

José Sabán Ruiz
(Editor)

**FISIOPATOLOGÍA Y MANEJO
DE LA HIPERGLUCEMIA
INTRAHOSPITALARIA**



Madrid - Buenos Aires - México, D.F. - Bogotá

DIRECTOR

José Sabán Ruiz

Profesor Asociado Universidad Alcalá de Henares. Jefe de la Unidad de Diabetes y Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

AUTORES

Rosa María Fabregate Fuente

Enfermera Educadora en Diabetes, Hipertensión arterial y Riesgo Cardiovascular. Unidad de Diabetes y Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Martín Fabregate Fuente

Bioingeniero Cardiovascular. Unidad de Diabetes y Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Angélica Fernández Santos

Facultativo Especialista de Área. Facultativo Especialista de Área. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Guadalajara.

Asunción Guerri Gutiérrez

Médico Adjunto Servicio de Medicina Interna. Hospital Nuestra Señora de América. Madrid.

María Mialdea García de Enterría

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Medicina Interna. Hospital del Norte. Madrid.

Miguel Muro Fernández

Especialista en Medicina Interna. Ex-Residente Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

Olivia Sánchez Sánchez

Facultativo Especialista de Área Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Susana Tello Blázquez

Facultativo Especialista de Área Unidad de Diabetes y Patología Endotelial. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

Ángela Trueba Vicente

Facultativo Especialista de Área. Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.

ÍNDICE

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS.....	XI
PRESENTACIÓN	XV
PRÓLOGO.....	XXI
1. Abordaje global de la hiperglucemia intrahospitalaria como problema sanitario de gran impacto sobre la morbimortalidad y los costes.	1
<i>J. Sabán Ruiz, O. Sánchez.</i>	
2. Motivo de ingreso, peculiaridades clínicas y factores causales	15
<i>O. Sánchez, R. Fabregate, S. Tello, M. Muro, J. Sabán Ruiz.</i>	
3. Fisiopatología del metabolismo hidrocarbonado en el paciente ingresado	19
<i>O. Sánchez, J. Sabán Ruiz, A. Trueba, M. Muro.</i>	
4. Evaluación diagnóstica	45
<i>M Muro, O. Sánchez, J. Sabán Ruiz, A. Trueba.</i>	
5. Justificación del tratamiento y objetivos de control.....	61
<i>J. Sabán Ruiz, M. Fabregate, O. Sánchez.</i>	

6.	Limitaciones de las medidas generales y del tratamiento antidiabético oral en el paciente ingresado. Justificación del tratamiento con insulina	71
	<i>R. Fabregate, O. Sánchez, S. Tello, A. Guerri, A. Fernández, J. Sabán Ruiz.</i>	
7.	El lugar de los análogos de insulina en el tratamiento de la diabetes	91
	<i>O. Sánchez, J. Sabán Ruiz, R. Fabregate, A. Guerri.</i>	
8.	Manejo de la hiperglucemia en una sala de medicina. Ventajas de los análogos de insulina	139
	<i>J. Sabán Ruiz, O. Sánchez, S. Tello, A. Guerri.</i>	
9.	Manejo del enfermo crítico y del enfermo quirúrgico	155
	<i>M. Mialdea, M. Fabregate, A. Trueba, O. Sánchez, A. Fernández, J. Sabán Ruiz.</i>	
10.	Estrategia terapéutica al alta. Importancia de la confirmación diagnóstica y del control global	181
	<i>O. Sánchez, M. Fabregate, J. Sabán Ruiz.</i>	
	Índice analítico	211

ACRÓNIMOS Y ABREVIATURAS

A: Adrenalina
AA: Aminoácidos
AACE: American Association of Clinical Endocrinology
ACE: American College of Endocrinology
ACV: Accidente cerebrovascular
ADA: American Diabetes Association
ADD-ON: Terapia combinada de INS y ADO
ADO: Antiadiabéticos Orales
ADR: Adrenalina
AG: Anion GAP
AGE: Productos avanzados de la glicación
AGL: Ácidos grasos libres
AR: Aldosa reductasa
BGA: Bedside glucose average
CAD: Cetoacidosis diabética
CV: Cardiovascular
DD: Diagnóstico diferencial
DIGAMI: Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction study.
DM: Diabetes mellitus
DMA: Descompensaciones Metabólicas Agudas
DCCT: Diabetes Control and Complications Trials
DM: Diabetes Mellitus
DM1: Diabetes tipo 1
DM2: Diabetes tipo 2

DPP-4i: inhibidores DPP-4

EASD: European Association for the Study of Diabetes

ECV: Enfermedad Cardiovascular

EMA: European Medicines Agency

FDA: Food Drug Administration

GAA: Glucemia Alterada en Ayunas

GB: Glucemia basal

GH: Growth Hormone - Hormona de crecimiento

GIH: Glucométrica Intrahospitalaria

GIK: Glucosa-insulina-potasio

GLU: Glucosa

HbA1c: Hemoglobina glicada

HdC: Hidratos de carbono

HDL: Lipoproteínas de alta densidad

HIH: Hiperglucemia Intrahospitalaria

HNC: Hiperglucemia No Conocida

HS: Hiperglucemia de estrés

HRH: Hiperglucemia Relacionada con el Hospital

IAM: Infarto Agudo de Miocardio

IBT: Incretin Based Therapy

IC: Insuficiencia Cardíaca

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

IDF: International Diabetes Federation

IFCC: International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine

IMS: International Medical Statistics

INS: Insulin

IP: Insulina en perfusión

IQ: Intervención quirúrgica

IR: Insuficiencia renal

IRA: Insuficiencia renal aguda

IRC: Insuficiencia renal crónica

ITG: Intolerancia glucídica

IV: Intravenosa

LDL: Lipoproteínas de baja densidad

LHS: Lipasa hormonosensible

LPL: Lipoproteínlipasa

MA: Microalbuminuria

MET: Metformina

NADR: Noradrenalina

NEFA: Non-Esterified Fatty Acids

NGSP: National Glycohemoglobin Standardization Program

NPO: Nothing Per Os (nil per os) (dieta absoluta)
NPT: (Nutrición parenteral total)
OMS: Organización Mundial de la Salud.
PHG: Producción Hepática de Glucosa
PEG: Producción Endógena de Glucosa
PNP: Polineuropatía
POC: Point of care
QALY: Quality Adjusted Life-Year
QHS: Quality Hyperglycemia Score
RCM: Riesgo Cardiometabólico
RI: Resistencia a la INS
RII: Ritmo de Infusión Inicial
RNP: Retinopatía diabética
SHH: Síndrome de Hiperglucemia Hiperosmolar
SED: Sociedad Española de Diabetes
SCA: Síndrome Coronario Agudo
SCM: Síndrome Cardiometabólico
SM: Síndrome Metabólico
SSF: Suero Salino Fisiológico
SC: Subcutánea
SU: Sulfonilureas
TBI: Terapia Basada en el efecto Incretina
TFG: Tasa de filtrado glomerular
TG: Triglicéridos
UKPDS: United Kingdom Prospective Diabetes Study
UR: Ultrarrápido (Análogo de Insulina UR)
VLDL: Lipoproteínas de muy baja densidad
WHO: World Health Organization

PRESENTACIÓN

Desde hace más de dos décadas la prevalencia de diabetes ha pasado de crecer de forma gradual a un crecimiento exponencial y camina, especialmente en países desarrollados, a niveles de pandemia sin control. La clase política aún no se ha concienciado del problema y la clase médica lanza mensajes de forma tibia a una población que vive al día y no está por la labor de cambiar sus hábitos porque la diabetes es una enfermedad que suele dar los problemas a largo plazo. Los expertos del Center for Disease Control and Prevention de Atlanta vaticinan que en los EE UU del año 2050 uno de cada tres americanos de más de 18 años tendrá DM tipo 2. Como causa principal del aumento se cita a los malos hábitos dietéticos pero mucho más preocupante parece el papel, igualmente creciente, del sedentarismo, particularmente en la infancia, edad en la que se empieza a conformar un cuerpo con sobrepeso que luego conlleva más sedentarismo y hace del trastorno una ida sin retorno. También es importante en este contexto resaltar el envejecimiento poblacional, ya que por encima de los 70 años la prevalencia de diabetes sobrepasa la tasa del 25% en todos los países. La situación actual en EE UU, 17,9 millones de DM conocidas, 5,7 millones de DM ocultas y 57 millones de prediabéticos ya supone un problema de gasto sociosanitario de enorme magnitud. Si las estimaciones del CDC se cumplen, y este incremento desmesurado lo extrapolamos al resto de países, la quiebra de cualquier sistema sanitario será lo esperable. De la partida de costes, aquellos generados por hospitalización crecen y crecen, entre otras cosas porque la medicina de hoy, tan tecnificada (angiorresonancia, TAC coronario...), es mucho más cara que la de hace 10 años, y aún crecerán más en proporción al aumento de prevalencia de la enfermedad, ya que el riesgo de muerte es del doble, y si hablamos de la mortalidad por enfermedad CV, esta es

de 2-4 veces mas alta; Las complicaciones microvasculares también generan gasto y la retinopatía sigue siendo la causa más frecuente de ceguera a pesar de las revisiones obligatorias de fondo de ojo y de la laserterapia preventiva, con una escalofriante cifra de 24.000 nuevos casos anuales solo en EE UU. Respecto a la nefropatía diabética, esta continúa encabezando las causas de diálisis. Su prevención con la determinación periódica de microalbuminuria y la mejora del arsenal terapéutico, con nuevos y mas eficaces bloqueantes del sistema renina-angiotensina (IECA y ARA-II), no han sido medidas suficientes porque muchos sujetos no cumplen el tratamiento y muchos médicos ni persiguen los objetivos, guiados por la *inercia terapéutica* que les “inhibe”, ni realizan el screening que dicta el protocolo de seguimiento. De las complicaciones mixtas, además de las cardíacas, la diabetes mellitus es responsable del 60% de las amputaciones no traumáticas, las cuales tienen sus orígenes en la “esencia de la diabetes”, algo que ninguna otra enfermedad puede imitar, un daño vascular y neuropático combinado (micromacrovascular, neuropatía autonómica y periférica). Todo ello sin contar los ingresos por descompensaciones metabólicas, afortunadamente cada vez más raros si no es por enfermedad intercurrente, y es precisamente esta última, bien de naturaleza cardiovascular (stent, bypass,...) o infecciosa (sepsis...), una frecuente causa de ingreso en Unidades de Cuidados Intensivos la que está disparando los costes del enfermo diabético hospitalizado.

Hasta aquí tenemos esbozado solo la mitad del problema, centrada en las preocupaciones habituales de las guías y de las Sociedades Médicas, porque los sujetos ingresados con hiperglucemia, en el que se solapan diabéticos y no diabéticos, no son siempre bien evaluados estadísticamente. Incluso, hasta fecha bien reciente, ni siquiera era objeto de interés por las diferentes guías, incluida los estándares de la ADA. Existe muy poco rigor conceptual en este sentido ya que en su mayoría estos enfermos no reúnen criterios de DM cuando son aplicados los criterios al mes del alta en situación estable, a pesar de salir con este diagnóstico del hospital, diagnóstico que estigmatiza de forma innecesaria al paciente y a su familia. Los estudios multicéntricos llevados a cabo sobre supuestos diabéticos ingresados no deberían confundir estos términos.

La medicina moderna avanza y debajo del nuevo término “hiperglucemia intrahospitalaria”, que aún no aparece en los textos de medicina, nos centramos de forma monográfica en un nuevo escenario, el de las dificultades diagnósticas de la enfermedad de base y del proceso intercurrente, el de unos nuevos objetivos y el de un manejo peculiar con la finalidad de solucionarle al sujeto ingresado con hiperglucemia los problemas de la forma más adecuada posible,

acortar su estancia y disminuir la morbimortalidad que la acompaña (*Standard of Medical Care in Diabetes*, ADA, 2012).

La preocupación por el control de la glucemia del sujeto hospitalizado tiene a Levetan en 1995 y Malmberg en 1998 como pioneros, el primero demostrando que el cuidado por un equipo especializado del enfermo con hiperglucemia acorta la estancia hospitalaria y el segundo con la publicación del estudio DIGAMI, que demostró la importancia del control de la glucemia en el enfermo que había padecido un infarto agudo de miocardio. Pero siendo importante la contribución de ambos, los verdaderos impulsores de la *hiperglucemia intrahospitalaria*, como concepto con entidad propia, fueron el belga van den Berghe (2001), con los resultados de un protocolo original (Leuven Protocol) y un grupo de trabajo del Yale Diabetes Center liderado por Inzucchi, que en el 2002 publicaron la primera revisión crítica sobre la fisiopatología e importancia de este tema. La ausencia de unas directrices oficiales (IDF, WHO, ADA, EASD) sobre este tema hace que en el año 2004 dos comités americanos elaboraran casi de forma simultánea sendos documentos de consenso que tocan de forma muy ligera, lo que más interesa al médico práctico, el tratamiento. Uno de ellos auspiciado por la ACE (American College of Endocrinology) y el otro auspiciado por la ADA (American Diabetes Association). Una publicación de enero-2009, en el *Journal of Hospital Medicine*, por Jeffrey B Boord *et al*, con la evaluación retrospectiva del control glucémico en 37 hospitales con docencia acreditada (“academic medical centers”), puso sobre el tapete el largo camino que aún quedaba por recorrer y entre sus conclusiones destacaban la importancia de mentalizar a las autoridades sociosanitarias y a la clase médica en este importante tema que debería ser abordado con urgencia como si de una emergencia médica se tratase. A mediados de 2009 la AACE (American Association of Clinical Endocrinology) y la ADA establecen el primer consenso entre ambos organismos, publicado en la revista *Endocrine Practice*, haciendo una llamada de precaución para evitar de forma especial la hipoglucemia. En el mismo sentido se manifiestan los autores de un informe publicado por el American College of Physicians en 2011 en los *Annals of Internal Medicine*. Los autores de estas nuevas guías recomiendan conducir nuevos y urgentes estudios multicéntricos al encontrar resultados contradictorios en los estudios publicados hasta la fecha, especialmente discordantes, como veremos en el capítulo correspondiente, en el enfermo crítico. Es en esta situación donde el riesgo de hipoglucemia aumenta, y la misma casi siempre tiene su origen en el propio personal sanitario, médicos, enfermeras e incluso auxiliares de clínica, que se agrupan bajo el término “*health care providers*”. En la mayoría de los casos se demuestra que algo ha fallado en el protocolo que exonera al enfermo de cualquier responsabilidad a diferencia de lo que ocurre en el manejo ambulatorio. En referencia al enfermo crítico, una reciente publicación del grupo de

la Universidad de Yale, en diciembre de 2011, ha supuesto un paso adelante, de forma que los nuevos objetivos establecidos en el consenso de 2009 son hoy más fácilmente alcanzables.

En el presente libro abordaremos el problema de la hiperglucemia intrahospitalaria no solo desde un punto de vista práctico sino facilitando al médico interesado un soporte fisiopatológico general que le de sentido al trabajo cotidiano y ponga a su disposición las mejores opciones terapéuticas para cada caso. Está por ello especialmente dirigido a aquellos médicos en formación y a los médicos de hospitales donde no se dispone del asesoramiento endocrinológico por carecer de este tipo de especialista, que son la mayoría de los centros comarcales en nuestro país. Los médicos empezamos a mirar con recelo decenas de algoritmos a nuestro alrededor. Merced a este tipo de medicina mecanicista estamos descuidando la fisiopatología de las enfermedades, que reúne al mismo tiempo las bases del hecho de enfermar y los fundamentos en los que basar su curación.

Los autores del presente manual intentamos dibujar un panorama de modernidad y de futuro que va desde el ingreso hasta las semanas posteriores al alta. Destacamos de forma expresa el cuestionable lugar de la metformina en el paciente hospitalizado, el lugar preeminente que en nuestra opinión deberían jugar en el ingreso los análogos de insulina o “insulinas modificadas a la carta” y el lugar al alta de las nuevas terapias basadas en el “efecto incretina”. En referencia a la metformina, el mejor fármaco antidiabético oral en la diabetes mellitus tipo 2 ambulatoria, su indicación es cuestionable en una mayoría de los pacientes ingresados que la tienen pautada, por existir alternativas más seguras en este escenario. Con respecto a los análogos, su protagonismo debería ser igual o superior al que hoy juegan en el control ambulante de la diabetes, sin olvidar que en la hiperglucemia intrahospitalaria lo importante es el control de la glucemia y no la forma. Por último, si importante es el ingreso, tan importante o más es el alta, ese momento donde la medicina se hace arte siempre pero en el caso del paciente que ha presentado hiperglucemia lo es aún más. El alta en esta situación requiere no solo experiencia sino pericia, perspicacia y una dosis de interés. El médico tiene que acertar, combinando lo novedoso con lo tradicional, con el tipo de tratamiento que mejor se adapta al paciente. Que el enfermo abandone el hospital con el mismo tratamiento con el que ingresó, aún estando mal controlado, es grave, pero lo es aún más que sea dado de alta con la misma pauta seguida durante el ingreso cuando el médico es conciente que ni dieta ni actividad física van a ser las mismas y que la enfermedad intercurrente ya se ha curado. Muchos enfermos son dados de alta con INS por la única razón de que la han necesitado durante su ingreso y eso puede entrañar graves riesgos de hipoglucemia futura. En este sentido,

que un porcentaje considerable de estos enfermos abandonen el hospital sin ningún tratamiento, o que lo puedan dejar a corto plazo, son también unos de los objetivos de la obra, porque como dijimos previamente, muchos de estos sujetos ni son ni serán diabéticos, han tenido una “hiperglucemia relacionada con el hospital”, que tal vez les sitúe en un riesgo cara el futuro, pero no por ello precisan medicación. También la diabetes gestacional o el síndrome metabólico implican un riesgo futuro de diabetes pero no por ello se medican con antidiabéticos.

Los diferentes planteamientos diagnósticos y terapéuticos en todos los escenarios posibles son abordados con un espíritu crítico e independiente. Modernos aspectos de la diabetología como el papel de la HbA1c en el diagnóstico; los resultados de los recientes estudios (ACCORD, ADVANCE, VADT entre otros) y su influencia sobre los objetivos de control metabólico y tensional; y por último todo lo relacionado con la vinculación entre determinados fármacos y el cáncer también son abordados sin rodeos con los datos disponibles en la fecha que se cierra el presente material. Desde este momento advertimos al lector o consultor, que su lectura no le va a dejar indiferente, que ninguno de los temas abordados se hace de forma superficial y que el tamaño del libro es engañoso para su exhaustivo contenido.

La Unidad de Diabetes y Patología Endotelial del Servicio de Medicina Interna, fundada en el año 2000, es la evolución natural de una Unidad de Diabetes (1980) y de una Unidad de Riesgo Cardiovasculares (1990), siguiendo la historia de la propia enfermedad diabética conforme iban incorporándose nuevos elementos a la patogenia del daño vascular, con el endotelio como protagonista principal. Siempre he estado interesado en la *hiperglucemia hospitalaria*, mucho antes de que se acuñara el término. La presente obra es un sueño hecho realidad y con ella la Unidad vuelve a sus orígenes.

Mi agradecimiento a mis colaboradores y en especial a la doctora Olivia Sánchez por el mucho entusiasmo volcado en esta obra, y a nuestra enfermera-educadora Rosa Fabregate, cuyo buen hacer en su trabajo diario es una enseñanza permanente para todos, médicos y pacientes.

Les deseo que sea de su agrado y utilidad. Que las lagunas que encuentren les motiven a resolverlas en beneficio de sus enfermos.

JOSÉ SABÁN RUIZ

PRÓLOGO

La diabetes mellitus es una enfermedad de gran trascendencia médico-social, debido a la presencia de una serie de características, tales como su elevada y creciente prevalencia, su cronicidad y la afectación multiorgánica con las consiguientes complicaciones neurológicas, microangiopáticas (renales y retinianas) y macroangiopáticas (eventos cardiovasculares). Asimismo es preciso no olvidar, junto a los costes directos por ella generada (atención médica), los costes indirectos derivados de su existencia (repercusión laboral).

Desde el pasado siglo, y a partir del descubrimiento de la insulina (sea por Banting y Best o por Paulescu), asistimos a la sucesiva presencia de diferentes hitos en el campo del tratamiento de la diabetes: antidiabéticos orales (sulfonilureas, biguanidas, glitazonas, inhibidores de DPP-4, etc.), nuevas formulaciones de inulina (análogos) o modalidades de administración (sistemas de infusión continua subcutánea), trasplantes de páncreas o de islotes pancreáticos... Paralelamente se ha ido profundizando en el conocimiento de diferentes aspectos o tópicos relacionados con la enfermedad diabética: epidemiología, genética, patogenia, tipos de diabetes y manejo de complicaciones clínicas.

En los últimos años, dada su frecuencia y repercusión en la práctica clínica habitual, viene siendo objeto de especial consideración el problema de la “hiperglucemia intrahospitalaria”. Esta situación engloba diferentes interrogantes aún no totalmente resueltos: ¿Cuál es su definición? ¿Cuándo puede tratarse de una hiperglucemia transitoria o de una genuina diabetes? ¿Se relaciona con la mortalidad del individuo, a corto y medio plazo? ¿Cuáles son los criterios terapéuticos a establecer en el paciente hospitalizado, crítico y no crítico? ¿Qué medidas deben establecerse al alta hospitalaria en estos casos? Pues bien, es-

timado lector, en esta publicación dirigida por el doctor Sabán va a poder encontrar una documentada respuesta a todas estas preguntas.

Se trata, en resumen, de un excelente libro que a una exhaustiva revisión de la literatura une la aportación de la exhaustiva experiencia clínica del doctor Sabán y su grupo, que se han ocupado de la elaboración del conjunto de capítulos de la obra, circunstancia que contribuye a conseguir una verdadera “unidad de criterio” al abordar este importante problema; algo que se echa a veces de menos en muchos libros de “multiautores”.

En otro orden de cosas señalemos que se trata de un compendio o guía de evidente utilidad para todos aquellos médicos internistas o de otras especialistas que ejercen su actividad en hospitales de diferentes niveles y que tienen que abordar el tratamiento de estos pacientes, ingresados en diferentes Servicios y en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI).

Quiero terminar estas breves palabras, haciendo énfasis en la satisfacción que para mí significa el poder presentar este libro, al tiempo que deseo tenga una feliz acogida entre todos aquellos personas interesadas en la problemática que nos ocupa. No tengo la menor duda de que va a ser así, teniendo en cuenta la categoría científica, experiencia clínica y capacidad expositiva de su autor, demostrada a lo largo de una fructífera carrera profesional.

LUIS FELIPE PALLARDO SÁNCHEZ.
Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición.
Hospital Universitario La Paz.
Catedrático de Medicina. Universidad Autónoma. Madrid

ABORDAJE GLOBAL DE LA HIPERGLUCEMIA INTRAHOSPITALARIA COMO PROBLEMA SANITARIO DE GRAN IMPACTO SOBRE LA MORBIMORTALIDAD Y LOS COSTES

INTRODUCCIÓN

La preocupación por el control de la glucemia del sujeto hospitalizado coincide con la historia de la propia insulina, pero hasta hace una década dicha preocupación no ha merecido una revisión en una revista de prestigio. Así, en el 2002 un grupo de trabajo del Yale Diabetes Center, liderado por Inzucchi¹, publicó la primera revisión crítica sobre la fisiopatología e importancia de este tema. Cuatro años más tarde, Inzucchi² aborda su tratamiento de una forma protocolizada y se consolida como la mayor autoridad científica en este tema. Pero sin duda otros autores contribuyeron con sus aportaciones al actual estatus y son los verdaderos pioneros de que la glucemia en el paciente hospitalizado hoy sea considerado un capítulo de la diabetología, con mucho aún por escribir. Así, Yudkin y Oswald en 1987³ fueron los primeros en documentar que el IAM era causa de hiperglucemia de estrés con impacto sobre la mortalidad. Levetan en 1995⁴ fue el primero en demostrar que el cuidado por un equipo especializado del enfermo con hiperglucemia acorta la estancia hospitalaria. En 1998 Malmberg y cols. publican los resultados del estudio DIGAMI⁵ con una reducción del 30% de la mortalidad en sujetos con infarto agudo de miocardio (IAM) tratados de forma intensiva. Por su parte, el belga van den Berghe, con los resultados de un protocolo original (Leuven Protocol) en el 2001⁶ llama la atención de la comunidad científica sobre la importancia pronóstica de controlar de forma intensiva al enfermo crítico con cualquier grado hiperglucemia. Por último, Umpierrez, con su estudio en un hospital general resalta el impacto de la glucemia sobre la morbimortalidad hospitalaria también en el enfermo no crítico⁷, posteriormente confirmada por Krinsley en un estudio llevado a cabo en la Universidad de

Stamford⁸. La ausencia de unas directrices oficiales (IDF, WHO, ADA, EASD) sobre este tema hace que en el año 2004 dos comités americanos elaboraran casi de forma simultánea sendos documentos de consenso que tocan de forma muy ligera, lo que más interesa al médico práctico, el tratamiento. Uno de ellos auspiciado por la ACE (American College of Endocrinology)⁹ y el otro auspiciado por la ADA (American Diabetes Association)¹⁰. Las conclusiones de ambos trabajos son recogidas de forma tibia por vez primera en un documento oficial de la ADA en sus directrices del 2005¹¹. Un año más tarde se lleva a cabo una conferencia de consenso a la que acuden científicos de otras latitudes, entre los que destaca van den Berghe. Los resultados fueron publicados *on line*¹² y el documento se centraba fundamentalmente en una recogida de datos obtenidos en el enfermo crítico. Sus conclusiones sirvieron de base para la elaboración de un documento oficial elaborado de forma conjunta por la ACE y la ADA y publicados en el mismo año¹³, pero este documento, que recoge una amplia información sobre la importancia del control glucémico en el enfermo crítico y no crítico, deja sin sentar una vez más las bases de un tratamiento protocolizado. Ante la situación creada, Inzucchi² en un trabajo individual propone un protocolo original de manejo para el enfermo no crítico que ha supuesto un gran avance. Sin embargo las recomendaciones de dicho autor deben ser consensuadas con otros expertos para definir estrategias comunes que puedan plasmarse en una “guía específica de práctica clínica”, asignatura pendiente de la diabetología moderna¹⁴.

En referencia a los análogos de insulina, si estos superan a la propia insulina en eficacia y seguridad y son la base de la insulinoterapia en el manejo ambulante^{15, 16, 17} ¿por qué no utilizarlos durante el ingreso? Los motivos para que no se haya producido el relevo al mismo nivel que en el medio ambulante, podrían ser una falta de información, problemas relacionados con la gestión farmacéutica, y por último, por el fenómeno de “inercia terapéutica” o “inercia clínica”¹⁸ descrito por Phillips en el 2001¹⁹ como conducta temerosa del médico a cambiar sus hábitos. Junto a la inercia clínica, en sendos trabajos del mismo grupo^{20, 21} se describe un sorprendente fenómeno, hasta ahora solo reconocido en el cuidado del enfermo diabético, y denominado “negative therapeutic momentum”, el cual consiste en disminuir las dosis de INS a pesar de una hiperglucemia persistente. Lejos de ser una rareza, dicho comportamiento es observado hasta en un 1/3 de los sujetos con peor control glucémico²¹.

Por último, se ha demostrado la importancia de la hiperglucemia en los costes²² y en la mortalidad² del paciente hospitalizado, tal como analizaremos más adelante. Los análogos de INS en general y de los de acción prolongada en particular poseen un cociente coste/efectividad (notable mejoría del control con un incremento ligero del coste) y coste/beneficio (mejoría de la calidad

de vida) favorables, al menos en el manejo del enfermo ambulante^{23,24} y ahora tienen que demostrarlo también en el sujeto ingresado.

CONCEPTO DE HIPERGLUCEMIA INTRAHOSPITALARIA (HIH). FORMAS ESPECIALES

El concepto de glucemia elevada en el paciente hospitalizado, en la que el sujeto sufre en la mayoría de los casos de una enfermedad aguda, está por definir, por lo que existen disparidad de términos y de cifras. De los términos propuestos consideramos que el de “hiperglucemia intrahospitalaria” (HIH), equivalente a los términos ingleses “*inpatient or hospital setting hyperglycemia*”^{1,2}, es el más práctico. Dicho término es descriptivo y preferible, en nuestra opinión, al de *Diabetes en el paciente ingresado*^{25,26}. Con el término HIH se describe a un sujeto, conocido o no previamente hiperglucémico, que en su ingreso actual presenta una hiperglucemia, uni o multifactorial, la cual que hay que tratar de forma enérgica. En los casos en los que no había antecedentes de hiperglucemia, para saber si el enfermo se trata de un sujeto diabético de reciente comienzo, prediabético (Glucemia Alterada en Ayunas-GAA, Intolerancia Glucídica-ITG) o incluso normal, en la mayoría de los casos solíamos esperar a una reevaluación en situación clínica estable, de preferencia posterior al alta^{9,10}. La aportación reciente de la HbA1c al diagnóstico ha simplificado este problema y su papel será discutido en el Capítulo 4.

“Con el término HIH se describe a un sujeto, conocido o no previamente hiperglucémico, que en su ingreso actual presenta una hiperglucemia, uni o multifactorial, la cual que hay que tratar de forma enérgica”.

El término HIH ofrece la ventaja de recoger de forma implícita un *estatus hiperglucémico agudo, y potencialmente reversible, en contraposición al de DM o estatus hiperglucémico crónico*, mejorable con terapia pero raramente reversible salvo que se modifique de forma notable el peso del individuo.^{27,28}

En referencia a las cifras de glucemia diagnósticas de HIH no deberían extrapolarse los criterios estándar de prediabetes y diabetes sin antes hacer una discusión de los mismos. En el enfermo ambulante denominamos prediabético (Glucemia Basal (GB) 100-125 y/o G-2h postsobrecarga 140-199 mg/dl) y/o HbA1c 5.7-6.4 a un sujeto en riesgo para el desarrollo de diabetes y/o macroangiopatía²⁹. Por el contrario, llamamos diabético (GB \geq 126 o G-2h \geq 200 mg/dl

o Glucemia al azar ≥ 200 mg/dl) o HbA1c ≥ 6.5 a un sujeto en riesgo, no solo para el desarrollo de una macroangiopatía, si no para el desarrollo de microangiopatía³⁰, la única complicación crónica específica de la diabetes. En el enfermo hospitalizado la sobrecarga oral de glucosa carece de valor diagnóstico^{9,10} y no debemos recurrir a ella para sentar de forma precipitada un diagnóstico.

Para el diagnóstico de HIH basado en la cifra de glucemia basal podemos recurrir a la arbitrariedad o a la epidemiología, buscando las cifras de glucemia que son un factor de riesgo para morbilidad hospitalaria. Desde un punto de vista arbitrario podemos definir la HIH con el mismo punto de corte que la diabetes (>126 mg/dl) tal como propuso Umpierrez en el 2002⁷ y consta en el informe oficial de la ADA³¹. Este punto de corte dejaría sin catalogar a las glucemias entre 100-125 mg/dl que sabemos que no son normales en el enfermo ambulante pero que deberíamos investigar su importancia en el enfermo hospitalizado. En referencia a los estudios epidemiológicos, en el estudio de Krinsley *et al.*⁸ la mortalidad hospitalaria aumentaba de forma progresiva a partir de valores comprendidos entre 100-119 mg/dl. De igual forma, en el estudio llevado a cabo por Nielson³², la HIH fue un factor de riesgo para el desarrollo de insuficiencia cardiaca en sujetos sin IAM incluso con glucemias comprendidas entre 110-125 mg. De esta forma el punto de corte más bajo de HIH como FR de morbilidad estaría entre 100 y 110 mg/dl. Cuando van der Berghe estableció el punto de corte para HIH en 110 mg/dl en el 2001⁶ lo hizo de forma arbitraria porque en aquella fecha la GB normal extrahospitalaria tenía ese punto de corte, el cual fue modificado en el congreso de la ADA de junio de 2003, rebajándose a 100 mg/dl, y recogido en los estándares del cuidado diabético de enero del 2004³³. En una publicación reciente de dicho autor³⁴ se ratifica en el punto de corte de 110 mg/dl, por considerar que es a partir de esta cifra cuando hay riesgo de infección en el enfermo crítico.

Pero aún definiendo de forma clara el punto de corte basal, el diagnóstico de HIH puede no ser fácil. Habitualmente el sujeto no llega a urgencias en ayunas porque la enfermedad aguda suele sorprender sin previo aviso, y una vez extraída la analítica, que no suele ser basal, se inician medidas terapéuticas que con frecuencia llevan sueros además de fármacos hiperglucemiantes. Disponer de un valor de glucemia verdaderamente basal (al menos 8 h de ayuno, sin medicación previa) nos puede llevar en muchos casos 3-4 días. En ausencia de un valor basal puede recurrirse a la *glucemia al azar*, pero este valor no ha sido bien estudiado. Umpierrez⁷ propuso en su estudio un valor >200 mg/dl, equivalente al de la diabetes extrahospitalaria, pero esta cifra dejaría sin diagnosticar, al igual que ocurre con la GB, un número no despreciable de enfermos en riesgo. A falta de un valor fidedigno, los comités de expertos (ADA, AACE), en sus informes oficiales, proponen una cifra de ≥ 140 mg/dl de glucemia al azar como diagnóstico

de HIH. Ante cifras por encima de este punto de corte debemos esforzarnos por conseguir cuanto antes una glucemia basal, siempre y cuando la situación clínica del enfermo lo permita. Así, situaciones críticas, especialmente si glucemias ≥ 180 mg/dl, precisan de una actuación médica inmediata.

Por los motivos anteriormente expuestos, una GB ≥ 110 mg/dl o al azar de ≥ 140 mg/dl, antes de iniciar las medidas terapéuticas, podrían ser la base del diagnóstico de la HIH. Por otra parte, dichas cifras deberían ser ratificadas en estudios a largo plazo. En los casos previamente no conocidos que tengan valores limítrofes y en aquellos en los que por su severidad se va a iniciar INS, la hiperglucemia debería confirmarse en una segunda determinación, al menos con un medidor en sangre capilar (glucometer) si la situación no puede esperar. Con ello se evitarían errores de medida y de procedimiento (cuando la muestra se extrae de una vía con suero glucosado).

“Una GB ≥ 110 mg/dl o al azar de ≥ 140 mg/dl, mantenido en el tiempo, podrían ser la base del diagnóstico de la HIH”.

En estrecha conexión con el concepto de HIH estarían los conceptos de “hiperglucemia de estrés” (HS) y de hiperglucemia “relacionada con el hospital” (HRH) (hospital-related) que son conceptos distintos que tienen en común su resolución al alta. En la primera, la causa es una agresión o estrés de tipo orgánico (ACV, IAM, sepsis, quemadura...) y fue descrita a nivel experimental por Claude Bernard, fisiólogo francés que fue también el primero en determinar la glucosa en sangre en 1859. La segunda abarcaría, además de los casos citados, los relacionados con fármacos (esteroides, diuréticos del asa) u otras terapias hiperglucemiantes (Nutrición Parenteral Total- NPT)¹⁰. Así, la HS sería una forma de de HRH y ambas, junto a las hiperglucemias ya conocidas antes del ingreso, serían tipos de HIH.

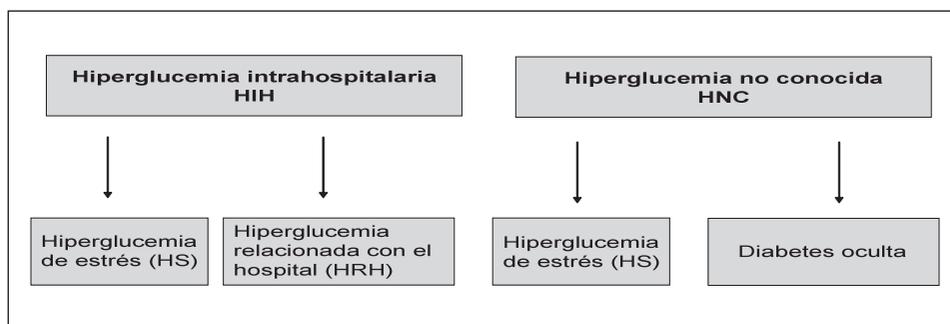


Figura 1.1. Tipos de hiperglucemias detectadas al ingreso en un hospital general.

Con respecto a los sujetos con “hiperglucemia no conocida” (HNC) (Figura 1.1) son en su mayoría “hiperglucemias de estrés y/o relacionadas con el hospital”, y raramente son una verdadera “diabetes oculta”, término reservado para los casos con DM ya presente pero no conocida por el sujeto³⁵ o el “debut de una diabetes” precipitado por una enfermedad intercurrente. La HNC fue bautizada previamente por Levetan como “DM no reconocida” en 1998³⁶, pero en nuestra opinión hay que tener cautela con el término diabetes por las connotaciones que tiene para el paciente y su familia. Llamar diabético a un sujeto que recibe alimentación parenteral (el 40% hacen hiperglucemia), un bolo de ACTH u 8 ampollas de seguril puede estigmatizar de forma innecesaria a un sujeto. Excepcionalmente el diagnóstico de HIH y de DM coinciden en el tiempo, como es el caso de la DM tipo 1 de reciente comienzo con cetoacidosis³⁷ situación en la que no suele haber dudas diagnósticas. Haciendo abstracción de la HbA1c, para el resto de los casos sería prematuro considerar que estamos ante el debut de una diabetes tipo 2, salvo que se demostrara una retinopatía diabética (marcador inequívoco)³⁸. La mayoría de los enfermos hospitalizados que han tenido hiperglucemia durante su ingreso quedan normoglucémicos o en valores prediabéticos (GAA) a su alta. Un pequeño porcentaje cumplirán criterios de DM clásica¹⁰ y estos son los verdaderos casos de “DM de reciente diagnóstico” y en ese caso necesitarán las medidas terapéuticas oportunas, con independencia de que hayan requerido insulina durante su ingreso. Para los casos dudosos, excepto en sujetos muy ancianos o con enfermedades crónicas avanzadas o invalidantes, antes se recurría a una sobrecarga oral de glucosa, preferiblemente a partir de los dos meses del alta⁹. La utilidad diagnóstica de la HbA1c, que ha creado gran controversia, simplificaría en gran medida este manejo (Capítulo 4).

Sin duda los subtipos de paciente con HIH que menos problemas de diagnóstico presentan son diabéticos conocidos que ingresan a) por una descompensación metabólica, b) por una complicación crónica reagudizada (ejemplo: IAM, ACV)³⁹, c) por una enfermedad intercurrente generalmente de tipo infeccioso⁴⁰ o d) por un cuadro que combina las situaciones anteriores, como por ejemplo un sujeto con pie diabético infectado y descompensación hiperglucémica⁴¹. De todas ellas, la descompensación metabólica es la menos frecuente.

PREVALENCIA E IMPORTANCIA PRONÓSTICA DE LA HIH

La prevalencia de HIH difiere de unos estudios a otros dependiendo de los criterios diagnósticos, tipo de hospital, procedencia de los datos (informes de