

## MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO

FRANCISCO J. PASQUEL, GUILLERMO E. UMPIERREZ

*Department of Medicine, Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA*

**Resumen** La hiperglucemia es una manifestación frecuente en los pacientes hospitalizados dentro y fuera de la unidad de cuidados intensivos. La hiperglucemia se asocia, a su vez, con un aumento en la morbilidad, la mortalidad y la estancia hospitalaria. Los mecanismos causantes de estas complicaciones no están claros, pero se ha reconocido que múltiples procesos fisiológicos son afectados durante el aumento de la glucemia. Estudios prospectivos han demostrado un impacto positivo del control de los niveles de glucosa sobre varios parámetros clínicos y la mortalidad en diferentes grupos de pacientes críticos; sin embargo, las metas de control glucémico en los pacientes hospitalizados han sido cuestionadas. En consecuencia, muchos profesionales de la salud no tienen una aproximación bien formulada y objetiva para manejar la hiperglucemia en el hospital. En este artículo revisamos estudios observacionales y prospectivos relacionados a la hiperglucemia en pacientes hospitalizados, además de las opciones de manejo de la hiperglucemia y recomendaciones para la transición al control ambulatorio.

**Palabras clave:** hiperglucemia, hipoglucemia, insulina, cuidados intensivos, diabetes

**Abstract** *Management of hyperglycemia in the hospitalized patient.* Hyperglycemia is a frequent complication in patients admitted to the hospital, and it is associated with increased morbidity, mortality and length of stay. The mechanisms that cause these complications are not clear, but multiple physiological processes are affected with increased glucose levels. Prospective studies have showed a positive impact of glucose control on morbidity, and mortality in different groups of patients. However, questions have risen regarding glucose targets, and consequently many healthcare providers do not have a well-formulated and objective approach to handle hyperglycemia in critically, and non-critically ill patients. In this article we review observational and prospective studies regarding hyperglycemia in the hospital. We also describe options for glucose control, and recommendations for the transition of glucose management to the ambulatory setting.

**Key words:** hyperglycemia, hypoglycemia, insulin, critically ill inpatient, diabetes

La diabetes es una de las enfermedades más frecuentes en los pacientes hospitalizados<sup>1</sup>. En los EE.UU., una tercera parte de los pacientes internados en el hospital tienen niveles elevados de glucosa sanguínea, y una tercera parte de ellos no tiene un diagnóstico previo de diabetes<sup>2</sup>. Estudios observacionales indican que la hiperglucemia en la unidad de cuidados intensivos, en pacientes con y sin diabetes está asociada a un mayor riesgo de complicaciones, a una estancia hospitalaria más larga y a mayores tasas de utilización de recursos y mortalidad<sup>2-3, 4-9</sup>. El aumento en la morbi-mortalidad se

relaciona en parte con la alta incidencia de enfermedad coronaria, insuficiencia cardíaca, hipertensión, e insuficiencia renal<sup>10-12</sup>, además de los efectos adversos relacionados con la hiperglucemia<sup>2, 13-14</sup>.

En el paciente enfermo, el estrés aumenta la producción de citoquinas y hormonas contra-reguladoras que resultan en una alteración del metabolismo de carbohidratos, incluyendo resistencia a la insulina, aumento de la producción hepática de glucosa e insuficiencia relativa en la producción de insulina<sup>9, 15</sup>. Los mecanismos por los cuales la hiperglucemia causa complicaciones no están claros. Parte de los efectos parecerían estar relacionados con alteraciones en el sistema inmune e inflamación. La hiperglucemia se ha asociado a un aumento de la respuesta pro-inflamatoria, a una función alterada del sistema inmune, disfunción endotelial, estado pro-trombótico, daño neuronal asociado a isquemia cerebral y a un aumento del estrés oxidativo<sup>7, 16</sup>.

La administración de insulina puede prevenir varios de los efectos adversos asociados a la hiperglucemia.

---

Recibido: 22-IX-2009

Aceptado: 15-I-2010

**Dirección postal:** Dr. Guillermo Umpierrez, Emory University School of Medicine,  
49 Jesse Hill Jr. Drive, Atlanta, Georgia, 30303, USA  
Fax: 404-778-1661 e-mail: geumpie@emory.edu

Algunas de las ventajas observadas probablemente se relacionan con los efectos anti-inflamatorios de la hormona. La insulina suprime factores pro-inflamatorios, como el factor nuclear kappa B (NFκB) y el gen de respuesta temprana de crecimiento (EGR-1 – *Early Growth Response-1*). Varios estudios han demostrado que la administración de insulina está asociada a una disminución de la concentración de compuestos modulados por estos factores incluyendo: inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1), molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1), proteína quimiotáctica de monocitos-1 (MCP-1) y metaloproteinasas de matriz 1 y 2 (MMP-1 y MMP-9)<sup>9, 17-18</sup>. La insulina puede suprimir la generación de especies reactivas de oxígeno, inducir la vasodilatación, inhibir la lipólisis, reducir los ácidos grasos libres, inhibir la agregación plaquetaria y disminuir la respuesta inflamatoria<sup>16, 19-20</sup>. Por lo tanto, la administración de la insulina juega un papel primordial en la prevención de los riesgos asociados a la hiperglucemia.

### Estudios en unidades de cuidados intensivos médicos y quirúrgicos

Numerosos estudios observacionales en pacientes críticos, con y sin diabetes, han demostrado consistentemente una relación casi lineal entre los niveles de glucosa y peor pronóstico<sup>4, 14, 21-24</sup>. El estudio multicéntrico DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) demostró que una intervención agresiva para controlar los niveles de glucosa redujo la morbilidad y mortalidad independientemente del diagnóstico previo de diabetes<sup>25</sup>. En este estudio, un total de 620 pacientes con infarto agudo de miocardio y niveles de glucosa mayor a 198 mg/dl al ingreso, fueron distribuidos aleatoriamente a un manejo convencional de la diabetes o a la infusión de glucosa-insulina-potasio (GIK), con el objetivo de mantener niveles de glucosa menores a 210 mg/dl, seguidos de terapia intensiva de insulina subcutánea por 3 o más meses. En este estudio, los valores de glucosa durante las primeras 24 horas de ingreso hospitalario fueron en promedio de 211 mg/dl en el grupo control vs. 173 mg/dl en el grupo experimental; al momento del alta los valores de glucosa fueron de 173 mg/dl vs. 148 mg/dl, respectivamente. Sin embargo, la tasas de mortalidad en el hospital (11% en el grupo control vs. 9% en el grupo de infusión de glucosa-insulina) o a los 3 meses (1% vs. 12%) no fueron significativamente diferentes. Al año, los valores disminuyeron de 26% (grupo control) a 19% (GIK), una reducción del 28% en la mortalidad ( $P = 0.01$ ). El Proyecto de Diabetes de Portland (*The Portland Diabetic Project*)<sup>21</sup>, un estudio prospectivo, no-aleatorizado, de 3554 pacientes diabéticos consecutivos que recibieron un *bypass* coronario, informó que la terapia intensiva de insulina

intravenosa (IV) con niveles de glucosa de  $177 \pm 30$  mg/dl comparados con insulina subcutánea y niveles de glucosa de  $213 \pm 4$  mg/dl dio lugar a una tasa de mortalidad significativamente más baja (2.5% [65 de 2612] vs. 5.3% [59 de 942]). Simultáneamente, la tasa de infección de la herida external profunda, la estancia hospitalaria y los costos de la hospitalización fueron reducidos significativamente en los pacientes tratados con insulina intravenosa<sup>26, 27</sup>. En otro estudio, no-controlado, en una sola unidad de terapia intensiva médico-quirúrgica, Krinsley et al<sup>27</sup> informaron que la aplicación de un protocolo de infusión de insulina diseñado para mantener niveles de glucosa menores a 140 mg/dl redujo la mortalidad hospitalaria de 20.9% antes de la implementación del protocolo a 14.8% con el protocolo, con una reducción correspondiente del 29.3%. Por otro lado, en el ya clásico estudio de Van den Berghe<sup>14</sup>, un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes quirúrgicos de cuidados intensivos, la terapia intensiva de insulina (TII) con un objetivo de glucosa entre 80 y 110 mg/dl redujo la mortalidad hospitalaria en 34%, la sepsis en 46%, la insuficiencia renal aguda hemodiálisis-requiere en un 41% y la necesidad de transfusiones sanguíneas en un 50%. Además, en los pacientes que recibieron TII, tanto la neuropatía de enfermedad crítica, la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), como la duración de la ventilación mecánica fueron menores, comparados con la terapia convencional<sup>14</sup> (Tabla 1).

En contraste con estos estudios iniciales positivos, los resultados de estudios clínicos controlados (ECC) recientes han planteado preguntas sobre la seguridad y la eficacia del control estricto de la glucosa (80 a 110 mg/dl) para mejorar el pronóstico clínico (disminución de complicaciones y mortalidad hospitalaria) sin un aumento del riesgo de hipoglucemia grave<sup>28-31</sup> (Tabla 2). El estudio DIGAMI 2<sup>32</sup> que incluyó a 1253 pacientes con infarto agudo de miocardio, con historia de diabetes o valores de glucosa al ingreso mayores a 198 mg/dl, demostró que no hubo ninguna diferencia en el índice de mortalidad entre los pacientes distribuidos aleatoriamente a terapia intensiva con infusión de insulina-glucosa en comparación con el manejo local convencional. Además, no hubo diferencias significativas en la morbilidad expresada como casos de re-infarto, de insuficiencia cardíaca congestiva o de accidente cerebrovascular entre los grupos de tratamiento. El ensayo de Van den Berghe en la unidad de cuidados intensivos médicos no pudo reproducir los resultados observados en los pacientes quirúrgicos<sup>33</sup>. En este estudio, 1200 pacientes adultos que se consideraba que necesitaban por lo menos 3 días de cuidados intensivos, fueron asignados aleatoriamente para recibir TII (80 y 110 mg/dl) o tratamiento convencional de insulina (180 a 200 mg/dl) que empezó con niveles de glucosa mayores a 215 mg/dl. En el análisis de intención a tratar, a pesar de la reducción en la glucosa sanguínea, no hubo

TABLA 1.- Beneficios del control estricto de la glucosa: estudios observacionales y estudios clínicos controlados iniciales

Estudio	Escenario	Población	Evento clínico
Furnary, 1999	UCI	DM en cirugía cardíaca	65% ↓ infección
Furnary, 2003	UCI	DM <i>bypass</i> coronario	57% ↓ mortalidad
Krinsley, 2004	UCI	Mixta, no cardíaca	29% ↓ mortalidad
	Médica/quirúrgica		
Malmberg, 1995	UCC	Mixta	28% ↓ mortalidad (1 año)
Van den Berghe, 2001	UCI quirúrgica	Mixta/ <i>Bypass</i> coronario	42% ↓ mortalidad
Lazar, 2004	Sala de oper. y UCI	<i>Bypass</i> coronario y DM	60% ↓ Fib- A post-op (2 años)

UCI = Unidad de cuidados intensivos, UCC = Unidad de cuidados coronarios, DM = diabetes mellitus, Fib-A = fibrilación auricular.

TABLA 2.- Manejo intensivo de la glucosa en estudios clínicos controlados

Estudio	Escenario	N	Objetivo primario	RRR	RRA	Odds Ratio (95% CI)	p
Van den Berghe, 2006	UCIM	1200	Mortalidad	7.0%	2.7%	0.94 (0.84-1.06)	N.S.
HI-52006	UCC /IAM	240	Mortalidad 6 meses	30%*	1.8%*	NR	N.S.
Gandhi, 2007	Sala de Op.	399	Mortalidad 30-días	4.3%	2%	1.0 (0.8-1.2)	N.S.
WISEP, 2008	UCI (sepsis)	537	Mortalidad 28-días	5.0%	1.3%	0.89 (0.58-1.38)	N.S.
De La Rosa, 2008	UCIQ - UCIM	504	Mortalidad 28-días	13%*	4.2% *	NR	N.S.
Glucontrol, 2009	UCI	1101	Mortalidad UCI	10%	1.5%	1.10 (0.84-1.44)	N.S.
NICE-SUGAR, 2009	UCI	6104	Mortalidad 3-meses	10.6	2.6%	1.14 (1.02-1.28)	< 0.05

UCIQ: Unidad de cuidados intensivos quirúrgicos, UCIM: Unidad de cuidados intensivos médicos, IAM = infarto agudo de miocardio, \*NS = no significativo; NR = no reportado; RRR: reducción del riesgo relativo; RRA: reducción del riesgo absoluto.

diferencias en la mortalidad hospitalaria (40% en el grupo de tratamiento convencional contra 37.3% en el grupo de TII,  $p = 0.33$ ). Entre el subgrupo de 433 pacientes que permanecieron en la UCI por menos de tres días, la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con TII. Sin embargo, entre los pacientes que permanecieron en la UCI por tres o más días, el tratamiento intensivo de insulina redujo la mortalidad hospitalaria (de 52.5 a 43.0%,  $p = 0.009$ ). Los eventos hipoglucémicos graves (glucosa < 40 mg/dl) fueron 6 veces más frecuentes en el grupo de TII (18.7 contra 3.1%). La hipoglucemia fue identificada como un factor de riesgo independiente para la mortalidad<sup>33</sup>.

El estudio Glucontrol<sup>30</sup>, un ECC prospectivo en una población mixta de pacientes críticamente enfermos, comparó los efectos de dos regímenes de terapia con insulina, dirigidos para alcanzar un nivel de glucosa entre 80 y 110 mg/dl (TII) y entre 140 y 180 mg/dl (terapia convencional). El estudio anticipó reclutar a 3500 pacientes; sin embargo, fue suspendido prematuramente (reclutaron a 1082 pacientes) por una alta tasa de violaciones del protocolo y por preocupaciones en la seguridad y bienestar de los pacientes. Durante el tratamiento, la glucosa promedio fue de 118 mg/dl (TII) contra 144 mg/dl (terapia convencional). No hubo diferencias en: la mortalidad en la UCI (16.97 contra 15.20%), mortalidad

hospitalaria (24.6 contra 20.7%), mortalidad a los 28 días (19.8 contra 16.1%), o en la estancia en cuidados críticos (6 contra 6 días). La hipoglucemia grave fue mayor en el régimen de TII (8.6% contra 2.4%) y se asoció independientemente con la mortalidad en el análisis multivariado<sup>30</sup>. El estudio VISEP<sup>29</sup>, un ECC en 537 sujetos con sepsis, randomizados a manejo convencional (BG 180-220 mg/l) o terapia intensiva de insulina (BG 80-110 mg/dl) no encontró una disminución en la mortalidad a los 28 días (el 26% contra 24.7%) o 90 días (35.4% contra 39.7%), pero señaló índices más altos de hipoglucemia severa (nivel de glucosa < 40 mg/dl) con la TII (17% contra 4.1%;  $P < 0.001$ ). La hipoglucemia grave fue también identificada como un factor de riesgo independiente para la mortalidad (RR 2.2 a los 28 días; IC del 95%, 1.6-3.0)<sup>29</sup>. En un estudio similar, De La Rosa señaló que el control intensivo de glucosa en una UCI médico-quirúrgica no disminuyó la morbilidad o mortalidad; sin embargo, aumentó el índice de hipoglucemia en cinco veces<sup>31</sup>. El estudio NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation*), el ECC más grande hasta el momento (6104 pacientes), comparó el pronóstico clínico de un grupo de control intensivo de glucosa (81-108 mg/dl) contra un grupo de tratamiento convencional (BG 144-180 mg/dl)<sup>28</sup>. Los dos grupos de tratamiento mostraron una buena separación del nivel de glucosa con una diferencia absoluta promedio de 29 mg/dl (118 mg/dl contra 145 mg/dl). Los autores señalaron un aumento absoluto en la mortalidad a los 90 días, objetivo principal del estudio, en el grupo de tratamiento intensivo (27.5% contra 24.9%, *odds ratio*, 1.14;  $P = 0.02$ ). El índice de hipoglucemia grave (glucosa < 40 mg/dl) fue significativamente más alto en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el grupo de tratamiento convencional (6.8% contra 0.5%,  $P < 0.001$ ) (Tabla 3).

### Estudios en pacientes internados fuera del ambiente de terapia intensiva

No existen ECC que examinen el efecto del control intensivo de glucosa sobre la mortalidad y otros parámetros clínicos en pacientes hospitalizados fuera del ambiente de terapia intensiva. Sin embargo, varios estudios observacionales señalan una fuerte asociación entre la hiperglucemia y peor pronóstico clínico, incluyendo: la estancia hospitalaria, la tasa de infecciones, la discapacidad prolongada después del alta y la mortalidad<sup>2, 7, 13</sup>. En un estudio retrospectivo de 1886 pacientes admitidos en un hospital urbano, la mortalidad en las salas de medicina interna fue significativamente más alta en los pacientes hiperglucémicos con o sin diagnóstico de diabetes al ingreso, en comparación con pacientes con niveles normales de glucosa (10% vs. 1.7%, vs. 0.8%,  $p < 0.01$ )<sup>2</sup>. La hiperglucemia al ingreso hospitalario también

TABLA 3.- Hipoglucemia en protocolos de infusión intravenosa de insulina

Estudio	Definición de hipoglucemia	Pacientes %	RR
Leuven UCIQ	< 40 mg/dl	5.1	7
Leuven UCIM	< 40 mg/dl	19	6
Glucontrol	< 40 mg/dl	8.6	3.4
VISEP	< 40 mg/dl	17.4	4.1
NICE SUGAR	< 40 mg/dl	6.5	13.7

UCIQ: Unidad de cuidados intensivos quirúrgicos, UCI-M: Unidad de cuidados intensivos médicos

se ha relacionado con peor pronóstico en pacientes con neumonía adquirida en la comunidad<sup>34</sup>. En un estudio multicéntrico de cohorte prospectivo de 2 471 pacientes, aquellos con niveles de glucosa durante la admisión mayores a 198 mg/dl, tuvieron un mayor riesgo de mortalidad y de complicaciones en comparación con los que tenían niveles de glucosa < 198 mg/dl. El riesgo de complicaciones hospitalarias aumentó en 3% por cada aumento en 1 mmol/l (18 mg/dl) de glucosa durante la admisión. En un estudio retrospectivo de 348 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e infección de las vías respiratorias, el riesgo relativo de muerte fue de 2.10 en los sujetos con una glucosa sanguínea de 7-8.9 mmol/l (126-160mg/dl), y de 3.42 para aquellos con niveles de glucosa mayores a 9.0 mmol/l (162mg/dl) en comparación con los que tenían una glucosa en sangre de 6.0 mmol/l (108mg/dl)<sup>35</sup>. Por cada aumento en un mmol/l (18 mg/dl) de glucosa, se observó un aumento del 15% en el riesgo de un evento clínico adverso, definido como muerte o estancia hospitalaria mayor a nueve días.

### Opciones de tratamiento para alcanzar niveles seguros de glucosa sanguínea de manera efectiva

La terapia con insulina es el método preferido para controlar la glucosa en la mayoría de los pacientes hospitalizados<sup>36</sup>. En la UCI, la infusión intravenosa es la ruta preferida para la administración de la insulina (Tabla 4)<sup>36</sup>. Fuera de las unidades de cuidados críticos, la administración subcutánea de insulina es utilizada con mucho más frecuencia (Tabla 5). Por otro lado, los agentes por vía oral tienen un papel limitado y se deben evitar en el paciente hospitalizado<sup>37</sup>.

En los servicios de cuidados intensivos, la infusión continua de insulina ha mostrado ser el método más eficaz para alcanzar los rangos deseados de glucosa sanguínea<sup>7, 36</sup>. Debido a la vida media muy corta de la insulina en la circulación, la administración intravenosa permite

TABLA 4.– Recomendaciones de la AACE/ADA para el manejo de la glucemia en la unidad de cuidados intensivos

<ul style="list-style-type: none"> <li>● Iniciar la terapia de insulina intravenosa en pacientes con niveles de glucosa &gt; 180 mg/dl</li> <li>● Mantener los niveles de glucosa entre 140 y 180 mg/dl</li> <li>● Niveles de glucosa entre 110-140 mg/dl pueden ser apropiados en pacientes seleccionados (p.ej. pacientes quirúrgicos, pacientes con síndrome coronario agudo, pacientes que reciben nutrición parenteral)</li> <li>● Evitar niveles de glucosa &lt; 110 mg/dl, o &gt; 180 mg/dl</li> </ul>			
No recomendado < 110mg/dl	Aceptable 110-140mg/dl	Recomendado 140-180mg/dl	No recomendado > 180mg/dl

AACE = American Association of Clinical Endocrinologists, ADA = American Diabetes Association (Adaptado de la Ref. 36)

TABLA 5.– Recomendaciones de la AACE/ADA para el manejo de la glicemia en pacientes No-Críticos

- Mantener los niveles de glucosa < 140 mg/dl antes de las comidas y evitar niveles de glucosa al azar mayores a 180 mg/dl
- Se considera hipoglucemia a niveles de glucosa < 70mg/dl e hipoglucemia severa a niveles < 40mg/dl
- Para evitar la hipoglucemia se debe reevaluar la dosis de insulina si los niveles de glucosa son < 100 mg/dl

AACE= American Association of Clinical Endocrinologists, ADA = American Diabetes Association, (Adaptado de la Ref. 36).

ajustes de dosificación rápidos para corregir los niveles de glucosa. Numerosos ejemplos de algoritmos de infusión continua de insulina<sup>38</sup> se han descrito en la literatura<sup>14, 21, 39</sup>. Tradicionalmente, las formas para medir y ajustar (*titrate drip*) la insulina intravenosa y alcanzar el control glicémico deseado, mediante algoritmos pre-establecidos o a través de la aplicación de reglas matemáticas, se han utilizado en la práctica clínica. Recientemente están disponibles en el comercio<sup>40, 41</sup> algoritmos computarizados que apuntan a dirigir al servicio de enfermería. Los diversos algoritmos de tratamiento de insulina en cuidados intensivos parecen ser igualmente eficaces para controlar los niveles de glucosa, sin mostrar diferencias en los eventos clínicos importantes, incluyendo la frecuencia de eventos hipoglucémicos graves, el tiempo de estadía en la UCI, la estancia hospitalaria o la mortalidad<sup>7, 36</sup>.

La insulina subcutánea programada es el método preferido para alcanzar y mantener el control de la glucosa en pacientes fuera de la UCI con diabetes o hiperglucemia inducida por estrés. Los componentes recomendados de los regímenes subcutáneos de insulina incluyen un componente basal, un componente nutricional y un componente de corrección<sup>7, 36</sup>. Los pacientes hospitalizados re-

quieran a menudo altas dosis de insulina para alcanzar los niveles de glucosa deseados, debido a la incrementada resistencia a la insulina; así, además de requisitos básicos y nutricionales de insulina, éstos requieren a menudo insulina de corrección para el tratamiento de la hiperglucemia. El uso de dosis repetidas de insulina de corta-duración en bolos de corrección por escala (*sliding scale*) como forma única de terapia en pacientes hospitalizados con diabetes, se debe evitar debido a la persistencia de la hiperglucemia y control inadecuado en aquellos con diabetes tipo 2 y al riesgo aumentado de cetoacidosis en los que tienen diabetes tipo 1<sup>7, 36</sup>. Un estudio prospectivo reciente, comparó la eficacia y la seguridad de un régimen basal/bolo de insulina glargina e insulina glulisina con la insulina regular en escala en pacientes con diabetes tipo 2 admitidos al servicio de medicina interna<sup>42</sup>. En este estudio, el uso del régimen basal/bolo dio lugar a una mejora significativamente mayor en el control de la glucosa sanguínea y a una baja y similar incidencia de hipoglucemia en comparación con el tratamiento de corrección por escala de insulina regular. Estos resultados indican que un régimen de insulina basal/bolo es más eficaz para el control de la glucosa en pacientes hospitalizados con diabetes tipo 2, y que el uso único de escala de insulina (*sliding scale*) no se debería utilizar en pacientes diabéticos hospitalizados. En otro estudio aleatorizado, multicéntrico, controlado<sup>43</sup>, encontramos que la combinación de insulina NPH con insulina regular dos veces al día dio lugar a un control glicémico similar al de un régimen basal/bolo con insulina detemir (una vez al día) e insulina aspart (antes de las comidas). Adicionalmente, no hubo diferencias en la estancia hospitalaria, el índice de acontecimientos hipoglucémicos, y la mortalidad entre los grupos.

La creación de un comité multidisciplinario dirigido por los expertos locales en el manejo de la diabetes puede establecer metas razonables y realizables de manejo

glucémico con el uso de protocolos establecidos<sup>44</sup>. Ordenes pre-impresas o sistemas de órdenes computarizadas, con el adecuado soporte técnico, son herramientas útiles para facilitar la terapia apropiada<sup>7</sup>, (ver ejemplo en Apéndice). Tales protocolos y conjuntos de sistemas de órdenes deben ser revisados periódicamente de acuerdo a la evidencia disponible.

### Aspectos financieros del manejo de la diabetes en el hospital

La diabetes mellitus es uno de los problemas de salud pública más importantes en todo el mundo<sup>1,45</sup>. El gasto total de la atención sanitaria en EE.UU. fue estimado en \$ 2.4 billones de dólares en el 2007<sup>1</sup>. Durante el mismo año, el total estimado del costo para el cuidado de la diabetes fue de \$174 mil millones de dólares, incluyendo un costo total de \$97 mil millones (el 50% de costo total) en el paciente hospitalizado<sup>46</sup>. Los análisis de farmacoeconomía han examinado la relación costo-efectividad del control de la glucemia en el hospital. En el Proyecto de Diabetes de Portland, un estudio prospectivo no aleatorizado de 17 años en 4 864 pacientes con diabetes que recibieron cirugía de corazón, la instauración de un protocolo para el tratamiento con insulina para alcanzar niveles de glucosa predeterminados, redujo la incidencia de la infección de la herida esternal profunda en un 66% y dio lugar a un ahorro neto de 4 638 dólares por paciente<sup>26</sup>. En otro estudio, Krinsley realizó un análisis similar del impacto del control glucémico intensivo sobre los eventos clínicos y el costo en 1600 pacientes tratados en una UCI médica<sup>47</sup>. El control glucémico intensivo se asoció a un ahorro en el costo total de 1 580 dólares por paciente. Van den Bergh comunicó un análisis *post-hoc* de la utilización de recursos de los pacientes en ventilación mecánica admitidos a la UCI quirúrgica<sup>48</sup>. El ahorro en el costo asociado a la normalización estricta de los niveles de la glucosa en sangre fue de 2 683 euros (equivalente a 3 476 dólares) por paciente. Un análisis retrospectivo de pacientes que recibieron cirugía de *bypass* coronario señaló que cada aumento en 50 mg/dl en los niveles de glucosa sanguínea en el día de la cirugía y el posterior, se asoció a un creciente costo hospitalario de 1 769 dólares y a un aumento en la estancia hospitalaria de 0.76 días<sup>22</sup>. La puesta en práctica de un programa de diabetes para reducir la glucosa en 26 mg/dl (177 mg/dl a 151 mg/dl) mensualmente, dio lugar a una reducción significativa en la estancia hospitalaria de 0.26 días y a un ahorro estimado mayor a 2 millones de dólares anuales en el hospital<sup>49</sup>. Así, los programas de control glucémico intensivos han señalado unánimemente un ahorro en costos sustancial en sujetos de cuidados críticos. Los ahorros asociados al control de glucosa se deben sobre todo a la disminución de la estancia hospitalaria y a la menor

incidencia de complicaciones. Sin embargo, estas ventajas no se pueden generalizar igualmente entre las diferentes enfermedades de los pacientes<sup>47-50</sup>.

Los ahorros netos más grandes ocurren entre pacientes quirúrgicos, cardíacos y con enfermedades digestivas. En tales pacientes, los programas clínicos enfocados en la gestión e implementación de programas para mejorar el manejo de la hiperglucemia en la terapia intensiva pueden ser una inversión valiosa con ventajas económicas significativas para los hospitales<sup>47-51</sup>. Estos datos sugieren que la implementación de un programa completo en la gestión de la atención sanitaria para la población con diabetes puede llevar a mejoras sustanciales en el costo y pronóstico clínico en el corto plazo.

### Recomendaciones durante el alta para los pacientes con diabetes

Se debe instruir a todos los pacientes con diagnóstico nuevo de diabetes, y el régimen de tratamiento ambulatorio debe ser discutido antes del alta. El paciente o el cuidador deben recibir la instrucción en terapia dietética apropiada, así como en las técnicas de control de la glucosa en el hogar. Es importante tomar las medidas necesarias para asegurar un seguimiento apropiado con un profesional de la salud, que supervise el manejo ambulatorio de la diabetes. Además, los pacientes deben ser educados sobre los signos y síntomas de hipoglucemia e hiperglucemia, y en el manejo de la insulina durante los días de enfermedad, los niveles de glucosa y el uso de insulina de corrección<sup>52</sup>.

Las necesidades educativas antes del alta del hospital incluyen: el autocontrol de la glucosa; la explicación de las metas de los niveles de glucosa; la definición, el reconocimiento, el tratamiento y la prevención de la hipoglucemia e hiperglucemia; la identificación del profesional de la salud que proporcionará el cuidado de la diabetes después del alta; el manejo de la glucosa durante otras enfermedades, y el uso y disposición apropiados de agujas y jeringuillas.

Para todos los pacientes que tienen hiperglucemia en el hospital, se aconseja una visita ambulatoria de seguimiento con su médico principal, endocrinólogo, o educador de la diabetes durante el mes siguiente al alta<sup>7,36</sup>. La comunicación clara con los profesionales de la salud a ser involucrados en el manejo ambulatorio del paciente con diabetes, directamente o a través de resúmenes de la estancia hospitalaria facilita transiciones seguras del cuidado del paciente a la comunidad.

**Conflictos de interés:** El Dr. Guillermo Umpierrez tiene el apoyo de la Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*, 7-03-CR-35) y del Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (*National Institutes of Health*, M01 RR-00039).

## Bibliografía

1. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Diabetes trends in the U.S.: 1990-1998. *Diabetes Care* 2000; 23: 1278-83.
2. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
3. Bellantone R, Doglietto G, Bossola M, et al. Preoperative parenteral nutrition of malnourished surgical patients. *Acta Chir Scand*. 1988; 154: 249-51.
4. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003; 290: 2041-7.
5. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002; 40: 1748-54.
6. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1827-31.
7. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
8. Montori VM, Bistran BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 288: 2167-9.
9. Umpierrez GE, Kitabchi AE. ICU Care for Patients with Diabetes. *Current Opinions Endocrinol* 2004; 11: 75-81.
10. Jacober SJ, Sowers JR. An update on perioperative management of diabetes. *Arch Intern Med* 1999; 59: 2405-11.
11. Salomon NW, Page US, Okies JE, Stephens J, Krause AH, Bigelow JC. Diabetes mellitus and coronary artery bypass. Short-term risk and long-term prognosis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 264-71.
12. Thourani VH, Weintraub WS, Stein B, et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 1045-1052.
13. Pomposelli JJ, Baxter JK, 3rd, Babineau TJ, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22: 77-81.
14. van den Bergh G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
15. McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24.
16. Kitabchi AE, Freire AX, Umpierrez GE. Evidence for strict inpatient blood glucose control: time to revise glycemic goals in hospitalized patients. *Metabolism* 2008; 57: 116-20.
17. Hirsch IB, McGill JB. Role of insulin in management of surgical patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1990; 13: 980-91.
18. Mizock BA. Blood glucose management during critical illness. *Rev Endocr Metab Disord* 2003; 4: 187-94.
19. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Jr., et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10: 4-9.
20. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610-9.
21. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1007-21.
22. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR, Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1392-9.
23. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355: 773-8.
24. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-32.
25. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999; 99: 2626-32.
26. Furnary AP, Wu Y, Bookin SO. Effect of hyperglycemia and continuous intravenous insulin infusions on outcomes of cardiac surgical procedures: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2004; 10: 21-33.
27. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 992-1000.
28. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
29. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.
30. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35: 1738-48.
31. De La Rosa G del C, Donado JH, Restrepo AH, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care* 2008; 12: R120.
32. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-61.
33. Van den Bergh G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.
34. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care* 2005; 28: 810-5.
35. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2006; 61: 284-9.
36. 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: 1119-31.
37. Wesorick D, O'Malley C, Rushakoff R, Larsen K, Magee M. Management of diabetes and hyperglycemia in the hospital: a practical guide to subcutaneous insulin use

- in the non-critically ill, adult patient. *J Hosp Med* 2008; 3: 17-28.
38. Moore FA, Feliciano DV, Andrassy RJ, et al. Early enteral feeding, compared with parenteral, reduces post-operative septic complications. The results of a meta-analysis. *Ann Surg* 1992; 216: 172-83.
  39. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, et al. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461-7.
  40. Davidson PC, Steed RD, Bode BW. Glucomanager: a computer-directed intravenous insulin system shown to be safe, simple, and effective in 120,618 h of operation. *Diabetes Care* 2005; 28: 2418-23.
  41. Juneja R, Roudebush C, Kumar N, et al. Utilization of a computerized intravenous insulin infusion program to control blood glucose in the intensive care unit. *Diabetes Technol Ther* 2007; 9: 232-40.
  42. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, 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: 2181-6.
  43. Umpierrez GE, Hor T, Smiley D, et al. Comparison of inpatient insulin regimens with detemir plus aspart versus neutral protamine hagedorn plus regular in medical patients with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 564-9.
  44. DiNardo M, Noschese M, Korytkowski M, Freeman S. The medical emergency team and rapid response system: finding, treating, and preventing hypoglycemia. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2006; 32: 591-5.
  45. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature* 2001; 414: 782-7.
  46. American Diabetes Association: Economic costs of diabetes in the U.S. In 2007. *Diabetes Care*. Mar 2008; 31(3): 596-615.
  47. Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* 2006; 129: 644-50.
  48. Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, Hilleman DE. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 612-6.
  49. Newton CA, Young S. Financial implications of glycemic control: results of an inpatient diabetes management program. *Endocr Pract* 2006; 12: 43-8.
  50. Furnary AP, Wu Y. Clinical effects of hyperglycemia in the cardiac surgery population: the Portland Diabetic Project. *Endocr Pract* 2006; 12: 22-6.
  51. Ahmann A. Reduction of hospital costs and length of stay by good control of blood glucose levels. *Endocr Pract* 2004; 10: 53-6.
  52. Marquez N. Advances in Diabetology. Bases of treatment. Education. Exercise. *Medicina (Buenos Aires)* 2000; 60: 72-3.
  53. Lansang MC, Umpierrez GE. Management of inpatient hyperglycemia in noncritically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2008; 21: 248-55.

-----

*Lo que Sarmiento no vio es que civilización y barbarie eran una misma cosa, como fuerzas centrífugas y centrípetas de un sistema en equilibrio. No vio que la ciudad era como el campo y que dentro de los cuerpos nuevos reencarnaban las almas de los muertos. Esa barbarie vencida, todos aquellos vicios y fallas de estructuración y contenido, habían tomado el aspecto de la verdad, de la prosperidad, de los adelantos mecánicos y culturales. Los baluartes de la civilización habían sido invadidos por espectros que se creían aniquilados, y todo un mundo sometido a los hábitos y normas de la civilización, eran los nuevos aspectos de lo cierto y de lo irremisible. Conforme esa obra y esa vida inmensa van cayendo en el olvido, vuelve a nosotros la realidad profunda. Tenemos que aceptarla con valor, para que deje de perturbarnos; traerla a la conciencia, para que se esfume y podamos vivir unidos en salud.*

Ezequiel Martínez Estrada (1895-1964)

Radiografía de la pampa (1933). Párrafo final. Buenos Aires: Losada, 1957. 2da. Edición, p 383

**APENDICE\***

Ordenes para la transición de insulina intravenosa a insulina subcutánea. Régimen de insulina Basal/Bolo

Fecha: ..... Hora: ..... Area/Cama: ..... Alergias: ..... o No Alergias

Peso (Kg): ..... Talla: ..... Equipo / Servicio: .....

Diagnóstico: .....

- La insulina subcutánea (SC) se debe dar dos horas antes de la discontinuación de la infusión de insulina.
  - En sujetos con diabetes, clínicamente estables, se puede realizar la transición a insulina SC según la fórmula siguiente: dosis total diaria de insulina (DTI) = velocidad de infusión de insulina (unidades por hora) durante las últimas 6 horas multiplicadas por 4. Por ejemplo, si la velocidad de la infusión de la insulina es aprox 2UI/h durante 6 horas, DTI = 6 x 2 x 4 = 48 UI/24h. Se recomienda restar aproximadamente el 20% de la DTI al comenzar la transición.
  - La mitad de la DTI será administrada como insulina basal (en el e.j.: 24 – 20% = aprox 20 UI al día; y la otra mitad como insulina de acción-rápida (24 – 20% = aprox 20UI / 3dosis = aprox 6-7 UI antes de las comidas)
  - Administrar la insulina basal (Glargina o Detemir) una vez al día, a la misma hora.
  - La insulina de acción-rápida (Aspart, Glulisina, Lispro) se debe dar en tres dosis igualmente divididas antes de cada comida. No administrar la insulina de acción-rápida si el paciente no puede comer, para prevenir la hipoglucemia.
1. Dar insulina basal (Glargina o Detemir) .....unidades subcutáneas (SC) Hora: .....
  2. Dar insulina de acción rápida (Aspart, Glulisina, Lispro) .....unidades subcutáneas (SC) antes de cada comida.
  3. Controle la glucosa antes de comidas y a la hora de acostarse si el/la paciente puede tolerar las comidas
  4. Controle la glucosa cada 6 horas en el/la paciente en ayuno
  5. Para la glucosa en sangre < 70 mg/dl, siga las órdenes de hipoglucemia siguientes:
    - a) Si el paciente está despierto y puede tolerar la toma oral, dé 20 gramos del carbohidrato de acción rápida (6 onzas de jugo de fruta o soda, galletas regulares).
    - b) Si el paciente no está alerta y NO PUEDE tolerar la toma oral, dé 1 ampolla (50 ml) de dextrosa al 50% IV.
    - c) Controle la glucosa cada 15 minutos y repita el tratamiento anterior (a o b)) hasta que la glucosa > 100 mg/dl.
    - d) Una vez que la glucosa > 100 mg/dl, controle la glucosa 1 hora más tarde y trate de acuerdo a:
      - o Si la glucosa < 70 mg/dl, llamar al médico y continuar las órdenes de la hipoglucemia (arriba)
      - o Si la glucosa 70 - 100 mg/dl, dé el snack/comida programada y vuelva a controlar la glucosa hasta que sea > 100 mg/dl.
      - o Si la glucosa > 100 mg/dl, no se necesita otro tratamiento
    - e) Descontinúe la insulina programada o de hora sueño (HS) y llame al médico endocrinólogo para clarificar las dosis de insulina.

**ANTES DE LAS COMIDAS: Añadir la dosis de corrección de insulina (# de unidades) de la tabla de abajo, a la dosis programada de insulina de acuerdo a la estimación de la sensibilidad a la insulina del paciente.**

Glucosa sanguínea (mg/dL)	<input type="checkbox"/> Insulino-sensible	<input type="checkbox"/> Usual	<input type="checkbox"/> Insulino-resistente
111 – 130	1	1	2
131 – 150	1	2	3
151 – 180	2	3	4
181 – 220	3	4	5
221 – 260	4	5	6
261 – 300	5	6	7
301 – 340	6	7	8
341 – 480	7	8	9
> 480	8	9	10

\*\* Seleccione la columna apropiada arriba y cruce/elimine las otras columnas

**Al ACOSTARSE: Administre la mitad de la dosis de corrección de insulina a la hora de acostarse**

Firma del médico: ..... ID#: ..... Beeper (Radiobúsqueda) #: .....

Firma de enfermera/o: ..... Hora: .....

\*Adaptado de la ref. 53.