

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina



TESIS DOCTORAL

Evaluación de las alteraciones de la glucemia y su manejo intrahospitalario y el alta como marcador pronóstico en el servicio de urgencias y unidades vinculadas

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Rafael Cuervo Pinto

Directores

Elpidio Calvo Manuel
Cristina Fernández Pérez
Arturo Corbatón Anchuelo

Madrid, 2017

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

Facultad de Medicina

(Departamento de Medicina)



TESIS DOCTORAL

Evaluación de las alteraciones de la glucemia y su manejo intrahospitalario y al alta como marcador pronóstico en el Servicio de Urgencias y unidades vinculadas

PRESENTADA POR:

RAFAEL CUERVO PINTO

DIRECTORES:

Dr. Elpidio Calvo Manuel, Dra. Cristina Fernández Pérez, Dr. Arturo Corbatón Anchuelo

Madrid, 2015

Para Alejandra, Pablo y Rocío

AGRADECIMIENTOS

A mis directores de tesis, el Dr. Elpidio Calvo Manuel, la Dra. Cristina Fernández Pérez y el Dr. Arturo Corbatón Anchuelo por su interés, su asesoramiento constante y haber guiado mis pasos en este camino.

A los doctores José María Palau Fayos, Indalecio Candel Monserrate (D.E.P) y José Antonio Sánchez Ramos por ser un modelo y un referente constante en mi vida profesional desde mis primeros pasos como residente de Medicina Interna hasta la actualidad.

Al Profesor Manuel Serrano Ríos a quien debo mi descubrimiento personal de un mundo maravilloso y lleno de posibilidades de mejora dentro de la Medicina llamado Diabetes Mellitus.

A las doctoras Esther Rodríguez Adrada, Clara Domínguez Bernal, Sol Hernández López y Nerea Aguirre Juaristi por su trabajo y sobre todo su confianza.

A los doctores Juan Jorge González Armengol y Pedro Villarroel González-Elipe por integrarme en su equipo, confiar en mi todos estos años, ser un respaldo constante a mi actividad clínica e investigadora y posibilitarme y facilitarme el desarrollo de esta tesis en el servicio de Urgencias que ambos dirigen.

Al Dr. Francisco Javier Martín Sánchez por ser un ejemplo y estímulo constante que permitió llevar esta tesis a buen fin.

Al Dr. David Chaparro Pardo por estos 13 años de compartir trabajo, servicio y amistad, por hacer posible muchas horas de esfuerzo que han permitido sacar adelante todo el trabajo que concluye en esta tesis.

A mis compañeros y amigos, el Dr. Juan González del Castillo, el Dr. Eric Jorge García Lamberechts, el Dr. Cesareo Fernández Alonso, el Dr Jose Antonio Bustamante Mandrión, el Dr. Pedro Ruiz Artacho y demás compañeros del servicio de Urgencias por su apoyo, por su amistad y por tantos buenos momentos compartidos

A mi familia biológica y política, por estar siempre, por ser un modelo e impulso constante, por enseñarme todo en esta vida y haber incentivado siempre mi estudio y trabajo con ánimos permanentes y apoyos morales y físicos impagables. Muy especialmente a mis padres, a quienes les debo todo cuanto he hecho y en buena medida cuanto haga en el futuro.

Y por último, aunque no menos importante, a mi mujer Alejandra y a mis hijos, Pablo y Rocío, el motor de mi vida, mi razón de ser, por todas esas horas compartidas con mi trabajo y siempre con una sonrisa, un abrazo de aliento, un animo constante, sin desfallecer para que no perdiese mis fuerzas. Todo este trabajo, este esfuerzo, y el desarrollo con más o menos éxito de mi vida profesional y académica sin ellos carecería de ningún sentido, y con ellos se convierte en el mejor premio a un gran esfuerzo, el suyo y el mío.

ÍNDICE

1- RESUMEN/ABSTRACT	10
2- INTRODUCCIÓN	
2.1 Diabetes Mellitus. Conceptos generales	
2.1.1 Diabetes mellitus: Definición y clasificación	26
2.1.2 Diabetes mellitus tipo 1: Concepto y patogénesis	
- Concepto.....	28
- Susceptibilidad genética.....	28
- Autoinmunidad.....	32
- Factores ambientales.....	35
2.1.3 Diabetes mellitus tipo 2: Concepto y patogénesis	
- Concepto.....	38
- Déficit en la secreción de insulina y resistencia insulínica.....	39
- Susceptibilidad genética.....	41
- Importancia de la dieta y la obesidad.....	42
- Factores liberados por los adipocitos y factores proinflamatorios.....	43
2.1.3 Criterios diagnósticos de diabetes mellitus	
- Criterios diagnósticos globales.....	47
- Screening de diabetes tipo 1.....	49

- Screening de diabetes tipo 2 y estados prediabéticos	
en adultos asintomáticos.....	50
2.1.4 Estados de prediabetes. Definición e implicaciones	
pronósticas.....	52
2.1.5 Epidemiología de la diabetes y estados de prediabetes en	
población general.....	54
2.1.6 Conceptos generales del tratamiento ambulatorio	
de la Diabetes Mellitus.....	56
2.2 Diabetes Mellitus y alteraciones de la glucemia (hiperglucemia e	
hipoglucemia) en el ámbito hospitalario y urgencias. Implicaciones	
pronósticas.	
2.2.1 Prevalencia de diabetes e hiperglucemia en el ámbito	
hospitalario y Urgencias.....	70
2.2.2 Implicaciones pronósticas de la hiperglucemia en el	
paciente hospitalizado.....	72
2.2.3 Tratamiento de la diabetes y la hiperglucemia en el	
paciente hospitalizado y objetivos de glucemia.....	79
2.2.4 Hipoglucemia grave : Definición y epidemiología en	
los servicios de urgencias.....	83

2.2.5 Implicaciones pronosticas de la hipoglucemia en el paciente diabético.....	86
2.2.6 Manejo agudo de la hipoglucemia severa en Urgencias.....	89
2.3 Unidades vinculadas al servicio de Urgencias: Unidades de Corta Estancia (UCEs)	
2.3.1 Concepto, estructura y dependencia funcional.....	92
2.3.2 Actividad y gestión clínica.....	94
3- HIPÓTESIS.....	96
4- OBJETIVOS	
4.1 Objetivos principales.....	100
4.1 Objetivos secundarios.....	100
5- MATERIAL Y MÉTODOS	
5.1 Tipos de estudio.....	102
5.2 Selección de pacientes.....	102
5.3 Diseño de los estudios	103
5.4 Variables dependientes de los estudios.....	104
5.5 Variables independientes.....	105
5.6 Concepto de tratamiento congruente al alta (Documento	

de recomendaciones de tratamiento al alta desde urgencias	
del paciente diabético de SEMES-Diabetes).....	111
5.6.1 Cuando modificar o iniciar un tratamiento antidiabético	
al alta desde urgencias.....	112
5.6.2 Recomendaciones para el tratamiento al alta desde	
urgencias.....	114
5.6.3 Inicio o reajuste de un tratamiento con ADNIs.....	117
5.7 Análisis estadístico.....	120

6- RESULTADOS

6.1 Primer estudio

6.1.1 Estudio descriptivo de la muestra global.....	123
6.1.2 Tratamiento antidiabético previo y seguimiento previo y	
al alta de los pacientes diabéticos y con nueva hiperglucemia.....	128
6.1.3 Estudio descriptivo estratificado en función de presencia o	
ausencia de diabetes y nueva hiperglucemia.....	130
6.1.4 Tratamiento intrahospitalario de la glucemia, consecución	
de objetivos de glucemia y evolución intrahospitalaria.....	132
6.1.5 Tratamiento al alta de la glucemia y pronóstico a corto	
plazo (3 meses).....	136

6.2 Segundo estudio

6.2.1 Estudio descriptivo de la muestra global.....	143
6.2.2 Ajuste de tratamiento al alta, prioridad diagnóstica y evento adverso a 30 días.....	147

7- DISCUSIÓN

7.1 Epidemiología de la diabetes y la hiperglucemia en pacientes

de la UCE.....	150
----------------	-----

7.2 Diabetes e hiperglucemia como determinantes pronósticos de

mortalidad intrahospitalaria y estancia media en la UCE.....	154
--------------------------------------------------------------	-----

7.3 Diabetes e hiperglucemia como factor pronóstico a corto plazo

tras el alta de la UCE.....	163
-----------------------------	-----

7.4 Pronóstico al alta desde urgencias de los pacientes diabéticos

con un episodio de hipoglucemia grave.....	172
--------------------------------------------	-----

8- CONCLUSIONES.....	178
-----------------------------	------------

9- LISTA DE ABREVIATURAS.....	182
--------------------------------------	------------

10- BIBLIOGRAFÍA.....	187
------------------------------	------------

1. RESUMEN/ABSTRACT

RESUMEN

Introducción: La diabetes mellitus es un conjunto de enfermedades relacionadas con anomalías en el metabolismo de los hidratos de carbono. Se caracteriza por la presencia de un déficit absoluto o relativo de la producción de insulina por las células beta del páncreas junto con un grado variable de resistencia a la insulina . Todo esto deriva en la alteración más característica de la diabetes que es la hiperglucemia.

Existen diversos tipos de diabetes destacando por su mayor frecuencia la diabetes tipo 2, caracterizada por una resistencia periférica a la acción de la insulina, y en menor medida la diabetes tipo 1 cuyo origen es la destrucción autoinmune de las células beta del páncreas. La prevalencia global de diabetes mellitus en España, ajustada por edad y sexo es el 13,8% según un reciente estudio. Un 6% de la población, casi la mitad de los diabéticos, desconoce su situación de diabético. En el ámbito hospitalario la diabetes mellitus constituye un problema creciente, desproporcionadamente prevalente y probablemente infraestimado. Se estima que del 22 al 26% de los pacientes ingresados en plantas de hospitalización convencional son diabéticos, y en el ámbito de urgencias se estima que la frecuencia de diabetes mellitus es del hasta el 30 ó 40%. Según datos aportados por el Ministerio de Sanidad en 2010, en Urgencias hospitalarias en España se atienden 26 millones de personas al año, lo que implica que de 7,8 a 10 millones de pacientes diabéticos son atendidos en urgencias cada año. Esto le confiere un especial interés epidemiológico a la diabetes en los servicios de urgencias. Dentro de la población no diabética ingresada en el hospital, existen diversos estudios que demuestran una frecuencia de hiperglucemia del 3 al 12% dependiendo de los criterios empleados para definir la hiperglucemia

La hiperglucemia ha demostrado ser un factor de mal pronóstico de la enfermedad aguda en pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos y en la planta de hospitalización convencional. Las recomendaciones actuales en pacientes hospitalizados es mantener una glucemia entre 140 y 180 mg/dl. Estas cifras son especialmente válidas, con la evidencia disponible, en pacientes críticos. Existen diversas guías de recomendación sobre el manejo de la glucemia en el paciente hospitalizado. Por el contrario son muy escasas las guías de manejo al alta de los pacientes diabéticos o de pacientes no diabéticos que hayan presentado hiperglucemia durante el ingreso. Es precisamente en estos pacientes en quienes la hiperglucemia ha demostrado tener un papel especialmente deletéreo sobre la evolución de la enfermedad aguda que motivó el ingreso.

Existen unidades vinculadas habitualmente a los servicios de urgencias, como son las Unidades de Corta Estancia (UCEs), donde la prevalencia de diabetes e hiperglucemia no ha sido estudiada. Del mismo modo, dado que se trata de unidades con un perfil específico de pacientes en cuanto a diagnósticos y gravedad, con tiempos de ingreso breves y muy escasa mortalidad, tampoco se ha determinado si en dichas unidades el control adecuado de la glucemia puede constituir un factor pronóstico durante el ingreso tal y como ha sido demostrado en el caso de Unidades de Cuidados Intensivos o plantas de hospitalización convencional. En las UCEs, donde la estancia media descrita es de aproximadamente 3 días, el alta hospitalaria frecuentemente tiene lugar durante el periodo de convalecencia, por tanto, es posible que un adecuado tratamiento antidiabético al alta, en aquellos pacientes en los que proceda, facilite el control de la hiperglucemia durante dicho periodo y ello pueda favorecer un mejor pronóstico a corto y medio plazo.

La hipoglucemia en los pacientes diabéticos, al contrario que la hiperglucemia, clásicamente ha sido considerada como un evento adverso, agudo y puntual. Se atribuye normalmente a un efecto adverso del tratamiento antidiabético. Sin embargo, recientes estudios ponen de relevancia un papel pronóstico de la hipoglucemia a corto y medio plazo. Está aún por determinar si la hipoglucemia se comporta en estos casos como un determinante pronóstico o sólo como un marcador de mal pronóstico. La mayor parte de los episodios de hipoglucemia severa son atendidos en los servicios de urgencias. Existen guías de recomendación sobre el manejo agudo de la hipoglucemia. Por el contrario, no existen guías sobre el tratamiento al alta de los pacientes diabéticos que han presentado un episodio de hipoglucemia. La mayor parte de los pacientes con hipoglucemia severa son dados de alta desde urgencias, pero es frecuente en dichas altas que no existan recomendaciones específicas sobre el ajuste del tratamiento antidiabético previo, aún cuando éste es el origen más probable de dichos episodios. Se desconoce si la falta de ajuste terapéutico tras el episodio puede determinar un peor pronóstico a corto o medio plazo en dichos pacientes al alta.

Objetivos: Los objetivos principales del estudio han sido en primer lugar determinar si el adecuado manejo de la hiperglucemia, durante el ingreso y al alta en los pacientes ingresados en la UCE , es un determinante pronóstico de la enfermedad aguda durante el periodo intrahospitalario y al alta. En segundo lugar determinar si el ajuste del tratamiento antidiabético al alta desde urgencias, de los pacientes diabéticos atendidos por un episodio de hipoglucemia, mejora el curso evolutivo de los mismos tras el alta. Los objetivos secundarios fueron documentar la frecuencia de diabetes e hiperglucemia en los pacientes ingresados en la UCE y las características de dicha

población en términos demográficos, epidemiológicos, comorbilidad, motivo de ingreso, tratamiento antidiabético y seguimiento previos y durante el ingreso así como adecuación de tratamiento al alta. Por último, documentar las características de los pacientes diabéticos atendidos en el servicio de urgencias por un episodio de hipoglucemia severa en términos demográficos, epidemiológicos, comorbilidad, tratamiento antidiabético previo, tipo de diabetes previa, etiología del episodio y prioridad diagnóstica de la hipoglucemia (principal o secundaria)

Material y métodos: Se han realizado dos estudios analíticos observacionales de cohorte retrospectivos. El primer estudio incluyó a todos aquellos pacientes que fueron ingresados durante el mes de Junio de 2011 en la UCE. El criterio de exclusión fue una edad menor de 18 años. Se recogieron datos a partir de la historia clínica electrónica del servicio de urgencias mediante un formulario estandarizado que incluyó datos demográficos, de comorbilidad, diagnóstico previo de diabetes, tipo de diabetes, seguimiento y tratamiento previos de la diabetes, presencia de nueva hiperglucemia, diagnóstico principal al ingreso, días de estancia, glucemia al ingreso, adecuación del tratamiento antidiabético durante el ingreso y al alta, consecución de objetivos, especialidad de seguimiento al alta. Se realizó un seguimiento para documentar la mortalidad intrahospitalaria, días de ingreso, mortalidad a tres meses, reconsulta en los tres primeros meses y la aparición de un evento adverso en tres meses, definiendo éste último como la combinación de mortalidad y reconsulta.

El segundo estudio incluyó todos aquellos pacientes dados del alta del servicio de urgencias, incluida la UCE, entre enero de 2012 y diciembre de 2014 ambos

inclusive en cuyo informe de alta figurase el diagnóstico de hipoglucemia, ya fuese un diagnóstico primario o secundario. Se incluyeron aquellos pacientes con antecedentes de diabetes mellitus o diagnóstico previo de diabetes. Se excluyeron del estudio los pacientes menores de edad, aquellos con episodio de hipoglucemia cuya cifra de glucemia no estaba documentada en el informe de urgencias ni en los registros de enfermería del episodio, y aquellos sin diagnóstico previo de diabetes ni tratamiento antidiabético previo. Se excluyeron igualmente aquellos ingresados en plantas de hospitalización convencional cuyo tratamiento al alta no fue una responsabilidad directa de los facultativos de urgencias. Se recogieron, a partir de la historia clínica electrónica de urgencias y mediante un formulario estandarizado, datos demográficos, de comorbilidad, tipo de diabetes previa, tratamiento previo de la diabetes, etiología del episodio de hipoglucemia, prioridad diagnóstica de la hipoglucemia y tratamiento al alta. Se realizó un seguimiento para documentar la aparición de un evento adverso a 30 días que incluyó la combinación de mortalidad y reconsulta.

Resultados: En el primer estudio se incluyeron 750 pacientes. El 47,6% fueron varones y la edad media fue de 68,15 años (DE 19,52). Un 25,1% (188 pacientes) eran diabéticos y el 7,1% (53 pacientes) presentaron un episodio de nueva hiperglucemia no siendo diabéticos previamente. La comorbilidad media según el índice de Charlson fue de 2,71 puntos (DE 2,5) y la glucemia media al ingreso fue de 130,69 (DE 68,25). La causa más frecuente de ingreso fue la infección constituyendo un 30,1% de la muestra (226). La mediana de estancia en los pacientes no diabéticos sin hiperglucemia fue de 2 días (RIC 1-5). En aquellos pacientes diabéticos o con nueva hiperglucemia en los que se consiguieron los objetivos de glucemia durante el ingreso la mediana de estancia y

el porcentaje de mortalidad hospitalaria fueron 3 días (RIC 1-8) y 0,8% (1 paciente) respectivamente. En el caso de pacientes diabéticos o con nueva hiperglucemia la mediana de estancia y la mortalidad fueron 3 días (RIC 1-7) y 5,9% (7 pacientes). Las diferencias entre aquellos en los que se consiguieron objetivos y los que no fueron significativas en cuanto a la mortalidad ($p = 0,027$) pero no en cuanto a los días de estancia ($p = 0,943$). En el momento del alta se valoró mortalidad, reconsulta a 3 meses y aparición de evento adverso a 3 meses en los pacientes no diabéticos, los diabéticos y nuevos hiperglucémicos con tratamiento adecuado al alta y diabéticos y nuevos hiperglucémicos sin tratamiento adecuado al alta. La mortalidad a 3 meses en los tres grupos fue de un 3%, 2,6% y 6,1% respectivamente ($p = 0,218$), el porcentaje de reconsulta a tres meses fue del 30,6%, 25,2% y 66,7% respectivamente ($p < 0,001$). La aparición de evento adverso a 3 meses en los tres grupos fue del 33,5%, 25,2% y 67,5% respectivamente ($p < 0,001$). En el grupo de diabéticos y nuevos hiperglucémicos sin tratamiento adecuado al alta el OR de mortalidad a 3 meses, ajustado de por edad, comorbilidad y causa de ingreso respecto a los no diabéticos fue de 1,244 (95% IC 0,478-3,239; $p = 0,655$), el OR de reconsulta fue de 3,290 (95% IC 2,082 – 5,199; $p < 0,001$) y el OR para evento adverso fue de 3,260 (95% IC 2,057-5,167; $p < 0,001$).

En el segundo estudio se incluyeron un 203 pacientes con una edad media de 69,7 (DE 18,9) años de los cuales 157 (77,3%) fueron diabéticos de tipo 2. El diagnóstico de hipoglucemia se consideró principal en 162 (79,8%) pacientes y se realizó ajuste de tratamiento antidiabético al alta en 98 (48,5%) casos. Cuarenta y dos (20,7%) de los pacientes tuvieron un evento adverso por cualquier causa en los primeros 30 días. El no ajuste de tratamiento fue un factor independiente asociado

con sufrir un evento adverso por cualquier causa en los 30 primeros días (OR = 2,82; IC95% = 1,34-5,93; p=0,006).

Conclusiones: El mal control de la glucemia en pacientes ingresados en una UCE es un factor independiente para el aumento de mortalidad intrahospitalaria. En pacientes ingresados en la UCE el control glucémico no ha demostrado influir en los días de estancia hospitalaria. La frecuencia de diabetes en la UCE es de un 25,1% y la de nuevas hiperglucemias de un 7,1% . En la UCE los pacientes diabéticos tienen una edad media mayor y mayor comorbilidad que los no diabéticos. El adecuado tratamiento antidiabético al alta en pacientes diabéticos y con nueva hiperglucemia se asoció, de forma independiente, con una reducción de la reconsulta y la aparición de evento adverso a 3 meses respecto a aquellos sin tratamiento adecuado al alta. El no ajuste de tratamiento al alta desde urgencias de los pacientes diabéticos atendidos por un episodio de hipoglucemia severa podría ser un factor independiente de sufrir un evento adverso en los primeros 30 días.

Palabras clave: Diabetes, Hiperglucemia, Hipoglucemia, Urgencias, Antidiabéticos

ABSTRACT

Introduction: Diabetes mellitus is a set of diseases related with abnormalities in the metabolism of carbohydrates. It is characterized by the presence of absolute or relative deficit in insulin production by the beta cells of the pancreas with varying degrees of peripheral insulin resistance. All this leads to the most characteristic change of diabetes, the hyperglycemia.

There are several types of diabetes: The most common one is Type 2 diabetes, characterized by a peripheral resistance to insulin action, and to a lesser extent Type 1 diabetes in which the autoimmune immune system destroys the beta cells of the pancreas. The prevalence rates of diabetes mellitus in Spain adjusted for age and sex is 13.8%, according to a recent study. The 6% of the population, almost half of diabetics, is unaware of their situation. In the hospital setting diabetes mellitus is a growing problem, disproportionately prevalent and probably underestimated. It is estimated that 22% to 26% of patients in the general ward are diabetic and in the emergency care settings (ER) it is estimated that the frequency of diabetes mellitus is up to 30% to 40%. According to data provided by the Spanish Ministry of Health in 2010, 26 million patients are attended in hospital emergency departments every year in Spain, implying that 7.8 to 10 million diabetic patients are treated in emergency departments each year. This makes diabetes of special epidemiological interest to the emergency services. Within the non-diabetic population in the hospital, there are several studies showing a frequency of hyperglycemia from 3% to 12% depending on the criteria used to define hyperglycemia.

Hyperglycemia has proven to be a poor prognostic factor for acute disease in patients hospitalized in the intensive care units and in the general ward. The current recommendations in hospitalized patients are to maintain blood glucose between 140 and 180 mg / dl. These glyceimic values are especially valid, with the available evidence, in critically ill patients. There are several recommendation guidelines on the management of blood glucose in hospitalized patients. On the contrary, there are very few guidelines regarding the treatment at discharge of diabetic patients or non-diabetic patients who found to have hyperglycemia during hospitalization. It is precisely in these patients whose hyperglycemia has shown to have a particularly harmful effect on the development of acute disease leading to admission.

There are some units, usually linked to the emergency departments, such as the Short-Stay Units (UCEs), where the prevalence of diabetes and hyperglycemia has not been studied. Similarly, since UCEs are units with a specific profile of patients regarding diagnostic and severity, with short periods of stay and very low mortality, it has not been determined whether adequate glyceimic control in such units can be a prognostic factor during hospitalization as it has been demonstrated in the case of intensive care units or the general ward. In UCEs, where the average stay is about 3 days, the discharge often occurs during the period of convalescence. Therefore, it is possible that an appropriate antidiabetic therapy at discharge, in patients where it is appropriate, facilitate the control of hyperglycemia during this period and this may favor a better prognosis in a short and medium term.

Hypoglycemia in diabetic patients, in contrast to hyperglycemia, has traditionally been considered an adverse, sharp and timely event. It is usually considered to be a side effect of diabetes treatment. However, recent studies show a

prognostic relevance of hypoglycemia in the short and medium term. It remains to be determined whether hypoglycemia behaves in these cases as a determining forecast or only as a marker of poor prognosis. Most of cases of severe hypoglycemia are treated in emergency departments. There are guideline recommendations on the management of acute hypoglycemia. By contrast, there are no guidelines on the treatment at discharge from the emergency departments of diabetic patients who have had an episode of hypoglycemia. Most patients with severe hypoglycemia are discharged from the emergency ward, but it is common in such hospital discharges that there are no specific recommendations on adjusting the previous antidiabetic treatment, even though this is the most likely source of such episodes. It is unknown whether the lack of therapeutic adjustment after the episode can cause a worse prognosis in the short or medium term in these patients at discharge.

Objectives: The primary objectives of the study were firstly to determine if the proper management of hyperglycemia during hospitalization and at discharge in patients admitted to the UCE is a determining prognosis of acute disease during the inpatient period and at discharge. Secondly was to determine if the adjustment of the antidiabetic treatment at discharge from the ER of diabetic patients with a severe hypoglycemic episode improves the clinical course in the short term after discharge. Secondary objectives were to document the frequency of diabetes and hyperglycemia in patients admitted to the UCE and the characteristics of the population in terms of demographics, epidemiology, comorbidity, diagnosis, and diabetes treatment and follow-up prior to hospital admission and during hospitalization and treatment adequacy at following discharge. Finally, to document the characteristics of diabetic

patients treated in the emergency department for an episode of severe hypoglycemia in terms of demographics, epidemiology, comorbidity, prior treatment for diabetes, diabetes type, etiology and diagnostic priority of hypoglycemia at discharge (primary or secondary)

Methods: Two retrospective analytical observational cohort trials have been conducted. The first one included all patients who were admitted during the month of June 2011 in the UCE. Exclusion criteria were age less than 18 years. Data were collected from electronic medical records of emergency department using a standardized form that included demographics, comorbidity, previous diagnosis of diabetes, type of diabetes, monitoring and prior treatment of diabetes, presence of new hyperglycemia, main diagnosis at admission, length of stay, glycemic level at admission, adequacy of the antidiabetic treatment during admission and at discharge, achieving goals, follow-up procedures after discharge. It has been documented the in-hospital mortality, length of stay, mortality within three months, revisits in the first three months and the occurrence of an adverse event in three months after discharge, defining the adverse event as the combination of mortality and revisits.

The second trial included all patients discharged from the emergency department, including the UCE, between January 2012 and December 2014, with diagnosis of hypoglycemia, either a primary or secondary diagnosis. Patients with a history of diabetes mellitus or previous diagnosis of diabetes were included. We excluded patients under age of 18, those with hypoglycemia glucose in which the glycaemia was not documented in the report or in emergency nursing records of the episode, and

those with no previous diagnosis of diabetes or diabetes treatment prior to admission at the emergency room. It also excluded those patients, admitted to the general ward, whose treatment at discharge was no direct responsibility for emergency physicians. Data were collected from medical records of emergency electronics and using a standardized form, demographics, comorbidity, type of diabetes, prior diabetes treatment, etiology of hypoglycemia, diagnostic priority of hypoglycemia and treatment at discharge. The occurrence of an adverse event in the first 30 days was followed up to be documented including the combination of mortality and revisit to the emergency department.

Results: In the first trial 750 patients were included. 47.6% were male and the average age was 68.15 years (SD 19.52). 25.1% (188 patients) were diabetic and 7.1% (53 patients) had a new episode of hyperglycemia not being diabetic previously. The mean comorbidity according to the Charlson index was 2.71 points (SD 2.5) and the mean blood glucose at admission was 130.69 (SD 68.25). The most common cause of admission was infection constituting 30.1% of the sample (226 patients). The average stay in non-diabetic patients without hyperglycemia was 2 days (RIC 1-5). In those diabetics or new hyperglycemic patients in whom blood glucose targets were achieved during admission the median of stay and hospital mortality rate was 3 (IQR 1-8) and 0.8% (1 patient). For diabetics or patients with new hyperglycemia median stay and mortality were 3 days (IQR 1-7) and 5.9% (7 patients). The differences between those in which glycemic objectives were achieved and those in which objectives were not achieved were significant in terms of mortality ($p = 0.027$) but not in terms of the length of stay ($p = 0.943$). At the time of discharge the mortality, revisits in the first 3

months and occurrence of adverse events in the first 3 months were assessed in non-diabetic patients, diabetics and new hyperglycemic patient with appropriate antidiabetic treatment at discharge, and diabetics and new hyperglycemic patients without adequate treatment at discharge. Mortality at 3 months in the three groups was 3%, 2.6% and 6.1% respectively ($p = 0.218$), the percentages of revisits in the first 3 months were 30.6%, 25.2% and 66.7% respectively ($p < 0.001$). The occurrence of an adverse event in the first 3 months in the three groups was 33.5%, 25.2% and 67.5% respectively ($p < 0.001$). In the diabetics and new hyperglycemic patients group without adequate treatment at discharge the 3 months mortality OR, adjusted for age, comorbidity and cause of admission compared to non-diabetics was 1.244 (95% CI 0.478 to 3.239; $p = 0.655$), the OR of revisits was 3,290 (95% CI 2.082 to 5.199; $p < 0.001$) and the OR for adverse event was 3,260 (95% CI 2.057 to 5.167; $p < 0.001$).

In the second trial 203 patients were included, with a mean age of 69.7 years (SD 18.9). 157 patients (77.3%) were type 2 diabetic. Diagnosis of hypoglycemia was considered primary in 162 (79.8%) patients and adjustment of antidiabetic treatment at discharge was performed in 98 (48.5%) cases. Forty-two (20.7%) patients had an adverse event for any reason within 30 days. The not adjustment of treatment at discharge was independently associated with suffering an adverse event for any reason within first 30 days (OR = 2.82; 95% CI = 1.34 to 5.93; $p = 0.006$).

Conclusions: Poor glycemic control in patients admitted to an UCE is an independent factor for increased in-hospital mortality. In patients admitted to the UCE the glycemic control has not been shown to influence the hospital stay. The frequency of diabetes in

the UCE is 25.1% and the frequency of new hyperglycemia is 7.1%. In the UCE diabetic patients have a higher mean age and greater comorbidity than non-diabetics. Proper diabetes treatment at discharge of diabetics and patients with new hyperglycemia was independently associated with a reduction of revisits and the occurrence of adverse events at 3 months compared to those without adequate treatment at discharge. The lack of antidiabetic treatment adjustment at discharge from the emergency department of diabetic patients treated by an episode of severe hypoglycemia may be an independent risk factor of suffering an adverse event in the first 30 days.

Keywords: Diabetes, Hyperglycemia, Hypoglycemia, Emergency Department, Antidiabetic treatment.

2. INTRODUCCIÓN

2.1 DIABETES MELLITUS. CONCEPTOS GENERALES

2.1.1 Diabetes Mellitus: Definición y Clasificación

La diabetes mellitus comprende un conjunto de enfermedades consistentes en un metabolismo anómalo de los carbohidratos. La enfermedad se caracteriza por un déficit absoluto o relativo en la producción de insulina por la célula beta pancreática junto con un grado variable de resistencia a la acción periférica de la insulina dando lugar a la presencia de hiperglucemia.

La diabetes mellitus puede clasificarse según su origen etiológico en diferentes tipos¹:

- **Diabetes mellitus tipo 1:** mediado por una destrucción autoinmune de la célula beta pancreática que habitualmente desemboca en un déficit absoluto de insulina.
- **Diabetes mellitus tipo 2:** es el tipo más frecuente de diabetes (casi el 90% de los pacientes diabéticos tienen diabetes mellitus tipo 2), se caracteriza por hiperglucemia junto con un grado variable de resistencia a la insulina y déficit en la producción de insulina. Tanto la resistencia a la insulina como la deficiencia de insulina en estos pacientes vienen determinadas por diversos factores ambientales y una cierta predisposición genética que dificultan en gran medida determinar el origen etiológico de la diabetes en cada sujeto de forma individual. Por otra parte la propia hiperglucemia puede exacerbar la resistencia a la insulina y empeorar el funcionamiento de la célula beta pancreática.

- **Diabetes gestacional:** tiene lugar habitualmente durante el segundo o tercer trimestre de gestación, cuando la función pancreática de algunas mujeres embarazadas no es suficiente para compensar, por una parte la insulino-resistencia creada por las hormonas contrainsulares que son secretadas por la placenta durante el embarazo , y por otra el aumento de consumo energético necesario para abastecer las necesidades maternas y el crecimiento del feto de forma simultanea
- **Tipos específicos de diabetes** debidos a otras causas entre las que destacan los síndromes de diabetes monogénica [como por ejemplo la diabetes neonatal y la diabetes propia del adulto de aparición en población joven (tipo MODY – Maturity-onset diabetes of the Young)], enfermedades del páncreas exocrino como la fibrosis quística, y diabetes mellitus inducida por fármacos tales como el tratamiento del complejo VIH/SIDA (Virus de la inmunodeficiencia humana/ Síndrome de inmunodeficiencia adquirida) o inmunosupresores tras el trasplante de órganos.

De todos los tipos descritos, la diabetes mellitus tipo 2 y en menor medida la diabetes mellitus tipo 1 son claramente los dos más frecuentes representando entre ambos más del 95% de los casos de diabetes mellitus, por lo que son en los que se ha centrado el estudio objeto de esta tesis y a los que me referiré a lo largo del mismo, quedando excluidos del presente trabajo la diabetes gestacional y otros tipos específicos de diabetes.

2.1.2 Diabetes Mellitus tipo 1: Concepto y patogénesis

Concepto

La diabetes mellitus tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más frecuentes de la infancia. El origen etiopatogénico es una destrucción autoinmune de las células beta productoras de insulina localizadas en los islotes de Langerhans del páncreas². Este proceso tiene lugar en sujetos genéticamente predispuestos, posiblemente desencadenado por uno o varios factores ambientales y frecuentemente con una progresión a lo largo de meses o años durante los cuales el paciente está asintomático e incluso euglucémico.

Los marcadores genéticos de la diabetes tipo 1 están presentes desde el nacimiento, los marcadores inmunológicos son detectables tras el diagnóstico del proceso autoinmune y los marcadores metabólicos pueden ser detectados con suficiente sensibilidad una vez que se haya producido suficiente destrucción de células beta, aunque antes de que debute la hiperglucemia sintomática³. Este periodo de latencia tan prolongado es un claro indicativo del importante número de células beta pancreáticas que deben destruirse para que tenga lugar la hiperglucemia característica de la enfermedad

Susceptibilidad genética

Se ha documentado el papel del polimorfismo de múltiples genes en el riesgo de desarrollo de la diabetes tipo 1^{4, 5}. Entre dichos polimorfismos destacan HLA-DQalfa, HLA-DQbeta, HLA-DR, preproinsulina, el gen PTPN22, CTLA-4, helicasa inducida por

interferón⁶, receptor de IL2 (CD25)⁷, un gen similar a lecitina (KIAA0350)⁸, el gen ERBB3e y un gen indefinido en el cromosoma 21q⁹. Un metaanálisis realizado en 2008 confirmó las asociaciones descritas previamente e identificó 4 *loci* adicionales que suponían un incremento del riesgo de desarrollo de diabetes tipo 1¹⁰ (BACH2, PRKCQ, CTSH y C1QTNF6).

Además se han identificado algunos loci que confieren un riesgo compartido con la enfermedad celíaca y la diabetes mellitus tipo 1 (RGS1, IL18RAP, CCR5, TAGAP, SH2B3, PTPN2)¹¹

Tanto los genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) como los localizados en otros sitios del genoma pueden influir en el desarrollo de diabetes, pero sólo los alelos del antígeno de leucocitos humanos (HLA) tienen un efecto importante siendo menor el de los polimorfismos en los genes de insulina y PTPN2. Sin embargo, incluso cuando la asociación de algunos alelos HLA con la diabetes mellitus tipo 1 es intensa, es menor del 50% de la contribución genética a la susceptibilidad a la enfermedad.

Se estima que el 48% de la agregación familiar es atribuible a loci conocidos, y el CMH contribuye en un 41%.¹² El riesgo de desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 está ampliamente aumentado en parientes cercanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1, siendo de aproximadamente un 6% en la descendencia, un 5% entre hermanos, y un 50% en gemelos monocigóticos, mientras que en la población sin historia familiar es de un 0,4%.^{2, 13, 14}

Los genes responsables de una mayor susceptibilidad a la diabetes mellitus tipo 1 se encuentran en la región HLA del cromosoma 6p^{15, 16}. Esta región contiene los

genes que codifican las moléculas del CMH clase II que se expresan en la superficie de las células presentadoras de antígenos como por ejemplo los macrófagos. Estas moléculas están compuestas por cadenas alfa y beta que conforman un enlace peptídico al que se unen los antígenos implicados en la patogénesis de la diabetes tipo 1. La unión del antígeno al CMH permite a su vez la presentación a los receptores de antígenos de los linfocitos T, que son los principales efectores de la destrucción celular en los procesos autoinmunes.

La capacidad de estas moléculas clase II de presentar antígenos va a depender en gran medida de la composición de aminoácidos de sus cadenas alfa y beta. La sustitución de una o dos posiciones críticas puede aumentar o disminuir de forma muy llamativa la unión de autoantígenos y por tanto la susceptibilidad a la diabetes tipo 1.^{17, 18}. Concretamente, más del 90% de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 son portadores del HLA DR3-DQ2 o del HLA DR4-DQ8 frente a un 40% de controles con alguno de éstos haplotipos, habiéndose objetivado que alrededor del 30% de los pacientes son portadores de ambos haplotipos (heterocigotos DR3/DR4) lo que confiere una mayor susceptibilidad¹⁶. Existen sin embargo un subgrupo de alelos de DR4, concretamente DRB1*0403 y DPB1*0402 que disminuyen el riesgo de desarrollo de diabetes incluso en portadores de DR4-DQ8.

La prevalencia de todos estos genes varía con la raza y esto explica en gran medida por qué la diabetes tipo 1 es frecuente en Escandinavia y muy infrecuente en China.

Pese a la gran importancia de los genes de susceptibilidad del CMH, éstos no son suficientes para inducir la aparición de una diabetes tipo 1, lo que sugiere una

herencia poligénica en una gran mayoría de los casos. Un importante componente de la susceptibilidad genética a la diabetes tipo 1 reside en algunos genes no pertenecientes al CMH que tienen efecto, tan sólo, en presencia de los alelos del CMH adecuados. Concretamente los polimorfismos en el gen de un promotor de la insulina y el cambio de aminoácido de una tirosina fosfatasa específica de linfocitos (PTPN22) se asocian con el riesgo de diabetes tipo 1 en múltiples poblaciones.^{19, 20, 21, 22}

El polimorfismo en el gen del antígeno 4 asociado a linfocitos T citotóxicos ha mostrado una asociación con el riesgo de desarrollo de diabetes tipo 1 en un meta-análisis de 33 estudios que incluían un total de 5000 pacientes²³. El polimorfismo del gen de proteína tirosin-fosfatasa (PTP) influye en la señalización y función del receptor de las células T, y este mismo polimorfismo es un factor de riesgo mayor para el desarrollo de múltiples alteraciones de origen autoinmune.^{24,25}

Las células positivas para interferón gamma (Th1) son importantes mediadores de la insulinitis en ratones NOD (Diabéticos no obesos - *Non Obese Diabetic mice*), y la destrucción de las células de los islotes pancreáticos puede ser ralentizada mediante la administración de anticuerpos anti-interferón gamma.²⁶

En relación a las células Th2 (productoras de interleucinas -4, -5, -10 y -13), clásicamente se pensaba que eran protectoras frente al desarrollo de diabetes mellitus tipo 1 al contrario que las Th1, sin embargo, con posterioridad se ha comprobado que las células Th2 son capaces de inducir la destrucción de islotes pancreáticos y que por lo tanto, el comienzo y posterior progresión de la diabetes tipo 1 están bajo el control tanto de las células Th1 como de Th2²⁷.

Autoinmunidad

Como ya se describió previamente, la diabetes tipo 1 tiene lugar en sujetos genéticamente predispuestos pero el origen etiopatogénico es una destrucción autoinmune de las células beta del páncreas productoras de insulina. Distinguir entre pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y tipo 2 puede ser complejo, especialmente en rangos de edad intermedios (30 a 50 años)²⁸. En estos casos la presencia de autoanticuerpos anti descarboxilasa del ácido glutámico (GAD)²⁹, anti islotes pancreáticos, anti-insulina, anti tirosin-fosfatasa y anti transportadores del zinc (ZnT8)³⁰ pueden ayudar al clínico a identificar aquellos pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 incluyendo la diabetes autoinmune latente del adulto (LADA), y que por lo tanto van a necesitar insulina como tratamiento.^{31, 32,}

Frecuentemente los autoanticuerpos se emplean en el diagnóstico diferencial entre una diabetes tipo 1 y tipo 2 cuando no es posible hacerlo por el contexto clínico. Esto pone de relevancia el papel de dichos autoanticuerpos en la etiopatogenia de la diabetes tipo 1.

Los primeros anticuerpos detectados en los pacientes con un defecto poliendocrino autoinmune fueron los anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos (ICAs – *Islet Cell Antibodies*), que se encuentran hasta en el 85% de los pacientes con nuevo diagnóstico de diabetes e incluso en los estados de prediabetes².

Se han identificado diversos antígenos en las células beta pancreáticas que juegan un papel importante en el inicio o progresión de la respuesta autoinmune.³³ Algunos estudios sobre ratones NOD indican que la proinsulina/insulina por si misma es la diana preferida por los autoanticuerpos^{34, 35}. La respuesta autoinmune a la

proinsulina a su vez estimula otros autoantígenos, tales como los dirigidos contra una proteína relacionada con la subunidad catalítica de la glucosa 6 fosfatasa (IGRP)³⁵.

Los **anticuerpos contra la insulina** son los primeros en aparecer en los niños tras el nacimiento y progresión a diabetes y se encuentran muy elevados, de hecho son los anticuerpos cuantitativamente más elevados en los adolescentes que desarrollan diabetes. Es destacable no obstante que una vez que se ha administrado insulina subcutánea todos los individuos desarrollan anticuerpos antiinsulina por lo que no son anticuerpos que puedan ser empleados como marcador tras dos semanas de tratamiento.³⁶ La demostración de la importancia y mecanismo de acción de los anticuerpos antiinsulina se ha realizado en estudios sobre ratones NOD donde se ha comprobado que clones de células T CD8+ reconocen un epitopo de la cadena Beta de la insulina³⁷ y que el principal autoantígeno para las células CD4 en este modelo de ratones son los aminoácidos 9 a 23 de la cadena beta peptídica de insulina³⁴. En el caso de humanos, más concretamente de aquellos con diagnóstico reciente de diabetes, se han encontrado respuestas similares en algunos linfocitos T en sangre periférica.³⁸

El **autoantígeno GAD** tiene también un papel destacado en el desarrollo del proceso autoinmune que origina la diabetes. Los anticuerpos anti-GAD están presentes hasta en el 70% de los pacientes con diabetes tipo 1. Estos autoantígenos están presentes, no solo en las células beta pancreáticas, sino también en el sistema nervioso central y en los testículos³⁹

Otro autoantígeno menos frecuente pero con un papel igualmente destacado en la autoinmunidad asociada a la diabetes es la **proteína 2 asociada al insulinoma (IA-2)**. Se trata de una proteína granular de membrana asociada a la proteína tirosin-

fosfatasa^{40, 41}. El dominio citosólico de esta proteína se une a una proteína asociada con la actina F que se denomina beta 2-sintronina y es liberado a través de una exocitosis granular. El fragmento citosólico liberado resultante alcanza el núcleo y aumenta la transcripción de genes como por ejemplo el de la insulina⁴². Los anticuerpos contra IA-2 son más tardíos que los precedentes (antiinsulina y antiGAD) y están muy relacionado con la expresión de múltiples anticuerpos contra las células de los islotes pancreáticos y con la progresión de la diabetes, de hecho, uno de los mejores predictores de progresión de la enfermedad es la presencia de dos de los tres anticuerpos mencionados: GAD, IA-2, o anticuerpos antiinsulina⁴³. Su presencia en pacientes con diabetes tipo 1 es menos habitual pero aparecen en la nada desdeñable cifra de un 58% de los pacientes tras el diagnóstico⁴⁴.

Otro autoantígeno identificado en relación a la diabetes tipo 1 es el **transportador de Zinc (ZnT8)**³², presente entre el 60 al 80% de los pacientes con un nuevo diagnóstico de diabetes tipo 1. En el estudio DAISY (*Diabetes Autoimmunity Study in the Youth*) donde se siguieron niños desde su nacimiento hasta el desarrollo de diabetes se comprobó que los anticuerpos anti ZnT8 son más tardíos que los anticuerpos antiinsulina y se pierden precozmente tras el comienzo de la diabetes⁴⁵.

A medida que progresa la autoinmunidad en los pacientes con diabetes tipo 1 desde la activación inicial hasta el propio estado crónico de diabetes, existe a menudo un aumento de los autoantígenos en los islotes pancreáticos empleados como diana por los anticuerpos de las linfocitos T. Existe la hipótesis de que la autoinmunidad precoz en la diabetes tipo 1 puede tener igualmente como diana elementos tisulares del sistema nervioso central y esto ha llevado a la idea de que las respuestas inmunes patogénicas en la diabetes tipo 1 pueden no ser exclusivas de la célula beta

pancreática⁴⁶. En cualquier caso no se ha establecido aún si la presencia o no de respuestas serológicas contra antígenos neuronales pueden ser predictivos del desarrollo de neuropatía de pequeña fibra, ya sea autonómica o somática, o de la progresión clínica de la diabetes tipo 1.

Factores ambientales

El tercer pilar en el inicio y progresión de la diabetes mellitus junto con la susceptibilidad genética y la autoinmunidad son los factores ambientales. Actualmente es el elemento etiopatogénico sobre el que más fácilmente se puede actuar desde un punto de vista terapéutico, si no en la prevención de la diabetes, sí al menos en su control evolutivo.

En sujetos genéticamente predispuestos, la exposición a uno o más factores ambientales puede desencadenar una respuesta inmune, cuyo resultado último es la destrucción de células beta pancreáticas, con la consiguiente disminución o supresión de la producción de insulina endógena por el páncreas. Por el contrario, pese a la descripción de múltiples factores ambientales en diferentes estudios, ninguno de estos ha sido completamente verificado e incluso han sido en ocasiones contradichos por otros estudios diferentes sobre el mismo factor ambiental. Entre estos factores los que han cobrado mayor peso en las sospechas etiopatogénicas de la diabetes tipo 1 son:

- Infecciones virales
- Inmunizaciones
- Dieta, principalmente la exposición precoz en la infancia a la leche de vaca
- Estatus socioeconómico alto

- Obesidad
- Deficiencia de vitamina D
- Factores perinatales

Se ha descrito en modelos animales cómo algunos **virus** pueden provocar diabetes, ya sea mediante la destrucción directa de la célula beta pancreática por el propio virus⁴⁷, o mediante la inducción de autoinmunidad contra dichas células⁴⁸. En un estudio sobre el tejido pancreático de 75 autopsias de pacientes que fallecieron a las pocas semanas de haber sido diagnosticados de diabetes mellitus tipo 1 no se evidenció infección aguda o persistente por Coxsackie, virus de Epstein-Barr, parotiditis o citomegalovirus⁴⁹. Existen por el contrario algunos datos que sugieren que la exposición a enterovirus, en particular a Coxsackie, ya sea intraútero o durante la infancia, puede inducir un daño en la célula beta pancreática y favorecer el desarrollo de una diabetes clínicamente establecida. Entre los citados datos destacan: 1) que la inmunoglobulina específica (IgM) del virus Coxsackie B se ha encontrado en un 39% de los niños con nuevo diagnóstico de diabetes frente a un 6% de los niños sanos no diabéticos⁵⁰, 2) las infecciones por enterovirus son dos veces más frecuentes en hermanos que desarrollan diabetes tipo 1 que en aquellos hermanos que permanecen como no diabéticos y 3) los títulos de anticuerpo contra virus Coxsackie son significativamente más altos en mujeres embarazadas cuyos hijos con posterioridad desarrollan diabetes mellitus tipo 1 que en aquellos cuyos hijos no la desarrollan⁵¹. En contraste, otros estudios aportan datos que refutan el papel de los virus en la patogénesis de la diabetes mellitus tipo 1⁵². En uno de dichos estudios se demostró incluso que la infección en la infancia por Coxsackie B se asociaba con una

producción transitoria de anticuerpos anti GAD pero no con el desarrollo de diabetes⁵³.

Se ha llegado a sugerir que la **vacunación** en la infancia podría asociarse con el desarrollo posterior de diabetes mellitus tipo 1, sin embargo, la inmunización de sujetos genéticamente predispuestos (hermanos de pacientes con diabetes mellitus tipo 1) con antígenos virales o bacterianos no ha demostrado estar asociada con un aumento del riesgo de desarrollar diabetes tipo 1⁵⁴.

Muchos **factores dietéticos** pueden actuar en alguna medida como factor desencadenante de la diabetes mellitus y entre ellos cobra un especial interés la leche de vaca⁵⁵. Esto es debido a que se ha propuesto que algunos componentes de la albúmina de la leche de vaca podrían favorecer o desencadenar una respuesta autoinmune, y ésta es precisamente la base sobre la que asientan la mayoría de las fórmulas de leche infantil⁵⁶. Otros alimentos que, según diversos estudios, pueden estar implicados en la aparición de una respuesta autoinmune y por tanto de una diabetes mellitus tipo 1 son los cereales, los cuales, en caso de introducción precoz en la dieta (antes de los tres meses de vida según algunos estudios, o de los siete meses según otros) pueden favorecer la aparición de Diabetes^{57,58}. Finalmente entre los factores dietéticos implicados como desencadenantes de autoinmunidad y favorecedores de la aparición de diabetes mellitus cabe destacar los nitratos, cuyos niveles altos en el agua de consumo favorece un aumento de la incidencia de diabetes tipo 1 en la poblaciones que los consumen⁵⁹ y por último los ácidos grasos Omega 3 a los que se atribuye un papel protector con una relación inversa entre el consumo de los mismos y la aparición de autoinmunidad con un Hazard ratio de 0,45 (95% CI 0,21-0,96)⁶⁰. Finalmente la vitamina D se considera un elemento dietético protector frente a

la diabetes mellitus, y dado que este componente es parte de la leche de vaca, suscita la duda sobre el papel real de ésta como inductora de diabetes mellitus.

Entre los **factores perinatales** favorecedores de la aparición de diabetes mellitus tipo 1⁶¹ se consideran la edad materna superior a 25 años, la preeclampsia, la enfermedad respiratoria neonatal y la ictericia (sobre todo la debida a incompatibilidad de serogrupo ABO), pero también se han identificado factores perinatales que actuarían como elemento protector frente al desarrollo de la diabetes como el bajo peso o la talla baja al nacimiento⁶²

2.1.3. Diabetes mellitus tipo 2: Concepto y patogénesis.

Concepto

La diabetes mellitus tipo 2 es el tipo de diabetes más prevalente en adultos con obesidad y está muy ligada con el grado de obesidad, por lo que incluso se ha acuñado el término “diabesidad”. La diabetes mellitus (DM) es una causa mayor de morbi-mortalidad bien establecida y ocupa ya en Estados Unidos (EEUU) el quinto lugar entre las afecciones crónicas, tras la artritis, la hipertensión arterial (HTA) y la cardiopatía isquémica, por delante del cáncer, la arteriosclerosis, la enfermedad cerebrovascular y el enfisema. Así mismo, ocupa el sexto lugar entre las causas de muerte en personas mayores de 65 años y se estimó como causante de 1.047 defunciones por cada 100.000 sujetos diagnosticados de DM y como factor coadyuvante en otras 90.000 defunciones más⁶³. Por otra parte, la DM incrementa el riesgo de incapacidad, baja laboral y desempleo e incrementa el gasto médico *per cápita* en dos a cinco veces respecto a los sujetos sanos. Así, el 30 % de los diabéticos con edades comprendidas

entre 65 y 74 años del estudio (*NHANES II*) requirieron hospitalización, tasa muy superior a los hospitalizados no diabéticos. Por otra parte, la DM sin complicaciones representó el 67,3 % de los ingresos en diabéticos⁶⁴.

Déficit en la producción de insulina y resistencia insulínica

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 presentan una combinación variable de distintos grados de resistencia a la insulina y deficiencia relativa de insulina, y ambos elementos son los que contribuyen a la aparición de la enfermedad^{65, 66, 67}. En un estudio prospectivo llevado a cabo sobre población británica, no diabéticos al inicio del estudio, se objetivó que la población que desarrollaba diabetes (505 sobre 6500 sujetos incluidos en el estudio) presentaron una marcada disminución de la sensibilidad a insulina durante los cinco años previos al diagnóstico de diabetes. En relación a la producción de insulina, existía en aquellos que desarrollaron diabetes un aumento de la función de la célula beta, y por tanto de la producción de insulina, tres años antes del diagnóstico con un posterior descenso en dicha producción hasta el momento del diagnóstico.⁶⁸

La secreción de insulina requiere del transporte de glucosa dentro de la célula, lo que esta mediado, al menos parcialmente, por el transportador de glucosa 2 (GLUT-2). En modelos animales (ratones) modificados genéticamente para presentar un déficit en la expresión de GLUT-2 tenía lugar la aparición de una intolerancia a la glucosa. Cambios similares también ocurrían en ratones alimentados con una dieta muy rica en ácidos grasos⁶⁹ sugiriendo un posible mecanismo de unión entre una dieta rica en grasas y el desarrollo de diabetes⁷⁰

La producción de insulina en sujetos normales implica la conversión de proinsulina en insulina. En dichos sujetos, el 10 al 15% de la insulina secretada lo es en forma de proinsulina o sus intermediarios de conversión a insulina. Por el contrario, en población diabética el porcentaje de proinsulina aumenta de forma considerable pudiendo llegar incluso a suponer más del 40%⁷¹. Estas diferencias entre población diabética y no diabética se vuelven incluso más acentuadas tras la estimulación con arginina o glucagón. El aumento en la secreción de proinsulina se mantiene incluso tras el ajuste por grado de obesidad y esto sugiere la presencia de una disfunción en la célula beta y no una mera respuesta de aumento de secreción de insulina estimulada por la insulinoresistencia provocada por la obesidad⁷². Estos hallazgos indican que el procesado de proinsulina a insulina en la célula beta está desnivelado en la diabetes tipo 2 o quizás, que el tiempo para la maduración de los gránulos es insuficiente por lo que es liberada mayor cantidad de proinsulina.

El otro componente destacado es la insulinoresistencia, considerada por muchos autores como el mejor predictor de diabetes tipo 2. La mayor parte de los pacientes presentan un cierto riesgo genético para el desarrollo de diabetes tipo 2. Probablemente la resistencia insulínica se hace más severa con el incremento de la edad y el peso pero esto posiblemente se debe a que se pone de manifiesto un defecto concurrente en la producción de insulina en sujetos susceptibles que producen intolerancia a la glucosa e hiperglucemia.

Susceptibilidad genética

La importancia de los factores genéticos en la patogénesis de la diabetes tipo 2 viene sugerida, entre otros elementos, por la observación de que los hijos delgados y normoglucémicos de padres diabéticos tienen un metabolismo no oxidativo de la glucosa reducido, asociado a su vez a una síntesis reducida del glucógeno muscular⁷³. Por tanto la resistencia a la insulina está presente años antes del diagnóstico de diabetes. Se ha comprobado igualmente que existe un incremento en los lípidos intracelulares en dichos hijos insulinoresistentes, sugiriendo que la falta de regulación del metabolismo de los ácidos grasos puede mediar la insulinoresistencia en dichos individuos. Un estudio sugeriría que esta falta de regulación parece ser debida a un defecto heredado en la función mitocondrial⁷⁴.

El gen del factor de transcripción TCF7L2 (del inglés, *transcription factor 7-like 2 gene*) ha resultado ser uno de los más estrechamente relacionados con DM 2 en estudios genómicos recientes^{75, 76}. Las variantes rs7903146, rs12255372 y rs7901695 estarían relacionadas con una transformación defectuosa de proinsulina en insulina y con una menor síntesis insulínica⁷⁷.

La diabetes tipo 2 viene determinada por una compleja relación entre genética y factores ambientales. Las causas monogénicas de diabetes tipo 2 y los polimorfismos heredados individualmente representan solo una pequeña parte del grado de riesgo o protección frente a la diabetes de un sujeto dado que la mayor parte del riesgo genético para la diabetes tipo 2 vendrá en realidad determinado por un conjunto de factores de riesgo poligénicos complejos.

Importancia de la dieta y la obesidad

La prevalencia de la diabetes y de estados prediabéticos ha aumentado considerablemente en las últimas 2 a 3 décadas⁷⁸ y parece existir una relación con una progresiva ganancia de peso de la población junto con un descenso de la actividad física, siendo ambos elementos dos importantes factores de riesgo para el desarrollo de diabetes mellitus⁷⁹

Está ampliamente demostrada la relación entre obesidad, la resistencia insulínica periférica y a nivel de la célula beta pancreática la disminución de la sensibilidad a la glucosa. Ambos defectos pueden ser al menos parcialmente revertidos mediante la pérdida de peso, y en menor medida, a través de un programa constante de ejercicio físico, aunque esto último no ha demostrado ser tan efectivo como la propia pérdida de peso.

El mecanismo a través del cual la obesidad favorece la resistencia a la insulina no está claramente determinado. Parecen tener una cierta influencia tanto el patrón de distribución grasa como una anomalía genética en el receptor beta 3 adrenérgico. Con respecto al patrón de distribución grasa se sabe que la distribución troncular u obesidad de tipo masculina tiene una mayor relación con la resistencia a la insulina y la tolerancia alterada a la glucosa que la distribución grasa de tipo femenino con acúmulo graso principalmente en las zonas declives del cuerpo.

Factores liberados por adipocitos y factores proinflamatorios

Diversos estudios demuestran el papel de la inflamación como el mediador que relaciona la obesidad con la patogénesis de la diabetes y arterioesclerosis^{80, 81}. Existen trabajos que correlacionan la incidencia de diabetes mellitus con un aumento de varios marcadores de la inflamación como son la proteína C reactiva (PCR), la interleuquina 6 (IL-6)⁸², el inhibidor 1 del activador del plasminógeno (PAI-1), el factor de necrosis tumoral alfa (TNF-alfa) y el recuento de leucocitos^{83, 84, 85}. Se ha demostrado incluso que intervenciones intensivas sobre el estilo de vida de los sujetos pueden disminuir los marcadores de inflamación⁸⁶.

Entre los factores liberados por los adipocitos y factores proinflamatorios destacan:

La **leptina** que es producida por los adipocitos y es secretada proporcionalmente al volumen corporal de los mismos. Proporciona información al hipotálamo sobre la cantidad de grasa almacenada. Además la leptina presenta una actividad biológica en tejidos periféricos como el páncreas⁸⁷. Un estudio sobre ratones carentes del receptor pancreático específico de leptina demostraba que la ausencia de la acción de la leptina a dicho nivel se asociaba con una mejora en la tolerancia a la glucosa en dichos ratones en comparación con los controles cuando ambos grupos de ratones eran alimentados con una dieta normal. Por el contrario, cuando se administraba una dieta rica en ácidos grasos ambos grupos de ratones aumentaban de peso y presentaban mayor insulinoresistencia. En el caso de los controles había una hiperplasia de las células de los islotes pancreáticos para compensar la insulinoresistencia mientras que en los ratones carentes del receptor pancreático de leptina se

apreciaba un deterioro en la respuesta a la insulina y un pobre crecimiento de las células de los islotes pancreáticos⁸⁸. Estos resultados aportan datos sobre un papel confuso y cambiante de la leptina que va a depender de la existencia o no de resistencia a la insulina y de la dieta.

La **adiponectina** es una hormona derivada del adipocito que juega un papel importante en el desarrollo de la insulinoresistencia y de la diabetes mellitus tipo 2 tal y como demuestran algunos datos aportados por diversos estudios⁸⁹: 1) La adiponectina está disminuida en la población obesa, de hecho, en un estudio realizado sobre ratones lipoatrofícos obesos la administración de adiponectina disminuía el grado de insulinoresistencia⁹⁰; 2) la relación entre los niveles de adiponectina y la hiperinsulinemia e insulino-resistencia es más estrecha que la observada entre el grado de adiposidad y la intolerancia a la glucosa⁹¹; 3) en un estudio sobre ratones carentes de adiponectina las concentraciones en plasma y en adipocitos del TNF-alfa estaban aumentados dando como resultado una resistencia insulínica importante inducida por la dieta⁹² y 4) En un estudio sobre sujetos con resistencia insulínica la administración de Tiazolidionas, fármaco antidiabético que ha demostrado disminuir el desarrollo de diabetes, aumentaba los niveles séricos de adiponectina sin afectar al peso corporal⁹³.

La adiponectina ha demostrado en diversos estudios la capacidad de reducir los ácidos grasos libres séricos y mejorar el perfil lipídico, favorecer el adecuado control glucémico y reducir los factores inflamatorios que habitualmente se elevan en los pacientes diabéticos⁹⁴, incluso en población no diabética la adiponectina se ha asociado con un riesgo disminuido de desarrollo de diabetes mellitus⁹⁵. De hecho, parece estar relacionada, no solo con el riesgo de diabetes, sino que diversos estudios

han demostrado como los niveles de adiponectina pueden relacionarse con el riesgo cardiovascular, habiéndose objetivado que niveles elevados de adiponectina se asocian a un perfil de riesgo cardiovascular más favorable^{96,97}. En todo caso la relación entre dicha hormona y el riesgo cardiovascular es compleja puesto que otros estudios demuestran que niveles altos de adiponectina se asocian a un aumento de mortalidad por cualquier causa⁹⁸. Estas enormes diferencias encontradas en los resultados de los diversos estudios parecen estar debidas a la población sobre la que se hicieron los mismos, siendo factores determinantes el sexo, la edad y la prevalencia de enfermedades cardiovasculares.

El **TNF-alfa** liberado por el tejido adiposo parece tener un importante papel en la desregulación de la acción de la insulina^{99, 100}. Se ha demostrado que la administración de anticuerpos anti TNF-alfa llevan a una mejora en la utilización de glucosa en ratas obesas. Del mismo modo se comprobó que ratones obesos carentes genéticamente de TNF-alfa tienen una sensibilidad a la insulina normal¹⁰¹. Finalmente en un estudio se demostró que la reducción de peso en animales obesos se asociaba con una mejora en la actividad de la insulina y una disminución en la expresión del gen TNF-alfa.

Las **citoquinas proinflamatorias quimiotácticas** son una familia de proteínas de bajo peso molecular con una potente capacidad de atracción química de leucocitos y pueden modular la formación de especies reactivas de oxígeno y de otras citoquinas. Las quimioquinas específicas para neutrófilos se denominan CXC y se distinguen de otras quimioquinas por una cadena proteica en la que las dos primeras cisteínas están separadas por un aminoácido. Las quimioquinas CXC se producen en múltiples células entre las que destacan las células endoteliales, las plaquetas, los neutrófilos, los

monocitos y los linfocitos T. La quimioquina CXCL5 se expresa en cantidades elevadas en los macrófagos del tejido adiposo blanco¹⁰². Cuando se une a su receptor CXCR2 reduce la captación de glucosa estimulada por insulina por parte del músculo, lo que indica un probable papel de dicha quimioquina como mediador de la insulinoresistencia. Se ha comprobado que los niveles séricos de CXCL5 son mayores en sujetos obesos que en aquellos con normopeso así como igualmente mayores en sujetos obesos insulinoresistentes que en aquellos sujetos obesos que no presentan insulinoresistencia.

El **PAI-1** es un inhibidor de la fibrinólisis relacionado, no solo con el tejido adiposo, sino también secretado por células endoteliales, células mononucleares, hepatocitos y fibroblastos y que se ha asociado con un aumento del riesgo cardiovascular. En un estudio prospectivo a cinco años llevado a cabo sobre 2356 sujetos de edades comprendidas entre los 70 a 79 años se identificaron 143 nuevos casos de diabetes. Los niveles altos de PAI-1 fueron un predictor independiente del debut de diabetes mellitus (OR 1,35; 95%IC 1,01-1,81) tras haber ajustado en función de otros componentes del síndrome metabólico (Índice de Masa Corporal, grasa visceral, hipertensión, lipemia y glucosa en ayunas).

La **proteína 4 de unión al retinol (RBP4)** es otra proteína liberada por los adipocitos y que se relaciona con los niveles de resistencia a la insulina en pacientes obesos, con intolerancia a la glucosa o diabéticos tipo 2, así como en pacientes no obesos con¹⁰³ o sin¹⁰⁴ una historia familiar de diabetes tipo 2. El ejercicio constante ha demostrado ser capaz de reducir los niveles de RBP4 en aquellos pacientes en los que su insulinoresistencia mejoró con el ejercicio. La correlación del RBP4 en humanos con la insulinoresistencia, en todo caso, no ha sido aún bien establecida.

2.1.3 Criterios diagnósticos de diabetes mellitus

Criterios diagnósticos globales

Durante decenios el diagnóstico de diabetes mellitus se ha basado en criterios de glucemia, ya sea glucemia en ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa. En 1997 el Primer Comité de Expertos para el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación Americana de Diabetes (ADA) revisó los criterios diagnósticos hasta entonces vigentes¹⁰⁵ empleando la asociación observada entre las cifras de glucemia y el riesgo de desarrollo de retinopatía como clave para establecer los puntos de corte diagnósticos. El Comité examinó los datos de tres estudios de corte epidemiológicos que establecían la presencia de retinopatía valorada mediante fotografía del fondo de ojo u oftalmoscopia directa en relación a las cifras de glucemia en ayunas, a las dos horas tras sobrecarga oral de glucosa y de hemoglobina glicada. En estos estudios se definían los niveles de glucemia por debajo de los cuales existe una baja prevalencia de retinopatía. Este análisis confirmó la cifra de 200 mg/dl de glucemia como punto de corte diagnóstico a las dos horas de una sobrecarga oral de glucosa (SOG) con 75 gramos de glucosa, sin embargo, en relación a la glucemia basal se objetivó que la cifra de 140mg/dl empleada hasta ese momento era muy elevada por lo que dicho punto de corte quedó reducido por dicho comité a 126mg/dl que es la cifra vigente actualmente.

La medición hemoglobina glicada (HbA1C) se emplea para la monitorización de la glucemia y como marcador de la media de glucemia crónica. Permite estimar la glucemia media de los tres meses previos a su determinación. Juega un papel muy

importante en la monitorización del tratamiento de los pacientes diabéticos dado que muestra una buena correlación con la aparición de complicaciones tanto micro como macrovasculares.

Inicialmente, tras el primer comité de expertos citado previamente, no se recomendaba el empleo de la HbA1C como criterio diagnóstico de diabetes y esta decisión se fundamentaba principalmente en que la técnica de medición no estaba estandarizada, sin embargo en la actualidad la técnica y los reactivos están ampliamente estandarizados por lo que en una revisión posterior del comité de expertos de la Asociación Americana de Diabetes en 2009¹⁰⁶ se modificaron los criterios decidiendo el empleo de la HbA1C como un criterio diagnóstico más.

Dado que la HbA1C es actualmente un parámetro ampliamente conocido por los clínicos constituyendo un marcador crónico de glucemia elevada, se ha convertido en un parámetro posiblemente más idóneo que otros que dan tan solo una medición aguda de la glucemia. Presenta además otras importantes ventajas frente a la glucemia basal como son el hecho de no precisar de ayuno previo para su medición y ser un parámetro más estable y menos sujeto a las variaciones de ingesta del día a día. Sin embargo es un parámetro que puede verse artefactado en algunas hemoglobinopatías, es más caro que la medición de glucemia basal y no está disponible en todos los centros, incluso dentro de un mismo centro no está disponible en todos los horarios no siendo posible su medición en la mayor parte de los servicios de Urgencias.

Estas circunstancias mantienen plenamente vigente la validez de la medición de glucemia basal y 2 horas tras sobrecarga oral de glucosa como parámetros diagnósticos de diabetes mellitus. Además de las dos mediciones de glucemia citadas

se considera que la presencia de una glucemia aleatoria por encima de 200mg/dl acompañada de síntomas cardinales de diabetes (poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso) es un criterio diagnóstico más de diabetes. Los criterios diagnósticos actualmente vigentes quedan reflejados en la Tabla 1

Tabla 1. Criterios diagnósticos de diabetes (ADA 2009)¹⁰⁷

HbA1C ≥ 6,5%. El test debe llevarse a cabo en un laboratorio que emplee un método certificado por la <i>National Glycohemoglobin Standardization Program</i> (NGSP) y estandarizado a la medición DCCT (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>) ^a
O
Glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl. El ayuno se define como ausencia de ingesta calórica durante las 8 horas previas. ^a
O
Glucemia a las 2h tras SOG ≥ 200mg/dl. La prueba debe ser realizada de acuerdo a las recomendaciones de la OMS empleando una carga de glucosa que contenga el equivalente a 75g de glucosa anhidra disuelta en agua ^a
O
Glucemia aleatoria ≥ 200mg/dl. En presencia de síntomas clásicos cardinales de hiperglucemia o de una crisis hiperglucémica marcada.

^a En ausencia de hiperglucemia muy elevada los criterios 1-3 deben ser confirmados con una segunda medición en días diferentes.

Screening de Diabetes tipo 1

Existe un aumento progresivo en la incidencia y prevalencia de la diabetes tipo 1¹⁰⁸. Los pacientes diabéticos tipo 1 habitualmente debutan con síntomas agudos de hiperglucemia junto con niveles de glucemia muy elevados. En algunos casos el debut es como una cetoacidosis grave. Existen diversos estudios que sugieren la posibilidad de medir los anticuerpos anti islotes pancreáticos en familiares de pacientes diabéticos tipo 1 lo que ayudaría a identificar a aquellos que tienen un riesgo elevado de diabetes. Estas medidas junto con una adecuada educación en la identificación de los

síntomas por parte del paciente puede ayudar a un diagnóstico más precoz de la diabetes mellitus tipo 1. Este aspecto tiene especial interés considerando algunos trabajos que sugieren con un destacable nivel de evidencia que el diagnóstico precoz puede limitar la aparición posterior de complicaciones¹⁰⁹ así como facilitar un periodo de producción endógena de insulina más prolongado¹¹⁰.

Pese a diversos estudios actualmente en curso con la intención de detectar pacientes en riesgo de diabetes tipo 1 y la forma más adecuada de prevenir su desarrollo en dichos sujetos, lo cierto es que actualmente hay una práctica ausencia de programas de detección precoz de diabetes tipo 1 ni planes terapéuticos al respecto más allá de los que se están llevando a cabo a nivel internacional en diversos ensayos clínicos¹

Screening de diabetes tipo 2 y estados prediabéticos en adultos asintomáticos.

Ambas condiciones son extremadamente prevalentes en la población general y los test diagnósticos para ambas entidades son sencillos y fácilmente accesibles. Está demostrado que existe la posibilidad de prevenir el desarrollo de diabetes desde un estado de prediabetes y la aparición de complicaciones en los pacientes diabéticos tipo 2 ya diagnosticados con una serie de medidas cuya efectividad ha sido ampliamente demostrada.

El porcentaje de pacientes diabéticos no diagnosticados es muy elevado, con cifras que varían desde el 25% descrito en población estadounidense¹, hasta casi el 50% descrito en un estudio observacional llevado a cabo en España¹¹¹. Estas cifras dan una idea de la importancia de desarrollar protocolos de detección precoz de la diabetes mellitus y la selección de criterios para identificar aquellas poblaciones en las que dichos

protocolos deben ser instaurados. Entre los criterios más relevantes destacan la edad, el Índice de Masa Corporal (IMC), la raza y medicaciones previas tal y como viene recogido en la Tabla 2.

Tabla 2. Criterios para el diagnóstico de diabetes y prediabetes en adultos asintomáticos¹.

Debe ser realizado en adultos con sobrepeso (IMC > 25kg/m ²) que presentan alguno de los siguientes factores de riesgo: <ol style="list-style-type: none">1) Inactividad física2) Familiares de primer grado de pacientes diabéticos3) Raza o etnia de alto riesgo4) Historia de diabetes gestacional o fetos macrosómicos.5) Hipertensión arterial (> 140/90 mmHg o tratamiento antihipertensivo).6) Colesterol HDL < 35 mg/dl o triglicéridos > 250mg/dl7) Mujeres con antecedente de ovario poliquístico8) Historia de enfermedad cardiovascular9) Otras condiciones asociadas (obesidad severa, acantosis nigricans)
Para todos los pacientes, especialmente aquellos con sobrepeso, las pruebas diagnósticas de detección precoz deben comenzarse a partir de los 45 años de edad
Si los resultados son normales las pruebas diagnósticas deben repetirse con un intervalo mínimo de 3 años o quizás de forma más frecuente dependiendo de cuales sean los resultados iniciales (aquellos con diagnóstico de prediabetes deberían realizarse las pruebas anualmente) y la situación de riesgo del paciente.

Para el diagnóstico precoz y screening de diabetes mellitus pueden emplearse tanto la cifra de glucemia basal en ayunas como la SOG con 75 g o la HbA1C. Estas pruebas no necesariamente detectan la diabetes en los mismos individuos pero a la hora de su realización o de elegir la determinación a llevar a cabo en un determinado paciente se debe considerar que las medidas terapéuticas para la prevención del desarrollo de diabetes mellitus sólo han demostrado efectividad en individuos prediabéticos con intolerancia oral a la glucosa pero no en individuos con glucemia basal alterada o aquellos prediabéticos definidos por la cifra de HbA1C^{112, 113, 114}.

2.1.4 Estados de prediabetes: Definición e implicaciones pronósticas

En 1997 y 2003 el Comité de Expertos en el Diagnóstico y Clasificación de la Diabetes Mellitus de la Asociación americana de Diabetes reconocieron la existencia de un grupo de pacientes cuyos niveles, sin llegar a las cifras diagnósticas definitivas de diabetes, presentaban glucemias más elevadas de lo que se consideraba como la normalidad. En relación a este hecho se detectaron dos grupos que fueron en primer lugar aquellos que presentaban una Glucemia Basal Alterada (GBA) con glucemias basales entre 100 y 125 mg/dl y en segundo lugar los que presentaban una Intolerancia Oral a la Glucosa (IOG) con cifras de glucemia entre 140 y 199 a las 2 horas de una sobrecarga oral de glucosa con 75 gramos de glucosa anhidra¹¹⁵.

Los sujetos con GBA o IOG han sido englobados dentro de un grupo clasificatorio denominado como prediabetes lo que indica que presentan un riesgo aumentado de presentar diabetes. La GBA o la IOG no son en si mismas una entidad clínica independientes sino más bien estados aumentados de riesgo de desarrollar una enfermedad cardiovascular. Los estados de prediabetes están frecuentemente asociados a otros factores de riesgo cardiovascular como son la obesidad, la hipertrigliceridemia, el descenso de colesterol HDL y la hipertensión formando parte de lo que desde finales del siglo XX viene definiéndose como Síndrome Metabólico.

El aumento de mortalidad en pacientes diagnosticados de Diabetes Mellitus es un hecho ampliamente aceptado que, en la actualidad, la buena *praxis* no permite pasar por alto obligando a tomar medidas terapéuticas para tratar dicha patología. Sin embargo, durante años ha existido la duda de si los estados de prediabetes están también asociados a un aumento de mortalidad. En este sentido, el DECODE *study*

*group*¹¹⁶ demostró en un estudio llevado a cabo sobre 18.048 hombres y 7316 mujeres mayores de 30 años, un *hazard ratio* para mortalidad en la IOG de 1,5 (95% IC 1,32-1,72) para los hombres y de 1,6 (95% IC 1,22-2,10) para las mujeres. Sin embargo consideraban que la GBA era un mal identificador de los individuos con aumento del riesgo de mortalidad.

Por el contrario, un estudio posterior llevado a cabo en 2002¹¹⁷ sobre 63.443 varones con edades entre los 21 y los 60 años demostró un aumento de la mortalidad por enfermedad cardiovascular en pacientes con GBA, aunque dicho aumento parecía dependiente en cierto modo de las cifras de tensión arterial. En este mismo sentido, y más recientemente Muhlestein¹¹⁸ y colaboradores, tras estudiar 1.612 pacientes con enfermedad arterial coronaria conocida que iban a ser sometidos a una intervención coronaria percutánea demostraron que el riesgo de mortalidad en estos pacientes era más elevado si además se asociaba una GBA.

Independientemente de la discrepancia entre diversos autores sobre cuál de los estados de prediabetes es más importante como predictor del riesgo de mortalidad, lo cierto es que parece que tanto la GBA como la IOG se asocian a un aumento de la misma y por tanto no deben ser obviadas por el facultativo en la práctica clínica, quien por el contrario debe poner las medidas terapéuticas necesarias para el control de dichos pacientes, evitar su progresión a diabetes establecida reduciendo así la aparición de posibles eventos macrovasculares¹¹⁹. En este sentido la intervención sobre el estilo de vida con un aumento de la actividad física, una reducción del 5-10% del peso y algunos agentes farmacológicos han demostrado su capacidad de prevenir o al menos retrasar la evolución de estados de prediabetes a una diabetes establecida, aunque el posible impacto de dichas medidas para reducir la

mortalidad global o la incidencia de enfermedades cardiovasculares no ha podido ser demostrada hasta la fecha¹⁰⁷.

2.1.5. Epidemiología de la diabetes y estados de prediabetes en la población general

Según datos del estudio NHANES 1999-2000¹²⁰ (*National Health and Nutrition Examination surveys*) aportados por el CDC (*Center for Disease Control*) de Estados Unidos la prevalencia de diabetes conocida en la población estadounidense es del 5,9% en mayores de 20 años y del 15% en mayores de 60 años. Añadiendo la prevalencia de diabetes no diagnosticadas que encontraron en dicho estudio la prevalencia global de la diabetes ascendía al 8,3% en adultos mayores de 20 años y hasta del 19,3% en mayores de 60 años.

Según este mismo estudio la prevalencia de GBA en la población estadounidense adulta mayor de 20 años era del 6,1% y hasta del 14,4% en adultos mayores de 60 años. Añadiendo estos datos a los anteriores encontramos una prevalencia global de hiperglucemia del 14,4% en adultos mayores de 20 años y del 33,6% en mayores de 60 años.

La prevalencia de diabetes desde entonces ha ido en aumento y se espera que siga creciendo en el futuro. En el estudio NHANES 2005-2006¹²¹ ya se describe una prevalencia en adultos mayores de 60 años de diabetes mellitus tipo 2 del 17,6%. De hecho en un estudio realizado sobre población geriátrica se describe una prevalencia

de diabetes en las residencias de ancianos en Estados Unidos que ha aumentado del 16 al 23% desde 1995 a 2004¹²².

En España la prevalencia de estados de prediabetes era desconocida y la de diabetes se cifraba según datos de un estudio en el 10,3%¹²³, sin embargo, hasta hace pocos años no se disponía de datos fiables. En 2012 se publica el primer estudio de corte poblacional en España¹¹² para determinar la prevalencia de diabetes y de estados de prediabetes en España. Los datos aportados por dicho estudio son que cerca del 30% de la población española tiene algún tipo de alteración del metabolismo hidrocarbonado. La prevalencia global ajustada por edad y sexo de diabetes en la población española según el mismo estudio fue del 13,8% (95% IC 12,8-14,7%). Un 6% (95% IC 5,4-6,7%) de la población es diabética pero no diagnosticada, lo que demuestra que prácticamente la mitad de los pacientes diabéticos en España desconocen serlo.

La prevalencia de los estados de prediabetes en España ajustada por edad y sexo para GBA, IOG y la combinación de ambas es del 3,4% (95% IC 2,9-4,0%); 9,2 (95% IC 8,2-10,2%) y 2,2% (95% IC 1,7-2,7%) respectivamente.

En dicho estudio se concluye igualmente que la prevalencia de diabetes y de los estados de prediabetes aumenta significativamente con la edad ($p < 0,0001$) y es mayor en varones que en mujeres ($p < 0,001$).

2.1.6 Conceptos generales del tratamiento ambulatorio de la Diabetes Mellitus.

Objetivos de glucemia

Existen dos formas en la que tanto los pacientes como sus cuidadores, en el caso de menores de edad o pacientes dependientes, pueden monitorizar la efectividad del plan de cuidados y tratamiento establecidos para el control de su diabetes mellitus: la automedición de glucemia capilar y la HbA1C.

La automedición ha demostrado ser parte fundamental de la efectividad de un adecuado tratamiento en diversos estudios¹²⁴. La efectividad de la automedición de glucemia va a depender del propio medidor y del paciente o cuidador que realice la técnica, por lo que la educación diabetológica que incluya su manejo es trascendental. Los pacientes con regímenes de insulino terapia intensiva deben realizarse una medición de glucemia capilar antes de cada comida, ocasionalmente postprandiales, al acostarse, antes de realizar ejercicio y si sospechan una hipoglucemia. De promedio se calcula la necesidad para dichos pacientes de 6 a 10 mediciones al día aunque las necesidades individuales pueden variar. Se ha demostrado que aquellos pacientes con insulino terapia intensiva que realizan más mediciones diarias presentan menores cifras de HbA1C y menor tasa de complicaciones agudas de su diabetes mellitus¹²⁵.

La HbA1C refleja el promedio de glucemia de los meses previos y tiene una elevada capacidad predictiva de las complicaciones de la diabetes. La medición de HbA1C debe ser realizada siempre al diagnóstico de la propia diabetes mellitus y durante el seguimiento de la misma estimándose como lo más adecuado una realización de la misma al menos 2 veces al año según recomendaciones de la ADA¹²⁶,

incluso aumentando la frecuencia de su medición en caso de cambios terapéuticos recientes. Como principales limitaciones debe considerarse su escasa validez en caso de algunas hemoglobinopatías tal y como se expuso previamente y el hecho de no reflejar la variabilidad de la glucemia durante el día ni los episodios de hipoglucemia acontecidos en el paciente en el periodo de medición de la HbA1C.

Considerando todo lo previo, el mejor sistema de monitorización de los pacientes, especialmente diabéticos tipo 1 y diabéticos tipo 2 insulino dependientes es la combinación de una automedición de la glucemia capilar y la medición ocasional de HbA1C.

Los objetivos de HbA1C recomendados en la actualidad van a depender del perfil de pacientes y pueden clasificarse según la ADA en los siguientes grupos:

- En la mayoría de diabéticos adultos sin diabetes gestacional el objetivo de HbA1C es <7% dado que ha demostrado reducir las complicaciones microvasculares de la diabetes, y si se consiguen de forma precoz al diagnóstico del paciente también han demostrado reducir las complicaciones macrovasculares¹²⁷.
- En pacientes con un diagnóstico reciente de diabetes, una esperanza de vida larga, sin enfermedades cardiovasculares asociadas o diabéticos tipo 2 en tratamiento exclusivamente con dieta o metformina puede intentarse un mayor nivel de exigencia en el control glucémico con objetivos de HbA1C por debajo de 6,5%.
- En pacientes con historia de hipoglucemia severa, una corta esperanza de vida, complicaciones micro y macrovasculares severas asociadas,

importante comorbilidad o una muy larga evolución de la diabetes los objetivos de glucemia son más laxos considerándose aceptables cifras de HbA1C <8%. Sin embargo, estas recomendaciones varían entre diferentes grupos de trabajo y sociedades internacionales, así por ejemplo, según el consenso de diversas sociedades médicas españolas, la cifra objetivo para sujetos ancianos o frágiles, estaría comprendida entre 7,6 y 8,5 %¹²⁸.

Existe una correlación entre la HbA1C y las cifras de glucemia capilar en los diferentes momentos del día tal y como se expone en la Tabla 3

Tabla 3. Correlación entre glucemia capilar y HbA1C^{129, 130}

HbA1C (%)	Media de glucemia plasmática (mg/dl)	Glucemia basal media (mg/dl)	Glucemia media previa a ingesta (mg/dl)	Glucemia media postprandial (mg/dl)	Glucemia media al acostarse (mg/dl)
6	126				
6,5-6,99		142	139	164	153
7	154				
7,5-7,99		167	155	189	175
8	183				
8-8,5		178	179	206	222
9	212				
10	240				

Diabetes Mellitus tipo 1

La mayoría de los pacientes con diabetes mellitus tipo 1 precisa de un tratamiento con múltiples dosis de insulina (3 a 4 inyecciones subcutáneas diarias combinando insulina basal y preprandial) o insulina subcutánea en bomba de perfusión continua (bomba de insulina subcutánea) para conseguir los objetivos de glucemia¹³¹. Ninguno de los estudios publicados ha demostrado cuál de estos dos sistemas es mejor en relación al descenso de HbA1C o número de episodios de hipoglucemia¹³².

Es importante, acompañando a la terapia insulínica intensiva, una adecuada educación diabetológica que incluya el manejo de hidratos de carbono, su recuento, la influencia de grasas y proteínas en la dieta; la monitorización de la glucemia, la detección de episodios de hipoglucemia, su manejo y hábitos de higiene, especialmente cutánea, que ayuden a la prevención de complicaciones. Es igualmente importante en los casos en los que el diagnóstico se hace en la infancia, la implicación familiar en el cuidado y manejo del paciente diabético tipo 1.

El estudio DCCT (*Diabetes Control and Complications Trial*) demostró que tanto la terapia intensiva con múltiples dosis de insulina como la bomba de perfusión continua de insulina facilitaban un mejor control glucémico, reduciendo las complicaciones a largo plazo y mejorando el pronóstico de los pacientes¹²⁵.

Diabetes Mellitus tipo 2

El control glucémico sigue siendo un objetivo primordial en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, sin embargo, debe ir siempre contextualizado en el marco de controlar y reducir los factores de riesgo cardiovascular frecuentemente asociados a la presencia de diabetes mellitus tipo 2, por tanto, el tratamiento farmacológico de la diabetes tipo 2 debe acompañarse ineludiblemente de una educación sanitaria que incluya abandono del hábito tabáquico, hábitos de vida, ejercicio y dieta saludables, control de presión arterial, del perfil lipídico con especial interés en fármacos del grupo de las estatinas, y en algunas circunstancias es preciso la adición de terapias antiagregantes. Diversos estudios han demostrado que la reducción de la glucemia en pacientes diabéticos tipo 2 se asocia de forma significativa con una reducción de las complicaciones microvasculares^{133, 134}. El efecto de dicho control glucémico sobre las complicaciones macrovasculares en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 está menos establecido, con un beneficio probablemente más modesto que el observado en el caso de complicaciones microvasculares, y sobre todo, con la necesidad de mantener durante muchos años las mejoras en el control glucémico¹³⁵. Hay estudios que muestran que un control glucémico excesivamente agresivo en pacientes de edad avanzada con una larga evolución de la enfermedad no sólo no tiene beneficios sino que parece asociarse con un mayor riesgo de complicaciones y eventos adversos¹³⁶.

Debido a todas estas consideraciones, no parece razonable establecer un protocolo de tratamiento común para seguir de forma estricta en todos los pacientes diagnosticados de diabetes mellitus tipo 2, siendo necesario personalizar dicho tratamiento tomando en cuenta las múltiples consideraciones previamente citadas recogidas de forma esquemática en la Figura 1.

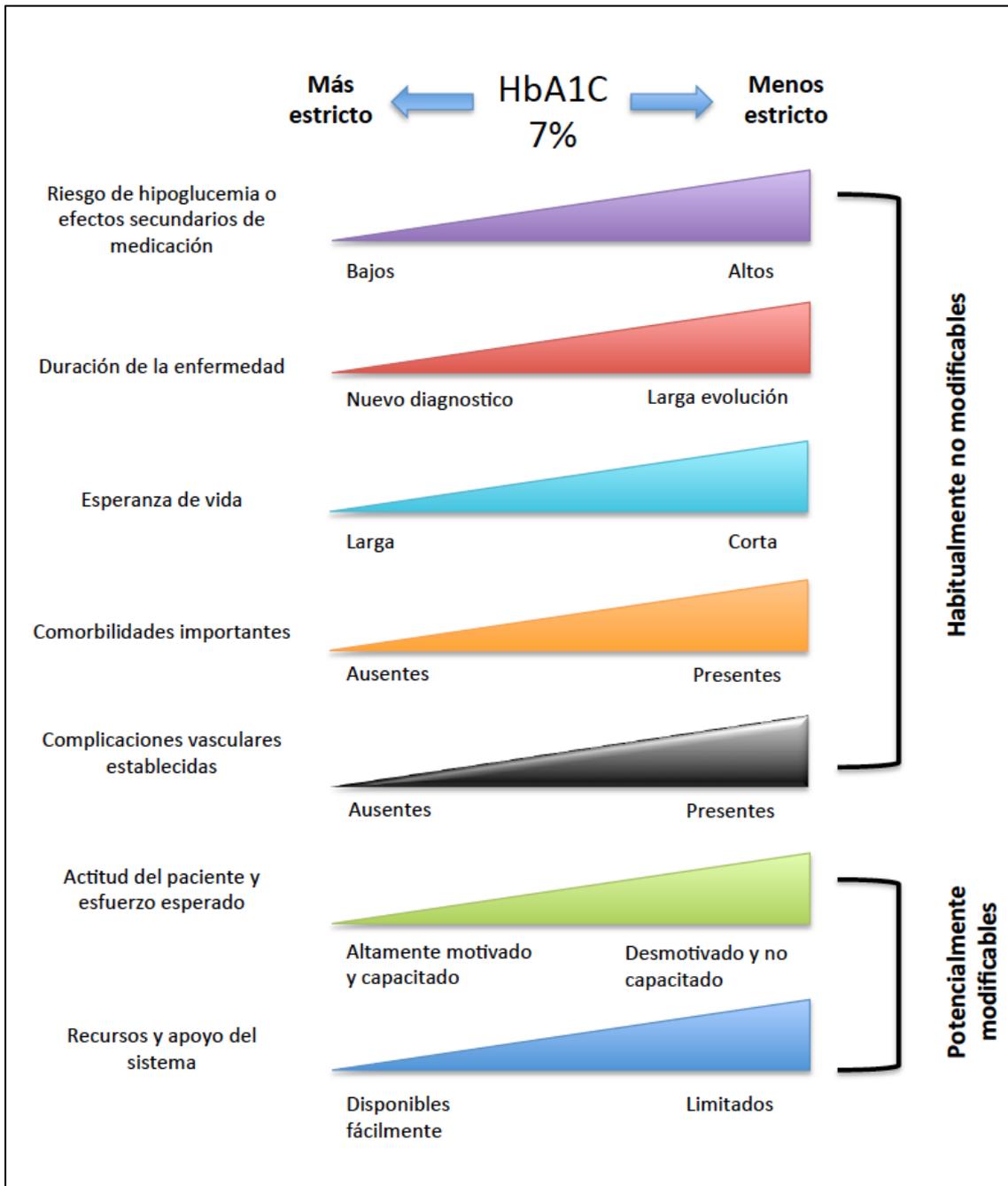


Figura 1. Aproximación al tratamiento de la hiperglucemia en pacientes diabéticos tipo 2. Adaptado de Innzuchi SE et al en Diabetes Care 2015;38:140-49¹³⁷

Existen varias recomendaciones para el inicio o complementación del tratamiento ambulatorio en los diabéticos tipo 2 propuestas por diversas sociedades nacionales o internacionales. De todas ellas, quizá las más extendida a nivel mundial y la más referenciada en nuestro país a la hora de hacer recomendaciones terapéuticas es la propuesta por el consenso entre la ADA y la Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (EASD – *European Association for the Study of Diabetes*) cuya última revisión ha sido publicada en 2015¹³⁷ (Figura 2).

A la hora de elegir un tratamiento considerando las recomendaciones de la guía propuesta por la ADA, es necesario en primera instancia conocer las características principales de los grupos terapéuticos para el tratamiento de la diabetes tipo 2. A modo de resumen se exponen a continuación las características principales de cada uno (Tabla 4):

- 1) Metformina: Pertenece al grupo de las biguanidas, y es en la actualidad el fármaco de primera elección terapéutica en monoterapia en la mayoría de pacientes con diabetes tipo 2. Su mecanismo de acción se basa principalmente en la reducción de la producción de glucosa por el hígado. Como características más favorables destacan su bajo riesgo de producir hipoglucemia y un efecto neutro sobre el peso. Como principales inconvenientes del fármaco destacan sus efectos adversos gastrointestinales que pueden llegar a ser una causa de retirada del medicamento y una tendencia a favorecer la aparición de acidosis láctica en pacientes predispuestos (pacientes con insuficiencia renal crónica, alcoholismo activo, etcétera)

- 2) Secretagogos: Dentro de este grupo se engloban las Sulfonilureas, que constituyen el grupo terapéutico más clásico en la diabetes tipo 2 y cuyo efecto es más duradero, y las meglitinidas (glinidas) con una acción mucho más corta que las previas. Actúan estimulando la liberación de insulina a través del cierre de los canales de potasio dependientes del ATP en las células Beta pancreáticas. Son fármacos muy efectivos en el control de la hiperglucemia pero presentan dos grandes inconvenientes que son la tendencia a favorecer una ganancia de peso en los pacientes y un aumento del riesgo de hipoglucemia, que es algo menor, en cualquier caso, en el grupo de las glinidas que en el de las Sulfonilureas.
- 3) Tiazolidionas: Son activadoras del receptor del peroxisoma proliferador activado gamma (PPAR-gamma) y actúan mejorando la sensibilidad a la insulina en el músculo esquelético y reduciendo la producción de glucosa por parte del hígado. No aumentan el riesgo de hipoglucemia y tienen una duración de acción más larga que la de las Sulfonilureas y la metformina¹³⁸. La pioglitazona ha mostrado tener un cierto efecto cardiovascular beneficioso en la prevención secundaria de pacientes con enfermedad cardiovascular sobrevenida¹³⁹. Entre los efectos secundarios más relevantes y principales limitaciones de su empleo destacan la ganancia de peso, la retención de líquidos que puede favorecer la aparición de insuficiencia cardíaca en individuos predispuestos o el incremento del riesgo de fracturas óseas, y más

recientemente se ha descrito también un aumento del riesgo de desarrollo de cáncer de vejiga¹⁴⁰.

- 4) Fármacos incretin-miméticos¹⁴¹: Dentro de este grupo encontramos dos tipos de fármacos. En primer lugar los agonistas del receptor GLP-1 que imita el efecto del GLP-1 endógeno estimulando la secreción pancreática de insulina dependiente de la ingesta de glucosa, la supresión de la liberación de glucagón pancreático, el enlentecimiento en el vaciado gástrico y la disminución del apetito. Una de sus principales ventajas es la pérdida de peso que favorecen en los pacientes y como principales efectos secundarios destacan la clínica digestiva con importante predominio de náuseas y vómitos principalmente al inicio del tratamiento y el riesgo aumentado de pancreatitis. El segundo grupo dentro de los incretin-miméticos lo constituyen los inhibidores de la dipeptil péptidas 4 (DPP4i) que actúan favoreciendo las concentraciones circulantes de incretinas activas (GLP-1 y GIP)¹⁴². Un reciente estudio realizado con saxagliptina no demostró, tras un seguimiento a dos años, beneficio en dicho fármaco sobre el riesgo cardiovascular, por el contrario se registró una mayor tasa de ingresos por insuficiencia cardíaca que en el grupo control tratado con placebo (3,5% Vs 2,8%, $p=0,007$)^{143, 144}. Sin embargo el análisis de bases de datos más amplias no ha demostrado que este grupo favorezca la enfermedad cardiovascular o la insuficiencia cardíaca^{145, 146}.

- 5) Inhibidores del cotransportador 2 de sodio-glucosa (SGLT2 – *Sodium-Glucose cotransporter 2*): Son el grupo terapéutico dentro de los antidiabéticos no insulínicos de más reciente introducción¹⁴⁷. Su mecanismo de acción se basa en la inhibición del SGLT2 en la nefrona proximal reduciendo por tanto la reabsorción de glucosa y facilitando la eliminación urinaria de 80 gramos de glucosa al día^{148, 149}. Han demostrado una capacidad de reducción de la HbA1C de 0,5 a 1% frente a placebo¹⁵⁰, similar a otros grupos de antidiabéticos no insulínicos. Tienen un efecto independiente de la insulina lo que permite su empleo en cualquier estadio de la enfermedad. Entre las características más favorables del fármaco destacan una reducción del peso de aproximadamente 2 kg, una reducción significativa de la tensión arterial¹⁵¹ y una reducción del ácido úrico plasmático y de la albuminuria¹⁵². Entre los efectos secundarios más importantes están el que favorece las infecciones de orina y las infecciones micóticas genitales, así como una reducción del volumen hídrico que podría favorecer la deshidratación en personas predispuestas (ancianos, deterioro cognitivo, etcétera). Debido a su corta vida en el grupo de fármacos antidiabéticos no insulínicos no se dispone de estudios consistentes sobre el papel de estos fármacos en el riesgo micro o macrovascular de los pacientes.
- 6) Insulina: Debido al deterioro progresivo de la célula beta que caracteriza a los pacientes diabéticos tipo 2 es frecuente que la terapia con insulina acabe siendo necesaria en varios de ellos¹⁵³. Dado que una

mayoría de estos pacientes mantiene una producción endógena de insulina incluso en los estadios más avanzados, no suelen ser necesarios regímenes terapéuticos insulínicos tan complejos como los necesarios en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1¹⁵⁴. En aquellos casos en los que la insulinización es necesaria, en un importante porcentaje solo será preciso la adición de una insulina basal al tratamiento antidiabético no insulínico previo del paciente. En aquellos en los que sea necesario además la adición de una insulina preprandial suele ser suficiente con una o dos dosis diarias sin llegar habitualmente a emplear pautas de insulinización basal-bolo más complejas.

La primera elección en la mayoría de pacientes será la metformina en monoterapia junto con un programa de dieta y ejercicio. La progresión desde dicho escalón terapéutico a terapia dual o triple terapia debe hacerse considerando los objetivos deseados de hemoglobina glicada según el perfil de pacientes tal y como se explicó previamente y las características de cada grupo farmacológico. La propuesta de inicio y progresión terapéutica propuesta por la ADA y la EASD viene recogida en la Figura 2.

Para todos los escalones: COMIDA SALUDABLE, CONTROL DEL PESO E INCREMENTAR ACTIVIDAD FÍSICA						
Tratamiento inicial MONOTERAPIA	Metformina					
Eficacia (\downarrow HbA _{1c}) Hipoglucemia Peso Efectos secundarios Coste	Alto Bajo riesgo Neutro ó pérdida Gastrointestinal/ acidosis láctica Bajo					
<p>↓</p> <p><i>Si el objetivo de HbA_{1c} no se alcanza después de ~ 3 meses de monoterapia, introducir una combinación de dos fármacos. (El orden no pretende indicar una preferencia específica, su elección depende de las características específicas del paciente y la enfermedad):</i></p>						
COMBINACIÓN DE DOS FÁRMACO^a	Metformina + Sulfonilureas	Metformina + Tiazolidindionas (TZD)	Metformina + Inhibidor de los DPP-4	Metformina + Inhibidores de los SGLT2	Metformina + Agonista del receptor GLP-1	Metformina + Insulina (basal)^c
Eficacia (\downarrow HbA _{1c}) Hipoglucemia Peso Efectos secundarios importantes Coste	Alto Riesgo moderado Aumento Hipoglucemia Bajo	Alto Bajo riesgo Aumenta Edema, fallo cardíaco, fracturas huesos Alto	Intermedio Bajo riesgo Neutro Raro Alto	Intermedio Bajo riesgo Pérdida Genito-urinario, deshidratación Alto	Alto Bajo riesgo Pérdida Gastrointestinal Alto	El más alto Alto riesgo Aumenta Hipoglucemia Variable
<p>↓</p> <p><i>Si el objetivo de HbA_{1c} no se alcanza después de ~ 3 meses de doble terapia, introducir una combinación de tres fármacos. (El orden no pretende indicar una preferencia específica, su elección depende de las características específicas del paciente y la enfermedad):</i></p>						
COMBINACIÓN DE TRES FÁRMACOS	Metformina + Sulfonilureas	Metformina + Tiazolidindionas	Metformina + Inhibidores de la DPP-4	Metformina + Inhibidores de los SGLT2	Metformina + Agonista del receptor GLP-1	Metformina + Insulina (basal)
	+	+	+	+	+	+
	TZD	Sulfonilureas	Sulfonilureas	Sulfonilureas	Sulfonilureas	o TZD
	o iDPP-4	o iDPP-4	o TZD	o TZD	o TZD	o iDPP-4
	o iSGLT2	o iSGLT2	o iSGLT2	o iDPP-4	o Insulina^c	o iSGLT2
	o AR GLP-1	o AR GLP-1	o Insulina^c	o Insulina^c		o AR GLP-1
	o Insulina^c					
<p>↓</p> <p><i>Si el objetivo de HbA_{1c} no se alcanza después de ~ 3 meses de triple terapia y el paciente (1) con combinaciones orales, añadir fármacos inyectables; (2) con AR GLP-1, añadir insulina basal; o (3) con tratamiento triple óptimo con insulina basal, añadir AR GLP-1 o insulina en las comidas. En paciente con resistencia a tratamientos añadir TZD o iSGLT2.</i></p>						
COMBINACIÓN CON TERAPIA INYECTABLE^b	Metformina + Insulina basal + insulina en las comidas + AR GLP-1					
<p>^a.-Considerar de comienzo cuando HbA_{1c} es \geq 9%; ^b.- Considerar de comienzo cuando HbA_{1c} es \geq 10-12% (glucosa en sangre \geq 300-350 mg/dl) especialmente si hay sintomatología o datos catabólicos, en cuyo caso la insulina basal asociada a la insulina en las comidas es la pauta inicial preferida; ^c.- La insulina basal (NPH, glargina, detemir, degludec)</p>						

Figura 2. Terapia antidiabética en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Recomendaciones de la ADA/EASD 2015. Adaptado de Innzuchi SE et al en Diabetes Care 2015;38:140-49¹³⁷

Tabla 4. Resumen de principales características de los tratamientos antidiabéticos.
Adaptado de Innzuchi SE et al en Diabetes Care 2015;38:140-49¹³⁷

Clase	Principio activo	Mecanismo celular	Acción fisiológica principal	Ventajas	Desventajas
Biguanidas	Metformina	Activa la AMP-kinasa	↓ producción hepática de glucosa	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye los eventos cardiovasculares (UKPDS) No hipoglucemia 	<ul style="list-style-type: none"> Efectos secundarios gastrointestinales Riesgo de acidosis láctica Deficiencia de B12 Contraindicaciones: Cetoacidosis, hipoxia, deshidratación...
Sulfonilureas	2ª Generación <ul style="list-style-type: none"> Gliburida Glipicida Glicazida Glimepirida 	Cierra los canales K_{ATP} de la membrana de las células Beta	↑ Secreción insulina	<ul style="list-style-type: none"> Amplia experiencia Disminuye riesgo microvascular (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoglucemia ↑ Peso Poca duración
Glinidas	<ul style="list-style-type: none"> Repaglinida Nateglinida 	Cierra los canales K_{ATP} de la membrana de las células Beta	↑ Secreción insulina	<ul style="list-style-type: none"> Disminuye las excursiones glucémicas postprandiales Flexibilidad de dosis 	<ul style="list-style-type: none"> Hipoglucemia ↑ Peso Múltiples dosis
TZD	Pioglitazona	Activa el factor nuclear PPAR-Gamma	↑ Sensibilidad insulina	<ul style="list-style-type: none"> No hipoglucemia Durabilidad ↑ HDL-C ↓ Triglicéridos ↑ Eventos CV (PROactive) 	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Peso Edema/ ICC Fracturas óseas ↑ LDL-C
GLP1a	<ul style="list-style-type: none"> Exenatide Exenatide LAR Liraglutide Albiglutide Lixisenatide Dulaglutide 	Activa los receptores GLP-1	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Secreción insulina (dependiente de glucosa) ↓ secreción glucagón Retrasa vaciado gástrico ↑ Saciedad 	<ul style="list-style-type: none"> No hipoglucemia ↓ Peso ↓ excursiones postprandiales ↓ algunos FRCV 	<ul style="list-style-type: none"> Ef. 2º gastrointestinales. Aumenta FC Pancreatitis aguda Fármaco inyectable Requiere formación al paciente

Tabla 4. Continuación

DPP4i	<ul style="list-style-type: none"> • Sitagliptina • Vildagliptina • Saxagliptina • Linagliptina • Alogliptina 	Inhiben la actividad del DPP-4 aumentando la concentración de incretinas activas postprandiales (GIP, GLP1)	<p>↑ Secreción insulina (dependiente de glucosa)</p> <p>↓ secreción glucagón</p>	<ul style="list-style-type: none"> • No hipoglucemia • Bien toleradas 	<ul style="list-style-type: none"> • Ef. 2º dermatológicos inmunomediados (urticaria, angioedema). • Pancreatitis aguda • Dudoso aumento de hospitalización por ICC
SGLT2 i	Canagliflozina Dapagliflozina Empagliflozina	Inhiben el SGLT2 en la nefrona proximal	Bloquean la reabsorción de glucosa por el riñón aumentando la glucosuria	<ul style="list-style-type: none"> • No hipoglucemia • ↓ Peso • ↓ Tensión arterial • Efectivo en cualquier estado evolutivo de la DM tipo 2 	<ul style="list-style-type: none"> • Infecciones genitourinarias • Poliuria • Depleción de volumen • Hipotensión • Mareo • ↑ LDL-C • ↑ Creatinina (transitorio)
Insulina	<p>Análogos de acción rápida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lispro • Aspártica • Glulisina <p>Acción corta</p> <ul style="list-style-type: none"> • Humana regular <p>Acción intermedia</p> <ul style="list-style-type: none"> • NPH Humana <p>Análogos de insulina basal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Glargina • Demir • Degludec • U300 <p>Premezclas</p>	Activan los receptores de insulina	<p>↑ disponibilidad de glucosa</p> <p>↓ producción hepática de glucosa</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Respuesta casi universal • Eficacia teórica ilimitada • ↓ Riesgos microvasculares (UKPDS) 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipoglucemia • Ganancia de peso • Efectos mitogénicos • Inyectable • Requiere formación al paciente • Rechazo por el paciente

2.2 DIABETES MELLITUS Y ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA (HIPERGLUCEMIA E HIPOGLUCEMIA) EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO Y URGENCIAS . IMPLICACIONES PRONÓSTICAS

2.2.1 Prevalencia de la diabetes e hiperglucemia en el ámbito hospitalario y urgencias

Los sujetos con diabetes mellitus constituyen un porcentaje desproporcionado, creciente y probablemente infraestimado de los pacientes hospitalizados. Son escasos los datos disponibles que permitan asegurar los porcentajes reales, en buena medida, por la importante cantidad de sujetos que representa la diabetes no diagnosticada que no permite disponer de datos suficientemente fiables, sin embargo, se estima que el porcentaje de pacientes diabéticos sobre el total de pacientes hospitalizados constituye alrededor del 25%. En el caso de pacientes atendidos en los servicios de Urgencias la frecuencia según algunos autores puede llegar a aumentar hasta el 30% e incluso el 40% constituyendo un problema extraordinariamente prevalente en dicho ámbito¹⁵⁵. Según recientes datos publicados en España por el Ministerio de Sanidad y Consumo, son atendidas en los servicios de Urgencias hospitalarias en España un total de 26 millones de consultas el año¹⁵⁶. Extrapolando los porcentajes previamente citados supone que se atienden en los servicios de Urgencia hospitalaria entre 7,8 y 10 millones de consultas de pacientes diabéticos por año, lo que le confiere un especial interés epidemiológico que no debe ser menospreciado por el clínico que ejerce su actividad asistencial en dicho servicio. En un estudio retrospectivo publicado por el Dr. Umpierrez en 2002 sobre 1887 pacientes ingresados en un hospital de Atlanta para

determinar la prevalencia de diabetes e hiperglucemia en dichos pacientes y el papel pronóstico de ambos factores en la evolución de la enfermedad aguda de comprobó que la prevalencia de diabetes en dichos pacientes fue del 26%, similar a la descrita por otros autores, mientras que la prevalencia de hiperglucemia (definida en este caso como una glucemia basal en ayunas >126mg/dl o una glucemia aleatoria >200mg/dl en al menos dos ocasiones) en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes fue del 12%¹⁵⁷.

La hiperglucemia en el paciente hospitalizado se define según los criterios de la ADA como una glucemia mayor de 140mg/dl¹⁵⁸. Dicha hiperglucemia puede ser reflejo de una diabetes previa conocida, una diabetes previamente no diagnosticada, o una hiperglucemia aislada, relacionada con el proceso agudo que motiva la hospitalización y que se denomina hiperglucemia de estrés^{159,160}. La mayor dificultad para el clínico consiste habitualmente en diferenciar entre el segundo y el tercer grupo para lo cual la HbA1C podría jugar un papel decisivo, pudiendo considerarse como diabéticos previamente no diagnosticados pero sin hiperglucemia de estrés a aquellos cuya HbA1C fuese mayor de 6,5%¹⁶¹. La hiperglucemia en el paciente hospitalizado puede estar originada por múltiples causas, desde la simple descompensación de una diabetes mellitus previa ya sea tipo 1 o tipo 2, del estrés de la enfermedad aguda, de la interrupción al ingreso de medicaciones antihiper glucémicas previas, o de la administración de medicaciones o tratamientos favorecedores de la hiperglucemia tales como glucocorticoides, vasopresores o nutrición enteral o parenteral.

La principal razón fisiopatológica de la hiperglucemia de estrés viene determinado por una alteración endocrinometabólica compleja inducida por el estrés

que tiene como resultado último la disminución de la sensibilidad a la insulina que en ocasiones puede acompañarse de una alteración de la secreción de insulina¹⁶².

Existen pocos datos en la literatura médica acerca de la prevalencia de la hiperglucemia en los servicios de urgencias. Un estudio reciente publicado en 2015 llevado a cabo en pacientes atendidos en el servicio de urgencias de un hospital alemán determinó que la prevalencia de hiperglucemia (>140mg/dl siguiendo criterios ADA) fue de un 21% del total de pacientes atendidos, y de estos, un 47% presentó cifras de glucemia mayores o iguales a 180mg/dl que fueron consideradas como criterio de necesidad de intervención terapéutica por parte de los autores¹⁶³. Un estudio previo de 2014¹⁶⁴ de similares características, igualmente retrospectivo y en este caso realizado en un hospital holandés objetivó una prevalencia de hiperglucemia no diagnosticada en el servicio de Urgencias de un 2,9%, cifra llamativamente baja en relación a lo descrito por otros autores y muy probablemente determinada por los estrictos criterios de exclusión empleados. Lo más llamativo de éste último estudio es, por el contrario, que en el grupo de hiperglucemias sin diabetes previa conocida, sólo fue identificado un 1,3% de las mismas quedando sin identificar y por tanto sin seguimiento posterior un 98,7%.

2.2.2 Implicaciones pronósticas de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado

El estudio más clásico y posiblemente el más referenciado sobre la influencia del control glucémico en el curso evolutivo de los pacientes hospitalizados, en este caso ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos, fue llevado a cabo por Van der

Berghe y cols.¹⁶⁵ quien demostró sobre 1.548 pacientes que aquellos en los que se hacía un control intensivo de la glucemia con insulina en bomba de perfusión continua intravenosa manteniendo la glucemia entre 80 y 110mg/dl tenían menor mortalidad global e intrahospitalaria, menor tiempo de estancia en UVI, menor tasa de infecciones nosocomiales, menor necesidad de hemofiltración y menor tasa de polineuropatía del paciente crítico que aquellos pacientes del grupo control en los que tan solo se ponía insulina de rescate si la glucemia se elevaba por encima de 215 mg/dl. Dicho estudio conllevó un gran entusiasmo inicial y un gran esfuerzo en mantener a dichos pacientes dentro del rango de glucemias citado, sin embargo, unos años más tarde se llevó a cabo un estudio randomizado, multicéntrico con más de 6.000 pacientes de UVI en el que se demostró que aquellos en los que se llevaba a cabo un control intensivo de la glucemia con insulina intravenosa para mantener glucemias entre 81-108 mg/dl tenían una mortalidad mayor (27,5%) que aquellos del grupo control en los que el objetivo de glucemia era menos de 180 mg/dl (24,9%) siendo dicha diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,02$)¹⁶⁶. Éste último estudio obligó a ser más cautos en el control de la glucemia pero de él se podía obtener una doble lectura: Por una parte el control tan estricto como se había planteado inicialmente conllevaba un riesgo para el paciente, pero por otro lado, en el estudio, incluso en el grupo control, se plantea en todo momento mantener una glucemia inferior a 180 mg/dl, asumiendo por parte de los autores, y tal y como demostró previamente Van der Berghe, que una glucemia superior a esa cifra conllevaría también un importante riesgo para el paciente, lo que obliga, pese a la necesidad de ser algo más laxos de lo que inicialmente se propuso, a controlar adecuadamente la glucemia de los pacientes.

En el estudio observacional llevado a cabo por Umpierrez y cols.¹⁵⁷, sobre 1.887 pacientes de un único hospital, el 26% fueron diabéticos y el 12% fueron nuevas hiperglucemias según la definición previamente descrita, siendo por tanto el 62% restante de los pacientes no diabéticos. La estancia media fue de 9 días para los pacientes con nueva hiperglucemia frente a 5,5 días y 4,5 días para los pacientes diabéticos conocidos y no diabéticos respectivamente, siendo las diferencias entre el primer grupo y los otros dos, estadísticamente significativas ($p < 0,01$). El porcentaje de ingreso en UVI fue del 9% para los pacientes no diabéticos, del 14% para los diabéticos conocidos ($p < 0,01$) y del 29% para las nuevas hiperglucemias ($p < 0,01$ para las diferencias entre este grupo y cada uno de los otros dos). Con respecto a la mortalidad total intrahospitalaria fue del 1,7% en el grupo de no diabéticos, del 3% en el grupo de diabéticos conocidos y del 16% en el grupo de nuevas hiperglucemias ($p < 0,01$ para este último grupo respecto a los otros dos). Considerando únicamente la mortalidad en pacientes fuera de UVI, ésta fue del 0,8%, 1,7% y 10% para los pacientes no diabéticos, diabéticos conocidos y nuevas hiperglucemias respectivamente ($p < 0,01$ para éstos últimos) y en el caso de mortalidad en UVI fue del 10%, 11% y 31% para los mismos tres grupos respectivamente ($p < 0,01$ para nuevas hiperglucemias). Se concluyó por tanto en este estudio que la hiperglucemia, especialmente en aquellos pacientes sin diagnóstico previo de diabetes, constituye un factor pronóstico claramente deletéreo en múltiples aspectos de estancia, complicaciones y mortalidad intrahospitalaria.

Pero además de estudiar el efecto de la hiperglucemia en el pronóstico global de los pacientes ingresados en UVI o en la planta hospitalaria, diversos estudios tratan de determinar la influencia pronóstica de la hiperglucemia en pacientes con patologías

específicas, muchas de ellas extraordinariamente prevalentes en los servicios de urgencias. Así pues, en el infarto agudo de miocardio se ha descrito una mayor mortalidad global y en el primer año, mayor insuficiencia cardíaca y mayor prevalencia de shock cardiogénico en aquellos pacientes con glucemia elevada al ingreso del IAM¹⁵⁹. En el ictus igualmente se ha descrito una mayor mortalidad intrahospitalaria, un aumento de la mortalidad a los 30 días y un peor pronóstico funcional al alta asociado a un aumento de la glucemia al ingreso¹⁶⁷. Posteriormente otros autores demostraron en los pacientes politraumatizados, que la hiperglucemia moderada (140-219mg/dl) y severa (>220mg/dl) se asociaba a un aumento de la estancia hospitalaria global, un aumento de la estancia en UCI, un aumento del número de días en que era necesario el empleo de ventilación mecánica, un aumento de la tasa de infecciones y un aumento de la mortalidad ($p < 0,01$)^{168, 169}

Otras patologías en las que la hiperglucemia ha demostrado ser un factor pronóstico deletéreo en diversos estudios son la Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica (EPOC)¹⁷⁰, el Tromboembolismo pulmonar¹⁷¹ y en el postoperatorio de cirugía cardíaca¹⁷²

Sin embargo, pese a la demostración estadística en diversos estudios, cabe preguntarse el motivo por el que la glucemia participa tan directamente en el pronóstico de enfermedades agudas tan dispares. La respuesta a ésta pregunta la han ido aportando diversos autores desde principios del siglo XXI. Como bien es sabido, el estrés inducido por la enfermedad aguda lleva consigo un aumento de la producción de hormonas contrarreguladoras de insulina (cortisol, glucagón, GH). A éste hecho suelen añadirse otras situaciones previamente citadas que facilitan la hiperglucemia en los pacientes de Urgencias e intrahospitalarios como son los errores en el manejo de

insulina, la omisión del tratamiento antidiabético durante horas e incluso días, el tratamiento concomitante con esteroides y la necesidad en ocasiones de nutrición parenteral¹⁷³ Todos estos factores, ocasionalmente asociados a una disminución de la insulina circulante, promueven un aumento de la neoglucogénesis y de la glucogenolisis, así como una disminución de la glucogenogénesis hepática lo que conlleva un aumento de la hiperglucemia. Además se produce un aumento de los ácidos grasos libres circulantes que a su vez van a ser uno de los sustratos de la neoglucogénesis previamente citada¹⁷⁴ Todos los elementos citados (aumento de hiperglucemia y de ácidos grasos libres circulantes, disminución de la insulina y el aumento de hormonas contrarreguladoras) producen un efecto sumatorio cuyo resultado es la alteración de la función inmune, un aumento del estrés oxidativo y las especies reactivas de oxígeno y todo ello a su vez lleva a un aumento de la apoptosis celular, un aumento de la tasa de infecciones y mayor facilidad para la diseminación de los mismos, un aumento del daño tisular y alteración en la reparación de los mismos. Como consecuencia final de todo ello, tal y como se ha ido describiendo previamente, destacan un aumento de la mortalidad y la morbilidad, un aumento de la estancia media hospitalaria y de la discapacidad producida por la enfermedad¹⁷⁵ (Figura 3)

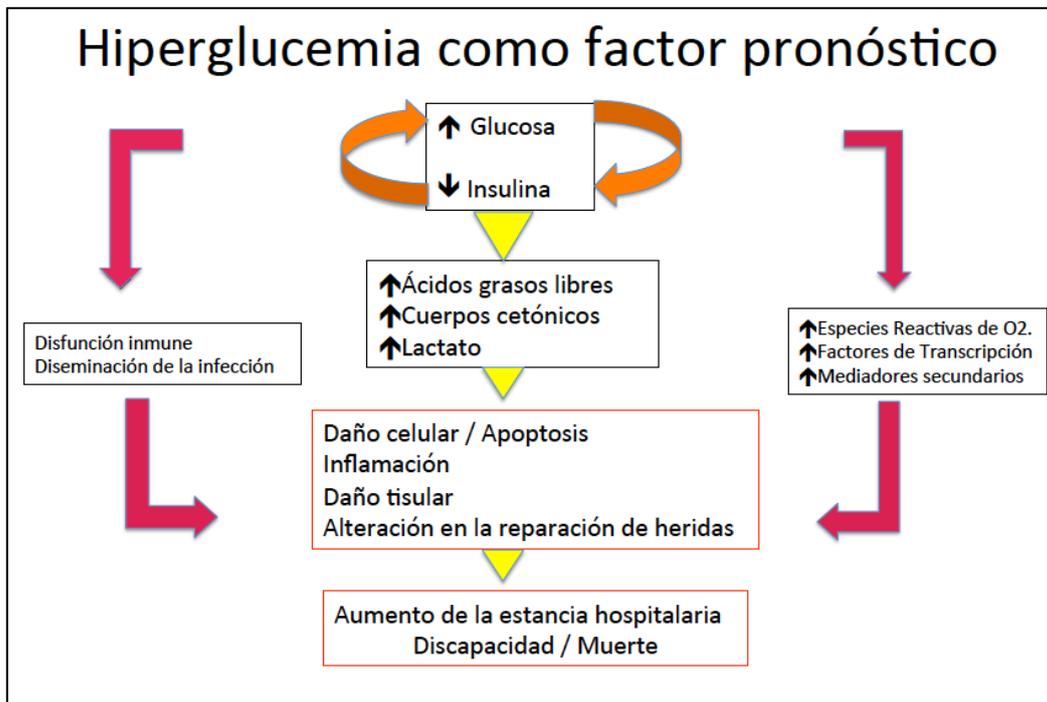


Figura 3. Relación de la hiperglucemia con un empeoramiento pronóstico en pacientes hospitalizados. Adaptado de Clement S. Et al en Diab Care 2004;27:553-591¹⁷⁵

En el ámbito específico de la Urgencia, existe un único estudio publicado recientemente sobre la prevalencia y consecuencias de la hiperglucemia en pacientes atendidos en los servicios de urgencias que requirieron ingreso tras dicha atención (Estudio GLUCEMERGE)¹⁶³. Es un estudio observacional retrospectivo llevado a cabo sobre todos aquellos pacientes ingresados en un hospital de Berlín desde el servicio de urgencias durante un periodo de 3 meses desde marzo a mayo de 2010. Se incluyó un total de 4013 pacientes de los que 849 (21%) presentaron una hiperglucemia mayor de 140mg/dl (utilizando criterios ADA) y de éstos, 449 (53% del total de hiperglucémicos) presentaron una glucemia superior a 180. Se analizó la mortalidad intrahospitalaria, la estancia media y la necesidad de ingreso en una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) entre los no hiperglucémicos, aquellos con hiperglucemia entre 140-179mg/dl y

aquellos con hiperglucemia mayor o igual a 180mg/dl. Se realizó un análisis multivariado que incluyó como factores de confusión la edad, el sexo, la cifra de leucocitos, la natremia, la función renal y la cifra de proteína C reactiva. Se demuestra en el estudio diferencias significativas en cuanto a las variables resultado citadas siendo la mortalidad, la necesidad de ingreso en UCI y la estancia media mayores en el grupo de hiperglucémicos que en el de no hiperglucémicos, y de forma más destacada en el grupo de pacientes con una hiperglucemia mayor o igual a 180mg/dl incluso tras el ajuste con los factores de confusión mencionados con anterioridad. Se objetivó que la adopción de medidas para la corrección de la hiperglucemia entre los facultativos del Servicio de Urgencias fue infrecuente, e igualmente lo fue por parte de los médicos de la planta de hospitalización convencional, no así en el personal de UCI donde la corrección de hiperglucemia estaba protocolizada y fue más frecuente la adopción de medidas terapéuticas al respecto. En relación a este hecho se comprobó en el estudio que el deterioro en el pronóstico objetivado en la planta de hospitalización convencional no se producía en la misma medida en los pacientes ingresados en la UCI, lo que llevaba a concluir a los autores que la adopción de medidas terapéuticas para la corrección de la glucemia en los pacientes de UCI tal y como recomiendan múltiples guías¹⁷⁶ favoreció el mejor pronóstico en los pacientes de la unidad de críticos.

Pese a la heterogeneidad de todos estos estudios en cuanto a población estudiada, objetivos de glucemia, protocolos de insulinización empleados, aportes nutricionales provistos y la proporción de pacientes insulinizados, lo que dificulta las comparaciones entre todos ellos, lo cierto es que la mayor parte de los estudios de cohortes realizados y algunos estudios randomizados controlados sugieren la necesidad de un adecuado control de la glucemia con la finalidad de mejorar el

pronóstico y la evolución intrahospitalaria de los pacientes con independencia de la patología por la que hayan sido atendidos o ingresados^{158, 177}.

2.2.3 Tratamiento de la diabetes y la hiperglucemia en el paciente hospitalizado y objetivos de glucemia.

La mayor evidencia disponible es en pacientes críticos, pacientes con cetoacidosis diabética y síndrome hiperosmolar en los que los niveles de glucemia objetivo establecidos son de 140-180mg/dl preferiblemente en el límite inferior de este rango. Para conseguir dichos objetivos diversos protocolos mayoritariamente basados en las recomendaciones de la ADA¹⁵⁸ recomiendan el empleo de insulina intravenosa en perfusión continua con monitorización frecuente de glucemia y ajuste de la velocidad de infusión con la finalidad de evitar episodios de hipo o hiperglucemia^{155, 178}. Basada en los mismos datos y en la evidencia aportada por las sociedades internacionales centradas en el estudio de la diabetes, el Grupo de Trabajo en Diabetes de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES-Diabetes) estableció en 2012 un protocolo para el manejo de la glucemia en el paciente crítico con indicaciones similares a las anteriormente descritas¹⁷⁹.

En pacientes no críticos la evidencia es menor puesto que no existen estudios controlados randomizados que permitan establecer las cifras de glucemia objetivo recomendadas en pacientes hospitalizados, por lo que las recomendaciones dadas por la ADA están basadas en la experiencia clínica y recomendaciones de expertos¹⁸⁰. Las cifras de glucemia objetivo establecidas para dichos pacientes en la actualidad son una glucemia basal en ayunas menor de 140mg/dl y una glucemia aleatoria no basal

inferior a 180mg/dl¹⁵⁸. Para el manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado no crítico las guías son más complejas y las opciones terapéuticas más variadas que en el caso de los pacientes críticos. En este caso deben considerarse tanto los antidiabéticos orales como la insulino terapia de administración subcutánea. Con respecto a los primeros, tienen una duración de acción más larga y una menor flexibilidad con mayores contraindicaciones que la insulina por lo que no se consideran indicados en el manejo de la glucemia de pacientes hospitalizados con alguna excepción (pacientes bien controlados ambulatoriamente, con antidiabéticos orales previos, que no estén contraindicados en el momento del ingreso, que vayan a mantener una dieta oral y que la previsión de la duración del ingreso sea breve). Para el resto de pacientes, que constituyen la mayoría de los hospitalizados, la recomendación más habitual por cualquier sociedad es el empleo de insulina subcutánea en pauta basal bolo^{155, 158, 181}

Son múltiples las guías con recomendaciones similares sobre el manejo intrahospitalario de la glucemia en pacientes diabéticos y no diabéticos, sin embargo prácticamente no se han descrito las recomendaciones de tratamiento al alta hospitalaria de dichos pacientes. La ADA¹⁵⁸ se limita a mencionar de forma genérica en sus protocolos de manejo intrahospitalario que una glucemia persistentemente elevada durante el ingreso obliga a la realización de una medición de HbA1C y que si esta cifra es superior a 6,5% debe de pensarse en la presencia de una diabetes previamente no diagnosticada pero anterior al ingreso y por tanto iniciarse las medidas terapéuticas oportunas. Se menciona igualmente la importancia de la educación diabetológica y de tratar de adaptar los últimos días de ingreso el tratamiento para que sea lo más parecido posible al del alta asegurando su tolerancia y adecuación,

pero sin dar indicaciones precisas de cómo debe ser dicho tratamiento. En el caso de España, un consenso de múltiples sociedades estableció de forma más precisa dicho tratamiento al alta y un protocolo a seguir¹⁸², sin embargo se trata de una guía compleja que desde su publicación apenas ha tenido instauración en los servicios de hospitalización convencional y es de muy difícil aplicabilidad en servicios con estancia media breve como son las Unidades de Corta Estancia, las Unidades de observación y otras unidades habitualmente vinculadas a los Servicios de Urgencias (Figura 4).

2.2.4 Hipoglucemia grave: Definición y epidemiología en los servicios de urgencias.

La hipoglucemia es un efecto secundario grave de los fármacos antidiabéticos y probablemente uno de los más temidos por los clínicos constituyendo un importante factor limitante a la hora de iniciar o complementar un tratamiento antidiabético. Se asocia especialmente a aquellos tratamientos antidiabéticos que aumentan los niveles de insulina en sangre, es decir, los secretagogos de insulina (Sulfonilureas y meglitinidas) y las terapias insulínicas¹⁸³.

Se define hipoglucemia, desde el punto de vista analítico, como una glucemia sérica menor de 70mg/dl. Desde un punto de vista más clínico puede definirse la hipoglucemia como una cifra de glucemia baja junto con clínica compatible que revierte tras la administración exógena de glucosa con aumento de la cifra de glucemia. La clínica compatible a su vez puede diferenciarse entre síntomas adrenérgicos (Palpitaciones, diaforesis, ansiedad, palidez, temblor, sensación de hambre, midriasis, parestesias y debilidad) y síntomas neuroglucopénicos (Irritabilidad, somnolencia, cambios en la temperatura corporal, cefalea, dificultad para concentrarse, ataxia, convulsiones, coma e incluso focalidad neurológica)¹⁸⁴

La mayor parte de los episodios de hipoglucemia son leves y son resueltos por el propio paciente sin necesidad de asistencia sanitaria ni de consulta en los servicios de urgencias¹⁸⁵.

El concepto de hipoglucemia severa es quizás más controvertido en cuanto a su definición. Desde un punto de vista cuantitativo se ha definido como una glucemia inferior a 40 mg/dl, cifra que está sin embargo, por debajo de los 50 mg/dl que supone

el umbral en el que pueden comenzar las alteraciones del nivel de conciencia en los sujetos no diabéticos¹⁵⁷. Una definición más aproximada a la práctica clínica considera la hipoglucemia severa como aquella en la que es necesaria la intervención de una persona diferente del propio paciente para su resolución¹⁸⁵.

Los episodios de hipoglucemia leve son muy frecuentes (1-2 episodios/semana) en pacientes diabéticos tipo 1, siendo menor su frecuencia en diabéticos tipo 2, especialmente en aquellos que no requieren insulina para el tratamiento de su diabetes, con una incidencia calculada de 2 a 10 episodios por paciente y año, por el contrario los episodios de hipoglucemia severa, , son mucho menos frecuentes con una incidencia en pacientes diabéticos tipo 1 de 1 a 1,6 episodios por paciente y año mientras que en diabéticos tipo 2 es de 0,1 a 0,7 episodios por paciente y año¹⁸⁵. En todo caso, debe considerarse que la mayor parte de los episodios de hipoglucemia severa son atendidos en el domicilio por familiares o personal no sanitario, no siendo preciso en muchas ocasiones acudir a un servicio de Urgencias ni atención sanitaria especializada por lo que, los casos atendidos en dichos servicios, que son en los que se fundamentan los datos epidemiológicos citados, probablemente solo representen la punta del iceberg de todos los casos reales acontecidos¹⁸⁶.

La hipoglucemia iatrogénica, aquella secundaria a tratamientos antidiabéticos insulínicos o no insulínicos constituye un porcentaje pequeño del total de casos atendidos en el servicio de urgencias estimando en algunos estudios que representa del 0,25 al 0,78% del total¹⁸⁷. Pese a no ser un motivo frecuente de consulta hay que resaltar que los fármacos antidiabéticos, incluyendo la insulina, representan el segundo grupo de fármacos, después de los anticoagulantes

responsables del mayor número de consultas a urgencias por efectos secundarios indeseables derivados del tratamiento en sujetos mayores de 65 años de edad, de hecho, el 95% de las urgencias endocrinológicas en mayores de 65 años están causadas por hipoglucemia¹⁸⁸. Pese a no suponer una causa frecuente de consulta diversos autores han comprobado, sin embargo, que las consultas en urgencias por hipoglucemia severa pueden asociarse a una importante mortalidad y a un elevado coste sanitario asociado al proceso^{185, 187, 189,190}.

Son pocos los estudios que describen las características de los pacientes atendidos por hipoglucemia en los servicios de Urgencias, de los que cabe destacar dos publicados recientemente. En el primero de ellos realizado sobre 1039 pacientes diabéticos atendidos por hipoglucemia en los SUH canadienses desde enero de 2000 a diciembre de 2008 se describe el perfil de pacientes atendidos así como el tratamiento agudo administrado y se valoran las recomendaciones al alta¹⁹¹. Un 66,6% eran diabéticos tipo 2, de edad media significativamente mayor que los diabéticos tipo 1 (73 vs 49 años; $p < 0,0001$) y con mayor número de patologías crónicas asociadas. En el segundo, llevado a cabo en un hospital de Reino Unido entre abril de 2013 y marzo de 2013 se describen las características de 165 episodios de hipoglucemia acontecidos en el periodo de estudio en un total de 132 pacientes. El 67,4% eran diabéticos tipo 2 con una edad mediana de 79 años (RIC 74-84) y una comorbilidad media medida por el índice de comorbilidad de Charlson de 4 (DE 2). El 32,6% restante eran diabéticos tipo 1 con una edad mediana menor que los tipo 2 [61 años (RIC 47-67)] y una comorbilidad media de 3 (DE 2)¹⁹². En ambos estudios la mayor parte de pacientes diabéticos atendidos por hipoglucemia en los servicios de Urgencias estaban en tratamiento previo con insulina en monoterapia o en combinación con otros antidiabéticos no

insulínicos, y de aquellos en tratamiento con antidiabéticos no insulínicos no asociados a insulina destacaban por su mayor frecuencia los secretagogos, y dentro de estos las sulfonilureas frente a las meglitinidas.

Basándonos en los estudios descritos puede deducirse por tanto que, en el caso de pacientes diabéticos en tratamiento antidiabético de cualquier tipo, el mayor riesgo de hipoglucemia severa se produce en aquellos de edad más avanzada, con importante comorbilidad, con diabetes mellitus tipo 2 especialmente aquellos en tratamiento con insulina, sulfonilureas o ambos y con una larga evolución de la diabetes. Dentro de los pacientes hospitalizados, el riesgo de desarrollar un evento hipoglucémico intrahospitalario se producirá en pacientes de similares características a las previamente descritas y muy especialmente en aquellos con enfermedades agudas o comorbilidades asociadas más graves como son el shock séptico, la necesidad de ventilación mecánica, insuficiencia renal, hipoalbuminemia o neoplasias malignas¹⁹³.

2.2.5 Implicaciones pronósticas de la hipoglucemia en el paciente diabético.

Clásicamente se ha considerado la hipoglucemia en los pacientes diabéticos como un evento adverso, agudo y puntual, secundario habitualmente al tratamiento antidiabético o a una ingesta de alimentos inapropiada. Era un efecto secundario a evitar y no se valoraba una implicación pronóstica de la misma más allá del episodio en sí. Sin embargo, estudios recientes atribuyen a la hipoglucemia un papel pronóstico negativo a corto y medio plazo sobre aquellos pacientes que la padecen aunque aún está por establecer si la hipoglucemia se comporta como un determinante pronóstico

causante de la mala evolución o simplemente como un biomarcador de dicha mala evolución y deterioro pronóstico¹⁹³.

Un metaanálisis de 2013 realizado sobre seis estudios que englobaban un total de 903.510 pacientes mostró una asociación estadísticamente significativa entre la hipoglucemia y el riesgo de sufrir una enfermedad cardiovascular con un riesgo relativo de 2,05 (95% IC 1,74-2,42, $p < 0,001$). Pese a que las poblaciones analizadas eran heterogéneas el análisis estratificado mostró resultados similares y se comprobó que las enfermedades concomitantes severas no explicaban completamente la asociación entre la hipoglucemia y el aumento en la incidencia de enfermedad cardiovascular¹⁹⁴.

El estudio más relevante publicado en relación al riesgo que supone la hipoglucemia para la aparición de eventos micro y macrovasculares así como de muerte fue el estudio ADVANCE¹⁹⁵. En él se incluyeron 11.140 pacientes diabéticos tipo 2. La mediana de tiempo para la aparición de un evento macrovascular mayor, microvascular mayor o muerte desde el debut de la hipoglucemia severa fue de 1,56 años (RIC 0,84-2,41), 0,99 años (RIC 0,4-2,17) y 1,05 años (RIC 0,34-2,41 años) respectivamente. Durante el seguimiento los episodios de hipoglucemia se asociaron de manera significativa con un aumento del riesgo ajustado de eventos macrovasculares mayores (hazard ratio 2,88; 95% IC 2,01-412), eventos microvasculares mayores (hazard ratio, 1.81; 95% IC, 1.19– 2.74), muerte de origen cardiovascular (hazard ratio, 2.68; 95% IC, 1.72–4.19) y muerte por cualquier causa (hazard ratio, 2.69; 95% IC, 1.97–3.67) ($P < 0.001$ para todas las comparativas). Este estudio demostraba por tanto, que lejos de considerarse un evento aislado ocasionado habitualmente por la medicación, las hipoglucemias severas se asociaban con un

aumento del riesgo de un amplio espectro de eventos adversos, que incluían eventos vasculares y muerte, en patients con diabetes tipo 2 de large evolution.

Los episodios de hipoglucemia acontecidos durante la hospitalización han sido valorados en diversos estudios como una causa relacionada con el aumento de la estancia media, aumento del coste económico de la hospitalización y aumento de la mortalidad tanto intrahospitalaria como posteriormente al alta^{196, 197, 198}. Esta asociación es especialmente significativa en población geriátrica, y de forma más destacada si consideramos, tal y como se expuso previamente, que es precisamente esta población la que tiene un mayor riesgo de aparición de un evento hipoglucémico. En todo caso la evidencia disponible no permite asegurar si la hipoglucemia es una causa por sí misma del aumento de mortalidad o por el contrario es tan solo un biomarcador de la misma, aunque la mayoría de autores, a la espera de estudios más concluyentes al respecto abogan por la importancia de reconocer, tratar y prevenir adecuadamente los episodios de hipoglucemia mediante el uso de protocolos adecuados para el manejo de la glucemia en pacientes hospitalizados¹⁹³.

Finalmente y de forma directamente relacionada con los servicios de Urgencias, el estudio publicado por el Dr. Rajendran y colaboradores¹⁹² citado con anterioridad analizó la mortalidad a los 30 días, 90 días y un año tras el alta del episodio de hipoglucemia siendo ésta del 10,6%, 16,7% y 28% respectivamente, aunque en el análisis multivariado se objetivó una influencia de la edad, el índice de comorbilidad de Charlson y la necesidad o no de haber sido hospitalizado por el episodio. Independientemente de los factores de confusión parece destacable los episodios de hipoglucemia como un probable determinante o tal vez marcador pronóstico de los pacientes a corto y medio plazo.

2.2.6 Manejo agudo de la hipoglucemia severa en Urgencias

Tal y como se ha descrito previamente, la mayor parte de los casos de hipoglucemia, los definidos como hipoglucemia leve, pueden manejarse en el ámbito no sanitario por el propio paciente o su entorno. Aquellos episodios definidos como graves son los que precisarán la atención de una tercera persona, habitualmente personal sanitario y muy frecuentemente será precisa su derivación al medio hospitalario para la atención y valoración en el servicio de urgencias¹⁹⁹.

En el servicio de Urgencias lo recomendable es que el tratamiento del episodio agudo de hipoglucemia severa se haga de la forma más rápida y eficiente posible para lo cual es recomendable seguir protocolos establecidos al efecto. De ellos, probablemente el más extendido en los servicios de urgencias a nivel nacional en España es el propuesto por SEMES-Diabetes¹⁷⁹(Figura 5),

El elemento principal es la reposición de hidratos de carbono y la forma de administración de elección debe ser siempre la vía oral, con la administración de 15 a 20 gramos de hidratos de carbono. Tan solo en los casos en los que por alteración del nivel de conciencia o por intolerancia digestiva la vía oral no sea posible se optará por una administración parenteral. Ésta última en el ámbito hospitalario se hará principalmente a través de la administración de soluciones glucosadas por vía intravenosa. En el medio extrahospitalario de urgencias y emergencias donde la posibilidad de canalizar una vía intravenosa no está siempre disponible se optará por la posibilidad de administración de glucagón subcutáneo o intramuscular que debe ser seguido siempre, tras la recuperación del nivel de conciencia por la elevación transitoria de glucemia derivada del empleo de glucagón, de una administración oral

de hidratos de carbono que ayude a mantener la glucemia en cifras por encima del umbral de hipoglucemia dado que el efecto del glucagón es transitorio.

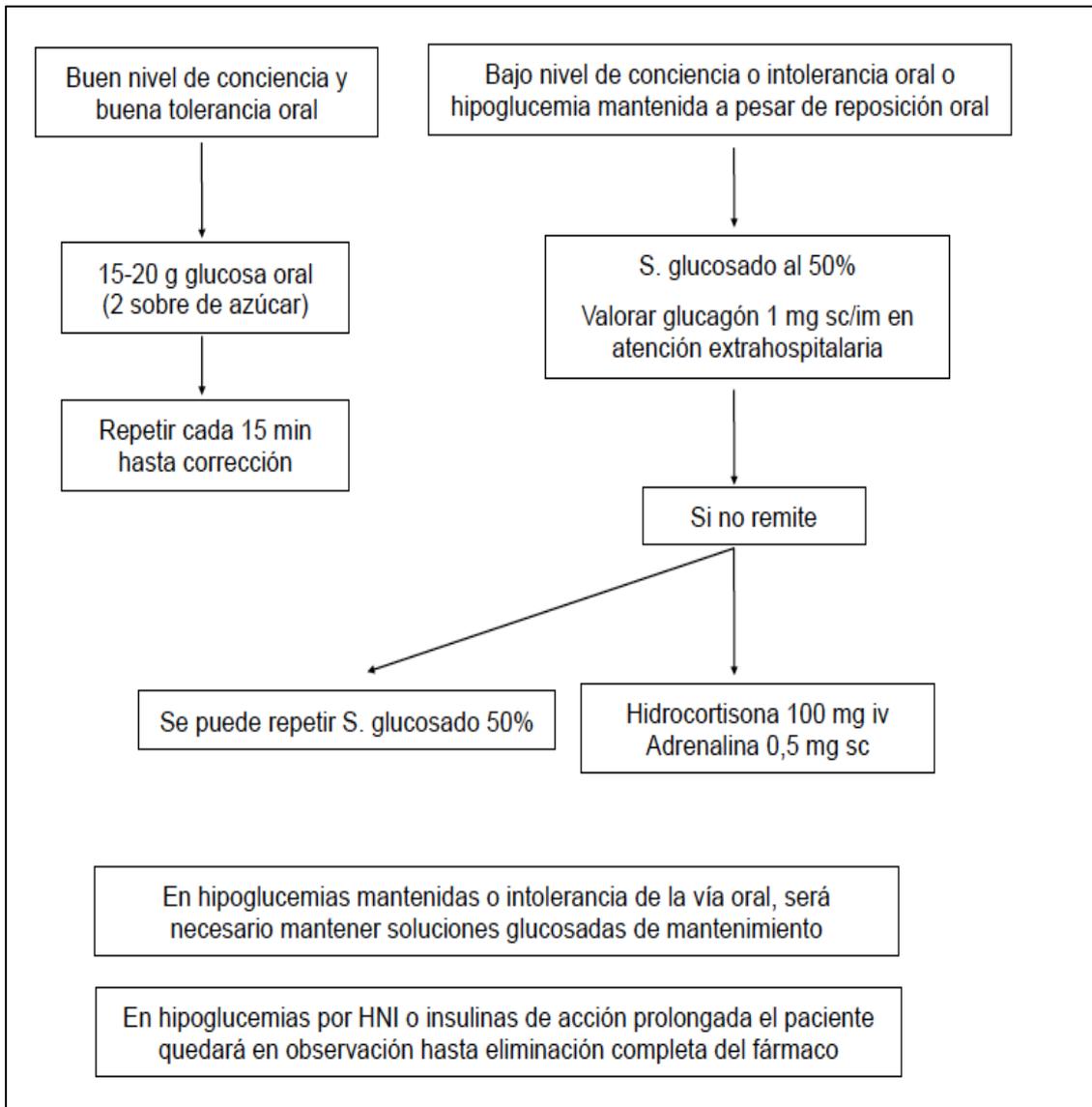


Figura 5. Tratamiento agudo de la hipoglucemia. Protocolo de manejo de las complicaciones agudas de la diabetes en Urgencias de SEMES-Diabetes¹⁷⁹.

Tanto en el caso de la administración oral como en el de la administración parenteral de hidratos de carbono se debe repetir la medición de glucemia cada 15

minutos hasta alcanzar una cifra de glucemia capilar de al menos 70 mg/dl. Si tras múltiples administraciones por vía oral la glucemia permanece por debajo de ese umbral debe administrarse glucosa por vía intravenosa. En el caso de que tras varias administraciones de la misma cantidad de hidrato de carbono por vía parenteral la medida no sea efectiva debe administrarse hidrocortisona o adrenalina intravenosas principalmente basado en el efecto cotrainsular de ambos componentes que favorecen la hiperglucemia.

Tras la reposición inicial en muchos casos, principalmente en aquellos que presentaron alteración del nivel de conciencia, será necesario la administración intravenosa continua de glucosa para mantener la glucemia por encima del umbral deseado hasta corregir la causa que desencadenó la hipoglucemia.

2.3 UNIDADES VINCULADAS AL SERVICIO DE URGENCIAS: UNIDADES DE CORTA ESTANCIA (UCEs)

2.3.1 Concepto, estructura y dependencia funcional

El coste de la sanidad española supone un 9,4% del producto interior bruto (PIB) aunque se estima incluso que pueda llegar hasta el 12%²⁰⁰. En una época de crisis económica, la duración de la estancia media hospitalaria es el principal determinante del coste asociado a la hospitalización por lo que existe un gran interés en la búsqueda de fórmulas que permitan la reducción de dicha estancia si que ello se vea reflejado en una merma de la calidad asistencial²⁰¹. Las UCEs surgen por tanto al amparo de la idea de que en pacientes que no requieren una estancia prolongada, la calidad y eficiencia de su asistencia pueden mejorar si su ingreso tiene lugar en unidades diferenciadas de la hospitalización convencional^{202, 203}.

En los últimos años hemos asistido a un importante crecimiento de la demanda asistencial en los servicios de urgencias lo que ha provocado que en la actualidad, un importante porcentaje de los ingresos hospitalarios, que se estima entre el 60 a 70% del total, son a través del servicio de urgencias²⁰⁴. Este hecho se traduce en un impacto fundamental sobre el funcionamiento de los centros hospitalarios reflejándose en una disminución en la disponibilidad de las camas hospitalarias y un consecuente aumento de la lista de espera de ingresos programados y subsidiariamente de la lista de espera quirúrgica^{205, 206}. Entre las distintas medidas adoptadas para paliar este problema cobran especial fuerza en los últimos años la creación en los hospitales de las UCE, destinadas a la hospitalización de pacientes en los que se preveía una rápida

estabilización y una estancia media aproximada de 2 a 4 días dependiendo de los centros^{207, 208}.

Pese a que el concepto de UCE y el comienzo de su proliferación surge en los años 80, en España no es hasta el segundo quinquenio de los 90 y comienzos del siglo XXI cuando estas unidades han proliferado de forma más llamativa en nuestro país²⁰⁹. Por otra parte la actividad de dichas unidades, especialmente en lo que se refiere a España, apenas ha sido descrita y analizada por la literatura científica hasta muy recientemente, con la excepción del algún estudio sobre la valoración de la satisfacción de los pacientes de dicha unidad como el publicado en 2005 por el Dr. Gómez Vaquero y colaboradores²¹⁰, donde se concluye un que existía un nivel de satisfacción muy elevado con una percepción por parte de la mayoría de los pacientes de que su problema de salud se había resuelto adecuadamente y de que, de ser necesario, volverían a ingresar en dicha unidad sin inconvenientes. Igualmente se había descrito en algún estudio la actividad de alguna UCE dependiente de un Servicio de Urgencias hospitalario de algún hospital de forma individual²¹¹, pero sin existir una visión global de las mismas a nivel nacional.

El recientemente publicado estudio REGICE 1²⁰⁹ analiza por primera vez la actividad, localización, aspectos estructurales y dotación de profesionales de las UCEs en España. En dicho estudio se encuestaron 591 hospitales en todo el territorio nacional y de él, los datos más relevantes fueron que 67 (11% del total) disponían de UCE. De éstas últimas participaron en el estudio 48 (71,6%) que son de las que se extraen los datos del mismo. Según este mismo estudio el 65% de las UCEs dependen funcionalmente de los servicios de urgencias, un 23% de medicina interna y el 12% restante de otros servicios. El 44% de las UCEs se ubican físicamente en el espacio de

urgencias. Se concluye por tanto que el número de UCEs en España representa tan sólo un 11% de los hospitales, aunque es un porcentaje actualmente en crecimiento, y son unidades que dependen funcionalmente en su mayoría de los servicios de Urgencias. El número y organización horaria de los médicos es variable con una media de ratio médico cama de 1:5,8 (rango 1:2 – 1:12) existiendo en un 66% de las UCEs médicos residentes en formación.

2.3.2 Actividad y gestión clínica

Un nuevo estudio realizado sobre las UCEs analizadas en el estudio REGICE 1 (estudio REGICE2)²¹² aportó información relevante sobre la actividad y gestión de las UCEs en los hospitales españoles. Tras el análisis de un total de 45.140 ingresos desde junio a diciembre de 2012 se objetivó una estancia media global de 3,05 días (DE 1,28), una edad media de los pacientes de 66,7 años (DE 10,4), con una distribución por sexos homogénea, un índice de ocupación del 69,4% (26-115), y dada su dependencia funcional mayoritaria de los servicios de urgencias en los que el funcionamiento de la unidad es de 24 horas al día los siete días de la semana, destaca un porcentaje de altas en fin de semana del 14,8%.

Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes analizados fueron exacerbación de patología cardíaca, respiratoria o infección del tracto urinario, que llegaron a constituir uno de los tres primeros diagnósticos en el 72,5% de las UCEs analizadas en el estudio. La mortalidad de los pacientes fue del 2,8% y la tasa de reingreso de un 6,1% siendo el porcentaje de altas a domicilio del 80,6% del total de pacientes ingresados.

Se concluye por tanto en este estudio que las UCEs constituyen una alternativa eficiente a la hospitalización convencional en pacientes con patologías muy prevalentes aunque detecta la ausencia de estudios que permitan definir los estándares de calidad de estas unidades.

3. HIPÓTESIS

La hiperglucemia ha demostrado ser un factor de mal pronóstico evolutivo en pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos así como en aquellos menos graves ingresados en las plantas de hospitalización convencional. Por ello se han establecido guías de recomendación sobre el manejo de la glucemia en el paciente hospitalizado que ayudan a controlar dicho factor mejorando el pronóstico de los pacientes. No está definido, sin embargo, cual es la actitud recomendable para su prevención y manejo en las UCEs, y es probable que en los pacientes de dicha unidad el adecuado control de la glucemia dentro de los límites recomendados favorezca un mejor pronóstico intrahospitalario de la enfermedad aguda.

Teniendo en cuenta que el alta médica en las UCEs se produce frecuentemente durante el periodo de convalecencia, el adecuado tratamiento antidiabético al alta en dicha unidad de los pacientes diabéticos y con nueva hiperglucemia podría favorecer un mejor pronóstico en los mismos a corto plazo tras el alta.

La hipoglucemia severa ha demostrado ser un factor de mal pronóstico en pacientes diabéticos a corto y medio plazo correlacionándose con un aumento en dichos pacientes de la incidencia de eventos micro y macrovasculares, y mortalidad por cualquier causa. El manejo agudo de los episodios de hipoglucemia está claramente definido en diversas guías, pero no está definida cuál debe ser la actitud al alta de dichos pacientes desde los servicios de urgencias, que serán los responsables del alta de la mayor parte de los pacientes. Es probable que un adecuado ajuste del tratamiento antidiabético al alta desde los servicios de urgencias mejore el pronóstico a corto plazo con una reducción de la reconsulta y mortalidad a 30 días de dichos pacientes

En resumen, la hipótesis de la presente tesis doctoral es que la actitud terapéutica antidiabética adecuada durante el ingreso y al alta de pacientes diabéticos o con hiperglucemia ingresados por cualquier causa en una UCE así como la actitud terapéutica antidiabética adecuada al alta de pacientes diabéticos con un episodio de hipoglucemia severa dados de alta desde el servicio de urgencias, pueden determinar un mejor pronóstico intrahospitalario y al alta en dichos pacientes

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS PRINCIPALES

1- Determinar si el adecuado manejo de la hiperglucemia durante el ingreso en la Unidad de Corta estancia y al alta, es un determinante pronóstico de la enfermedad aguda que ha motivado el ingreso durante el periodo intrahospitalario y tras el alta.

2- Determinar si el tratamiento adecuado al alta desde urgencias de los pacientes diabéticos atendidos por un episodio de hipoglucemia mejora el curso evolutivo de los mismos tras el alta desde urgencias.

4.2 OBJETIVOS SECUNDARIOS

1- Documentar la frecuencia de diabetes e hiperglucemia en los pacientes atendidos en la UCE, y las características de dicha población en términos demográficos, epidemiológicos, comorbilidad, motivo de ingreso, tratamiento antidiabético y seguimiento previos y durante el ingreso así como adecuación de tratamiento al alta.

2- Documentar las características de los pacientes diabéticos atendidos en el servicio de urgencias por un episodio de hipoglucemia severa en términos demográficos, epidemiológicos, comorbilidad, tratamiento antidiabético previo, tipo de diabetes previa, etiología del episodio y prioridad diagnóstica de la hipoglucemia (principal o secundaria)

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5.1 TIPOS DE ESTUDIO

Esta tesis se basa en dos estudios analíticos observacionales de cohorte retrospectivos. Uno de ellos se realizó sobre pacientes ingresados en una UCE que de ahora en adelante denominaremos a lo largo de la tesis como “**primer estudio**”. El segundo se llevó a cabo sobre pacientes atendidos en el servicio de urgencias por hipoglucemia, que de ahora en adelante denominaremos “**segundo estudio**”.

Ambos estudios fueron aprobados por el Comité Ético del Hospital Clínico San Carlos.

5.2 SELECCIÓN DE PACIENTES.

Para el **primer estudio** se incluyeron todos aquellos pacientes que fueron ingresados durante el mes de Junio de 2011 en la UCE.

Quedaron excluidos en este primer estudio los pacientes menores de 18 años.

Para el **segundo estudio** se incluyeron todos los pacientes dados de alta del servicio de urgencias, incluida la UCE, entre enero de 2012 y diciembre de 2014 ambos inclusive en cuyo informe de alta figurase el diagnóstico de hipoglucemia, ya fuese un diagnóstico primario o secundario. Se incluyeron aquellos con antecedentes de diabetes mellitus y/o tratamiento antidiabético previo y que presentasen una cifra de glucemia menor de 60mg/dl documentada por el Servicio de Emergencias Médicas o en cualquier momento de su atención en el SUH.

Se excluyeron en el segundo estudio los pacientes menores de edad, aquellos con episodio de hipoglucemia cuya cifra de glucemia no estaba documentada en el informe de urgencias ni en los registros de enfermería del episodio y aquellos sin diagnóstico previo de diabetes ni tratamiento antidiabético previo. Se excluyeron igualmente aquellos que ingresaron en planta de hospitalización convencional cuyo alta no fue responsabilidad directa de los facultativos del servicio de urgencias.

5.3 DISEÑO DE LOS ESTUDIOS

En el **primer estudio** se realizó un estudio descriptivo sobre el global de la muestra. Posteriormente se dividió la muestra en tres grupos: pacientes sin antecedentes de diabetes ni episodio de nueva hiperglucemia durante el ingreso, pacientes sin antecedentes de diabetes pero con un episodio de nueva hiperglucemia durante el ingreso y pacientes con antecedentes de diabetes.

El grupo de pacientes sin antecedentes de diabetes y sin episodio de nueva hiperglucemia constituyeron el grupo de referencia. Se comparó la reconsulta y la mortalidad a treinta días, la estancia media y la mortalidad intrahospitalaria de los otros dos grupos con el grupo de referencia.

Al conjunto de pacientes con antecedentes de diabetes y pacientes sin antecedentes de diabetes pero con nueva hiperglucemia durante el ingreso se los reclasificó en aquellos que consiguieron objetivos de glucemia durante el ingreso (tomando como referencia las recomendadas por la ADA¹⁵⁸) y los que no consiguieron

dichos objetivos. Se comparó la estancia media y mortalidad intrahospitalaria de ambos grupos y de éstos a su vez con el grupo de referencia previamente citado.

Posteriormente al conjunto de pacientes con antecedentes de diabetes y pacientes sin antecedentes de diabetes pero con nueva hiperglucemia durante el ingreso se los reclasificó en aquellos cuyo tratamiento al alta en relación a la diabetes o hiperglucemia fue correcto y aquellos en los que no lo fue. Se comparó la mortalidad a tres meses y la reconsulta a tres meses de ambos grupos y de éstos a su vez con el grupo de referencia.

En el **segundo estudio** se realizó un estudio descriptivo sobre el global de la muestra. Se clasificó posteriormente a los pacientes en dos grupos: un primer grupo de pacientes a los que se les ajustó el tratamiento antidiabético al alta y un segundo grupo a los que no se les ajustó dicho tratamiento. Se comparó ambos grupos en cuanto a características demográficas y comorbilidad. Se comparó ambos grupos en relación a la aparición de un evento adverso a 30 días con la definición previamente citada.

5.4 VARIABLES DEPENDIENTES DE LOS ESTUDIOS

Los resultados principales en el **primer estudio** fueron la mortalidad intrahospitalaria, los días de ingreso, la mortalidad a 3 meses, la reconsulta en los primeros 3 meses tras el alta de la UCE y la aparición de un evento adverso a los tres meses.

La mortalidad intrahospitalaria se definió como la acontecida antes del alta hospitalaria, los días de ingreso se midieron incluyendo el día de consulta al servicio de urgencias desde donde se realizaron los ingresos hasta la fecha en la que se firmó el informe de alta y se contabilizaron por las noches que el paciente pasó en el hospital como días absolutos (no contempladas fracciones) , y la reconsulta en tres meses se definió como la consulta por cualquier causa al servicio de urgencias registrado como episodio en el sistema informático del servicio de urgencias del hospital en los tres meses posteriores a la fecha de alta. La mortalidad a los tres meses se documentó mediante consulta a la base administrativa informatizada. El evento adverso a los tres meses se definió con la aparición de mortalidad o reconsulta o ambas en un periodo de tres meses tras el alta.

El resultado principal del **segundo estudio** fue la aparición de un evento adverso en los primeros 30 días tras el alta de urgencias por el episodio de hipoglucemia severa.

El evento adverso se definió como la combinación de mortalidad y reconsulta al servicio de urgencias por cualquier causa en los primeros 30 días tras el alta.

5.5 VARIABLES INDEPENDIENTES

Los datos de ambos estudios se recogieron a través de un formulario estandarizado a partir de la historia clínica electrónica del hospital.

Los parámetros recogidos en el **primer estudio** incluyen:

- Datos demográficos: Edad y sexo

- Comorbilidad: Medido por el Índice de Comorbilidad de Charlson

- Diagnóstico de DM previo al ingreso: Lo que incluía tener tratamiento antidiabético pautado previamente contrastado con la base de datos informatizada Horus.

- Tipo de diabetes

- Seguimiento previo de la diabetes: Valorado exclusivamente en aquellos pacientes con antecedente de diabetes. Se agruparon en Atención primaria, Endocrinología, Medicina Interna/Geriatría, otros o no seguimiento previo. Dado el elevado porcentaje de pacientes en seguimiento por atención primaria (prácticamente el 100%) aquellos que de forma concomitante eran seguidos por Endocrinología, Medicina Interna o Geriatría se consideraban a efectos del estudio seguidos por esta última especialidad.

- Tratamiento antidiabético previo en aquellos pacientes que lo tuviesen: Se consideraron tres grupos que fueron pacientes con antidiabéticos no insulínicos, pacientes en tratamiento con insulina, pacientes en tratamiento con Insulina en combinación con antidiabéticos no insulínicos.

- Nueva hiperglucemia: Fue una variable dicotómica valorada exclusivamente en pacientes sin antecedentes de DM previa ni tratamiento antidiabético previo. Se consideró nueva hiperglucemia en aquellos en los que durante el ingreso se objetivó y quedó registrado en la historia clínica electrónica al menos una glucemia basal (tras al menos 8 horas de ayuno) mayor o igual a 126 mg/dl o una glucemia aleatoria no basal mayor o igual a 180mg/dl. Si cumplieron uno de estos dos criterios los pacientes fueron clasificados como no diabéticos con nueva hiperglucemia y en caso contrario

quedaron clasificados como no diabéticos constituyendo el grupo de referencia del estudio. Aquellos en los que se consideró que si hubo una nueva hiperglucemia se clasificaron a su vez en “identificada al alta” o “no identificada al alta” según hubiese o no una referencia a la misma o actitud terapéutica reflejada en el informe de alta en relación a la hiperglucemia.

- Diagnóstico principal al ingreso: Los pacientes se clasificaron según las causas principales de ingreso en nueve grupos que fueron cardiológicas, respiratorias, digestivas, neurológicas, infeccioso no respiratorio, insuficiencia renal, urológico, complicación de DM o miscelánea.

- Días de estancia: Contabilizados como días absolutos (no se contemplaron fracciones) desde el día de consulta en urgencias hasta el día en que estaba fechado el informe de alta ambos inclusive. Se contabilizó un día por cada noche que el paciente pasó en el hospital.

- Glucemia al ingreso: Considerada como la cifra de glucemia reflejada en la analítica de ingreso de urgencias o en su defecto la glucemia capilar medida por enfermería y registrada en la historia clínica electrónica de urgencias el día del ingreso en urgencias. Si no constaban mediciones en ese mismo día, aunque constasen de días posteriores durante el ingreso se consideró como un dato perdido.

- Episodio de hipoglucemia: Se consideró que los pacientes habían presentado un episodio de hipoglucemia si una o más de las mediciones de glucemia durante el ingreso fue menor de 60mg/dl quedando registrado en la historia clínica electrónica de urgencias.

- Consideración de la diabetes al ingreso (exclusiva para pacientes con diabetes previa): Variable dicotómica en que se agruparon como “diabetes sí considerada al ingreso” en aquellos en los que el tratamiento, incluida la dieta o la medición de glucemias capilares pautadas, dejasen constancia de la consideración de la diabetes al ingreso por parte del facultativo de urgencias. El resto que no cumplieren este criterio fueron agrupados como “diabetes no considerada al ingreso”.

- Ajuste de tratamiento a protocolos: Si el tratamiento prescrito para el tratamiento de la diabetes o la hiperglucemia de los pacientes, en los casos en que procediera, se ajustó o no a las recomendaciones de tratamiento propuestas por SEMES-Diabetes¹⁸¹ para el tratamiento intrahospitalario de los pacientes diabéticos que ingresan.

- Consecución de objetivos de glucemia durante el ingreso (exclusiva para pacientes con diabetes previa o pacientes con nueva hiperglucemia): Se consideraron objetivos conseguidos en aquellos pacientes en los que a partir del segundo día de ingreso (el primer día tras la visita a urgencias) las glucemias basales (tras 8 horas de ayuno) fueron inferiores a 140mg/dl y cualquier otra glucemia a lo largo del día fue inferior a 180mg/dl. Si alguna medición en los días posteriores al ingreso en urgencias estuvo por encima de estos límites el paciente fue clasificado como “Objetivos de glucemia no conseguidos durante el ingreso”. Las cifras establecidas se basaron en las recomendaciones dadas por la ADA¹⁵⁸.

- Medición o no de Hb glicada durante el ingreso o Hb glicada medida en los tres meses previos al ingreso.

- Remisión a consultas al alta para seguimiento de la diabetes o hiperglucemia considerando los mismos grupos que los descritos en el apartado de seguimiento previo.

- Tratamiento congruente al alta (Valorado exclusivamente en pacientes con diabetes previa o nueva hiperglucemia): Se valoró que el tratamiento al alta, en relación a la diabetes, era congruente en aquellos pacientes en los que dicho tratamiento se ajustó a las recomendaciones de tratamiento al alta publicadas por SEMES-Diabetes²¹³ que se detallarán más adelante. Dado que el protocolo fue publicado en 2014 con las modificaciones terapéuticas evidenciadas desde 2011 a 2014, se adaptaron las recomendaciones a los fármacos disponibles y comercializados con autorización de la agencia española del medicamento en 2011 que es la fecha en la que fueron valorados los pacientes del estudio.

Los parámetros recogidos en el **segundo estudio** incluyen:

- Datos demográficos: Edad y sexo
- Comorbilidad: Medido por el Índice de Comorbilidad de Charlson
- Tipo de diabetes previa.
- Tratamiento previo de la diabetes: Clasificados como dieta exclusivamente, antidiabéticos no insulínicos (ADNIs), insulina o antidiabéticos no insulínicos combinado con insulina. Dentro de los pacientes con ADNIs, en monoterapia o combinados con insulina, se recogió si dicho antidiabético era secretagogo (SU o meglitinidas), metformina, inhibidores de la alfa-glucosidasa, fármacos incretínicos

(GLP1a o DPP4i), SGLT2i o la combinación de varios de ellos. Dentro de los pacientes en tratamiento con insulina, en monoterapia o combinada con ADNIs, se recogió si era una insulina basal exclusivamente, una insulina de acción rápida exclusivamente, o una combinación de insulina basal junto con insulina de acción rápida, ya fuese de forma aislada o en forma de insulina premezclada.

- Causa de hipoglucemia: donde se clasificaron como iatrogénico, déficit de ingesta, incumplimiento terapéutico (que incluyó sobredosificaciones voluntarias de antidiabéticos o insulina con intención autolítica), otras causas diferentes pero identificadas y por último de causa no identificada (idiopático).

- Ajuste de tratamiento al alta: Como cambio terapéutico se valoraron las reducciones en dosis previas de antidiabéticos no insulínicos con hipoglucemia como efecto secundario descrito en ficha técnica, el cambio de los mismos por otros diferentes con menor riesgo de hipoglucemia, y en el caso de insulino terapia la disminución de las dosis de insulina previa en al menos un 10% de la misma para dosis previas iguales o superiores a 20 UI/día o de un 20% para dosis previas inferiores a dicha cifra, no valorándose como cambio terapéutico modificaciones de insulino terapia menores a dicho porcentaje o modificación de dosis de ADNIs que no tengan la hipoglucemia como un efecto secundario descrito.

- Diagnóstico principal o secundario: Se considero diagnóstico principal cuando la hipoglucemia fue la causa de consulta en urgencias y secundario cuando la causa de consulta en urgencias fue diferente a la hipoglucemia y ésta fue tan solo un evento concomitante de dicha causa.

5.6 CONCEPTO DE TRATAMIENTO CONGRUENTE AL ALTA (DOCUMENTO DE RECOMENDACIONES AL ALTA DESDE URGENCIAS DEL PACIENTE DIABÉTICO DE SEMES-DIABETES)

A la hora de definir si el tratamiento antidiabético al alta de pacientes ingresados en la UCE fue congruente o no se decidió elegir un criterio que fuese lo menos subjetivo posible. Actualmente sólo existe un documento de consenso en España que determine específicamente cuál es el tratamiento antidiabético más idóneo al alta desde el servicio de urgencias de pacientes diabéticos conocidos o con diabetes de nuevo diagnóstico independientemente de cual haya sido la causa de ingreso o de consulta en urgencias. Es el publicado por el grupo de trabajo en diabetes de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES-Diabetes)²¹³, que en el momento de la redacción de la presente tesis se encuentra en fase de consenso con la Sociedad Española de Diabetes (SED) y la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN).

Se describen a continuación los aspectos más relevantes de dicho documento de cara a describir como se tomó la decisión en cada paciente ingresado en la UCE de si su tratamiento antidiabético al alta fue congruente o no en aquellos en los que procediese por ser diabéticos previamente o haber presentado una nueva hiperglucemia.

5.6.1 Cuando modificar o iniciar un tratamiento antidiabético al alta desde urgencias.

A la hora de afrontar el tratamiento antidiabético al alta desde Urgencias podemos considerar tres grupos de pacientes claramente diferenciados: 1) Aquellos en los que es imprescindible el inicio de un tratamiento antidiabético o la modificación de un tratamiento previo que es claramente ineficaz, está contraindicado o es origen de complicaciones que obligan a interrumpirlo y sustituirlo por una alternativa^{214, 215}. En dichos pacientes la no adopción de una actitud terapéutica diferente a la previa podría ser considerado mala praxis y conllevar riesgos inasumibles por el paciente si se decide aplazar la decisión hasta una valoración ambulatoria por otro facultativo. 2) Aquellos pacientes en los que, aún no siendo imprescindible la modificación del tratamiento, se tengan elementos de juicio suficientes para considerar que dicha modificación es necesaria. 3) Por último existe un grupo de pacientes en los que los datos clínicos y analíticos disponibles no son suficientes para tener la certeza de la necesidad de cambio o ajuste terapéutico al alta, aunque existan indicios de que dicha modificación pueda ser necesaria. En estos casos lo prudente por parte del facultativo de los SUH es aplazar la decisión terapéutica hasta la revisión del caso en Atención Primaria o el nivel asistencial que corresponda, donde puedan disponer de más datos para tomar dicha decisión. Sin embargo, es recomendable y casi imprescindible, que el facultativo de Urgencias deje constancia en el informe de alta de dicha situación y de la recomendación de valoración posterior para facilitar la detección del problema y decisiones terapéuticas posteriores a otros facultativos responsables del seguimiento ambulatorio del paciente.

En aras de primar la seguridad del paciente de cara al alta desde los SUH, esquemáticamente se debería actuar de la siguiente manera:

- **Imprescindible iniciar tratamiento al alta:**
 - Cuando sea un debut diabético, sobre todo ante glucemias muy elevadas (>350 mg/dL)
 - Cuando haya datos de insulinopenia (síntomas cardinales, debut como cetoacidosis (CAD) o como situación hiperosmolar (SHO), cetonuria/cetonemia): Imprescindible insulinar

- **Imprescindible plantearse la modificación del tratamiento previo:**
 - Cuando esté contraindicado, ya sea por la patología aguda o por patologías crónicas concomitantes
 - Cuando la terapéutica previa sea la causa de la consulta actual (por efectos secundarios)
 - Cuando una hiperglucemia puntual muy elevada (>350 mg/dL) o persistentemente elevada (>250 mg/dL) sea la causa de consulta en urgencias por el paciente

- **Necesario valorar la modificación del tratamiento:**
 - Cuando se tenga la certeza de un mal control glucémico previo: Hemoglobina glicada (HbA1c) alta, controles glucémicos elevados durante su ingreso en una unidad de corta estancia, descontrol en los perfiles glucémicos aportados por el paciente
 - Igualmente será necesario ante petición expresa de dicha valoración por parte del médico de atención primaria

En otras circunstancias puede sugerirse en el informe de alta desde Urgencias una modificación del tratamiento si así se cree conveniente, de cara a que desde Atención Primaria o especializada en su caso, pueda ser tenida en consideración.

5.6.2 Recomendaciones para el tratamiento al alta desde urgencias

De cara a afrontar el tratamiento de la diabetes al alta desde Urgencias, existen dos grupos de pacientes²¹⁶ : aquellos que no eran diabéticos previamente y el debut diabético es el motivo principal o uno de los motivos de consulta en Urgencias (Tabla 5), y aquellos que ya eran diabéticos previamente y consultan por una descompensación de la misma, o la descompensación ocurre en el contexto de otra enfermedad aguda, o bien necesitamos modificar el tratamiento previo porque esté contraindicado por diversos factores intercurrentes en el momento de la atención en Urgencias (Tabla 6).

Dentro del primer grupo podemos distinguir según un criterio etario, entre aquellos menores de 35 años en los que existe una mayor probabilidad de diabetes tipo 1 con necesidad de insulinización al alta al menos hasta estudio ambulatorio; y aquellos mayores de 45 años en los que existe una mayor probabilidad de diabetes tipo 2 y podría valorarse al alta un tratamiento basado en antidiabéticos no insulínicos (ADNIs) exclusivamente, salvo datos claros de insulinopenia como son síntomas cardinales (poliuria, polidipsia, polifagia o pérdida de peso), hiperglucemia severa (>350 mg/dL) o debut como cetoacidosis diabética (CAD) o situación hiperosmolar (SHO) en los que también haría falta un tratamiento con insulina, complementada o no con ADNIs. Por último, en el grupo de edad entre 35 y 45 años la decisión es más

compleja y vendrá determinada por la existencia de datos sugerentes de insulinopenia o no (Tabla 5).

Respecto a los pacientes que ya seguían un tratamiento antidiabético previo, la modificación puede limitarse al ajuste de las dosis de insulina en los que estaban en tratamiento con insulino terapia. Sin embargo, en aquellos cuyo tratamiento fuesen ADNIs, ya sea en monoterapia o combinados, deben valorarse dos aspectos a la hora de determinar la necesidad de ajuste terapéutico²¹⁷: en primer lugar el grado de control de la glucemia con el tratamiento previo, y en segundo lugar si en el momento actual, y considerando la enfermedad aguda intercurrente que le lleva a consultar al SUH, el tratamiento previo con ADNIs está contraindicado y debe ser sustituido por otro, o no lo está. En función de las posibles combinaciones de ambos elementos se tomará una decisión terapéutica tal y como viene reflejado en la Tabla 6.

Tabla 5. Inicio de tratamiento en diabético no conocido. Aproximación según la edad del paciente. Tomado con permiso de SEMES-Diabetes ²¹³.

<p><35 años: Mayor probabilidad de DM1</p>	<p>Si presenta cetonuria/cetonemia, síntomas cardinales y/o glucemia >250 mg/dL: Insulinización al alta</p>
<p>35-45 años</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si obesidad asociada sin síntomas cardinales ni contraindicación para ADNI: Tratamiento al alta con ADNI - Si no obesidad o existencia de síntomas cardinales o ingreso por CAD/SHO: Tratamiento al alta con insulina+/- ADNI
<p>>45 años: Mayor probabilidad de DM2</p>	<ul style="list-style-type: none"> - Si ingreso por Hiperglucemia simple <350 mg/dl sin síntomas cardinales ni contraindicación para ADNI: Tratamiento al alta con ADNI - Si ingreso por Hiperglucemia simple >350 mg/dL, o múltiples rescates de insulina durante el ingreso, o contraindicación para HNI, o síntomas cardinales: Insulinización al alta +/- ADNI - Si ingreso por CAD/SHO: Insulinización al alta.

Tabla 6. Modificación del tratamiento al alta en diabético conocido. Aproximación según el grado de control y el tratamiento previo del paciente. Tomado con permiso de SEMES-Diabetes ²¹³

Tratamiento previo con insulina	Continuar con insulina con los ajustes necesarios según perfiles de glucemia (si disponibles) o en caso contrario pautar perfiles de glucemia al alta para revisión ambulatoria en 2-3 días.		
Tratamiento previo con ADNI	Buen control glucémico	ADNI actual no contraindicado	Mantener el ADNI previo.
		ADNI actual contraindicado	Modificar el ADNI (1ª opción). Insulinización (alternativa).
	Mal* control glucémico	ADNI actual no contraindicado	Optimización de la dosis de ADNI previo. Adición de un 2º ADNI. Adición de insulina basal +/- reajuste de ADNI .
		ADNI actual contraindicado	Insulinización (1ª opción). Modificar el ADNI (alternativa)

5.6.3 Inicio o reajuste de un tratamiento con ADNIs

Por último, a la hora de iniciar un tratamiento con ADNIs en un paciente sin tratamiento previo o complementar éste se incluyen en el protocolo de SEMES diabetes las recomendaciones reflejadas en las Tablas 7 y 8. Ha de recordarse que en 2011 no estaba autorizada aún la comercialización en España de los SGLT2i, por lo que dicha opción terapéutica no fue considerada a la hora de clasificar los tratamientos al alta de los pacientes del primer estudio como congruentes o no congruentes. El otro aspecto valorado no recogido en las tablas del protocolo son las contraindicaciones de

cada fármaco recogidas en sus respectivas fichas técnicas aprobadas por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS).

Tabla 7. Inicio de tratamiento con ADNIs. Tomado con permiso de SEMES-Diabetes²¹³

	FÁRMACOS	ASPECTOS A TENER EN CUENTA
1ª elección	METFORMINA en dosis bajas con ascenso progresivo.	Contraindicada si aclaramiento renal <60mL/min* o en cualquier situación aguda o crónica que favorezca hipoperfusión tisular (ICC, Insuficiencia respiratoria...) o con el empleo concomitante de contrastes iodados
Si la metformina está contraindicada o no es tolerada (los fármacos del listado NO aparecen en orden de preferencia)	iDPP4	Indicado en IR moderada/severa. De elección en paciente anciano CON deterioro cognitivo. Bajo riesgo de hipoglucemia. Vigilar toxicidad hepática. Menor potencia que secretagogos
	SGLT2	No existe riesgo de hipoglucemias. Disminuye el peso. Indicado en sobrepeso (IMC>25%). Precaución en población anciana con riesgo de deshidratación. No indicado en pacientes con ITU o infecciones fúngicas genitales.
	Insulina basal	Indicado en cualquier grado de IR. Escasas interacciones y contraindicaciones. Precisa educación diabetológica. Más dificultad en el anciano.
	Meglitinidas	Indicado en IR leve-moderada. Riesgo moderado de hipoglucemia. Favorece aumento de peso.
	Sulfonilureas	Gran potencia de acción. Limitación en población anciana e IR. Riesgo alto de hipoglucemia. Favorece aumento de peso.
	Tiazolidinedionas	Indicado en IR moderada-severa. Inicio de efecto en varias semanas. Riesgo de fracturas. Contraindicado en ICC.

Tabla 8. Fármacos a utilizar para modificar o complementar un tratamiento previo. Tomado con permiso de SEMES-Diabetes²¹³

	FÁRMACOS	ASPECTOS A TENER EN CUENTA
Tratamiento previo con METFORMINA (los fármacos del listado NO aparecen en orden de preferencia)	aGLP-1*	Disminuye el peso. Indicado en población obesa (IMC>30%). Bajo riesgo de hipoglucemia. SIN deterioro cognitivo para administración subcutánea. No indicado en IR severa
	iDPP4	Ver información en tabla previa
	SGLT2	Ver información en tabla previa
	Insulina basal	Ver información en tabla previa
	Meglitinidas	Ver información en tabla previa
	Sulfonilureas	Ver información en tabla previa
	Tiazolidinedionas	Ver información en tabla previa
Tratamiento previo con INSULINA BASAL exclusivamente	-Añadir metformina en dosis ascendente hasta dosis máximas (si no hay contraindicación) y/o valorar reajuste de la dosis de insulina basal. - Añadir insulina rápida preprandial en comida principal o pauta basal-bolo completa.	
	- Añadir iDPP4 ó aGLP-1* ó SGLT2 ó Meglitinida (si metformina contraindicada o no tolerada, o casos en que el manejo de dosis de insulina preprandial -aún en dosis única diaria- resulte complejo)	
Tratamiento previo con INSULINA BASAL + METFORMINA	- Insulina rápida preprandial en comida principal o en pauta basal-bolo completa+/- reajustar la dosis de insulina basal.	
	- Añadir iDPP4 ó aGLP-1* ó SGLT2 ó Meglitinida	

Tabla 8. *Continuación*

Tratamiento previo con INSULINA BASAL + otro ADNI distinto de metformina	<ul style="list-style-type: none">- Añadir metformina si no contraindicación o intolerancia.- Añadir insulina rápida preprandial en comida principal o pauta basal-bolo completa.- Cualquier otra alternativa debe individualizarse por parte del facultativo en base a criterios clínicos y fichas técnicas.
Tratamiento previo con 2 ó más ADNI	<ul style="list-style-type: none">- Valorar como primera alternativa insulinización y si no es posible, reajuste o modificación de ADNI en base a criterios clínicos y fichas técnicas

5.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Las variables cuantitativas se presentan como media y desviación estándar (DE) si se distribuyen normalmente y como mediana y amplitud intercuartil (AI) si se vulnera el principio de normalidad, el cual se contrastó mediante el test de Kolmogorov-Smirnov.

Las variables cualitativas se presentan como valores absolutos y porcentajes. Para la comparación entre variables cuantitativas se utilizó el test de la t de Student o el test de la mediana en caso de no paramétrico en función de si la distribución era o no normal, respectivamente, en tanto que para la comparación de las variables cualitativas se utilizó el test de la ji al cuadrado o alternativamente en test exacto de Fisher si el número de esperados calculados era inferior a 5.

Las asociaciones entre las variables independientes y las variables dependientes se estimó por medio de la odds ratio con sus intervalos de confianza al 95%. Para conocer los factores asociados, se realizó un estudio multivariable, mediante

un modelo de regresión logística múltiple hacia delante por pasos, incluyendo todas las variables independientes que, en el análisis univariable, tuvieron una $p < 0.10$.

El análisis estadístico se efectuó con el paquete estadístico SPSS 22.0 para Windows y STATA 12.0. Se rechazaron las hipótesis nulas con $p < 0,05$

6. RESULTADOS

6.1 PRIMER ESTUDIO

6.1.1 Estudio descriptivo global de la muestra.

Se incluyeron en el estudio 750 pacientes, correspondientes a aquellos pacientes ingresados en la UCE de Hospital Clínico San Carlos durante el mes de Junio de 2011. Los datos demográficos y epidemiológicos de la muestra se recogen en la Tabla 9.

La edad media de los pacientes fue de 68,15 años (DE 19,52). El 47,6% de la muestra fueron hombres (357 pacientes) y el 52,4% fueron mujeres (393 pacientes). El 25,1% tenían diagnóstico de diabetes mellitus o tratamiento antidiabético antes del ingreso (188 pacientes), en un 7,1% de los pacientes, no siendo diabéticos previamente, hubo al menos un episodio de hiperglucemia durante el ingreso (53 pacientes). Dentro de los diabéticos, el 96,8% de los mismos (182 pacientes) eran diabéticos tipo 2 y el 3,2% diabéticos tipo 1 (6 pacientes). De los pacientes con nueva hiperglucemia fueron identificados al alta en el informe correspondiente el 17% de los mismos (9 pacientes) no habiendo sido identificados el 83% (44 pacientes).

La comorbilidad media determinada mediante el índice de comorbilidad de Charlson fue de 2,71 (DE 2,5), la glucemia media al ingreso fue de 130,69 mg/dl (DE 68,25) y la mediana de estancia fue de 2 días (RIC 1-6)

Los motivos de ingreso en la unidad de corta estancia (Figura 6) fueron en 115 pacientes (15,3%) de origen cardiológico, en 97 pacientes (12,9% de origen respiratorio, en 186 pacientes (24,8%) de origen digestivo, en 41 pacientes (5,5%) de origen neurológico, en 130 pacientes (17,3%) de origen infeccioso no respiratorio, en

10 pacientes (1,3%) fue por insuficiencia renal, en 29 pacientes (3,9%) de origen urológico y en 132 pacientes (17,6% fue por otras causas). Las complicaciones de la diabetes mellitus, que englobó los diagnósticos de cetoacidosis diabética (CAD), síndrome hiperosmolar (SHO), hipoglucemia o descompensación hiperglucémica de la diabetes mellitus sin acidosis fueron la causa de ingreso en tan solo 10 pacientes (1,3%). Si sumamos los pacientes con ingreso por causa infecciosa junto con aquellos respiratorios en los que el origen de la descompensación respiratoria fue una infección (neumonía, infección respiratoria de vías bajas no consolidante o infección respiratoria de vías altas) el total de pacientes con infección fue de 226 constituyendo un 30,1% de la muestra global y siendo la causa etiológica concreta más frecuente de ingreso en los pacientes de la muestra.

Tabla 9. Características demográficas, epidemiológicas y clínicas de la muestra global

Características	Muestra global (n = 750)
Edad (años)- Media (DE)	68,15 (19,52)
Sexo varón – n (%)	357 (47,6)
Diabetes mellitus previa – n (%)	188 (25,1)
- Tipo 1 – n (%)	6 (3,2)
- Tipo 2 – n (%)	182 (96,8)
Nueva hiperglucemia – n (%)	53 (7,1)
- Identificado al alta – n (%)	9 (17)
- No identificado al alta – n (%)	44 (83)
No diabéticos sin hiperglucemia – n (%)	509 (67,8)
Comorbilidad (Charlson) – Media (DE)	2,71 (2,50)
Glucemia al ingreso (mg/dl)– Media (DE)	130,69 (68,249)
Días de estancia – Mediana (RIC)	2,00 (1,00-6,00)
Hipoglucemia – n (%)	19 (2,5)
Reconsulta 3 meses– n (%)	259 (34,5)
- Precisó ingreso – n (%)	154 (59,4%)
Mortalidad intrahospitalaria – n (%)	21 (2,8)
Mortalidad a 3 meses – n (%)	46 (6,1%)

La hipoglucemia registrada durante el ingreso fue un evento infrecuente que ocurrió en el 2,5% (19 pacientes). De la muestra global el fallecimiento durante el ingreso en el periodo intrahospitalario fue de un 2,8% (21 pacientes), la mortalidad a los tres meses fue de un 6,1% (46 pacientes) lo que incluía aquellos fallecidos durante el periodo intrahospitalario. A los tres meses reconsultó en el servicio de urgencias un 34,5% del global de la muestra (259 pacientes), de los cuales precisó ingreso hospitalario en la reconsulta un 59,4% (154 pacientes)

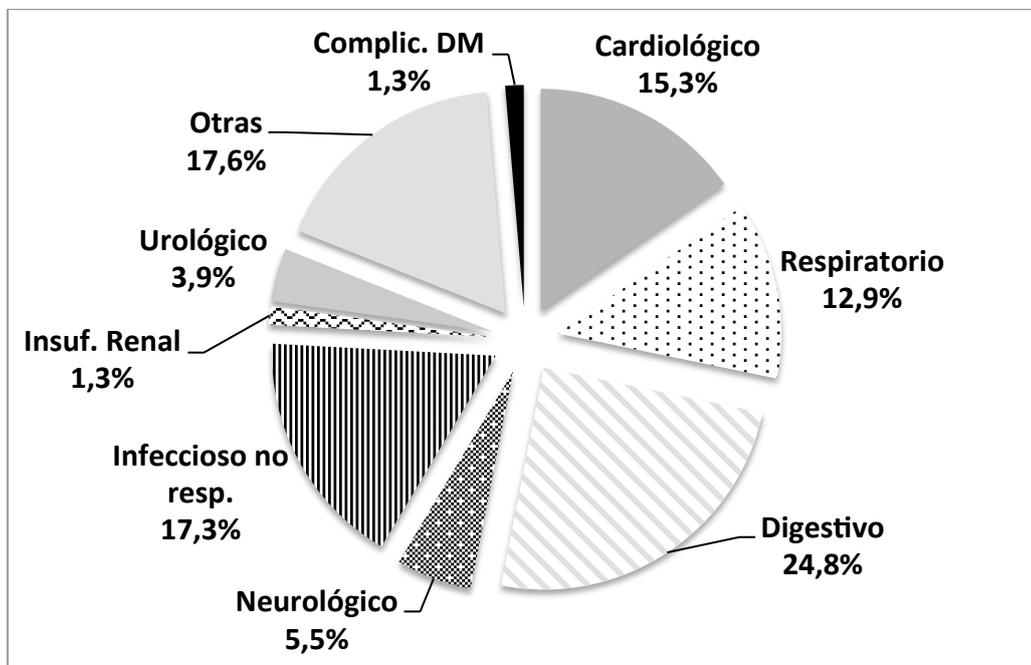


Figura 6. Causa principal de ingreso del global de la muestra clasificado por grupos etiológicos

Dada la gran variedad de diagnósticos etiológicos que motivaron el ingreso y la especial vinculación de la diabetes con patologías de origen cardiológico e infeccioso se hizo una clasificación etiológica simplificada de la muestra en tres grupos: cardiológico, infeccioso y otras causas de cara a análisis que se describirán más adelante. Con esta clasificación simplificada la distribución por grupos etiológicos

quedó reordenada en un 30,1% de pacientes con ingreso por causa infecciosa (226 pacientes), un 15,3% de origen cardiológico (115 pacientes) y un 54,5% por otras causas (409 pacientes) tal y como se refleja en la Figura 7.

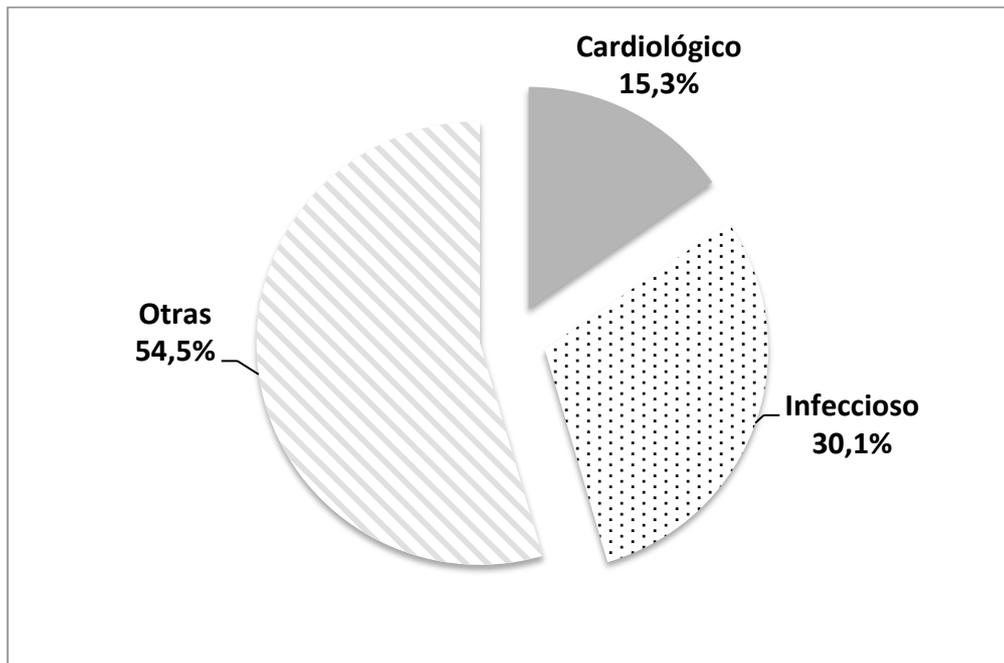


Figura 7. Clasificación etiológica simplificada de la muestra global.

Se describe a continuación la causa etiológica específica que motivó el ingreso de aquellos pacientes clasificados como infecciosos o cardiológicos en la clasificación simplificada (Tabla 10). De los 226 pacientes con infección la distribución fue como infección respiratoria no consolidante un 20,4% (46 pacientes), neumonía un 13,7% (31 pacientes), infección del tracto urinario un 29,6% (67 pacientes), infección de origen biliopancreático un 2,7% (6 pacientes), de origen gastrointestinal un 19,5% (44 pacientes), infección de piel o partes blandas un 7,1% (16 pacientes), del territorio ORL

o maxilofacial un 5,3% (12 pacientes) y por último de otro origen o infecciones de origen no determinado un 1,8% (4 pacientes).

De los 115 pacientes con ingreso por causa de origen cardiológica la distribución fue un 14,7% por síncope (17 pacientes), un 42,6% por insuficiencia cardíaca (49 pacientes), un 23,5% por trastornos del ritmo (27 pacientes), un 7,8 % por cardiopatía isquémica (9 pacientes), un 1,7% por endocarditis (2 pacientes) y un 0,9% (1 pacientes) por otras causas y en un 9,6% (10 pacientes) no se identificó con claridad el diagnóstico cardiológico final o el informe de alta fue incompleto por lo que se consideraron a efectos de clasificación etiológica específica como casos perdidos y fueron excluidos de análisis posteriores.

Tabla 10. Distribución por diagnósticos específicos infecciosos o cardiológicos del global de la muestra.

Infecciosos (n = 226)		Cardiológicos (n = 115)	
Respiratorio no consolidante – n(%)	46 (20,4)	Síncope – n (%)	17 (14,7)
Neumonía – n (%)	31 (13,7)	Insuf. Cardíaca – n (%)	49 (42,6)
Urinario – n (%)	67 (29,6)	Arritmia – n (%)	27 (23,5)
Biliopancreático – n (%)	6 (2,7)	C. Isquémica – n (%)	9 (7,8)
Gastrointestinal – n (%)	44 (19,5)	Endocarditis – n (%)	2 (1,7)
Piel y P. Blandas – n (%)	16 (7,1)	Otras	1 (10,5)
Otras	4 (1,8)	Perdidos	10 (9,6)

6.1.2 Tratamiento antidiabético previo y seguimiento previo y al alta de los pacientes diabéticos y con nueva hiperglucemia

Se realizó un estudio descriptivo sobre el tratamiento previo de los pacientes diabéticos y la especialidad de seguimiento previo de la diabetes en el mismo grupo de pacientes (Tabla 11). En este caso la muestra fue de 188 pacientes que se correspondían con aquellos con diagnóstico previo de diabetes mellitus y 53 pacientes que se correspondían con los no diabéticos con un episodio de nueva hiperglucemia durante el ingreso. Se analizó la especialidad a la que fueron remitidos los pacientes diabéticos y aquellos con nueva hiperglucemia tras el alta. No se estudió el tratamiento previo ni seguimiento previo de los pacientes con nueva hiperglucemia dada su condición previa de no diabéticos.

El seguimiento previo de la diabetes era en atención primaria en un 76,1% (143 pacientes), en endocrinología en un 21,8% (41 pacientes) y en medicina interna o geriatría en un 2,1% (4). El tratamiento antidiabético de los pacientes diabéticos previo al ingreso eran ADNIs en un 51,6% (97 pacientes), insulina en monoterapia en un 26,6% (50 pacientes), dieta exclusivamente en un 13,3% (25 pacientes) e insulina combinada con ADNIs en un 8,5% (16 pacientes).

El 83% de los diabéticos (156 pacientes) fue remitido a consultas ambulatorias para seguimiento tras el alta. De ellos un 67,2% fue remitido a atención primaria (127 pacientes), un 11,2% a endocrinología (21 pacientes), un 3,2% a medicina interna o geriatría (6 pacientes), un 1,1% a otras especialidades (2 pacientes) y un 17% no fue remitido a ningún especialista ni a atención primaria para seguimiento lo que incluyó aquellos fallecidos durante el ingreso. De los pacientes con nueva hiperglucemia solo

se remitió a consulta para seguimiento al 24,5% (13 pacientes) de los cuales el 13,2% lo fue a atención primaria (7 pacientes), el 3,8% a medicina interna o geriatría (2 pacientes) y el 7,5% a endocrinología (4 pacientes) que en este último caso corresponde a aquellos que habían ingresado con un debut de diabetes mellitus como diagnóstico principal, un 75,5% no fue remitido para seguimiento a ninguna consulta (40 pacientes) entre los que se incluyen aquellos fallecidos durante el ingreso

Tabla 11. Tratamiento antidiabético previo y especialidad de seguimiento previa en pacientes diabéticos; especialidad de seguimiento al alta en pacientes diabéticos y con nueva hiperglucemia.

N = 241 Diabéticos + Nuevos HG	DM previa (n = 188)	Nueva Hiperglucemia (n = 53)
Tratamiento previo - n (%)		
- ADNI	97 (51,6)	-
- Insulina	50 (26,6)	-
- Dieta	25 (13,3)	-
- Insulina + ADNI	16 (8,5)	-
Seguimiento previo - n (%)		
- AP	143 (76,1)	-
- Endocrinología	41 (21,8)	-
- MIN/GRT	4 (2,1)	-
Seguimiento al alta - n (%)		
- AP	127 (67,6)	7 (13,2)
- Endocrinología	21 (11,2)	4 (7,5)
- MIN/GRT	6 (3,2)	2 (3,8)
- Otras	2 (1,1)	0 (0)
- No seguimiento	32 (17)	40 (75,5)

6.1.3 Estudio descriptivo estratificado en función de presencia o ausencia de diabetes y nueva hiperglucemia.

El estudio descriptivo tras estratificar la muestra en No diabéticos, Diabéticos y Pacientes con nueva hiperglucemia muestra diferencias significativas en relación a edad media, glucemia y comorbilidad (Tabla 12) que fueron en todos los casos mayores en diabéticos y pacientes con nueva hiperglucemia que en no diabéticos. La distribución por sexos fue homogénea, existieron diferencias significativas en cuanto a las causas de ingreso simplificadas siendo más frecuente en los diabéticos un ingreso por causa cardiológica que en los otros dos grupos, sin diferencias en cuanto al ingreso por causas infecciosas y más frecuentes el grupo etiológico simplificado de “otras causas” en no diabéticos y los nuevos hiperglucémicos que en el grupo de pacientes diabéticos ($p < 0,001$).

Tabla 12. Estudio descriptivo estratificado por “Diabéticos”, “No diabéticos” y “Pacientes con nueva hiperglucemia”

N= 750	No diabéticos (n = 509)	Diabéticos (n = 188)	Nueva HG (n = 53)	p
Edad – Media (DE)	64,0 (21,15)	75,0 (11,33)	76,8 (11,35)	< 0,001
Sexo varón – n (%)	241 (47,3)	93 (49,5)	23 (43,4)	0,722
Comorbilidad (Charlson) – Media (DE)	2,19 (2,40)	4,04 (2,24)	2,96 (2,45)	< 0,001
Glucemia ingreso – Media (DE)	107,8 (22,37)	169,9 (94,50)	198,3 (112,36)	< 0,001
Grupo diagnostico – n (%)				
- Cardiológico	50 (9,8)	52 (27,6)	3 (5,7)	< 0,001
- Infeccioso	157 (30,8)	53 (28,2)	16 (30,2)	
- Otros	302 (59,3)	83 (44,1)	34 (64,2)	
Edad > 75 años – n (%)	216 (42,4)	125 (66,5)	34 (64,2)	< 0,001
Ind. Comorb. Charlson > 3 – n (%)	173 (34,0)	136 (72,3)	26 (49,1)	< 0,001

Se determinó el porcentaje de población anciana (mayores de 75 años) y con una comorbilidad alta (Índice de comorbilidad de Charlson igual o superior a 3 puntos) en cada uno de los tres grupos objetivando diferencias significativas con un mayor porcentaje de pacientes ancianos y con comorbilidad alta en el grupo de pacientes diabéticos seguido del grupo de pacientes con nueva hiperglucemia, siendo la población con menor edad media y comorbilidad la del grupo de pacientes no diabéticos ($p < 0,001$ en ambos casos).

Se analizaron dentro de cada grupo, Diabéticos, No diabéticos y Pacientes con Nueva Hiperglucemia, las etiologías específicas de ingreso dentro de las especificadas para las causas de ingreso cardiológicas e infecciosas no encontrando diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,685$ y $p = 0,067$ respectivamente) (Tablas 13 y 14)

Tabla 13. Estudio descriptivo de causas específicas infecciosas de ingreso estratificado por Diabéticos, No diabéticos y Pacientes con Nueva hiperglucemia.

N = 226 Causa de ingreso infecciosa	No diabéticos (n = 157)	Diabéticos (n = 53)	Nueva HG (n = 16)	p
Infección - N (%)				
- Respirat no consolidante	32 (20,4)	10 (18,9)	4 (25)	0,067
- Neumonía	19 (12,1)	10 (18,9)	2 (12,5)	
- ITU	37 (23,6)	21 (39,6)	9 (56,2)	
- Biliopancreático	4 (2,5)	2 (3,8)	0 (0,0)	
- Gastrointestinal	38 (24,2)	5 (9,4)	1 (6,2)	
- Piel y P. Blandas	12 (7,6)	4 (7,5)	0 (0,0)	
- ORL/Maxilofacial	12 (7,6)	0 (0,0)	0 (0,0)	
- Otras	3 (1,9)	1 (1,9)	0 (0,0)	

Tabla 14. Estudio descriptivo de causas específicas cardiológicas de ingreso estratificado por Diabéticos, No diabéticos y Pacientes con Nueva hiperglucemia.

N = 105 Causa de ingreso cardiológica	No diabéticos (n = 50)	Diabéticos (n = 52)	Nueva HG (n = 3)	p
Cardiológico - N (%)				
- Síncope	11 (22,0)	6 (11,5)	0 (0,0)	0,685
- ICA	23 (46,0)	25 (48,1)	1 (33,3)	
- Arritmia	13(26,0)	13 (25,0)	1 (33,3)	
- C. Isquémica	2 (4,0)	6 (11,5)	1 (33,3)	
- Endocarditis aguda	1 (2,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	
- Otra	0 (0,0)	1 (1,9)	0 (0,0)	

6.1.4 Tratamiento intrahospitalario de la glucemia, consecución de objetivos de glucemia y pronóstico intrahospitalario

En el grupo de pacientes diabéticos junto con aquellos con nueva hiperglucemia (241 pacientes) se valoraron 3 aspectos del tratamiento de la glucemia:

- Si en el momento del ingreso se consideró la diabetes del pacientes o la hiperglucemia y se inició o no un tratamiento específico dirigido al control y monitorización de glucemia durante el ingreso. Se comparó el porcentaje de pacientes en los que se había prescrito un tratamiento antidiabético al ingreso entre el grupo de diabéticos y el de nuevos hiperglucémicos (Figura 8)
- Si el tratamiento antidiabético pautado durante el ingreso hospitalario se adecuó a las recomendaciones dadas en el protocolo de SEMES-Diabetes (que fue el estándar comparativo utilizado como referente) y la comparación en

dicha adecuación entre el grupo de diabéticos y el de pacientes con nueva hiperglucemia (Figura 8).

- Si se consiguieron los objetivos de glucemia durante el ingreso recomendados por la ADA¹⁵⁸. (Glucemia basal menor de 140mg/dl o aleatoria menor de 189 mg/dl). Se comparó la consecución de dichos objetivos en el grupo de diabéticos y en el de nueva hiperglucemia. (Figura 8)

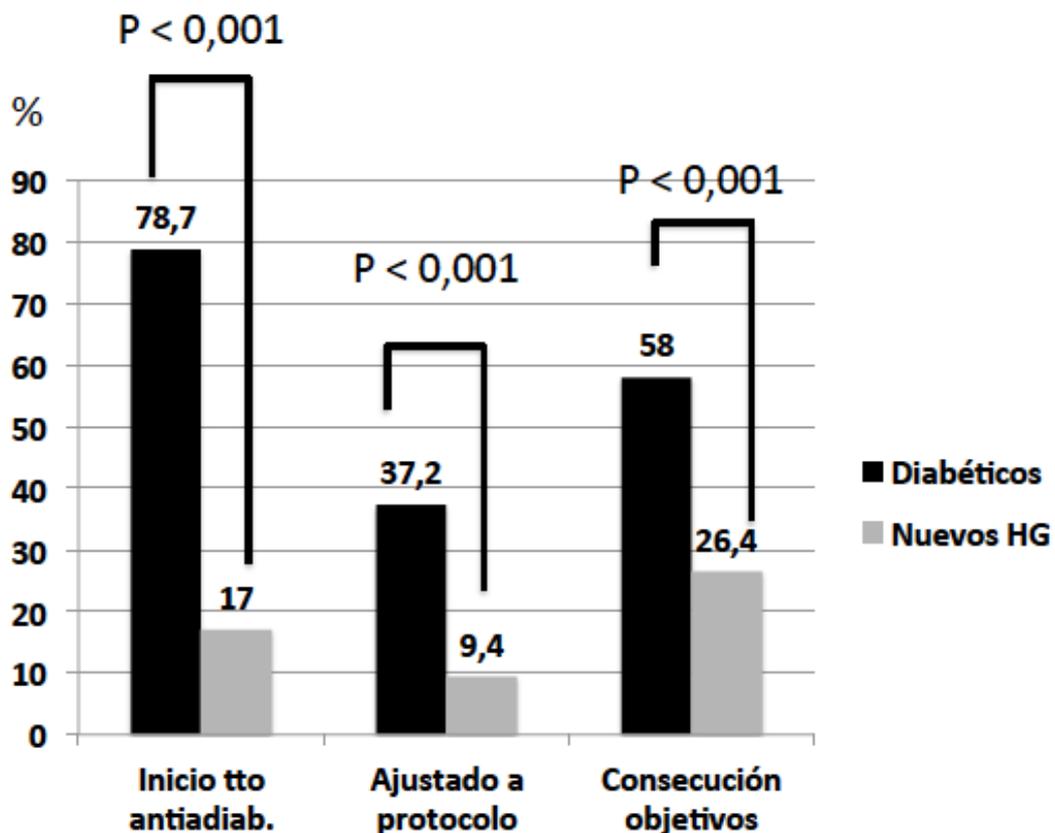


Figura 8. Tratamiento de la glucemia durante el ingreso. Estudio descriptivo estratificado en pacientes diabéticos y pacientes con nueva hiperglucemia. Porcentaje de inicio de tratamiento antidiabético, ajuste del tratamiento antidiabético a protocolo y consecución de objetivos de glucemia en ambos grupos.

En un 78,7% de los pacientes diabéticos se inició un tratamiento antidiabético al ingreso (148 pacientes) quedando sin ningún tratamiento, ya fuese farmacológico,

dietético o de prescripción de monitorización del glucemia el 20,7% (39 pacientes). En el caso de los pacientes con nueva hiperglucemia se prescribió un tratamiento antidiabético en el 17% (9 pacientes) quedando sin tratamiento el 83 % restante (44 pacientes). Las diferencias entre el grupo de diabéticos y de nuevos hiperglucémicos fueron estadísticamente significativas ($p < 0,001$)

El tratamiento antidiabético prescrito se ajustó a protocolo en el 37,2% de los diabéticos (70 pacientes) frente a un 9,4% de nuevos hiperglucémicos (5 pacientes) ($p < 0,001$)

Los objetivos de glucemia se consiguieron en el 58% de los pacientes diabéticos (109 pacientes) frente a un 26,4% de los nuevos hiperglucémicos (14 pacientes) ($p < 0,001$).

La evolución intrahospitalaria se midió a través de dos parámetros que fueron los días de estancia y la mortalidad intrahospitalaria. La mortalidad intrahospitalaria de la muestra global estudiada fue de un 2,8% (21 pacientes) (Tabla 9). La mediana de estancia hospitalaria de la muestra global fue de 2,00 días (RIC 1,00-6,00) (Tabla 9). El análisis de la mediana de estancia y mortalidad intrahospitalaria estratificado por pacientes no diabéticos, diabéticos y pacientes con nueva hiperglucemia se muestra en la **Tabla 15**. Se objetivó que los días de estancia en pacientes diabéticos fueron mayores que en los otros dos grupos ($p < 0,001$) y no se objetivaron diferencias en la mortalidad intrahospitalaria entre los tres grupos aunque sí una tendencia a la significación estadística con mayor mortalidad intrahospitalaria en el grupo de nuevas hiperglucemias ($p = 0,09$).

Tabla 15. Mortalidad intrahospitalaria y días de estancia estratificado por pacientes no diabéticos, diabéticos y pacientes con nueva hiperglucemia.

N= 750	No diabéticos (n = 509)	Diabéticos (n = 188)	Nueva HG (n = 53)	p
Días de estancia – Mediana (RIC)	2,0 (1-5)	3,0 (1-8)	2,0 (1,0-5,5)	< 0,001 ¹
Mortalidad intrahospitalaria – n (%)	13 (2,6)	4 (2,1)	4 (7,5)	0,090 ²

¹ Test de la mediana ² T de Student

Se agruparon los pacientes diabéticos y los pacientes con nueva hiperglucemia (n= 241 pacientes) y se distribuyeron en dos grupos en función de si se habían conseguido o no los objetivos de glucemia en dichos pacientes. Se comparó la mortalidad intrahospitalaria entre ambos grupos, que fue de un 0,8% en el grupo en el que se consiguió el objetivo de glucemia y de un 5,9% en el grupo en el que no se consiguieron objetivos (p = 0,027). No existieron diferencias significativas en los días de estancia de ambos grupos (p= 0,943) (Tabla 16)

Tabla 16. Pacientes diabéticos + pacientes con nueva hiperglucemia: Mortalidad intrahospitalaria y días de estancia hospitalaria estratificado por consecución o no de objetivos de glucemia al ingreso.

N= 241 Diabéticos + Nueva HG	Consecución objetivos (n = 123)	No consecución objetivos (n = 118)	p
Días de estancia – Mediana (RIC)	3 (1-8)	3 (1-7)	0,943 ¹
Mortalidad intrahospitalaria – n (%)	1 (0,8)	7 (5,9)	0,027 ²

¹ Test de la mediana ² T de Student

El riesgo ajustado de mortalidad intrahospitalaria para aquellos pacientes diabéticos e hiperglucémicos en los que se consiguieron objetivos de glucemia respecto a los que no se consiguieron fue un OR 0,126 (95% IC 0,015 – 1,059; $p = 0,057$) consiguiéndose por tanto una reducción relativa de la mortalidad del 87%. El ajuste se hizo por edad mayor de 75 años, comorbilidad mayor a 3 y grupo diagnóstico simplificado al ingreso.

6.1.5 Tratamiento al alta de la glucemia y pronóstico a corto plazo (3 meses)

El pronóstico a corto plazo se valoró en función de dos parámetros, la mortalidad a tres meses y la reconsulta en el servicio de urgencias en un periodo de tres meses tras el alta.

Se hizo un análisis de mortalidad a tres meses y reconsulta a tres meses de la muestra global estratificado por diabéticos, no diabéticos y pacientes con nueva hiperglucemia (Figura 9). La mortalidad a tres meses en el grupo de no diabéticos fue un 5,5% (28 pacientes), en el grupo de diabéticos un 4,3% (8 pacientes) y en el grupo de nueva hiperglucemia un 18,9% (10 pacientes) siendo las diferencias entre los tres grupos significativas ($p < 0,001$). La reconsulta en los tres primeros meses tras el alta en el servicio de urgencias fue de un 30,3% en pacientes no diabéticos (154 pacientes), del un 41% en diabéticos (77 pacientes) y de un 52,8% en pacientes no diabéticos con nueva hiperglucemia (28 pacientes) ($p < 0,001$) (Figura 9)

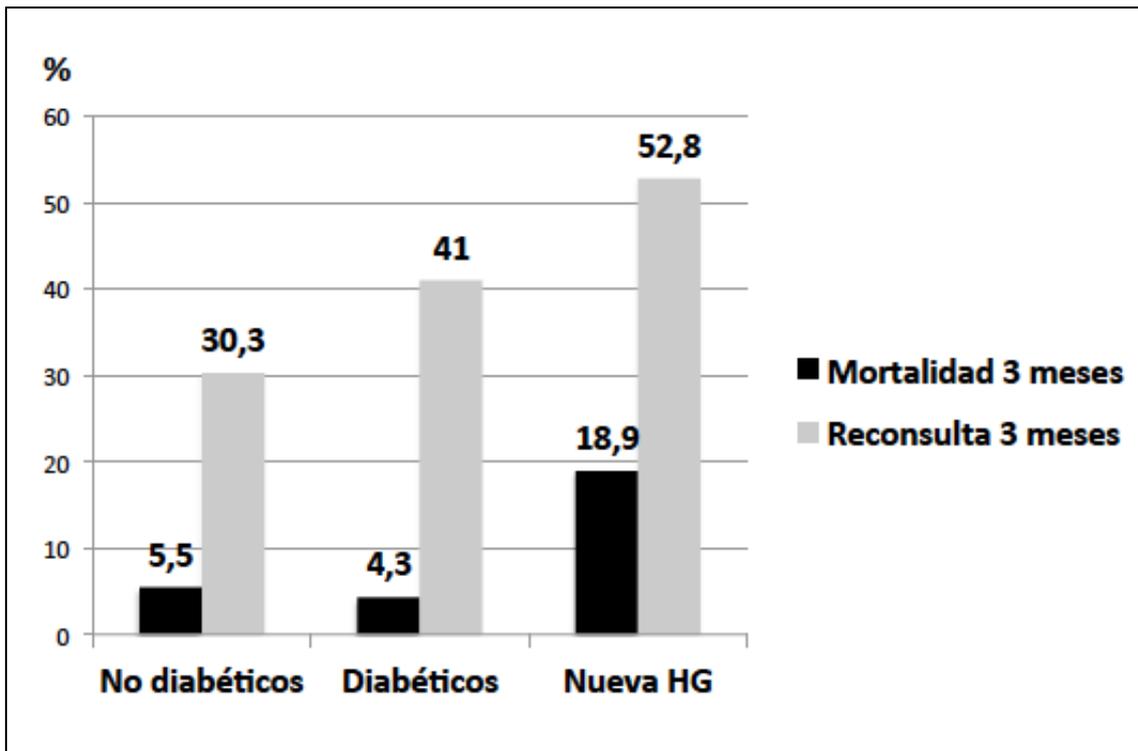


Figura 9. Porcentaje de mortalidad a tres meses y reconsulta a tres meses de la muestra global estratificado por Diabéticos, No diabéticos y Pacientes con nueva hiperglucemia. Test de Ji-cuadrado para mortalidad a 3 meses $p < 0,001$; Test de Ji-cuadrado para reconsulta a 3 meses $p < 0,001$.

Se agrupó a los pacientes diabéticos y con nueva hiperglucemia excluyendo a aquellos que habían fallecido durante el ingreso ($n = 233$) y se clasificaron en función de si el tratamiento al alta fue congruente o no según los criterios descritos con anterioridad. En cuatro pacientes no fue posible averiguar a través del informe de alta el tratamiento prescrito al alta por lo que los pacientes finalmente incluidos en este subanálisis fueron 229. De ellos el tratamiento fue congruente el alta en un 50,2% (115 pacientes) y no fue congruente en el 49,8% restante (114 pacientes). Se estudió la mortalidad a tres meses y reconsulta a tres meses de estos dos grupos (Tabla 17). Se valoró igualmente un parámetro que se definió como evento adverso a 3 meses que incluyó la agrupación de mortalidad y reconsulta a los tres meses tras el alta.

Tabla 17. Mortalidad a 3 meses y reconsulta a 3 meses en pacientes diabéticos + pacientes con nueva hiperglucemia estratificado por tratamiento congruente al alta o no congruente.

N= 229 Diabéticos + Nueva HG no fallecidos al ingreso	Tratamiento congruente (n 115)	Tratamiento no congruente (n = 114)	p
Mortalidad 3 meses – n (%)	3 (2,6)	7 (6,1)	0,191
Reconsulta 3 meses – n (%)	29 (25,2)	76 (66,7)	<0,001
Evento adverso 3 meses – n (%)	29 (25,2)	77 (67,5)	< 0,001

Se comparó la mortalidad, la reconsulta y la aparición de evento adverso a 3 meses de los pacientes diabéticos y con nueva hiperglucemia con tratamiento congruente al alta, aquellos sin tratamiento congruente al alta y los pacientes no diabéticos que no habían fallecido durante el ingreso (Figura 10)

Las diferencias en el caso de reconsulta y evento adverso fueron significativas ($p < 0,001$ en ambos casos) objetivándose una mayor reconsulta en el grupo de pacientes diabéticos y nuevos hiperglucémicos sin tratamiento congruente al alta que en los dos otros grupos analizados, así como una mayor aparición de evento adverso a tres meses en el mismo grupo frente a los otros dos.

Las diferencias en cuanto a la mortalidad a los tres meses en ambos grupos no fueron significativas ($p= 0,191$) aunque si se observó una tendencia a mayor mortalidad en el grupo sin tratamiento congruente al alta, con una mortalidad a tres meses del 6,1% (7 pacientes), que en el de diabéticos y nuevos hiperglucémicos con tratamiento congruente al alta con una mortalidad del 2,6% (3 pacientes) y en el de pacientes no diabéticos cuya mortalidad a tres meses fue del 3% (15 pacientes)

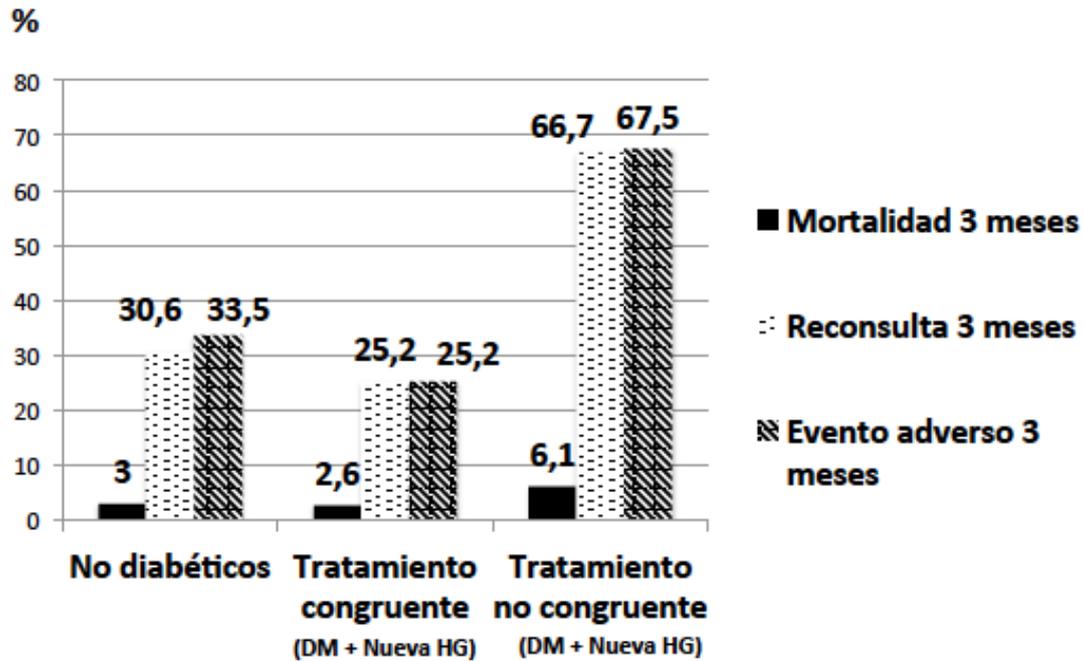


Figura 10. Porcentaje de mortalidad a 3 meses, Reconsulta a 3 meses y evento adverso a 3 meses en pacientes no diabéticos sin hiperglucemia, diabéticos y nuevos hiperglucémicos con tratamiento congruente al alta y diabéticos y nuevos hiperglucémicos sin tratamiento congruente al alta. Test de Ji Cuadrado para mortalidad $p = 0,218$; test de Ji-Cuadrado para reconsulta $p < 0,001$; test de Ji-Cuadrado para evento adverso $p < 0,001$

El grupo de pacientes no diabéticos se consideró el grupo de referencia y se compararon los riesgos no ajustados de mortalidad a 3 meses, reconsulta a 3 meses y evento adverso a 3 meses de los otros dos grupos con el grupo control. En el grupo de pacientes diabéticos o nuevos hiperglucémicos con tratamiento congruente al alta, el OR no ajustado para mortalidad respecto al grupo control fue 0,866 (95% IC 0,247-3,043; $p = 0,823$); el OR no ajustado para reconsulta respecto al grupo control fue 0,765 (95% IC 0,482 – 1,214; $p = 0,255$); y el OR no ajustado para evento adverso fue 0,741 (95% IC 0,467 – 1,176; $p = 0,204$). (Figura 11).

En el grupo de pacientes diabéticos o nuevos hiperglucémicos sin tratamiento congruente al alta el OR no ajustado para mortalidad a 3 meses respecto al grupo control fue de 2,115 (95% IC 0,842 – 5,314; $p = 0,111$); el OR no ajustado para reconsulta a 3 meses respecto al grupo control fue de 4,536 (95% IC 2,941 – 6,996; $p < 0,001$); el OR no ajustado para evento adverso fue de 4,576 (95% IC 2,961 – 7,072; $p < 0,001$) (Figura 11)

Se calculó el riesgo ajustado por edad mayor o menor de 75 años, índice de comorbilidad de Charlson menor de 3 o mayor/igual a 3, causa de ingreso y causa de ingreso simplificada (cardiológico, infeccioso u otras) para mortalidad a 3 meses, reconsulta a 3 meses y evento adverso a 3 meses. En el grupo de pacientes diabéticos o nuevos hiperglucémicos con tratamiento congruente al alta el OR ajustado de mortalidad a 3 meses respecto al grupo control fue de 0,526 (95% IC 0,146 – 1,896; $p = 0,326$); el OR ajustado para reconsulta a 3 meses fue 0,507 (95% IC 0,310 – 0,831; $p = 0,007$); y el OR ajustado para evento adverso a 3 meses respecto al grupo control fue de 0,478 (95% IC 0,291 – 0,748; 95%; $p = 0,003$) (Figura 11).

En el grupo de pacientes diabéticos o nuevos hiperglucémicos sin tratamiento congruente al alta el OR ajustado de mortalidad a 3 meses respecto al grupo control fue 1,244 (95% IC 0,478– 3,239; $p = 0,655$); el OR ajustado de reconsulta a 3 meses fue 3,290 (95% IC 2,082 – 5,199; $p < 0,001$); y el OR ajustado para evento adverso a 3 meses fue 3,260 (95% IC 2,057 – 5,167; $p < 0,001$) (Figura 11)

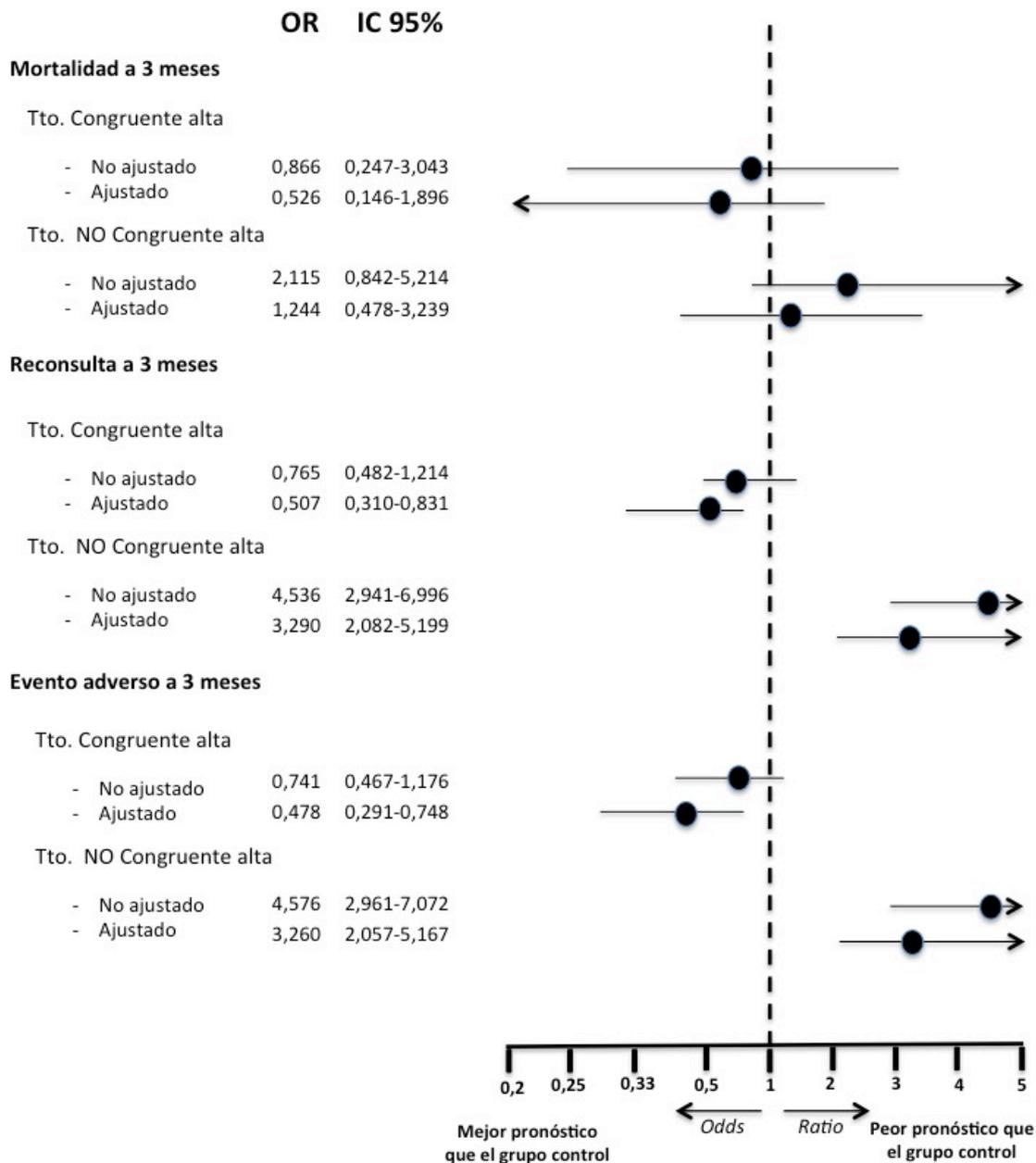


Figura 11. Riesgo no ajustado y ajustado de mortalidad a 3 meses, reconsulta a 3 meses y evento adverso a 3 meses en pacientes diabéticos o nuevos hiperglucémicos estratificados por tratamiento al alta congruente o no. El grupo control fue el de pacientes no diabéticos sin hiperglucemia que no habían fallecido en el ingreso. El ajuste del riesgo se hizo por edad mayor o menor de 75 años, comorbilidad por el índice de Charlson menor de 3 ó mayor/igual a 3, grupo diagnóstico de ingreso y causa de ingreso simplificada.

6.2 SEGUNDO ESTUDIO

6.2.1 Estudio descriptivo global de la muestra.

Del total de 318 pacientes atendidos por hipoglucemia durante el periodo del estudio, 267 tenían el antecedente de diabetes mellitus, de los cuales 214 fueron dados de alta directamente desde el SUH con 9 pérdidas de seguimiento. Se incluyeron finalmente 203 pacientes. Los datos demográficos, epidemiológicos y clínicos de la muestra y la relación de dichos parámetros con la aparición de un evento adverso a 30 días se recogen en la Tabla 18.

La edad media de los pacientes incluidos fue de 69,7 años (DE 18,9), con un discreto predominio de varones que representaron el 56,2% (114 pacientes) frente a un 43,8% de mujeres (89 pacientes). En relación a la diabetes previa el 77,3% eran diabéticos tipo 2 (157 pacientes) y el 22,7% (46 pacientes) diabéticos tipo 1 (Figura 12).

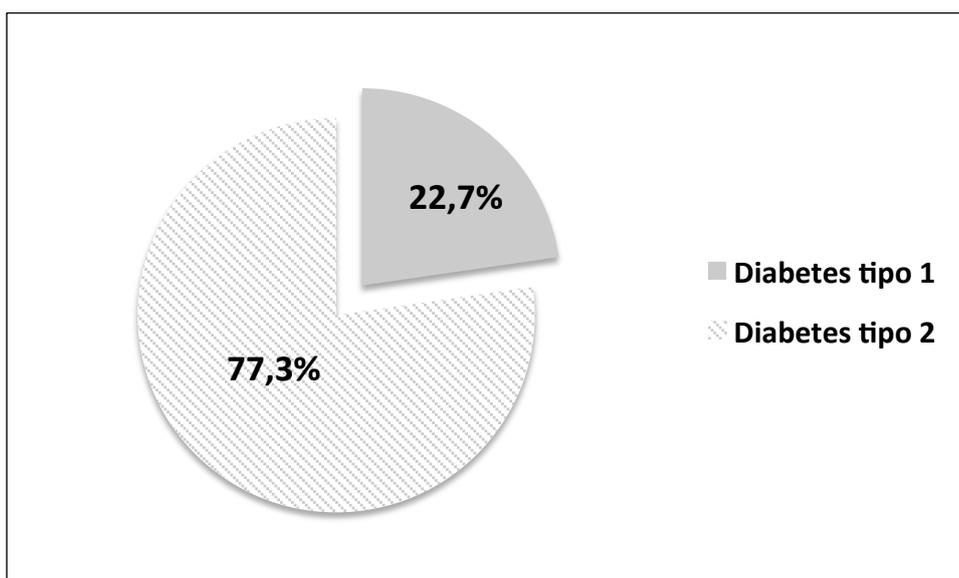


Figura 12. Distribución de la muestra según tipo de diabetes previa

Un 57% de los pacientes presentaron una comorbilidad importante con puntuación en el índice de Charlson mayor o igual a 3 puntos (117 pacientes) y en el 53,2% (108 pacientes) la edad era igual o superior a 75 años. (Tabla 18).

El tratamiento previo de los pacientes fue mayoritariamente insulina en monoterapia, que representó un 47,3% del total (96 pacientes) seguido de insulina en combinación con ADNIs que representaron el 24 % (69 pacientes), ADNIs exclusivamente en un 17,2% (35 pacientes) y finalmente tratamiento dietético sin antidiabéticos insulínicos o no insulínicos en un 1,5% (3 pacientes) (Figura 13).

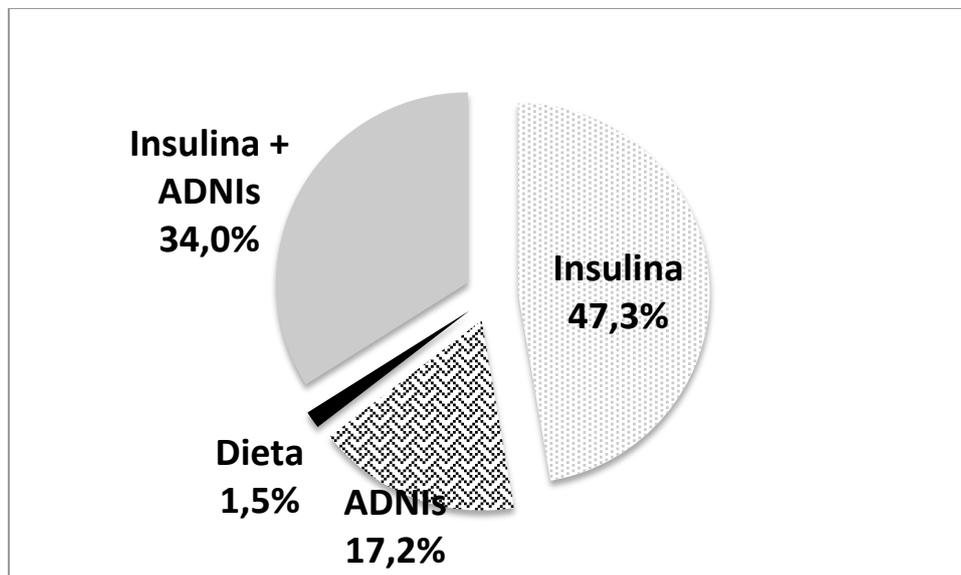


Figura 13. Tratamiento antidiabético previo

De aquellos que tenían tratamiento previo con insulina, ya fuese en monoterapia o combinada con ADNIs, la modalidad de insulinización más frecuente

fue la pauta basal-bolo o empleo de insulinas mixtas premezcladas que fue el tratamiento insulínico previo en el 75,8% de los insulinizados (125 pacientes), seguido de insulina basal exclusivamente en un 23% (38 pacientes) e insulina rápida exclusivamente en un 1,2% (2 pacientes) (Figura 14-a). Entre los fármacos ADNI ya fuese en monoterapia o combinados con insulina la distribución de la muestra fue un 48,5% estaba en tratamiento con metformina (50 pacientes), un 18,4% (19 pacientes) con secretagogos (incluye las Sulfonilureas y la meglitinidas), un 1% en tratamiento con inhibidores de la alfa-glucosidasa (2 pacientes) y otro 1% en tratamiento con fármacos incretínicos (incluye este grupo los GLP-1a y los DPP-4i). Finalmente un 29,1% (30 pacientes) recibía tratamiento previo con la combinación de varios ADNI. (Figura 14-b).

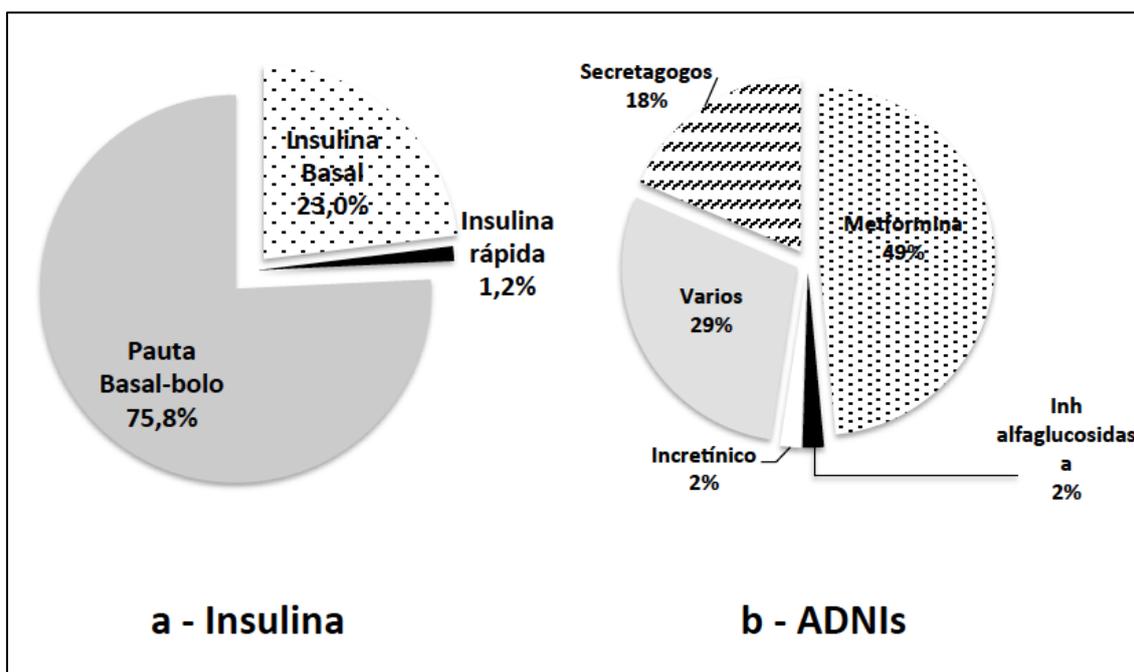


Figura 14. Distribución de los tratamientos previos de aquellos pacientes que estaban en tratamiento previo con insulina (14-a) o con ADNIS (14-b).

Se clasificó a los pacientes de la muestra según la causa de la hipoglucemia donde se contemplaron cinco grupos etiológicos. El 12,6% de la muestra fue de origen iatrogénico (26 pacientes), un 23,7% por déficit de ingesta (48 pacientes), un 2,5% por incumplimiento terapéutico (5 pacientes), un 23,2% por otras causas identificadas diferentes a las anteriores (47 pacientes) y en un 37,9% la causa quedó sin identificar quedando agrupados como idiopáticos (77 pacientes) (Figura 15)

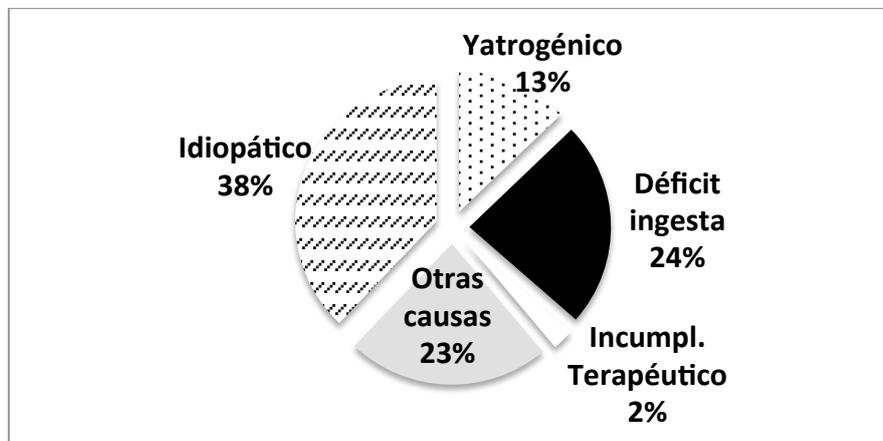


Figura 15. Clasificación etiológica de las hipoglucemias.

Por último se clasificó a los pacientes en función de la prioridad diagnóstica de la hipoglucemia (Figura 16). La hipoglucemia fue el diagnóstico principal en el 79,8% de los casos (162 pacientes) y un diagnóstico secundario en el 20,2% (41 pacientes).

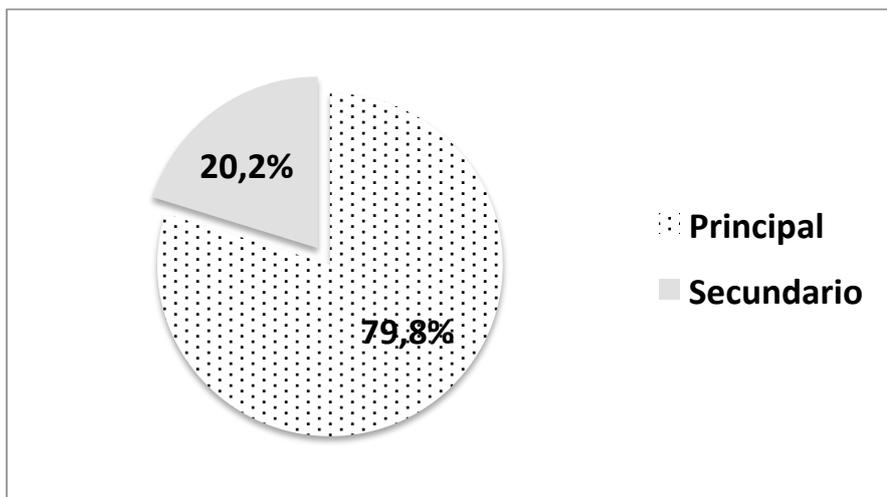


Figura 16. Prioridad diagnóstica de la hipoglucemia en los pacientes de la muestra.

6.2.2 Ajuste de tratamiento al alta, prioridad diagnóstica y evento adverso a 30 días.

El tratamiento antidiabético previo fue ajustado en el momento del alta desde urgencias tras el episodios de hipoglucemia en un 48,5% de los casos (98 pacientes) (Tabla 18). En el caso de pacientes en los que la hipoglucemia fue un diagnóstico principal se realizó un ajuste de tratamiento al alta en el 50% de los casos (81 pacientes sobre 162 pacientes). En aquellos en los que el diagnóstico de hipoglucemia fue secundario se realizó un ajuste de tratamiento antidiabético al alta en el 41,5% de los casos (17 pacientes sobre 41 pacientes). (Figura 17).

El evento adverso a 30 días (mortalidad o reconsulta en el servicio de urgencias por cualquier causa en 30 días) ocurrió en el 20,7% de la muestra estudiada (42 pacientes). Estratificando la muestra en aquellos con diagnóstico principal o secundario, sucedió un evento adverso a 30 días en el 17,9% de los pacientes con

diagnóstico principal de hipoglucemia (29 pacientes) y en un 31,7% de pacientes con diagnóstico secundario (13 pacientes) ($p = 0,051$). Estratificando la muestra por ajuste o no de tratamiento al alta, en aquellos en los que se ajustó el tratamiento ocurrió un evento adverso en 30 días en el 12,2% (12 pacientes) mientras que en los que no se ajustó el tratamiento el evento adverso tuvo lugar en un 28,8% (30 pacientes) ($p = 0,004$) (Tabla 18).

El análisis de la aparición de un evento adverso a los 30 días en función del ajuste del tratamiento estratificado por la prioridad diagnóstica, documentó que el sufrir un evento adverso es más frecuente en los pacientes que no se ajusta el tratamiento en los que el diagnóstico es considerado secundario en comparación cuando se considera principal (45,8% vs 23,46%), siendo en este primer grupo de pacientes donde el no ajuste se asocia de forma estadísticamente significativa a un resultado adversos por cualquier causa a los 30 días ($p=0,021$) (Figura 17).

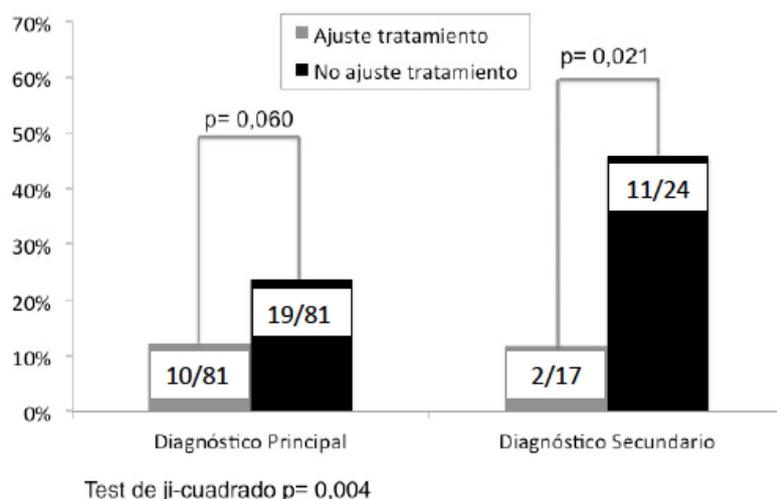


Figura 17. Análisis de resultado adverso a los 30 días en función del ajuste del tratamiento al alta estratificado por el diagnóstico principal o secundario

Tabla 18. Características de la población del estudio global y en función de la presencia de un resultado adverso a los 30 días.

	Total (N=203)	Resultado adverso a 30 días (N=42)	p
Edad [n (%)]			
≥ 75 años	108 (53,2)	22 (20,4)	0,905
< 75 años	95 (46,8)	20 (21,1)	
Sexo			
Varón [n (%)]	114 (56,2)	26 (22,8)	0,399
Mujer [n (%)]	89 (43,8)	16 (18,0)	
Comorbilidad [n(%)]			
≥ 3	117 (57,9)	28 (23,9)	0,197
< 3	86 (42,1)	14 (16,5)	
Tipo de DM [n(%)]			
Tipo 1	46 (22,7)	7 (15,2)	0,297
Tipo 2	157 (77,3)	35 (22,3)	
Tratamiento previo [n (%)]			
ADOs ¹	35 (17,2)	5 (14,3)	0,586
Insulina	96 (47,3)	23 (24,0)	
Dieta	3 (1,5)	1 (33,3)	
Insulina + ADO	69 (34,0)	13 (18,8)	
Tipo ADNI previo [n (%)]	103 (50,7)		
Secretagogo ²	19 (18,44)	5 (26,3)	0,394
Metformina	50 (48,5)	9 (18,0)	
Incretínico	2 (1,0)	1 (50,0)	
Alfaglicosidasa	2 (1,0)	0 (0,0)	
Varios	30 (29,1)	3 (10)	
Tipo insulina previa [n(%)]	165 (81,2)		
Basal	38 (23,0)	11 (28,9)	0,380
Basal-bolo	125 (75,8)	25 (20,0)	
Sólo rápida	2 (1,2)	0 (0,0)	
Causas de hipoglucemia [n(%)]			
Iatrogénico	26 (12,8)	6 (23,1)	0,518
Déficit de ingesta	48(23,6)	7 (14,6)	
Incumplimiento terapéutico	5 (2,5)	0 (0,0)	
Otras causas identificadas	47 (23,2)	10 (21,3)	
Idiopático	77 (37,9)	19 (24,7)	
Prioridad diagnóstica [n(%)]			
Principal	162 (79,8)	29 (17,9)	0,051
Secundario	41 (20,2)	13 (31,7)	
Ajuste de tratamiento [n(%)]			
Si	98 (48,5)	12(12,2%)	0,004
No	105 (51,5)	30 (28,8%)	

7. DISCUSIÓN

7.1 EPIDEMIOLOGÍA DE LA DIABETES Y LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES DE UNA UNIDAD DE CORTA ESTANCIA.

Los resultados del primer estudio muestran que la frecuencia de diabetes en la Unidad de Corta Estancia de nuestro centro fue alta, de un 25,1%, similar a la descrita por diversos autores en relación a la frecuencia de Diabetes Mellitus en otras unidades de hospitalización convencional ^{155, 157}, por tanto, aun mostrando un perfil clínico diferente a los pacientes ingresados en la planta de hospitalización convencional, en los pacientes ingresados en la UCE, la diabetes mellitus sigue una enfermedad concomitante muy frecuente estando presente en uno de cada cuatro pacientes.

Los pacientes de nuestra UCE con antecedentes conocidos de DM tenían una edad media y comorbilidad mayores que aquellos no diabéticos conocidos siendo las diferencias en ambos casos estadísticamente significativas. El porcentaje de pacientes con una edad superior a 75 años fue de un 66,5% en el caso de los pacientes diabéticos y de tan solo un 42,4% en el caso de los no diabéticos. La comorbilidad importante con una puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson mayor de 3 estaba presente en prácticamente tres cuartas partes de la muestra de pacientes diabéticos (72,3%) y en un 34% de los pacientes no diabéticos. Todos estos datos ponen de manifiesto que en la Unidad de Corta Estancia de nuestro hospital los pacientes diabéticos son una población especialmente frágil, de edad avanzada e importante comorbilidad en comparación con aquellos sin diabetes previa. Las características de los pacientes diabéticos en las UCE no han sido previamente descritas en la literatura revisada por lo que no podemos comparar con otros estudios nuestros resultados. Un estudio similar llevado a cabo sobre pacientes ingresados en la planta de hospitalización mostraba

una tendencia a una mayor edad en pacientes diabéticos respecto a no diabéticos aunque en este caso las diferencias no fueron estadísticamente significativas¹⁵⁷. No se valoró en dicho estudio la comorbilidad de ambos grupos aunque sí situaciones clínicas asociadas como la tensión arterial media, que fue similar en ambos grupos (diabéticos y no diabéticos) y el índice de masa corporal que fue mayor en el grupo de diabéticos aunque las diferencias en este caso tampoco fueron estadísticamente significativas.

En los pacientes del primer estudio de esta tesis doctoral se valoraron igualmente las causas de ingreso objetivando que en el caso de pacientes diabéticos fue más frecuente el ingreso por patología de origen cardiológico que en aquellos no diabéticos (27,6% frente a un 9,8% respectivamente), siendo las diferencias estadísticamente significativas y estando justificadas posiblemente por la conocida predisposición que existe en los pacientes diabéticos a desarrollar patología cardiovascular²¹⁸

La frecuencia de nuevas hiperglucemias en pacientes no diabéticos conocidos representó un 7,1% de la muestra total, representando en cambio un 9,4% de los pacientes no diabéticos conocidos que presentaron al menos, una hiperglucemia durante el ingreso (53 de 562 pacientes no diabéticos). Comparando dicho dato con el estudio de Umpierrez y cols. previamente citado¹⁵⁷ la frecuencia de nueva hiperglucemia fue menor en nuestra muestra (7,1% frente a un 12%). Probablemente las diferencias entre ambos estudios vengan determinadas porque en el estudio de Umpierrez se incluyeron pacientes ingresados en todas las unidades, médicas y quirúrgicas, del hospital, incluida la unidad de Cuidados Intensivos, por tanto, la mayor gravedad de los pacientes incluidos en dicho estudio determinaba un mayor estrés metabólico y una mayor tendencia a la hiperglucemia que la objetivada en los

pacientes de nuestro estudio cuyo ingreso en la UCE denota una menor gravedad; todo ello incluso considerando que el umbral de hiperglucemia en nuestro estudio fue menor que el empleado en el estudio de Umpierrez, quien al igual que en el primer estudio de esta tesis fijó un límite inferior de glucemia basal de 126mg/dl como punto de corte, pero una glucemia aleatoria de 200mg/dl mientras que en nuestro estudio dicho punto de corte se situó en 180mg/dl empleando las recomendaciones de control glucémico del paciente hospitalizado propuestas por la ADA¹⁵⁸. Por el contrario, la frecuencia de hiperglucemia en pacientes no diabéticos en nuestro estudio es mayor que la descrita en un estudio publicado recientemente sobre el seguimiento de la hiperglucemia en pacientes ingresados desde un servicio de urgencias donde se sitúa en un 2,9% de los pacientes no diabéticos¹⁶⁴. Posiblemente parte de las diferencias se justifican porque en éste último estudio, el punto de corte de hiperglucemia se situó en 140mg/dl por debajo de lo cual se consideraba normalidad. En nuestro estudio el punto de corte, en el caso de la glucemia basal se situó en 126mg/dl. Las diferencias en el punto de corte entre ambos estudios vienen dadas porque mientras en el primero la glucemia que se valoró exclusivamente fue la de urgencias, en nuestro estudio fueron valoradas todas las glucemias recogidas durante la estancia hospitalaria. En dicho primer estudio era imposible asegurar el periodo de ayuno previo a la extracción analítica de urgencias por lo que se usó el punto de corte propuesto para el control glucémico de la ADA¹⁵⁸ situado en 140mg/dl para la glucemia basal en pacientes hospitalizados. En nuestro estudio, las extracciones analíticas de primera hora de la mañana durante el ingreso se hacían en condiciones de ayuno de al menos 8 horas desde la cena y previas al desayuno por lo que el punto de corte en nuestro caso se

situó, para dichas extracciones, en 126mg/dl lo que justifica, dadas las diferencias en el punto de corte, una prevalencia mayor que en el estudio previamente citado.

Considerando exclusivamente los pacientes del estudio que no eran diabéticos conocidos previo a su ingreso, aquellos que desarrollaron hiperglucemia durante el mismo tenían una distribución por sexo homogénea, al igual que los no diabéticos sin hiperglucemia, una comorbilidad y causas simplificadas de ingreso similares a los no diabéticos sin hiperglucemia, sin embargo, existen dos elementos diferenciales importantes que fueron una edad media mayor que los no hiperglucémicos, más parecida a la encontrada en el grupo de diabéticos, y una glucemia en la analítica de urgencias mayor en promedio que la de los no diabéticos sin hiperglucemia. De estos datos podemos inferir que la población presenta una mayor tendencia a la hiperglucemia asociada al estrés metabólico por enfermedad aguda conforme es más anciana, siendo esta tendencia probablemente menor en población más joven y con menor comorbilidad asociada como se desprende de nuestro estudio (Tabla 12). Sin embargo, parece que en esta población de pacientes no diabéticos que desarrollaron hiperglucemia, al contrario que en los pacientes diabéticos conocidos, la hiperglucemia está más probablemente asociada al estrés de la enfermedad aguda que el hecho ser una condición previa por lo que no se objetivó, en nuestro estudio, una mayor tendencia en los nuevos hiperglucémicos al ingreso por causas cardiológicas que si fue objetivada en los diabéticos conocidos respecto a los no diabéticos.

Como resumen respecto a la importancia epidemiológica del problema, considerando tanto a los pacientes diabéticos como aquellos no diabéticos con nueva hiperglucemia, las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado en los pacientes de

nuestro estudio ingresados en la UCE fue de un 32,2% constituyendo por tanto prácticamente un tercio de la muestra estudiada.

7.2 DIABETES E HIPERGLUCEMIA COMO DETERMINANTES PRONOSTICOS DE MORTALIDAD INTRAHOSPITALARIA Y ESTANCIA MEDIA EN LA UCE

Son numerosos los estudios que muestran en los últimos años la importancia de la hiperglucemia y su adecuado control, ya sea en pacientes diabéticos conocidos o en no diabéticos, como factor pronóstico de la enfermedad aguda que determina el ingreso. Inicialmente se demostró para pacientes críticos ingresados en unidades de cuidados intensivos o tras la cirugía cardíaca^{165, 166, 172} y progresivamente se ha ido determinando también dicha relación entre el adecuado control glucémico y la mejoría pronóstica intrahospitalaria en pacientes ingresados en plantas de hospitalización convencional distintas de las unidades de cuidados intensivos¹⁵⁷. En todos estos estudios, independientemente de la gravedad de los pacientes o de la unidad de hospitalización en la que son ingresados, parece haber dos elementos pronósticos comunes asociados al mal control glucémico, la mortalidad intrahospitalaria, que es mayor en aquellos pacientes con peor control glucémico y el mayor número de días de ingreso hospitalario en el mismo grupo de pacientes.

En el recientemente publicado estudio GLUCEMERGE¹⁶³ se valoró específicamente el efecto de la hiperglucemia en pacientes ingresados desde un servicio de urgencias considerando la glucemia al de ingreso en urgencias. Se mostró

en dicho estudio una mayor mortalidad intrahospitalaria y una estancia media más prolongada en aquellos pacientes cuya glucemia a su llegada a urgencias fue mayor de 140mg/dl y sobre todo en aquellos cuya glucemia fue superior a 180mg/dl que en aquellos que el estudio definió como normoglucémicos con glucemias entre 80 y 139mg/dl. Al igual que en los casos anteriores, se valoró el pronóstico exclusivamente en pacientes ingresados en plantas de hospitalización convencional y el objetivo principal del estudio fué valorar la evolución intrahospitalaria pero no tras el alta.

No existen sin embargo estudios específicos en relación a pacientes ingresados en Unidades de Corta Estancia y uno de los objetivos del primer estudio de esta tesis es valorar si en dichas unidades, en los que la estancia hospitalaria es escasa y la mortalidad intrahospitalaria baja, el control glucémico adecuado puede ejercer un efecto pronóstico positivo durante el ingreso similar al observado en otros estudios para pacientes críticos o pacientes de unidades de hospitalización convencional.

Se valoró en primer lugar en nuestro estudio las diferencias en mortalidad y estancia media entre pacientes no diabéticos, diabéticos y aquellos con nueva hiperglucemia. Considerando estos tres grupos la mediana de estancia fue menor en los pacientes no diabéticos (2,0 días [RIC 1,0 -5,0]), frente a los nuevos hiperglucémicos (3,0 días [RIC 1,0-5,5]) y los diabéticos conocidos (3 días [RIC 1,0-5,0]) siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$). No hubo sin embargo diferencias en la mortalidad intrahospitalaria, aunque si una tendencia a una mayor mortalidad en el grupo de nuevos hiperglucémicos (7,5%) que en los diabéticos conocidos (2,1%) y los no diabéticos (2,6%) ($p = 0,090$). Estos resultados parecen corroborar los obtenidos en estudios con pacientes ingresados en planta de hospitalización convencional previamente citados, sin embargo, deben ser

interpretados con cautela considerando que la población de diabéticos en nuestro estudio tenía una edad media mayor, mayor comorbilidad y causas de ingreso diferentes a la de los no diabéticos y los nuevos hiperglucémicos, y estos últimos a su vez, una mayor edad media que la de los no diabéticos sin hiperglucemia, por lo que dichos elementos podrían justificar las diferencias en la estancia media y que ésta no estuviese directamente relacionada con la diabetes previa ni la hiperglucemia en sí.

En cuanto a la mortalidad intrahospitalaria se objetivó un efecto pernicioso de la hiperglucemia exclusivamente en el grupo de diabéticos no conocidos pero no en el grupo de pacientes diabéticos conocidos respecto a los no diabéticos sin hiperglucemia aun cuando en el grupo de diabéticos la glucemia media al ingreso en urgencias (169,9 mg/dl [DE 94,50]) seguía siendo mayor que la objetivada en los pacientes no diabéticos sin hiperglucemia (107,8 mg/dl [DE 22,35]) aunque menor que en los no diabéticos con hiperglucemia (198,3mg/dl [DE 112,36]) ($p < 0,001$). Considerando exclusivamente la glucemia al ingreso en el servicio de urgencias, los resultados difieren de los aportados por el estudio GLUCEMERGE¹⁶³ o el de Umpierrez¹⁵⁷, sin embargo, son similares a los encontrados en otros estudios en los que se determina que la hiperglucemia es tan solo un factor pronóstico deletéreo en pacientes sin diabetes conocida pero no en aquellos con diabetes conocida en los que no aumenta claramente la mortalidad^{219, 220, 221}. El primero de ellos, publicado a principios de 2014 es un estudio retrospectivo con una revisión de ingresos durante un periodo de ocho años que valoró tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia al ingreso desde urgencias como predictores de mortalidad intrahospitalaria. Tras revisar 45068 pacientes se concluye en dicho trabajo que tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia al ingreso desde urgencias se asocian a un incremento de mortalidad intrahospitalaria en pacientes hospitalizados en planta

de hospitalización convencional (OR 2,1; 95% IC 1,9-2,4; $p < 0,001$ y OR 3,23;95% IC 2,59-4,04; $p < 0,001$ respectivamente para híper e hipoglucemia), sin embargo, en los pacientes con diabetes previa la hiperglucemia no demostró asociarse a dicho aumento de mortalidad respecto a la normoglucemia al ingreso desde urgencias. Los otros dos estudios, el primero de ellos sobre pacientes con sepsis grave y el segundo sobre pacientes con infección respiratoria los resultados y conclusiones mantenían la idea de un papel pronóstico deletéreo de la hiperglucemia en ambos perfiles de pacientes siempre y cuando no fuesen diabéticos pero llega incluso a concluirse en el estudio realizado sobre pacientes con sepsis grave²²⁰ que la diabetes mellitus confiere al paciente un papel protector frente al efecto pronóstico adverso de la hiperglucemia.

Pensar que la diabetes es un elemento protector del efecto pernicioso favorecido por la hiperglucemia no parece tener una clara explicación fisiopatológica razonable, por lo que posiblemente exista otra explicación diferente para los resultados de los tres trabajos mencionados e incluso para nuestro propio estudio. Los tres estudios comparten una importante limitación, que sólo contemplan la glucemia de la analítica de urgencias pero no se considera ni el grado de control de la glucemia durante el ingreso ni el tratamiento administrado durante el mismo, por lo que es posible que ambos elementos influyesen en los resultados de los tres estudios y de la misma forma podrían justificar los resultados encontrados en nuestro trabajo.

Al revisar la literatura existen dos trabajos con resultados similares, es decir, una mayor mortalidad en el grupo de pacientes no diabéticos con un episodio de hiperglucemia en el ingreso que en aquellos ya diabéticos conocidos con las mismas cifras de glucemia, en los que parece mostrarse que el elemento más importante que diferencia al grupo de pacientes diabéticos de aquellos no diabéticos con

hiperglucemia es que los primeros reciben habitualmente un tratamiento antidiabético más adecuado ante cifras de glucemia similares en ambos grupos, con un probable mejor control de la glucemia durante el ingreso y que ello tenga más relación con una mejoría pronóstica que el hecho de que la diabetes mellitus sea un factor protector en sí mismo. En el primero de ellos, el llevado a cabo por Umpierrez¹⁵⁷ se objetivó una mortalidad intrahospitalaria, estancia media y porcentaje de ingreso en UCI mayor en el grupo de nuevas hiperglucemias (16%, 9 días [DE 0,7], 29% respectivamente) que en los diabéticos conocidos (3%, 5,5 días [DE 0,2], 14 % respectivamente) y los no diabéticos sin hiperglucemia (1,7%, 4,5 días [DE 0,1], 9% respectivamente). Dado que la edad, distribución por sexos y cifras de glucemia entre diabéticos y no diabéticos con nueva hiperglucemia fueron similares, y que los mecanismos inmunológicos y de aumento de especies reactivas de oxígeno asociadas a la hiperglucemia de estrés con mayor liberación de ácidos grasos libres y aumento de la acción de hormonas contrainsulares es la misma independientemente de la existencia de diabetes previa o no¹⁷⁵, el elemento que diferenció en dicho estudio a ambos grupos fue el tratamiento recibido, dado que mientras que en el grupo de pacientes diabéticos conocidos quedó sin tratamiento para su glucemia durante el ingreso un 12%, esto sucedió en un 62% de los pacientes sin diabetes previa pero con nueva hiperglucemia, por tanto, el hecho de no haber sido tratados en su mayoría lleva a pensar, pese a no estar específicamente valorado en el estudio, en un control glucémico peor y que es este elemento, tal y como se muestra en trabajos como el llevado a cabo por Van der Berghe¹⁶⁵ o el NICE-Sugar¹⁶⁶, el que realmente se relacione con la mayor mortalidad intrahospitalaria objetivada en el grupo de nuevas hiperglucemias respecto a los diabéticos. El segundo estudio publicado por Schuetz y colaboradores²²², un estudio

prospectivo sobre 1849 pacientes con sepsis grave ingresados en plantas de hospitalización diferentes de la UCI en los que se hizo un seguimiento de glucemias, mortalidad y porcentaje de ingreso en UCI en relación a las cifras de glucemia en las primeras 72 horas del ingreso se objetivó que los pacientes no diabéticos ante cifras similares de glucemia, presentaban una mortalidad y porcentaje de ingreso en UCI mayores que los diabéticos. Así pues, el OR ajustado por edad y gravedad de la infección para mortalidad en las primeras 72 horas de diabéticos y no diabéticos respecto a aquellos de ambos grupos con normoglucesmia (80-120mg/dl) fue de 4,45 (DE 1,79-11,3) para no diabéticos con glucemias de 121-150 mg/dl, de 9,95 (2,48-39,94) para no diabéticos con glucemia de 151-180 mg/dl y de 9,25 (DE 1,92-44,49) para no diabéticos con glucemia superior a 180mg/dl. En el caso de los diabéticos para los mismos rangos de glucemia el OR de mortalidad fue 1,50 (DE 0,3-7,48), 0,89 (DE 0,13-6,04) y 0,45 (DE 0,05-4,42), sin embargo, en dicho estudio sí se valoró el porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos que recibió tratamiento con insulina para los diferentes rangos de glucemia. Así pues, considerando los tres rangos de glucemia (121-150 mg/dl, 151-180 mg/dl y >180mg/dl) los no diabéticos recibieron insulina en un 9%, 13% y 29% respectivamente mientras que los diabéticos para los mismos rangos de glucemia recibieron insulina en un 77%, 91% y 96% respectivamente. Estas diferencias en el tratamiento recibido para la hiperglucemia en ambos grupos, y la menor consecución de objetivos de glucemia en el grupo de no diabéticos, podrían justificar las diferencias en el porcentaje de mortalidad de ambos grupos, diabéticos conocidos y no diabéticos con hiperglucemia, encontradas en el estudio de Schuetz.

Tomando en cuenta todas estas consideraciones, se valoró en la muestra de nuestro estudio cuál fue la actitud terapéutica respecto al control glucémico en los pacientes diabéticos conocidos y en aquellos con nueva hiperglucemia. En los pacientes diabéticos se inició un tratamiento antidiabético a su ingreso en UCE en el 78,7%, el tratamiento estaba ajustado al protocolo de manejo de la glucemia en urgencias¹⁸¹ en un 37,2% y se consiguieron objetivos de glucemia (glucemias basales inferiores a 140mg/dl y aleatorias inferiores a 180mg/dl) en el 58% de los pacientes diabéticos. En los pacientes no diabéticos con nueva hiperglucemia se inició un tratamiento antidiabéticos en el 17%, dicho tratamiento se ajustó al protocolo en un 9,4%, y se consiguieron objetivos de glucemia en el 26%. Las diferencias en los tres supuestos fueron significativas entre el grupo de diabéticos y nuevos hiperglucémicos ($p < 0,001$ en los tres casos). Por tanto, estas diferencias en la actitud terapéutica podían justificar la tendencia a una mayor mortalidad en el grupo de nuevos hiperglucémicos respecto a los diabéticos y no diabéticos pese a una mayor comorbilidad de los diabéticos en la muestra estudiada. Por ello se agruparon los 241 pacientes de la muestra con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado (diabéticos y nuevos hiperglucémicos) en dos grupos en función de si habían conseguido (123 pacientes) o no (118 pacientes) los objetivos de glucemia¹⁵⁸ durante el ingreso para ver si ésta circunstancia podía tener relación con un aumento en la mortalidad intrahospitalaria o en la estancia media. En el grupo en el que se consiguieron los objetivos de glucemia la estancia media fue de 5,55 días (DE 6,021) frente a 5,16 días (DE 6,289) de aquellos en los que los objetivos no fueron conseguidos, y estas diferencias no fueron significativas ($p = 0,943$). La mortalidad intrahospitalaria fue de un 0,8% (1 paciente) en el grupo de pacientes con alteraciones del metabolismo

hidrocarbonado en los que los objetivos de glucemia fueron conseguidos frente a un 5,9% (7 pacientes) de aquellos en los que no se consiguieron objetivos ($p < 0,027$). Tras ajustar por edad mayor a 75 años y comorbilidad por índice de Charlson mayor o igual a 3 y por causa de ingreso simplificada el OR ajustado de mortalidad intrahospitalaria para aquellos pacientes diabéticos e hiperglucémicos en los que se consiguieron objetivos de glucemia respecto a los que no se consiguieron fue de 0,126 (95% IC 0,015 – 1,059; $p = 0,057$). Por tanto, existió una disminución en la mortalidad intrahospitalaria con importante tendencia a la significación estadística en aquellos pacientes en los que los objetivos de glucemia fueron conseguidos, incluso tras ajustar por edad, comorbilidad o causa de ingreso. Una de las limitaciones del estudio fue la reducida mortalidad observada en UCE con un escaso número de pacientes analizados para este evento adverso, sin embargo, las diferencias porcentuales entre ambos grupos, de un 0,8% a un 5,9% y el valor de p muy próximo a la significación estadística fijada en 0,050 hacen que se considere el resultado como válido y en función del mismo valorem como recomendable en las UCEs tratar de conseguir los objetivos de glucemia propuestos por la ADA¹⁵⁸ para los pacientes ingresados en las plantas de hospitalización convencional con la finalidad de mejorar el pronóstico intrahospitalario de los mismos. Si bien sería recomendable la realización de más estudios que permitiesen definir dicha necesidad con más precisión.

La estancia media por el contrario, no parece verse influida, en el caso de las UCEs por el grado de control glucémico durante el ingreso, al contrario de lo objetivado por múltiples estudios en relación a pacientes ingresados en plantas de hospitalización convencional o UCIs^{157,163, 165} Probablemente nuestro resultado esté en relación con el perfil de pacientes ingresados en la UCE, con menor gravedad y con un

alta más precoz que la habitual en el caso de pacientes ingresados en planta de hospitalización convencional, es por ello que probablemente el control glucémico no tenga suficiente influencia sobre la estancia media en las UCE. Por tanto, la mayor estancia media objetivada en el grupo de diabéticos frente a los no diabéticos y nuevos hiperglucémicos, en nuestro caso probablemente estuviese más en relación con la mayor edad, comorbilidad y diferencias en las causas de ingreso que con la condición previa de diabetes o incluso la glucemia al ingreso o el control glucémico de dichos pacientes.

Las diferencias en la mortalidad entre nuevos hiperglucémicos y diabéticos objetivadas en nuestro estudio estuvieron por tanto probablemente en relación al déficit de control glucémico de los primeros respecto a los segundos. Por tanto, al contrario que lo concluido por otros autores previamente mencionados^{220, 221}, no consideramos que la diabetes fuese un factor protector frente al aumento de la mortalidad relacionado con la hiperglucemia en los pacientes de nuestra muestra o que la hiperglucemia no sea un marcador de mal pronóstico en pacientes diabéticos pero sí en no diabéticos, sino que la condición de diabetes previa constituyó un elemento de alerta al facultativo tratante que favoreció un manejo más adecuado de la hiperglucemia durante el ingreso que en aquellos pacientes no diabéticos conocidos que desarrollaron hiperglucemia durante el mismo en los que en más de un 80% de los casos la hiperglucemia no fue diagnosticada, valorada ni tratada.

7.3 DIABETES E HIPERGLUCEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO A CORTO PLAZO TRAS EL ALTA DE UNA UCE.

El momento del alta hospitalaria es un momento especialmente vulnerable para la seguridad farmacológica del paciente, y muy especialmente en pacientes pluripatológicos y polimedicados entre los que se incluyen frecuentemente los diabéticos²²³. Existen pocos estudios y recomendaciones sobre como debe realizarse la transición del paciente desde su hospitalización al momento del alta para que ésta sea segura y permita reducir las tasas de reingreso. Entre los pocos estudios existentes, realizados principalmente sobre población anciana, se recomienda de forma genérica una transición estructurada y adaptada a cada sujeto²²⁴. Todas estas consideraciones son especialmente relevantes en aquellos pacientes con diabetes mellitus, en los cuales, independientemente del tratamiento ambulatorio previo, el manejo intrahospitalario va a ser principalmente con insulino terapia en pauta basal-bolo dado que ha demostrado ser la forma más segura de control intrahospitalario de la hiperglucemia^{155, 225, 226}, ello implica la necesidad de reajuste terapéutico en el momento del alta y éste debería hacerse de forma gradual para evitar efectos secundarios indeseables de los fármacos empleados pero que permitiese un adecuado control de la alteración endocrino-metabólica subyacente. Pese a la importancia de esta transición al alta reconocida por múltiples autores y sociedades apenas existen recomendaciones ni guías de actuación al respecto que determinen la actitud a seguir en el momento del alta ni estudios que valoren si un tratamiento antidiabético adecuado al alta puede repercutir en un mejor pronóstico a corto plazo tras el alta, en términos de mortalidad o de reingreso, similares a los múltiples estudios previamente

citados que relacionan el adecuado manejo antidiabético intrahospitalario con una reducción de la mortalidad intrahospitalaria o de la estancia media. En el ámbito internacional, las recomendaciones de sociedades como la ADA²²⁷ (*American Diabetes Association*) o la AACE²²⁸ (*American Association of Clinical Endocrinologists*) son excesivamente genéricas mencionando de forma somera la necesidad de una adecuada comunicación entre atención primaria y especializada, aportar al paciente los tratamientos necesarios en el alta hospitalaria con la educación diabetológica pertinente si fuese necesaria y realizar una conciliación de los medicamentos con la finalidad de que la medicación habitual del paciente, en la medida de lo posible, no sea suspendida y los nuevos medicamentos prescritos no estén contraindicados. En el ámbito nacional existen dos protocolos específicos sobre recomendaciones terapéuticas concretas al alta del paciente diabético hospitalizado. El primero de ellos un documento de consenso¹⁸² de la Sociedad Española de Diabetes, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria y la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria (Figura 4) centrado especialmente en el alta de pacientes diabéticos ingresados en planta de hospitalización convencional médica o quirúrgica. El segundo, el protocolo de tratamiento al alta del paciente diabético desde los servicios de urgencias, propuesto por SEMES-Diabetes y publicado *on line* en 2012²¹³ (Tablas 5-8).

La estancia media en el paciente hospitalizado en planta convencional, por lo general, es mayor que la prevista en los pacientes ingresados en UCEs. Por ello, tal y como se recomienda en el documento de consenso de sociedades previamente citado¹⁸², debe hacerse una transición progresiva del tratamiento intrahospitalario al tratamiento en el momento del alta durante los últimos días de hospitalización. Por

otra parte, el alta desde la planta de hospitalización convencional más frecuentemente suele darse cuando el proceso agudo que motivó el ingreso está recuperado y la influencia del estrés asociado a la enfermedad aguda sobre el metabolismo hidrocarbonado es probablemente menor. Por el contrario, en las UCEs, con un promedio de estancia de 3,05 días (DE 1,28)²¹² la adaptación progresiva del tratamiento intrahospitalario a aquel que se pautó al alta no es posible en tan corto periodo de tiempo, y el momento del alta más frecuentemente es durante el periodo de convalecencia cuando el paciente reúne condiciones de seguridad clínica suficientes para su manejo ambulatorio pero la enfermedad aguda que ocasionó el ingreso está aún en fase de recuperación, por lo que es probable que pueda haber un mayor efecto del estrés asociado a la enfermedad sobre el metabolismo hidrocarbonado, con una probable mayor tendencia a la hiperglucemia, y que ésta condicione un deterioro pronóstico tras el alta respecto a aquellos pacientes normoglucémicos y no diabéticos.

Pese a ello, no existen estudios hasta la fecha que confirmen dichas suposiciones, ya sea en pacientes dados de alta desde urgencias o desde la planta de hospitalización convencional, por lo que uno de los objetivos del estudio fue determinar si la actitud terapéutica adecuada al alta podía determinar un mejor pronóstico en términos de reconsulta o mortalidad o de aparición de un evento adverso a 3 meses tras el alta con la definición de evento adverso descrita anteriormente.

Se determinó en primer lugar si existieron diferencias en la mortalidad y la reconsulta a tres meses tras el alta entre el grupo de pacientes diabéticos, no diabéticos y pacientes con nueva hiperglucemia de la muestra. La mortalidad a tres meses sucedió en el 5,5% de los no diabéticos sin hiperglucemia (28 de 509 pacientes),

el 4,3% de los diabéticos (8 de 188 pacientes) y el 18,9% de los nuevos hiperglucémicos (10 de 53 pacientes) siendo las diferencias entre éste último grupo y los dos anteriores estadísticamente significativas ($p < 0,01$). En el caso de la reconsulta al servicio de urgencias en tres meses, ésta tuvo lugar en el 30,3% de los pacientes no diabéticos sin hiperglucemia (154 de 509 pacientes), en el 41% de los pacientes diabéticos (77 de 188 pacientes) y 52,8% de los nuevos hiperglucémicos (28 de 53 pacientes) siendo las diferencias significativas ($p < 0,001$). La interpretación inicial, al igual que en el caso del pronóstico intrahospitalario, podría ser que la hiperglucemia es un factor de riesgo o marcador de riesgo de mortalidad a corto plazo tras el alta exclusivamente en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes pero no en los pacientes diabéticos. Esta interpretación, tal y como se describe más adelante, puede sin embargo estar sujeta a matizaciones. En el caso de la reconsulta, tanto la situación de diabetes previa como especialmente la situación de hiperglucemia durante el ingreso en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes se asociaron a un mayor riesgo de reconsulta al servicio de urgencias por cualquier causa. Este hecho confiere a la diabetes como comorbilidad, en los pacientes de nuestro estudio, un mayor riesgo asociado de evolución pronóstica desfavorable tras el alta con mayor probabilidad de reconsulta en urgencias, y muy especialmente a los pacientes sin diabetes previa con hiperglucemia acontecida durante el ingreso. No existen en la literatura estudios similares sobre pacientes dados de alta desde el servicio de urgencias, unidades vinculadas al mismo o plantas de hospitalización convencional con los que poder comparar nuestros resultados.

Probablemente, y teniendo en cuenta el breve periodo de ingreso en UCE y que el alta, tal y como se describió anteriormente, tiene lugar durante el periodo de

convalecencia, los resultados encontrados suscitan la duda de si el mal control glucémico durante el periodo inmediato tras el alta puede intervenir en el pronóstico a corto plazo tras la misma, y que no sea el hecho de ser diabético o no lo que se asocie con un mal pronóstico en relación a la hiperglucemia durante el ingreso. Si el control glucémico ha demostrado influir en el pronóstico intrahospitalario de la enfermedad aguda en múltiples estudios, cabe preguntarse si en la misma medida dicho control glucémico puede influir en la evolución de la enfermedad aguda tras el alta y muy especialmente cuando ésta sucede de forma temprana durante un periodo de recuperación de la misma como es el caso de las UCEs. Considerando que nuestro estudio es retrospectivo y no fue posible determinar las cifras de glucemia tras el alta, se valoró si el tratamiento antidiabético al alta de los pacientes con diabetes previa o de aquellos con nueva hiperglucemia fue adecuado, asumiendo que si era adecuado, las probabilidades de un mejor control glucémico tras el alta eran mayores. La adecuación o no del mismo en el momento del alta se determinó en función de si se ajustaban o no al protocolo propuesto por SEMES-diabetes²¹³.

Se excluyeron del estudio cuatro pacientes en los que la actitud terapéutica al alta no quedó claramente definida en el informe de alta, el informe estuvo incompleto o no se pudo acceder a él y aquellos fallecidos durante el ingreso. El resto de pacientes diabéticos o no diabéticos con nueva hiperglucemia (n = 229) se agruparon en aquellos cuyo tratamiento al alta fue adecuado (50,2%- 115 pacientes) y aquellos en los que no lo fue (49,8% - 114 pacientes). Se analizó en ambos grupos la mortalidad a tres meses tras el alta, la reconsulta a tres meses y la combinación de ambos, denominada en el estudio como evento adverso a tres meses dado que un mismo paciente podría haber reconsultado y posteriormente fallecido en el mismo periodo de

tiempo. Se analizaron igualmente en el caso de los no diabéticos sin hiperglucemia excluyendo a los fallecidos durante el ingreso la mortalidad a tres meses, reconsulta a tres meses y evento adverso a tres meses. Éste último grupo fue considerado el grupo de referencia para las comparaciones estadísticas posteriores.

En el grupo de pacientes con tratamiento adecuado al alta la mortalidad fue de un 2,6% (3 pacientes), en el grupo de pacientes con tratamiento no adecuado al alta la mortalidad fue de un 6,1% (7 pacientes) y en el grupo de referencia un 3% (15 pacientes). Pese a una mortalidad más de el doble en el grupo de pacientes sin tratamiento adecuado al alta que en los otros dos grupos la diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p=0,228$) probablemente por la baja mortalidad objetivada que resultó en un escaso número de pacientes analizado para éste factor. La reconsulta a tres meses tuvo lugar en el 30,2% de los pacientes no diabéticos, el 25,6% de los pacientes adecuadamente tratados al alta y el 66,7% de los pacientes sin tratamiento adecuado al alta siendo las diferencias estadísticamente significativas ($p<0,001$) y en términos absolutos porcentualmente muy significativas. La combinación de mortalidad y reconsulta, definido como evento adverso a tres meses tuvo lugar en el 33,1% de los no diabéticos, el 25,6% de los pacientes con tratamiento adecuado al alta y el 67,5% de los pacientes sin tratamiento adecuado al alta ($p < 0,001$). Dadas las diferencias existentes de edad, comorbilidad y causas de ingreso entre el grupo de diabéticos, no diabéticos y nuevos hiperglucémicos se calculo el OR ajustado por esos tres parámetros para mortalidad a tres meses, reconsulta a tres meses y evento adverso a tres meses del grupo con tratamiento adecuado y del grupo sin tratamiento adecuado respecto al grupo de referencia en ambos casos. En el caso de los pacientes con tratamiento adecuado los OR ajustados para mortalidad, reconsulta y evento

adverso a tres meses fueron 0,526 (95% IC 0,146 – 1,896; $p = 0,326$); 0,507 (95% IC 0,310 – 0,831; $p = 0,007$); y 0,478 (95% IC 0,291 – 0,748; 95%; $p = 0,003$) respectivamente (Figura 11). En el caso de los pacientes sin tratamiento adecuado al alta los OR para mortalidad, reconsulta y evento adverso a tres meses fueron 1,244 (95% IC 0,478– 3,239; $p = 0,655$); 3,290 (95% IC 2,082 – 5,199; $p < 0,001$); y 3,260 (95% IC 2,057 – 5,167; $p < 0,001$) (Figura 11). Por tanto, en los pacientes de la muestra, se objetiva una reducción muy significativa de la reconsulta y de la aparición de evento adverso en tres meses de aquellos pacientes diabéticos e hiperglucémicos cuyo tratamiento al alta fue adecuado frente a los que no lo fue. Del mismo modo, existe una reducción de la reconsulta a tres meses y a la aparición de evento adverso a tres meses estadísticamente significativa en los pacientes con tratamiento adecuado al alta respecto al grupo de referencia. Una explicación del mejor pronóstico, sería que, desde un punto de vista metabólico, pueda existir aún en el grupo de pacientes sin hiperglucemia detectada, un porcentaje desconocido en el que dicha hiperglucemia pueda haber tenido lugar durante el periodo intrahospitalario o tras el alta y que ésta no haya sido detectada, lo que conferiría como hemos comprobado, un peor pronóstico que los diabéticos o hiperglucémicos adecuadamente tratados. Es evidente dados los resultados del estudio, que en los pacientes de nuestra UCE diabéticos e hiperglucémicos, cuyo tratamiento al alta no se ajusta a protocolo, la probabilidad de reconsulta o de evento adverso a tres meses es significativamente mayor que el grupo de referencia y que el grupo de pacientes adecuadamente tratados al alta. A falta de estudios que serían necesarios sobre si dicha modificación en el pronóstico está en relación a las cifras de glucemia tras el alta, por el momento, y según los datos obtenidos, debe considerarse la posibilidad de que un adecuado tratamiento al alta de

la diabetes facilite un mejor control metabólico en los pacientes con alteraciones del metabolismo hidrocarbonado ya sea por la presencia de diabetes previa o por hiperglucemia de estrés asociada a la enfermedad aguda, y que el adecuado control metabólico confiera a los pacientes una evolución más favorable de la enfermedad aguda durante el periodo de convalecencia ambulatorio tras el alta similar a lo demostrado para el periodo intrahospitalario en múltiples estudios. Con estos datos debemos señalar como fundamental la decisión terapéutica en relación a la diabetes al alta, respondiendo así al primer objetivo principal fijado en esta tesis. No parece suficiente en los pacientes ingresados en UCEs con que el tratamiento antidiabético y el control de las cifras de glucemia sea adecuado durante el ingreso, sino que debe prestarse una especial atención al tratamiento en el momento del alta, no debiendo confiarse el ajuste de dicho tratamiento a otros facultativos responsables de la atención ambulatoria posterior del paciente, ya sea atención primaria u otras especialidades. Es recomendable por tanto un tratamiento adecuado y ajustado a protocolo que considere la situación previa o no de diabetes, el grado de control metabólico, el tratamiento previo así como la enfermedad aguda y comorbilidades concomitantes. Con ello reduciremos la probabilidad de reconsulta de forma significativa o la probabilidad de un evento adverso combinado a tres meses que incluya reconsulta o mortalidad.

Sobre la mortalidad a tres meses de forma aislada no se han encontrado diferencias significativas entre los tres grupos, aunque sí se observa una tendencia a un peor pronóstico en aquellos pacientes sin tratamiento adecuado al alta respecto a los otros dos grupos, aunque dicha tendencia queda mitigada tras ajustar por edad, comorbilidad y causa de ingreso. Serían necesarios más estudios con un mayor número

de pacientes para determinar si realmente existen diferencias o si por el contrario, y dado el carácter menos grave de las patologías que condicionan el ingreso en UCE, el control glucémico no modifica el pronóstico a corto plazo tras el alta en términos de mortalidad a tres meses.

Este primer estudio tiene limitaciones inherentes al diseño del estudio. Al tratarse de un estudio retrospectivo no fue posible determinar las cifras de glucemia tras el alta hospitalaria de la UCE por lo que el adecuado control metabólico tras el alta se asumió en aquellos casos en los que el tratamiento pautado al alta fue adecuado. Por otra parte, al tratarse de pacientes con una gravedad menor que la habitual de otros pacientes ingresados en planta de hospitalización convencional, la baja mortalidad tras el alta posiblemente influya en la no diferencia estadística observada entre los grupos con adecuado tratamiento al alta y aquellos en los que no lo fue, por ello fue necesario definir una variable compuesta de reconsulta y mortalidad a los tres meses. Pese a estas limitaciones el estudio permite concluir que el adecuado control metabólico durante el ingreso en UCE reduce la mortalidad en los pacientes diabéticos y con nueva hiperglucemia y que un tratamiento adecuado al alta podría ser un factor independiente de sufrir un evento adverso en los tres primeros meses tras el alta hospitalaria.

7.4 PRONÓSTICO AL ALTA DESDE URGENCIAS DE LOS PACIENTES DIABÉTICOS CON UN EPISODIO DE HIPOGLUCEMIA GRAVE.

En la población diabética de nuestro área la hipoglucemia severa, con necesidad de atención en la urgencia hospitalaria, se presenta en sujetos de edad avanzada, frecuentemente con diabetes tipo 2, con importante comorbilidad asociada, mayoritariamente varones y en tratamiento previo con insulina o con antidiabéticos orales pertenecientes al grupo de los secretagogos (sulfonilureas y meglitinidas) como lo más frecuente. Estos datos parecen consistentes con lo descrito por otros autores^{190, 192}. Por tanto, es en la población diabética anciana y con comorbilidades asociadas en quienes debe prestarse una especial atención a la hora de elegir el tratamiento antidiabético con la finalidad de evitar el efecto secundario más temido de dichos tratamientos, la hipoglucemia. En caso de presentarse, es necesario reevaluar el tratamiento previo y valorar si es preciso hacer reajustes en el mismo.

El tratamiento agudo de los episodios de hipoglucemia está ampliamente descrito en múltiples protocolos. En España probablemente el más extendido en los SUH es el publicado por SEMES Diabetes¹⁷⁹. Dicho tratamiento se basa, principalmente, en el aporte exógeno de hidratos de carbono, ya sea por vía oral o intravenosa, o mediante el empleo de glucagón fundamentalmente recomendado en la atención de pacientes en el medio extrahospitalario. En dichas guías se describe cuál es el perfil de pacientes en quienes es necesario un ingreso hospitalario para un estudio etiológico del episodio de hipoglucemia, sin embargo, no se describe cual debe

ser la actitud terapéutica al alta desde el servicio de urgencias con los pacientes diabéticos con hipoglucemia.

La hipoglucemia, clásicamente ha sido considerada en la práctica clínica un factor limitante a la hora de iniciar o progresar un tratamiento antidiabético en pacientes diabéticos con mal control, sin embargo, y de forma más llamativa en los últimos años, la hipoglucemia, y muy especialmente los episodios de hipoglucemia severa están cobrando un especial interés en los pacientes diabéticos por sus implicaciones pronósticas a corto y medio plazo, habiendo sido asociados a un aumento de la morbilidad, principalmente cardiovascular y a la mortalidad, por cualquier causa, a corto y medio plazo en aquellos pacientes diabéticos que han padecido un evento de hipoglucemia severa^{193 - 195}. Pese a esta relación cada vez más estudiada por diversos autores, no existen estudios que determinen si una determinada actitud al alta desde los servicios de urgencias con los pacientes diabéticos que han sido atendidos por un episodio de hipoglucemia grave puede modificar el pronóstico de dichos pacientes.

En este mismo sentido, un estudio recientemente publicado sobre 1039 pacientes diabéticos atendidos en los servicios de urgencia por un episodio de hipoglucemia severa¹⁹¹ se analiza cual es el perfil de pacientes atendidos en dichos servicios. Las características de edad, tipo de diabetes y tratamiento previo de los pacientes de dicho estudio es similar a los datos de nuestro estudio. Los autores analizan como es el tratamiento agudo administrado a los pacientes con hipoglucemia, comprobando que dicho tratamiento se ajusta a lo recomendado por las guías para la atención de urgencia intra y extrahospitalaria de los episodios de hipoglucemia. Los autores analizan igualmente cual fue la actitud al alta con dichos pacientes y

objetivaron que tan sólo en un 55,5% de los casos se hicieron recomendaciones terapéuticas al alta ya fuesen dietéticas o farmacológicas y que sólo en un 25,8% se modificó la medicación antidiabética previa al episodio de hipoglucemia. Ante estos datos, los autores consideran como insuficiente la actitud terapéutica al alta adoptado con dichos pacientes y concluyen en su trabajo que deberían existir protocolos para el manejo de la hipoglucemia en urgencias que prestasen una especial atención al tratamiento y plan terapéutico al alta, lo que, según los autores y sin datos en su estudio que confirmen dicha suposición, podría reducirse la recurrencia en los servicios de urgencias de dichos pacientes.

En la misma línea que los autores de éste último estudio pensamos que, si la hipoglucemia se asocia a un deterioro pronóstico de los pacientes tal y como también se demostró desde hace décadas para la hipoglucemia, es posible que un adecuado tratamiento antidiabético tras el episodio de hipoglucemia pueda modificarse el deterioro pronóstico esperado del paciente diabético. Si este supuesto fuese verdad, y considerando que la mayoría de episodios de hipoglucemia grave son atendidos en los servicios de urgencia hospitalaria y dados de alta desde los mismos o desde unidades vinculadas a los mismos, cabe preguntarse si protocolizar el tratamiento de la hipoglucemia al alta desde dichos servicios podría influir en el pronóstico de los pacientes

Para intentar responder a esta pregunta, y al segundo objetivo principal de la presente tesis doctoral, en el segundo estudio tratamos de analizar un efecto adverso en estos pacientes, como es la combinación de reconsulta y mortalidad a 30 días, en relación a dos factores, el ajuste terapéutico al alta y la prioridad diagnóstica que se concede a la hipoglucemia en el informe de alta (diagnóstico principal y secundario)

Respecto al primero de los factores comprobamos que, en aquellos en quienes no se ajusta el tratamiento antidiabético al alta tras el episodio de hipoglucemia tienen más probabilidades de sufrir un evento adverso a los 30 días siendo la reconsulta, en aquellos que la tienen, por causas médicas no relacionadas con la diabetes. Esto pone de manifiesto dos aspectos que nos parecen muy relevantes. En primer lugar la necesidad de prestar atención al tratamiento al alta con la finalidad de evitar la reconsulta y mortalidad precoz y reducir por tanto, no solo éste efecto adverso sino también el coste asociado a la enfermedad. En segundo lugar, el hecho de que la reconsulta sea mayoritariamente por causas médicas sin relación con la diabetes parece poner el foco en la hipoglucemia como un posible factor de mal pronóstico de la enfermedad aguda, de manera similar a lo demostrado en múltiples ocasiones para la hiperglucemia, y por tanto hace pensar que es la descompensación de la diabetes en cualquiera de sus modalidades, y no solo la hiperglucemia, la que conlleva la puesta en marcha del circuito proinflamatorio, alteraciones de la reparación tisular y aumento de especies reactivas de oxígeno asociadas al mal pronóstico que confiere el mal control glucémico a la enfermedad aguda¹⁷⁵. En éste punto, harían falta más estudios para demostrar dicha asociación causal aunque ya han sido diversos los autores que han demostrado la relación entre hipoglucemia y aparición de eventos cardiovasculares, e incluso la relación entre los episodios de hipoglucemia severa con un aumento de la mortalidad por cualquier causa en los pacientes que los habían padecido tal y como se citó previamente.

Respecto al segundo de los factores analizados, la prioridad diagnóstica, se objetivó que los pacientes con diagnóstico principal de hipoglucemia tienen una incidencia de evento adverso a los 30 días menor que aquellos en los que la

hipoglucemia fue un diagnóstico secundario. La causa de estas diferencias, tal y como se desprende de los datos del estudio, parece ser una menor tendencia por parte de los facultativos en el ajuste terapéutico al alta de los pacientes con diagnóstico secundario de hipoglucemia. Muy probablemente éste hecho se debe a que en los casos en los que la hipoglucemia no es la causa principal de consulta, tendemos a prestarle menos atención al problema de cara a definir el tratamiento al alta. Por el contrario, cuando la hipoglucemia es la causa principal de consulta, hay una evidente mayor tendencia a ajustar el tratamiento de cara a prevenir la recurrencia del problema a corto plazo. En nuestro estudio se demuestra que no ajustar el tratamiento antidiabético al alta en pacientes con diagnóstico secundario de diabetes se asocia, de forma estadísticamente significativa, a una mayor incidencia de evento adverso a 30 días. Debe prestarse, por tanto, especial atención al adecuado ajuste terapéutico al alta cuando la hipoglucemia en el paciente diabético es tan solo un hecho acompañante de otras patologías por las que el paciente consulta en Urgencias.

El presente estudio tiene limitaciones inherentes al diseño del estudio. La selección de pacientes a través de diagnósticos de la historia clínica de urgencias, no ha permitido incluir a aquellos pacientes diabéticos que hayan sufrido un episodio de hipoglucemia asintomática y que no haya sido registrado durante su estancia. El limitado tamaño muestral ha obligado a definir una variable de resultado global compuesta no permitiendo medir el efecto de los diferentes ajustes de tratamiento ni un análisis estratificado en función del tratamiento antidiabético previo ni de los diferentes motivos de consulta a urgencias. Pese a las limitaciones, el presente estudio permite concluir que no ajustar el tratamiento antidiabético al alta del SUH, principalmente en aquellos donde la hipoglucemia se consideró un diagnóstico

secundario, podría ser un factor independiente de sufrir un resultado adverso en los primeros 30 días.

8. CONCLUSIONES

1.- En pacientes ingresados en una UCE el mal control de la glucemia, con glucemias basales superiores a 140mg/dl y glucemias aleatorias superiores a 180mg/dl, fue un factor de riesgo independiente para el aumento de la mortalidad intrahospitalaria en pacientes diabéticos y no diabéticos.

2.- No se obtuvo evidencia de que el control de la glucemia en pacientes ingresados en la UCE influyese sobre la estancia media de los pacientes en dicha unidad.

3- La frecuencia de diabetes en pacientes ingresados en la UCE fue del 25,1%, similar a la descrita en pacientes ingresados en planta de hospitalización convencional. La frecuencia de hiperglucemia en pacientes de UCE no diabéticos fue de un 7,1%. Por tanto las alteraciones del metabolismo hidrocarbonado, en pacientes de UCE, estuvieron presentes en un 32,2% constituyendo casi un tercio de los pacientes ingresados en dicha unidad.

4.- Los pacientes diabéticos ingresados en la UCE tuvieron una mayor edad media, comorbilidad y tuvieron más ingresos por causas cardiológicas que los pacientes no diabéticos ingresados en esa misma unidad. El manejo, por tanto, de dichos pacientes diabéticos ha de ser especialmente cuidadoso considerando su situación basal más frágil y con mayor riesgo de mal pronóstico que los pacientes no diabéticos.

5.- En pacientes diabéticos y no diabéticos con nueva hiperglucemia ingresados en la UCE el adecuado tratamiento antidiabético al alta se asoció, de forma independiente, con una reducción de la probabilidad de consulta a urgencias por cualquier causa a los tres meses y una reducción de la aparición de un evento adverso a tres meses considerando éste como la combinación de mortalidad y consulta.

6.- No se evidenció que la no adecuación del tratamiento antidiabético al alta, en pacientes diabéticos y no diabéticos con nueva hiperglucemia ingresados en la UCE, se asociase a un aumento de forma independiente de la mortalidad a tres meses tras el ajuste por edad, comorbilidad y causa de ingreso en la UCE

7.- Los pacientes diabéticos atendidos por una hipoglucemia en el servicio de urgencias presentaron una edad media elevada, importante comorbilidad, fueron mayoritariamente diabéticos tipo 2 y los tratamientos antidiabéticos más frecuentes previos al episodio fueron la insulina y los ADNI pertenecientes al grupo de secretagogos y metformina.

8.- No ajustar el tratamiento antidiabético al alta desde urgencias en pacientes diabéticos atendidos por un episodio de hipoglucemia, principalmente en aquellos donde la hipoglucemia se consideró un diagnóstico secundario, podría ser un factor independiente de sufrir un resultado adverso en los primeros 30 días.

9.- En pacientes dados de alta desde los servicios de urgencias o unidades vinculadas, diabéticos o no, que presentan alteraciones previas o intercurrentes del metabolismo hidrocarbonado, ya sea hiperglucemia o hipoglucemia, el adecuado tratamiento antidiabético al alta, ya sea su inicio o modificación del previo, puede determinar una mejoría pronóstica tras el alta de dichos pacientes.

9. LISTA DE ABREVIATURAS

AACE: Asociación Americana de Endocrinólogos Clínicos (*American Association of Clinical Endocrinologists*)

ADA: Asociación Americana de Diabetes (*American Diabetes Association*)

ADNI: Antidiabético no insulínico

ADO: Antidiabético oral

AEMPS: Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios

AI: Amplitud intercuartil

AP: Atención primaria

CAD: Cetoacidosis diabética

CDC: Centro para el control de enfermedades americano (*Centre for Disease Control*)

CMH: Complejo mayor de histocompatibilidad.

DCCT: Estudio sobre el control y las complicaciones de la diabetes (*Diabetes Control and Complications Trial*)

DE: Desviación estandar

dl: Decilitro

DM: Diabetes Mellitus

DPP4i: Inhibidor de la dipeptil peptidasa 4

EASD: Asociación Europea para el Estudio de la Diabetes (*European Association for the Study of Diabetes*)

EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica

GAD: Descarboxilasa del ácido glutámico

GBA: Glucemia basal alterada

GH: Hormona del crecimiento

GIP: Polipéptido inhibitor gástrico

GLP1a: Agonista del receptor de la proteína similar al glucagón 1.

GLUT2: Transportador de glucosa 2.

GRT: Geriatría

Hb: Hemoglobina

HbA1C: Hemoglobina glicosilada

HDL-c: Colesterol HDL (lipoproteína de alta densidad)

HG: Hiperglucemia

HLA: Antígeno de leucocitos humanos

HTA: Hipertensión arterial

IA2: Proteína 2 asociada al insulinoma

IC: Intervalo de confianza

ICAs: Anticuerpos antiisletos pancreáticos

ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva

IgM: Inmunoglobulina M

IL-6: Interleukina 6

IMC: Índice de Masa Corporal

IOG: Intolerancia oral a la glucosa

IR: Insuficiencia renal

ITU: Infección del tracto urinario

LADA: Diabetes autoinmune tardía del adulto

LDL-c: Colesterol LDL (Lipoproteína de baja densidad)

mg: Miligramo

MIN: Medicina Interna

mmHg: Milímetros de mercurio

NHANES: Estudio nacional americano sobre nutrición y salud (*National Health and Nutrition Survey*)

NGSP: Programa nacional de la estandarización de la glicohemoglobina (*National Glycohemoglobin Standardization Program*)

OR: Odds Ratio

ORL: Otorrinolaringología

PAI-1: Inhibidore de la activación del plasminógeno 1

PCR: Proteína C Reactiva

PIB: Producto Interior Bruto

PPAR-gamma: Receptor del peroxisoma proliferador activado gamma

RBP4: Proteína 4 de unión al retinol

RIC: Rango intercuartílico

SED: Sociedad española de Siabetes

SEEN: Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición

SEMES: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias.

SGLT2i: Inhibidor del cotransportador Sodio-Glucosa 2

SHO: Síndrome hiperosmolar

SOG: Sobrecarga oral de glucosa

SU: Sulfonilurea

SUH: Servicio de Urgencias Hospitalario

TNF-alfa: Factor de necrosis tumoral alfa.

UCE: Unidad de Corta Estancia

UCI: Unidad de cuidados intensivos

ZnT: Transportador de Zinc

10. BIBLIOGRAFÍA

¹ American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes. Diabetes Care 2015;38(Suppl. 1):S8-S16

² Atkinson MA, Maclaren NK. The pathogenesis of insulin dependent diabetes mellitus. N Engl J Med 1994;331:1428-36

³ McCulloch DK, Palmer JP. The appropriate use of B-cell function testing in the preclinical period of type 1 diabetes. Diabet Med 1991;8:800-4

⁴ Wellcome Trust Case Case Control Consortium. Genome-wide association study of 14000 cases of seven common diseases and 3000 shared control. Nature 2007;447:661-78.

⁵ Concannon P, Rich SS, Nepom GT. Genetics of type 1A diabetes. N Engl J Med 2009; 360:1646-54

⁶ Smyth DJ, Cooper JD, Bailey R, Field S, Burren O, Smink LJ, et al. A genome-wide association study of nonsynonymous SNPs identifies a type 1 diabetes locus in the interferon-induced helicase (IFIH1) region. Nat Genet 2006;38:617-19

⁷ Lowe CE, Cooper JD, Brusko T, Walker NM; Smyth DJ, Bailey R, et al. Large-scale genetic fine mapping and genotype-phenotype associations implicate polymorphism in the IL2RA region in type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007;39:1074-82

⁸ Hakonarson H, Grant SF, Bradfield JP, Marchand L, Kim CE, Lessner JT, et al. A genome-wide association study identifies KIAA0350 as type 1 diabetes gene. *Nature* 2007;448:591-94.

⁹ Concannon P, Onegut-Gumuscu S, Todd JA, Smyth DJ, Pociot F, Bergholdt R, et al. A human type 1 diabetes susceptibility locus maps to chromosome 21q22.3 *Diabetes* 2008;57:2858-61

¹⁰ Cooper JD, Smyth DJ, Smiles AM, Plagnol V, Walker NM, Allen JE, et al. Meta-analysis of genome-wide association study data identifies additional type 1 diabetes risk loci. *Nat Genet* 2008;40:1399-401

¹¹ Smyth DJ, Plagnol V, Walker NM, Cooper JD, Downes K, Yang JH, et al. Shared and distinct genetic variants in type 1 diabetes and celiac disease. *N Engl J Med* 2008;359:2767-77

¹² Todd JA, Walker NM, Cooper JD, Smyth DJ, Downes K, Plagnol V, et al. Robust associations of four new chromosome regions from genome-wide analyses of type 1 diabetes. *Nat Genet* 2007;39:857-64

¹³ Redondo MJ, Reuers M, Yu L, Garg S, Pilcher CC, Elliot RB, et al. Genetic determination of islet cell autoimmunity in monozygotic twins, dizygotic twin and non twin siblings of patients with type 1 diabetes: prospective twin study. *BMJ* 1999;318:698-702

¹⁴ Kaprio J, Tuomilehto J, Koskenvuo M, Romanov K, Reunanen A, Eriksson J, et al. Concordance for type 1 (insulin-dependent) and type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus in a population-based cohort of twins in Finland. *Diabetologia* 1992;35:1060-67

¹⁵ Davies JL, Kawaguchi Y, Bennett ST, Copeman JB, Cordell HJ, Pritchard LE, et al. A genome-wide search for human type 1 diabetes susceptibility genes. *Nature* 1994;371:130-36

¹⁶ Tisch R, McDevitt H. Insulin-dependent diabetes mellitus. *Cell* 1996;85:291-97

¹⁷ Khalil I, d'Auriol L, Gobet M, Morin L, Lepage V, Deschamps I, et al. A combination of HLA-DQ beta Asp57-negative and HLA DQ alpha Arg52 confers susceptibility to insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1990; 85:1315-19

¹⁸ Rowe RE, Leech NJ, Nepom GT, McCulloch DK. High genetic risk for IDDM in the Pacific Northwest. First report from the Washington State Diabetes Prediction Study. *Diabetes* 1994;43:87-94

¹⁹ Bell GI, Horita S, Karam JH. A polymorphic locus near the human insuline gene is associated with insulin-dependent diabetes mellitus. *Diabetes* 1984;33:176-83

²⁰ Barratt BJ, , Payne F, Lowe CE Hermann R, Healy BC, Harold D, et al. Remapping the insuline gene/IDDM2 locus in type 1 diabetes. *Diabetes* 2004;53:1884-89

²¹ Bottini N, Musumeci L, Alonso A, Rahmouni S, Nika K, Rostamkhani M, et al. A functional variant of lymphoid tyrosine phosphatase is associated with type I diabetes. *Nat Genet* 2004;36:337-8

²² Smyth D, Cooper JD, Collins JE, Heward JM, Franklyn JA, Howson JM, et al. Replication of an association between the lymphoid tyrosine phosphatase locus (LYPP/PTPN22) with type 1 diabetes, and evidence for its role as a general autoimmunity locus. *Diabetes* 2004;53:3020-23

²³ Kavvoura FL, Loannidis JP. CTLA-4 gene polymorphisms and susceptibility to type 1 diabetes mellitus: a HuFE Review and meta-analysis. *Am J Epidemiol* 2005;162:3-16

²⁴ Begovich AB, Carlton VE, Honigberg LA, Schrodi SJ, Chokkalingam AP, Alexander HC, et al. A missense single-nucleotide polymorphism in a gene encoding a protein tyrosine phosphatase (PTPN22) is associated with rheumatoid arthritis. *Am J Hum Genet* 2004;75:330-7

²⁵ Kyogoku C, Langefeld CD, Ortman WA, Lee A, Selby S, Carlton VE et al. Genetic association of the R6620W polymorphism of protein tyrosine phosphatase PTPN22 with human SLE. *Am J Hum Genet* 2004;75:504-7

²⁶ Rothe H, Jenkins NA, Copeland NG Kolb H. Active stage of autoimmune diabetes is associated with the expression of a novel cytokine, IGIF, which is located near Idd2. *J Clin Invest* 1997;99:469-74

²⁷ Almawi WY, Tamim H, Azar ST. Clinical review 103: T helper type 1 and cytokines mediate the onset and progression of type I (insulin-dependent) diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84:1497-502

²⁸ Niskanen LK, Tuomi T, Karjalainen J, Groop LC, Uusitupa. GAD antibodies in NIDDM. Ten-year-follow-up from the diagnosis. *Diabetes Care* 1995;18:1557-65

²⁹ Tuomi T, Groop LC, Zimmet PZ, Rowley MJ, Knowles W, Mackay IR. Antibodies to glutamic acid decarboxylase reveal latent autoimmune diabetes mellitus in adults with a non-insulin-dependent onset of disease. *Diabetes* 1993;42:359-62

³⁰ Wenzlau JM, Juhl K, Yu L, Moua O, Sarkar SA, Gottlieb P, et al. The cation efflux transporter ZnT8 (Slc30A8) is a major autoantigen in human type 1 diabetes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:17040-5

³¹ Falomi A, Gambelunghe G, Forini F, Kassi G, Cosentino A, Candeloro P, et al. Autoantibody recognition of COOH-terminal epitopes of GAD65 marks the risk for insulin requirement in adult-onset diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:309-16

³² Borg H, Gottsäter A, Landin-Olsson M, Fernlund P, Sundkvist G. High levels of antigen-specific islet antibodies predict future beta-cell failure in patients with onset of diabetes in adult age. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3032-8

³³ Boitard C. The differentiation of the immune system towards anti-islet autoimmunity. Clinical prospects. *Diabetologia* 1992;35:1101-12

³⁴ Nakayama M, Abiru N, Moriyama H, Babaya N, Liu E, Miao D, et al. Prime role for an insulin epitope in the development of type 1 diabetes in NOD mice. *Nature* 2005;435:220-3

³⁵ Krishnamurthy B, Dudek NL, McKenzie MD, Puecell AW, Brooks AG, Gellert S, et al. Responses against islet antigens in NOD mice are prevented by tolerance to proinsulin but not IGRP. *J Clin Invest* 2006;116:3258-65

³⁶ Achenbach P, Koczwara K, Knopff A, Naserke H, Ziegler AG, Bonifacio E. Mature high-affinity immune responses to (pro)insulin anticipate the autoimmune cascade that leads to type 1 diabetes. *J Clin Invest* 2004;114:589-97

³⁷ Wong FS, Karttunen J, Dumont C, Wen L, Visintin I, Pilip IM, et al. Identification of an MHC class I-restricted autoantigen in type 1 diabetes by screening an organ-specific cDNA library. *Nat Med* 1999;5:1026-31

³⁸ Alleva DG, Crowe PD, Jin JL, Kwok WW, Ling N, Gottschalk M, et al. A disease-associated cellular immune response in type 1 diabetics to an immunodominant epitope of insulin. *J Clin Invest* 2001;107:173-80

³⁹ Baekkeskov S, Aanstoot HJ, Christgau S, Reetz A, Cascalho M, Folli F, et al. Identification of the 64K autoantigen in insulin-dependent diabetes as the GABA-synthesizing enzyme glutamic acid decarboxylase. *Nature* 1990;347:151-56

⁴⁰ Pietropaolo M, Hutton JC, Eisenbarth GS. Protein tyrosine phosphatase-like proteins: link with IDDM. *Diabetes Care* 1997;20:208-14

⁴¹ Hawa M, Rowe R, Lans MS, Notkins AL, Pozzilli P, Christie MR, et al. Value of antibodies to islet protein tyrosine phosphatase-like molecule in predicting type 1 diabetes. *Diabetes* 1997;46:1270-75

⁴² Mziaut H, Trajkovski M, Kersting S, Ehninger A, Altkrüger A, Lemaitre RP, et al. Synergy of glucose and growth hormone signalling in islet cells through ICA512 and STAT5. *Nat Cell Biol* 2006;8:435-45

⁴³ Verge CF, Gianani R, Kawasaki E, Yu L, Pietropaolo M, Jackson RA, et al. Prediction of type 1 diabetes in first-degree relatives using a combination of insulin, GAD, and ICA512bdc/IA-2 autoantibodies. *Diabetes* 1996;45:926-33

⁴⁴ Ellis TM, Schatz DA, Ottendorfer EW, Lan MS, Wasserfall C, Salisbury PJ, et al. The relationship between humoral and cellular immunity to IA-2 in IDDM. *Diabetes* 1998;47:566-69

⁴⁵ Wenzlau JM, Walter M, Gardner TJ, Frich LM, Eisenbarth GS, Ziegler AG, et al. Kinetics of the post-onset decline in zinc transporter 8 autoantibodies in type 1 diabetic human subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 2010;95:4712-9

⁴⁶ Pietropaolo M, Towns R, Eisenbarth GS. Humoral autoimmunity in type 1 diabetes: prediction, significance, and detection of distinct disease subtypes. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2012;2

⁴⁷ Yoon JW, Austin M, Onodera T, Notkins AL. Isolation of a virus from the pancreas of a child with diabetic ketoacidosis. *N Engl J Med* 1979;300:1173-79

⁴⁸ Szopa TM, Titchener PA, Portwood ND, Taylor KW. Diabetes mellitus due to viruses – Some recent developments. *Diabetologia* 1993;36:687-95

⁴⁹ Foulis AK, McGill M, Farquharson MA, Hilton DA. A search for evidence of viral infection in pancreas of newly diagnosed patients with IDDM. *Diabetologia* 1997;40:53-61

⁵⁰ King ML, Shaikh A, Bidwell D, Voller A, Banatvala JE. Coxsackie-B-virus specific IgM responses in children with insulin-dependent (juvenile-onset; type 1) diabetes mellitus. *Lancet* 1983;1:1397-9

⁵¹ Hyöty H, Hiltunen M, Knip M, Laakkonen M, Vähäsalo P, Karjalainen J, et al. A prospective study of the role of coxsackie B and other enterovirus in the pathogenesis of IDDM. Childhood Diabetes in Finland (DiMe) Study Group. *Diabetes* 1995;44:652-57

⁵² Hummel M, Füchtenbusch M, Schenker M, Ziegler AG. No major association of breast-feeding, vaccinations, and childhood viral diseases with early islet autoimmunity in the German BABYDIAB Study. *Diabetes Care* 2000;23:969-74

⁵³ Cainelli F, Manzaroli D, Renzini C, Casali F, Concia E, Vento S. Coxsackie B virus-induced autoimmunity to GAD does not lead to type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2000;23:1021-2

⁵⁴ Hviid A, Stellfeld M, Wholfahrt J, Melbye M. Childhood vaccination and type 1 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:1398-404

⁵⁵ Yoon JW. The role of viruses and enviromental factors in the induction of diabetes. Curr Top Microbiol Immunol 1990;164:95-123

⁵⁶ Virtanen SM, Saukkonen T, Savilahti E, Ylonen K, Räsänen L, Aro A, et al. Diet, cow`s milk protein and antibodies and the risk of IDDM in Finland children. Childhood Diabetes in Finland Study Group. Diabetologia 1994; 37:381-87

⁵⁷ Norris JM, Barriga K, Klingsmith G, Hoffman M Eisenbarth GS, Erlich HA, et al. Timing of initial cereal exposure in infancy and risk of islet autoimmunity. JAMA 2003;290:1713-20

⁵⁸ Ziegler AG, Schmid S, Huber D, Hummel M, Bonifacio E. Early infant feeding and risk of developing type 1 diabetes associated autoantibodies. JAMA 2003; 290:1721-8

⁵⁹ Parslow RC, McKinney PA, Law GR, Staines A, Williams R, Bodansky HJ. Incidence of chilhood diabetes mellitus in Yorksire, northen England, is associated with nitrate in drinking wáter: an ecological analysis. Diabetologia;1997:40:550-56

⁶⁰ Norris JM, Yin X, Lamb MM, Barriga K, Seifert J, Hoffman M, et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acid intake and islet autoimmunity in children at increased risk for type 1 diabetes, JAMA 2007; 298:1420-28

⁶¹ Dahlquist GC, Patterson C, Soltesz G. Perinatal risk factors of childhood type 1 diabetes in Europe. The EURODIAB Substudy 2 Group. *Diabetes Care* 1999;22:1698-1702

⁶² Stene LC, Magnus P, Lie RT, Søvik O, Joner G: Norwegian childhood Diabetes Study Group. Birth weight and childhood onset type 1 diabetes: population based cohort study *BMJ* 2001;322:889-92

⁶³ Amos AF, McCarthy DJ, Zimmet P. The rising global burden of diabetes and its complications: estimates and projections to the year 2010. *Diabet Med* 1997;14:1-85.

⁶⁴ National Center for Health Statistics, Graves E. Detailed diagnosis and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1987. Vital and Health Statistics. Series 13, No 100. DHHS Publication Number PHS 89-1761. Washington DC, US Government Printing Office, 1989.

⁶⁵ Beck-Nielsen H, Groop LC. Metabolic and genetic characterization of prediabetic states. Sequence of events leading to non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J. Clin Invest* 1994;94:1714-21

⁶⁶ Kahn CR. Banting lectur: Insulin action, diabetogenes, and the cause of type II diabetes. *Diabetes* 1994;43:1066-85

⁶⁷ Robertson RP. Antagonist diabetes and insulin resistance-philosophy, science, and the multiplier hypothesis. *J Lab Clin Med* 1995;125:560-4

⁶⁸ Tabák AG, Jokela M, Akbaraly TN, Brunner EJ, Kivimäki M, Witte DR. Trajectories of glycaemia, insulin sensitivity, and insulin secretion before diagnosis of type 2 diabetes: an analysis from the Whitehall II study. *Lancet* 2009;373:2215-21

⁶⁹ Ohtsubo K, Takamatsu S, Minowa MT, Yoshida A, Takeuchi M, Marth JD. Dietary and genetic control of glucose transporter 2 glycosylation promotes insulin secretion in suppressing diabetes. *Cell* 2005;123:1307-21

⁷⁰ Thorens B. A toggle for type 2 diabetes?. *N Engl J Med* 2006;354:1636-38

⁷¹ Kahn SE, Halban PA. Release of incompletely processed proinsulin is the cause of the disproportionate proinsulinemia of NIDDM. *Diabetes* 1997;46:1725-32

⁷² Roder ME, Dinesen B, Hartling SG, Houssa P, Vestegaard H, Sodoyez-Goffaux E, et al. Intact proinsulin and beta-cell function in lean and obese subjects with and without type 2 diabetes. *Diabetes Care* 1999;22:609-14

⁷³ Rothman DL, Magnusson I, Cline G, Gerard D, Kahn CR, Shulman RG, et al. Decreased muscle glucose transport/phosphorylation is an early defect in the pathogenesis of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1995;92:983-7

⁷⁴ Petersen KF, Dufour S, Befroy D Garcia R, Shulman GI. Impaired mitochondrial activity in the insulin-resistant offspring of patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004;350:664-71

⁷⁵ Grant SF, Thorleifsson G, Reynisdottir I, Benediktsson R, Manolescu A, Sainz J, et al. Variant of transcription factor 7-like 2 (TCF7L2) gene confers risk of type 2 diabetes. *Nat Gen* 2006;38:320-23.

⁷⁶ Sladek R, Rocheleau G, Rung J, Dina C, Shen L, Serre D, et al. A genome-wide association study identifies novel risk loci for type 2 diabetes. *Nature* 2007;445:881-85.

⁷⁷ González Sánchez JL, Martínez Larrad MT, Zabena C, Pérez-Barba M, Serrano Rios M. Association of variants of the TCF7L2 gene with increased risk of type 2 diabetes and proinsulin/insulin ratio in the Spanish population. *Diabetologia*, 51, 1993-1997 (2008).

⁷⁸ Engelgau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving diabetes burden in the United States. *Ann Intern Med* 2004;140:945-50

⁷⁹ Sullivan PW, Morrato EH, Ghushchyan V, Wyatt HR, Hill JO. Obesity, inactivity, and the prevalence of diabetes and diabetes-related cardiovascular comorbidities in the U.S., 2000-2002. *Diabetes Care* 2005;28:1599-603

⁸⁰ Shoelson SE, Lee J, Goldfine AB. Inflammation and insulin resistance. *J. Clin Invest* 2006;116:1793-801

⁸¹ Vandanmagsar B, Youm YH, Ravussin A, Galgani JE, Stadler K, Mynatt RL, et al. The NLRP3 inflammasome instigates obesity-induced inflammation and insulin-resistance. *Nat Med* 2011;17:179-88

⁸² Pradhan AD, Manson JE, Rifai N, Buring JE, Ridker PM, et al. C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA* 2001;286:327-34

⁸³ de Rekeneire N, Peila R, Ding J, Colbert LH, Visser M, Shorr RI, et al. Diabetes, hyperglycemia, and inflammation in older individuals: the health, aging and body composition study. *Diabetes Care* 2006;29:1902-8

⁸⁴ Duncan BB, Schmidt MI, Pankow JS, Ballantine CM, Couper D, Vigo A, et al. Low-grade systemic inflammation and the development of type 2 diabetes: the atherosclerosis risk in communities study. *Diabetes* 2003;52:1799-1805

⁸⁵ Vorazova B, Weyer C, Lindsay RS, Pratley RE, Bogardus C, Tataranni PA. High White blood cell count is associated with a worsening of insulin sensitivity and predicts the development of type 2 diabetes. *Diabetes* 2002;51:455-61

⁸⁶ Haffner S, Temprosa M, Crandall J, Fowler S, Goldberg R, Horton E, et al. Intensive lifestyle intervention or metformin on inflammation and coagulation in participants with impaired glucose tolerance. *Diabetes* 2005;54:1566-72

⁸⁷ Morioka T, Asilmaz E, Hu J, Dishinger JF, Kurpad AJ, Elias CF. Disruption of leptin receptor expression in the páncreas directly affects beta cell growth and function in mice. *J. Clin Invest* 2007;117:2860-8

⁸⁸ Niswender KD, Magnuson MA. Obesity and the beta cell: lessons from leptin. *J. Clin Invest* 2007;117:2753-6

⁸⁹ Kadowaki T, Yamauchi T, Kubota N, Hara K, Ueki K, Tobe K et al. Adiponectin and adiponectin receptors in insulin resistance, diabetes, and the metabolic síndrome. *J Clin Invest* 2006;116:1784-92

⁹⁰ Arita Y, Kihara S, Ouchi N, Takahashi M, Maeda K, Miyagawa J, et al. Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochem Biophys Res Commun* 1999;257:79-83

⁹¹ Weyer C, Funahashi T, Tanaka S, Hotta K, Matsuzawa Y, Pratley RE, et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *J. Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1930-5

⁹² Maeda N, Shimomura I, Kishida K, Nishizawa H, Matsuda M, Nagaretani H, et al. Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nat Med* 2002;8:731-7

⁹³ Maeda N, Takahashi M, Funahashi T, Kihara S, Nishizawa H, Kishida K, et al. PPARgamma ligands increase expression and plasma concentrations of adiponectin, an adipose-derived protein. *Diabetes* 2001;50:2094-99

⁹⁴ Mantzoros CS, Li T, Manson JE, Meigs JB, Hu FB. Circulating adiponectin levels are associated with better glycemic control, more favorable lipid profile, and reduced inflammation in women with type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90:4542-8

⁹⁵ Li S, Shin HJ, Ding EL, van Dam RM. Adiponectin levels and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2009;302:179-88

⁹⁶ Pischon T, Girman CJ, Hotamisligil GS, Rifai N, Hu FB, Rimm EB. Plasma adiponectin levels and risk of myocardial infarction in men. *JAMA* 2004;291:1730-7

⁹⁷ Sattar N, Wannamethee G, Sarwar N, Tchernova J, Cherry L, Wallace AM, et al. Adiponectin and coronary heart disease: a prospective study and meta-analysis. *Circulation* 2006;114:623-9

⁹⁸ Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S, Langenberg C. Association of adiponectin with coronary heart disease and mortality: the Rancho Bernardo study. *Am J Epidemiol* 2007;165:164-74

⁹⁹ Hotamisligil GS, Shargill NS, Spiegelman BM. Adipose expression of tumor necrosis-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*. 1993;259:87-91

¹⁰⁰ Hofmann C, Lorenz K, Braithwaite AA, Colca JR, Palazuk BJ, Hotamisliquil GS, et al. Altered gene expression for tumor necrosis factor-alpha and its receptors durin drug and dietary modulation of insulin resistance. *Endocrinology* 1994;134:264-70

¹⁰¹ Uysal KT, Wiesbrock SM, Marino MW, Hotamisliquil GS. Protection from obesity-induced insulin resistance in mice lacking TNF-alpha function. *Nature* 1997;389:610-3

¹⁰² Chavey C, Lazennec G, Lagarrigue S, Clapé C, Iankova I, Teyssier J, et al. CXC ligand 5 is an adipose-tissue derived factor that links obesity to insulin resistance. *Cell Metab* 2009; 9:339-49

¹⁰³ Graham TE, Yang Q, Blüher M, Hammarstedt A, Ciaraldi TP, Henry RR, et al. Retinol-binding protein 4 and insulin resistance in lean, obese and diabetic subjects. *N Engl J Med* 2006;354:2552-63.

¹⁰⁴ Gavi S, Stuart LM, Kelly P, Melendez MM; Mynarcik DC, Gelato MC, et al. Retinol-binding protein 4 is associated with insulin resistance and body fat distribution in nonobese subjects without type 2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92:1886-90

¹⁰⁵ Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-97

¹⁰⁶ International Expert Committee. International Expert Committee report on the role of the A1C assay in the diagnosis of diabetes. *Diabetes Care* 2009;32:1327-34

¹⁰⁷ American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes. *Diabetes Care* 2014;37(Suppl.1):S81-S90

¹⁰⁸ Dabelea D, Mayer-Davis EJ, Saydah S, Imperatore G, Linder B, Divers J, et al; SEARCH for diabetes in youth study. Prevalence of type 1 and type 2 diabetes among children and adolescents from 2001 to 2009. *JAMA* 2014;311:1778-86

¹⁰⁹ Ziegler AG, Rewers M, Simell O, Simell T, Lempainen J, Steck A, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473-9

¹¹⁰ Sorensen JS, Johannesen J, Pociot F, Kristensen K, Thomsen J, Hertel NT, et al. Residual Beta cell function 3-6 years after onset of type 1 diabetes reduces risk of severe hypoglycemia in children and adolescents. *Diabetes Care* 2013;36:3454-9

¹¹¹ 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@be.es Study. *Diabetologia* 2012;55:88-93

¹¹² Knowler WC, Barret-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, et al. Diabetes Prevention Programme Research Group. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med* 2002;346:393-403

¹¹³ Tuomilehto J, Lindström J, Erikson JG, Valle TT, Hämäläinen H, Ilanne-Parikka P, et al. Finnish Diabetes Prevention Study Group. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. *N Engl J Med* 2001;344:1343-1350.

¹¹⁴ Chiasson JL, Josse RG, Gomis R, Hanefeld M, Karasik A, Laakso M; STOP-NIDDM Trial Research Group. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: the STPO-NIDDM randomised trial. *Lancet* 2002;359:2072-7

¹¹⁵ Genuth S, Alberti KG, Bennet P, Buse J, Defronzo R, Kahn R, et al. Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Follow-up report on the diagnosis of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 2003;26:3160-7

¹¹⁶ Glucose tolerance and mortality comparison of WHO and ADA diagnostic criteria. The DECODE study Group. European Diabetes epidemiology group. Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe. *Lancet* 1999;354:617-21

¹¹⁷ Henry P, Thomas F, Benetos A, Guize L. Impaired fasting glucose, blood pressure and cardiovascular disease mortality. *Hypertension* 2002;40:458-63

¹¹⁸ Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Maycock CA, Bair TL, et al. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:351-8

¹¹⁹ Cuervo R, Corbatón A, Serrano Ríos M. Protocolo diagnóstico de la hiperglucemia. *Medicine* 2004;9:1009.

¹²⁰ Prevalence of diabetes and impaired fasting glucose in adults. United States 1999-2000. Centre for disease Control and Prevention (CDC). *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2003;52:833-7

¹²¹ Cowie CC, Rust KF, Ford ES, Eberhardt MS, Byrd-Holt DD, Li C, et al. Full accounting of diabetes and pre-diabetes in the U.S: population in 1988-1994 and 2005-2006. *Diabetes Care* 2009;32:287-94

¹²² Zhang X, Decker FH, Luo H, Deiss LS, Pearson WS, Saaddine JB, et al. Trends in the prevalence and comorbidities of diabetes mellitus in nursing home residents in the United States:1995-2004. *J Am Geriatr Soc* 2010;58:724-30

¹²³ Goday A, Serrano Ríos M. Epidemiología de la diabetes mellitus en España. Revisión crítica y nuevas perspectivas. *Med Clin* 1994;102:306-15

¹²⁴ The Diabetes Control and Complications Trial Research group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl. J Med* 1993;329:977-86

¹²⁵ Ziegler R, Heidtmann B, Hilgard D, Hofer S, Rosenbauer J, Holl R, et al. Frequency of SMBG correlates with HbA1C and acute complications in children and adolescents with type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2011;12:11-7.

¹²⁶ American Diabetes Association. Glycemic Targets. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl1):S33.-40

¹²⁷ UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet* 1998;352:854-65

¹²⁸ Gómez Huelgas R, Martínez-Castelao A, Artola S, Górriz JL, Menéndez E. Grupo de trabajo para el Documento de Consenso sobre el tratamiento de la diabetes tipo 2 en el paciente con enfermedad renal crónica. Consensus document on treatment of type 2 diabetes in patients with chronic kidney Disease.. *Nefrologia* 2014;34:34-45.

¹²⁹ Wei N, Zheng H, Nathan DM. Empirically establishing blood glucose targets to achieve HbA1C goals. *Diabetes Care* 2014;37:1048-51

¹³⁰ Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31:1473-8

¹³¹ DeWitt DE, Hirsch IB. Outpatient insuline therapy in type 1 and type 2 diabetes mellitus: scientific review. *JAMA* 2003;289:2254-64

¹³² Yeh HC, Brown TT, Marunthur N, Ranasinghe P, Berger Z, Shu YD, et al. Comparative effectiveness and safety of methods of insulin delivery and glucose monitoring for diabetes mellitus: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2012;157:336-47

¹³³ Stratton IM, Alder AI, Neil HA, Matthews DR, Manley SE, Cull CA, et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS35): prospective observational study. *BMJ* 2000;321:405-12

¹³⁴ UK prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS33). *Lancet* 1998;352:837-53

¹³⁵ Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-years follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;359:1577-89

¹³⁶ Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigget JT, Buse JB, et al. Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-59.

¹³⁷ Innzuchi SE, Bergenstal RM, Buse JB, Diamant M, Ferrannini E, Nauck M, et al. Management of Hyperglycemia in type 2 diabetes, 2012: A patient centered approach. Update to a position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2015;38:140-9

¹³⁸ Kahn SE, Haffner SM, Heise MA, Herman WH, Holman RR, Jones NP, et al; ADOPT Study Group. Glycemic durability of rosiglitazone, metformin or glyburide monotherapy. *N Engl J Med* 2006;355:2427-43.

¹³⁹ Dormandy JA, Charbonnel B, Eckland DJ, Erdmann E, Massi-Benedetti M, Moules IK, et al. PROactive investigators. Secondary prevention of macrovascular events in patients with type 2 diabetes in the PROactive Study (PROspective pioglitAZone Clinical Trial in macroVascular Events): a randomised controlled trial. *Lancet* 2005;366:1279-89

¹⁴⁰ Lewis JD, Ferrara A, Peng T, Hedderson M, Bilker WB, Quesenberry CP, et al. Risk of bladder cancer among diabetic patients treated with pioglitazone: interim report of a longitudinal cohort study. *Diabetes Care* 2011;34:916-22

¹⁴¹ Drucker DJ, Nauck MA. The incretin system: glucagon-like peptide-1 receptor agonist and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in type 2 diabetes. *Lancet* 2006;368:1696-705

¹⁴² Deacon CF. Dipeptidyl peptidase-4 inhibitors in the treatment of type 2 diabetes: a comparative review. *Diabetes Obes Metab* 2011;13:7-18

¹⁴³ Scirica BM, Bhatt DL, Braunwald E, Steg PG, Davidson J, Hirshberg B, et al. SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Saxagliptin and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2013;369:1317-26.

¹⁴⁴ Scirica BM, Braunwald E, Raz I, Cavender MA, Morrow DA, Jarolim P, et al; SAVOR-TIMI 53 Steering Committee and Investigators. Heart failure, saxagliptin and diabetes mellitus: observations from the SAVOR-TIMI 53 randomized trial. *Circulation* 2014;130:1579-88

¹⁴⁵ White WB, Cannon CP, Heller SR, Nissen SE, Bergenstal RM, Bakris GL, et al; EXAMINE Investigators. Alogliptin after acute coronary syndrome in patients with type 2 diabetes. *N Engl J med* 2013;369:1327-35.

¹⁴⁶ White WB, Pratley R, Fleck P, Munsaka M, Hisada M, Wilson C, et al. Cardiovascular safety of the dipeptidyl peptidase-4 inhibitor alogliptin in type 2 diabetes mellitus. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:668-73

¹⁴⁷ Vasilakou D, Karagiannis T, Athanasiadou E, Mainou M, Liakos A, Bekiari E, et al. Sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors for type 2 diabetes: a systematic review and metaanalysis. *Ann Intern Med* 2013;159:262-74

¹⁴⁸ Bakris GL, Fonseca VA, Sharma K, Wright EM. Renal sodium-glucose transport: role in diabetes mellitus and potential clinical implications. *Kidney Int* 2009;75:1272-7

¹⁴⁹ Ferrannini E, Solini A. SGLT2 inhibition in diabetes mellitus: rationale and clinical prospects. *Nat rev Endocrinol* 2012;8:495-502

¹⁵⁰ Stenlöf K, Cefalu WT, Kim KA, Alba M, Usiskin K, Tong C, et al. Efficacy and safety of canagliflozin monotherapy in subjects with type 2 diabetes mellitus inadequately controlled with diet and exercise. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:372-82

¹⁵¹ Rosenstock J, Seman LJ, Jelaska A, Hantel S, Pinnetti S, Hach T, et al. Efficacy and safety of empagliflozin, a sodium-glucose cotransporter 2 (SGLT2) inhibitor, as add-on to metformin in type 2 diabetes with mild hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab* 2013;15:1154-60

¹⁵² Chino Y, Samukawa Y, Sakai S, Nakai Y, Yamaguchi J, Nakanishi T, et al. SGLT2 inhibitor lowers serum uric acid through alteration of uric acid transport activity in renal tubule by increased glycosuria. *Biopharm Drug Dispos* 2014;35:391-404

¹⁵³ Jabbour S. Primary care physicians and insulin initiation: multiple barriers, lack of knowledge or both?. *Int J Clin Pract* 2008;62:845-7

¹⁵⁴ Bergenstal RM, Johnson M, Powers MA, Wynne A, Vljajnic A, Hollander P, et al. Adjust to target in type 2 diabetes: comparison of a simple algorithm with carbohydrate counting for adjustment of mealtime insuline glulisine. *Diabetes Care* 2008;31:1305-10

¹⁵⁵ Pérez A, Conthe P, Aguilar M, Bertomeu M, Galdos P, García de Casasola G, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. Documento de consenso. *Med Clin (Barc)* 2009;132:465-75

¹⁵⁶ Ministerio de Sanidad y Políticas Sociales. Estadística de establecimientos sanitarios con régimen de internado. Indicadores hospitalarios. Año 2007. Instituto de Información Sanitaria AC-SNS. MSPS

¹⁵⁷ 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 Endoc. Metab* 2002;87:978-82

¹⁵⁸ American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital, nursing home and skilled nursing facility. *Diabetes Care* 2015;38(Suppl1):S80-S85

¹⁵⁹ Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8

¹⁶⁰ Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycaemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med* 2009;4:E7-E14.

¹⁶¹ Saudek CD, Herman WH, Sacks DB, Bergenstal RM, Edelman D, Davidson MB. A new look at screening and diagnosing diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:2447-53

¹⁶² Hsu CW, Chen HH, Sheu WH, Chu SJ, Shen YS, Wu CP, et al. Initial serum glucose level as a prognostic factor in the first acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med* 2007;49:618-26

¹⁶³ Zelihic E, Poneleit B, Siegmund T, Haller B, Sayk F, Dodt C. Hyperglycemia in emergency patients – prevalence and consequences: results of the GLUCEMERGE analysis. *Eur. J Emerg. Med* 2015;22:181-7

¹⁶⁴ Van Veggel KM, Kruithof MK, Roelandse-Koop E, Eekhoff EM, Nanayakkara PW. Follow-up of patients with hyperglycemia in the emergency department without a history of diabetes mellitus. *Eur. J. Intern Med* 2014;25:909-13

¹⁶⁵ Van der Berghe, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schezt M, et al. Intensive Insulin Therapy in critical ill patients. N Engl. J. Med 2001;345:1359-67

¹⁶⁶ The Nice-SUGAR investigators. Intensive versus conventional glucose control in critical ill patients. N Engl J Med 2009;360:1283-97

¹⁶⁷ Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic Patients. Stroke 2001;32:24-26

¹⁶⁸ Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. J Trauma;2005;58:921-24

¹⁶⁹ Bochicchio GV, Bochicchio KM, Joshi M, Ilahi O, Scalea TM. Acute glucose elevation is highly predictive of infection and outcome in critically injured trauma Ann Surg. 2010;252(4):597-602

¹⁷⁰ E H Baker, C H Janaway, B J Philips, Brennan AL, Baines DL, Wood DM et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax 2006;61:284-9

¹⁷¹ Falciglia, M; Freyberg, R W.; Almenoff, PL, D'Àlessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. Crit Care Med 2009; 37:3001-9

¹⁷² Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier L, Bookin S, Kanhere V, Starr. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operation. *Ann. Thorac Surg.* 1997;63:356-61

¹⁷³ Metchick LN, Petit WA, Inzucchi, SE. Inpatient management of diabetes mellitus. *Am J Med* 2002; 113: 317-23

¹⁷⁴ Kitabchi AE, Umpierrez GE, Murphy MB, Barrett EJ, Kreisberg RA, Malone JJ, et al. Management of hyperglycemic crises in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2001; 24:131-53

¹⁷⁵ Clement S, Braithwaite S, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diab Care* 2004;27:553-591

¹⁷⁶ Van der Berhe G, Schetz M, Vlasselaers D, Hermans G, Wilmer A, Bouillon R, et al. Clinical review: intensive insulin therapy in critically ill patients: NICE-SUGAR or Leuven blood glucose target? *J Clin Endocrinol Metab* 2009;94:3163-70

¹⁷⁷ Malmberg, K, Norhammar A, Wedel, Rydén L H. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-32

¹⁷⁸ Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. Diabetes Care 2009;32:1119-31

¹⁷⁹ Grupo de Trabajo en diabetes de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES-Diabetes). Manejo de las complicaciones agudas de la diabetes en [http://www.semesdiabetes.es/2._Complicaciones_agudas_\(unificado\).pdf](http://www.semesdiabetes.es/2._Complicaciones_agudas_(unificado).pdf). Consultado el 31 de Julio de 2015.

¹⁸⁰ Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al; Endocrine Society. 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

¹⁸¹ Grupo de Trabajo en diabetes de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias (SEMES-Diabetes). Manejo del paciente con diabetes mellitus en urgencias. En http://www.semesdiabetes.es/protocolo_diabetes_2.pdf. Consultado el 31 de Julio de 2015.

¹⁸² Pérez Pérez A, Ricardo Gómez- Huelgas R, Álvarez Guisasola F, García Alegría J, Mediavilla Bravo JJ, Menéndez Torre E . Documento de consenso sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia. Med Clin (Barc) 2012; 138:666e1-666e10

¹⁸³ Banarer S, Cryer PE. Hypoglycemia in type 2 diabetes. Med Clin North Am 2004;88:1107-16

¹⁸⁴ Cuervo R. Manejo en urgencias de las complicaciones agudas de la diabetes. En: Programa Comprometi2. Guía práctica para mejorar el manejo de las personas con diabetes. Taller 1: Urgencias. 2013. Editorial Leixic. ISBN: 978-84-941629-1-6.

¹⁸⁵ Leese GP, Wang J, Broomhall J, Kelly P, Marsden A, Morrison W, et al. Frequency of severe hypoglycemia requiring emergency treatment in type 1 and 2 diabetes. Diabetes Care 2003;26:1176-80

¹⁸⁶ Potter J, Clarke P, Gale EAM, Dave SH, Tattersall RB. Insulin-induced hypoglycemia in an accident and emergency department:the tip of an iceberg?. BMJ 1982;285:1180-82

¹⁸⁷ Liatis S, Mylona M, Kalopita S, Papazafiropoulou A, Karamagkiolis S, Melidonis A, et al. Hypoglycaemia requiring medical assistance in patients with diabetes: A prospective multicentre survey in tertiary hospitals. Diabetes metab 2015;41:126-31

¹⁸⁸ Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency hospitalizations for adverse drug events in older Americans. *N Engl J Med* 2011;365:2002-12

¹⁸⁹ Ha WC, Oh SJ, Kim JH, Lee JM, Chang SA, Sohn TS, et al. Severe hypoglycemia is a serious complication and becoming an economic burden in diabetes. *Diabetes Metab J* 2012;36:280-84

¹⁹⁰ Moisan J, Breton M-C, Villeneuve J, Grégoire JP. Hypoglycemia-related emergency department visits and hypoglycemia-related hospitalizations among new users of antidiabetes treatments. *Can J Diabetes* 2013;37:143-49.

¹⁹¹ Rowe BH, Singh M, Villa-Roel C, Leiter LA, Hramiak I, Edmonds ML, et al. Acute management and outcomes of patients with diabetes mellitus presenting to Canadian emergency departments with hypoglycemia. *Can J Diabetes* 2015;39: 55-64.

¹⁹² Rajedran R, Hodgkinson D, Rayman G. Patients with diabetes requiring emergency department care for hypoglycaemia: characteristics and long-term outcomes determined from multiple data sources. *Postgrad Med J* 2015;91:65-71

¹⁹³ Carey M, Boucai L, Zonszein J. Impact of hypoglycemia in hospitalized patients. *Curr Diab Rep* 2013;13:107-13

¹⁹⁴ Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M, et al. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013;347: f4533 doi:10.1136/bmj.f4533.

¹⁹⁵ Zoungas S, Patel A, Chalmers J, de Galan BE, Li Q, Billot L, et al. Severe hypoglycemia and risks of vascular events and death. *N. Engl. J Med* 2010;363:1410-18.

¹⁹⁶ 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.

¹⁹⁷ Curkensall SM, Natoli JL, Alexander CM, Nathanson BH, Haidar T, Dubois RW. Economic and clinical impact of inpatient Diabetic hypoglycemia. *Endocr Pract* 2009; 15:302-12

¹⁹⁸ Kagansky N, Levy S, Rimon E, Cojocar L, Ozer Z, Knobler H. Hypoglycemia as a predictor of mortality in hospitalized elderly patients. *Arch Intern Med* 2003;163:1825-9.

¹⁹⁹ Mukherjee E, Carroll R, Matfin G. Endocrine and metabolic emergencies: hypoglycaemia. *Ther Adv Endocrinol Metab* 2001;2:81-93.

²⁰⁰ Base de datos de la OCDE sobre la salud 2011. Disponible en <http://www.oecd.org/els/health-systems/Briefing-Note-SPAIN-2014.pdf> Consultado el 2 de Agosto de 2015.

²⁰¹ Andreu-Ballester JC, Almela-Quilia A, Ballester F, Colomer-Rubio E, Marín-Tena E, Peiró A, et al. A social and health characteristics of elderly patients with chronic and/or terminal diseases (PALET profile) attended in a short-stay medical unit. Revista española de geriatría y gerontología 2006; 41:327-33.

²⁰² Sánchez M, Salgado E, Miró O. Mecanismos organizativos de adaptación y supervivencia de los servicios de urgencias. Emergencias 2008;20:48-53.

²⁰³ Epelde F, Iglesias-Lepine ML, Anarte L. . En plena crisis económica: coste y efectividad de las unidades de estancia corta hospitalarias An Sist Sanit Navar 2012; 35:469-75.

²⁰⁴ Benayas Pagan M, Aznar Lara JM, Montoya Garcia, M, Martínez García L, Martínez Domínguez A, López Palenzuela M. Evolución de la frecuentación en el servicio de urgencias del Hospital de Torrecárdenas SAS Almería. Años 1990-94. Emergencias 1998;10:290-5.

²⁰⁵ Lynn SG, Kellermann AL. Critical decision making: managing the emergency department in an overcrowded hospital. Ann Emerg Med 1991;20:287-92.

²⁰⁶ Krochmal P, Riley TA. Increased health care costs associated with ED overcrowding.

Am J Emerg Med. 1994;12:265-6

²⁰⁷ Alonso G, Escudero JM. The emergency department short stay unit and the hospital

at home as alternatives to standard inpatients hospitalisation. An Sist Sanit Navar.

201;33(Suppl 1):97-106

²⁰⁸ Torres Salinas M, Capdevilla Morel JA, Armario García P, Montull Morer; Grupo de

Trabajo de los Servicios de Medicina Interna de los Hospitales de Cataluña. Alternativas

a la hospitalización convencional en medicina interna. Med Clin (Barc) 2005;124:620-6.

²⁰⁹ Llopis Roca F, Juan Pastor A, Ferré Losa C, Martín Sánchez FJ, Llorens Soriano P,

Sempere Montes G, et al. Proyecto REGICE: Registro de las unidades de corta Estancia

en España. Localización, aspectos estructurales y dotación de profesionales (REGICE 1).

Emergencias 2014;26:57-60

²¹⁰ Gómez Vaquero C, Guillamont Salvador J, Salazar Soler A, Juan Pastor A, Novelli

Redón A, Corbella Virós X. Evaluación de la satisfacción de los pacientes ingresados en

una unidad de corta estancia de urgencias. Emergencias 2005;17:12-16.

²¹¹ González-Armengol JA, Fernández Alonso C, Martín Sánchez FJ. Actividad de una

unidad de corta estancia en urgencias de un hospital terciario: cuatro años de

experiencia. Emergencias 2009;21:87-94.

²¹² Llopis Roca F, Ferré Llosa C, Juan Pastor, A, Martín Sánchez FJ, Semprere Montes G, Llorens Soriano P, Navarro Bustos C, et al. Proyecto REGICE: Gestión clínica de las unidades de corta estancia en España (REGICE2). *Emergencias* 2014;26:359-62.

²¹³ SEMES-Diabetes. Protocolo de manejo al alta desde urgencias del paciente diabético. Disponible en [http://www.semesdiabetes.es/20150408_Triptico%20Protocolo%20al%20alta%20\(v5\).pdf](http://www.semesdiabetes.es/20150408_Triptico%20Protocolo%20al%20alta%20(v5).pdf) Consultado el 4 de Agosto de 2015

²¹⁴ Menendez E, Lafita J, Artola S, Millán J, Alonso A, Puig M, et al. Recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la diabetes tipo 2. *Av. Diabetol* 2010;26:331-8

²¹⁵ Conthe Gutierrez P, García Alegría J, Pujol Farriols R, Alfageme Michavilla I, Artola Menéndez S, Barba Martín R, et al. Consenso para la elaboración del informe de alta hospitalaria en especialidades médicas. *Med Clin (Barc)* 2010;134:505-10

²¹⁶ American Diabetes Association. Approaches to glycemic treatment. *Diabetes Care* 2015;38 (Suppl. 1):S41-S48.

²¹⁷ Garber AJ, Abrahamson MJ, Barzilay JI, Blonde L, Bloomgarden ZT, Bush MA, et al. American Association of Clinical Endocrinologists' comprehensive diabetes management algorithm 2013 Consensus Statement. *Endocrine Practice* 2013;19:536-

57

²¹⁸ Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insuline treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314:1512-5

²¹⁹ Glynn N, Owens L, Bennett K, Healy ML, Silke B. Glucose as a risk predictor in acute medical emergency admissions. *Diabetes Res Clin Pract* 2014;103:119-26.

²²⁰ Schuetz P, Jones AE, Howell MD, Trzeciack S, Ngo L, Younger JG. Diabetes is not associated with increased mortality in emergency department patients with sepsis. *Ann. Emerg Med* 2001;58:438-44

²²¹ Rueda AM, Ormond M, Gore M, Matloobi M, Giordano TP, Musher DM. Hyperglycemia in diabetics and non-diabetics: Effect on the risk for and severity of pnemococcal pneumonia. *J. Infect* 2010;60:99-105

²²² Schuetz P, Kennedy M, Lucas JM, Howell MD, Aird WC, Yealy DM, et al. Initial management of septic patients with hyperglycemia in the noncritical care inpatient setting. *Am J Med* 2012; 125:670-78

²²³ Shorr RI, Ray WA, Dugherty JR, Griffin MR. Incidence and risk factors for seruious hypoglucemia in older persons using insulino r sulphonylureas. *Arch Intern Med* 1997; 157:1681-6.

²²⁴ Grimmes TC, Duggan CA, Delaney TP, Graham JM, Conlon KC, Deasy E, et al. Medication details documente don hospital discharge: cross-sectional observational study of factors associated with medication non-reconciliation. Br J Clin Pharmacol 2011;71:449-57.

²²⁵ 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

²²⁶ 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.

²²⁷ American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes 2011- Diabetes Care 2011;34 Suppl 1:S11-61.

²²⁸ Cook CB, Seifert KM, Hull BP, Hovan MJ, Charles JC, Miller-Cage V et al. Inpatient to outpatient transfer to diabetes care: planning for an effective hospital discharge. Endocr Pract 2009;15:263-9.