

Daniel Sáenz Abad

Importancia de la hiperglucemia  
en el paciente hospitalizado y  
protocolización de su tratamiento  
en el ingreso

Departamento  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

Director/es  
Gimeno Orna, José Antonio  
Pérez Calvo, Juan Ignacio

<http://zaguan.unizar.es/collection/Tesis>





**Universidad**  
Zaragoza

Tesis Doctoral

**IMPORTANCIA DE LA  
HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE  
HOSPITALIZADO Y  
PROTOCOLIZACIÓN DE SU  
TRATAMIENTO EN EL INGRESO**

Autor

**Daniel Sáenz Abad**

Director/es

Gimeno Orna, José Antonio  
Pérez Calvo, Juan Ignacio

**UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA**  
Medicina, Psiquiatría y Dermatología

2016









**Universidad**  
Zaragoza

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

**TESIS DOCTORAL**

**IMPORTANCIA DE LA HIPERGLUCEMIA  
EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO Y  
PROTOCOLIZACIÓN DE SU  
TRATAMIENTO EN EL INGRESO**

**Director:**

José Antonio Gimeno Orna

**Co-director:**

Juan Ignacio Pérez Calvo

**Autor:**

Daniel Sáenz Abad

Zaragoza Octubre 2015



Dr. D. José Antonio Gimeno Orna, DOCTOR EN MEDICINA POR LA  
UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo, PROFESOR TITULAR Y DOCTOR EN  
MEDICINA POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

HACEMOS CONSTAR:

Que D. Daniel Sáenz Abad, Licenciado en Medicina y Cirugía por la  
Universidad de Zaragoza, ha realizado bajo su dirección el trabajo de  
investigación titulado "IMPORTANCIA DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL  
PACIENTE HOSPITALIZADO Y PROTOCOLIZACIÓN DE SU TRATAMIENTO  
EN EL INGRESO" para optar al grado de Doctor en Medicina.

Dicho trabajo reúne a nuestro criterio las condiciones de originalidad, rigor  
científico y metodológico necesario para ser sometido a lectura y discusión ante  
el Tribunal designado para tal fin.

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento en  
Zaragoza a 27 de octubre de 2015.

Fdo. Dr. José Antonio Gimeno Orna

Fdo. Dr. Juan Ignacio Pérez Calvo



De acuerdo con la normativa vigente, esta Tesis Doctoral se presenta como un compendio de publicaciones. Los trabajos incluidos en esta Memoria son:

- 1) **Sáenz-Abad D**, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Pérez-Calvo JI. *Factores predictores del control glucémico promedio y de su variabilidad en pacientes diabéticos ingresados en el hospital.* Endocrinol Nutr. 2015 Jun-Jul; 62(6):257-63.
- 2) **D. Sáenz-Abad**, JA. Gimeno-Orna, B. Sierra-Bergua, MC Lahoza-Pérez, JI. Pérez-Calvo. *Evaluación de la eficacia de un protocolo destinado a mejorar el control glucémico de los pacientes con hiperglucemia ingresados en Servicios hospitalarios de Medicina Interna.* An Sist Sanit Navar [Epub ahead of print].
- 3) **Sáenz-Abad D**, Gimeno-Orna JA, Pérez-Calvo JI. *Importancia pronóstica de la variabilidad glucémica sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en Medicina Interna.* Rev Clin Esp. 2015 Jul 8. [Epub ahead of print] English, Spanish.
- 4) **Daniel Sáenz-Abad**, José Antonio Gimeno-Orna, María del Carmen Lahoza-Pérez, Elena Rivero-Sanz, Marta Jordán-Domingo, Artur Juan-Arribas, María del Mar Becerra-Mayor, Cristina Baquer-Sahún. *Alteraciones de la glucemia al ingreso como predictor de mortalidad hospitalaria.* Int J Crit Care Emerg Med. [Epub ahead of print]. English.



According to the current regulations, this Thesis is presented as a compendium of publications. The papers included in this work are:

- 1) **Sáenz-Abad D**, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Pérez-Calvo JI. *Predictors of mean blood glucose control and its variability in diabetic hospitalized patients.* Endocrinol Nutr. 2015 Jun-Jul; 62(6):257-63.
- 2) **D. Sáenz-Abad**, JA. Gimeno-Orna, B. Sierra-Bergua, MC Lahoza-Pérez, JI. Pérez-Calvo. *Evaluation of the effectiveness of a protocol designed to improve glycemic control in medical services hospitalized patients with hyperglycemia.* An Sist Sanit Navar [Epub ahead of print].
- 3) **Sáenz-Abad D**, Gimeno-Orna JA, Pérez-Calvo JI. *Prognostic importance of glycaemic variability on hospital mortality in patients hospitalised in Internal Medicine Departments.* Rev Clin Esp. 2015 Jul 8. pii: S0014-2565(15)00186-1. doi: 10.1016/j.rce.2015.06.003. [Epub ahead of print] English, Spanish.
- 4) **Daniel Sáenz-Abad**, José Antonio Gimeno-Orna, María del Carmen Lahoza-Pérez, Elena Rivero-Sanz, Marta Jordán-Domingo, Artur Juan-Arribas, María del Mar Becerra-Mayor, Cristina Baquer-Sahún. *Glycemic disturbances on admission as a predictor of inpatient mortality.* Int J Crit Care Emerg Med. [Epub ahead of print]. English.



*A mis hijos, María y Alejandro,  
porque es en sus brazos en los  
que quiero morir.*



## **Agradecimientos**

Esta tesis no es fruto del trabajo individual y ha necesitado de la participación e influencia de muchas personas para ver la luz. Personas que con su sabiduría, sus conocimientos, su apoyo emocional o su simple presencia en mi vida han hecho más fácil el camino.

Al Dr. José Antonio Gimeno, por su ayuda desinteresada y sus cientos de horas dedicadas a este trabajo. No tengo ninguna duda de que sin él, nada de esto hubiera sido posible.

Al Dr. Juan Ignacio Pérez, por su ayuda, sus consejos y por despertar en mí la inquietud por la Medicina Interna cuando era sólo un estudiante.

A mi madre, por ser, por estar y por haberme “enseñado a volar”.

A mi bisabuelo, que me enseñó desde bien pequeño cómo debe ser una buena persona, y a mi abuela, heredera de sus enseñanzas.

A Carmen, por su valentía, su entrega, su paciencia, su capacidad para entenderme y conocerme y por su amor incondicional.

A mi añorado perro “*Golfo*”, a quien no he sido capaz de olvidar y quien sin saberlo sembró en mí algunos valores que forman parte de mi esencia como persona.

A Susana, por haber querido recorrer conmigo una parte importante del camino y por los años de lucha juntos en la difícil tarea de ser padres.

A los compañeros/as del hospital que me han apoyado y a los y las Médicos Residentes que con su energía, su exigencia, su entusiasmo y sus ganas de aprender me han estimulado para querer mejorar.

A mis amigos/as, por tantos buenos momentos juntos en la vida.

A los pacientes, que nos enseñan cada día a ser humildes y a mejorar en la compleja tarea de ser médico.

*“Nací para aprender  
y saberlo me mantiene  
humildemente feliz  
y eternamente asombrado”*

*Begoña Abad*

*“El tiempo que perdiste en tu rosa  
hace que tu rosa sea importante”*

*El Principito  
Antoine de Saint-Exupéry*



## **ABREVIATURAS Y ACRONIMOS**

<b>ADA</b>	American Diabetes Association
<b>ADO</b>	Antidiabéticos orales
<b>ANOVA</b>	Analysis of variance
<b>APACHE</b>	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
<b>CKD-EPI</b>	Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration
<b>CMBD</b>	Conjunto mínimo básico de datos
<b>CV</b>	Coeficiente de variación
<b>DE</b>	Desviación estándar
<b>DI</b>	Decilitro
<b>DM</b>	Diabetes mellitus
<b>DTI</b>	Dosis total de insulina
<b>FC</b>	Frecuencia cardiaca
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>FR</b>	Frecuencia respiratoria
<b>G24h</b>	Glucemia media en las primeras 24 horas
<b>GLP-1</b>	Glucagón-like peptide 1
<b>GM</b>	Glucemia media
<b>HbA1c</b>	Hemoglobina glicada
<b>i.v</b>	Intravenosa
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>IDI</b>	Integrated Discrimination Improvement
<b>IL-6</b>	Interleukina 6
<b>ISO</b>	International Standard Organization
<b>ISS</b>	Injury Severity Score

<b>LADA</b>	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
<b>M.I</b>	Medicina interna
<b>MDRD</b>	Modification of Diet in Renal Disease
<b>MEDS</b>	Mortality in Emergency Department Sepsis
<b>MEWS</b>	Modified Early Warning Score
<b>Mg</b>	Miligramos
<b>MODY</b>	Madurity Onset Diabetes of Youth
<b>MPM</b>	Mortality Probability Model
<b>OMS</b>	Organización Mundial de la Salud
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>PA</b>	Presión arterial
<b>PC</b>	Pauta correctora
<b>PCR</b>	Proteína C reactiva
<b>PIR</b>	Pauta de insulina rápida
<b>RAPS</b>	Rapid Acute Physiology Score
<b>REMS</b>	Rapid Emergency Medicine Score
<b>RTS</b>	Revised Trauma Score
<b>s.c</b>	Subcutánea
<b>SCS</b>	Simple Clinical Score
<b>SI</b>	Shock Index
<b>SPSS</b>	Statistical Product and Service Solutions
<b>SU</b>	Servicio de urgencias
<b>U/Kg</b>	Unidades por kilogramo de peso
<b>UCI</b>	Unidad de Cuidados Intensivos
<b>VG</b>	Variabilidad glucémica

# INDICE

<b>INTRODUCCION.....</b>	<b>23</b>
<b>1.1 LA DIABETES MELLITUS .....</b>	<b>25</b>
1.1.1 Definición.....	25
1.1.2 Fisiopatología.....	25
1.1.3 Prevalencia.....	27
1.1.4 Criterios diagnósticos.....	30
1.1.5 Objetivos de control metabólico.....	30
<b>1.2 EL PACIENTE CON HIPERGLUCEMIA EN EL HOSPITAL .....</b>	<b>31</b>
1.2.1 El problema de la diabetes en el hospital .....	31
1.2.2 Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital .....	32
1.2.3 Los Servicios de Medicina Interna .....	33
<b>1.3 LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD .....</b>	<b>35</b>
1.3.1 Pronóstico.....	35
1.3.2 Modelos predictores de mortalidad.....	36
1.3.3 Influencia de la diabetes en la mortalidad hospitalaria .....	39
<b>1.4 CONSIDERACIONES FINALES.....</b>	<b>41</b>
<b>HIPOTESIS.....</b>	<b>43</b>
<b>OBJETIVOS .....</b>	<b>47</b>

<b>MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>51</b>
<b>4.1 PRIMER ARTÍCULO.....</b>	<b>55</b>
<b>4.2 SEGUNDO ARTÍCULO.....</b>	<b>59</b>
<b>4.3 TERCER ARTÍCULO.....</b>	<b>69</b>
<b>4.4 CUARTO ARTÍCULO.....</b>	<b>73</b>
<b>RESULTADOS.....</b>	<b>77</b>
<b>DISCUSION.....</b>	<b>197</b>
<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>215</b>
<b>BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>219</b>
<b>APENDICES.....</b>	<b>233</b>
<b>9.1 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO.....</b>	<b>235</b>
<b>9.2 ÁREA TEMÁTICA E INDEXACIÓN DE LAS REVISTAS.....</b>	<b>235</b>

# INDICE DE TABLAS

Tabla 1.1. Características de los pacientes y control metabólico en el ingreso. Variables cuantitativas.....	100
Tabla 1.2. Características de los pacientes y control metabólico en el ingreso. Variables cualitativas.....	101
Tabla 1.3. Medidas de GM, VG y CV en dependencia de las características iniciales de los pacientes.....	105
Tabla 1.4. Predictores univariante de GM, VG y CV.....	106
Tabla 2.1. Motivo de ingreso de los pacientes del grupo PRE en el hospital codificados por GRD.....	137
Tabla 2.2. Motivo de ingreso del grupo POS en el hospital codificados por GRD.....	140
Tabla 2.3. Características de los pacientes al ingreso y tratamiento de la DM al alta hospitalaria en dependencia del grupo de inclusión.....	141
Tabla 2.4. Medidas de glucemia en dependencia del grupo de pertenencia del paciente.....	145
Tabla 3.1. Características de los pacientes según su glucemia inicial.....	168
Tabla 3.2. Características generales de los pacientes en dependencia de que falleciesen o no.....	169
Tabla 3.3. Control metabólico de los pacientes en dependencia de que falleciesen o no.....	169
Tabla 3.4. Predictores de mortalidad en análisis univariante en pacientes hospitalizados con $p \leq 0.1$ .....	170

Tabla 4.1. Características de los pacientes en dependencia de su glucemia plasmática inicial.....	190
Tabla 4.2. Características de los casos y los controles.....	191
Tabla 4.3. Importancia pronóstica de las alteraciones de la glucemia plasmática inicial con ajuste para factores de confusión.....	192
Tabla 4.4. Mejora de IDI tras adición de presencia de disglucemia a las variables incluidas en los distintos modelos.....	194

## INDICE DE FIGURAS

Figura A. Pauta de inicio en urgencias.....	65
Figura B. Pata de ajuste a las 24 horas.....	66
Figura C. Pautas de corrección con análogo de insulina rápida.....	67
Figura 1.1. Probabilidad acumulada de permanecer sin insulina programada dependiendo del tipo de tratamiento domiciliario del paciente.....	103
Figura 2.1. Probabilidad acumulada de permanecer libre de tratamiento con insulina programada dependiendo del grupo del paciente.....	144
Figura 2.2. Evolución de las cifras de glucemia a lo largo del ingreso en los pacientes de los grupos PRE y POS.....	146
Figura 3.1. Curva ROC comparando el poder predictivo de mortalidad de los modelos con y sin medidas de control glucémico.....	171
Figura 4.1. Curva ROC para predecir mortalidad hospitalaria entre el modelo REMS y un modelo ampliado.....	195



# **INTRODUCCIÓN**



## 1.1 LA DIABETES MELLITUS

### 1.1.1 DEFINICIÓN

La American Diabetes Association (ADA), en 1997, definió la diabetes mellitus (DM) como un síndrome clínico dentro del cual, se engloban diferentes entidades nosológicas. En 1998, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ratificó este concepto. La DM incluye un grupo de enfermedades metabólicas en las que existe hiperglucemia por un defecto absoluto o relativo de la secreción de insulina y/o por un grado variable de resistencia a la acción ésta y que en su evolución acaba afectando a diferentes órganos y sistemas (riñón, corazón, ojos, vasos sanguíneos y nervios periféricos). La DM puede cursar de forma silente durante años, de hecho, se estima que cerca de la mitad de los pacientes diabéticos no están diagnosticados [American Diabetes Association 2013]. Se trata de una enfermedad crónica, progresiva pero controlable y su correcto manejo requiere una actitud proactiva, cohesión entre los diferentes profesionales sanitarios y niveles asistenciales implicados en su asistencia y una participación activa y concienciación del propio enfermo para evitar las complicaciones derivadas de ella.

### 1.1.2 FISIOPATOLOGIA

En el individuo sano, aproximadamente el 50% de la insulina que secreta el páncreas es en forma de insulina basal que suprime la producción hepática de glucosa entre las comidas y por la noche controlando la glucemia basal. El

resto (cerca de otro 50%), lo secreta en forma de pulsos de insulina postprandial que limita la hiperglucemia tras las comidas [Pérez 2009]. En situaciones de enfermedad aguda, aumentan los requerimientos totales diarios de insulina se modifica ligeramente el reparto, incrementándose las necesidades de insulina por el componente de estrés [Clement 2004].

El paciente con DM tipo 1 (supone un 5-10% del total), tiene un déficit absoluto de insulina por destrucción autoinmune de las células beta de los islotes del páncreas, encargadas de secretarla. Este tipo de pacientes precisa administración de insulina exógena para evitar la cetoacidosis. En el diabético tipo 2 (un 90% del total), lo que ocurre es una insulinopenia relativa y/o una resistencia variable a la acción de la insulina en los tejidos. Tiene un componente genético importante. Estos pacientes pueden sobrevivir sin insulina exógena aunque en el curso evolutivo de la enfermedad pueden terminar necesiéndola. Otras formas menos frecuentes de DM comparten características de la tipo 1 y de la tipo 2 como son la diabetes tipo LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) que suele diagnosticarse después de los 30 años y tiene autoinmunidad pancreática positiva y la MODY (Maturity Onset Diabetes of Youth) enfermedad autosómica dominante típicamente diagnosticada en edades jóvenes, que supone entre el 1 y el 3% de los casos de DM y que cursa con un defecto en la secreción de insulina sin insulinoresistencia [American Diabetes Association. 2013].

### 1.1.3 PREVALENCIA

La incidencia y prevalencia de la DM son crecientes en las dos últimas décadas y alcanza cifras de epidemia. Se calcula que existen 387 millones de personas con DM en el mundo, lo que supone una prevalencia del 8.3% de la población mundial adulta. Está previsto que la cifra alcance los 552 millones en 2030 lo que supone un incremento del 51% [International Diabetes Federation 2014].

El 77% de las personas con DM viven en países con ingresos medianos o bajos. En Europa, son 52 millones las personas que padecen DM lo que significa una prevalencia del 7.9% (1 de cada 13 adultos) y se prevé que llegara a 64 millones en el año 2035, con un incremento por lo tanto del 22%.

En nuestro país, el 30% de la población presenta algún tipo de alteración de la glucosa (más de 14 millones de personas atendiendo a los datos censales del Instituto Nacional de Estadística de 2011) y el 13.8% de la población es diabética (casi 6.5 millones de personas). España es el cuarto país europeo con mayor número de personas afectadas por esta enfermedad por detrás de Alemania, Turquía y Rusia [International Diabetes Federation 2014]. Además, conviene saber que la mitad de los pacientes diabéticos desconoce dicha condición [Soriguer F et al 2012].

A su prevalencia hay que sumar la importancia de una entidad como la DM, tanto desde el punto de vista de la salud como del coste económico. Cada 7 segundos muere una persona de diabetes en el mundo, lo que supone un total de 4.9 millones de muertes en 2014 por este motivo. En cuanto a la

morbilidad, conviene recordar que el 40% de las personas con DM tipo 2 padecen retinopatía diabética y que la ceguera en los pacientes con DM tipo 2 oscila entre el 4 y el 11% [Vila L 2008]. Además, la DM tipo 2 representa la principal causa de enfermedad renal crónica terminal (cerca del 20% de los casos de ésta se deben a la DM), uno de cada cuatro pacientes con DM tipo 2 tienen enfermedad cardiovascular (siendo ésta la principal causa de muerte) y asocia una alta tasa de amputaciones (de cada 100.000 personas con DM tipo 2, 26 sufren la amputación de alguna de sus extremidades) [Lahoz B 2007].

Respecto al coste económico las cifras son igualmente dramáticas. En Estados Unidos, uno de cada 9 dólares que se gasta en cuidados sanitarios se gasta en la diabetes y en 2014 el gasto en diabetes alcanzó los 612.000 millones de dólares. El coste anual directo de cada paciente es de 7888 dólares. La mitad de ese gasto lo generan los ingresos mientras que el resto se reparte sobre todo entre las consultas en domicilio, urgencias o consultas externas y los diferentes tratamientos [ADA 2013]. En nuestro país, según un estudio reciente, la DM consume el 8.2% de los costes sanitarios globales (unos 5809 millones de euros de los 70534 totales) teniendo en cuenta la prevalencia diagnosticada del 7.9%. Los costes farmacológicos son la categoría con mayor peso sobre el coste directo total (38%), seguido por los costes hospitalarios (33%). El coste farmacológico asciende a 2.232 millones de euros, de los que los fármacos antidiabéticos aportan 861 millones de euros (15%) y las tiras reactivas de automonitorización de glucemia capilar

contribuyen en 118 millones de euros (2%). El coste total de complicaciones en general se estima en 2.143 millones de euros [Crespo C 2013].

Del mismo modo, su prevalencia en el enfermo hospitalizado es cada vez mayor independientemente del motivo de ingreso. Los pacientes diabéticos suponen un 30-40% de los pacientes atendidos en urgencias y un 25% de los pacientes que ingresan en el hospital tanto en plantas médicas como quirúrgicas siendo éstas además unas cifras que subestiman la realidad ya que hasta un tercio de los pacientes con hiperglucemia durante el ingreso no tienen incluido ese diagnóstico en el informe de alta hospitalaria [Pérez 2009]. Este dato, cobra aún más importancia en los servicios implicados más directamente en la atención de pacientes ancianos o pluripatológicos como Geriátrica o Medicina Interna (M.I.) en los que la diabetes es más prevalente, o en aquellos en cuyo arsenal terapéutico habitual incluyen fármacos que aumentan la resistencia a la insulina (como los corticoides e inmunosupresores), o en los que atienden a sus complicaciones crónicas micro y macrovasculares (Oftalmología, Nefrología, Cardiología, Cirugía Vascul, Neurología...). Algo similar ocurre en Unidades de Críticos donde el propio estrés agudo facilita por sí mismo la descompensación glucémica del paciente. La hospitalización es una gran oportunidad para valorar el grado de control glucémico de los pacientes, optimizar su tratamiento y detectar pacientes no diagnosticados de cara al posterior seguimiento ambulatorio [Inzucchi 2006].

#### 1.1.4 CRITERIOS DIAGNOSTICOS

Los criterios diagnósticos utilizados en España para el diagnóstico y clasificación de la DM son los propuestos por la ADA [American Diabetes Association. 2013]:

- Glucemia en ayunas  $\geq 126$  mg/dl
- Glucemia  $\geq 200$  mg/dl a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa
- Glucemia al azar  $\geq 200$  mg/dl
- Hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6.5\%$

#### 1.1.5 OBJETIVOS DE CONTROL METABOLICO

Los objetivos de control metabólico actualmente recomendados por las diferentes Sociedades Científicas para el paciente hospitalizado fuera de las Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) son:

- Glucemias preprandiales  $< 140$  mg/dl y
- Cualquier glucemia aleatoria  $< 180$  mg/dl

Estos objetivos pueden ser algo menos estrictos ( $< 200$  mg/dl) para pacientes con riesgo de hipoglucemias o pacientes con corta esperanza de vida y/o limitación del esfuerzo terapéutico. Lo mismo ocurre en pacientes críticos en los que se perseguirán glucemias entre 140 y 180 mg/dl (idealmente 110-140 mg/dl si puede llegarse sin hipoglucemias). Para conseguirlos durante el ingreso se recomienda hacerlo de forma progresiva, reduciendo al máximo el riesgo de hipoglucemias evitando para ello ser demasiado agresivos en la terapia [Umpierrez 2012].

## 1.2 EL PACIENTE CON HIPERGLUCEMIA EN EL HOSPITAL

### 1.2.1 EL PROBLEMA DE LA DIABETES EN EL HOSPITAL

Tradicionalmente la hiperglucemia del paciente ingresado ha sido poco tenida en cuenta por los profesionales sanitarios y el control metabólico no ha sido una prioridad en el esquema terapéutico del paciente hospitalizado, adoptando el médico con frecuencia una actitud nihilista respecto a su manejo. Ello se ha debido a diversos factores como la inercia no terapéutica, la costumbre, el desconocimiento o la falta de familiarización de los profesionales con el manejo de la insulina, la consideración de la hiperglucemia como un epifenómeno secundario al proceso agudo o el miedo a la hipoglucemia [Pérez 2009].

Las pautas de insulina rápida (PIR) aislada (pautas móviles o *sliding scales*) siguen siendo el tratamiento más prescrito en el enfermo hospitalizado a pesar estar desaconsejadas tras haber demostrado su ineficacia y sus inaceptables tasas de hiper e hipoglucemias. Esta actitud todavía hoy puede ser vista incluso en pacientes con DM tipo 1 en los que existe un déficit absoluto de insulina que hace necesaria la insulinización basal en todos los casos. Además, los pacientes con frecuencia presentan glucemias medias durante el ingreso por encima de los objetivos recomendados y es frecuente comprobar que a pesar de ello no se modifica su plan de tratamiento al respecto [Wexler 2007].

Las acciones formativas, la elaboración de protocolos de manejo de la hiperglucemia y la evaluación periódica de su aplicación y eficacia son algunas de las medidas que más contribuyen al mejorar el control metabólico de los pacientes ingresados [Draznin 2013].

### 1.2.2 TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL HOSPITAL

Para conseguir los objetivos anteriormente expuestos, existe consenso en que el mejor tratamiento para el paciente hospitalizado en planta convencional es la insulina administrada de forma subcutánea (s.c.) (intravenosa (i.v.) en pacientes críticos). La terapia basal bolo es la más eficaz, segura y flexible y además la más fisiológica ya que reproduce de un modo fiel la secreción de insulina por el páncreas en condiciones normales. Esta terapia incluye administración programada de insulina basal (insulina de acción lenta que mimetiza la secreción basal de insulina del páncreas en condiciones normales) y bolos programados de insulina de acción rápida antes de las comidas principales (similar a los pulsos de insulina rápida de secreta el páncreas para controlar la hiperglucemia postprandial) que lógicamente desaparecerán del tratamiento programado en caso de ayuno. Además, las desviaciones de glucemia que se detecten por encima de los objetivos, se corregirán añadiendo más dosis de insulina de acción rápida según una pauta correctora (PC) que se planificará antes de las comidas en caso de ingesta o cada 4-6 horas en caso de ayuno [Umpierrez 2012].

Por su parte, la utilización exclusiva insulina en forma de PIR se desaconseja por lo general al tratarse de un tratamiento reactivo ante un problema (la hiperglucemia) una vez que ya ha acontecido, sin prevenir su aparición y que contribuye poco al control metabólico asociando altas tasas de hiper e hipoglucemia. De igual modo, los hipoglucemiantes no insulínicos (antidiabéticos orales (ADO) y análogos del Glucagon-Like Peptide 1 (GLP-1) deberían retirarse por lo general del tratamiento del paciente por ser su efecto difícilmente modificable una vez administrados en caso de necesidad (intolerancia oral o ayuno por otro motivo, descompensación cardíaca, hepática o renal que los desaconseje, etc...). Este tipo de terapias por tanto se reservará para casos muy concretos en el paciente hospitalizado [Umpierrez 2012].

### 1.2.3 LOS SERVICIOS DE MEDICINA INTERNA

Para poder entender las opciones de mejora de una población concreta e implementarlas, es necesario conocer las características de dicha población. Resulta complejo establecer una definición precisa de la M.I. por la diversidad de los aspectos que engloba pero de modo general podemos decir que es una disciplina que atiende a pacientes pluripatológicos, con múltiples comorbilidades y a aquellos con enfermedades sistémicas o síntomas inespecíficos cuyo origen es difícil de precisar al inicio. Atiende por tanto a un grupo muy heterogéneo de pacientes [Kellet 2002] que va desde el paciente anciano con numerosas patologías hasta el paciente joven con patologías complejas, pasando por pacientes tributarios de cuidados paliativos, terminales

o con problemática psicosocial [Kellet 2007]. La mayoría de estudios que analizan las características de esta población concreta habla de pacientes de avanzada edad con varias patologías. En uno de ellos, Zapatero Gavidia y sus colaboradores analizan los datos hospitalarios oficiales de nuestro país, recogidos en el Conjunto Mínimo Básico de Datos (CMBD) [Zapatero 2010] y determinan que el 15% de las altas hospitalarias que se dan en nuestros hospitales a nivel nacional proceden de servicios de M.I. La edad media de sus pacientes supera los 70 años (70.4 años; DS 17.3) y la mortalidad global es del 9.5 % (algo superior a otras especialidades y directamente proporcional a la edad, llegando al 33% en mayores de 100 años). Además se trata de enfermos complejos y frágiles con alteraciones frecuentes de sus funciones superiores en cerca de un tercio de las ocasiones [Raveh et al 2005] en contraposición con Servicios como Cardiología donde esto ocurre en apenas el 3% de los pacientes.

Por si no fuera suficiente, la actividad de los servicios de M.I. es creciente como también lo es la edad media de los pacientes a los que atiende, en gran medida por el envejecimiento poblacional [Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad 2015].

En nuestro Centro, el Servicio de M.I. tiene un gran peso específico. Cuenta con 120 camas de hospitalización y las altas emitidas desde dicho Servicio suponen el 17% del total de altas de nuestro hospital (el 30% de las altas de servicios médicos). La edad media de los pacientes ingresados en M.I. de nuestro hospital es de 79 años y la mortalidad oscila en torno al 10%.

Por todo ello, considerando el volumen de enfermos ingresados a los que atienden, a las características de los mismos, a su posición estratégica en el hospital y a las habilidades e inquietudes de los profesionales que los integran, los servicios de M.I. parece un lugar idóneo para implementar una acción de mejora como lo es el manejo de la hiperglucemia en el hospital.

## **1.3 LA PREDICCIÓN DE LA MORTALIDAD**

### **1.3.1 PRONOSTICO**

Según el Diccionario de la Real Academia Española de la Lengua, pronóstico es el juicio que forma el médico respecto a los cambios que pueden sobrevenir durante el curso de una enfermedad, y sobre su duración y terminación por los síntomas que la han precedido o la acompañan. Pronóstico de mortalidad se refiere a la predicción de qué enfermos pueden morir. Estimar a priori lo que puede suceder permite tomar decisiones con mayor seguridad y emplear los recursos más adecuados en cada caso. Esto es si cabe más importante para el médico de urgencias, que en la mayoría de los casos supone el primer contacto del paciente con el medio hospitalario y se enfrenta de manera habitual a situaciones clínicas graves y rápidamente cambiantes. En dichas situaciones, establecer el riesgo vital permite intensificar la vigilancia y los cuidados en aquellos pacientes cuyo riesgo es mayor y facilitar el drenaje idóneo para cada paciente. A los Servicios de Urgencias (SU) es a donde

primero llegan los enfermos graves y tal vez la tarea más importante del médico es predecir la probabilidad de que un enfermo fallezca; pero ello se basa a menudo en la subjetividad y/o la experiencia. Predecirlo permitiría mejorar el pronóstico, optimizar los recursos, priorizar acciones y facilitar el drenaje de enfermos hacia las UCI en los casos de mayor riesgo.

### 1.3.2 MODELOS PREDICTORES DE MORTALIDAD

Para intentar aportar objetividad y homogeneizar la estimación del pronóstico se desarrollaron las escalas y modelos predictores de mortalidad. Una escala ideal debe ser de aplicación rápida y sencilla y basada en variables con influencia estadísticamente significativa sobre la mortalidad y que puedan obtenerse de forma rápida. Las primeras escalas pronósticas nacen para pacientes de UCI como el Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) [Knaus 1985] que se basa en variables fisiológicas, la edad y el estado previo de salud pero incluye además diversos parámetros de laboratorio que dificultan su rapidez y por tanto su aplicación en el SU. Se utiliza en UCI para pacientes médicos y quirúrgicos. Otras escalas empleadas en las UCI son el Mortality Probability Model (MPM) publicado en 1985 que incluía menos parámetros que el APACHE pero era todavía poco ágil para aplicarlo en urgencias [Lemeshow 1993]. También aparecen pronto escalas para pacientes con traumatismos [Champion 1989]. Posteriormente aparecen herramientas predictivas referidas a enfermedades concretas como el MEDS (Mortality in Emergency Department Sepsis) para la sepsis [Shapiro 2003] y otros para el

síndrome coronario agudo [Antman 2000], el asma [Rodrigo 1997], la neumonía [Fine 1997] o las primeras escalas para pacientes no quirúrgicos en urgencias pero aplicables sólo a pacientes críticos [Nguyen 2000]. Pero era necesario que aparecieran herramientas de este tipo aplicables a todos los pacientes de urgencias y no sólo a grupos concretos. Así, nace en 1987 una escala de uso general en urgencias para pacientes no quirúrgicos que se conoce como RAPS (Rapid Acute Physiology Score) que no es sino una versión abreviada del APACHE II que incluye cuatro variables fisiológicas (frecuencia cardiaca, presión arterial, puntuación en la escala Glasgow del coma y frecuencia respiratoria) y que en sus inicios fue diseñada para la medicina extrahospitalaria [Rhee 1987], pero cuya sencillez la convierte en una herramienta útil también en los SU hospitalarios [Olsson 2004]. Más adelante, en un intento de aumentar su sensibilidad sin incrementar su complejidad, se desarrolló el REMS (Rapid Emergency Medicine Score) que incluye además de la edad, sexo y síntoma principal, dos variables fisiológicas más (saturación de oxígeno y temperatura) de obtención inmediata en la primera asistencia al enfermo en el hospital [Olsson 2004] y que posee un poder discriminativo aún mayor para la mortalidad hospitalaria [Goodacre 2006]. Diseñada a principios de siglo para predecir la mortalidad hospitalaria, el riesgo de parada cardiaca o la necesidad de ingreso en UCI es el Modified Early Warning Score (MEWS) que incluye temperatura, presión arterial, frecuencia cardiaca, frecuencia respiratoria y nivel de conciencia [Subbe 2001] y que se utilizaba en urgencias para pacientes tributarios de ingreso en planta o en UCI [Ghanem-Zoubi 2011]

pero que resulta menos eficiente que el REMS para predecir la mortalidad hospitalaria en pacientes de urgencias con patología médica como quirúrgica [Bulut 2014]. La escala REMS tiene utilidad además para identificar precozmente a los pacientes más graves por parte del personal de enfermería de triaje y para control evolutivo del paciente durante su estancia en urgencias o en el hospital. Posteriormente, también ha demostrado su capacidad para predecir la mortalidad no sólo en el hospital sino a largo plazo en la mayoría de pacientes no quirúrgicos de urgencias y en los principales grupos específicos (dolor torácico, ictus, coma, disnea y diabetes) [Olsson in Acad Emerg Med 2004]. Su utilidad sigue vigente y recientemente se ha constatado también para pacientes con patología traumática donde se equipara en la predicción de la mortalidad hospitalaria a herramientas existentes previamente para este tipo de enfermos como el Revised Trauma Score (RTS) e incluso es superior a otras como el Injury Severity Score (ISS) y el Shock Index (SI) (Imhoff 2014). También se ha comparado con el APACHE II demostrando similar capacidad predictiva pero mayor sencillez en su aplicación [Olsson 2003] y con otras escalas en pacientes con sepsis hospitalizados en plantas de M.I. como son el MEWS, SCS (Simple Clinical Score), MEDS score o el REMS siendo el SCS y el REMS los más apropiados para predecir la mortalidad en este tipo de pacientes [Ghanem-Zoubi 2011]. Del SCS destacar que nace en 2006 e incluye edad, hipotensión arterial, temperatura, frecuencia respiratoria, hipoxia, hipotermia, necesidad de cuidados y alteraciones electrocardiográficas [Kellett 2006] y su utilidad ha sido refrendada en diversos trabajos [Subbe 2010]

demostrando que conserva su capacidad predictiva incluso 1 año después del ingreso [Kellett 2012].

Se ha postulado mucho sobre la posibilidad de incrementar el poder predictivo de alguna de estas escalas existentes sobre la mortalidad hospitalaria sin complicar su aplicación. Algunos estudios han evaluado la importancia pronóstica sobre la mortalidad hospitalaria de cada parámetro incluido en alguna de las escalas como RAPS o REMS viendo que sólo algunas de ellas son predictores independientes de mortalidad mientras que otras, asociadas con la mortalidad en el análisis univariante, no conservaban esa asociación al incorporar otras variables en el análisis multivariante. Ello ha permitido diseñar nuevas herramientas con finalidad predictiva basadas en dichos parámetros [Goodacre 2006].

### 1.3.3 INFLUENCIA DE LA DIABETES EN LA MORTALIDAD HOSPITALARIA

La DM requiere una atención médica continuada y específica también durante el ingreso hospitalario donde podemos encontrarnos tres tipos de escenarios:

- Pacientes con diabetes mellitus conocida
- Paciente no conocido diabético que se diagnostica durante el ingreso
- Paciente con hiperglucemia de estrés, que se normaliza tras la fase aguda.

La hiperglucemia en el ingreso es un indicador de mal pronóstico y se asocia a mayor mortalidad en diferentes grupos de pacientes (críticos [Krinsley 2003], pacientes con cardiopatía isquémica [Cabrerizo 2011], neumonía [McAlister 2005] o ictus [Capes 2001]) debido probablemente a las alteraciones inmunitarias y de la función endotelial y cardíaca que conlleva [Inzuchi 2005]. Esta asociación de la hiperglucemia con un peor pronóstico es todavía más acusada en pacientes sin DM previamente conocida [Umpierrez et al 2002] lo que unido al hecho de que el control intensivo de la misma no asocia una reducción en la mortalidad hospitalaria [Kansagara D 2011] hacen pensar que la hiperglucemia es más un marcador de gravedad de la enfermedad subyacente que un factor patogénico en sí misma.

A todo esto hay que sumar que la hiperglucemia asocia además mayor tasa de infecciones, estancias más largas, mayor tasa de ingreso en UCI, intubaciones más prolongadas y mayor número de visitas en urgencias con el consiguiente coste económico [Clement 2004].

De forma similar la hipoglucemia también se asocia a un incremento de la mortalidad hospitalaria [Turchin 2009] debido a que favorece la liberación de mediadores inflamatorios como Proteína C Reactiva (PCR), Interleukina-6 (IL-6) o el factor de crecimiento endotelial, activa neutrófilos y plaquetas y provoca una respuesta simpática con liberación de adrenalina. Todo ello favorece las arritmias, la disfunción endotelial e incrementa el riesgo de eventos cardiovasculares [Desouza 2010]. A pesar de ello, el efecto es mucho más notable en las hipoglucemias espontáneas que en las inducidas por insulina

[Kosiborod 2009 y Garg 2013], lo que apoyaría también su papel como marcador de gravedad de la enfermedad subyacente.

## 1.4 CONSIDERACIONES FINALES

En resumen, la hiperglucemia es una alteración muy prevalente y, en consecuencia, su tratamiento hospitalario es un problema al que nos enfrentamos muy frecuentemente. La hospitalización es una gran oportunidad para detectar y tratar enfermos con hiperglucemia no diagnosticados previamente de DM y para valorar y optimizar el grado de control metabólico de aquellos con DM conocida teniendo en cuenta que asocia una mayor morbimortalidad y consumo de recursos. Los criterios diagnósticos de la DM están bien definidos al igual que los objetivos de control glucémico durante el ingreso. A pesar de ello, con frecuencia los profesionales no conseguimos mantener a los pacientes dentro de las cifras objetivo debido a factores ajenos a nosotros, como el estrés de la enfermedad o el uso concomitante fármacos que provocan hiperglucemia y a otros, propios de nuestros hábitos y costumbres, como la inercia clínica y la abstención terapéutica.

Existen factores al ingreso que predicen un peor control metabólico durante la hospitalización. Protocolizar el manejo de la hiperglucemia considerando esos factores permitiría mejorar la calidad en la asistencia de este tipo de enfermos favoreciendo el uso de insulina programada en ellos y mejorando las

cifras de glucemia media y la variabilidad glucémica tan implicadas en el pronóstico. No hay que olvidar que, al fin y al cabo, aproximarnos al pronóstico de nuestros pacientes con herramientas objetivas sumadas a nuestra interpretación subjetiva permite planificar los cuidados y medidas diagnósticas y terapéuticas posteriores e informar al paciente y/o sus familiares con unas perspectivas definidas sobre la evolución de su proceso.

# **HIPÓTESIS**



En el desarrollo global de este trabajo nos planteamos diferentes hipótesis a las que quisimos dar respuesta de un modo progresivo. Son las siguientes:

1. ¿Es mejorable el control metabólico de los pacientes ingresados en nuestro hospital?
2. ¿Existen factores capaces de predecir un peor control glucémico en el ingreso?
3. ¿Podría mejorarse el abordaje terapéutico de los profesionales y con ello el control glucémico de los pacientes ingresados mediante la implantación de un protocolo específico diseñado para tal fin?
4. ¿Existe relación entre las medidas de control glucémico y la mortalidad hospitalaria?
5. ¿La inclusión de la glucemia inicial en las escalas de mortalidad incrementaría la capacidad discriminativa de éstas?



# **OBJETIVOS**



Los objetivos de nuestro trabajo, que intentan dar respuesta a nuestras hipótesis iniciales, son los siguientes:

1. Evaluar la frecuencia con que se utiliza insulina programada en el tratamiento de los pacientes ingresados y analizar el grado de control glucémico de éstos.
2. Identificar los factores que predicen peor control glucémico en el ingreso para asistir en el diseño de un protocolo específico de manejo.
3. Elaborar un protocolo de manejo de la hiperglucemia en el hospital en el que estén incluidos los factores predictores identificados previamente y evaluar el impacto del mismo sobre los hábitos de prescripción del facultativo y sobre el control glucémico de los pacientes.
4. Evaluar los factores predictores de mortalidad en pacientes con hiperglucemia ingresados en Medicina Interna y específicamente la importancia de la variabilidad glucémica durante el ingreso sobre la mortalidad hospitalaria.
5. Determinar la importancia de las alteraciones glucémicas en el momento del ingreso como marcador de mortalidad hospitalaria.

6. Determinar si la inclusión de los valores de glucemia al ingreso en los modelos predictores de mortalidad puede ayudar a mejorar la capacidad de discriminación del riesgo de mortalidad hospitalaria de éstos.

# **MATERIAL Y MÉTODOS**



La tesis se compone de cuatro artículos que son consecutivos en el tiempo, mantienen continuidad respecto a las hipótesis iniciales y se complementan.

El primer artículo es un estudio de cohortes retrospectivo encaminado a evaluar el manejo hospitalario de la hiperglucemia y el grado de control glucémico de los pacientes ingresados, e identificar los factores que predicen peor control glucémico en el ingreso para asistir en el diseño posterior de un protocolo específico de manejo. La constatación de que existía una amplia opción de mejora en el manejo de la hiperglucemia en estos pacientes en el hospital y la identificación de los factores que asocian un peor control, derivó en la elaboración de un protocolo de manejo de la hiperglucemia en el hospital, en el que sustentó el segundo artículo (estudio observacional de cohortes retrospectivo). En él se comprobó la eficacia y seguridad de dicho protocolo al comparar un grupo previo y otro posterior a su implantación. El tercer artículo es un estudio de cohortes retrospectivo también referido a pacientes ingresados en M.I. en el que se puso de manifiesto la influencia de la variabilidad glucémica sobre la mortalidad intrahospitalaria. Finalmente, el cuarto artículo se fundamenta en un estudio caso-control retrospectivo con una muestra mucho más amplia (1153 pacientes) y en él se valoró la importancia pronóstica de las alteraciones de la glucemia en el momento del ingreso y su capacidad predictora de la mortalidad, lo que enfatiza la importancia de las acciones previas.



## 4.1 PRIMER ARTÍCULO

### Diseño

Estudio de cohortes retrospectivo con vertientes descriptiva y analítica.

### Pacientes

El estudio en el que se basa el primer artículo incluyó a todos los pacientes dados de alta del Servicio de M.I. del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” con algún diagnóstico relacionado con la diabetes mellitus durante un período de cuatro meses consecutivos. Se excluyeron aquellos que en su manejo inicial precisaron ingreso en UCI y aquellos cuyo diagnóstico principal fue de cetoacidosis diabética o situación hiperosmolar no cetósica con necesidad de insulinización intravenosa inicial.

### Variables

De cada paciente se recogieron en una tabla Excel diseñada para tal fin diversas variables de tres tipos:

- Variables clínicas: edad, sexo, motivo de ingreso, índice de comorbilidad de Charlson, tipo de DM, tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento ambulatorio para la DM, longitud de estancia hospitalaria, ingesta o ayuno al ingreso, uso de corticoides durante el ingreso y tipo de tratamiento al alta
- Variables relacionadas con el control glucémico: administración o no (y día de introducción) de insulina programada, glucemia al ingreso, HBA1c obtenida en el ingreso o en los tres meses previos, valores glucémicos

obtenidos mediante monitorización de glucemia capilar y frecuencia y gravedad de las hipoglucemias (se definió hipoglucemia como una glucemia  $< 70$  mg/dl e hipoglucemia grave como aquella  $< 40$  mg/dl o que asociaba pérdida de conciencia).

- Variables generadas: puntuación de Charlson codificada en tres categorías ( $< 3$  (categoría de referencia),  $3$  o  $> 3$ ), tratamiento ambulatorio codificado en tres categorías (dieta y/o ADO (categoría de referencia), insulina basal con o sin ADO y bolo-basal o mezclas).

Se recogieron todos los valores de glucemia capilar del ingreso en cada paciente y a partir de ellos, se determinaron, para valorar el control glucémico intrahospitalario, las siguientes medidas de control:

- Glucemia máxima: el valor de glucemia capilar más elevado durante el ingreso.
- Glucemia media en las primeras 24 horas (G24h)
- Glucemia media durante el ingreso (GM): media de todas las glucemias capilares del paciente.
- Glucemia media corregida: media de las medias diarias de glucemias capilares.
- Variabilidad glucémica (VG): desviación estándar (DE) de todas las glucemias capilares del paciente.
- Coeficiente de variación (CV): cociente entre la DE y la GM (DE/GM).

### **Métodos de laboratorio**

La glucemia plasmática se determinó mediante método enzimático con hexoquinasa, la HbA1c mediante cromatografía de alta resolución y la glucemia capilar se determinó con medidor Optium Xceed®, cuya precisión es de 3-3.6% (CV) con una exactitud  $r = 0.98$  respecto a glucemia plasmática y un cumplimiento de la norma ISO del 99%.

### **Métodos estadísticos**

Las variables cuantitativas se describieron con su media y DE y se compararon con t de Student para muestras independientes, con ANOVA o con pruebas no paramétricas de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis. La correlación entre variables cuantitativas (glucemia media y glucemia media corregida) se realizó con el coeficiente de correlación de Pearson. Las variables cualitativas se describieron con distribución de frecuencias y se compararon mediante Chi cuadrado o test exacto de Fisher. Para determinar la probabilidad de recibir insulina de forma programada en el tratamiento a lo largo del ingreso se empleó una curva de supervivencia de Kaplan Meier. La comparación de las curvas dependiendo del tratamiento ambulatorio del paciente se realizó mediante Long Rank Test. La determinación de los factores predictores del control glucémico intrahospitalario se realizó mediante regresión líneas univariante y multivariante. Las variables dependientes consideradas fueron la GM, la VG y el CV. Para determinar los mejores modelos predictores se incluyeron en los modelos multivariantes las variables según criterios

estadísticos ( $p < 0.1$  en análisis univariante) y según su sentido clínico. Como medida de variabilidad se escogió la desviación estándar de todas las glucemias capilares del paciente (VG) en vez del CV, debido a que la  $R^2$  del modelo predictivo fue superior.

Se consideraron significativas las asociaciones con  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

## 4.2 SEGUNDO ARTÍCULO

### Diseño

Estudio observacional de cohortes retrospectivo analítico para determinar la eficacia del protocolo de manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado en M.I. Se comparan dos grupos de pacientes reclutados en dos períodos de tiempo. El primero (grupo pre-protocolo) antes de la implantación del protocolo y el segundo (grupo post-protocolo) tras su creación y difusión entre el personal del hospital.

### Pacientes

Se incluyeron a todos los pacientes dados de alta del servicio de M.I. del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” con algún diagnóstico relacionado con la DM (excluyendo los que precisaron ingreso inicial en UCI), en dos períodos de tiempo, uno antes de la creación del protocolo (1 de enero al 30 de abril de 2010) y el otro posterior a su implantación y divulgación (1 de enero al 30 de abril de 2013).

### Protocolo

Tras identificar la oportunidad de mejora, diseñamos un protocolo de actuación para estos pacientes que comprendía las recomendaciones iniciales de tratamiento en urgencias (Figura A). En el protocolo se consideran: el tratamiento domiciliario del paciente, la situación de ayuno o ingesta, el valor de

la glucemia inicial y la HbA1c. De ese modo se acepta tratamiento sólo con PIR inicialmente según controles de glucemia capilar (cada 6 horas si ayuno y en desayuno, comida y cena si ingesta) para pacientes no diabéticos o aquellos tratados en domicilio con dieta o un ADO y para los tratados con dos o más ADO y cifras iniciales de glucemia < 180 mg/dl. Para el resto, se propone insulinización progresiva, inicialmente sólo con insulina basal (y pauta correctora de insulina rápida) o con bolo basal (añadir bolos prandiales programados de insulina rápida en pacientes que ya se administraban mezclas de insulina o insulina en régimen bolo basal en domicilio y para los tratados con dos o más ADO pero con HbA1c  $\geq$  8.5%. También se recomienda insulina i.v. para la descompensación glucémica inicial muy importante (> 400 mg/dl en DM tipo 2 y > 300 mg/dl en DM tipo 1). En el protocolo se dan además las instrucciones precisas para intensificar el tratamiento a partir de las 24 horas de ingreso (Figura B) si el paciente tiene glucemias por encima del objetivo (preprandiales < 140 mg/dl) y se contemplan las diferentes PIR para la pauta correctora (Figura C).

Posteriormente procedimos a la divulgación del protocolo mediante sesiones formativas dirigidas a Facultativos de Urgencias y Médicos Residentes que realizan guardias. Tras su implantación y divulgación, se inició el estudio en el que se basa el segundo artículo.

## Variables

De cada paciente se recogieron en una tabla Excel diseñada para tal fin diversas variables de tres tipos:

- Variables clínicas: edad en el momento del ingreso, sexo, motivo de ingreso, índice de comorbilidad de Charlson, tipo de DM, tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento ambulatorio para la DM, longitud de estancia hospitalaria, ingesta o ayuno al ingreso y uso de corticoides durante el ingreso.

- Variables relacionadas con el control glucémico: administración o no (y día de introducción) de insulina programada, glucemia plasmática al ingreso, HBA1c obtenida durante el ingreso o en los tres meses previos, valores glucémicos obtenidos mediante monitorización de glucemia capilar y frecuencia y gravedad de las hipoglucemias (se definió hipoglucemia como una glucemia < 70 mg/dl e hipoglucemia grave como aquella < 40 mg/dl o que asociaba pérdida de conciencia).

- Variables generadas: puntuación de Charlson codificada en tres categorías (< 3 (categoría de referencia), 3 o > 3), tratamiento ambulatorio codificado en tres categorías (dieta y/o ADO (categoría de referencia), insulina basal con o sin ADO y bolo-basal o mezclas).

Se recogieron todos los valores de glucemia capilar del ingreso en cada paciente y a partir de ellos, se determinaron, para valorar el control glucémico intrahospitalario, las siguientes medidas de control:

- Glucemia máxima: el valor de glucemia capilar más elevado durante el ingreso.

- Glucemia media en las primeras 24 horas (G24h)
- Glucemia media durante el ingreso (GM): media de todas las glucemias capilares del paciente.
- Glucemia media corregida: media de las medias diarias de glucemias capilares.
- Variabilidad glucémica (VG): desviación estándar (DE) de todas las glucemias capilares del paciente.
- Coeficiente de variación (CV): cociente entre la DE y la GM (DE/GM).

### **Evento clínico final**

Se definieron como variables dependientes:

- Probabilidad acumulada de permanecer sin recibir insulina programada durante la estancia hospitalaria.
- Medidas de control glucémico hospitalario: glucemia media de las primeras 24 horas, glucemia media durante todo el ingreso y variabilidad glucémica.

### **Métodos de laboratorio**

La glucemia plasmática se determinó mediante método enzimático con hexoquinasa, la HbA1c mediante cromatografía de alta resolución y la glucemia capilar se determinó con medidor Optium Xceed®, cuya precisión es de 3-3.6% (CV) con una exactitud  $r = 0.98$  respecto a glucemia plasmática y un cumplimiento de la norma ISO del 99%.

## Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se describieron con su media y DE o con su mediana y rango intercuartil y se compararon entre ambos grupos con t de Student para muestras independientes o con pruebas no paramétricas de Mann-Whitney. La correlación entre variables cuantitativas (glucemia media y glucemia media corregida) se evaluó mediante coeficiente de correlación de Pearson. Las variables cualitativas se describieron con distribución de frecuencias y se compararon mediante Chi cuadrado o test exacto de Fisher. La probabilidad de recibir insulina de forma programada a lo largo de la estancia hospitalaria se determinó mediante curva de supervivencia de Kaplan Meier. La comparación de las curvas en dependencia del grupo de pertenencia del paciente se realizó mediante Long Rank Test. La estimación ajustada de la influencia del grupo de inclusión del paciente sobre el control glucémico hospitalario se realizó mediante regresión lineal multivariante. Las variables dependientes consideradas fueron G24h, GM y VG y los resultados se expresaron en forma de diferencia ajustada (valores de glucosa en grupo POS-valores de glucosa grupo PRE). El ajuste multivariante se realizó para las variables según sentido clínico (variables que demostraron tener importancia sobre el control glucémico en el primer trabajo) y estadístico (presencia de diferencias clínicamente relevantes entre los dos grupos en el momento del ingreso). Las variables de ajuste fueron edad, sexo, índice de Charlson, glucemia inicial, HbA1c, tratamiento domiciliario para la DM, ayuno al ingreso y necesidad de tratamiento con corticoides. Se estudió la significación estadística

de las interacciones entre grupo de tratamiento y las variables de ajuste mediante la introducción de términos grupo x variable en los modelos de regresión, y se realizó análisis estratificado para las distintas categorías de las variables que demostraron un efecto modificador del efecto significativo.

En un análisis de sensibilidad se excluyeron del grupo POS aquellos pacientes cuyo manejo no se ajustaba al protocolo propuesto. Los pacientes retirados en este análisis fueron aquellos que no recibían insulina programada a pesar de presentar glucemias medias  $\geq 140$  mg/dl en las primeras 48 horas de ingreso. Se consideraron significativas las asociaciones con  $p < 0.05$ . El análisis estadístico se realizó con el paquete estadístico SPSS versión 17.0.

**Figura A.** Pauta de inicio en urgencias.

Situaciones	AYUNO		INGESTA	
	< 180	> 180	< 180	> 180
No DM o 1 ADO	PIR 1	PIR 2	PIR 1	PIR 2
≥ 2 ADO	PIR 2	Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2	PIR 2	Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2*
Sólo insulina basal (1 ó 2 dosis) (± ADO)	Su basal – 20% + PIR 2	Su basal + PIR 2	Su basal – 20% + PIR 2	Su basal + PIR 2
Tratamiento con mezclas (2-3 dosis) (± ADO)	Basal (50% de su DTI) + PIR 2		Basal (40% de su DTI) + 3 bolos de rápida (10% de su DTI c.u.) + PIR 1	
Bolo-basal	DM 1		DM 2	
	> 300	< 300	> 400	< 400
	Insulina iv**	Su basal + PIR 1 cada 4 horas  (PIR 2 si DTI>40)	Insulina iv**	Su basal – 20% + PIR 2 cada 4-6 horas
			Su basal + 3 bolos de rápida (un 20-40% menor que en casa cada uno) + PIR 1	Su basal – 20% + 3 bolos de rápida (un 20-40% menor que en casa cada uno) + PIR 1

➤ PIR: pauta de insulina rápida (cada 6h si ayuno o en De-Co-Ce si ingesta) = PC (pauta correctora)  
 ➤ DTI: dosis total de insulina (suma de todas las insulinas del paciente)  
 ➤ ADO y análogos GLP-1 se retiran al ingreso (salvo estabilidad clínica completa y buen control previo)  
 \*\* Cuando se corrijan cetosis e hiperglucemia severa iniciar tolerancia y dieta oral  
 \*Si HbA1c > 8.5% hacer basal-bolo con dosis total de 0.4 U/Kg/día (50% de ella como basal y 50% como prandial) + PIR 1  
 -Debut DM tipo 1 sin criterios para insulina iv: inicio 0.4 U/Kg/día (50% como basal y 50% como rápida)  
 repartida en 1/3 antes de cada comida).

Figura B. Pauta de ajuste a las 24 horas.

Situaciones	AYUNO		INGESTA	
	Glucemias repetidas > 140			
No DM o 1 ADO	<b>Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2</b>			
≥ 2 ADO	140-180	> 180	140-180	> 180
	<b>Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2</b>	<b>Basal (0.3 U/Kg/día) + PIR 2</b>	<b>Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2</b>	<b>Basal (0.3 U/Kg/día) + PIR 2</b>
Sólo insulina basal (1 ó 2 dosis) (± ADO)	140-180	> 180	140-180	> 180
	<b>Aumentar basal un 10-20% + PIR 2</b>	<b>Aumentar basal un 20-30% + PIR 2</b>	<b>Aumentar basal un 10-20% + PIR 2</b>	<b>Aumentar basal un 20-30% + PIR 2**</b>
Tratamiento con mezclas (2-3 dosis) (± ADO)	<p style="text-align: center;"><b>BM TEST &gt; 140</b></p> <p style="text-align: center;">↑ dosis de basal un 10-20%*      ↑ rápida de desayuno 1 ó 2 U      ↑ rápida de comida 1 ó 2 U</p> <p style="text-align: center;">2 h      9 h      14 h      21 h      2 h</p> <p style="text-align: center;">↓ basal un 20%      ↓ rápida de desayuno 1-2U      ↓ rápida de comida 1-2U      ↓ rápida de cena 1-2U</p> <p style="text-align: center;"><b>BM TEST &lt; 70</b> (en cualquier determinación)</p>			
Bolo-basal	<p style="text-align: center;">** Considerar bolos de rápida prandiales fijos (cada uno de un 10- 20% de la dosis de basal) y aplicar entonces PIR 1</p> <p style="text-align: center;">* Única actuación posible en situación de ayuno</p>			

- Si BM test en cena > 140 pero 2 h después de la comida era < 180, aumentar la basal un 20% y desdoblarla en dos dosis (una en desayuno y otra en cena)
- Si glucemia al acostarse (o 2h después de cenar) > 180, subir la rápida de la cena 1 ó 2 U

**Figura C.** Pautas de corrección con análogo de insulina rápida.

GLUCEMIA PREINGESTA	UNIDADES ADICIONALES DE INSULINA RAPIDA O ANLOGO RAPIDO		
	PIR 1 (FSI > 40)	PIR 2 (FSI 15-40)	PIR 3 (FSI < 15)
< 140	0	0	0
140-179	1	2	2
180-219	2	3	4
220-259	3	4	6
260-299	4	6	9
300-349	5	8	12
350-399	6	10	15
> 400	8	12	18

\*FSI (Factor de Sensibilidad a la Insulina)=1800/dosis total insulina. Descenso de glucemia previsto por cada unidad de insulina  
 \*\*Si en BM test preprandial cifra <70 y tenía bolo de rápida programado, reducir el bolo a la mitad y ponerlo después de la ingesta



### 4.3 TERCER ARTÍCULO

#### Diseño

Estudio de cohortes retrospectivo longitudinal analítico

#### Pacientes

En este tercer artículo se incluyeron pacientes dados de alta durante un periodo de 8 meses del Servicio de M.I. de nuestro hospital con algún diagnóstico (principal o secundario) relacionado con la diabetes. Se excluyeron los pacientes cuyo manejo en el ingreso requirió tratamiento en UCI y a los pacientes cuyo diagnóstico principal fue cetoacidosis diabética o descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica con necesidad de tratamiento con insulina i.v. inicialmente.

#### Variables

Se diseñó una tabla Excel para recogida de datos de cada paciente, entre los que se incluyeron tres tipos de variables:

- Variables clínicas: edad en el momento del ingreso, sexo, motivo de ingreso, presión arterial sistólica (PAS), saturación de oxígeno, temperatura, índice de comorbilidad de Charlson, tipo de DM, tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento ambulatorio para la DM, duración de la estancia hospitalaria, ingesta o ayuno al ingreso y uso de corticoides durante el ingreso.

- Variables relacionadas con el control glucémico: administración o no de insulina programada, glucemia plasmática al ingreso, HbA1c obtenida durante el ingreso o en los tres meses previos, valores glucémicos obtenidos mediante monitorización de glucemia capilar y frecuencia y gravedad de las hipoglucemias (definida hipoglucemia como glucemia <70 mg/dl e hipoglucemia grave como aquella <40 mg/dl o que asociaba pérdida de conciencia).
- Variables bioquímicas: glucosa, creatinina, iones, HbA1c y hemograma inicial.
- Variables generadas: Tratamiento ambulatorio codificado en tres categorías (dieta y/o ADO (categoría de referencia), insulina basal con o sin ADO y bolo-basal o mezclas).

Se recogieron todos los valores de glucemia capilar del ingreso en cada paciente y a partir de ellos, se determinaron, para valorar el control glucémico intrahospitalario, las siguientes medidas de control:

- Glucemia máxima: el valor de glucemia capilar más elevado durante el ingreso.
- Glucemia media en las primeras 24 horas (G24h)
- Glucemia media durante el ingreso (GM): media de todas las glucemias capilares del paciente.
- Glucemia media corregida: media de las medias diarias de glucemias capilares.
- Variabilidad glucémica (VG): desviación estándar (DE) de todas las glucemias capilares del paciente.

- Coeficiente de variación (CV): cociente entre la DE y la GM (DE/GM).

Según su glucemia inicial, los pacientes se clasificaron en 4 categorías, con puntos de corte en 140, 180 y 250 mg/dl.

### **Punto final clínico**

La variable dependiente fue la mortalidad intrahospitalaria

### **Métodos de laboratorio**

La glucemia plasmática se determinó mediante método enzimático con hexoquinasa, la HbA1c mediante cromatografía de alta resolución y la glucemia capilar se midió con medidor Optium Xceed® cuya precisión es de 3-3,6% (CV) con una exactitud  $r = 0,98$  respecto a glucemia plasmática y un cumplimiento de la norma ISO del 99%. El resto de parámetros bioquímicos y hemograma se midieron mediante procedimientos rutinarios en autoanalizador. El filtrado glomerular (FG), expresado en ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>, se calculó mediante fórmula de MDRD a partir de la edad y la creatinina plasmática; los pacientes se clasificaron en 4 categorías según su FG fuese  $\geq 60$ , 45-59, 30-44 o  $< 30$  ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>.

### **Métodos estadísticos**

Las variables cuantitativas se describieron con su media y desviación estándar (DE), mientras que las variables cualitativas se describieron con distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas se

realizó con la t de Student para muestras independientes (2 grupos) o ANOVA (más de 2 grupos) o con prueba no paramétricas de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, respectivamente. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante chi cuadrado o test exacto de Fisher, con test de tendencia lineal en las variables predictivas con categorías ordenadas. La correlación entre variables cuantitativas (GM y GM corregida) se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson. La determinación de los factores predictores de mortalidad intrahospitalaria se realizó mediante regresión logística univariante y multivariante. Para determinar los mejores modelos predictores se incluyeron en los modelos multivariante las variables según criterios estadísticos ( $p \leq 0,1$  en análisis univariante) y según su sentido clínico. Posteriormente se realizó procedimiento de exclusión secuencial para obtener el modelo finalmente seleccionado.

Se realizó una comparación de la utilidad para predecir la mortalidad intrahospitalaria de la adición conjunta de variables relacionadas con el control glucémico (glucemia inicial, HbA1c, GM, VG y administración de insulina programada) a un modelo básico (compuesto por edad, sexo, ayuno, tratamiento con corticoides, índice de Charlson, FG, PAS, sodio y leucocitos iniciales) mediante análisis de curvas ROC y mediante el cálculo del IDI (Integrated Discrimination Improvement).

Se consideraron significativas las asociaciones con  $p < 0.05$ . Los programas informáticos utilizados fueron SPSS versión 22.0 y R versión 3.1.2

## 4.4 CUARTO ARTÍCULO

### Diseño

Estudio analítico caso-control retrospectivo.

### Pacientes

Para desarrollarlo seleccionamos como casos todos los pacientes (n=650) fallecidos durante su estancia hospitalaria en nuestro hospital entre el 1 de julio y el 31 de diciembre de 2014 y como controles una muestra de pacientes (n=647) dados de alta en nuestro hospital durante el mismo periodo. Se realizó emparejamiento por edad con un margen de  $\pm 5$  años.

### Punto final clínico

El punto final clínico fue mortalidad intrahospitalaria.

### Variables

Se recogieron en el SU diferentes variables de cada paciente:

- Clínicas: sexo, edad, nivel de conciencia, presión arterial (PA), frecuencia cardíaca (FC), frecuencia respiratoria (FR), saturación de oxígeno, temperatura. Se calculó la puntuación en la escala REMS.

- Antecedentes patológicos, con cálculo del índice de Charlson
- Analíticas: glucosa, creatinina (FG calculado por CKD-EPI), iones, hemograma. Se definió hiperglucemia como glucemia  $> 200$  mg/dl,

hipoglucemia como glucemia  $< 70$  mg/dl y disglucemia como presencia de hiper o hipoglucemia.

### **Métodos de laboratorio**

La glucemia plasmática se determinó mediante método enzimático con hexoquinasa, y el resto de parámetros bioquímicos y hemograma se midieron mediante procedimientos rutinarios en autoanalizador.

### **Métodos estadísticos**

Se realizó descripción de caracteres cuantitativos con media y desviación estándar (DE) y de caracteres cualitativos con distribución de frecuencias. Se compararon las variables cuantitativas con t de Student para muestras independientes y las variables cualitativas con chi cuadrado. Se evaluaron los potenciales factores de riesgo de mortalidad mediante regresión logística uni y multivariante. La contribución de las alteraciones de la glucemia se determinó en 3 modelos con ajuste progresivo:

- Modelo 1: ajuste para REMS
- Modelo 2: modelo 1 + antecedente de diabetes (DM), género, sodio, potasio, filtrado glomerular, hemoglobina, trombopenia y leucocitosis
- Modelo 3: modelo 2 + Charlson

Se analizó la mejora de capacidad predictiva de mortalidad de los modelos tras inclusión de la disglucemia mediante cálculo de IDI.

Finalmente se obtuvo el mejor modelo para predecir mortalidad intrahospitalaria mediante procedimiento de exclusión secuencial. Se calculó la diferencia de poder predictivo mediante curva ROC entre el mejor modelo seleccionado y el modelo compuesto sólo por REMS.

Se consideraron significativas las diferencias con  $p < 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizaron los programas informáticos SPSS 22.0 y R 3.2.1.



# **RESULTADOS**



Esta Tesis Doctoral se presenta como un compendio de publicaciones. Los trabajos incluidos en esta Memoria son:

- 5) **Sáenz-Abad D**, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Pérez-Calvo JI. *Factores predictores del control glucémico promedio y de su variabilidad en pacientes diabéticos ingresados en el hospital.* Endocrinol Nutr. 2015 Jun-Jul; 62(6):257-63.
- 6) **D. Sáenz-Abad**, JA. Gimeno-Orna, B. Sierra-Bergua, MC Lahoza-Pérez, JI. Pérez-Calvo. *Evaluación de la eficacia de un protocolo destinado a mejorar el control glucémico de los pacientes con hiperglucemia ingresados en servicios hospitalarios de medicina interna.* An Sist Sanit Navar [Epub ahead of print].
- 7) **Sáenz-Abad D**, Gimeno-Orna JA, Pérez-Calvo JI. *Importancia pronóstica de la variabilidad glucémica sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en Medicina Interna.* Rev Clin Esp. [Epub ahead of print] English, Spanish.
- 8) **Daniel Sáenz-Abad**, José Antonio Gimeno-Orna, María del Carmen Lahoza-Pérez, Elena Rivero-Sanz, Marta Jordán-Domingo, Artur Juan-Arribas, María del Mar Becerra-Mayor, Cristina Baquer-Sahún. *Alteraciones de la glucemia al ingreso como predictor de mortalidad hospitalaria.* Int J Crit Care Emerg Med. [Epub ahead of print]. English.



This Thesis is presented as a compendium of publications. The papers included in this work are:

- 1) **Sáenz-Abad D**, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Pérez-Calvo JI. *Predictors of mean blood glucose control and its variability in diabetic hospitalized patients.* Endocrinol Nutr. 2015 Jun-Jul;62(6):257-63.
- 2) **D. Sáenz-Abad**, JA. Gimeno-Orna, B. Sierra-Bergua, MC Lahoza-Pérez, JI. Pérez-Calvo. *Evaluation of the effectiveness of a protocol designed to improve glycemic control in medical services hospitalized patients with hyperglycemia.* An Sist Sanit Navar. [Epub ahead of print].
- 3) **Sáenz-Abad D**, Gimeno-Orna JA, Pérez-Calvo JI. *Prognostic importance of glycaemic variability on hospital mortality in patients hospitalised in Internal Medicine Departments.* Rev Clin Esp. [Epub ahead of print] English, Spanish.
- 4) **Daniel Sáenz-Abad**, José Antonio Gimeno-Orna, María del Carmen Lahoza-Pérez, Elena Rivero-Sanz, Marta Jordán-Domingo, Artur Juan-Arribas, María del Mar Becerra-Mayor, Cristina Baquer-Sahún. *Glycemic disturbances on admission as a predictor of inpatient mortality.* Int J Crit Care Emerg Med. [Epub ahead of print]. English.



1

---

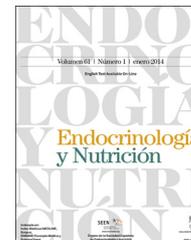
Factores predictores del control glucémico promedio y de su  
variabilidad en pacientes diabéticos ingresados en el hospital

---

Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Pérez-Calvo JI.

*Endocrinol Nutr. 2015 Jun-Jul;62(6):257-63.*





## ORIGINAL

# Factores predictores del control glucémico promedio y de su variabilidad en pacientes diabéticos ingresados en el hospital



Daniel Sáenz-Abad<sup>a,\*</sup>, José Antonio Gimeno-Orna<sup>b</sup>, Beatriz Sierra-Bergua<sup>a</sup>  
y Juan Ignacio Pérez-Calvo<sup>c</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Urgencias, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

<sup>c</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 17 de abril de 2014; aceptado el 5 de junio de 2014

Disponible en Internet el 20 de abril de 2015

### PALABRAS CLAVE

Hiperglucemia;  
Diabetes;  
Insulina;  
Control glucémico  
hospitalario;  
Tratamiento  
hospitalario de la  
hiperglucemia

### Resumen

**Introducción:** Nuestros objetivos fueron evaluar el control glucémico intrahospitalario de pacientes con diabetes mellitus (DM) y determinar sus factores predictores.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo analítico con inclusión de pacientes dados de alta de medicina interna con un diagnóstico relacionado con la DM. Se recogieron variables clínicas (demográficas y relacionadas con el manejo intrahospitalario del paciente) y analíticas relacionadas con el control glucémico (HbA1c, glucemia plasmática inicial, glucemias capilares durante el ingreso). Se evaluó la probabilidad de recibir insulina programada mediante curvas de Kaplan Meier y los factores predictores de la glucemia media (GM) y de su variabilidad (desviación estándar [VG]) mediante regresión múltiple.

**Resultados:** Se incluyeron 228 pacientes (edad media 78,4 [DE 10,1] años, 51% mujeres); 96 (42,1%) recibieron solo pauta correctora. La mediana del tiempo hasta el inicio de insulina programada fue 4 días (IC 95%: 2-6). Las medidas de control fueron: GM 181,4 (DE 41,7) mg/dl, VG 56,3 (DE 22,6) mg/dl.

El mejor modelo predictor de la GM ( $R^2$ : 0,376;  $p < 0,0001$ ) incluyó HbA1c ( $b = 4,96$ ;  $p = 0,011$ ), glucemia plasmática inicial ( $b = 0,056$ ;  $p = 0,084$ ), glucemia media de las primeras 24 h ( $b = 0,154$ ;  $p < 0,0001$ ), tratamiento domiciliario (versus antidiabéticos orales) con insulina basal ( $b = 13,1$ ;  $p = 0,016$ ) o mezclas o basal-bolo ( $b = 19,1$ ;  $p = 0,004$ ), tratamiento con corticoides ( $b = 14,9$ ;  $p = 0,002$ ) y ayuno al ingreso ( $b = 10,4$ ;  $p = 0,098$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [danielsaenzabad@hotmail.com](mailto:danielsaenzabad@hotmail.com) (D. Sáenz-Abad).



**KEYWORDS**

Hyperglycemia;  
Diabetes;  
Insulin;  
Inpatient blood  
glucose control;  
Hospital management  
of hyperglycemia

**Conclusión:** Los determinantes del control glucémico intrahospitalario, que deberían considerarse en protocolos de actuación, son el tratamiento previo, la HbA1c, la glucemia inicial y media de las primeras 24 h de ingreso, el ayuno y la utilización de corticoides.

© 2014 SEEN. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

### Predictors of mean blood glucose control and its variability in diabetic hospitalized patients

**Abstract**

**Introduction:** This study was intended to assess the effectiveness and predictors factors of inpatient blood glucose control in diabetic patients admitted to medical departments.

**Material and methods:** A retrospective, analytical cohort study was conducted on patients discharged from internal medicine with a diagnosis related to diabetes. Variables collected included demographic characteristics, clinical data and laboratory parameters related to blood glucose control (HbA1c, basal plasma glucose, point-of-care capillary glucose). The cumulative probability of receiving scheduled insulin regimens was evaluated using Kaplan-Meier analysis. Multivariate regression models were used to select predictors of mean inpatient glucose (MHG) and glucose variability (standard deviation [GV]).

**Results:** The study sample consisted of 228 patients (mean age 78.4 (SD 10.1) years, 51% women). Of these, 96 patients (42.1%) were treated with sliding-scale regular insulin only. Median time to start of scheduled insulin therapy was 4 (95% CI, 2-6) days. Blood glucose control measures were: MIG 181.4 (SD 41.7) mg/dL, GV 56.3 (SD 22.6).

The best model to predict MIG ( $R^2$ : .376;  $P$  < .0001) included HbA1c ( $b$  = 4.96;  $P$  = .011), baseline plasma glucose ( $b$  = .056;  $P$  = .084), mean capillary blood glucose in the first 24 hours ( $b$  = .154;  $P$  < .0001), home treatment (versus oral agents) with basal insulin only ( $b$  = 13.1;  $P$  = .016) or more complex (pre-mixed insulin or basal-bolus) regimens ( $b$  = 19.1;  $P$  = .004), corticoid therapy ( $b$  = 14.9;  $P$  = .002), and fasting on admission ( $b$  = 10.4;  $P$  = .098).

**Conclusion:** Predictors of inpatient blood glucose control which should be considered in the design of DM management protocols include home treatment, HbA1c, basal plasma glucose, mean blood glucose in the first 24 hours, fasting, and corticoid therapy.

© 2014 SEEN. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

**Introducción**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica del metabolismo de los hidratos de carbono que afecta a 371 millones de personas en el mundo, y cuya prevalencia va en aumento<sup>1</sup>. Según un estudio reciente, la prevalencia de la DM en nuestro país es del 13,8%<sup>2</sup>. El manejo hospitalario de pacientes con DM es un problema frecuente, ya que se estima que suponen entre un 30% y un 40% de los pacientes atendidos en urgencias, y hasta un 25% de los enfermos ingresados en el hospital, tanto en plantas médicas como quirúrgicas<sup>3</sup>. No obstante, al interpretar estas cifras hay que tener en cuenta que todavía se trata de una enfermedad insuficientemente diagnosticada, ya que un tercio de los pacientes que presentan hiperglucemia durante el ingreso no tienen incluido este diagnóstico en el informe de alta<sup>4</sup>.

Además de ser un problema frecuente es también relevante, ya que la hiperglucemia en el ingreso se asocia con una mayor morbimortalidad<sup>5</sup> y consumo de recursos, lo que conlleva un aumento de los costes<sup>6</sup>. A pesar de esta asociación epidemiológica, los estudios de intervención destinados a demostrar la eficacia del control glucémico intensivo en pacientes hospitalizados fuera de la unidad

de cuidados intensivos (UCI) son escasos; un metaanálisis reciente<sup>7</sup> demostraba que el tratamiento intensivo hospitalario de la hiperglucemia fuera de la UCI lograba reducir las infecciones (RR = 0,41; IC 95%: 0,21-0,77) pero no la mortalidad, con un incremento en el límite de la significación estadística en el riesgo de hipoglucemias (RR = 1,58; IC 95%: 0,97-2,57).

Utilizando la evidencia disponible sobre riesgos y beneficios del control metabólico en el paciente ingresado fuera de la UCI, las sociedades científicas<sup>8</sup> recomiendan en la actualidad conseguir cifras de glucemia preprandiales < 140 mg/dl y aleatorias < 180 mg/dl (para pacientes con limitada expectativa de vida o alto riesgo de hipoglucemia < 200 mg/dl). Estos objetivos pueden ser difíciles de conseguir<sup>9</sup> debido a la ingesta nutricional a veces impredecible, al estrés de la enfermedad, con incremento de hormonas contrarreguladoras y al uso de fármacos hiperglucemiantes, especialmente corticoides.

Un factor adicional que dificulta el control hospitalario de la hiperglucemia es la inercia clínica, motivada por la dificultad de cambiar la creencia y comportamientos de los profesionales que atienden a los pacientes<sup>3</sup>. Para vencerla se ha sugerido la realización de intervenciones educativas,



reforzadas por la distribución de protocolos de actuación, con realización de evaluaciones periódicas de su implantación y eficacia en el hospital<sup>10</sup>. Las normas básicas para la construcción de un protocolo hospitalario de manejo de la hiperglucemia son establecer unos objetivos glucémicos, determinar el cálculo de la dosis total de insulina (DTI) con sus componentes basal y prandial (evitando el uso exclusivo de pautas correctoras [PIR] de insulina rápida) y orientar en el ajuste de la insulina durante la estancia hospitalaria y en la planificación del tratamiento al alta<sup>11</sup>.

La realización del presente trabajo tuvo como objetivo evaluar si el tratamiento de los pacientes con DM en nuestro hospital se ajustaba a las recomendaciones de las sociedades nacionales e internacionales<sup>3,8</sup>. Los objetivos concretos fueron:

1. Evaluar la utilización de insulina programada vs solo PIR en los pacientes con DM.
2. Evaluar el grado de control glucémico de los pacientes con DM.
3. Determinar factores predictores del control glucémico intrahospitalario para asistir en el diseño de protocolos específicos de actuación para mejorar el manejo del paciente con DM.

## Material y métodos

### Diseño

Estudio de cohortes retrospectivo con vertientes descriptiva y analítica.

### Pacientes

Se incluyeron todos los pacientes dados de alta del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa de Zaragoza en un período de aproximadamente 4 meses consecutivos (del 3 de enero al 25 de abril de 2010) con algún diagnóstico (principal o secundario) incluido en la Clasificación Internacional de Enfermedades y su Modificación Clínica de la 9.ª Edición (CIE-9-MC) en relación con la DM (DM, DM secundaria, glucosa anormal e hipoinsulinemia posquirúrgica). Se excluyeron los pacientes cuyo manejo en el ingreso requirió tratamiento en la UCI y los pacientes cuyo diagnóstico principal fue cetoacidosis diabética o descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica con necesidad de utilización de insulina intravenosa inicial.

### Variables

Se recogieron para cada paciente los siguientes tipos de variables:

1. Clínicas: edad en el momento del ingreso, sexo, motivo del ingreso, índice de comorbilidad de Charlson, tipo de DM, tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento ambulatorio para la DM, longitud de la estancia hospitalaria, ingesta o ayuno al ingreso, uso de corticoides durante el ingreso y tipo de tratamiento en el momento del alta hospitalaria.

2. Variables relacionadas con el control glucémico: administración o no (y día de introducción) de insulina programada, glucemia plasmática al ingreso, HbA1c obtenida durante el ingreso o en los 3 meses previos, valores glucémicos obtenidos mediante monitorización de glucemia capilar y frecuencia y gravedad de hipoglucemias (se definió hipoglucemia como valores de glucemia < 70 mg/dl, siendo severa si los valores de glucemia eran < 40 mg/dl o se acompañaban de pérdida de conciencia).
3. Variables generadas: la puntuación de Charlson se codificó en 3 categorías < 3 (categoría de referencia), 3 y > 3. El tratamiento ambulatorio de los pacientes antes del ingreso se recodificó en 3 categorías (dieta y/o antidiabéticos orales como categoría de referencia, insulina basal con o sin antidiabéticos orales y mezclas o basal-bolo) debido al limitado número de pacientes en tratamiento basal-bolo. A partir de los valores de glucemia capilar se determinaron como medidas de valoración del control glucémico intrahospitalario: glucemia máxima (el valor de glucemia capilar más elevado durante el ingreso), glucemia media en las primeras 24h, glucemia media (GM) durante el ingreso, definida como la media de todas las glucemias capilares del paciente, glucemia media corregida (media de las medias diarias de glucemias capilares), desviación estándar de todas las glucemias capilares del paciente (VG) y coeficiente de variación (CV), definido como el cociente entre la desviación estándar y la glucemia media (DE/GM).

### Métodos de laboratorio

La glucemia plasmática se determinó mediante método enzimático con hexoquinasa, la HbA1c mediante cromatografía de alta resolución y la glucemia capilar se midió con medidor Optium Xceed®, cuya precisión es de 3-3,6% (CV) con una exactitud  $r=0,98$  respecto a glucemia plasmática y un cumplimiento de la norma ISO del 99%.

### Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se describen con su media y desviación estándar (DE), mientras que las variables cualitativas se describen con distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas se realiza con «t» de Student para muestras independientes, con ANOVA o con pruebas no paramétricas de Mann-Whitney o de Kruskal-Wallis. La comparación de variables cualitativas se realiza mediante Chi cuadrado o test exacto de Fisher. La correlación entre variables cuantitativas (glucemia media y glucemia media corregida) se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson.

La probabilidad de recibir insulina programada a lo largo de la estancia hospitalaria se determinó mediante curva de supervivencia de Kaplan Meier. La comparación de las curvas en dependencia del tratamiento ambulatorio se realizó mediante Log Rank test.

La determinación de los factores predictores del control glucémico intrahospitalario se realizó mediante regresión lineal univariante y multivariante. Las variables dependientes consideradas fueron la GM, la VG y el CV. Para determinar



los mejores modelos predictores se incluyeron en los modelos multivariantes las variables según criterios estadísticos ( $p < 0,1$  en análisis univariante) y según su sentido clínico. Como medida de variabilidad se escogió la desviación estándar de todas las glucemias capilares del paciente (VG) en vez del CV, debido a que la  $R^2$  del modelo predictivo fue superior.

Se consideraron significativas las asociaciones con  $p < 0,05$ . El programa informático utilizado fue el SPSS versión 17.0.

## Resultados

Inicialmente se seleccionaron 255 pacientes con los criterios de inclusión definidos. No obstante, la revisión de la historia clínica no fue posible en 27 (10,6%) pacientes, por lo que quedaron 228 válidos para el análisis de datos. Los diagnósticos relacionados con la DM fueron diabetes tipo 2 ( $n = 198$ ), diabetes secundaria ( $n = 14$ ) e hiperglucemia de estrés ( $n = 16$ ).

La edad media fue de 78,4 (DE 10,1) años, con una proporción similar de varones (49%) y mujeres (51%). Las características clínicas de los pacientes en el momento del ingreso quedan reflejadas en la [tabla 1](#). Los principales motivos de ingreso fueron disnea (42%) y síndrome febril (12,3%).

En 41 pacientes (18%) se administró tratamiento con antidiabéticos orales durante la hospitalización. Hubo un total de 132 (57,9%) pacientes que recibieron insulina programada durante el ingreso, mientras que 96 (42,1%) recibieron solo PIR. La mediana del tiempo hasta el inicio de tratamiento con insulina programada (día de ingreso en el que  $\geq 50\%$  de los pacientes con DM recibían tratamiento con insulina programada) fue de 4 (IC 95%: 2-6) días.

La proporción de pacientes que recibió insulina programada fue estadísticamente superior ( $p < 0,001$ ) a los pacientes que llevaban tratamiento domiciliario con insulina (93%) respecto a aquellos que llevaban tratamiento con dieta o antidiabéticos orales (35%). La diferencia en las curvas de supervivencia que reflejaban el ritmo de administración de insulina programada en dependencia del tratamiento inicial de los pacientes también fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ; [fig. 1](#)). En un seguimiento limitado a 3 semanas de hospitalización, la probabilidad de recibir insulina programada era de un 49% para los pacientes que llevaban un su domicilio antidiabéticos orales, y de prácticamente un 100% para los pacientes insulinizados antes del ingreso.

La GM fue de 181,4 mg/dl (DE 41,7), la VG de 56,3 mg/dl (DE 22,6) y el CV de 31% (DE 10,5). Las medidas de glucemia en dependencia de las características iniciales de los pacientes quedan reflejadas en la [tabla 2](#). La glucemia media corregida fue de 182,4 mg/dl (DE: 41,6), con un coeficiente de correlación respecto a la GM de 0,992 ( $p < 0,0001$ ), por lo que se utilizó la GM para todos los cálculos de los análisis de regresión.

Los predictores univariantes de las medidas de glucemia quedan reflejados en la [tabla 3](#). Las variables de afectación durante el ingreso (glucemia media y variabilidad) fueron las relacionadas con la situación metabólica del paciente antes del ingreso (tratamiento para su DM y HbA1c), grado de descompensación inicial (glucemia plasmática basal y

**Tabla 1** Características de los pacientes y control metabólico durante el ingreso

Variabes cuantitativas	Media	DE
Edad (años)	78,4	10,1
Evolución DM (años)	11,7	9,5
Duración del ingreso (días)	12,6	8,7
Glucemia plasmática al ingreso (mg/dl)	195,4	94,6
HbA1c (%)	7,3	1,5
Número de glucemias durante el ingreso	26,6	12,4
Número de glucemias por día de ingreso	2,4	0,74
Glucemia desayuno (mg/dl)	158,1	43,3
Glucemia comida (mg/dl)	195,3	44,5
Glucemia cena (mg/dl)	189,2	53,4
Glucemia máxima durante el ingreso (mg/dl)	305,0	81,7
Glucemia media durante el ingreso (mg/dl)	181,4	41,7
Desviación estándar (VG) (mg/dl)	56,3	22,6
Coefficiente de variación (%)	31	10,5
Glucemia media primeras 24 h (mg/dl)	212,1	75,2
Variabes cualitativas	N	%
<i>Tratamiento domiciliario</i>		
Dieta y/o antidiabéticos orales	135	59,2
Insulina basal	57	25
Mezclas	29	12,7
Basal-bolo	3	1,3
<i>Índice de Charlson</i>		
< 3	101	44,3
3	62	27,2
> 3	65	28,5
Ayuno al ingreso	39	17,1
<i>Hipoglucemias</i>		
Ninguna	161	70,6
Leve (40-70 mg/dl)	30	13,2
Grave (< 40 mg/dl o pérdida de conciencia)	34	14,9
Tratamiento con corticoides durante el ingreso	85	37,3
<i>Tratamiento al alta</i>		
Dieta y/o antidiabéticos orales	126	55,2
Insulina basal	72	31,6
Mezclas	26	11,4
Basal-bolo	4	1,8
<i>Lugar del alta</i>		
Domicilio	203	89
Exitus	19	8,3
Otro hospital	3	1,3
Alta voluntaria	3	1,3

glucemia capilar durante las primeras 24 h de ingreso) y necesidad de tratamiento con corticoides. Los pacientes a los que se inició insulina programada también tenían una glucemia media y una variabilidad glucémica mayores durante el ingreso, siendo en este caso la insulina programada probablemente la consecuencia, y no la causa, del mayor grado de nuestro objetivo metabólica; por esto, y debido a que nuestro objetivo principal fue identificar factores que deberían ser tenidos en cuenta para diseñar protocolos de manejo hospitalario, esta variable no fue incluida en los modelos de regresión múltiple con finalidad predictora.



**Tabla 2** Medidas de glucemia media (GM), desviación estándar (VG) y coeficiente de variación (CV) en dependencia de las características iniciales de los pacientes

Medidas de glucemia	GM	p	VG	p	CV	p
<i>Edad</i>						
< 75 años	186,7	ns	57,3	ns	0,31	ns
≥ 75 años	178,7		57,6		0,32	
<i>Tratamiento domiciliario</i>						
Dieta y/o antidiabéticos orales	171,9	0,001	52,1	< 0,001	0,30	0,01
Insulina basal	188,0		63,0		0,33	
Mezclas o basal-bolo	197,4		66,2		0,34	
<i>Índice de Charlson</i>						
< 3	176,1	ns	53,8	0,036	0,31	ns
3	188,6		59,1		0,31	
> 3	182,1		61,5		0,34	
<i>Ayuno al ingreso</i>						
No	180,0	0,064	56,9	ns	0,31	ns
Sí	187,3		60,5		0,33	
<i>HbA1c</i>						
< 7%	168,7	< 0,001	47,9	< 0,001	0,28	< 0,001
7- < 9%	185,5		64,5		0,35	
≥ 9%	211,9		71,8		0,35	
<i>Administración de insulina programada</i>						
No	168,3	< 0,001	46,7	< 0,001	0,28	< 0,001
Sí	189,3		64,3		0,34	
<i>Tratamiento con corticoides durante el ingreso</i>						
No	175,5	0,009	53,1	0,002	0,30	0,039
Sí	192,1		65,6		0,34	
<i>Glucemia ingreso</i>						
≤ 140 mg/dl	159,5	< 0,001	47,1	< 0,001	0,29	0,013
> 140 y ≤ 180 mg/dl	182,1		54,4		0,30	
> 180 mg/dl	194,1		65,9		0,34	
<i>Glucemia primeras 24 h</i>						
≤ 140 mg/dl	152,0	< 0,001	42,8	< 0,001	0,28	0,008
> 140 y ≤ 180 mg/dl	167,4		50,0		0,30	
> 180 mg/dl	195,5		64,9		0,34	

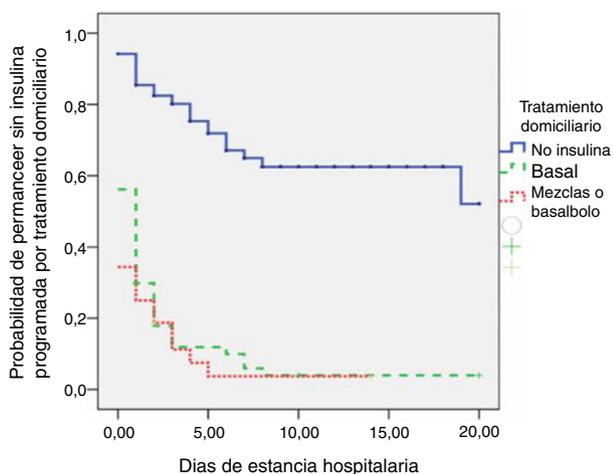
En el análisis multivariante el mejor modelo predictor de la GM ( $R^2$  del modelo 0,376;  $p$  global < 0,0001) estuvo compuesto por la HbA1c ( $b = 4,96$ ; IC 95%: 1,17-8,76;  $p = 0,011$ ), la glucemia plasmática inicial ( $b = 0,056$ ; IC 95%: 0-0,12;  $p = 0,084$ ), la glucemia media de las primeras 24 h ( $b = 0,154$ ;

IC 95%: 0,08-0,23;  $p < 0,0001$ ), el tratamiento domiciliario con insulina basal ( $b = 13,1$ ; IC 95%: 2,5-23,8;  $p = 0,016$ ) o con mezclas o basal-bolo ( $b = 19,1$ ; IC 95%: 6,2-32;  $p = 0,004$ ), la necesidad de tratamiento con corticoides ( $b = 14,9$ ; IC 95%: 5,4-24,4;  $p = 0,002$ ) y el ayuno al ingreso ( $b = 10,4$ ; IC 95%:

**Tabla 3** Predictores univariante de glucemia media (GM), desviación estándar (VG) y coeficiente de variación (CV)

Variables	GM (mg/dl)		VG (mg/dl)		CV	
	b	p	b	p	b	p
HbA1c (1%)	10,46	< 0,001	6,25	< 0,001	0,018	< 0,001
Glucemia basal (1 mg/dl)	0,18	< 0,001	0,095	< 0,001	0,001	< 0,001
Glucemia primeras 24 h (1 mg/dl)	0,27	< 0,001	0,17	< 0,001	0,001	< 0,001
Tratamiento con corticoides	15,2	0,008	10,21	0,001	0,029	0,042
<i>Tratamiento domiciliario</i>						
Insulina basal	17,6	0,006	11,9	0,001	0,038	0,024
Mezclas o basal-bolo	24,7	0,002	15,3	< 0,001	0,048	0,019
Ayuno al ingreso	20,7	0,004				
Índice de Charlson (1 punto)			2,91	0,001	0,012	0,005
Insulina programada	17,1	0,002	18,5	< 0,001	0,076	< 0,001





**Figura 1** Probabilidad acumulada de permanecer libre de tratamiento con insulina programada dependiendo del tipo de tratamiento domiciliario del paciente para su diabetes mellitus.

1,9-22,7;  $p=0,098$ ). El mejor modelo predictor para la VG ( $R^2$  del modelo 0,488;  $p$  global  $<0,0001$ ) estuvo compuesto por la edad ( $b=0,28$ ; IC 95%: 0,04-0,52;  $p=0,023$ ), la HbA1c ( $b=3,59$ ; IC 95%: 1,78-5,4;  $p<0,0001$ ), la glucemia media de las primeras 24 h ( $b=0,136$ ; IC 95%: 0,1-0,17;  $p<0,0001$ ), el tratamiento domiciliario con insulina basal ( $b=8,35$ ; IC 95%: 2,8-13,9;  $p=0,003$ ) o con mezclas o basal-bolo ( $b=9,44$ ; IC 95%: 2,75-16,1;  $p=0,006$ ) y la necesidad de tratamiento con corticoides ( $b=12,2$ ; IC 95%: 7,3-17,2;  $p<0,0001$ ).

## Discusión

Mediante una revisión de las historias clínicas de los pacientes dados de alta en nuestro hospital con un diagnóstico relacionado con la presencia de DM, hemos comprobado que el manejo de estos pacientes no se ajusta completamente a las recomendaciones de las sociedades científicas. Un 18% mantuvo los antidiabéticos orales tras el ingreso hospitalario, y un 42,1% fue tratado solo con pauta de insulina rápida (PIR) correctora sin insulina programada. La glucemia media preprandial de los pacientes fue de aproximadamente 180 mg/dl, por encima del objetivo de 140 mg/dl recomendado. Tras la identificación de una oportunidad de mejora en el manejo de estos pacientes determinamos que los factores principales que precedían la GM y la variabilidad eran los relacionados con el manejo previo ambulatorio (HbA1c y tipo de tratamiento), los relacionados con el grado de descompensación metabólica inicial (glucemia plasmática inicial y glucemia en las primeras 24 h de ingreso) y la necesidad de tratamiento con corticoides.

En la actualidad existe consenso en que el mejor tratamiento para el paciente con DM consiste en la retirada de los antidiabéticos orales y su sustitución por insulina. Idealmente esta debería administrarse de forma programada en forma de insulina basal (situación de ayuno) o en forma de insulina basal más insulina prandial (situación de ingesta conservada). No se recomienda, salvo en casos especiales, la utilización exclusiva de insulina en forma de PIR<sup>3,8,11</sup>. A pesar de estas recomendaciones, en nuestro hospital detectamos que más de un 40% de los pacientes, especialmente

los que ambulatoriamente eran tratados con antidiabéticos orales, no recibían insulina programada. En un estudio de 44 hospitales de EE. UU.<sup>12</sup> se objetivó que el 16% de los pacientes con DM tipo 1 y el 35% de los pacientes con DM tipo 2 solo recibían insulina en forma de PIR. La falta de utilización de insulina programada ha sido atribuida a la falta de familiarización de los profesionales que atienden al paciente con el tratamiento insulínico, al miedo a la hipoglucemia, a la inercia clínica y a considerar que el tratamiento glucémico intensivo no es una prioridad en el contexto de la enfermedad que motiva el ingreso<sup>11</sup>. Por todo ello consideramos que existe una oportunidad de mejora en el manejo de los pacientes con DM ingresados en planta de hospitalización en nuestro medio, y coincidimos con la opinión de Pérez et al. de que la inercia clínica de no administrar insulina programada debe vencerse desde el momento del ingreso del paciente<sup>3</sup>, es decir, desde el servicio de urgencias.

El control metabólico de los pacientes de nuestro hospital fue deficiente según los criterios de control recomendados<sup>8</sup>, aunque este hecho debe ponerse en contexto teniendo en cuenta la elevada edad y comorbilidad de los pacientes. En un estudio reciente<sup>13</sup> de 620 pacientes hospitalizados fuera de UCI las medidas de control glucémico (GM: 182 mg/dl; DE: 57,9 mg/dl; CV: 31,9%) fueron prácticamente idénticas a las de nuestros pacientes, lo que confirma la dificultad inherente al manejo de la DM en el paciente ingresado.

A pesar de la falta de demostración de que el tratamiento intensivo de la glucemia reduce la mortalidad en el paciente ingresado<sup>14</sup>, hay estudios epidemiológicos que demuestran que diversos parámetros de control glucémico pueden influir en el pronóstico del paciente. El más consistente es la GM: en el estudio de Kosiborod et al.<sup>15</sup> los pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio y DM preexistente tenían un riesgo de mortalidad intrahospitalaria incrementado (OR=4,1; IC 95%: 1,8-9,3) cuando la GM era  $>200$  mg/dl. Por ello, y por la simplicidad de su cálculo, es el parámetro de control que podría llegar a ser la referencia para evaluar la calidad de la atención a los pacientes con DM en el hospital, facilitando las prácticas de benchmarking<sup>16</sup> entre hospitales. No obstante, recientemente se ha reconocido la importancia de la variabilidad glucémica intrahospitalaria, tanto en el desarrollo de eventos cardiovasculares a medio plazo<sup>17</sup> (un año) como en la mortalidad a 90 días<sup>13</sup>. Por ello, nosotros decidimos evaluar factores asociados con medidas no solo de GM, sino también de variabilidad.

Las variables seleccionadas en los 3 modelos fueron las relacionadas con el manejo previo ambulatorio (HbA1c como marcador de control glucémico a largo plazo y tipo de tratamiento como marcador del tiempo de evolución y, probablemente, de reserva insulínica de los pacientes), los relacionados con el grado de descompensación en los primeros momentos del ingreso (glucemia plasmática inicial y glucemia en las primeras 24 h de ingreso) y la necesidad de tratamiento con corticoides. Dichas variables deberían ser tenidas en cuenta en el diseño del algoritmo terapéutico recogido en los protocolos de manejo hospitalario. Es aceptado que la glucemia pre y la posibilidad de ingesta oral condicionarán el tratamiento insulínico inicial de los pacientes<sup>3</sup>. Mención aparte merece el tratamiento con corticoides, por



su profundo impacto sobre el control glucémico, lo que requeriría protocolos específicos de actuación adaptados a esta situación<sup>10,18</sup>. El elevado poder predictor de la glucemia media en las primeras 24 horas sobre la GM durante toda la hospitalización refuerza la importancia de una orientación adecuada del tratamiento desde el momento del ingreso hospitalario.

También hay que tener en cuenta que la difusión de cualquier protocolo debe ir asociada a la programación de intervenciones educativas. En una encuesta realizada a cirujanos<sup>19</sup> el 69% reconocía la necesidad de mejorar su entrenamiento en el manejo de la hiperglucemia. El *Institute for Safe Medication Practices*<sup>20</sup> reconoce que la insulina es una medicación de riesgo dentro del hospital, y para mejorar la seguridad de los pacientes recomienda específicamente la implementación de protocolos que recojan las normas para su utilización, así como la realización de intervenciones educativas a todos los profesionales del hospital que utilizan insulina.

Como factores que apoyan la validez de nuestro trabajo podemos destacar la selección de una muestra amplia de pacientes representativa de los enfermos atendidos en una planta de medicina interna, la revisión cuidadosa de las historias clínicas con la recogida sistemática de todos los valores de glucemia capilar presentes durante el ingreso y la evaluación no solo de los factores determinantes del promedio del control glucémico intrahospitalario, sino también de su variabilidad. Nuestro estudio también tiene limitaciones, como son la imposibilidad de obtener los datos de la historia clínica en el 10% de los pacientes, el no haber incluido pacientes con diabetes tipo 1 (probablemente motivado por excluir altas procedentes del servicio de endocrinología y sin poder excluir error en la codificación de historias en el momento del alta hospitalaria) y el no haber incluido pacientes del área quirúrgica.

En conclusión, hemos identificado una oportunidad de mejora en la calidad asistencial para los pacientes ingresados con DM en los servicios de medicina interna en nuestro hospital. Se hace necesario vencer la inercia terapéutica mediante la aplicación de protocolos de actuación que incrementen la utilización de insulina programada para mejorar el control metabólico de los pacientes, comenzando en el momento del ingreso desde el Servicio de Urgencias. Los factores que deberían integrarse en el protocolo para decidir el tratamiento inicial y su modificación a lo largo del ingreso son el tratamiento ambulatorio previo, la HbA1c, la glucemia plasmática inicial, la glucemia promedio en las primeras 24 h de ingreso, la posibilidad o no de ingesta oral y la utilización de corticoides.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 5.<sup>a</sup> ed Bruselas, Bélgica: International Diabetes Federation; 2011. <http://www.idf.org/diabetesatlas>
2. Sorriquer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012;55:88–93.
3. Pérez-Pérez A, Conthe-Gutiérrez P, Aguilar-Diosdado M, Bertomeu-Martínez V, Galdos-Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:465–75.
4. Carral F, Oliveira G, Aguilar M, Ortego J, Gavián I, García A, et al. Hospital discharge records under-report the prevalence of diabetes in inpatients. *Diabetes Res Clin Pract*. 2003;59:145–51.
5. 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.
6. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schaffer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553–91.
7. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:49–58.
8. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:16–38.
9. Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*. 2006;335:1903–11.
10. Draznin B, Gildea J, Golden SH, Inzucchi S. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: A call to action. *Diabetes Care*. 2013;1807–14.
11. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi S. Subcutaneous insulin order sets and protocols: Effective design and implementation strategies. *J Hosp Med*. 2008;3 Suppl 5:s29–41.
12. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper and hypoglycemia among inpatients with diabetes. *Diabetes Care*. 2007;30:367–9.
13. Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2013;36:4091–7.
14. Kansagara D, Rongwei F, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154:268–82.
15. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1018–27.
16. Cook CB, Wellik KE, Kongable GL, Shu J. Assessing inpatient glycemic control: What are the next steps. *J Diabetes Sci Technol*. 2012;421–7.
17. Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H, et al. Impact of admission glycemic variability, glucose and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2013;36:1026–32.
18. Saigi E, Perez A. Management of glucocorticoid induced hyperglycemia. *Rev Clin Esp*. 2010;210:397–403.
19. Costantini TW, Acosta JA, Hoyt DB, Ramamoorthy S. Surgical resident and attending physician attitudes toward glucose control in the surgical patient. *The American Surgeon*. 2008;74:993–6.
20. Coughlin DJ, Maynard G, Cooper L, Kienle PC, Vigersky R, Childers D, et al. Enhancing insulin-use safety in hospitals: Practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. *Am J Health-Syst Pharm*. 2013;70:1404–13.



## **RESUMEN ARTÍCULO 1**

Los objetivos del estudio fueron evaluar cómo era el control glucémico de los pacientes durante su ingreso en M.I. refiriéndonos a probabilidad de permanecer sin insulina programada y a la cuantificación de diferentes medidas de control glucémico, así como determinar cuáles eran los factores que predecían un peor control.

## **RESULTADOS ARTÍCULO 1**

Inicialmente se seleccionaron 255 pacientes con los criterios de inclusión definidos. La revisión de la historia clínica no fue posible en 27 de ellos (10.6%) por lo que quedaron válidos para el análisis de datos 228 pacientes. Los diagnósticos relacionados con la DM en ellos fueron diabetes tipo 2 (n = 198), diabetes secundaria (n = 14) y e hiperglucemia de estrés (n = 16).

Las características de la muestra y su control metabólico durante el ingreso se reflejan en las tablas 1.1. y 1.2.

- **Características generales de los pacientes:** la edad media fue de 78,4 (DE 10,1) años con una proporción similar de varones (49%) mujeres (51%). La media de años de evolución de la DM fue de 11.7 (DE 9.5) años y la duración media del ingreso fue de 12.6 (DE 8.7) años. Los principales motivos de ingreso fueron disnea (42%) y síndrome febril (12,3%). El índice de Charlson fue < 3 en 101 pacientes (44.3%), > 3 en 65 (28.5%) y 3 en 62 pacientes (27.2%).

- **Tratamiento domiciliario:** un total de 135 pacientes (59.2%) se trataban con dieta y/o ADO, 57 (25%) con insulina basal, 29 (12.7%) con mezclas y 3 (1.3%) con bolo basal.
- **Situación metabólica inicial:** la glucemia media en la admisión fue de 195.4 (DE 94.6) mg/dl y la HbA1c de 7.3% (DE 1.5).

**Tabla 1.1.** Variables cuantitativas referentes a las características de los pacientes y al control metabólico durante el ingreso.

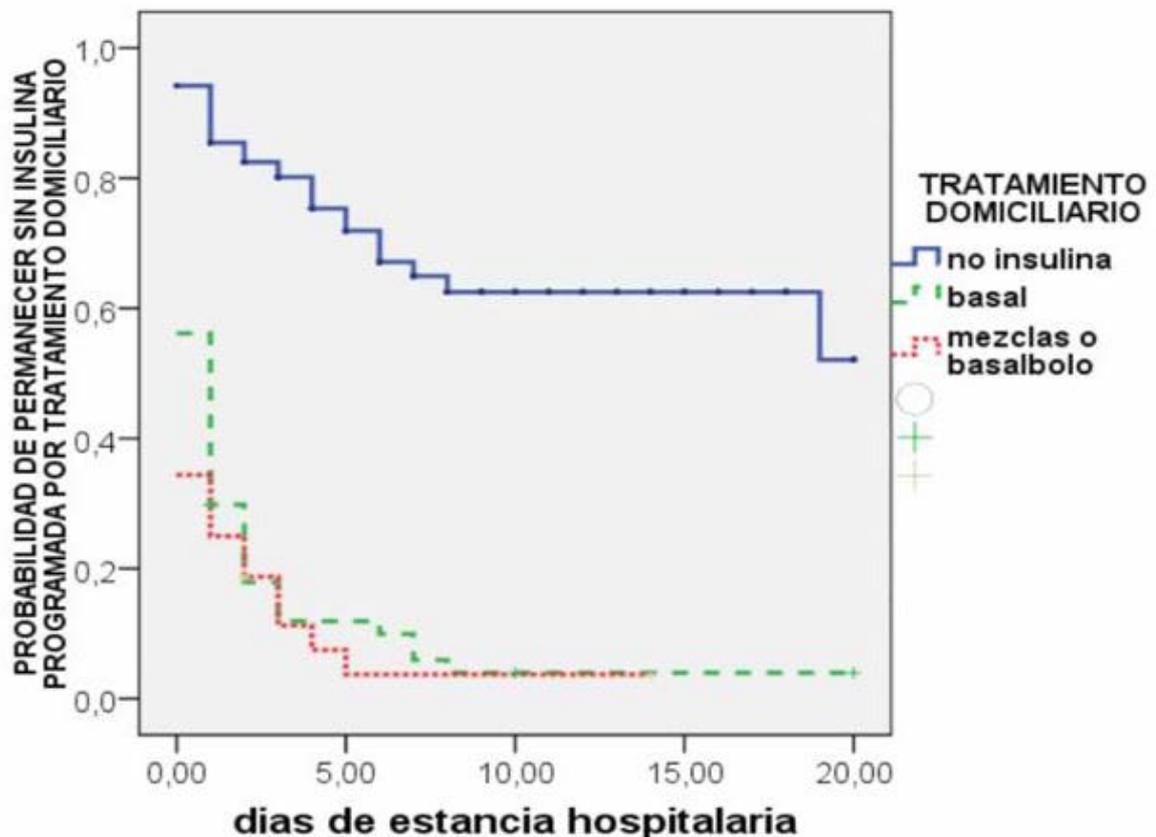
Variables cuantitativas	Media	DE
Edad (años)	78,4	10,1
Evolución DM (años)	11,7	9,5
Duración del ingreso (días)	12,6	8,7
Glucemia plasmática al ingreso (mg/dl)	195,4	94,6
HbA1c (%)	7,3	1,5
Número de glucemias durante el ingreso	26,6	12,4
Número de glucemias por día de ingreso	2,4	0,74
Glucemia desayuno (mg/dl)	158,1	43,3
Glucemia comida (mg/dl)	195,3	44,5
Glucemia cena (mg/dl)	189,2	53,4
Glucemia máxima durante el ingreso (mg/dl)	305,0	81,7
Glucemia media durante el ingreso (mg/dl)	181,4	41,7
Desviación estándar (VG) (mg/dl)	56,3	22,6
Coefficiente de variación (%)	31	10,5
Glucemia media primeras 24 h (mg/dl)	212,1	75,2

**Tabla 1.2.** Variables cualitativas referentes a las características de los pacientes y al control metabólico durante el ingreso.

Variables cualitativas	N	%
<i>Tratamiento domiciliario</i>		
Dieta y/o antidiabéticos orales	135	59,2
Insulina basal	57	25
Mezclas	29	12,7
Basal-bolo	3	1,3
<i>Índice de Charlson</i>		
< 3	101	44,3
3	62	27,2
> 3	65	28,5
Ayuno al ingreso	39	17,1
<i>Hipoglucemias</i>		
Ninguna	161	70,6
Leve (40-70 mg/dl)	30	13,2
Grave (< 40 mg/dl o pérdida de conciencia)	34	14,9
Tratamiento con corticoides durante el ingreso	85	37,3
<i>Tratamiento al alta</i>		
Dieta y/o antidiabéticos orales	126	55,2
Insulina basal	72	31,6
Mezclas	26	11,4
Basal-bolo	4	1,8
<i>Lugar del alta</i>		
Domicilio	203	89
Exitus	19	8,3
Otro hospital	3	1,3
Alta voluntaria	3	1,3

o **Manejo en el ingreso:** 39 pacientes (17.1%) ingresaron con prescripción de ayuno. Se les administró tratamiento con ADO durante la hospitalización a 41 pacientes (18%). Hubo un total de 132 (57,9%) pacientes que recibieron insulina programada durante el ingreso, mientras que 96 (42,1%) recibieron sólo PIR. La mediana del tiempo hasta el inicio de tratamiento con insulina programada (día de ingreso en el que  $\geq 50\%$  de los pacientes recibían insulina programada) fue de 4 (IC 95%: 2-6) días. La proporción de pacientes que recibió insulina programada fue estadísticamente ( $p < 0,001$ ) superior en los pacientes que llevaban tratamiento domiciliario con insulina (93%) respecto a aquellos que llevaban tratamiento con dieta o antidiabéticos orales (35%). La diferencia en las curvas de supervivencia que reflejaban el ritmo de administración de insulina programada en dependencia del tratamiento inicial de los pacientes también fueron estadísticamente significativas ( $p < 0,0001$ ). En un seguimiento limitado a 3 semanas de hospitalización, la probabilidad de recibir insulina programada era de un 49% para los pacientes que llevaban en su domicilio ADO y de prácticamente un 100% para los pacientes insulinizados antes del ingreso (Figura 1.1.)

**Figura 1.1.** Probabilidad acumulada de permanecer libre de tratamiento con insulina programada dependiendo del tipo de tratamiento domiciliario del paciente.



Presentaron hipoglucemias leves 30 pacientes (13.2%) y graves 34 (14.9%). La mayoría de pacientes (203) fueron dados de alta a su domicilio (89%) mientras que fallecieron 19 (8.3%), 3 (1.3%) fueron trasladados a otro hospital y otros 3 (1.3%) solicitaron ser dados de alta voluntaria. En el momento del alta, el tratamiento prescrito con más frecuencia fue la dieta y/o ADO

(55.2%) seguido de la insulina basal (31.6%), las mezclas (11.4%) y por último la terapia bolo basal (1.8%).

○ **Control metabólico durante la hospitalización:** respecto a las diferentes medidas de control metabólico de los pacientes durante su estancia hospitalaria, cabe destacar que la GM fue de 181,4 (DE 41,7) mg/dl, la VG de 56,3 (DE 22,6) mg/dl, el CV de 31 (DE 10,5) % y la G24h de 212.1 (DE 75.2). La glucemia media corregida fue de 182,4 (DE 41,6) mg/dl, con un coeficiente de correlación respecto a la GM de 0,992 ( $p < 0,0001$ ), por lo que se utilizó la GM para todos los cálculos de los análisis de regresión.

Las medidas de glucemia en dependencia de las características iniciales de los pacientes quedan reflejadas en la tabla 1.3.

**Tabla 1.3.** Medidas de GM, VG y CV en dependencia de las características iniciales de los pacientes.

Medidas de glucemia	GM	p	VG	p	CV	p
<i>Edad</i>						
< 75 años	186,7	ns	57,3	ns	0,31	ns
≥ 75 años	178,7		57,6		0,32	
<i>Tratamiento domiciliario</i>						
Dieta y/o antidiabéticos orales	171,9	0,001	52,1	< 0,001	0,30	0,01
Insulina basal	188,0		63,0		0,33	
Mezclas o basal-bolo	197,4		66,2		0,34	
<i>Índice de Charlson</i>						
< 3	176,1	ns	53,8	0,036	0,31	ns
3	188,6		59,1		0,31	
> 3	182,1		61,5		0,34	
<i>Ayuno al ingreso</i>						
No	180,0	0,064	56,9	ns	0,31	ns
Sí	187,3		60,5		0,33	
<i>HbA1c</i>						
< 7%	168,7	< 0,001	47,9	< 0,001	0,28	< 0,001
7- < 9%	185,5		64,5		0,35	
≥ 9%	211,9		71,8		0,35	
<i>Administración de insulina programada</i>						
No	168,3	< 0,001	46,7	< 0,001	0,28	< 0,001
Sí	189,3		64,3		0,34	
<i>Tratamiento con corticoides durante el ingreso</i>						
No	175,5	0,009	53,1	0,002	0,30	0,039
Sí	192,1		65,6		0,34	
<i>Glucemia ingreso</i>						
≤ 140 mg/dl	159,5	< 0,001	47,1	< 0,001	0,29	0,013
> 140 y ≤ 180 mg/dl	182,1		54,4		0,30	
> 180 mg/dl	194,1		65,9		0,34	
<i>Glucemia primeras 24 h</i>						
≤ 140 mg/dl	152,0	< 0,001	42,8	< 0,001	0,28	0,008
> 140 y ≤ 180 mg/dl	167,4		50,0		0,30	
> 180 mg/dl	195,5		64,9		0,34	

Los predictores univariantes de las medidas de glucemia se reflejan en la tabla 1.4. Las variables que afectaron de forma consistente todas las medidas de glucemia durante el ingreso (GM y VG) fueron las relacionadas con la situación metabólica del paciente antes del ingreso (tratamiento para su DM

y HbA1c), las relacionadas con el grado de descompensación inicial (glucemia plasmática basal glucemia capilar durante las primeras 24 horas de ingreso) y la necesidad de tratamiento con corticoides.

**Tabla 1.4.** Predictores univariante de GM, VG y CV

Variables	GM (mg/dl)		VG (mg/dl)		CV	
	b	p	b	p	b	p
<i>HbA1c (1%)</i>	10,46	<0,001	6,25	<0,001	0,018	<0,001
<i>Glucemia basal (1 mg/dl)</i>	0,18	<0,001	0,095	<0,001	0,001	<0,001
<i>Glucemia primeras 24 h (1 mg/dl)</i>	0,27	<0,001	0,17	<0,001	0,001	<0,001
<i>Tratamiento con corticoides</i>	15,2	0,008	10,21	0,001	0,029	0,042
<i>Tratamiento domicilio</i>						
Insulina basal	17,6	0,006	11,9	0,001	0,038	0,024
Mezclas o basal-bolo	24,7	0,002	15,3	<0,001	0,048	0,019
<i>Ayuno al ingreso</i>	20,7	0,004				
<i>Índice de Charlson (1 punto)</i>			2,91	0,001	0,012	0,005
<i>Insulina programada</i>	17,1	0,002	18,5	<0,001	0,076	<0,001

Los pacientes a los que se les inició insulina programada tenían un GM y una VG mayores durante el ingreso siendo la insulina programada en este caso probablemente la consecuencia del mayor grado de descompensación metabólica y no la causa de la misma. Por ello y dado que nuestro objetivo era identificar factores que deberían ser tenidos en cuenta para diseñar protocolos de manejo hospitalario, esta variable no fue tenida en los modelos de regresión múltiple con finalidad predictora.

En análisis multivariante el mejor modelo predictor de la GM ( $R^2$  del modelo 0,376; p global <0,0001) estuvo compuesto por la HbA1c (b=4,96; IC

95%: 1,17-8,76;  $p=0,011$ ), la glucemia plasmática inicial ( $b=0,056$ ; IC 95% 0-0,12;  $p=0,084$ ), la glucemia media de las primeras 24 horas ( $b=0,154$ ; IC 95%: 0,08-0,23;  $p<0,0001$ ), el tratamiento domiciliario con insulina basal ( $b=13,1$ ; IC 95% 2,5-23,8;  $p=0,016$ ) o con mezclas o basal-bolo ( $b=19,1$ ; IC 95% 6,2-32;  $p=0,004$ ), la necesidad de tratamiento con corticoides ( $b=14,9$ ; IC 95% 5,4-24,4;  $p=0,002$ ) y el ayuno al ingreso ( $b=10,4$ ; IC 95% -1,9 – 22,7;  $p=0,098$ ). El mejor modelo predictor para la DE ( $R^2$  del modelo 0,488;  $p$  global  $<0,0001$ ) estuvo compuesto por la edad ( $b=0,28$ ; IC 95% 0,04-0,52;  $p=0,023$ ), la HbA1c ( $b=3,59$ ; IC 95%: 1,78-5,4;  $p<0,0001$ ), la glucemia media de las primeras 24 horas ( $b=0,136$ ; IC 95%: 0,1-0,17;  $p<0,0001$ ), el tratamiento domiciliario con insulina basal ( $b=8,35$ ; IC 95% 2,8-13,9;  $p=0,003$ ) o con mezclas o basal-bolo ( $b=9,44$ ; IC 95% 2,75-16,1;  $p=0,006$ ) y la necesidad de tratamiento con corticoides ( $b=12,2$ ; IC 95% 7,3-17,2;  $p<0,0001$ ).

### **CONCLUSIONES ARTÍCULO 1**

El manejo de la hiperglucemia en el ingreso hospitalario no se ajusta completamente a las recomendaciones de las sociedades científicas. La prescripción de insulina programada es todavía deficiente y la GM preprandial de los pacientes ingresados está por encima de las cifras objetivo. Existe por tanto una oportunidad de mejora en el manejo de estos pacientes. Los factores que deberían incluirse en los protocolos de manejo inicial y en su modificación a lo largo del ingreso son los relacionados con el manejo previo ambulatorio (HbA1c y tipo de tratamiento), los relacionados con el grado de

descompensación metabólica inicial (glucemia plasmática inicial y glucemia en las primeras 24 horas de ingreso), la posibilidad o no de ingesta oral y la necesidad de tratamiento con corticoides.

2

---

Evaluación de la eficacia de un protocolo destinado a mejorar el control glucémico de los pacientes con hiperglucemia ingresados en Servicios hospitalarios de Medicina Interna.

---

D. Sáenz-Abad, JA. Gimeno-Orna, B. Sierra-Bergua, MC

Lahoza-Pérez, JI. Pérez-Calvo.

*An Sist Sanit Navar [Epub ahead of print].*



## ANALES DEL SISTEMA SANITARIO DE NAVARRA

INICIO ACERCA DE ÁREA PERSONAL BUSCAR ACTUAL ARCHIVOS ANUNCIOS BASES DE DATOS

*Inicio > Cuartaria > Autoría > Envíos > #33571 > Revisión*

## #33571 REVISIÓN

RESUMEN REVISIÓN EDICIÓN

## ENVÍO

**Autores/as** D. Sáenz Abad, J. A. Gimeno Orma, B. Sierra Bergua, M. C. Laboza Pérez, J. I. Pérez Calvo

**Título** Evaluación de la eficacia de un protocolo destinado a mejorar el control glucémico de los pacientes con hiperglucemia ingresados en Servicios hospitalarios de Medicina Interna

**Sección** Artículos originales

**Editor/a** Esther Ezquerro Rodríguez   
Olga Diaz de Rada Pardo, SECRETARIA   
Jose M Olaguibel, DIRECTOR

## EVALUACIÓN POR PARES

## RONDA 1

**Versión de la revisión** 33571-106721-2-RV.DOCX 2015-02-12

**Iniciado** 2015-02-19

**Modificado por última vez** 2015-04-27

**Archivo cargado** Revisora A 33571-109641-1-RV.TXT 2015-03-23  
Revisora A 33571-109640-3-RV.DOCX 2015-04-27

## DECISION DEL EDITOR/A

**Decisión** Aceptado 2015-06-17

**Notificar al editor/a** Registro de correo electrónico del editor/a o autor/a 2015-06-17

**Informe para el autor** 33571-106726-1-ED.DOCX 2015-02-12

**Versión del autor/a** 33571-111831-1-ED.DOCX 2015-05-01 [ELIMINAR](#)  
33571-111831-2-ED.DOCX 2015-05-01 [ELIMINAR](#)  
33571-111831-3-ED.DOCX 2015-05-01 [ELIMINAR](#)  
33571-111831-3-ED.DOCX 2015-05-01 [ELIMINAR](#)  
33571-111831-4-ED.DOCX 2015-05-01 [ELIMINAR](#)

**Cargar la versión del autor/a**  Ningún archivo seleccionado

ISSN: 1137-6627

## RECYT

OPEN JOURNAL SYSTEMS

Servicio de ayuda de la revista

## USUARIO/A

Ha iniciado sesión como...  
**danielcaenzabad**  
[Mis revistas](#)  
[Mi perfil](#)  
[Cerrar sesión](#)

## AUTOR/A

[Envíos](#)  
[Activo/a \(1\)](#)  
[Archivos \(1\)](#)  
[Nuevo envío](#)

## IDIOMA

Elige idioma

Español 

## CONTENIDO DE LA REVISTA

Buscar

Ambito de la búsqueda

Todo



**TITLE:** Evaluation of the effectiveness of a protocol designed to improve glycemic control in medical services hospitalized patients with hyperglycemia

## RESUMEN

**Objetivos.** Nuestros objetivos fueron evaluar si la difusión de un protocolo de manejo de la hiperglucemia sería capaz de incrementar el uso de insulina programada y mejorar el control glucémico durante la estancia hospitalaria.

**Pacientes y métodos.** Estudio observacional de cohortes retrospectivo analítico. Se comparan 2 grupos de pacientes dados de alta con un diagnóstico relacionado con diabetes (DM) en Servicios de Medicina Interna, antes (grupoPRE) y después (grupoPOS) de la implantación de un protocolo de actuación. Las respuestas analizadas fueron indicadores de proceso (probabilidad de permanecer sin insulina programada, evaluada mediante curvas de Kaplan-Meier), y de resultados (diferencias ajustadas (grupoPOS - grupoPRE) de control glucémico, evaluadas mediante regresión lineal múltiple).

**Resultados.** Hubo 228 pacientes en el grupoPRE y 127 en el grupoPOS. La mediana del tiempo hasta el inicio de insulina programada fue de 1 (IC 95%: 0-2,5) día en el grupoPOS y de 4 (IC 95%: 2-6) días en el grupoPRE ( $p=0,056$ ). La glucemia en las primeras 48 horas de ingreso entre los pacientes que no

recibieron insulina programada fue inferior en el grupoPOS respecto al grupoPRE (163,9 vs 186,7 mg/dl;  $p=0,025$ ).

La glucemia media las primeras 24 horas fue inferior en el grupoPOS (diferencia: -24,8 mg/dl (IC 95%: -40,5-(-9);  $p=0,002$ )). En análisis estratificado, la diferencia en glucemia media durante el ingreso fue significativa en los pacientes en ayunas (-29,8 mg/dl; IC 95%: -58,9-(-0,6);  $p=0,045$ ) pero no en aquellos con ingesta conservada.

**Conclusión.** Un protocolo específico puede mejorar la calidad en la asistencia hospitalaria al paciente con DM.

**Palabras clave:** hiperglucemia; diabetes; insulina; control glucémico hospitalario; tratamiento hospitalario de la hiperglucemia.

## ABSTRACT

**Objectives.** Our aims were to assess the effectiveness of a diabetes (DM) management protocol to increase scheduled insulin therapy and to improve glycemic inpatient control.

**Patients and methods.** We designed an analytical retrospective cohort study comparing 2 groups of medical services hospitalized patients with a primary of secondary discharge diagnosis of DM, before (group PRE) and after (group POS) the delivery of a DM management protocol.

We analyzed the quality of attention by process indicators (cumulative probability of receive scheduled insulin therapy, evaluated with Kaplan-Meier analysis) and result indicators (adjusted glucose differences (group POS – group PRE), evaluated with multivariate regression models).

**Results.** 355 patients were included (228 group PRE and 127 group POS). The median time to scheduled insulin regimen beginning was 1 (CI 95%: 0-2.5) day in group POS and 4 (CI 95%: 2-6) days in group PRE ( $p=0.056$ ). First 48 hours mean glucose in patients without scheduled insulin therapy was lower in group POS than in group PRE (163.9 versus 186.7 mg/dl;  $p=0.025$ ).

The first 24 hours mean glucose was significantly lower in patients of group POS, with a difference between both groups of -24.8 mg/dl (CI 95%: -40.5-(-9);  $p=0.002$ ). Stratified analysis showed statistically significant mean in-hospital glucose difference only in the nothing by mouth situation (-29.8 mg/dl; CI 95%: -58.9-(-0.6);  $p=0.045$ ).

**Conclusion.** The delivery of an institutional protocol can improve hospitalized DM patients management quality.

**Keywords:** hyperglycemia; diabetes; insulin; inpatient glycemic control; hospital management of hyperglycemia.

## INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados, con o sin un diagnóstico previo de diabetes mellitus (DM), es un problema frecuente, ya que puede aparecer en más del 33% de los enfermos ingresados en el hospital, tanto en plantas médicas como quirúrgicas<sup>1</sup>. Además de ser un problema frecuente es también relevante, ya que la hiperglucemia en el ingreso se asocia con una prolongación de la estancia hospitalaria<sup>2</sup> y con una mayor morbimortalidad<sup>3</sup>. Un metaanálisis reciente<sup>4</sup> demostraba que el tratamiento intensivo hospitalario de la hiperglucemia fuera de la unidad de cuidados intensivos (UCI) lograba reducir las infecciones (RR=0,41; IC 95% 0,21-0,77) pero no la mortalidad, con un incremento en el límite de la significación estadística en el riesgo de hipoglucemias (RR=1,58; IC 95% 0,97-2,57).

Para alcanzar los objetivos de control recomendados por las sociedades científicas<sup>1</sup> en pacientes hospitalizados fuera de la UCI (glucemias preprandiales <140 mg/dl y aleatorias <180 mg/dl), es necesario vencer la inercia terapéutica<sup>2</sup>, ya que en la actualidad estos objetivos están aún lejos de conseguirse. En estudios realizados en hospitales de Estados Unidos se ha descrito que el 16% de los pacientes con DM tipo 1 y el 35% de los pacientes con DM tipo 2 insulinizados ambulatoriamente sólo recibían durante el ingreso insulina en forma de pauta de insulina rápida (PIR)<sup>5</sup> y que las glucemias medias de los pacientes durante el ingreso eran de 166 mg/dl<sup>6</sup>.

El medio más eficaz para mejorar el control metabólico del paciente con DM durante la hospitalización podría ser la implementación de intervenciones

educativas al personal responsable de su atención, reforzadas por la distribución de protocolos de actuación, con realización de evaluaciones periódicas de su implantación y eficacia en el hospital<sup>7</sup>. Mediante la revisión de las normas básicas para la elaboración de un protocolo hospitalario de manejo de la hiperglucemia<sup>8</sup> y la determinación de los principales factores predictores del control glucémico intrahospitalario en nuestro medio<sup>9</sup>, planteamos en nuestro hospital un proyecto de mejora de calidad basándonos en la aplicación de un protocolo estructurado de manejo de los pacientes ingresados con hiperglucemia en plantas de Medicina Interna.

Nuestra hipótesis principal fue que la realización de una intervención educativa a los Médicos Residentes que realizan guardias de Medicina Interna y a los Facultativos de Urgencias del Hospital, acompañada de la difusión de un protocolo de manejo del paciente con hiperglucemia durante el ingreso hospitalario, sería capaz de incrementar el uso de insulina programada. Nuestra hipótesis secundaria fue que la aplicación del protocolo se asociaría con una mejora del control glucémico durante la estancia hospitalaria.

## **MATERIAL Y MÉTODOS**

**Diseño:** Estudio observacional de cohortes retrospectivo analítico con la finalidad de determinar la eficacia de la difusión de un protocolo de manejo de la hiperglucemia en el hospital sobre el control metabólico de los pacientes ingresados en un Servicio de Medicina Interna. Se comparan 2 grupos de

pacientes reclutados en 2 periodos de tiempo: el primero (grupo pre-protocolo) antes de la implantación de un protocolo de control glucémico y el segundo (grupo pos-protocolo) tras su difusión entre el personal del hospital.

**Pacientes:** Se incluyeron todos los pacientes dados de alta del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza con algún diagnóstico (principal o secundario) incluido en la Clasificación Internacional de Enfermedades y su Modificación Clínica de la 9ª Edición (CIE-9-MC) en relación con la DM (DM, DM secundaria, glucosa anormal e hipoinsulinemia postquirúrgica). Se excluyeron los pacientes cuyo manejo en el ingreso requirió tratamiento en la UCI. Los 2 períodos de tiempo elegidos fueron

- 1- Grupo pre-protocolo (PRE). Entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2010
- 2- Grupo pos-protocolo (POS). Entre el 1 de enero y el 30 de abril de 2013.

**Protocolo:** Tras la identificación de una oportunidad de mejora<sup>9</sup> en la atención a los pacientes con hiperglucemia en nuestro hospital, se planteó en 2011 un proyecto de mejora de calidad consistente en una intervención educativa seguida de la difusión de un protocolo de actuación. La intervención educativa, de 60 minutos de duración, se impartió a los Facultativos del Servicio de Urgencias y a los Médicos Residentes del hospital que realizan periódicamente guardias de Medicina Interna. Posteriormente se difundió un protocolo gráfico de control glucémico en el que los pacientes podían recibir prescripción desde el Servicio de Urgencias de sólo PIR, insulina basal o insulinización basal-bolo

en dependencia de la situación de ayuno o ingesta, del tratamiento ambulatorio previo y del grado de descompensación metabólica en el momento del ingreso (Figura A). Se daban instrucciones precisas para intensificar el tratamiento a partir de las 24 horas de ingreso en el caso de que no se cumpliesen los objetivos de glucemias preprandiales  $< 140$  mg/dl (Figura B) y se contemplaban así mismo las distintas PIR correctora (Figura C).

**Variables:** Se recogieron para cada paciente los siguientes tipos de variables

1- Clínicas: edad en el momento del ingreso, sexo, motivo del ingreso, índice de comorbilidad de Charlson, tipo de DM, tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento ambulatorio y tratamiento al alta para la DM, longitud de la estancia hospitalaria, ingesta o ayuno al ingreso y uso de corticoides durante el ingreso.

2- Variables relacionadas con el control glucémico: administración o no (y día de introducción) de insulina programada, glucemia plasmática al ingreso, HbA1c obtenida durante el ingreso o en los 3 meses previos, valores glucémicos obtenidos mediante monitorización de glucemia capilar y frecuencia y gravedad de hipoglucemias (se definió hipoglucemia como valores de glucemia  $< 70$  mg/dl, siendo severa si los valores de glucemia eran  $< 40$  mg/dl o se acompañaban de pérdida de conciencia).

3.- Variables generadas: La puntuación de Charlson se codificó en 3 categorías:  $< 3$  (categoría de referencia), 3 y  $> 3$ . El tratamiento ambulatorio de los pacientes antes del ingreso se recodificó en 3 categorías (dieta y/o antidiabéticos orales como categoría de referencia, insulina basal con o sin antidiabéticos orales y mezclas o basal-bolo) debido al limitado número de

pacientes en tratamiento basal-bolo. A partir de los valores de glucemia capilar se determinaron como medidas de valoración del control glucémico intrahospitalario: glucemia máxima (el valor de glucemia capilar más elevado durante el ingreso), glucemia media en las primeras 24 horas (G24h), glucemia media (GM) durante el ingreso, definida como la media de todas las glucemias capilares del paciente, glucemia media corregida (media de las medias diarias de glucemias capilares), desviación estándar (DE) de todas las glucemias capilares del paciente y coeficiente de variación (CV), definido como el cociente entre la desviación estándar y la glucemia media (DE/GM).

**Punto final clínico:** Se definieron como variables dependientes:

- 1.- Probabilidad acumulada de permanecer sin recibir insulina programada durante la estancia hospitalaria
- 2.- Medidas de control glucémico hospitalario: glucemia media de las primeras 24 horas, glucemia media durante todo el ingreso y DE de todas las glucemias capilares durante el ingreso.

**Métodos de laboratorio:** La glucemia plasmática se determinó mediante método enzimático con hexoquinasa, la HbA1c mediante cromatografía de alta resolución y la glucemia capilar se midió con medidor Optium Xceed® cuya precisión es de 3-3,6% (CV) con una exactitud  $r = 0,98$  respecto a glucemia plasmática y un cumplimiento de la norma ISO del 99%.

**Métodos estadísticos:** Las variables cuantitativas se describen con su media y DE o con su mediana y rango intercuartil, mientras que las variables cualitativas se describen con distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas entre los 2 grupos se realiza con t de Student para muestras independientes o con prueba no paramétrica de Mann-Whitney. La comparación de variables cualitativas se realiza mediante  $X^2$  o test exacto de Fisher. La correlación entre variables cuantitativas (glucemia media y glucemia media corregida) se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson.

La probabilidad de recibir insulina programada a lo largo de la estancia hospitalaria se determinó mediante curva de supervivencia de Kaplan Meier. La comparación de las curvas en dependencia del grupo de pertenencia del paciente se realizó mediante Log Rank Test.

La estimación ajustada de la influencia del grupo de inclusión del paciente sobre el control glucémico intrahospitalario se realizó mediante regresión lineal multivariante. Las variables dependientes consideradas fueron la G24h, la GM, y la DE y los resultados se expresan en forma de diferencia ajustada (valores de glucosa en grupo POS – valores de glucosa en grupo PRE). El ajuste multivariante se realizó para las variables según su sentido clínico (variables que demostraron poseer importancia pronóstica sobre el control glucémico intrahospitalario en nuestro estudio previo<sup>9</sup>) y estadístico (presencia de diferencias clínicamente relevantes entre los 2 grupos en el momento del ingreso). Las variables de ajuste fueron edad, género, índice de Charlson,

glucemia inicial, HbA1c, tratamiento domiciliario para la DM, ayuno al ingreso y necesidad de tratamiento con corticoides.

Se estudió la significación estadística de las interacciones entre grupo de tratamiento y las variables de ajuste mediante la introducción de términos grupo x variable en los modelos de regresión, y se realizó análisis estratificado para las distintas categorías de las variables que demostraron un efecto modificador del efecto significativo.

En un análisis de sensibilidad se excluyeron del grupo POS aquellos pacientes cuyo manejo no se ajustaba al protocolo propuesto. Los pacientes retirados en este análisis fueron aquellos que no recibían insulina programada a pesar de presentar glucemias medias  $\geq 140$  mg/dl en las primeras 48 horas de ingreso.

Se consideraron significativas las asociaciones con  $p < 0,05$ . El programa informático utilizado fue el SPSS versión 17.0.

## RESULTADOS

**Características de los pacientes.** Inicialmente se seleccionaron 384 pacientes con los criterios de inclusión definidos. El motivo de ingreso de los pacientes de los grupos PRE y POS queda reflejado en la tabla 2.1. La revisión de las medidas de glucemia no fue posible en 29 (7,6%) pacientes, por lo que quedaron 355 válidos para el análisis de datos (228 en el grupo PRE y 127 en el grupo POS). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con datos completos y datos incompletos.

Las características clínicas de los pacientes en el momento del ingreso en ambos grupos quedan reflejadas en la tabla 2.2. No hubo diferencias significativas entre ambas cohortes, aunque la HbA1c fue superior en los pacientes del grupo POS en el límite de la significación estadística (7,8 vs 7,3%;  $p=0,063$ ).

**Administración de insulina programada.** La proporción de pacientes que recibieron insulina programada durante el ingreso fue superior en el grupo POS respecto al grupo PRE (66,1 vs 57,9%) aunque la diferencia no fue significativa ( $p=0,13$ ). Además la glucemia en las primeras 48 horas de ingreso entre los pacientes que no recibieron insulina programada fue inferior en el grupo POS que en el PRE (163,9 vs 186,7 mg/dl;  $p=0,025$ ).

El análisis de las curvas de supervivencia demostró que el ritmo de insulinización era más rápido, en el límite de la significación estadística, en los pacientes del grupo POS (Figura 2.1). Así la mediana del tiempo hasta el inicio de insulina programada fue de 1 (IC 95%: 0-2,5) día en el grupo POS y de 4 (IC 95%: 2-6) días en el grupo PRE ( $p=0,056$ ).

**Medidas de glucemia.** Se realizaron un promedio de 2,5 glucemias capilares por paciente y día, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La glucemia media y la glucemia media corregida fueron similares (182,2 vs 182,9 mg/dl respectivamente;  $p=ns$ ) con un elevado coeficiente de correlación ( $r=0,992$ ;  $p<0,0001$ ) por lo que se utilizó la GM para el resto del análisis de datos. La G24h fue menor en el grupo POS que en el PRE (189,3 vs 212,1

mg/dl;  $p=0,009$ ). No hubo diferencias significativas ni en la GM (183,5 vs 181,4 mg/dl), ni en la DE (54,9 vs 56,3 mg/dl), ni en el porcentaje de hipoglucemias (tabla 2.3) entre ambos grupos. Tampoco las hubo entre los dos grupos ni en la dosis de insulina basal (grupo POS 19,6 vs grupo PRE 20,4 unidades/día) ni en la dosis de insulina rápida (grupo POS 11 vs grupo PRE 8,5 unidades/día) para los pacientes que recibieron insulina programada. El resto de medidas de glucemia quedan reflejadas en la tabla 2.4 y en la Figura 2.2.

**Diferencias ajustadas de glucemia entre ambos grupos.** Se realizó análisis multivariante para evaluar la contribución independiente del grupo al que estaba adscrito el paciente a las medidas de glucemia, tras ajuste para potenciales factores de confusión. El grupo POS presentó una reducción significativa de la G24h de -24,8 mg/dl (IC 95%: -40,5-(-9);  $p=0,002$ ), no presentó modificación de la GM (diferencia de 0,2 mg/dl; IC 95%: -8-(+8,5);  $p=0,95$ ) y quedó en el límite de la significación estadística la reducción de la DE (diferencia -4 mg/dl; IC 95%: -8,5-(+0,5);  $p=0,08$ ). Las interacciones significativas fueron grupo x ayuno para G24h ( $p=0,05$ ) y GM ( $p=0,031$ ) y grupo x HbA1c para GM ( $p=0,03$ ). Por ello se realizó análisis estratificado para necesidad o no de ayuno al ingreso (G24h y GM) y para HbA1c categorizada en valores de  $<7\%$ , de 7 a 8,99% y  $\geq 9\%$  (GM).

En análisis estratificado para la posibilidad de ingesta oral en el momento del ingreso, los descensos en la G24h (diferencia de -85,3 mg/dl; IC 95%: -124,2-(-46,6);  $p<0,001$ ) y en la GM (diferencia de -29,8 mg/dl; IC 95%: -58,9-(-0,6);  $p=0,045$ ) fueron significativos en los pacientes en ayunas, pero no en aquellos

que ingresaron con ingesta conservada (diferencia de -15,9 mg/dl (IC 95%: -33,4-(+1,6); p=0,075) para G24h y diferencia de 5,2 mg/dl (IC 95%: -3,4-(+13,9); p=0,2) para GM). En análisis estratificado para valores de HbA1c no fueron significativas las diferencias de GM en ninguna de las 3 categorías (HbA1c<7% diferencia de GM de -8 (IC 95%: -20-(+4)) mg/dl; HbA1c 7-8,99% diferencia 0,4 (IC 95%: -10,2-(+11,1)) mg/dl; HbA1c ≥9% diferencia 13,2 (IC 95%: -17,1-(+43,7)) mg/dl).

**Análisis de sensibilidad.** Hubo 30 (23,6%) pacientes en el grupo POS que no recibieron insulina programada a pesar de presentar glucemias fuera del objetivo recomendado por el protocolo durante los días 1 (glucemia media de 180,2 mg/dl) y 2 (glucemia media de 179,7 mg/dl) de ingreso hospitalario. Tras excluir estos 30 pacientes, el grupo POS siguió presentando una reducción significativa (y más marcada) de la G24h de -29,1 mg/dl (IC 95%: -47,1-(-11,1); p=0,002), y unas reducciones más pronunciadas aunque no significativas de la GM (diferencia de -2,5 mg/dl; IC 95%: -11,7-(+6,7); p=0,6) y de la DE (diferencia -4,1 mg/dl; IC 95%: -9,2-(+1); p=0,12).

**Tratamiento al alta.** No hubo diferencias significativas en el tratamiento al alta para los pacientes en ambas cohortes, aunque el porcentaje de pacientes dados de alta con tratamiento basal-bolo fue superior en el grupo POS (6,3 vs 1,8%; p=ns). La distribución de tratamientos al alta queda reflejada en la tabla 2.2.

## DISCUSIÓN

Durante el primer ciclo de evaluación de un proyecto de mejora de la calidad de la asistencia a los pacientes ingresados con un diagnóstico relacionado con la presencia de DM en nuestro hospital hemos comprobado que, tras la difusión de un protocolo específico, han mejorado los indicadores de proceso y algunos indicadores de resultados intermedios. Concretamente se ha incrementado la utilización de insulina programada y han descendido tanto la glucemia en las primeras 24 horas de ingreso como la glucemia media durante el ingreso, aunque en este último caso sólo en el subgrupo de pacientes que ingresan en situación de ayuno.

Aunque los estudios de intervención no han demostrado que el tratamiento intensivo de la glucemia reduzca la mortalidad en el paciente ingresado<sup>10</sup>, hay estudios epidemiológicos que demuestran que diversos parámetros de control glucémico pueden influir en el pronóstico del paciente. El más consistente es la glucemia media<sup>11</sup>, lo cual, unido a la simplicidad de su cálculo, la convierten en la referencia para evaluar la calidad de la atención a los pacientes con DM en el hospital, facilitando las prácticas de benchmarking<sup>12</sup> entre hospitales. No obstante recientemente se ha reconocido la importancia de la variabilidad glucémica intrahospitalaria, tanto en el desarrollo de eventos cardiovasculares a medio plazo<sup>13</sup> como en la mortalidad a 90 días<sup>14</sup>. En nuestro hospital comprobamos que más del 40% de los pacientes con DM ingresados en Medicina Interna recibía sólo PIR y que la GM era de aproximadamente 180 mg/dl<sup>9</sup>, por lo que decidimos implementar un proyecto de mejora de la calidad

para intentar optimizar estos parámetros. Para conseguir este objetivo nos atuvimos a las recomendaciones de la Glycemic Control Task Force<sup>8</sup>, que pueden resumirse en las siguientes: formación de un grupo de trabajo, identificación de las mejores prácticas asistenciales, realización de un protocolo de actuación en formato resumido, planificación de intervenciones educativas para facilitar su difusión y monitorización de su seguimiento y eficacia.

En la actualidad existe consenso en que el mejor tratamiento para el paciente con DM consiste en administrar insulina de forma programada en forma de insulina basal (situación de ayuno) o en forma de insulina basal más insulina prandial (situación de ingesta conservada), no recomendándose, salvo en casos especiales, la utilización exclusiva de insulina en forma de PIR<sup>1,2,15</sup>. En nuestro protocolo de actuación tuvimos en cuenta una serie de premisas. En primer lugar, atendiendo a criterios de eficacia, consideramos que era de elección el tratamiento basal bolo, como ha quedado demostrado en los ensayos RABBIT 2 de pacientes en unidades médicas<sup>16</sup> y quirúrgicas<sup>17</sup>; en estos ensayos se utilizó una dosis total de insulina (DTI) inicial de 0,3-0,5 U/Kg y día en dependencia de la glucemia inicial y de las características del paciente y se demostró que, frente a una PIR, el tratamiento basal bolo conseguía reducciones de GM de 27 mg/dl<sup>16</sup> aunque podía incrementar el número de hipoglucemias<sup>17</sup>. En segundo lugar, atendiendo a criterios de seguridad, consideramos que había grupos de pacientes en los que la mejor relación riesgo-beneficio podía desplazarse hacia inicio con DTI más bajas (0,25 U/Kg<sup>18</sup>) y a la utilización exclusiva de insulina basal<sup>19</sup>, añadiendo insulina

prandial en el caso de que la evolución de los perfiles glucémicos así lo aconsejase.

La utilización insuficiente de insulina programada ha sido atribuida a la falta de familiarización de los profesionales que atienden al paciente con el tratamiento insulínico, al miedo a la hipoglucemia, a la inercia clínica y a considerar que el tratamiento glucémico intensivo no es una prioridad en el contexto de la enfermedad que motiva el ingreso<sup>2,8</sup>. En nuestro trabajo demostramos que, mediante una intervención educativa y la elaboración de un protocolo simplificado de actuación, era posible iniciar más precozmente la prescripción de insulina programada durante la estancia hospitalaria. De hecho la mediana del tiempo hasta el inicio de insulina programada se redujo de 4 días a 1 día en el periodo posterior a la introducción del protocolo. A pesar de ello detectamos que había todavía un 23,6% de pacientes que no recibían insulina programada a pesar de presentar cifras de glucemia fuera de objetivos, por lo que todavía queda margen de mejora.

El control glucémico de los pacientes hospitalizados no es óptimo<sup>5,6</sup>. En un estudio reciente<sup>14</sup> de 620 pacientes hospitalizados fuera de UCI las medidas de control glucémico (GM 182 mg/dl; DE 57,9 mg/dl) fueron prácticamente idénticas a las publicadas previamente en nuestros pacientes<sup>9</sup>, lo que confirma la dificultad inherente al manejo de la DM en el paciente ingresado. La eficacia de una intervención se considera clínicamente significativa<sup>19</sup> si logra reducir la glucemia en más de 18 mg/dl. En nuestro trabajo conseguimos demostrar una reducción clínicamente importante y estadísticamente significativa (25 mg/dl)

de las glucemias en las primeras 24 horas de ingreso en los pacientes del grupo POS, así como una reducción, en el límite de la significación estadística, de la variabilidad glucémica durante el ingreso; no obstante sólo se consiguió reducir la GM (30 mg/dl) en el subgrupo de pacientes en ayuno. En un estudio con un diseño similar al nuestro, pero con menor número de pacientes, Ena et al<sup>20</sup> demuestran reducciones en las glucemias del primer y último día de ingreso, pero no comunican los resultados sobre la GM durante todo el ingreso. Los resultados de este primer ciclo de evaluación nos hacen reflexionar sobre la necesidad de realizar nuevas intervenciones educativas, en este caso sobre los Facultativos de Medicina Interna, ya que podría fallar la intensificación del tratamiento en aquellos pacientes con glucemias fuera de objetivos. Dicha intensificación ha demostrado conseguir mejoras significativas del control glucémico<sup>21</sup>. La GM obtenida durante nuestro trabajo en el grupo POS (183 mg/dl) es superior a la obtenida en ensayos clínicos<sup>18-19</sup>, en los que el tratamiento basal bolo ha conseguido en el grupo de intervención GM entre 155 y 175 mg/dl. En este sentido hay que tener en cuenta las diferencias entre un ensayo clínico y la práctica habitual, así como la elevada edad y comorbilidad de los pacientes incluidos en nuestro trabajo, representativa del perfil de pacientes ingresados en un Servicio de Medicina Interna.

La fragilidad de estos pacientes hace necesario priorizar la seguridad en cualquier protocolo de actuación. Es importante reseñar que nuestra intervención no incrementó el número de hipoglucemias, las cuales se han demostrado asociadas a un aumento de la mortalidad en los pacientes

hospitalizados<sup>22</sup>. El Institute for Safe Medication Practices<sup>23</sup> reconoce que la insulina es una medicación de riesgo dentro del hospital y para mejorar la seguridad de los pacientes, recomienda específicamente la implementación de protocolos que recojan las normas para su utilización, así como la realización de intervenciones educativas a todos los profesionales del hospital que utilizan insulina.

Como factores que apoyan la validez de nuestro trabajo podemos destacar la selección de una muestra amplia de pacientes, representativa de los enfermos atendidos en una planta de Medicina Interna, en 2 períodos de tiempo separados por la difusión de un protocolo de atención al paciente con hiperglucemia, la revisión cuidadosa de las historias clínicas, con la recogida sistemática de todos los valores de glucemia capilar presentes durante el ingreso, y la evaluación no sólo de los factores determinantes del promedio del control glucémico intrahospitalario, sino también de su variabilidad.

Nuestro estudio también tiene limitaciones. La principal es la utilización de un diseño observacional para evaluar la eficacia del protocolo implantado. No obstante no pretendimos realizar un ensayo clínico, sino determinar el impacto en la práctica habitual de una intervención para mejorar la calidad de la atención al paciente con DM en el hospital. Para evitar en lo posible cualquier sesgo de confusión realizamos ajuste multivariante para otros factores que, además de la utilización del protocolo, podrían influir en las medidas de control glucémico. Otras limitaciones son la imposibilidad de obtener los datos de las medidas de glucemia en un 7,6% de los pacientes y el no haber incluido

pacientes con diabetes tipo 1 (probablemente motivado por excluir altas procedentes del Servicio de Endocrinología y sin poder excluir error en la codificación de historias en el momento del alta hospitalaria) ni pacientes del área quirúrgica.

En conclusión, hemos identificado la mejora de algunos indicadores relacionados con la calidad en la asistencia a los pacientes ingresados con DM en los servicios de Medicina Interna en nuestro hospital tras la difusión de un protocolo sencillo de manejo. No obstante, a pesar de la mayor rapidez en la instauración de insulina programada y del descenso de glucemia en las primeras 24 horas, no hemos conseguido demostrar un descenso de la glucemia media excepto en el subgrupo de pacientes que ingresaron en situación de ayuno. Consideramos necesario insistir en la intensificación terapéutica durante todo el ingreso en los pacientes que no logran los objetivos glucémicos recomendados.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Endocrinol Metab* 2012; 97: 16-38.

2. Pérez-Pérez A, Conthe-Gutiérrez P, Aguilar-Diosdado M, Bertomeu-Martínez V, Galdos-Anuncibay P, García de Casasola G et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 465-75.
3. 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.
4. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 49-58.
5. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper and hypoglycemia among in-patients with diabetes. *Diabetes Care* 2007; 30:367-9.
6. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med* 2009; 4: E7-E14.
7. Draznin B, Gilden J, Golden SH, Inzucchi S. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 2013; 1807-14.
8. Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi S. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. *J Hosp Med* 2008; 3(Suppl 5): s29-s41.
9. Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Pérez-Calvo JI. Evaluation of factors associated with mean blood glucose control and its

- variability in diabetic hospitalized patients (Ref. ENDONU-D-14-00063R1).  
Endocrinología y Nutrición (In press).
10. Kansagara D, Rongwei F, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154: 268-82.
  11. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1018-27.
  12. Cook CB, Wellik KE, Kongable GL, Shu J. Assessing inpatient glycemic control: What are the next steps?. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 421-7.
  13. Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H et al. Impact of admission glycemic variability, glucose and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2013; 36: 1026-32.
  14. Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 4091-7.
  15. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
  16. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M 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.
17. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care* 2011; 34: 256-61.
18. Baldwin D, Zander J, Munoz C, Raghu P, DeLange-Hudec S, Lee H et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 35: 1970-4.
19. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 2169-74.
20. Ena J, Casañ R, Lozano T, Leach A, Algado JT, Navarro-Diaz FJ. Impact of an educational program to improve glycemic control in patients hospitalized in Internal Medicine departments. *Av Diabetol* 2008; 24: 489-97.
21. Carral-San Laureano F, Cayón-Blanco M, Baena-Nieto G, Torres-Barea I, Lopez-Tinoco C, Aguilar-Diosdado M. Effectiveness and safety of a blood glucose control protocol in hospital. *Av Diabetol* 2012; 28: 136-43.
22. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 1107-10.

23. Coughlin DJ, Maynard G, Cooper L, Kienle PC, Vigersky R, Childers D et al. Enhancing insulin-use safety in hospitals: practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 1404-13.

## **RESUMEN ARTÍCULO 2**

Tras elaborar el protocolo de manejo atendiendo a los resultados del artículo 1 y realizar tareas de difusión en el hospital, desarrollamos un estudio cuyo objetivo fue evaluar su eficacia y seguridad, analizando mediante la comparación de un grupo previo y otro posterior a la implantación del protocolo si ésta era capaz de incrementar la utilización de insulina programada durante el ingreso y mejorar el control glucémico de los pacientes hospitalizados.

## **RESULTADOS ARTÍCULO 2**

Inicialmente se seleccionaron 384 pacientes con los criterios de inclusión definidos en el apartado de material y métodos. El motivo de ingreso de los pacientes de los grupos PRE y POS clasificado según GRD (Grupos Relacionados por el Diagnóstico) queda reflejado en la tabla 2.1 y 2.2 respectivamente.

La revisión de las medidas de glucemia no fue posible en 29 (7.6%) pacientes, por lo que quedaron 355 pacientes válidos para el análisis de los datos (228 en el grupo PRE y 127 en el grupo POS). No hubo diferencias significativas entre los pacientes con datos completos e incompletos.

**Tabla 2.1.** Motivo de ingreso de los pacientes del grupo PRE en el hospital codificados por GRD.

GRD GRUPO PRE	Frecuencia
127 - INSUFICIENCIA CARDIACA Y SHOCK	25
541 - NEUMONIA SIMPLE Y OTROS TRAST.RESPIRAT. EXC. BRONQUITIS Y ASMA CON CC MAYOR	23
544 - ICC Y ARRITMIA CARDIACA CON CC MAYOR	20
089 - NEUMONIA SIMPLE Y PLEURITIS EDAD>17 CON CC	13
088 - ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA	10
101 - OTROS DIAGNOSTICOS DE APARATO RESPIRATORIO CON CC	9
395 - TRASTORNOS DE LOS HEMATIES EDAD>17	8
294 - DIABETES EDAD>35	8
090 - NEUMONIA SIMPLE Y PLEURITIS EDAD>17 SIN CC	7
584 - SEPTICEMIA CON CC MAYOR	7
320 - INFECCIONES DE RINON Y TRACTO URINARIO EDAD>17 CON CC	6
569 - TRAST. DE RINON Y TRACTO URINARIO EXCEPTO INSUFICIENCIA RENAL CON CC MAYOR	6
087 - EDEMA PULMONAR Y INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	6
188 - OTROS DIAGNOSTICOS DE APARATO DIGESTIVO EDAD>17 CON CC	5
552 - TRAST. AP. DIGESTIVO EXCEPTO ESOF., GASTROENT. Y ULC.NO COMPL. CON CC MAYOR	5
207 - TRASTORNOS DEL TRACTO BILIAR CON CC	5
296 - TRASTORNOS NUTRICIONALES Y METABOLICOS MISCELANEOS EDAD>17 CON CC	4
318 - NEOPLASIAS DE RINON Y TRACTO URINARIO CON CC	3
901 - SEPTICEMIA SIN VENT. MEC. +96 HORAS HORAS EDAD >17	3
557 - TRASTORNOS HEPATOBILIARES Y DE PANCREAS CON CC MAYOR	2
182 - ESOFAGITIS, GASTROENTERITIS Y TRAST.DIGEST. MISCELANEOS EDAD>17 CON CC	2
174 - HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL CON CC	2
543 - TRAST.CIRCULATORIOS EXCEPTO IAM, ENDOCARDITIS, ICC Y ARRITMIA CON CC MAYOR	2
204 - TRASTORNOS DE PANCREAS EXCEPTO NEOPLASIA MALIGNA	2
206 - TRASTORNOS DE HIGADO EXC. N.MALIGNA, CIRROSIS, HEPATITIS ALCOHOLICA SIN CC	2
540 - INFECCIONES Y INFLAMACIONES RESPIRAT. EXCEPTO NEUMONIA SIMPLE CON CC MAYOR	2
096 - BRONQUITIS Y ASMA EDAD>17 CON CC	2
079 - INFECCIONES Y INFLAMACIONES RESPIRAT. EXCEPTO NEUMONIA SIMPLE EDAD>17 CON CC	2

141 - SINCOPE Y COLAPSO CON CC	2
588 - BRONQUITIS Y ASMA EDAD >17 CON CC MAYOR	2
566 - TRAST. ENDOCRINO, NUTRIC. Y METAB. EXC. TRAST. DE INGESTA O FIBROSIS QUISTICA CON CC MAYOR	2
205 - TRASTORNOS DE HIGADO EXC. N.MALIGNA, CIRROSIS, HEPATITIS ALCOHOLICA CON CC	2
138 - ARRITMIAS CARDIACAS Y TRASTORNOS DE CONDUCCION CON CC	2
123 - TRAST.CIRCULATORIOS CON IAM, EXITUS	2
426 - NEUROSIS DEPRESIVAS	2
172 - NEOPLASIA MALIGNA DIGESTIVA CON CC	2
175 - HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL SIN CC	2
140 - ANGINA DE PECHO	2
GASTROENTERITIS NO BAC+43:59TERIANA Y DOLOR ABDOMINAL EDAD > 17 CON CC	1
878 - TRAQUEOSTOMIA CON VENT. MEC. + 96 hrs O SIN DIAG. PRINC. TRASTORNOS ORL SIN PROC. QUIR. MAYOR	1
124 - TRAST.CIRCULATORIOS EXCEPTO IAM, CON CATETERISMO Y DIAG. COMPLEJO	1
447 - REACCIONES ALERGICAS EDAD>17	1
012 - TRASTORNOS DEGENERATIVOS DE SISTEMA NERVIOSO	1
065 - ALTERACIONES DEL EQUILIBRIO	1
092 - NEUMOPATIA INTERSTICIAL CON CC	1
429 - ALTERACIONES ORGANICAS Y RETRASO MENTAL	1
300 - TRASTORNOS ENDOCRINOS CON CC	1
263 - INJERTO PIEL Y/O DESBRID. POR ULCERA CUTANEA, CELULITIS CON CC	1
177 - ULCERA PEPTICA NO COMPLICADA CON CC	1
852 - PROCEDIMIENTO CARDIOVASCULAR PERCUTANEO CON STENT NO LIBERADOR DE FARMACO, SIN IAM	1
240 - TRASTORNOS DE T.CONECTIVO CON CC	1
018 - TRASTORNOS DE NERVIOS CRANEALES Y PERIFERICOS CON CC	1
178 - ULCERA PEPTICA NO COMPLICADA SIN CC	1
538 - PROCEDIMIENTOS TORACICOS MAYORES CON CC MAYOR	1
368 - INFECCIONES, APARATO GENITAL FEMENINO	1
895 - TRASTORNOS MAYORES GASTROINTESTINALES E INFECCIONES PERITONEALES	1
280 - TRAUMATISMO DE PIEL, T.SUBCUTANEO Y MAMA EDAD>17 CON CC	1

115 - IMPLANT. MARCAPASOS CARD. PERM. CON IAM, F. CARDIACO, SHOCK, DESFIB. O SUST. GENERADOR	1
766 - ESTUPOR Y COMA TRAUMATICOS, COMA<1H, EDAD>17 CON CC	1
568 - INSUFICIENCIA RENAL CON CC MAYOR	1
574 - TRASTORNOS DE SANGRE, ORGANOS HEMOPOYETICOS Y INMUNOLOGICOS CON CC MAYOR	1
316 - INSUFICIENCIA RENAL	1
203 - NEOPLASIA MALIGNA DE SISTEMA HEPATOBILIAR O DE PANCREAS	1
423 - OTROS DIAGNOSTICOS DE ENFERMEDAD INFECCIOSA Y PARASITARIA	1
550 - OTROS PROCEDIMIENTOS VASCULARES CON CC MAYOR	1
449 - ENVENENAMIENTO Y EFECTO TOXICO DE DROGAS EDAD>17 CON CC	1
134 - HIPERTENSION	1
764 - CONMOCION, LESION INTRACRANEAL CON COMA<1H. O SIN COMA EDAD>17 CON CC	1
348 - HIPERTROFIA PROSTATICA BENIGNA CON CC	1
078 - EMBOLISMO PULMONAR	1
082 - NEOPLASIAS RESPIRATORIAS	1
881 - DIAGNOSTICO DE SISTEMA RESPIRATORIO CON VENTILACION MECANICA + 96 hrs	1
761 - ESTUPOR Y COMA TRAUMATICOS, COMA > 1 H	1
277 - CELULITIS EDAD>17 CON CC	1
015 - ACCIDENTE CEREBROVASCULAR NO ESPECIFICO Y OCLUSION PRECEREBRAL SIN INFARTO	1
888 - INFECCIONES NO BACTERIANAS DEL SISTEMA NERVIOSO EXCEPTO MENINGITIS VIRICA	1
820 - MALFUNCION, REACCION O COMPL. DE DISPOSITIVO, INJERTO O TRANSPLANTE GENITOURINARIO	1
183 - ESOFAGITIS, GASTROENTERITIS Y TRAST.DIGEST. MISCELANEOS EDAD>17 SIN CC	1
551 - ESOFAGITIS, GASTROENTERITIS Y ULCERA NO COMPLICADA CON CC MAYOR	1
882 - DIAGNOSTICO DE SISTEMA RESPIRATORIO CON VENTILACION MECANICA <96 hrs	1
<b>Total general</b>	<b>255</b>

\*Versión GRD: APv27.0

**Tabla 2.2.** Motivo de ingreso del grupo POS en el hospital codificados por GRD.

GRD GRUPO POST	Frecuencias
544 - ICC Y ARRITMIA CARDIACA CON CC MAYOR	9
127 - INSUFICIENCIA CARDIACA Y SHOCK	9
541 - NEUMONIA SIMPLE Y OTROS TRAST.RESPIR. EXC. BRONQUITIS Y ASMA CON CC MAYOR.	8
089 - NEUMONIA SIMPLE Y PLEURITIS EDAD>17 CON CC	7
088 - ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRONICA	7
584 - SEPTICEMIA CON CC MAYOR	6
101 - OTROS DIAGNOSTICOS DE APARATO RESPIRATORIO CON CC	5
087 - EDEMA PULMONAR Y INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	5
551 - ESOFAGITIS, GASTROENTERITIS Y ULCERA NO COMPLICADA CON CC MAYOR	3
395 - TRASTORNOS DE LOS HEMATIES EDAD>17	3
588 - BRONQUITIS Y ASMA EDAD >17 CON CC MAYOR	3
566 - TRAST. ENDOCR. NUTRIC. METAB. EXC. TRAST. DE INGESTA O FIBROSIS QUISTICA CON CC MAYOR	2
569 - TRAST. DE RINON Y TRACTO URINARIO EXCEPTO INSUFICIENCIA RENAL CON CC MAYOR	2
543 - TRAST.CIRCULATORIOS EXCEPTO IAM, ENDOCARDITIS, ICC Y ARRITMIA CON CC MAYOR	2
294 - DIABETES EDAD>35	2
540 - INFECCIONES E INFLAMACIONES RESP. EXCEPTO NEUMONIA SIMPLE CON CC MAYOR	2
102 - OTROS DIAGNOSTICOS DE APARATO RESPIRATORIO SIN CC	2
320 - INFECCIONES DE RINON Y TRACTO URINARIO EDAD>17 CON CC	2
552 - TRAST. AP. DIGESTIVO EXCEPTO ESOF., GASTROENT. Y ULC.NO COMPL. CON CC MAYOR	2
557 - TRASTORNOS HEPATOBILIARES Y DE PANCREAS CON CC MAYOR	2
090 - NEUMONIA SIMPLE Y PLEURITIS EDAD>17 SIN CC	2
574 - TRASTORNOS DE SANGRE, ORGANOS HEMOPOYETICOS Y INMUNOLOGICOS CON CC MAYOR	2
097 - BRONQUITIS Y ASMA EDAD>17 SIN CC	2
182 - ESOFAGITIS, GASTROENTERITIS Y TRAST.DIGEST. MISCELANEOS EDAD>17 CON CC	2
316 - INSUFICIENCIA RENAL	2
174 - HEMORRAGIA GASTROINTESTINAL CON CC	2
321 - INFECCIONES DE RINON Y TRACTO URINARIO EDAD>17 SIN CC	2
121 - TRAST.CIRCULATORIOS CON IAM Y COMPL.MAYORES, ALTA CON VIDA	2
096 - BRONQUITIS Y ASMA EDAD>17 CON CC	2

○ **Características de los pacientes:** las características clínicas de los pacientes en el momento del ingreso en ambos grupos quedan reflejadas en la tabla 2.3.

**Tabla 2.3.** Características de los pacientes al ingreso y tratamiento de la DM al alta hospitalaria en dependencia del grupo de inclusión. Las variables cuantitativas se describen con su media (DE) y las cualitativas con su número absoluto y distribución de frecuencias (%).

VARIABLES		GrupoPRE	GrupoPOS	p
Edad (años)		78,4 (10,1)	78,9 (10,7)	ns
Evolución DM (años)		11,7 (9,5)	13,2 (5,7)	ns
Puntuación índice de Charlson		2,9 (1,6)	2,8 (1,6)	ns
Duración del ingreso (días)		12,6 (8,7)	16,3 (28,7)	ns
Glucemia plasmática al ingreso (mg/dl)		195,4 (94,6)	212,3 (115)	ns
HbA1c (%)		7,3 (1,5)	7,8 (3,6)	ns (0,063)
Sexo varón (%)		112 (49,1)	67 (52,8)	ns
Tipo de diabetes (%)	Tipo 2	206 (90,4)	112 (88,2)	ns
	Secundaria	9 (3,9)	3 (2,4)	
	No diabetes inicial	13 (5,7)	12 (9,4)	
Tratamiento domiciliario (%)	Dieta y/o antidiabéticos orales	135 (60,3)	72 (57,2)	ns
	Insulina basal	57 (25,4)	36 (28,6)	
	Mezclas	29 (13)	9 (7,1)	
	Basal-bolo	3 (1,3)	9 (7,1)	
Índice de Charlson (%)	< 3	101 (44,3)	63 (49,6)	ns
	3	62 (27,2)	29 (22,8)	
	> 3	65 (28,5)	35 (27,6)	
Ayuno al ingreso (%)		39 (17,1)	23 (18,1)	ns
Tratamiento con corticoides durante el ingreso (%)		85 (37,4)	37 (29,1)	ns
Tratamiento al alta (%)	Dieta y/o antidiabéticos orales	126 (55,3)	66 (51,9)	ns
	Insulina basal	72 (31,5)	42 (33,1)	
	Mezclas	26 (11,4)	11 (8,7)	
	Basal-bolo	4 (1,8)	8 (6,3)	

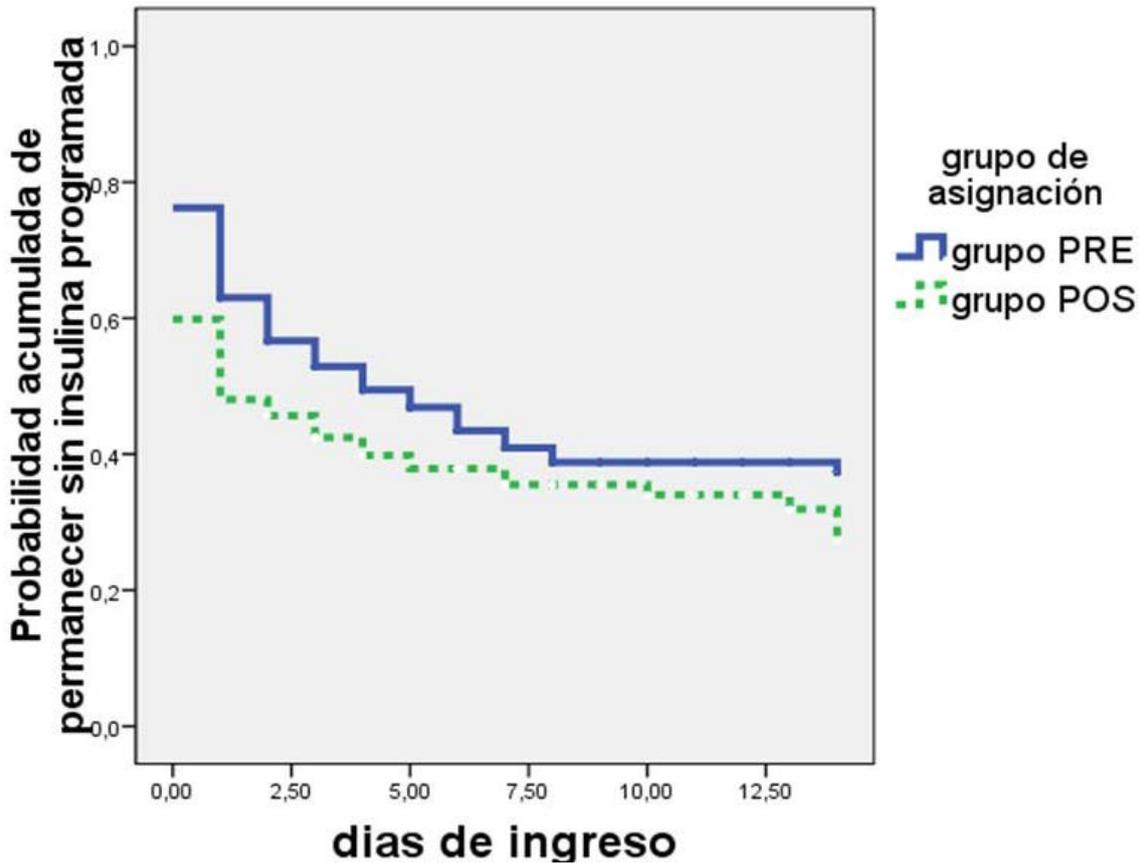
No hubo diferencias significativas entre ambas cohortes. El porcentaje de varones fue del 49.1% en el grupo PRE y 52.8% en el POS. La edad media fue de 78.4 (DE 10.1) años en el grupo PRE y 78.9 (DE 10.7) años en el grupo POS. La media de años de evolución de la DM fue de 11.7 (DE 9.5) y 13.2 (DE 5.7) años y la puntuación media en el índice de comorbilidad de Charlson fue de 2.9 (DE 1.6) puntos y 2.8 (1.6) puntos respectivamente. El ingreso duró una media de 12.6 (DE 8.7) días en el grupo PRE y 16.3 (DE 28.7) en el grupo POS, igualmente sin significación estadística. La glucemia plasmática media al ingreso fue superior en el grupo POS pero también sin significación estadística (195.4 (DE 94.96) mg/dl vs 212.3 (DE 115) mg/dl). El 90.4% en el grupo PRE y el 88.2% en el POS eran diabéticos tipo 2, mientras que el 3.9 y 2.4% respectivamente padecían una diabetes secundaria y el resto (5.7 y 9.4%) no eran diabéticos conocidos. El tratamiento domiciliario en ambos grupos fue respectivamente dieta y/o ADO (60.3% y 57.2%), insulina basal (25.4 y 28.6%), mezclas (13 y 7.1%) y bolo basal (1.3 y 7.1%). La puntuación en el índice de Charlson fue mayoritariamente < 3 puntos en ambos grupos (44.3 y 49.6%), aunque resultó > 3 puntos en un 28.5% del grupo PRE y un 27.6% del grupo POS. Del total de pacientes del grupo PRE, ingresaron con ayuno prescrito un 17.1% mientras que la cifra en el grupo POS fue del 18.1% y se emplearon corticoides en el ingreso en el 37.4 y 29.1% de los pacientes respectivamente. Al alta, el tratamiento más prescrito en ambos grupos fue la dieta y/o ADO (55.3 y 51.9% respectivamente), seguido de la insulina basal (31.5 y 33.1%), mezclas (11.4 y 8.7%) y terapia basal bolo (1.8 y 6.3%). No hubo por tanto

diferencias significativas entre ambas cohortes, aunque la HbA1c fue superior en los pacientes del grupo POS en el límite de la significación estadística (7,8 vs 7,3%;  $p=0,063$ ).

- **Administración de insulina programada:** la proporción de pacientes que recibieron insulina programada durante el ingreso fue superior en el grupo POS respecto al grupo PRE (66,1 vs 57,9%) aunque la diferencia no fue significativa ( $p=0,13$ ). Además la glucemia en las primeras 48 horas de ingreso entre los pacientes que no recibieron insulina programada fue inferior en el grupo POS que en el PRE (163,9 vs 186,7 mg/dl;  $p=0,025$ ).

El análisis de las curvas de supervivencia demostró que el ritmo de insulinización era más rápido, en el límite de la significación estadística, en los pacientes del grupo POS (Figura 2.1). Concretamente, la mediana del tiempo hasta el inicio de insulina programada fue de 1 (IC 95%: 0-2,5) día en el grupo POS y de 4 (IC 95%: 2-6) días en el grupo PRE ( $p=0,056$ ).

**Figura 2.1.** Probabilidad acumulada de permanecer libre de tratamiento con insulina programada dependiendo del grupo del paciente ( $p = 0.056$ )



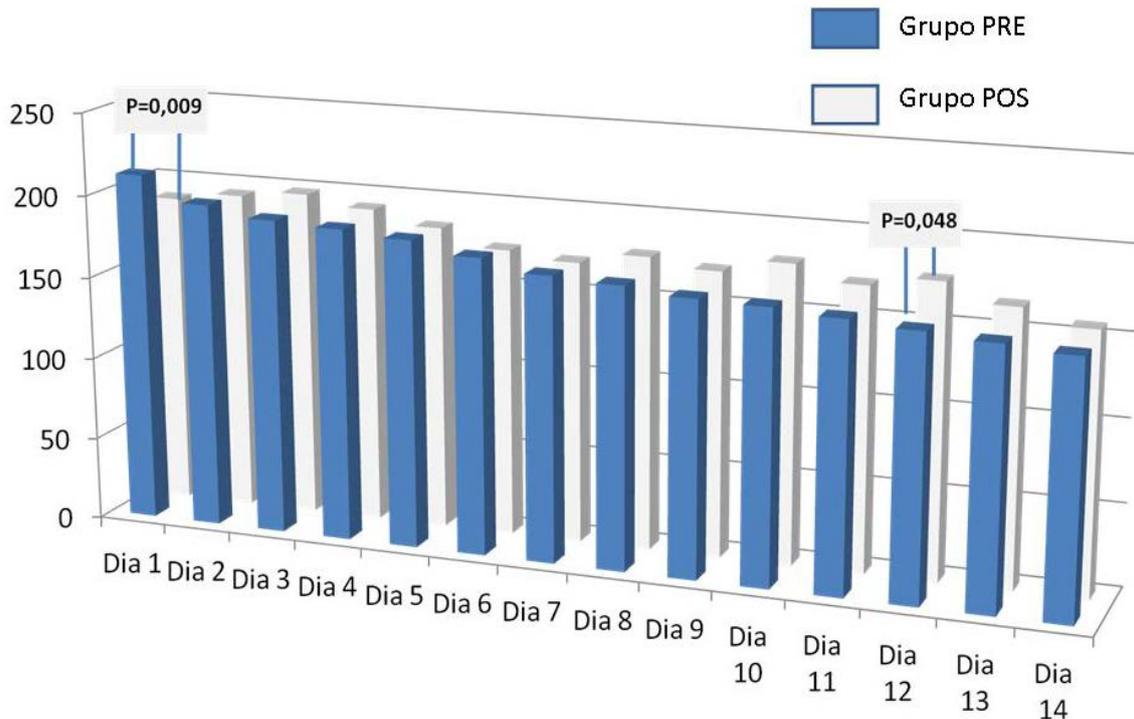
○ **Medidas de glucemia:** se realizaron un promedio de 2,5 glucemias capilares por paciente y día, sin diferencias significativas entre ambos grupos. La glucemia media y la glucemia media corregida fueron similares (182,2 vs 182,9 mg/dl respectivamente;  $p=ns$ ) con un elevado coeficiente de correlación ( $r=0,992$ ;  $p<0,0001$ ) por lo que se utilizó la GM para el resto del análisis de datos. La G24h fue menor en el grupo POS que en el PRE (189,3 vs 212,1

mg/dl;  $p=0,009$ ). No hubo diferencias significativas ni en la GM (183,5 vs 181,4 mg/dl), ni en la DE (54,9 vs 56,3 mg/dl), ni en el porcentaje de hipoglucemias entre ambos grupos (tabla 2.3). Tampoco hubo diferencias significativas entre los dos grupos ni en la dosis de insulina basal (grupo POS 19,6 vs grupo PRE 20,4 unidades/día) ni en la dosis de insulina rápida (grupo POS 11 vs grupo PRE 8,5 unidades/día) para los pacientes que recibieron insulina programada. El resto de medidas de glucemia quedan reflejadas en la tabla 2.4 y figura 2.2.

**Tabla 2.4.** Medidas de glucemia en dependencia del grupo de pertenencia del paciente.

	<b>GrupoPRE</b>	<b>GrupoPOS</b>	<b>p</b>
Número de glucemias durante el ingreso	26,6 (12,3)	24,8 (10,9)	ns
Número de glucemias por día de ingreso	2,4 (0,74)	2,5 (0,83)	ns
Glucemia media desayuno (mg/dl)	158,1 (43,3)	162 (47)	ns
Glucemia media comida (mg/dl)	195,3 (44,5)	200 (52,9)	ns
Glucemia media cena (mg/dl)	189,2 (53,4)	189,3 (56,3)	ns
Glucemia maxima durante el ingreso (mg/dl)	305 (81,7)	301 (85)	ns
Glucemia media primeras 24 horas (mg/dl)	212,1 (75,1)	189,3 (80,9)	0,009
Glucemia media durante el ingreso (mg/dl)	181,4 (41,7)	183,5 (45,9)	ns
Desviación estándar (mg/dl)	56,3 (22,6)	54,9 (26,2)	ns
Coefficiente de variación (%)	31,1 (10,5)	29,3 (10,9)	ns
Hipoglucemias (%)	Ninguna	161 (71,6)	ns
	Leve (40-70 mg/dl)	30 (13,3)	
	Grave (<40 mg/dl o pérdida de conciencia)	34 (15,1)	

**Figura 2.2.** Evolución de las cifras de glucemia a lo largo del ingreso en los pacientes de los grupos PRE y POS.



○ **Diferencias de glucemia ajustadas entre ambos grupos:** se realizó análisis multivariante para evaluar la contribución independiente del grupo al que estaba adscrito el paciente a las medidas de glucemia, tras ajuste para potenciales factores de confusión. El grupo POS presentó una reducción significativa de la G24h de -24,8 mg/dl (IC 95%: -40,5-(-9); p=0,002), no presentó modificación de la GM (diferencia de 0,2 mg/dl; IC 95%: -8-(+8,5); p=0,95) y quedó en el límite de la significación estadística la reducción de la DE (diferencia -4 mg/dl; IC 95%: -8,5-(+0,5); p=0,08). Las interacciones

significativas fueron grupo x ayuno para G24h ( $p=0,05$ ) y GM ( $p=0,031$ ) y grupo x HbA1c para GM ( $p=0,03$ ). Por ello se realizó análisis estratificado para necesidad o no de ayuno al ingreso (G24h y GM) y para HbA1c categorizada en valores de  $<7\%$ , de 7 a 8,99% y  $\geq 9\%$  (GM).

En análisis estratificado para la posibilidad de ingesta oral en el momento del ingreso, los descensos en la G24h (diferencia de  $-85,3$  mg/dl; IC 95%:  $-124,2$ - $(-46,6)$ ;  $p<0,001$ ) y en la GM (diferencia de  $-29,8$  mg/dl; IC 95%:  $-58,9$ - $(-0,6)$ ;  $p=0,045$ ) fueron significativos en los pacientes en ayunas, pero no en aquellos que ingresaron con ingesta conservada (diferencia de  $-15,9$  mg/dl (IC 95%:  $-33,4$ - $(+1,6)$ ;  $p=0,075$ ) para G24h y diferencia de  $5,2$  mg/dl (IC 95%:  $-3,4$ - $(+13,9)$ ;  $p=0,2$ ) para GM). En análisis estratificado para valores de HbA1c no fueron significativas las diferencias de GM en ninguna de las 3 categorías (HbA1c $<7\%$  diferencia de GM de  $-8$  (IC 95%:  $-20$ - $(+4)$ ) mg/dl; HbA1c 7-8,99% diferencia  $0,4$  (IC 95%:  $-10,2$ - $(+11,1)$ ) mg/dl; HbA1c  $\geq 9\%$  diferencia  $13,2$  (IC 95%:  $-17,1$ - $(+43,7)$ ) mg/dl).

- **Análisis de sensibilidad:** Hubo 30 (23,6%) pacientes en el grupo POS que no recibieron insulina programada a pesar de presentar glucemias fuera del objetivo recomendado por el protocolo durante los días 1 (glucemia media de  $180,2$  mg/dl) y 2 (glucemia media de  $179,7$  mg/dl) de ingreso hospitalario. Tras excluir estos 30 pacientes, el grupo POS siguió presentando una reducción significativa (y más marcada) de la G24h de  $-29,1$  mg/dl (IC 95%:  $-47,1$ - $(-11,1)$ ;  $p=0,002$ ), y unas reducciones más pronunciadas aunque no

significativas de la GM (diferencia de -2,5 mg/dl; IC 95%: -11,7-(+6,7); p=0,6) y de la DE (diferencia -4,1 mg/dl; IC 95%: -9,2-(+1); p=0,12).

o **Tratamiento al alta:** No hubo diferencias significativas en el tratamiento al alta para los pacientes en ambas cohortes, aunque el porcentaje de pacientes dados de alta con tratamiento basal-bolo fue superior en el grupo POS (6,3 vs 1,8%; p=ns).

## **CONCLUSIONES ARTÍCULO 2**

Tras la elaboración y difusión de un protocolo específico de asistencia a los pacientes ingresados con un diagnóstico relacionado con la presencia de DM en nuestro hospital hemos comprobado se ha incrementado la utilización de insulina programada, iniciándola más precozmente. A pesar de ello detectamos que había todavía un 23,6% de pacientes que no recibían insulina programada aun cuando presentan cifras de glucemia fuera de objetivos, por lo que todavía queda margen de mejora.

También hemos observado que la implementación de dicho protocolo ha conseguido descender la glucemia en las primeras 24 horas de ingreso de forma clínicamente importante y estadísticamente significativa (25 mg/dl), así como reducir, en el límite de la significación estadística, la variabilidad glucémica durante el ingreso. También se ha reducido la glucemia media durante el ingreso, aunque en este último caso sólo en el subgrupo de pacientes que ingresan en situación de ayuno (30 mg/dl).

Los resultados nos hacen reflexionar sobre la necesidad de realizar nuevas intervenciones educativas, en este caso en la intensificación del tratamiento más allá de las primeras 24 horas en aquellos pacientes con glucemias fuera de objetivos.

Es importante reseñar que nuestra intervención no incrementó el número de hipoglucemias.



**3**

---

Importancia pronóstica de la variabilidad glucémica sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en Medicina Interna.

---

Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Pérez-Calvo JI.

*Rev Clin Esp. 2015 [Epub ahead of print] English, Spanish.*





# Revista Clínica Española

[www.elsevier.es/rce](http://www.elsevier.es/rce)



## ARTÍCULO ORIGINAL

# Importancia pronóstica de la variabilidad glucémica sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en Medicina Interna

D. Sáenz-Abad<sup>a,\*</sup>, J.A. Gimeno-Orna<sup>b</sup> y J.I. Pérez-Calvo<sup>a</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», Zaragoza, España

<sup>b</sup> Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa», Zaragoza, España

Recibido el 12 de febrero de 2015; aceptado el 7 de junio de 2015

### PALABRAS CLAVE

Mortalidad hospitalaria;  
Diabetes;  
Insulina;  
Variabilidad glucémica;  
Manejo hospitalario de la hiperglucemia

### Resumen

**Introducción:** El objetivo fue evaluar la importancia pronóstica de diversas medidas de control glucémico sobre la mortalidad intrahospitalaria.

**Material y métodos:** Estudio de cohortes retrospectivo analítico con inclusión de pacientes ingresados en Medicina Interna con algún diagnóstico relacionado con la diabetes mellitus (DM), excluyendo descompensaciones agudas. El punto final clínico fue la mortalidad intrahospitalaria. Se recogieron variables clínicas, analíticas y relacionadas con el control glucémico (administración de insulina programada, glucemia plasmática al ingreso, HbA1c, glucemia media (GM) y variabilidad glucémica (VG) intrahospitalarias e hipoglucemias).

La determinación de los factores predictivos de mortalidad intrahospitalaria se realizó mediante regresión logística uni y multivariante.

**Resultados:** Se incluyó a 384 pacientes (50,3% varones). La edad media  $\pm$  DE fue de 78,5  $\pm$  10,3 años. Los diagnósticos relacionados con la DM fueron diabetes tipo 2 (83,6%) e hiperglucemia de estrés (6,8%). Se produjo el fallecimiento intrahospitalario en 31 (8,1%) pacientes.

En el análisis multivariante el mejor modelo predictivo de mortalidad ( $R^2$  0,326;  $p < 0,0001$ ) fue el compuesto, por orden de importancia, por la edad ( $\chi^2 = 8,19$ ; OR = 1,094; IC del 95%, 1,020-1,174;  $p = 0,004$ ), índice de Charlson ( $\chi^2 = 7,28$ ; OR = 1,48; IC del 95%, 1,11-1,99;  $p = 0,007$ ), glucemia inicial ( $\chi^2 = 6,05$ ; OR = 1,007; IC del 95%, 1,001-1,014;  $p = 0,014$ ), HbA1c ( $\chi^2 = 5,76$ ; OR = 0,59; IC del 95%, 0,33-1;  $p = 0,016$ ), VG ( $\chi^2 = 4,41$ ; OR = 1,031; IC del 95% 1-1,062;  $p = 0,036$ ), necesidad de tratamiento con corticoides ( $\chi^2 = 4,03$ ; OR = 3,1; IC del 95%, 1-9,64;  $p = 0,045$ ), administración de insulina programada ( $\chi^2 = 3,98$ ; OR = 0,26; IC del 95%, 0,066-1;  $p = 0,046$ ) y presión arterial sistólica ( $\chi^2 = 2,92$ ; OR = 0,985; IC del 95%, 0,97-1,003;  $p = 0,088$ ).

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [danielsaenzabad@hotmail.com](mailto:danielsaenzabad@hotmail.com) (D. Sáenz-Abad).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.06.003>

0014-2565/© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Cómo citar este artículo: Sáenz-Abad D, et al. Importancia pronóstica de la variabilidad glucémica sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en Medicina Interna. Rev Clin Esp. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2015.06.003>



**KEYWORDS**

Hospital mortality;  
Diabetes;  
Insulin;  
Glycaemic variability;  
Hospital management  
of hyperglycaemia

**Conclusión:** Un incremento de glucemia inicial y de VG intrahospitalarias predice el riesgo de mortalidad en pacientes hospitalizados con DM.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

### Prognostic importance of glycaemic variability on hospital mortality in patients hospitalised in Internal Medicine Departments

**Abstract**

**Introduction:** The objective was to assess the prognostic importance of various glycaemic control measures on hospital mortality.

**Material and methods:** Retrospective, analytical cohort study that included patients hospitalised in internal medicine departments with a diagnosis related to diabetes mellitus (DM), excluding acute decompensations. The clinical endpoint was hospital mortality. We recorded clinical, analytical and glycaemic control-related variables (scheduled insulin administration, plasma glycaemia at admission, HbA1c, mean glycaemia (MG) and in-hospital glycaemic variability and hypoglycaemia).

The measurement of hospital mortality predictors was performed using univariate and multivariate logistic regression.

**Results:** A total of 384 patients (50.3% men) were included. The mean age was 78.5 (SD, 10.3) years. The DM-related diagnoses were type 2 diabetes (83.6%) and stress hyperglycaemia (6.8%). Thirty-one (8.1%) patients died while in hospital.

In the multivariate analysis, the best model for predicting mortality ( $R^2 = 0.326$ ;  $P < .0001$ ) consisted, in order of importance, of age ( $\chi^2 = 8.19$ ; OR = 1.094; 95% CI 1.020–1.174;  $P = .004$ ), Charlson index ( $\chi^2 = 7.28$ ; OR = 1.48; 95% CI 1.11–1.99;  $P = .007$ ), initial glycaemia ( $\chi^2 = 6.05$ ; OR = 1.007; 95% CI 1.001–1.014;  $P = .014$ ), HbA1c ( $\chi^2 = 5.76$ ; OR = 0.59; 95% CI 0.33–1;  $P = .016$ ), glycaemic variability ( $\chi^2 = 4.41$ ; OR = 1.031; 95% CI 1–1.062;  $P = .036$ ), need for corticosteroid treatment ( $\chi^2 = 4.03$ ; OR = 3.1; 95% CI 1–9.64;  $P = .045$ ), administration of scheduled insulin ( $\chi^2 = 3.98$ ; OR = 0.26; 95% CI 0.066–1;  $P = .046$ ) and systolic blood pressure ( $\chi^2 = 2.92$ ; OR = 0.985; 95% CI 0.97–1.003;  $P = .088$ ).

**Conclusion:** An increase in initial glycaemia and in-hospital glycaemic variability predict the risk of mortality for hospitalised patients with DM.

© 2015 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

**Introducción**

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica del metabolismo de los hidratos de carbono, cuya incidencia y prevalencia han experimentado un incremento marcado en las 2 últimas décadas. Aunque datos recientes en Estados Unidos reflejan una estabilización desde el año 2008, la prevalencia es muy elevada en el momento actual<sup>1</sup>. Un estudio epidemiológico publicado en el año 2012 cifra la prevalencia de DM en nuestro país en el 13,8%<sup>2</sup>.

El tratamiento hospitalario de pacientes con DM es un problema frecuente, ya que se estima que suponen entre un 30 y 40% de los pacientes atendidos en Urgencias y hasta un 25% de los enfermos ingresados en el hospital, tanto en plantas médicas como quirúrgicas<sup>3</sup>. A pesar de la falta de evidencia de que el tratamiento intensivo de la glucemia reduzca la mortalidad en el paciente ingresado<sup>4</sup>, hay estudios epidemiológicos que demuestran que diversos parámetros de control glucémico, como la glucemia media (GM)<sup>5</sup>, pueden influir en el pronóstico del paciente.

Pacientes con igual GM pueden tener perfiles glucémicos muy diferentes. Aunque no hay un estándar de referencia para cuantificar la variabilidad glucémica (VG), cada vez se acumulan más datos que sugieren su importancia pronóstica. Los últimos datos del estudio ADVANCE<sup>6</sup> demostraron que un incremento de la variabilidad visita a visita (desviación estándar) en los niveles de HbA1c y de la glucemia en ayunas se asociaban a un incremento del riesgo de aparición de complicaciones micro y macrovasculares. También recientemente se ha reconocido la importancia de la VG intrahospitalaria, tanto en el desarrollo de eventos cardiovasculares a medio plazo<sup>7</sup> (un año) como en la mortalidad a los 90 días<sup>8</sup>. Por ello se considera necesario realizar estudios de intervención que puedan responder definitivamente a la pregunta de si la reducción de la VG puede disminuir el riesgo de aparición de complicaciones en la DM<sup>9</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue evaluar factores predictores de mortalidad en pacientes con hiperglucemia ingresados en un Servicio de Medicina Interna. Específicamente, analizamos la importancia pronóstica de diversas medidas de control glucémico que reflejaban no solo la GM, sino también la VG.



## Material y métodos

### Diseño

Estudio de cohortes retrospectivo longitudinal analítico.

### Pacientes

Se incluyó a pacientes dados de alta durante un periodo de 8 meses del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario «Lozano Blesa» de Zaragoza con algún diagnóstico (principal o secundario) incluido en la Clasificación Internacional de Enfermedades y su Modificación Clínica de la 9.<sup>a</sup> edición (CIE-9-MC) en relación con la DM (DM, DM secundaria, glucosa anormal e hipoinsulinemia posquirúrgica). Se excluyó a los pacientes cuyo manejo en el ingreso requirió tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y a los pacientes cuyo diagnóstico principal fue cetoacidosis diabética o descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósica con necesidad de utilización de insulina por vía intravenosa inicial.

La variable dependiente (punto final clínico) fue la mortalidad intrahospitalaria. Las variables independientes incluyeron: 1) clínicas: edad en el momento del ingreso, sexo, motivo del ingreso, presión arterial sistólica (PAS), saturación de O<sub>2</sub>, temperatura, índice de comorbilidad de Charlson, tipo de DM, tiempo de evolución de la DM, tipo de tratamiento ambulatorio para la DM, duración de la estancia hospitalaria, ingesta o ayuno al ingreso y uso de corticoides durante el ingreso; 2) variables relacionadas con el control glucémico: administración o no de insulina programada, glucemia plasmática al ingreso, HbA1c obtenida durante el ingreso o en los 3 meses previos, valores glucémicos obtenidos mediante monitorización de glucemia capilar y frecuencia y gravedad de hipoglucemias (se definió hipoglucemia como valores de glucemia <70 mg/dl, siendo intensa si los valores de glucemia eran <40 mg/dl o se acompañaban de pérdida de conciencia); 3) variables bioquímicas: glucosa, creatinina, iones, HbA1c y hemograma inicial, y 4) variables generadas: El tratamiento ambulatorio de los pacientes antes del ingreso se recodificó en 3 categorías (dieta y/o antidiabéticos orales como categoría de referencia, insulina basal con o sin antidiabéticos orales y mezclas o basal-bolo) debido al limitado número de pacientes en tratamiento basal-bolo. A partir de los valores de glucemia capilar se determinaron como medidas de valoración del control glucémico intrahospitalario: glucemia máxima (el valor de glucemia capilar más elevado durante el ingreso), GM en las primeras 24 h, GM durante el ingreso, definida como la media de todas las glucemias capilares del paciente, GM corregida (media de las medias diarias de glucemias capilares), desviación estándar de todas las glucemias capilares del paciente (VG) y coeficiente de variación (CV), definido como el cociente entre la desviación estándar y la GM durante el ingreso (VG/GM). Según su glucemia inicial, los pacientes se clasificaron en 4 categorías, con puntos de corte en 140, 180 y 250 mg/dl.

### Métodos de laboratorio

La glucemia plasmática se determinó mediante un método enzimático con hexoquinasa, la HbA1c mediante

cromatografía de alta resolución y la glucemia capilar con medidor Optium Xceed<sup>®</sup>, cuya precisión es de 3-3,6% (CV), con una exactitud  $r=0,98$  respecto a la glucemia plasmática y un cumplimiento de la norma ISO del 99%. El resto de los parámetros bioquímicos y el hemograma se midieron mediante procedimientos rutinarios en un autoanalizador. El filtrado glomerular (FG), expresado en ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>, se calculó mediante fórmula de MDRD a partir de la edad y la creatinina plasmática; los pacientes se clasificaron en 4 categorías según su FG fuese  $\geq 60$ , 45-59, 30-44 o <30 ml/minuto/1,73 m<sup>2</sup>.

### Métodos estadísticos

Las variables cuantitativas se describen con su media  $\pm$  desviación estándar (DE), mientras que las variables cualitativas se describen con la distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas se realizó con la t de Student para muestras independientes (2 grupos) o ANOVA (más de 2 grupos) o con pruebas no paramétricas de Mann-Whitney o Kruskal-Wallis, respectivamente. La comparación de variables cualitativas se realizó mediante  $\chi^2$  o test exacto de Fisher, con test de tendencia lineal en las variables predictivas con categorías ordenadas. La correlación entre variables cuantitativas (GM y GM corregida) se evaluó con el coeficiente de correlación de Pearson.

La determinación de los factores predictores de mortalidad intrahospitalaria se realizó mediante regresión logística uni y multivariante. Para determinar los mejores modelos predictivos se incluyeron en los modelos multivariante las variables según criterios estadísticos ( $p \leq 0,1$  en análisis univariante) y según su sentido clínico. Posteriormente, se computó un procedimiento de exclusión secuencial para obtener el modelo finalmente seleccionado.

Se realizó una comparación de la utilidad para predecir mortalidad intrahospitalaria de la adición conjunta de variables relacionadas con el control glucémico (glucemia inicial, HbA1c, GM, VG y administración de insulina programada) a un modelo básico (compuesto por edad, sexo, ayuno, tratamiento con corticoides, índice de Charlson, FG, PAS, sodio y leucocitos iniciales) mediante análisis de curvas ROC y mediante el cálculo del índice de mejoría de la discriminación (IDI).

Se consideraron significativas las asociaciones con  $p < 0,05$ . Los programas informáticos utilizados fueron SPSS versión 22.0 y R versión 3.1.2.

### Resultados

Se incluyó a 384 pacientes, de los cuales 193 (50,3%) fueron varones. La edad media  $\pm$  DE fue de  $78,5 \pm 10,3$  años. Los motivos de ingreso más frecuentes fueron disnea (41,1%) y síndrome febril (10,4%). Los diagnósticos relacionados con la DM más frecuentes fueron DM tipo 2 (83,6%) e hiperglucemia de estrés (6,8%). El tratamiento domiciliario de los pacientes con DM era con medidas higiénico-dietéticas de forma aislada (16,7%), antidiabéticos orales (42,9%), insulina basal (26,3%), mezclas de insulina (10,7%) o insulinización bolo-basal (3,4%). El tiempo de evolución de la DM fue de  $12,1 \pm 8,6$  años y la puntuación media en el índice de Charlson fue de  $2,9 \pm 1,6$  puntos.



**Tabla 1** Características de los pacientes según su glucemia inicial

Glucemia en mg/dl (n)	< 140 (105)	140-180 (72)	141-250 (94)	> 250 (85)	p
Edad (años)	78,4 (9,5)	78,7 (9,3)	78,3 (11,2)	78,7(11,2)	ns
Sexo (% varón)	56,2	52,8	54,3	36,5	0,017
Insulina basal en domicilio (%)	25,7	33,8	22,6	26,2	ns
Mezclas o bolo-basal en domicilio (%)	12,9	8,8	7,5	22,6	
Uso de insulina programada (%)	51,4	63,9	48,9	81,2	0,001
Hipoglucemia (%)	24	26,4	25	34,5	ns
Índice de Charlson (puntos)	3,1 (1,7)	2,8 (1,5)	2,9 (1,7)	2,8 (1,5)	ns
Ayuno (%)	12,4	15,3	17	27,1	0,012
Corticoides (%)	30,8	40,3	35,1	34,1	ns
PAS inicial (mmHg)	137 (25,4)	138 (32)	133 (29,6)	136 (32,4)	ns
Saturación O <sub>2</sub> inicial (%)	94 (4,6)	94 (4,1)	92 (7,1)	93 (4,9)	ns
Temperatura inicial (°C)	36,7 (0,7)	36,8 (0,9)	36,8 (0,9)	37,5 (5,5)	ns
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	49,4 (22,4)	49,4 (23)	48,3 (22,9)	44,4 (22)	ns
<b>Categorías filtrado glomerular (%)</b>					
≥ 60	33,7	27,3	29,1	25,3	ns
45-59	19,4	22,7	20,9	17,7	
30-44	26,5	31,8	25,6	27,8	
< 30	20,4	18,2	24,4	29,1	
Sodio (mEq/l)	141 (11)	139 (4,3)	138(6,4)	137(7,8)	0,012
Hemoglobina (g/dl)	12 (3,8)	11,8 (2,6)	12,4 (3,3)	12,4 (2,3)	ns
Leucocitos (n/mm <sup>3</sup> )	10.155 (4.678)	11.309 (7.286)	13.874 (10.050)	12.860 (5834)	0,002

Hubo un 17,5% de pacientes que precisaron ingreso en situación de ayuno y un 34,4% que necesitaron recibir tratamiento con corticoides. La duración media del ingreso fue de 13,8 ± 18,5 días. Experimentaron durante el ingreso hipoglucemias un 27% de los pacientes (22,8% con hipoglucemias leves y 4,2% intensas). La GM corregida tuvo un coeficiente de correlación respecto a la GM de 0,99 (p < 0,0001), por lo que se utilizó la GM para todos los cálculos de los análisis de regresión.

Se produjo el fallecimiento intrahospitalario en 31 (8,1%) pacientes; no hubo diferencias significativas entre pacientes con hiperglucemia de estrés y pacientes con DM previa (7,7 vs. 8,7%; p = 0,86). Las causas de muerte fueron infecciosas (16), cardiovasculares (7), respiratorias (4) u otras causas (4). En la [tabla 1](#) quedan reflejadas las características generales de los pacientes en función de su glucemia inicial.

En la [tabla 2](#) se comparan las características generales de los pacientes y en la [tabla 3](#) las diversas medidas de glucemia en función de que los pacientes falleciesen o no. Los pacientes que murieron durante su estancia hospitalaria presentaron mayor edad, menor proporción de tratamiento insulínico en domicilio, menor FG y mayor puntuación en el índice de Charlson; además, se encontraron con mayor frecuencia en situación de ayuno y precisaron también con mayor frecuencia tratamiento con corticoides, mientras que recibieron con menor probabilidad insulina programada. En cuanto a las medidas de control glucémico, los pacientes que fallecieron tenían mayor glucemia inicial y, en el límite de la significación estadística, mayor GM las primeras 24 h y durante el ingreso, así como mayor VG (desviación estándar). Los predictores univariante con p ≤ 0,1 quedan reflejados en la [tabla 4](#).

En análisis multivariante el mejor modelo predictivo de mortalidad (R<sup>2</sup> 0,326; p < 0,0001) fue el compuesto, por orden de importancia pronóstica, por la edad (χ<sup>2</sup> = 8,19; OR = 1,094; IC del 95%, 1,020-1,174; p = 0,004), índice de Charlson (χ<sup>2</sup> = 7,28; OR = 1,48; IC del 95%, 1,11-1,99; p = 0,007), glucemia inicial (χ<sup>2</sup> = 6,05; OR = 1,007; IC del 95%, 1,001-1,014; p = 0,014), última HbA1c (χ<sup>2</sup> = 5,76; OR = 0,59; IC del 95%, 0,33-1; p = 0,016), VG (χ<sup>2</sup> = 4,41; OR = 1,031; IC del 95%, 1-1,062; p = 0,036), necesidad de tratamiento con corticoides (χ<sup>2</sup> = 4,03; OR = 3,1; IC del 95%, 1-9,64; p = 0,045), administración de insulina programada (χ<sup>2</sup> = 3,98; OR = 0,26; IC del 95%, 0,066-1; p = 0,046) y PAS (χ<sup>2</sup> = 2,92; OR = 0,985; IC del 95%, 0,97-1,003; p = 0,088).

La adición de las medidas de control glucémico mejoró la capacidad para predecir la mortalidad de los modelos (área bajo la curva ROC 0,887 vs. 0,830; p = 0,044; [figura 1](#)), así como su poder de discriminación (IDI = 0,079; p = 0,009).

## Discusión

Mediante una revisión de las historias clínicas de los pacientes dados de alta en nuestro hospital con un diagnóstico relacionado con la presencia de DM, hemos comprobado que la consideración de diversas medidas de control glucémico puede mejorar la capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria.

Las personas con DM tienen más probabilidades de ser ingresadas en el hospital, mayor duración de la estancia hospitalaria y mayor mortalidad intrahospitalaria que las personas sin DM<sup>10</sup>. Debido a ello se han intentado descubrir factores predictivos de mal pronóstico hospitalario en el paciente con DM. En un estudio reciente se encontró que



**Tabla 2** Características generales de los pacientes en dependencia de que falleciesen o no

	Grupo total	No fallecimiento	Fallecimiento	p
Edad (años)	78,5 (10,3)	77,9 (10,2)	84,8 (9,4)	< 0,001
Sexo (% varón)	50,3	50,3	48,4	ns
Hiper glucemia de estrés (%)	6,8	7,3	6,5	ns
Insulina basal en domicilio (%)	26,3	27,2	20,7	0,05
Mezclas o bolo-basal en domicilio (%)	14,1	13,8	3,4	
Utilización insulina programada (%)	56,3	62,2	38,7	0,011
Hipoglucemia (%)	27	26,5	32,3	ns
Índice de Charlson (puntos)	2,9 (1,6)	2,8 (1,6)	3,5 (1,8)	0,047
Ayuno (%)	17,5	14,9	45,2	< 0,001
Corticoides (%)	34,4	32,4	54,8	0,012
Presión arterial sistólica inicial (mmHg)	136 (29,8)	137 (29,4)	127 (33,3)	0,094
Saturación O2 inicial (%)	93,4 (5,4)	93,4 (5,4)	93,1 (5,7)	ns
Temperatura inicial (°C)	36,9 (2,8)	36,9 (2,9)	36,9 (0,9)	ns
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	47,9 (22,6)	49,2 (22,8)	35,3 (16,9)	0,001
<i>Categorías filtrado glomerular</i>				
≥ 60	29,2	30,8	13,3	0,002
45-59	20,1	20,4	16,7	
30-44	27,7	28,4	20	
< 30	23,1	20,4	50	
Sodio (mEq/l)	138,7 (8,1)	138,4 (7,6)	141,3 (12,1)	ns
Hemoglobina (g/dl)	12,1 (3,1)	12,1 (2,7)	12,8 (6)	ns
Leucocitos (n/mm <sup>3</sup> )	12.022 (7.337)	11.926 (7.439)	13.022 (6.183)	ns

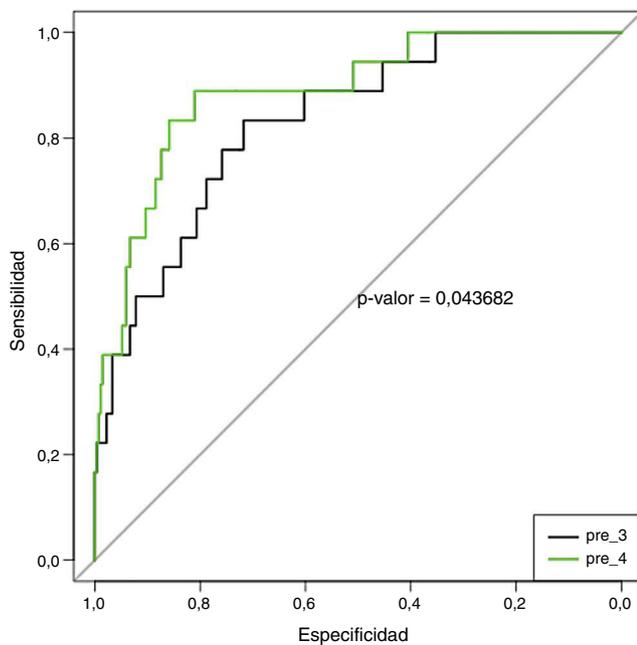
**Tabla 3** Control metabólico de los pacientes en dependencia de que falleciesen o no

	Grupo total	No fallecimiento	Fallecimiento	p
Glucemia inicial (mg/dl)	201 (102)	196 (98,2)	254 (129)	0,009
HbA1c (%)	7,43 (2,5)	7,46 (2,5)	7,1 (2,2)	ns
Glucemia media en ingreso (mg/dl)	182 (43,2)	181 (42,6)	197 (47,5)	0,083
Glucemia máxima en ingreso (mg/dl)	302 (82,7)	302 (82,7)	322 (82,5)	ns
Coefficiente variación en ingreso (%)	30 (11)	30 (10)	32 (13)	ns
Variabilidad glucémica ingreso (mg/dl)	55,8 (23,9)	55 (23,9)	62 (23,8)	0,084
Glucemia primeras 24 h (mg/dl)	204 (78)	202 (78,6)	224 (68,4)	0,060

**Tabla 4** Predictores de mortalidad en análisis univariante en pacientes hospitalizados con p ≤ 0,1

	OR	IC del 95%	p
Edad (un año)	1,089	1,038-1,143	< 0,001
Ayuno al ingreso	4,69	2,2-10,1	< 0,001
Tratamiento con corticoides	2,53	1,2-5,3	0,014
Utilización insulina programada	0,38	0,18-0,82	0,013
Índice de Charlson (1 punto)	1,25	1,02-1,53	0,029
<i>Filtrado glomerular (vs. ≥ 60)</i>			
45-59	1,88	0,49-7,3	ns
30-44	1,62	0,44-5,95	ns
< 30	5,66	1,79-17,9	0,003
Presión arterial sistólica (1 mmHg)	0,989	0,976-1,002	0,083
Glucemia inicial (1 mg/dl)	1,004	1,001-1,007	0,004
Glucemia media ingreso (1 mg/dl)	1,007	1-1,015	0,056
Variabilidad glucémica ingreso (1 mg/dl)	1,011	0,996-1,026	0,1





**Figura 1** Comparación mediante curva ROC de la diferencia de poder predictivo de mortalidad de los modelos con (pre\_4) y sin (pre\_3) medidas relacionadas con el control glucémico.

la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con DM fue de un 5,1% y se consiguió construir un modelo predictivo de mortalidad con variables clínicas y analíticas recogidas en las primeras 72 h de admisión; no obstante, una limitación del estudio fue no disponer de las medidas de control glucémico<sup>11</sup>.

La hiperglucemia en el momento de la admisión en el hospital se ha revelado como un marcador de mal pronóstico hospitalario<sup>12,10</sup>, especialmente en los pacientes sin un diagnóstico previo de DM<sup>13</sup>. En nuestro estudio, la glucemia en el momento de la admisión fue un factor pronóstico independiente de mortalidad, aunque no hubo diferencias significativas de mortalidad entre pacientes con DM previamente conocida o no. En el análisis multivariante hubo relación inversa entre HbA1c y mortalidad, lo que indicaría que es el control metabólico a corto plazo el que está asociado a un mal pronóstico hospitalario. De hecho, en el estudio de Timmer et al.<sup>14</sup> en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de ST, la glucemia inicial predijo la mortalidad a los 30 días, mientras que la HbA1c inicial predijo la mortalidad a largo plazo.

Además de las medidas en el momento de la admisión, también el control glucémico durante la hospitalización puede ser importante. En pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio<sup>5</sup> y en pacientes no críticos sometidos a tratamiento con nutrición parenteral<sup>15</sup> se ha descrito un incremento de mortalidad asociado con la elevación de las cifras de GM intrahospitalarias. Aunque en estos estudios<sup>5,15</sup> no se evaluaron medidas de VG, recientes datos apoyan su importancia pronóstica<sup>7,8</sup>. En el estudio de Mendez et al.<sup>8</sup> se incluyó a 620 pacientes (935 ingresos) y se obtuvo para cada ingreso la GM (182 mg/dl), la VG (57,9 mg/dl) y el CV (31,9%), constatándose que la VG era un factor predictivo de mortalidad en los primeros 90 días, independiente de la GM y de la presencia de hipoglucemias.

En nuestro estudio, las medidas de glucemia fueron totalmente superponibles a las del trabajo anterior, y también encontramos que la medida de control glucémico más asociada al riesgo de mortalidad fue la VG, en el límite de la significación en el análisis univariante, pero significativa en el multivariante.

A pesar de la asociación epidemiológica, los estudios de intervención destinados a demostrar la eficacia del control glucémico intensivo en pacientes hospitalizados fuera de la UCI son escasos. Un metaanálisis reciente<sup>16</sup> demostraba que el tratamiento intensivo hospitalario de la hiperglucemia fuera de la UCI lograba reducir las infecciones (RR=0,41; IC del 95%, 0,21-0,77) pero no la mortalidad, con un incremento en el límite de la significación estadística en el riesgo de hipoglucemias (RR = 1,58; IC del 95%, 0,97-2,57). En nuestro trabajo, la aparición de hipoglucemias fue más frecuente en los pacientes que fallecieron, aunque la diferencia no fue significativa, probablemente debido al limitado número de sujetos. Utilizando la evidencia disponible sobre riesgos y beneficios del control metabólico en el paciente ingresado fuera de la UCI, las sociedades científicas<sup>17</sup> recomiendan en la actualidad conseguir cifras de glucemia preprandiales <140 mg/dl y aleatorias < 180 mg/dl. Aunque no hay recomendaciones específicas para evaluar y reducir la VG, hay consenso en la necesidad de la realización de ensayos de intervención que demuestren su papel etiológico<sup>9,18</sup>. En nuestro estudio, la utilización de insulina programada se asoció a una reducción en el riesgo de mortalidad, apoyando la necesidad de evitar el tratamiento aislado con pautas de insulina rápida<sup>17</sup> y la necesidad de implementar protocolos específicos de manejo intrahospitalario<sup>19</sup>.

Como limitaciones del presente trabajo deberíamos considerar su naturaleza observacional y retrospectiva, que reduce la posibilidad de establecer inferencias causales, y el limitado número de pacientes. Como ventajas estarían la recogida de todas las medidas de glucemia intrahospitalaria, lo que permitió la evaluación cuidadosa de su importancia pronóstica, y la posibilidad de ajuste en el análisis multivariante para reconocidos factores predictores de mortalidad, como el índice de Charlson.

En conclusión, en una muestra de pacientes hospitalizados en una planta de Medicina Interna hemos constatado que la evaluación de diversas medidas de control glucémico añade información pronóstica al riesgo de mortalidad. El aumento de la glucemia inicial y de la VG intrahospitalaria incrementaron el riesgo de mortalidad, mientras que la utilización de insulina programada se asoció a una reducción de la mortalidad intrahospitalaria.

## Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen ningún conflicto de intereses.

## Bibliografía

1. Geiss LS, Wang J, Cheng YL, Thompson TJ, Barker L, Li Y, et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years United States, 1980-2012. *JAMA*. 2014;312:1218-26.



2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: The Di@bet.es Study. *Diabetología*. 2012;55:88–93.
3. Pérez-Pérez A, Conthe-Gutiérrez P, Aguilar-Diosdado M, Bertomeu-Martínez V, Galdos-Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:465–75.
4. Kansagara D, Rongwei F, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med*. 2011;154:268–82.
5. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation*. 2008;117:1018–27.
6. Hirakawa Y, Arima H, Zoungas A, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P, et al. Impact of visit to visit glycemic variability on the risk of macrovascular and microvascular events and all cause mortality in type 2 diabetes: The ADVANCE Trial. *Diabetes Care*. 2014;37:2359–65.
7. Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H, et al. Impact of admission glycemic variability, glucose and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2013;36:1026–32.
8. Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2013;36:4091–7.
9. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: Both sides of the story. *Diabetes Care*. 2013;36 Suppl 2:S272–5.
10. Bruno A, Gregori D, Caropreso A, Lazzarato F, Petrinco M, Pagano E. Normal glucose values are associated with a lower risk of mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2008;31:2209–10.
11. Nirantharakumar K, Hemming K, Narendran P, Marshall T, Coleman JJ. A prediction model for adverse outcome in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2013;36:3566–72.
12. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28:810–5.
13. 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.
14. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MWN, van der Horst ICC, Ottervanger JP, Slingerland RJ, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation*. 2011;124:704–11.
15. Olveira G, Tapia MJ, Ocon J, Cabreas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care*. 2013;36:1061–6.
16. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:49–58.
17. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:16–38.
18. Siegelar S, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocrine Reviews*. 2010;31:171–82.
19. Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Pérez-Calvo JI. Evaluation of factors associated with mean blood glucose control and its variability in diabetic hospitalized patients. *Endocrinol Nutr*. En prensa.



### **RESUMEN ARTÍCULO 3**

El objetivo de este artículo fue evaluar diferentes factores predictores de mortalidad en pacientes ingresados en el servicio de M. I. y analizar específicamente la importancia pronóstica de diversas medidas de control glucémico que reflejaban no solo la GM sino también la VG sobre la mortalidad intrahospitalaria.

### **RESULTADOS ARTÍCULO 3**

Se incluyeron 384 pacientes, de los cuales 193 (50,3%) fueron varones. La edad media fue de 78,5 (DE 10,3) años. Los motivos de ingreso más frecuentes fueron disnea (41,1%) y síndrome febril (10,4%). Los diagnósticos relacionados con la DM más frecuentes fueron diabetes tipo 2 (83,6%) y hiperglucemia de estrés (6,8%). El tratamiento domiciliario de los pacientes con DM era con medidas higiénico-dietéticas de forma aislada (16,7%), antidiabéticos orales (42,9%), insulina basal (26,3%), mezclas de insulina (10,7%) o insulinización bolo-basal (3,4%). El tiempo de evolución de la DM fue de 12,1 (DE 8,6) años y la puntuación media en el índice de Charlson fue de 2,9 (DE 1,6) puntos.

Hubo un 17,5% de pacientes que precisaron ingreso en situación de ayuno y un 34,4% que necesitaron recibir tratamiento con corticoides. La duración media del ingreso fue de 13,8 (DE 18,5) días. Experimentaron durante el ingreso hipoglucemias un 27% de los pacientes (22,8% con hipoglucemias leves y 4,2% graves). La glucemia media corregida tuvo un coeficiente de

correlación respecto a la GM de 0,99 ( $p < 0,0001$ ), por lo que se utilizó la GM para todos los cálculos de los análisis de regresión.

Se produjo el fallecimiento intrahospitalario en 31 (8,1%) pacientes. Las causas de muerte fueron infecciosa (16), cardiovascular (7), respiratoria (4) y otras causas (4). En la tabla 3.1 quedan reflejadas las características generales de los pacientes en función de su glucemia inicial.

**Tabla 3.1.** Características de los pacientes según su glucemia inicial.

Glucemia en mg/dl (n)	< 140 (105)	140-180 (72)	141-250 (94)	> 250 (85)	p
Edad (años)	78,4 (9,5)	78,7 (9,3)	78,3 (11,2)	78,7 (11,2)	ns
Sexo (% varón)	56,2	52,8	54,3	36,5	0,017
Insulina basal en domicilio (%)	25,7	33,8	22,6	26,2	ns
Mezclas o bolo-basal en domicilio (%)	12,9	8,8	7,5	22,6	
Uso de insulina programada (%)	51,4	63,9	48,9	81,2	0,001
Hipoglucemia (%)	24	26,4	25	34,5	ns
Índice de Charlson (puntos)	3,1 (1,7)	2,8 (1,5)	2,9 (1,7)	2,8 (1,5)	ns
Ayuno (%)	12,4	15,3	17	27,1	0,012
Corticoides (%)	30,8	40,3	35,1	34,1	ns
PAS inicial (mmHg)	137 (25,4)	138 (32)	133 (29,6)	136 (32,4)	ns
Saturación O <sub>2</sub> inicial (%)	94 (4,6)	94 (4,1)	92 (7,1)	93 (4,9)	ns
Temperatura inicial (°C)	36,7 (0,7)	36,8 (0,9)	36,8 (0,9)	37,5 (5,5)	ns
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	49,4 (22,4)	49,4 (23)	48,3 (22,9)	44,4 (22)	ns
<b>Categorías filtrado glomerular (%)</b>					
≥ 60	33,7	27,3	29,1	25,3	ns
45-59	19,4	22,7	20,9	17,7	
30-44	26,5	31,8	25,6	27,8	
< 30	20,4	18,2	24,4	29,1	
Sodio (mEq/l)	141 (11)	139 (4,3)	138(6,4)	137(7,8)	0,012
Hemoglobina (g/dl)	12 (3,8)	11,8 (2,6)	12,4 (3,3)	12,4 (2,3)	ns
Leucocitos (n/mm <sup>3</sup> )	10.155 (4.678)	11.309 (7.286)	13.874 (10.050)	12.860 (5834)	0,002

En la tabla 3.2 se comparan las características generales de todos los pacientes y también sus características en dependencia de que fallecieran o no y en la tabla 3.3 las diversas medidas de glucemia en el grupo completo y en los dos subgrupos (fallecidos y no fallecidos).

**Tabla 3.2.** Características generales de los pacientes en dependencia de que falleciesen o no.

	Grupo total	No fallecimiento	Fallecimiento	p
Edad (años)	78,5 (10,3)	77,9 (10,2)	84,8 (9,4)	< 0,001
Sexo (% varón)	50,3	50,3	48,4	ns
Hiper glucemia de estrés (%)	6,8	7,3	6,5	ns
Insulina basal en domicilio (%)	26,3	27,2	20,7	0,05
Mezclas o bolo-basal en domicilio (%)	14,1	13,8	3,4	
Utilización insulina programada (%)	56,3	62,2	38,7	0,011
Hipoglucemia (%)	27	26,5	32,3	ns
Índice de Charlson (puntos)	2,9 (1,6)	2,8 (1,6)	3,5 (1,8)	0,047
Ayuno (%)	17,5	14,9	45,2	< 0,001
Corticoides (%)	34,4	32,4	54,8	0,012
Presión arterial sistólica inicial (mmHg)	136 (29,8)	137 (29,4)	127 (33,3)	0,094
Saturación O2 inicial (%)	93,4 (5,4)	93,4 (5,4)	93,1 (5,7)	ns
Temperatura inicial (°C)	36,9 (2,8)	36,9 (2,9)	36,9 (0,9)	ns
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m <sup>2</sup> )	47,9 (22,6)	49,2 (22,8)	35,3 (16,9)	0,001
<i>Categorías filtrado glomerular</i>				
≥ 60	29,2	30,8	13,3	0,002
45-59	20,1	20,4	16,7	
30-44	27,7	28,4	20	
< 30	23,1	20,4	50	
Sodio (mEq/l)	138,7 (8,1)	138,4 (7,6)	141,3 (12,1)	ns
Hemoglobina (g/dl)	12,1 (3,1)	12,1 (2,7)	12,8 (6)	ns
Leucocitos (n/mm <sup>3</sup> )	12.022 (7.337)	11.926 (7.439)	13.022 (6.183)	ns

**Tabla 3.3.** Control metabólico de los pacientes en dependencia de que falleciesen o no.

	Grupo total	No fallecimiento	Fallecimiento	p
Glucemia inicial (mg/dl)	201 (102)	196 (98,2)	254 (129)	0,009
HbA1c (%)	7,43 (2,5)	7,46 (2,5)	7,1 (2,2)	ns
Glucemia media en ingreso (mg/dl)	182 (43,2)	181 (42,6)	197 (47,5)	0,083
Glucemia máxima en ingreso (mg/dl)	302 (82,7)	302 (82,7)	322 (82,5)	ns
Coefficiente variación en ingreso (%)	30 (11)	30 (10)	32 (13)	ns
Variabilidad glucémica ingreso (mg/dl)	55,8 (23,9)	55 (23,9)	62 (23,8)	0,084
Glucemia primeras 24 h (mg/dl)	204 (78)	202 (78,6)	224 (68,4)	0,060

Los pacientes que murieron durante su estancia hospitalaria se caracterizaron por tener mayor edad, menor proporción de tratamiento insulínico en domicilio, menor filtrado glomerular y mayor puntuación en el

índice de Charlson; además se encontraron con mayor frecuencia en situación de ayuno y precisaron también con mayor frecuencia tratamiento con corticoides, mientras que recibieron con menor probabilidad insulina programada. En cuanto a las medidas de control glucémico, los pacientes que fallecieron tenían mayor glucemia inicial y, en el límite de la significación estadística, mayor glucemia media las primeras 24 horas y durante el ingreso, así como mayor variabilidad glucémica (desviación estándar). Los predictores univariante con  $p \leq 0.1$  quedan reflejados en la tabla 3.4.

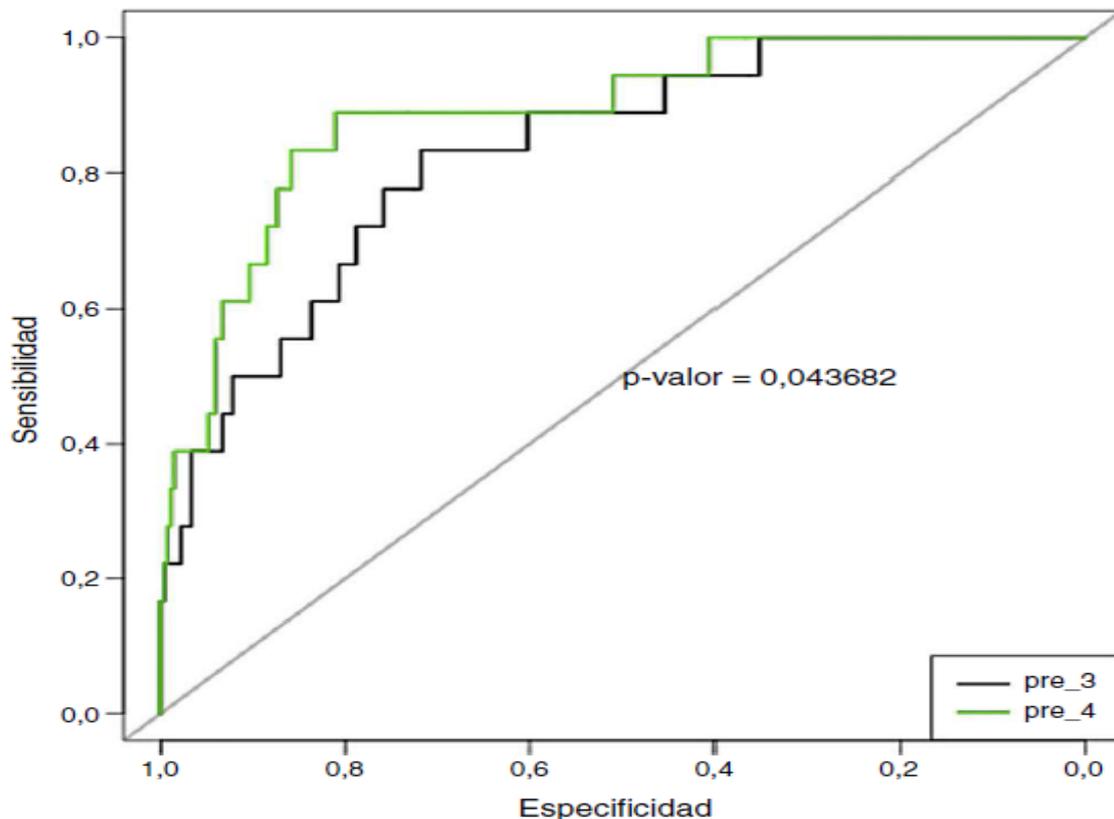
**Tabla 3.4.** Predictores de mortalidad en análisis univariante en pacientes hospitalizados con  $p \leq 0.1$ .

Tabla 4 Predictores de mortalidad en análisis univariante en pacientes hospitalizados con $p \leq 0,1$	OR	IC del 95%	p
<i>Edad (un año)</i>	1,089	1,038-1,143	< 0,001
<i>Ayuno al ingreso</i>	4,69	2,2-10,1	< 0,001
<i>Tratamiento con corticoides</i>	2,53	1,2-5,3	0,014
<i>Utilización insulina programada</i>	0,38	0,18-0,82	0,013
<i>Índice de Charlson (1 punto)</i>	1,25	1,02-1,53	0,029
<i>Filtrado glomerular (vs. <math>\geq 60</math>)</i>			
45-59	1,88	0,49-7,3	ns
30-44	1,62	0,44-5,95	ns
< 30	5,66	1,79-17,9	0,003
<i>Presión arterial sistólica (1 mmHg)</i>	0,989	0,976-1,002	0,083
<i>Glucemia inicial (1 mg/dl)</i>	1,004	1,001-1,007	0,004
<i>Glucemia media ingreso(1 mg/dl)</i>	1,007	1-1,015	0,056
<i>Variabilidad glucémica ingreso (1 mg/dl)</i>	1,011	0,996-1,026	0,1

En análisis multivariante el mejor modelo predictivo de mortalidad ( $R^2$  0,326;  $p < 0,0001$ ) fue el compuesto, por orden de importancia pronóstica, por edad ( $\chi^2=8,19$ ; OR=1,094; IC 95% 1,020-1,174;  $p=0,004$ ), índice de Charlson ( $\chi^2=7,28$ ; OR=1,48; IC 95% 1,11-1,99;  $p=0,007$ ), glucemia inicial ( $\chi^2=6,05$ ; OR=1,007; IC 95% 1,001-1,014;  $p=0,014$ ), última HbA1c ( $\chi^2=5,76$ ; OR=0,59; IC

95% 0,33-1;  $p=0,016$ ), VG ( $\chi^2=4,41$ ; OR=1,031; IC 95% 1-1,062;  $p=0,036$ ), necesidad de tratamiento con corticoides ( $\chi^2=4,03$ ; OR=3,1; IC 95% 1-9,64;  $p=0,045$ ), administración de insulina programada ( $\chi^2=3,98$ ; OR=0,26; IC 95% 0,066-1;  $p=0,046$ ) y presión arterial sistólica ( $\chi^2=2,92$ ; OR=0,985; IC 95% 0,97-1,003;  $p=0,088$ ). La adición de las medidas de control glucémico mejoró la capacidad de predecir la mortalidad de los modelos (área bajo la curva ROC 0.887 vs 0.830;  $p = 0.044$ ) como muestra la figura 3.1, así como su poder de discriminación (IDI = 0.079;  $p = 0.009$ ).

**Figura 3.1.** Comparación mediante curva ROC de la diferencia de poder predictivo de mortalidad de los modelos con (pre\_4) y sin (pre\_3) medidas relacionadas con el control glucémico.



### **CONCLUSIONES ARTÍCULO 3**

Mediante una revisión de las historias clínicas de los pacientes dados de alta en el Servicio de M.I. de nuestro hospital con un diagnóstico relacionado con la presencia de DM, hemos constatado que la evaluación de diversas medidas de control glucémico añade información pronóstica al riesgo de mortalidad. Así, el aumento de la glucemia inicial y de la VG intrahospitalaria incrementaron el riesgo de mortalidad. La glucemia en el momento de la admisión fue un factor predictor independiente de mortalidad, aunque no hubo diferencias significativas de mortalidad entre pacientes con DM previamente conocida o no. En el análisis multivariante realizado con nuestros pacientes hubo relación inversa entre HbA1c y mortalidad, lo que indicaría que es el control metabólico a corto plazo el que está asociado a mal pronóstico hospitalario. La medida de control glucémico más asociada al riesgo de mortalidad fue la VG.

Finalmente, también influían negativamente en la mortalidad intrahospitalaria algunas medidas terapéuticas. Entre ellas destacaba la necesidad de tratamiento con corticoides que asociaba incremento de mortalidad y en el lado opuesto la utilización de insulina programada que se asoció a reducción en el riesgo de mortalidad, apoyando la necesidad de evitar el tratamiento aislado con pautas de insulina rápida y, como hemos revisado recientemente, la necesidad de implementar protocolos específicos de manejo intrahospitalario.

4

---

Glycemic disturbances on admission as a predictor of inpatient mortality

---

Daniel Sáenz-Abad, José Antonio Gimeno-Orna, María del Carmen Lahoza-Pérez, Elena Rivero-Sanz, Marta Jordán-Domingo, Artur Juan-Arribas, María del Mar Becerra-Mayor, Cristina Baquer-Sahún.

*J Crit Care Emerg Med. [Epub ahead of print]. English.*



## ABSTRACT

**Introduction:** Our aim was to determine the influence of glycemic disturbances on admission in the Emergency Department (ED) on hospital mortality.

**Methods:** This is a case-control retrospective analytical study. The cases were patients deceased during hospitalization and controls were those discharged in the same time period. Patients were age-matched and the final outcome of the study was hospital mortality. Rapid Emergency Medicine Score (REMS) and Charlson comorbidity index as well as blood analysis (full blood count, glucose, renal function, ions) were determined. Abnormal glucose levels (dysglycemia) were those considered to be  $<70$  or  $>200$  mg/dl. We used Logistic Regression, Integrated Discrimination Improvement (IDI) index and ROC curves to determine the predictive mortality capacity.

**Results:** 1153 patients were included in the study. Hyperglycemia was detected in 171 (14.8%) patients whilst hypoglycemia in 19 (1.6%) patients, with a prevalence of dysglycemia at 16.4%. The best model to predict hospital mortality included REMS ( $OR_{1point}=1.09$ ; CI 95% 1.033-1.15;  $p=0.001$ ), Charlson comorbidity index ( $OR_{1point}=1.42$ ; CI 95% 1.31-1.55;  $p<0.001$ ), hemoglobin ( $OR_{1gr/dl}=0.89$ ; CI 95% 0.84-0.95;  $p<0.001$ ), thrombocytopenia ( $OR=2.95$ ; CI 95% 1.71-5.11;  $p<0.001$ ), leucocytosis ( $OR=1.94$ ; CI 95% 1.47-2.56;  $p<0.001$ ), diabetes mellitus (DM) ( $OR=0.5$ ; CI 95% 0.35-0.71;  $p<0.001$ ) and presence of dysglycemia ( $OR=1.8$ ; CI 95% 1.2-2.8;  $p=0.005$ ).

There was a significant improvement in the area under the ROC curve between the best predictive model chosen versus that including only the REMS score (0.522 vs 0.7478;  $p < 0.0001$ ). IDI index after inclusion of dysglycemia was 0.00678 ( $p = 0.009$ ).

**Conclusions:** The inclusion of dysglycemia in the mortality predictive scores increases its discrimination capacity in predicting hospital mortality

**Key words:** *hyperglycemia, hypoglycemia, diabetes, hospital mortality*

## INTRODUCTION

The ED is the first and most important gateway of gravely ill patients with the aim to predict mortality. The REMS score<sup>1,2</sup> is composed of clinical variables, which include age, blood pressure, heart rate, oxygen saturation, respiratory rate, and Glasgow Come Score and is an invaluable tool in predicting mortality in the ED. However, other variables such as blood analyses are not included and may improve in predicting mortality outcome. As an example, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) score used in patients in Intensive Care Unit (ICU) in our country, incorporated analytical tests and demonstrated to be superior to its predecessor APACHE II<sup>3</sup> in measuring severity of disease and predicting mortality.

Abnormal glucose levels (dysglycemia), both hyper<sup>4</sup> and hypoglycemia<sup>5</sup>, have been associated with an increase in hospital mortality. However, it is unclear whether it is an independent risk factor for mortality or a marker for underlying severe disease, as intensive glucose control has not demonstrate to reduce hospital mortality in critically ill patients in ICU<sup>6</sup>, as well as those in general wards<sup>7</sup>.

The aims of our study were:

1. To determine the importance of dysglycemia on admission as a marker of hospital mortality.
2. To evaluate whether adding glucose levels on admission to mortality predictive scores improves their discrimination capacity.
3. To determine whether the best predictive model for hospital mortality includes glucose levels.

## **MATERIAL AND METHODS**

**Study design:** Retrospective analytical case-control study.

**Patients:** All patients (n=650) who deceased during the hospitalization in our hospital between the 1<sup>st</sup> of July and the 31<sup>st</sup> of December 2014 were collected as cases. 647 patients who were discharged in the same period were used as controls. Patients were age-matched.

**Final outcome:** Hospital mortality

**Predictive variables:** We collected the following variables in the ED:

- Clinical characteristics: sex, age, level of consciousness, blood pressure, heart rate, respiratory rate, oxygen saturation and temperature. With this information REMS score was calculated.
- Previous illnesses, including known DM, with Charlson comorbidity index calculation.
- Blood analysis: glucose, creatinine (with glomerular filtration rate determined using the Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration (CKD-EPI) equation), ions, full blood count. We defined hyperglycemia as a glucose level > 200 mg/dl, and hypoglycemia as < 70 mg/dl. Dysglycemia was defined as the presence of hyper or hypoglycemia.

**Laboratory methods:** Serum glucose was determined using hexokinase enzyme method. Other laboratory parameters were determined using standardized auto-analyzer.

**Statistical method:** Mean and standard deviation were determined for describing quantitative variables and frequency distribution was determined for describing qualitative variables. We used Student T-test and Chi-square test respectively to compare data.

We calculated potential mortality risk factors using univariate and multivariate logistic regression analysis. We evaluated the contribution of dysglycemia in three models with progressive adjustment:

Model 1: REMS

Model 2: Model 1 + known diabetes, sex, sodium, potassium, glomerular filtration rate, hemoglobin, thrombocytopenia and leucocytosis.

Model 3: Model 2 + Charlson comorbidity index

Using the IDI index, we calculated the improved predictive mortality capacity of each predictive model with the addition of dysglycemia. Finally we determined the best predictive hospital mortality model using sequential backward exclusion procedure. We used the ROC curve analysis to calculate the difference of predictive power between the model including only REMS and the best predictive model. Statistically significant differences were defined as  $p < 0.05$ . We used the programs SPSS 22.0 and R 3.2.1 to extrapolate the data.

## RESULTS

### Patient characteristics according to initial glucose level

We collected data from 1297 patients (650 cases and 647 controls). 144 of these did not have available initial glucose levels in ED resulting in their elimination from the study and leaving 1153 patient data for the analysis.

The patients excluded were younger (70.1 vs 77.3 years;  $p < 0.001$ ), more frequently men (68.1 vs 55.5%;  $p = 0.004$ ), they had lower percentage of leucocytosis (29.6 vs 50.4%;  $p = 0.033$ ), and lower REMS score (8.2 vs 9.3;  $p < 0.001$ ) and Charlson comorbidity index (1.4 vs 2.3;  $p < 0.001$ ).

The commonest causes of admission to the ED were dyspnoea (17%) and fever (5.9%). We detected hyperglycemia on admission in 171 (14.8%) patients and hypoglycemia in 19 (1.6%) patients, resulting in a total prevalence of dysglycemia of 16.4%. Table 4.1 shows the patient characteristics classified by initial serum glucose levels. It is shown that those patients who presented with hypoglycemia had worse Charlson score, had lower hemoglobin levels, and were more likely to be diabetic and thrombocytopenic. Patients with hyperglycemia were more likely to be diabetic and elderly, have worse REMS score, have higher levels of hemoglobin and leucocytosis and have a lower glomerular filtration rate. In table 4.2 the differences between cases and controls are presented along with the univariate risk associated to each variable. Patients who died had a higher prevalence of hyper, hypo and dysglycemia, higher REMS and Charlson scores, lower glomerular filtration rate, higher potassium and lower sodium levels, and greater alterations in the full blood count.

### **Evaluating dysglycemia as a marker for hospital mortality**

In the total sample it was shown that hyperglycemia, as well as hypoglycemia and dysglycemia, were associated with an increased risk of mortality. However, although hyperglycemia and dysglycemia were independent predictors for mortality in the adjusted analysis (table 4.3), hypoglycemia lost the statistical significance after the adjustment for variables included in the models 2 and 3.

The interaction between dysglycemia and DM was significant ( $p=0.006$ ) so we undertook stratified analysis for this variable (table 4.3), which showed that hyperglycemia and dysglycemia were independent predictive mortality markers for non-diabetic patients but not for known diabetics.

### **Discriminative analysis**

We used the IDI index to determine whether dysglycemia could improve the power of discrimination in the three models described in the material and methods section. In the total sample of patients and in those without a history of DM, information about the presence of dysglycemia on admission improved the predictive capacity of hospital mortality in all three models (table 4.4).

### **Selecting the best predictive model**

From the total sample we determined that the best model for predicting hospital mortality was that including REMS ( $OR_{1point}=1.09$ ; CI 95% 1.033-1.15;  $p=0.001$ ), Charlson comorbidity index ( $OR_{1point}=1.42$ ; CI 95% 1.31-1.55;  $p<0.001$ ), hemoglobin ( $OR_{1gr/dl}=0.89$ ; CI 95% 0.84-0.95;  $p<0.001$ ), thrombocytopenia ( $OR=2.95$ ; CI 95% 1.71-5.11;  $p<0.001$ ), leucocytosis ( $OR=1.94$ ; CI 95% 1.47-2.56;  $p<0.001$ ), DM ( $OR=0.5$ ; CI 95% 0.35-0.71;  $p<0.001$ ) and presence of dysglycemia ( $OR=1.8$ ; CI 95% 1.2-2.8;  $p=0.005$ ).

There was a significant improvement in the area under the ROC curve between the best predictive model chosen and that including only the REMS score (0.522 vs 0.7478;  $p<0.0001$ ) as show in figure 4.1.

## DISCUSSION

In this study we have showed that the presence of dysglycemia (hyper or hypoglycemia) on admission in the ED is a marker for increased risk of hospital mortality. It improves the discriminative ability of a clinical validated model (REMS) and of an expanded model with clinical and analytical variables. However, this prognostic marker on arrival to the ED is most significant, clinically and statistically, in those patients without a history of DM. Additionally, we showed that a model with inclusion of clinical and analytical variables (REMS, Charlson comorbidity index, dysglycemia, full blood count, DM), improves the capacity to predict hospital mortality respect to REMS.

The first predictive mortality scales were used in medical and surgical patients within the ICU such as the APACHE<sup>8</sup> with its modifications over the years<sup>9</sup>, which is based on clinical variables, age, previous general health and laboratory markers. Further on, other specific scales started to appear for trauma patients<sup>10</sup>, for patients with sepsis (Mortality in Emergency Department Sepsis score)<sup>11</sup>, acute coronary syndrome<sup>12</sup>, asthma<sup>13</sup>, and pneumonia<sup>14</sup>. Additionally, these tools expanded for the use in the ED such as the Rapid Acute Physiology Score (RAPS)<sup>15</sup> and REMS which improved the RAPS predictive capacity by incorporating oxygen saturation and age into the marking scheme<sup>1</sup>. For this reason we decided to use the REMS scoring scheme for our sample on arrival at the ED and hypothesized that the addition of accessible and rapid analytical tests, including glucose levels, would improve its discrimination capacity as did the APACHE IV scale with its predecessor APACHEII<sup>3</sup>.

The onset of hyperglycemia in hospitalized patients is an indicator of a bad prognosis and has been associated to increase the mortality in critically ill patients<sup>16</sup>, patients with cardiac ischemia<sup>17</sup>, pneumonia<sup>18</sup>, and stroke<sup>19</sup>. It is believed that this is due to altered immune, endothelial, and cardiac functions with levels above 200 mg/dl<sup>20</sup>. However, the fact that hyperglycemia is associated with a poorer prognosis in non-diabetic patients<sup>4</sup> in comparison with known diabetics, and the fact that intensive glucose control does not improve the mortality outcome in hospitalized patients<sup>6,7</sup> may indicate that the initial hyperglycemia in the ED is a marker of disease severity rather than a direct cause of mortality. In our study patients with hyperglycemia tended to have signs of more severe disease and the effect of the hyperglycemia was only significant in non-diabetic patients, which would support it as a marker of acute stress.

Similarly, conclusions of increased hospital mortality associated with hypoglycemia<sup>21</sup> have been reported, and there are plausible pathophysiological mechanisms that could explain this relationship<sup>22</sup>. Nevertheless, this effect is less marked in insulin-induced hypoglycemia<sup>5,23</sup> than in spontaneous hypoglycemia, which would again indicate it as a marker of disease severity. In our study, as in others<sup>23</sup>, patients with hypoglycemia had worse Charlson scores and an increased risk in mortality. The absence of an independent effect in multivariate analysis and the effect more marked in patients without known DM, would strengthen the role of hypoglycemia as a marker of global health.

Given the fact that both hyper and hypoglycemia have shown in other case-control studies to increase hospital mortality<sup>24</sup> as well as in our own, we evaluated whether this effect exists with the combined effect of dysglycemia i.e. to include both hyper and hypoglycemia. We found that the dysglycemia was included in the best predictive model made up of clinical and analytical variables, which improved significantly the discrimination capacity in predicting hospital mortality.

The strengths of our study were the inclusion of an ample sample of deceased hospital patients, age-matching patients to eliminate confounding factors, and the addition of analytical tests to predictive mortality scales. Weaknesses include the retrospective and observational nature of the study, which may limit the possibility to reach causal inferences. Additionally, the limited number of patients with hypoglycemia on admission, and the lack of other variable may have dampened the predictive importance of hyperglycemia, such as C-reactive protein. Finally, data about the influence of body mass index or previous impaired fasting glucose are not available.

In conclusion, the addition of the Charlson comorbidity index and analytical variables to the REMS score, improves the predictive capacity of hospital mortality. Among the included variables we stress the importance of glucose levels on admission in the ED due to its easy and rapid access which when incorporated into mortality prediction scales improves their discrimination capacity, especially in non-diabetic patients.

## REFERENCES

1. Olsson T, Terent A, Lind L. Rapid Emergency Medicine Score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *J Intern Med* 2004; 255: 579-87.
2. Bulut M, Cebicci H, Sigirli D, Sak A, Durmus O, Top AA, et al. The comparison of modified early warning score with rapid emergency medicine score: a prospective multicentre observational cohort study on medical and surgical patients presenting to emergency department. *Emerg Med J* 2014; 31: 476-81.
3. Sánchez-Casado M, Hostigüela-Martin VA, Raigal-Caño A, Labajo L, Gómez-Tello V, Alonso-Gómez G et al. Predictive scoring systems in multiorgan failure: a cohort study. *Med Intensiva* 2015; doi: 10.1016/j.medin.2015.03.005. [Epub ahead of print].
4. 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.
5. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301:1556-64.

6. Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154: 268-82.
7. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 49-58.
8. Knaus W, Zimmerman J, Wagner D. APACHE acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classifications system. *Crit Care Med* 1981; 9: 591-7.
9. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13: 818–29.
10. Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME et al. A revision of the trauma score. *J Trauma* 1989; 29: 623–9.
11. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003; 31: 670–5.
12. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–42.
13. Rodrigo G, Rodrigo C. A new index for early prediction of hospitalization in patients with acute asthma. *Am J Emerg Med* 1997; 5: 8-13.

14. Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE, et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
15. Rhee KJ, Fisher CJ Jr, Willitis NH. The Rapid Acute Physiology Score. *Am J Emerg Med* 1987; 5: 278–82.
16. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:1471-8.
17. Cabrerizo-García JL, Gimeno-Orna JA, Zalba-Etayo B, Pérez-Calvo JI. Hyperglycaemia as bad prognostic factor in acute coronary syndrome. *Rev Clin Esp.* 2011; 211: 275-82.
18. Mc Alister 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.
19. 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.
20. Inzucchi SE, Rosenstock J. Counterpoint: inpatient glucose management. *Diabetes Care* 2005; 28: 976-9.

21. Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 2009; 32: 1153-7.
22. Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389-94.
23. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 1107-10.
24. Bruno A, Gregori D, Caropreso A, Lazzarato F, Petrinco M, Pagano E. Normal glucose values are associated with a lower risk of mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 2209-10.

## **RESUMEN ARTÍCULO 4**

Este artículo está basado en un estudio cuyo objetivo principal fue determinar la importancia de las alteraciones glucémicas en el momento de la admisión en el SU y su influencia sobre la mortalidad hospitalaria.

## **RESULTADOS ARTÍCULO 4**

○ **Características de los pacientes en dependencia de la glucemia inicial:** se recogieron datos de 1297 pacientes (650 casos y 647 controles). En 144 de ellos no había datos disponibles de glucemia por lo que fueron excluidos, dejando una muestra final de 1153 pacientes. Los pacientes no seleccionados difirieron de los seleccionados por tener menor edad (70,1 vs 77,3 años;  $p < 0,001$ ), mayor porcentaje de varones (68,1 vs 55,5%;  $p = 0,004$ ), menor porcentaje de leucocitosis (29,6 vs 50,4%;  $p = 0,033$ ), y valores más bajos de REMS (8,2 vs 9,3;  $p < 0,001$ ) y Charlson (1,4 vs 2,3;  $p < 0,001$ ).

Los motivos de consulta más frecuentes fueron disnea (17%) y fiebre (5,9%). Se detectó en el momento de la admisión hiperglucemia en 171 (14,8%) pacientes e hipoglucemia en 19 (1,6%), lo que supone una prevalencia total de disglucemia del 16,4%. Las características en dependencia de la glucemia plasmática inicial quedan reflejadas en la tabla 4.1. Los pacientes que presentaron hipoglucemia tenían peor puntuación de Charlson, cifras más bajas de hemoglobina y mayores porcentajes de DM y trombopenia. Los

sujetos con hiperglucemia se caracterizaban por tener mayor edad, peor puntuación de REMS, cifras más altas de hemoglobina, menor filtrado glomerular y mayores porcentajes de DM y leucocitosis.

**Tabla 4.1.** Características de los pacientes en dependencia de su glucemia plasmática inicial.

	TODOS	GLUCEMIA 70-200	GLUCEMIA <70	p (<70 vs 70-200)	GLUCEMIA >200	p (>200 vs 70-200)
<b>Sexo (% varones)</b>	55,5	55,3	68,4	ns	55	ns
<b>Edad (años)</b>	77,3 (14,3)	77 (14,6)	71,4 (15,8)	ns	79 (12,5)	0,038
<b>REMS</b>	10 (2,8)	9,8 (2,8)	10 (3,2)	ns	10,9 (2,8)	<0,001
<b>Charlson</b>	2,3 (2,1)	2,2 (2,1)	4,3 (2,6)	<0,001	2,4 (1,9)	ns
<b>Diabetes (%)</b>	26,9	19,9	42,1	0,018	64,3	<0,001
<b>Na<sup>+</sup> (mEq/L)</b>	139 (6,3)	139 (6,1)	140 (9,1)	ns	138 (7,1)	ns
<b>K<sup>+</sup> (mEq/L)</b>	4,5 (0,8)	4,5 (0,75)	4(1,2)	ns	4,6 (1)	ns
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	12,2 (2,5)	12,1 (2,5)	10,8 (3,1)	0,031	12,6 (2,5)	0,008
<b>Leucocitosis (%)</b>	50,4	47,3	26,3	ns	70,6	<0,001
<b>Trombopenia (%)</b>	10,1	9,8	31,6	0,002	9,5	ns
<b>Filtrado glomerular (ml/min)</b>	57,2 (29,6)	58,6 (29,6)	51,7 (46,3)	ns	49,9 (26,1)	<0,001

En la tabla 4.2 se comparan las características de los casos y de los controles respecto a las principales variables de interés y se aporta información sobre el riesgo univariante asociado a cada una de ellas. Los pacientes que fallecieron tenían mayores prevalencias de hiper, hipo y disglucemia, puntuaciones más elevadas de REMS y Charlson, menor FG, mayor frecuencia de alteraciones del hemograma y cifras más altas de potasio y más bajas de sodio.

**Tabla 4.2.** Características de los casos y los controles.

	Controles	Casos	p	OR	IC 95%
<b>Hipoglucemia (%)</b>	0,8	2,4	0,032	3,16	1,04-9,6
<b>Hiperoglucemia (%)</b>	11,9	17,3	0,01	1,56	1,1-2,2
<b>Disglucemia (%)</b>	12,6	19,7	0,001	1,7	1,23-2,35
<b>Sexo (% varones)</b>	54,1	56,7	ns	1,1	0,9-1,4
<b>Edad (años)</b>	77,9 (14,3)	76,8 (14,4)	ns	0,995	0,986-1,003
<b>REMS</b>	9,7 (2,7)	10,1 (2,9)	0,012	1,05	1,01-1,1
<b>Charlson</b>	1,54 (1,6)	2,9 (2,3)	<0,001	1,44	1,34-1,55
<b>Diabetes (%)</b>	27	26,8	ns	0,99	0,76-1,3
<b>Na<sup>+</sup> (mEq/L)</b>	139 (5,1)	138 (7,1)	0,011	0,98	0,96-0,99
<b>K<sup>+</sup> (mEq/L)</b>	4,4 (0,65)	4,5 (0,91)	0,004	1,25	1,07-1,46
<b>Hemoglobina (g/dl)</b>	12,8 (2,2)	11,6 (2,7)	<0,001	0,83	0,79-0,87
<b>Leucocitosis (%)</b>	42,9	56,6	<0,001	1,74	1,37-2,2
<b>Trombopenia (%)</b>	4,4	14,8	<0,001	3,7	2,3-6
<b>Filtrado glomerular (ml/min)</b>	60,8 (25,1)	54,3 (32,6)	<0,001	0,992	0,989-0,996

○ **Evaluación de las alteraciones de la glucemia como marcador de mortalidad hospitalaria:** en la muestra total, todas las alteraciones de la glucemia (hiper, hipo y disglucemia) incrementaron el riesgo de mortalidad. Sin embargo, aunque la hiper y la disglucemia fueron factores predictivos independientes de mortalidad en análisis plenamente ajustado (tabla 4.3), la hipoglucemia perdió

**Tabla 4.3.** Importancia pronóstica de las alteraciones de la glucemia plasmática inicial con ajuste progresivo para potenciales factores de confusión.

	Modelo 1	Modelo 2	Modelo 3
<b>TODOS</b>			
<b>Hiperglucemia</b>	1,51 (1,08-2,13)	1,74 (1,14-2,67)	1,78 (1,15-2,75)
<b>Hipoglucemia</b>	3,37 (1,11-10,24)	2,6 (0,76-8,89)	1,88 (0,53-6,73)
<b>Disglucemia</b>	1,62 (1,17-2,26)	1,83 (1,22-2,75)	1,81 (1,19-2,75)
<b>NO DM PREVIA</b>			
<b>Hiperglucemia</b>	2,96 (1,6-5,5)	3,07 (1,47-6,43)	2,85 (1,36-5,97)
<b>Hipoglucemia</b>	9,27 (1,18-72,8)	3,57 (0,39-32,7)	2,94 (0,28-30,5)
<b>Disglucemia</b>	3,38 (1,88-6,1)	3,1 (1,53-6,28)	2,83 (1,4-5,75)
<b>DM PREVIA</b>			
<b>Hiperglucemia</b>	1,1 (0,68-1,77)	1,1 (0,62-1,93)	1,18 (0,65-2,1)
<b>Hipoglucemia</b>	1,23 (0,28-5,45)	1,64 (0,34-7,96)	1,23 (0,24-6,41)
<b>Disglucemia</b>	1,1 (0,69-1,76)	1,14 (0,66-1,97)	1,2 (0,68-2,1)

MODELO 1: disglucemia + REMS

MODELO 2: modelo 1 + antecedentes de DM, sexo, sodio, potasio, FG, hemoglobina, trombopenia y leucocitosis.

MODELO 3: modelo 2 + puntuación de Charlson.

La interacción entre disglucemia y DM fue significativa ( $p=0,006$ ), por lo que se procedió a análisis estratificado por presencia de DM. En dicho análisis tanto la hiper como la disglucemia fueron factores predictores independientes de mortalidad en pacientes sin diagnóstico previo de DM pero no en aquellos con DM conocida.

- **Análisis discriminante:** se estudió si la información sobre la existencia de disglucemia mejoraba el poder de discriminación, evaluado mediante el IDI, en los 3 modelos considerados. En la muestra total y en los pacientes sin DM, pero no en los pacientes con DM conocida, la información aportada por la presencia de disglucemia en el momento de la admisión mejoró la capacidad de pronosticar la mortalidad hospitalaria en todos los modelos (tabla 4.4).

**Tabla 4.4.** Mejora de IDI tras adición de presencia de disglucemia a las variables incluidas en los distintos modelos.

	Mejora IDI	IC 95%	p
<b>TODOS</b>			
<b>Modelo 1</b>	0,00739	0,00251-0,01227	0,003
<b>Modelo 2</b>	0,00781	0,00254-0,01308	0,004
<b>Modelo 3</b>	0,00678	0,00172-0,01184	0,009
<b>NO DM PREVIA</b>			
<b>Modelo 1</b>	0,02152	0,01216-0,03088	<0,0001
<b>Modelo 2</b>	0,01404	0,00628-0,02180	<0,0001
<b>Modelo 3</b>	0,01080	0,00356-0,01804	0,004
<b>DM PREVIA</b>			
<b>Modelo 1</b>	0,00047	(-0,00208)-0,00302	0,718
<b>Modelo 2</b>	0,00083	(-0,00253)-0,00418	0,628
<b>Modelo 3</b>	0,00149	(-0,00296)-0,00594	0,509

MODELO 1: adición de disglucemia a REMS

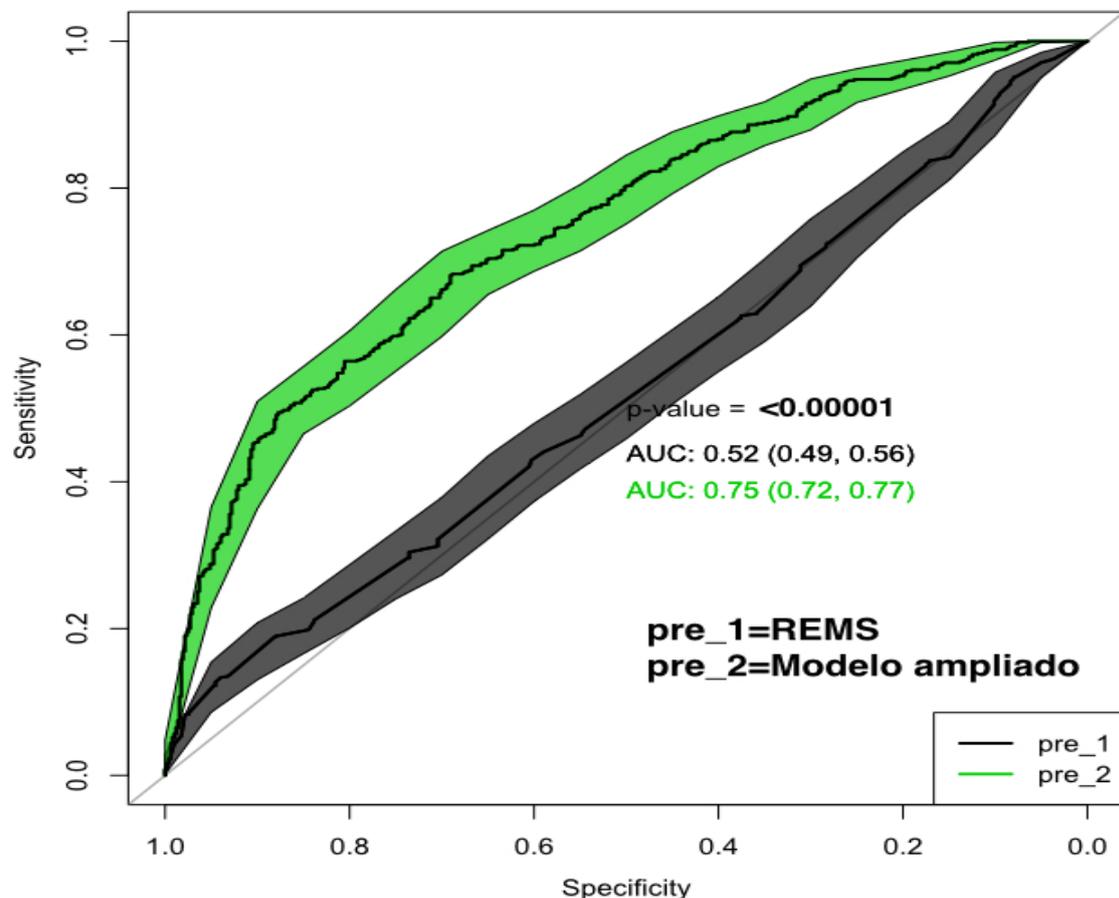
MODELO 2: adición de disglucemia a REMS, DM, sexo, sodio, potasio, FG, hemoglobina, trombopenia y leucocitosis.

MODELO 3: adición de disglucemia a REMS, DM, sexo, sodio, potasio, FG, hemoglobina, trombopenia, leucocitosis y puntuación de Charlson.

o **Selección del mejor modelo predictivo:** en la muestra total el mejor modelo seleccionado para predecir mortalidad intrahospitalaria fue el formado por REMS (OR<sub>1punto</sub>=1,09; IC 95% 1,033-1,15; p=0,001), Charlson

(OR<sub>1punto</sub>=1,42; IC 95% 1,31-1,55; p<0,001), hemoglobina (OR<sub>1gr/dl</sub>=0,89; IC 95% 0,84-0,95; p<0,001), trombopenia (OR=2,95; IC 95% 1,71-5,11; p<0,001), leucocitosis (OR=1,94; IC 95% 1,47-2,56; p<0,001), DM (OR=0,5; IC 95% 0,35-0,71; p<0,001) y presencia de disglucemia (OR=1,8; IC 95% 1,2-2,8; p=0,005). Hubo una mejora significativa en el área bajo la curva ROC entre el mejor modelo seleccionado y el compuesto exclusivamente por REMS (0,522 vs 0,7478; p<0,0001).

**Figura 4.1.** Comparación de la curva ROC para predecir mortalidad hospitalaria entre el modelo REMS y un modelo ampliado con REMS, Charlson, DM, disglucemia y alteraciones del hemograma.



#### **CONCLUSIONES ARTÍCULO 4**

En nuestro estudio hemos comprobado que la presencia de alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, en forma de hiperglucemia o de hipoglucemia (disglucemia), en el momento de la admisión en el SU, son marcadores de un incremento del riesgo de mortalidad hospitalaria. Su información pronóstica mejora la capacidad de discriminación de un modelo clínico validado (REMS) y de un modelo ampliado en el que además del REMS hay variables analíticas. No obstante existe una marcada modificación del efecto en dependencia del antecedente de DM, siendo la información pronóstica de la glucemia inicial clínicamente relevante y estadísticamente significativa sólo en los pacientes sin DM.

# **DISCUSIÓN**



## **1. FACTORES PREDICTORES DEL CONTROL GLUCÉMICO PROMEDIO Y DE SU VARIABILIDAD EN PACIENTES DIABÉTICOS INGRESADOS**

El primero de los artículos que componen esta tesis constata, mediante la revisión minuciosa de las historias de pacientes diabéticos ingresados, que el manejo de estos pacientes no se ajusta completamente a las recomendaciones actuales. Un 18% mantuvieron los ADO en el ingreso hospitalario y un 42,1 % fueron tratados sólo con PIR sin insulina programada, situación especialmente frecuente entre los que ambulatoriamente eran tratados con ADO. La glucemia media preprandial de los pacientes fue de aproximadamente 180 mg/dl, lo que se sitúa por encima del objetivo recomendado de 140 mg/dl. En la actualidad existe consenso en que el mejor tratamiento para el paciente con DM hospitalizado consiste en la retirada de los hipoglucemiantes no insulínicos (incluidos los ADO) y su sustitución por insulina. Idealmente, ésta debería administrarse de forma programada como insulina basal (situación de ayuno) o como insulina basal más insulina prandial (situación de ingesta conservada). No se recomienda, salvo en casos especiales, la utilización exclusiva de insulina en forma de PIR. No obstante, este hecho ha sido descrito ampliamente en la literatura y no es exclusivo de nuestro medio. En un estudio de 44 hospitales de EE.UU. [Wexler 2007] se observó que el 16% de los pacientes con DM tipo 1 y el 35% de los pacientes con DM tipo 2 sólo recibían insulina en forma de PIR. Existen muchos factores a los que se atribuye la falta de utilización de insulina programada. Entre ellos destaca la escasa

familiarización de los profesionales que atienden al paciente con el tratamiento insulínico, el miedo a la hipoglucemia, la inercia clínica no terapéutica o el considerar la hiperglucemia un epifenómeno cuyo tratamiento no es prioritario en el contexto de la enfermedad que motiva el ingreso [Maynard 2008]. Parece claro que el control metabólico de nuestros pacientes era mejorable pero este hecho conviene ponerlo en contexto teniendo en cuenta la elevada edad y comorbilidad de los pacientes. En un estudio reciente de 620 pacientes hospitalizados fuera de UCI las medidas de control glucémico (GM 182 mg/dl; DE 57,9 mg/dl; CV 31,9%) fueron prácticamente idénticas a las de nuestros pacientes, lo que confirma la dificultad inherente al manejo de la DM en el paciente ingresado [Méndez 2013].

En cualquier caso, identificamos una opción de mejora en el manejo de estos pacientes, coincidiendo con la opinión de otros autores [Pérez 2009] en que es importante vencer la inercia clínica de no administrar insulina programada desde el momento del ingreso del paciente, es decir, desde el SU. A pesar de la falta de demostración de que el tratamiento intensivo de la glucemia reduce la mortalidad en el paciente ingresado [Kansagara 2011], hay estudios epidemiológicos que demuestran que diversos parámetros de control glucémico pueden influir en el pronóstico del paciente. El más consistente es la GM: en el estudio de Kosiborod et al, los pacientes ingresados con infarto agudo de miocardio y DM preexistente tenían un riesgo de mortalidad intrahospitalaria incrementado (OR=4,1; IC 95% 1,8-9,3) cuando la GM era > 200 mg/dl [Kosiborod 2008]. Por ello y por la simplicidad de su cálculo es el

parámetro de control que podría llegar a ser la referencia para evaluar la calidad de la atención a los pacientes con DM en el hospital, facilitando las prácticas de benchmarking entre hospitales [Cook 2012]. No obstante recientemente se ha reconocido la importancia de la variabilidad glucémica intrahospitalaria, tanto en el desarrollo de eventos cardiovasculares a medio plazo (un año) [Su 2013] como en mortalidad a 90 días [Méndez 2013]. Por ello nosotros decidimos evaluar factores asociados con medidas no sólo de GM sino también de variabilidad.

Las variables que predecían la GM y la VG y que por tanto fueron seleccionadas en los 3 modelos fueron las relacionadas con el manejo previo ambulatorio (HbA1c como marcador de control glucémico a largo plazo y tipo de tratamiento como marcador del tiempo de evolución y, probablemente, de reserva insulínica de los pacientes), las relacionadas con el grado de descompensación en los primeros momentos del ingreso (glucemia plasmática inicial y glucemia en las primeras 24 horas de ingreso) y la necesidad de tratamiento con corticoides. Dichas variables deberían ser tenidas en cuenta en el diseño del algoritmo terapéutico recogido en los protocolos de manejo hospitalario. Es aceptado que la glucemia inicial, el tipo de diabetes y/o su tratamiento previo y la posibilidad de ingesta oral condicionarán el tratamiento insulínico inicial de los pacientes [Pérez 2009]. Mención aparte merece el tratamiento con corticoides, por su profundo impacto sobre el control glucémico, lo que requeriría protocolos específicos de actuación adaptados a esta situación [Draznin 2013, Saigí 2010]. El elevado poder predictor de la

glucemia media en las primeras 24 horas sobre la GM durante toda la hospitalización refuerza la importancia de una orientación adecuada del tratamiento desde el momento del ingreso hospitalario. También hay que tener en cuenta que la difusión de cualquier protocolo debe ir asociada a la programación de intervenciones educativas. En una encuesta realizada a cirujanos [Costantini 2008], el 69% reconocía la necesidad de mejorar su entrenamiento en el manejo de la hiperglucemia. El Institute for Safe Medication Practices [Cobaugh 2013] reconoce que la insulina es una medicación de riesgo dentro del hospital y para mejorar la seguridad de los pacientes, recomienda específicamente la implementación de protocolos que recojan las normas para su utilización, así como la realización de intervenciones educativas a todos los profesionales del hospital que utilizan insulina.

Como factores que apoyan la validez de nuestro trabajo podemos destacar la selección de una muestra amplia de pacientes representativa de los enfermos atendidos en una planta de M.I, la revisión cuidadosa de las historias clínicas con la recogida sistemática de todos los valores de glucemia capilar presentes durante el ingreso y la evaluación no sólo de los factores determinantes del promedio del control glucémico intrahospitalario, sino también de su variabilidad. Nuestro estudio también tiene limitaciones, como son la imposibilidad de obtener los datos de la historia clínica en el 10% de los pacientes, el no haber incluido pacientes con diabetes tipo 1 (probablemente motivado por excluir altas procedentes del Servicio de Endocrinología y sin

poder excluir error en la codificación de historias en el momento del alta hospitalaria) y el no haber incluido pacientes del área quirúrgica.

En conclusión, hemos identificado una oportunidad de mejora en la calidad asistencial para los pacientes ingresados con DM en los Servicios de M.I. en nuestro hospital. Se hace necesario vencer la inercia terapéutica mediante la aplicación de protocolos de actuación que incrementen la utilización de insulina programada para mejorar el control metabólico de los pacientes, comenzando en el momento del ingreso desde el SU. Los factores que deberían integrarse en el protocolo para decidir el tratamiento inicial y su modificación a lo largo del ingreso son el tratamiento ambulatorio previo, la HbA1c, la glucemia plasmática inicial, la glucemia promedio en las primeras 24 horas de ingreso, la posibilidad o no de ingesta oral y la utilización de corticoides.

## **2. EVALUACIÓN DE LA EFICACIA DEL PROTOCOLO EN EL INGRESO**

Identificados los factores predictores que deberían integrar el protocolo de manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado, procedimos a su diseño e implantación con el objetivo de mejorar algunos parámetros de control glucémico.

Para conseguir dicho objetivo, nos atuvimos a las recomendaciones de la Glycemic Control Task Force [Maynard 2008], que pueden resumirse en las siguientes: formación de un grupo de trabajo, identificación de las mejores

prácticas asistenciales, realización de un protocolo de actuación en formato resumido, planificación de intervenciones educativas para facilitar su difusión y monitorización de su seguimiento y eficacia.

Posteriormente procedimos a evaluar su impacto. Durante el primer ciclo de evaluación hemos comprobado que han mejorado los indicadores de proceso y algunos indicadores de resultados intermedios. Concretamente se ha incrementado la utilización de insulina programada y han descendido tanto la glucemia en las primeras 24 horas de ingreso como la glucemia media durante el ingreso, aunque en este último caso sólo en el subgrupo de pacientes que ingresan en situación de ayuno.

Ya hemos comentado la importancia de la GM que por el impacto que tiene sobre el control glucémico y el pronóstico del paciente y por la simplicidad de su cálculo, la convierten en la referencia para evaluar la calidad de la atención a los pacientes con DM en el hospital. También hemos comentado la importancia de la VG sobre la que más adelante hablaremos de modo más extenso y hemos enfatizado en la importancia de la insulina como pilar terapéutico y en la necesidad de administrarla de forma programada y no en forma de PIR aislada. En nuestro protocolo de actuación tuvimos en cuenta una serie de premisas. En primer lugar, atendiendo a criterios de eficacia, consideramos que era de elección el tratamiento basal bolo, como ha quedado demostrado en los ensayos RABBIT 2 de pacientes en unidades médicas [Umpierrez 2007] y quirúrgicas [Umpierrez 2011]; en estos ensayos se utilizó una dosis total de insulina (DTI) inicial de 0,3-0,5 U/Kg y día en dependencia de

la glucemia inicial y de las características del paciente y se demostró que, frente a una PIR, el tratamiento basal bolo conseguía reducciones de GM de 27 mg/dl [Umpierrez 2007] aunque podía incrementar el número de hipoglucemias [Umpierrez 2011]. En segundo lugar, atendiendo a criterios de seguridad, consideramos que había grupos de pacientes en los que la mejor relación riesgo-beneficio podía desplazarse hacia inicio con DTI más bajas (0,25 U/Kg) [Baldwin 2012] y a la utilización exclusiva de insulina basal, añadiendo insulina prandial en el caso de que la evolución de los perfiles glucémicos así lo aconsejase [Umpierrez 2013].

En nuestro trabajo demostramos que, mediante la elaboración de un protocolo simplificado de actuación y diversas intervenciones educativas, se consigue un inicio más precoz en la prescripción de insulina programada durante la estancia hospitalaria. De hecho la mediana del tiempo hasta el inicio de insulina programada se redujo de 4 días a 1 día en el periodo posterior a la introducción del protocolo. A pesar de ello detectamos que había todavía un 23,6% de pacientes que no recibían insulina programada a pesar de presentar cifras de glucemia fuera de objetivos, por lo que todavía queda margen de mejora. La eficacia de una intervención se considera clínicamente significativa si logra reducir la glucemia en más de 18 mg/dl [Umpierrez 2013]. En nuestro trabajo conseguimos demostrar una reducción clínicamente importante y estadísticamente significativa (25 mg/dl) de las glucemias en las primeras 24 horas de ingreso en los pacientes del grupo POS, así como una reducción, en el límite de la significación estadística, de la variabilidad glucémica durante el

ingreso; no obstante sólo se consiguió reducir la GM (30 mg/dl) en el subgrupo de pacientes en ayuno. En un estudio con un diseño similar al nuestro, pero con menor número de pacientes, los autores demuestran reducciones en las glucemias del primer y último día de ingreso, pero no comunican los resultados sobre la GM durante todo el ingreso [Ena 2008].

Los resultados de este primer ciclo de evaluación nos hacen reflexionar sobre la necesidad de realizar nuevas intervenciones educativas, en este caso sobre los facultativos de M.I, ya que podría fallar la intensificación del tratamiento en aquellos pacientes con glucemias fuera de objetivos. Dicha intensificación ha demostrado conseguir mejoras significativas del control glucémico [Carral 2012]. La GM obtenida durante nuestro trabajo en el grupo POS (183 mg/dl) es superior a la obtenida en ensayos clínicos [Baldwin 2012 y Umpierrez 2013], en los que el tratamiento basal bolo ha conseguido en el grupo de intervención GM entre 155 y 175 mg/dl. En este sentido hay que tener en cuenta las diferencias entre un ensayo clínico y la práctica habitual, así como la elevada edad y comorbilidad de los pacientes incluidos en nuestro trabajo, representativa del perfil de pacientes ingresados en un servicio de M.I. Además, queremos recordar la fragilidad de estos pacientes que hace necesario priorizar la seguridad en cualquier protocolo de actuación. Es importante reseñar que nuestra intervención no incrementó el número de hipoglucemias, las cuales se han demostrado asociadas a un aumento de la mortalidad en los pacientes hospitalizados como ya hemos explicado [Garg 2013].

Como factores que apoyan la validez de nuestro trabajo podemos destacar la selección de una muestra amplia de pacientes, representativa de los enfermos atendidos en una planta de M.I, en 2 períodos de tiempo separados por la elaboración y posterior difusión de un protocolo de atención al paciente con hiperglucemia. También la revisión cuidadosa de las historias clínicas, con la recogida sistemática de todos los valores de glucemia capilar presentes durante el ingreso, y la evaluación no sólo de los factores determinantes del promedio del control glucémico intrahospitalario, sino también de su variabilidad. Nuestro estudio también tiene limitaciones. La principal es la utilización de un diseño observacional para evaluar la eficacia del protocolo implantado. No obstante no pretendimos realizar un ensayo clínico, sino determinar el impacto en la práctica habitual de una intervención para mejorar la calidad de la atención al paciente con DM en el hospital. Para evitar en lo posible cualquier sesgo de confusión realizamos ajuste multivariante para otros factores que, además de la utilización del protocolo, podrían influir en las medidas de control glucémico. Otras limitaciones son la imposibilidad de obtener los datos de las medidas de glucemia en un 7,6% de los pacientes y el no haber incluido pacientes con diabetes tipo 1 (probablemente motivado por excluir altas procedentes del Servicio de Endocrinología y sin poder descartar error en la codificación de historias en el momento del alta hospitalaria) ni pacientes del área quirúrgica.

En conclusión, hemos identificado la mejora de algunos indicadores relacionados con la calidad en la asistencia a los pacientes ingresados con DM

en los servicios de M.I. en nuestro hospital tras la difusión de un protocolo sencillo de manejo. No obstante, a pesar de la mayor rapidez en la instauración de insulina programada y del descenso de glucemia en las primeras 24 horas, no hemos conseguido demostrar un descenso de la glucemia media salvo en el subgrupo de pacientes que ingresaron en situación de ayuno. Consideramos necesario insistir en la intensificación terapéutica durante todo el ingreso en los pacientes que no logran los objetivos glucémicos recomendados.

### **3. IMPORTANCIA DE LA VARIABILIDAD GLUCÉMICA SOBRE LA MORTALIDAD HOSPITALARIA**

Mediante una revisión de las historias clínicas de los pacientes dados de alta en nuestro hospital con un diagnóstico relacionado con la presencia de DM, hemos comprobado que la consideración de diversas medidas de control glucémico puede mejorar la capacidad para predecir mortalidad intrahospitalaria.

Las personas con DM tienen más probabilidades de ser ingresadas en el hospital, mayor duración de la estancia hospitalaria y mayor mortalidad intrahospitalaria que las personas sin DM [Bruno 2008]. Debido a ello se han intentado descubrir factores predictivos de mal pronóstico hospitalario en el paciente con DM. En un estudio reciente se encontró que la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con DM fue de un 5,1% y se consiguió

construir un modelo predictivo de mortalidad con variables clínicas y analíticas recogidas en las primeras 72 h de admisión; no obstante, una limitación del estudio fue no disponer de las medidas de control glucémico [Nirantharakumar 2013]. La hiperglucemia en el momento de la admisión en el hospital se ha revelado como un marcador de mal pronóstico hospitalario [Bruno 2008 y Mc Alister 2010], especialmente en los pacientes sin un diagnóstico previo de DM [Umpierrez 2002]. En nuestro estudio, la glucemia en el momento de la admisión fue un factor pronóstico independiente de mortalidad, aunque no hubo diferencias significativas de mortalidad entre pacientes con DM previamente conocida o no. En el análisis multivariante hubo relación inversa entre HbA1c y mortalidad, lo que indicaría que es el control metabólico a corto plazo el que está asociado a un mal pronóstico hospitalario. De hecho, en un estudio reciente en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación de segmento ST, la glucemia inicial predijo la mortalidad a los 30 días, mientras que la HbA1c inicial predijo la mortalidad a largo plazo [Timmer 2011].

Además de las medidas en el momento de la admisión, también el control glucémico durante la hospitalización puede ser importante. En pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio [Kosiborod 2008] y en pacientes no críticos sometidos a tratamiento con nutrición parenteral [Oliveira 2013] se ha descrito un incremento de mortalidad asociado con la elevación de las cifras de GM intrahospitalarias. Aunque en estos estudios [Kosiborod 2008 y Oliveira 2013] no se evaluaron medidas de VG, recientes datos apoyan su importancia pronóstica [Su 2013 y Méndez 2013]. En el estudio de Méndez et al se

incluyeron 620 pacientes (935 ingresos) y se obtuvo para cada ingreso la GM (182 mg/dl), la VG (57,9 mg/dl) y el CV (31,9%), constatándose que la VG era un factor predictivo de mortalidad en los primeros 90 días, independiente de la GM y de la presencia de hipoglucemias. En nuestro estudio, las medidas de glucemia fueron total-mente superponibles a las del trabajo anterior, y también encontramos que la medida de control glucémico más asociada al riesgo de mortalidad fue la VG, en el límite de la significación en el análisis univariante, pero significativa en el multivariante.

A pesar de la asociación epidemiológica, los estudios de intervención destinados a demostrar la eficacia del control glucémico intensivo en pacientes hospitalizados fuera de la UCI son escasos. Un metaanálisis reciente [Murad 2012] demostraba que el tratamiento intensivo hospitalario de la hiperglucemia fuera de la UCI lograba reducir las infecciones (RR = 0,41; IC del 95%, 0,21-0,77) pero no la mortalidad, con un incremento en el límite de la significación estadística en el riesgo de hipoglucemias (RR = 1,58; IC del 95%, 0,97-2,57). En nuestro trabajo, la aparición de hipoglucemias fue más frecuente en los pacientes que fallecieron, aunque la diferencia no fue significativa, probablemente debido al limitado número de sujetos. Utilizando la evidencia disponible sobre riesgos y beneficios del control metabólico en el paciente ingresado fuera de la UCI, las sociedades científicas [Umpierrez 2012] recomiendan como hemos comentado anteriormente conseguir cifras de glucemia preprandiales <140 mg/dl y aleatorias < 180 mg/dl. Aunque no hay recomendaciones específicas para evaluar y reducir la VG, hay consenso en la

necesidad de la realización de ensayos de intervención que demuestren su papel etiológico [Ceriello 20013 y Siegelaar 2010]. En nuestro estudio, la utilización de insulina programada se asoció a una reducción en el riesgo de mortalidad, apoyando la necesidad de evitar el tratamiento aislado con pautas de insulina rápida [Umpierrez 2012] y la necesidad de implementar protocolos específicos de manejo intrahospitalario.

Como limitaciones de este trabajo deberíamos considerar su naturaleza observacional y retrospectiva, que reduce la posibilidad de establecer inferencias causales, y el limitado número de pacientes. Como ventajas estarían la recogida de todas las medidas de glucemia intrahospitalaria, lo que permitió la evaluación cuidadosa de su importancia pronóstica, y la posibilidad de ajuste en el análisis multivariante para reconocidos factores predictores de mortalidad, como el índice de Charlson.

En conclusión, en una muestra de pacientes hospitalizados en una planta de M.I. hemos constatado que la evaluación de diversas medidas de control glucémico añade información pronóstica al riesgo de mortalidad. El aumento de la glucemia inicial y de la VG intrahospitalaria incrementaron el riesgo de mortalidad, mientras que la utilización de insulina programada se asoció a una reducción de la mortalidad intrahospitalaria.

#### **4. ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA AL INGRESO Y MORTALIDAD HOSPITALARIA.**

En nuestro estudio hemos comprobado que la presencia de alteraciones del metabolismo hidrogenado, en forma de hiperglucemia o de hipoglucemia (disglucemia), en el momento de la admisión en el SU, son marcadores de un incremento del riesgo de mortalidad hospitalaria. Su información pronóstica mejora la capacidad de discriminación de un modelo clínico validado (REMS) y de un modelo ampliado en el que además del REMS hay variables analíticas. No obstante existe una marcada modificación del efecto en dependencia del antecedente de DM, siendo la información pronóstica de la glucemia inicial clínicamente relevante y estadísticamente significativa sólo en los pacientes sin DM. Finalmente demostramos que, respecto a la determinación exclusiva del REMS, un modelo ampliado con nuevas variables clínicas y analíticas (REMS, Charlson, DM, disglucemia y hemograma) mejoraba la capacidad pronóstica de mortalidad hospitalaria. Debido a su demostrada validez, en nuestro trabajo utilizamos el REMS como una variable resumen de la situación clínica del paciente a su llegada al SU.

Nuestra hipótesis fue que la adición de variables analíticas a las variables clínicas, entre ellas la glucemia, podría mejorar la discriminación de los modelos, como se ha comprobado en la clasificación APACHE IV respecto a APACHE II [Sánchez 2015].

La glucemia en el momento de la admisión es una variable que puede registrarse de manera rápida y sencilla en la práctica totalidad de los pacientes.

Como hemos comentado, la hiperglucemia y la hipoglucemia son indicadores de mal pronóstico y se asocian con incremento de la mortalidad aunque se discute si son factores patogénicos en la inducción de mortalidad o más bien marcadores de enfermedad grave. En nuestro estudio, los sujetos con hiperglucemia se caracterizaron por tener datos de mayor gravedad de la enfermedad y el efecto de la hiperglucemia sólo fue significativo en pacientes sin DM conocida lo que apoyaría en este caso su papel fundamental como marcador del grado de estrés. En cuanto a la hipoglucemia, los pacientes de nuestro estudio al igual que en estudios previos [Garg 2013], tenían peor puntuación de Charlson y un riesgo más elevado de mortalidad. La atenuación del efecto en el análisis multivariante y el efecto más marcado en pacientes sin DM previa reforzaría el papel de la hipoglucemia como marcador del estado global de salud.

Dado que tanto la hiper como la hipoglucemia se han revelado como marcadores de mortalidad hospitalaria en estudios caso-control previos [Bruno 2008] y en nuestro propio estudio, también evaluamos el efecto combinado de la presencia de cualquiera de ellas englobado bajo la denominación de disglucemia. La disglucemia formó parte del mejor modelo predictivo compuesto por variables clínicas y analíticas e incrementó la capacidad de discriminación del riesgo de mortalidad de modo significativo.

Las fortalezas de nuestro trabajo son el haber incluido una amplia muestra de pacientes con fallecimiento intrahospitalario, el haber realizado un emparejamiento por edad por el evidente efecto de ésta sobre la mortalidad que podría haber actuado como factor de confusión, y el haber incluido datos analíticos en los modelos predictivos.

Como debilidades destacar la naturaleza observacional y retrospectiva del estudio, lo que limita la posibilidad de extraer inferencias causales, el limitado número de pacientes con hipoglucemia en el momento de la admisión, lo que dificultó obtener resultados estadísticamente significativos y el carecer de datos sobre variables que pudiesen haber atenuado el efecto predictivo de la hiperglucemia, como la PCR. Por último, no disponíamos de datos sobre el peso de los pacientes para evaluar la influencia del índice de masa corporal.

En conclusión, la adición de la puntuación de Charlson y de variables analíticas a las variables clínicas que componen el modelo REMS mejora su capacidad predictiva de mortalidad hospitalaria. Entre las nuevas variables destacamos, por su importancia y facilidad de determinación, las alteraciones de la glucemia en el momento de la admisión, cuya inclusión en las escalas predictivas de mortalidad existentes puede mejorar su capacidad de discriminación, especialmente en los pacientes sin DM previa.

# **CONCLUSIONES**



1. La administración de insulina en forma de pauta rápida subcutánea según la glucemia capilar sigue siendo muy frecuente en los pacientes durante la hospitalización siendo menos frecuente su uso de forma programada en el tratamiento.
2. El grado de control metabólico de nuestros pacientes hospitalizados no se ajusta a las recomendaciones actuales.
3. Los factores que predicen el control glucémico y su variabilidad durante el ingreso y que por tanto deberían integrarse dentro de los protocolos de tratamiento de la hiperglucemia en estos pacientes son el tratamiento previo, la HbA1c, la glucemia plasmática inicial, la glucemia promedio en las primeras 24 horas de estancia hospitalaria, la posibilidad o no de ingesta oral y la utilización de corticoides.
4. La elaboración, difusión e implementación en el SU de un protocolo específico de atención a la hiperglucemia de los pacientes hospitalizados permite iniciar más precozmente en ellos la insulina programada y disminuir la glucemia media en las primeras 24 horas así como la variabilidad glucémica durante el ingreso. Además, contribuye a disminuir la glucemia media del ingreso en aquellos pacientes que ingresan en situación de ayuno.

5. La utilización de insulina de forma programada disminuye la mortalidad hospitalaria
6. El incremento de la glucemia basal y la variabilidad glucémica intrahospitalaria incrementan el riesgo de mortalidad
7. La hiperglucemia y la hipoglucemia en el momento de la admisión al servicio de urgencias, son marcadores de incremento de riesgo de mortalidad hospitalaria y su incorporación a los modelos predictores de mortalidad existentes permite incrementar su capacidad pronóstica.

# **BIBLIOGRAFÍA**



- American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2013; 36(Suppl 1):S67-S74
- American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1033-46.
- Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835–42.
- Baldwin D, Zander J, Munoz C, Raghu P, De Lange-Hudec S, Lee H et al. A randomized trial of two weight-based doses of insulin glargine and glulisine in hospitalized subjects with type 2 diabetes and renal insufficiency. *Diabetes Care* 2012; 35: 1970-4.
- Bruno A, Gregori D, Caropreso A, Lazzarato F, Petrinco M, Pagano E. Normal glucose values are associated with a lower risk of mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care* 2008; 31: 2209-10.
- Bulut M, Cebicci H, Sigirli D, Sak A, Durmus O, Top AA et al. The comparison of modified early warning score with rapid emergency medicine score: a prospective multicentre observational cohort study on medical and surgical patients presenting to emergency department. *Emerg Med J* 2014; 31: 476-81.

- Cabrerizo-García JL, Gimeno-Orna JA, Zalba-Etayo B, Pérez-Calvo JL. Hyperglycaemia as bad prognostic factor in acute coronary syndrome. *Rev Clin Esp.* 2011; 211: 275-82.
- 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.
- Carral F, Oliveira G, Aguilar M, Ortego J, Gavilán I, García A, et al. Hospital discharge records under-report the prevalence of diabetes in inpatients. *Diabetes Res Clin Pract.* 2003; 59: 145-51.
- Carral-San Laureano F, Cayón-Blanco M, Baena-Nieto G, Torres-Barea I, Lopez-Tinoco C, Aguilar-Diosdado M. Effectiveness and safety of a blood glucose control protocol in hospital. *Av Diabetol* 2012; 28: 136-43.
- Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care* 2013; 36 (Suppl 2): S272-S275.
- Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
- Cobaugh DJ, Maynard G, Cooper L, Kienle PC, Vigersky R, Childers D et al. Enhancing insulin-use safety in hospitals: practical recommendations from an ASHP Foundation expert consensus panel. *Am J Health-Syst Pharm* 2013; 70: 1404-13.

- Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glyceimic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med* 2009; 4: E7-E14.
- Cook CB, Wellik KE, Kongable GL, Shu J. Assessing inpatient glyceimic control: What are the next steps?. *J Diabetes Sci Technol* 2012; 421-7.
- Costantini TW, Acosta JA, Hoyt DB, Ramamoorthy S. Surgical resident and attending physician attitudes toward glucose control in the surgical patient. *The American Surgeon* 2008; 74: 993-6.
- Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, López-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Costes directos de la diabetes mellitus y de sus complicaciones en España (Estudio SECCAID: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Av Diabetol.* 2013;29(6):182-89.
- Champion HR, Sacco WJ, Copes WS, Gann DS, Gennarelli TA, Flanagan ME. A revision of the trauma score. *J Trauma* 1989; 29: 623–9.
- Desouza CV, Bolli GB, Fonseca V. Hypoglycemia, diabetes and cardiovascular events. *Diabetes Care* 2010; 33: 1389-94.
- Draznin B, Gilden J, Golden SH, Inzucchi S. Pathways to quality inpatient management of hyperglycemia and diabetes: a call to action. *Diabetes Care* 2013; 1807-14.
- Ena J, Casañ R, Lozano T, Leach A, Algado JT, Navarro-Diaz FJ. Impact of an educational program to improve glyceimic control in patients

- hospitalized in Internal Medicine departments. *Av Diabetol* 2008; 24: 489-97.
- Fine MJ, Auble TE, Yealy DM, Hanusa BH, Weissfeld LA, Singer DE et al. A prediction rule to identify low-risk patients with community-acquired pneumonia *N Engl J Med* 1997; 336: 243-50.
  - Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care* 2013; 36: 1107-10.
  - Geiss LS, Wang J, Cheng YL, Thompson TJ, Barker L, Li Y et al. Prevalence and incidence trends for diagnosed diabetes among adults aged 20 to 79 years, United States, 1980-2012. *JAMA* 2014; 312: 1218-26.
  - Ghanem-Zoubi NO, Vardi M, Laor A, et al. Assessment of disease-severity scoring systems for patients with sepsis in general internal medicine departments. *Critical Care* 2011;15:1–7
  - Goodacre S, Turner J, Nicholl J. Prediction of mortality among emergency medical admissions. *Emerg Med J.* 2006 May;23(5):372-5
  - Hirakawa Y, Arima H, Zoungas A, Ninomiya T, Cooper M, Hamet P et al. Impact of visit to visit glycemic variability on the risk of macrovascular and microvascular events and all cause mortality in type 2 diabetes: the ADVANCE Trial. *Diabetes Care* 2014; 37: 2359-65.

- Imhoff BF1, Thompson NJ, Hastings MA, Nazir N, Moncure M, Cannon CM. Rapid Emergency Medicine Score (REMS) in the trauma population: a retrospective study. *BMJ Open*. 2014 May 2;4(5)
- International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas*, 6th edition. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2014. <http://www.idf.org/diabetesatlas>.
- Inzucchi SE, Rosenstock J. Counterpoint: inpatient glucose management. *Diabetes Care* 2005; 28: 976-9.
- Inzucchi SE. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med* 2006; 335: 1903-11.
- Kansagara D, Fu R, Freeman M, Wolf F, Helfand M. Intensive insulin therapy in hospitalized patients: a systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154: 268-82.
- Kellett J. Internal Medicine: back to the future of health care delivery. *Eur J Intern Med*. 2002 Feb;13(1):4-8.
- Kellett J, Deane B. The Simple Clinical Score predicts mortality for 30 days after admission to an acute medical unit. *Q J Med* 2006; 99:771–81
- Kellett J1, Rasool S, McLoughlin B. Prediction of mortality 1 year after hospital admission. *QJM*. 2012 Sep;105(9):847-53
- Kellet J, Vanderschueren S. What is internal medicine? *Eur J Intern Med*. 2007 Nov;18(7):509.

- Knaus W, Zimmerman J, Wagner D. APACHE acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classifications system. Crit Care Med 1981; 9: 591-7.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. Crit Care Med 1985; 13: 818–29.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. JAMA 2009; 301:1556-64.
- Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Circulation 2008; 117: 1018-27.
- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. Mayo Clin Proc. 2003; 78:1471-8.
- Lahoz-Rallo B, Blanco-Gonzalez M, Casas-Ciria I, Marín-Andrade JA, Mendez-Segovia JC, Moratalla-Rodriguez G, et al. Cardiovascular disease risk in subjects with type 2 diabetes mellitus in a population in southern Spain. Diabetes Res Clin Pract. 2007 Jun;76(3):436-44.

- Lemeshow S, Teres D, Klar J, Avrunin JS, Gehlbach SH, Rapoport J. Mortality Probability Models (MPMII) based on an international cohort of intensive care unit patients. JAMA 1993; 270: 2478–86.
- Maynard G, Wesorick DH, O'Malley C, Inzucchi S. Subcutaneous insulin order sets and protocols: effective design and implementation strategies. J Hosp Med 2008; 3(Suppl 5): s29-s41.
- Mc Alister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. Diabetes Care 2005; 28: 810-15.
- Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. Diabetes Care 2013; 36: 4091-7.
- Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. <https://www.pestadistico.msc.es/PEMSC25>. Consultado el 14 de septiembre de 2015.
- Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. J Clin Endocrinol Metab 2012; 97: 49-58.

- Nguyen HB, Rivers EP, Havstad S et al. Critical care in the emergency department: a physiologic assessment and outcome evaluation. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 1354–61.
- Nirantharakumar K, Hemming K, Narendran P, Marshall T, Coleman JJ. A prediction model for adverse outcome in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 3566-72.
- Olsson T, Lind L. Comparison of the rapid emergency medicine score and APACHE II in non-surgical emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2003;10:1040–8.
- Olsson T, Terent A, Lind L. Rapid Emergency Medicine Score: a new prognostic tool for in-hospital mortality in nonsurgical emergency department patients. *J Intern Med* 2004; 255: 579-87.
- Olsson T, Terent A, Lind L. Rapid Emergency Medicine Score can predict long-term mortality in non-surgical emergency department patients. *Acad Emerg Med* 2004;11:1008-13
- Olveira G, Tapia MJ, Ocon J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A et al. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care* 2013; 36: 1061-6.
- Pérez-Pérez A, Conthe-Gutiérrez P, Aguilar-Diosdado M, Bertomeu-Martínez V, Galdos-Anuncibay P, García de Casasola G et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 465-75.

- Raveh D, Gratch L, Yinnon AM, Sonnenblick M. Demographic and clinical characteristics of patients admitted to medical departments. *J Eval Clin Pract.* 2005 Feb;11(1):33-44.
- Rhee KJ, Fisher CJ Jr, Willitis NH. The Rapid Acute Physiology Score. *Am J Emerg Med* 1987; 5: 278–82.
- Rodrigo G, Rodrigo C. A new index for early prediction of hospitalization in patients with acute asthma. *Am J Emerg Med* 1997; 5: 8-13.
- Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Pérez-Calvo JI. Predictors of mean blood glucose control and its variability in diabetic hospitalized patients. *Endocrinol Nutr.* 2015 Jun-Jul;62(6):257-63.
- Saigí E, Perez A. Management of glucocorticoid induced hyperglycemia. *Rev Clin Esp* 2010; 210: 397-403.
- Sánchez-Casado M, Hostigüela-Martin VA, Raigal-Caño A, Labajo L, Gómez-Tello V, Alonso-Gómez G et al. Predictive scoring systems in multiorgan failure: a cohort study. *Med Intensiva* 2015; doi: 10.1016/j.medin.2015.03.005. [Epub ahead of print].
- Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, Smith E, Burdick E, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. *Crit Care Med* 2003; 31: 670–5.
- Siegelaar S, Holleman F, Hoekstra JBL, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocrine Reviews* 2010; 31: 171-82.

- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetología*.2012; 55: 88-93.
- Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H, et al. Impact of admission glycemic variability, glucose and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 2013; 36: 1026-32.
- Subbe CP, Gauntlett W, Kellett J. Collaborative audit of risk evaluation in Medical Emergency Treatment (CARE-MET 1) an international pilot. *Eur J Int Med* 2010; 21:222–5.
- Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *Q J Med* 2001;94:521–6.
- Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MWN, van der Horst ICC, Ottervanger JP, Slingerland RJ et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011; 124: 704-11.
- Turchin A, Matheny ME, Shubina M, Scanlon JV, Greenwood B, Pendergrass ML. Hypoglycemia and clinical outcomes in patients with diabetes hospitalized in the general ward. *Diabetes Care* 2009; 32: 1153-7.

- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 16-38.
- 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.
- Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2013; 36: 2169-74.
- Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 Surgery). *Diabetes Care* 2011; 34: 256-61.
- Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M 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.
- Vila L, Viguera J, Alemán R. Diabetic retinopathy and blindness in Spain: epidemiology and prevention. *Endocrinol Nutr.* 2008 Dec;55(10):459-75.

- Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of hyper and hypoglycemia among inpatients with diabetes:a national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care* 2007; 30:367-9.
- Zapatero Gaviria A, Barba Martín R, Canora Lebrato J, Losa García JE, Plaza Canteli S, Marco Martínez J. Grupo de Gestión Clínica de la Sociedad Española de Medicina Interna. Mortality in internal medicine departments. *Med Clin (Barc)*. 2010 Jan 23;134(1):6-12.

# APÉNDICES



## 9.1 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO

El doctorando Daniel Sáenz es el primer autor en los cuatro trabajos originales incluidos en esta Tesis Doctoral. Su participación en la elaboración de todos ellos fue directa e incluyó la concepción de la idea global que vertebra este trabajo, el planteamiento de sus objetivos, el diseño de la metodología empleada, la recolección de los datos, la interpretación de los resultados, la elaboración de la discusión y la emisión de las conclusiones. Así mismo, ha sido el responsable de la redacción del manuscrito que constituye esta Tesis y ha sido partícipe del análisis estadístico de los datos.

## 9.2 ÁREA TEMÁTICA E INDEXACIÓN DE LAS REVISTAS

**Endocrinología y Nutrición:** Endocrinología y Nutrición es la revista órgano de expresión de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y de la Sociedad Española de Diabetes (SED). La publicación recoge el apasionante progreso registrado en el conocimiento de la fisiopatología endocrina tanto en el ámbito clínico como experimental, y es un fiel exponente de los avances de esta especialidad en nuestro país. Además de las secciones Originales y Notas clínicas, en las que se publican trabajos de gran calidad elaborados por diversos centros endocrinológicos clínicos y experimentales, la revista publica artículos de Revisión y Editoriales escritos por reconocidos especialistas de la endocrinología española con el fin de actualizar

conocimientos y dar a conocer los avances más relevantes en la actualidad. Su área temática es Bioquímica, genética, biología molecular y Medicina, más concretamente la Endocrinología, Diabetes y Metabolismo.

Esta revista se encuentra indexada en Medline, Excerpta Medica/ EMBASE, IBECs, IME, SCOPUS. Su índice de impacto SJR es 1,11(Q3). ISSN: 15750922, 15792021.

**Anales del Sistema Sanitario de Navarra:** La revista Anales del Sistema Sanitario de Navarra es una revista de contenido médico sanitario de carácter generalista. En ella tienen cabida artículos referidos a temas de salud/enfermedad en general, salud pública, administración y gestión sanitaria y Atención Primaria de salud. Se encuentra incluida en los principales índices como JCR, Science Citation Index Expanded, Medline, Excerpta medica/embase, Índice médico español (IME), IBECs, Scielo, siendo su factor de impacto en el año 2014 de 0,436 (Q3). ISSN: 11376627.

**Revista Clínica Española:** Revista Clínica Española (RCE) es el órgano oficial de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). RCE tiene como objetivos prioritarios la formación, la información y la reflexión. Para conseguir estos objetivos la dirección de RCE mantiene un contacto permanente con la Dirección de la SEMI y sus Grupos de Trabajo. Revista Clínica Española está

incluida en: Current Contents, Clinical Medicine, JCR, SCI-Expanded, Index Medicus, Medline, Excerpta Medica, EMBASE, IBECs, IME, SCOPUS.

Su factor de impacto en el año 2014 ha sido de 1,063 (Q3). ISSN: 15781860, 00142565.

**International Journal of Critical Care and Emergency Medicine:** Se trata de una revista internacional con sede editorial en Estados Unidos, cuyo nacimiento es reciente por lo que todavía no cuenta con factor de impacto. El primer número se ha publicado en julio de 2015 y en ella se publican artículos originales y de revisión sobre temas relacionados con la medicina de urgencias y cuidados críticos previo riguroso proceso de revisión por pares.