24 pacientes con diagnóstico previo de diabetes mellitus tratados con hipoglucemiantes orales o insulina, que estuvieron hospitalizados en el Centro Médico Nacional 20 de Noviembre de marzo a julio del año 2017, a cargo de servicios clínicos y quirúrgicos y que requirieron valoración por el servicio de endocrinología por descontrol glucémico. Tanto el protocolo como el consentimiento fueron aprobados por los comités de ética e investigación del hospital.

Se incluyeron hombres y mujeres entre 18-80 años con diagnóstico previo de DM2, que tuvieran una estancia mínima hospitalaria de 3 días y que presentaran cifras de glucosa entre 140 y 400 mg/dl al ingreso. Fueron excluidos del estudio los pacientes que requirieron de cuidados críticos, hombres y mujeres menores de 18 años y mayores de 80 años, embarazadas, aquellos que ingresaran con complicaciones agudas de diabetes como cetoacidosis o estado hiperosmolar, pacientes que no toleraran la vía oral, que su motivo de ingreso haya sido un síndrome coronario agudo o cirugía cardiaca, aquellos con historia de alergia o efectos adversos a IDPP-4, historia de pancreatitis o litiasis vesicular activa o como motivo de ingreso, aquellos que tuvieran dosis de esteroides suprafisiológicas o que cursaran con deterioro en la capacidad cognitiva (demencia, retraso mental), deterioro del estado de alerta o cualquier condición que incapacitara al paciente para firmar el consentimiento informado. Todos los pacientes recibieron un consentimiento informado por escrito.

Intervenciones

A los pacientes asignados al grupo basal-bolos se les calculó un esquema de insulina según las características de cada uno: si eran pacientes de la tercera edad o en aquellos con una tasa de filtración glomerular < 60 ml/min, se inició con una dosis total diaria de 0.3 U/kg/día. En aquellos pacientes que no cumplían con los criterios antes mencionados y que tuvieran concentraciones de glucosa entre 140 y 200 mg/dl, se calculó la dosis total diaria de 0.4 unidades/kg/día, si mantenían glucosas entre 201 y 400 mg/dl, se calculó a 0.5 unidades/kg/día. Posteriormente, la dosis total diaria de insulina se dividió en 50% basal y 50% preprandial en dosis fijas. Se utilizó insulina glargina (Lantus; Sanofi-Aventis) para el esquema de insulina basal, y para los bolos preprandiales se utilizó insulina lispro (Humalog; Eli Lilly).

A los pacientes asignados al grupo basal-linagliptina, se les calculó la dosis de insulina basal a 0.2 unidades/kg/día si presentaban cifras de glucosa entre 140 y 200 mg/dl; si mantenían glucosas entre 201 y 400 mg/dl, la dosis se calculó a 0.3 unidades/kg/día + linagliptina (Trayenta; Boehringer Ingelheim) 5 mg al día vía oral; si se trataba de un paciente en la tercera edad, la dosis de insulina se calculó a 0.15 U/kg.

En ambos grupos se utilizaron dosis extras de insulina lispro para correcciones si no se lograban las metas de glucosa esperadas (<140 mg/dl preprandial y <180 mg/dl al azar). El esquema de corrección fue calculado al 2% según cifras de glucosa >140 ó 180 mg/dl. El ajuste en las dosis de insulina se calculó según el número de unidades de insulina extras requeridas en 24 horas.

Se consideró falla al tratamiento si el paciente presentaba dos lecturas consecutivas de glucosa o un promedio total de glucosas mayores a 250 mg/dl después de 48 horas de haber iniciado el tratamiento.

Se realizaron lecturas de glucometría capilar preprandial a las 23 horas y a las 03 horas, por parte del personal de enfermería; además de lecturas adicionales si el paciente presentaba síntomas de hipoglucemia.

Desenlaces

El objetivo primario de este estudio fue comparar la efectividad en el control glucémico en pacientes hospitalizados con DM2 descontrolada, no críticos de un esquema de insulina basal más linagliptina con un esquema de insulina basal más bolos, determinado con el promedio total de glucosas durante los días de hospitalización de cada paciente. Dentro de los desenlaces secundarios se incluyen: unidades totales diarias de insulina empleada en pacientes tratados con esquema basal-bolos y las requeridas en grupo insulina basal-linagliptina, el total de unidades suplementarias de insulina rápida empleadas en pacientes en el grupo basal-bolos y las requeridas en pacientes en esquema basal-linagliptina, número de hipoglucemias (glucosas < 70 mg/dl) en pacientes con el esquema basal-bolos con el esquema basal-linagliptina y comparar número de hipoglucemias severas (<40 mg/dl) en ambos grupos.

Tamaño de la muestra

Dada naturaleza del protocolo de investigación, consistente en un estudio clínico de intervención, la limitación del tiempo para reunir a la población calculada con base en la fórmula de tamaño de muestra por diferencias de medias, se decide establecer el cálculo del tamaño de muestra como un estudio piloto, en el que se establece la inclusión de una población entre 30 a 50 participantes en cada grupo, los cuales poseerán los atributos descritos en los criterios de inclusión. En el caso de un cálculo de tamaño de muestra utilizando la fórmula de comparación de medias, dada la frecuencia de la enfermedad con una precisión mayor al 80% y un margen de error de menos del 5%, se obtendría una cifra de 373. En la figura 1 se describe el flujo de participantes.

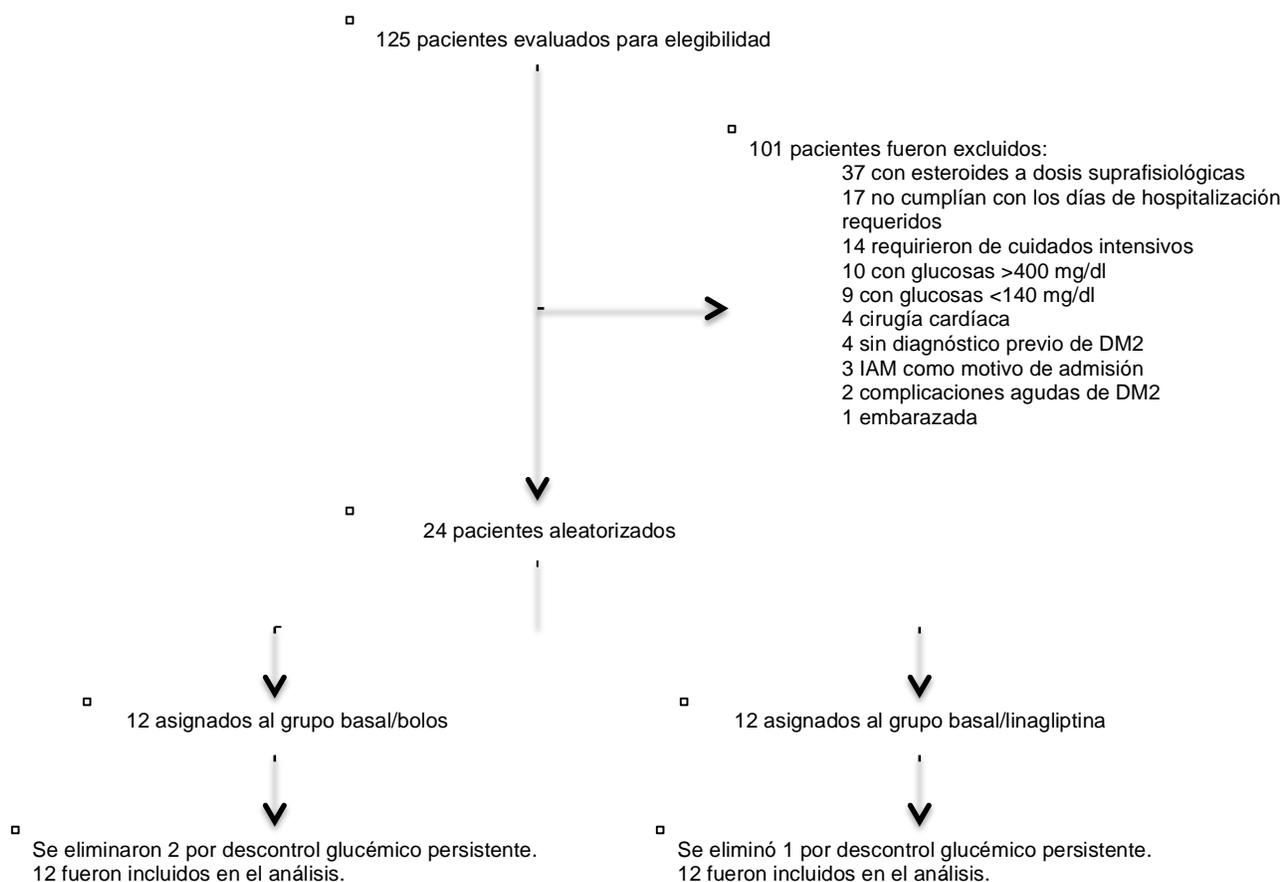
Aleatorización

Los pacientes fueron asignados al azar (1:1) a uno de los dos esquemas de tratamiento: insulina basal más bolos preprandiales o insulina basal más linagliptina según el diseño de dos bloques, la aleatorización se llevó a cabo por parte de los investigadores principales. El estudio no fue cegado ya que tanto los pacientes participantes como los investigadores involucrados estaban enterados del tratamiento asignado.

Análisis estadístico

Se calculó la mediana de las glucosas capilares diarias en los dos grupos de tratamiento, la media de las unidades de insulina basal y de insulina suplementaria en cada uno de los grupos, así como la mediana de hipoglucemias entre ambos, empleando la prueba de t-Student para las variables continuas, y la prueba de X² o prueba exacta de Fisher para las variables discretas. Un valor de $p < 0.05$ se consideró como significativo. Se decidió utilizar medianas y no medias para la comparación de glucosas e hipoglucemias debido a que el número de la muestra es muy pequeño lo que dio una distribución no paramétrica de las variables. La información de las variables se presenta como media \pm desviación estándar para las variables cuantitativas en caso de distribución normal y en porcentajes para las variables cualitativas. Se utilizó la versión 22 del programa SPSS para realizar el análisis estadístico.

Figura 1. Diagrama de flujo de los participantes en el estudio.



RESULTADOS

Se reclutaron un total de 125 pacientes con diagnóstico de DM2 ingresados a servicios clínicos y quirúrgicos, (figura 1) de éstos se excluyeron 101 pacientes y 24 fueron asignados al azar a uno de los dos grupos de tratamiento: 12 al grupo basal-bolos y 12 al grupo basal-linagliptina. 3 pacientes fueron eliminados por descontrol glucémico persistente, 1 del grupo basal/linagliptina en el día 5 de hospitalización y 2 del grupo basal/bolos en los días 4 y 6 de hospitalización, sin embargo sí fueron incluidos en el análisis estadístico (figura 1). Las características basales de los pacientes fueron bastante homogéneas entre ambos grupos (se describen en Tabla 1), la principal diferencia fue que la mayoría de los pacientes del grupo basal/linagliptina estuvieron hospitalizados a cargo de servicios quirúrgicos.

Ambos grupos presentaron una disminución en las cifras de glucosa capilar durante los días que se encontraron hospitalizados (tabla 2), la diferencia de medianas de glucosa entre ambos grupos fue muy similar, discretamente más baja en el grupo basal-linagliptina 147 ± 24.7 vs 154 ± 30.6 en el grupo basal-bolos, aunque no fue estadísticamente significativo ($p=0.58$) (figura 2). Se notó una mejoría similar en los promedios de glucosa después del primer día de haber iniciado el tratamiento en cualquiera de los dos grupos, 176 ± 36.4 en el grupo basal-bolos y 165 ± 32.7 en el grupo basal-linagliptina con una reducción de 77 mg/dl y 96 mg/dl respectivamente con respecto al promedio de glucosa al ingreso aunque tampoco fue estadísticamente significativo ($p=0.44$).

Si bien las metas de glucosa preprandial entre 70-140 no se cumplieron en ninguno de los grupos, tampoco pasaron de 180 mg/dl, que era la meta para aquellos pacientes con más riesgo de presentar hipoglucemia.

El número de pacientes que presentaron fracaso al tratamiento fue mayor en el grupo basal-bolos, sin tener significancia estadística.

La dosis total diaria de insulina fue mayor en el grupo basal-bolos y las unidades de insulina por kilogramo de peso fueron menos en el grupo basal-linagliptina que en el basal-bolos (ambas con significancia estadística $p=0.001$). Sin embargo, los pacientes del grupo basal-linagliptina no recibieron insulina preprandial; por último, se observó que los pacientes en el grupo basal-linagliptina requirieron casi dos veces menos dosis suplementarias de insulina lispro para correcciones que el grupo basal-bolos, sin ser estadísticamente significativo ($p=0.29$) (figura 3).

Tampoco hubo significancia estadística en los eventos de hipoglucemia, pero sí se reportaron más en el grupo basal-bolos que en el basal-linagliptina 4 vs 1 ($P=0.31$), los casos de hipoglucemia se trataron y resolvieron administrando aporte de glucosa vía oral. No se reportaron casos de hipoglucemia severa (<40 mg/dl).

Tabla 1. Características basales de los pacientes

	Basal/Bolos (n=12)	Basal/Linagliptina (n=12)	Valor P
Edad (años)	61.2 ± 10.5	59.8 ± 12.9	0.77
Peso	68 ± 13.1	68.2 ± 12.7	0.96
IMC (kg/m ²)	25.9 ± 3.8	26.6 ± 3.5	0.67
Género (n,%)			0.68
Hombre	5 (21)	6 (25)	
Mujer	7 (29)	6 (25)	
HbA1C (%)	10.2 ± 2.1	9.9 ± 2.7	0.30
Menor a 7 (n,%)	0	1	0.36
Entre 7-9 (n,%)	3	4	0.56
Mayor a 9 (n)	8	6	0.31
TFG (ml/min)	73.7 ± 33.5	64.4 ± 25.6	0.45
Días de Hospitalización	8 ± 5.1	6.1 ± 1.9	0.24
Glucosa al Ingreso	253 ± 45.7	261 ± 49.5	0.68
Tratamiento Previo (n,%)			
Biguanidas	9 (37)	7 (29)	0.66*
Sulfonilureas	4 (16)	3 (12)	1.0*
IDPP4	0	2 (12)	0.21*
AGLP1	0	0	-
ISGLT2	0	0	-
TZD	0	0	-
Insulina Basal	6 (25)	4 (16)	0.68*
Insulina Preprandial	1 (4)	0	1.0*
Mezcla de Insulina	2 (8)	4 (16)	0.64*
Comorbilidades (n,%)			
HAS	8 (33)	9 (37)	1.0*
Dislipidemia	7 (29)	8 (33)	1.0*
Cardiopatía Isquémica	1 (4)	0	1.0*
EVC	0	0	-
Amputación	2 (8)	1 (4)	1.0*
Enfermedad Arterial Periférica	4 (16)	5 (20)	1.0*
Neuropatía	5 (20)	5 (20)	1.0*
Servicio Admisión (n,%)			0.069*
Clínico	6(25)	1 (4)	
Quirúrgico	6 (25)	11 (45)	

Motivo de Admisión			
Infección	4 (16)	2 (8)	0.64*
Cirugía Electiva	7 (29)	8 (33)	1.0*
Cirugía de Urgencia	1 (4)	2 (8)	1.0*
Descontrol Glucémico	1 (4)	1 (4)	1.0*

IMC: índice de masa corporal. TFG: tasa de filtrado glomerular. IDPP4: inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4. AGLP1: análogos de GLP1. ISGLT2: inhibidores de SGLT2. TZD: tiazolidinedionas. HAS: hipertensión arterial sistémica. EVC: evento vascular cerebral.

*Prueba exacta de Fisher

Tabla 2. Control glucémico, unidades de insulina requeridas y frecuencia de hipoglucemias

	Basal/Bolos (n=12)	Basal/Linagliptina (n=12)	Valor P
Control glucémico (mg/dl)			
Glucosa al ingreso	253 ± 45.7	261 ± 49.5	0.68
Glucosa después del primer día de tratamiento	176 ± 36.4	165 ± 32.7	0.44
Mediana de glucosas en días de hospitalización	154 ± 30.6	147 ± 24.7	0.58
Insulina			
Dosis total diaria de insulina	38.1 ± 12	22.9 ± 6.2	.001
Unidades de garga	22.5 ± 7.5	22.9 ± 6.2	0.90
Unidades por kilo de peso	0.54 ± 0.17	0.30 ± 0.10	.001
Unidades extra (correcciones)	4.5 ± 5	2.8 ± 2.1	0.29
Complicaciones			
Hipoglucemia (n,%)	4 (16)	1 (4)	0.31*
Mediana de hipoglucemias (mg/dl)	62 ± 3.7	68	0.26
Fracaso al tratamiento (n,%)	2 (8)	1 (4)	0.53*

*Prueba exacta de Fisher

Figura 2. Niveles de glucosa capilar (mg/dl) en cada grupo de tratamiento.

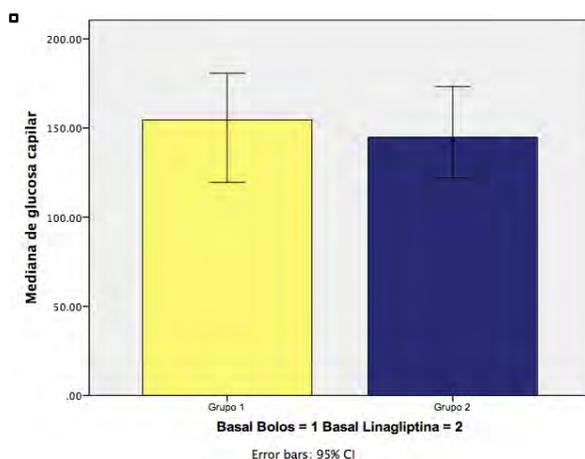
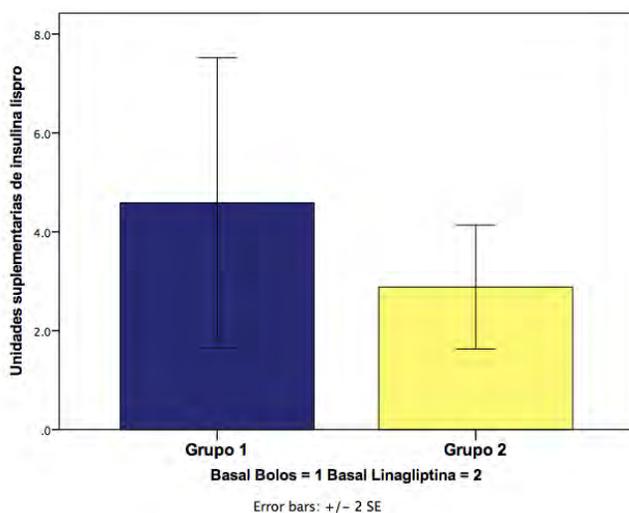


Figura 3. Unidades suplementarias de insulina por grupo de tratamiento.



DISCUSIÓN

Nuestro estudio presenta varias limitaciones, principalmente el tamaño de la muestra; siendo una muestra tan pequeña difícilmente se pueden ver diferencias estadísticamente significativas. Otras limitaciones incluyen que el estudio no fue cegado, se excluyeron pacientes en unidad de cuidados intensivos y que no se utilizaron otros fármacos inhibidores de DPP4.

Como se mencionó anteriormente, la hiperglucemia en el contexto de un paciente hospitalizado es un marcador de mal pronóstico debido a que se asocia con mayor riesgo de complicaciones, estancia hospitalaria más prolongada, elevada tasa de admisión a la unidad de cuidados intensivos, y a mayor frecuencia de infecciones. Los estudios RABBIT 2 tanto clínico como quirúrgico, demostraron que estas complicaciones disminuyen cuando se utiliza un esquema de insulina basal más bolos preprandiales en lugar de esquemas fijos de corrección con insulina de acción rápida, sin embargo existen aún muchos hospitales en nuestro país que utilizan los esquemas de corrección como único tratamiento en los pacientes hospitalizados. Existen pocos ensayos controlados que se enfoquen en el control glucémico del paciente hospitalizado en condiciones no críticas. La insulina es hasta ahora el tratamiento de elección para el control glucémico intrahospitalario, tanto en pacientes en unidades de cuidados críticos, como en pacientes no críticos. Teniendo en cuenta el riesgo de hipoglucemia y las múltiples aplicaciones al día a los que son sometidos los pacientes durante su hospitalización, se han intentado desarrollar esquemas de tratamiento que incluyan fármacos basados en incretinas.

Si bien algunos de los resultados de nuestro estudio no tuvieron una significancia estadística, en principio, la evidencia de los resultados podría soportar la hipótesis planteada, de que aquellos pacientes hospitalizados, no críticos con DM2 descontrolada, podrían beneficiarse de un tratamiento con insulina basal más un inhibidor de DPP4 y presentar un control glucémico tan eficaz como el tratamiento estándar con un esquema de insulina basal más bolos preprandiales. Estos resultados son consistentes con los reportados en los estudios de Umpierrez y colaboradores (13), en los cuales también se evidenció un adecuado control glucémico en los pacientes hospitalizados tratados con un

esquema de insulina basal y un inhibidor de DPP4. Se requiere un mayor número de pacientes para poder comprobar que el riesgo de hipoglucemia es menor en aquellos pacientes que se trataron con un esquema basal y un IDPP4.

En resumen podríamos concluir que el uso de linagliptina sumado a un esquema de insulina basal en pacientes hospitalizados no críticos con DM2 descontrolada es de utilidad para el control glucémico, y con una eficacia similar al tratamiento estándar con un esquema basal más bolos preprandiales sugerido por las guías de práctica clínica, además de disminuir la dosis total diaria de insulina requerida y, posiblemente, disminuir los episodios de hipoglucemia; podría ser una nueva opción terapéutica para el manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012; 97(1):16–38.
2. Swanson CM, Potter DJ, Kongable GL, et al. Update on inpatient glycemic control in hospitals in the United States. *Endocr Pract.* 2011;17:853-861.
3. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:978-982.
4. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care.* 2007;30:2181–2186.
5. Castro M, Godínez S, Liceaga Ma, et al. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado. *Med Int Mex.* 2012; 28(2):124-153
6. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF. (American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee). Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care.* 2004;27:553-591.
7. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes.* 2004;53:2079-2086.
8. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2016. *Diabetes Care.* 2016; 39: S1-S112.
9. Umpierrez GE, Korytkowski M. Is Incretin-Based Therapy Ready for the Care of Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes? *Diabetes Care.* 2013; 36: 2112-2017.
10. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32:1119-1131.
11. Christensen M, Gotfredsen A, Norgaard K. Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. doi: 10.1002/dmrr.2885
12. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 36:3430–3435, 2013
13. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2017 Feb;5(2):125-133

