

Marta Jordán Domingo

Importancia de la variabilidad del
control glucémico intrahospitalario
como marcador de riesgo de
mortalidad a largo plazo

Director/es

Gimeno Orna, José Antonio
Sáenz Abad, Daniel

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

© Universidad de Zaragoza
Servicio de Publicaciones

ISSN 2254-7606



Universidad
Zaragoza

Tesis Doctoral

IMPORTANCIA DE LA VARIABILIDAD DEL
CONTROL GLUCÉMICO INTRAHOSPITALARIO
COMO MARCADOR DE RIESGO DE MORTALIDAD
A LARGO PLAZO

Autor

Marta Jordán Domingo

Director/es

Gimeno Orna, José Antonio
Sáenz Abad, Daniel

UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA
Escuela de Doctorado

Programa de Doctorado en Medicina

2020



Universidad
Zaragoza

DEPARTAMENTO DE MEDICINA, PSIQUIATRÍA Y DERMATOLOGÍA

TESIS DOCTORAL

**IMPORTANCIA DE LA
VARIABILIDAD DEL CONTROL
GLUCÉMICO INTRAHOSPITALARIO
COMO MARCADOR DE RIESGO DE
MORTALIDAD A LARGO PLAZO**

Directores:

José Antonio Gimeno Orna

Daniel Sáenz Abad

Autora:

Marta Jordán Domingo

Zaragoza Julio 2020

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

Dr. Daniel Sáenz Abad, PROFESOR ASOCIADO y DOCTOR EN MEDICINA
POR LA UNIVERSIDAD DE ZARAGOZA.

HACEMOS CONSTAR:

Que Dña. Marta Jordán Domingo, Licenciada en Medicina por la Universidad de Zaragoza, ha realizado bajo nuestra dirección el trabajo de investigación titulado **“Importancia de la variabilidad del control glucémico intrahospitalario como marcador de riesgo de mortalidad a largo plazo”** para optar al grado de Doctora en Medicina.

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

Y para que conste a los efectos oportunos, firmamos el presente documento en Zaragoza a 20 de Julio de 2020.

Fdo. Dr. José Antonio Gimeno Orna

Fdo. Dr. Daniel Sáenz Abad

Agradecimientos

Esta tesis doctoral ha sido desarrollada gracias al trabajo conjunto de varias personas, profesionales que han trabajado de forma incansable, que no se han rendido pese a las diversas dificultades que surgen en la elaboración de trabajos de esta índole, así como otras circunstancias inesperadas (pandemias y crisis sanitarias mundiales) que han acaecido durante el desarrollo de la misma, y sin los cuales este manuscrito no habría visto la luz.

Al Dr. José Antonio Gimeno, por su ayuda siempre altruista, su paciencia y su sabiduría fruto de la experiencia.

Al Dr. Daniel Sáenz, por su ayuda inestimable, por enseñarme e inculcarme el gusanito de “la Urgencia”, por ser un compañero y un amigo y por guiarme siempre en cada paso de forma honesta y sincera.

A Carlos, gracias por acompañarme en este camino, divertido unas veces, difícil otras, pero siempre juntos. Gracias por escucharme y comprenderme, por querer seguir a mi lado y construir sueños juntos.

A mi padre, gracias por dedicar su vida a nosotros y enseñarnos sus valores esenciales, y a mi madre, allí donde esté, porque sin ellos, no sería quien soy hoy. A Isabel, por querer formar parte de esta familia.

A mis amigas, como no, sin ellas la vida no habría sido igual y este camino mucho más aburrido. Por otros 30 años juntas.

A mis compañeros, a los que fueron y a los que son, gracias por los buenos momentos que nos regala nuestro trabajo y por el apoyo en los malos.

A nuestros pacientes, por servir de estímulo para mejorar día a día y por lo que nos enseñan, aunque no sean conscientes de ello.

“Cada libro, cada tomo que ves, tiene alma. El alma de quien lo escribió, y el alma de quienes lo leyeron y vivieron y soñaron con él.”

La Sombra del Viento

Carlos Ruiz Zafón

ABREVIATURAS Y ACRONIMOS

ADA	American Diabetes Association
ADO	Antidiabéticos orales
APACHE	Acute Physiology and Chronic Health Evaluation
CAD	Cetoacidosis diabética
CIE9-MC	Clasificación internacional de enfermedades y su modificación clínica 9º edición.
CKD-EPI	Chronic Kidney Disease Epidemiology collaboration
CV	Coefficiente de variación
DE	Desviación estándar
DCCT	Diabetes Control and Complications Trial
DM	Diabetes mellitus
DMG	Diabetes mellitus gestacional
EDIC	Estudio de Epidemiología de Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes
EE. UU	Estados Unidos
FG	Filtrado glomerular
FID	Federación Internacional de Diabetes
FSI	Factor de sensibilización de insulina
GCS	Glasgow scale
GM	Glucemia media
HbA1c	Hemoglobina glicada
IAM	Infarto agudo de miocardio
IV	Intravenosa
IC	Insuficiencia Cardíaca

ISO	International Standard Organization
K	Potasio
LADA	Latent Autoimmune Diabetes in Adults
MODY	Madurity Onset Diabetes of Youth
Na	Sodio
NDDG	National Diabetes Data Group
NGSP	National Glycohemoglobin Standardization Program
NICE-SUGAR	Normoglicemia en la Evaluación de Cuidados Intensivos - Supervivencia mediante el Reglamento de Algoritmos de Glucosa
OMS	Organización Mundial de la Salud
PAD	Presión arterial diastólica
PAS	Presión arterial sistólica
REMS	Rapid Emergency Medicine Score
s.c	Subcutánea
SCA	Síndrome coronario agudo
SED	Sociedad Española de Diabetes
SHNC	Síndrome hiperosmolar no cetósico
SPSS	Statistical Product and Service Solutions
SUH	Servicio de Urgencias Hospitalario
UCI	Unidad de Cuidados Intensivos
UKPDS	United Kingdom Prospective Diabetes Study
VG	Variabilidad glucémica
VIH/SIDA	Virus de la inmunodeficiencia humana/Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

INDICE

INTRODUCCION.....	19
1.1 LA DIABETES MELLITUS	21
1.1.1 Concepto.....	21
1.1.2 Fisiopatología y Clasificación.....	23
1.1.3 Criterios diagnósticos.....	26
1.1.4 Prevalencia.....	28
1.2 CONTROL DE LA DIABETES EN EL HOSPITAL.....	34
1.2.1 Concepto	34
1.2.2 Protocolos.....	38
1.2.3 Repercusión negativa.....	43
1.3 FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD AL INGRESO	46
1.3.1 Durante el ingreso-a corto plazo	46
1.3.2 A largo plazo.....	49
1.4 CONSIDERACIONES FINALES	52
HIPOTESIS	55
OBJETIVOS	59
MATERIAL Y METODOS.....	63

RESULTADOS	72
DISCUSION	93
CONCLUSIONES	112
BIBLIOGRAFIA	117
APENDICES	130
9.1 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO	132
9.2 ÁREA TEMÁTICA E INDEXACIÓN DE LAS REVISTAS	132

INDICE DE TABLAS

Tabla 1: Resumen factores clínicos que afectan el manejo glucémico en pacientes diabéticos no críticos.....	37
Tabla 2: Características generales de los pacientes en dependencia de que falleciesen o no.....	77
Tabla 3: Control metabólico de los pacientes durante el ingreso en dependencia de que falleciesen o no.....	79
Tabla 4: Características generales de los pacientes en dependencia de la GM y el CV de las glucemias CV durante el ingreso hospitalario.....	80
Tabla 5. Factores predictores de mortalidad global en análisis univariante con $p \leq 0,1$	85
Tabla 6. Factores predictores de mortalidad por causa cardiovascular en análisis univariante con $p \leq 0,1$	90

INDICE DE FIGURAS

Figura 1: Síntomas de la DM tipo 1.....	22
Figura 2: Síntomas de la DM tipo2	23
Figura 3: Fisiopatología de la DM.....	24
Figura 4: Criterios diagnósticos de diabetes.....	27
Figura 5: Número de personas con diabetes en todo el mundo y por región en 2017 y 2045 (20 y 79 años).....	29
Figura 6: Incidencia de DM tipo 2 en España en 2018.....	30
Figura 7: Intervalo de gasto en diabetes a nivel mundial.....	32
Figura 8: Estimaciones y proyecciones mundiales de la diabetes.....	32
Figura 9: Ejemplo de Protocolo de insulinización utilizado desde el Servicio de Urgencias de un hospital de tercer nivel.....	40
Figura 10. Protocolo de corrección a las 24 horas tras el inicio de tratamiento insulínico.....	41

Figura 11: Escala REMS.....	47
Figura 12: Índice de comorbilidad de Charlson.....	48
Figura 13: Diagrama de flujo de distribución de pacientes incluidos en el estudio.....	69
Figura 14: Motivos más frecuentes de ingreso hospitalario.....	74
Figura 15: Supervivencia de los pacientes en función de la GM.....	82
Figura 16: Supervivencia de los pacientes en función del grupo de CV.....	82
Figura 17: Supervivencia de los pacientes en dependencia de su pertenencia a las distintas categorías de la variable combinada de GM y CV (p de tendencia lineal < 0,001)	83
Figura 18: Supervivencia de los pacientes en función de la HbA1c.....	84
Figura 19: Supervivencia de los pacientes en función de la hipoglucemia.....	84
Figura 20: Comparación mediante curva ROC de la diferencia de poder predictivo de mortalidad de un modelo básico con variables clínicas y analíticas (azul) y otro con la adición de variables relacionadas con el control glucémico intrahospitalario (glucemia media y coeficiente de variación) (verde).....	87

Figura 21: Supervivencia de los pacientes en dependencia de su pertenencia a las distintas categorías de la variable combinada de GM y CV, en el subgrupo de pacientes fallecidos por causa cardiovascular.....88

Figura 22: Complicaciones de la diabetes.....95

INTRODUCCIÓN

1.1 LA DIABETES MELLITUS

1.1.1 CONCEPTO

A fines de la década de 1970, tanto la Organización Mundial de la Salud (OMS) como el National Diabetes Data Group (NDDG)¹ elaboraron nuevos criterios de diagnóstico y un nuevo sistema de clasificación para la diabetes mellitus (DM). Esto puso en orden una situación caótica en la que la nomenclatura cambiaba y los criterios de diagnóstico mostraban enormes variaciones utilizando diferentes cargas orales de glucosa. En 1985, la OMS modificó ligeramente sus criterios para coincidir más estrechamente con los valores del NDDG.

No fue hasta 1997 cuando OMS y la American Diabetes Association (ADA) publicaron conclusiones similares sobre la nueva clasificación y criterios diagnósticos².

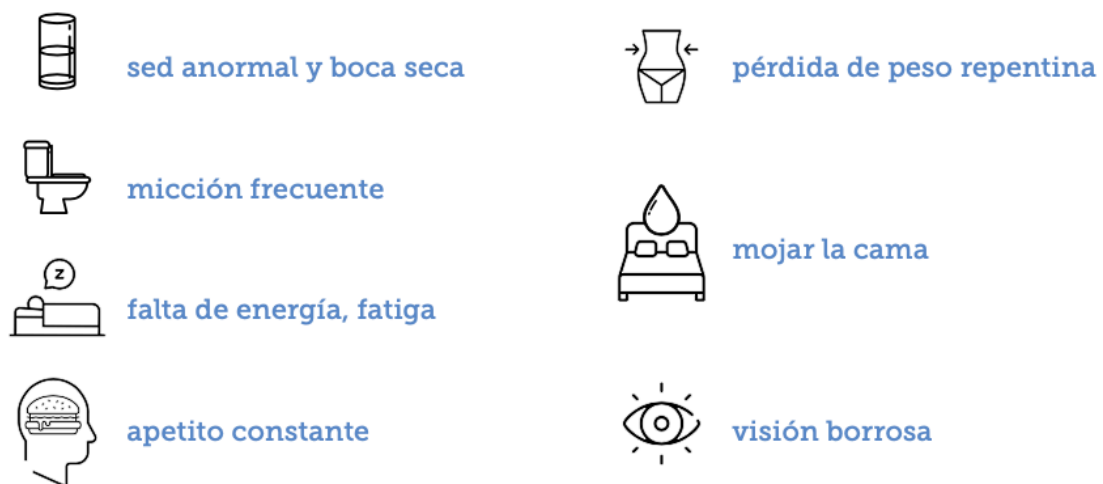
Así pues, se definió la DM como una enfermedad crónica causada por alteraciones metabólicas de múltiples etiologías caracterizadas por hiperglucemia crónica y trastornos en el metabolismo de los hidratos de carbono, las grasas y las proteínas, resultado de defectos en la secreción de insulina, en su acción o en ambas³.

La insulina es una hormona esencial producida en el páncreas que permite que la glucosa del torrente sanguíneo sea introducida en las células del cuerpo donde esa glucosa se convierte en energía. La falta de insulina, o la incapacidad de las células para responder a ella, conduce a altos niveles de

glucosa en sangre (hiperglucemia), que es el indicador clínico de diabetes. El déficit de insulina, si no se controla a largo plazo, puede causar daño en muchos de los órganos del cuerpo, lo que lleva a complicaciones de salud incapacitantes y potencialmente mortales, como enfermedades cardiovasculares, neuropatía, nefropatía y retinopatía, pérdida visual e incluso ceguera. Sin embargo, si se logra un manejo adecuado de la diabetes, estas complicaciones graves pueden retrasarse o prevenirse por completo⁴.

La DM puede presentarse con síntomas característicos como poliuria, polidipsia, visión borrosa, pérdida de peso y, en ocasiones, polifagia (**Figura 1 y Figura 2**)⁵. Con frecuencia, los síntomas pasan desapercibidos y se producen cambios funcionales y patológicos como consecuencia de la hiperglucemia mantenida durante mucho tiempo antes del diagnóstico.

Figura 1: Síntomas de la Diabetes tipo 1.



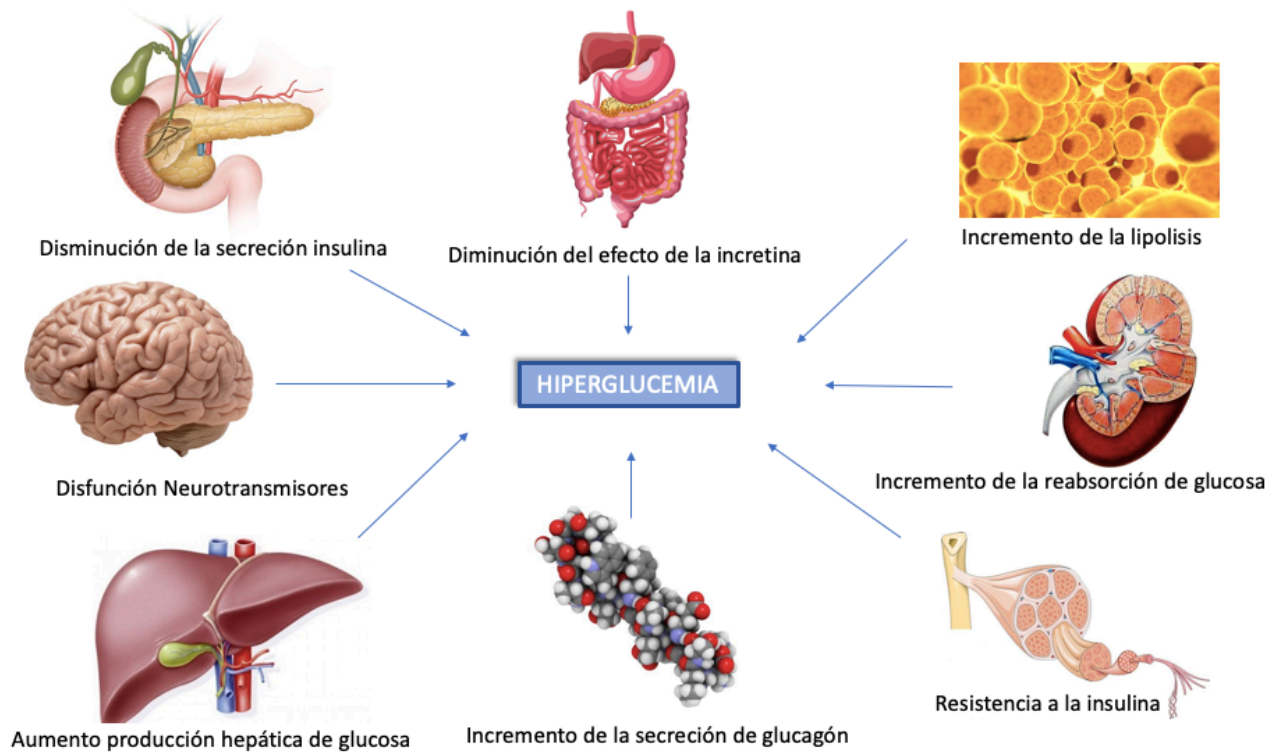
Fuente: Diabetes Atlas de la FID-8ª Edición

Figura 2: Síntomas de la Diabetes tipo 2.

Fuente: Diabetes Atlas de la FID-8ª Edición

1.1.2 FISIOPATOLOGIA Y CLASIFICACIÓN

Existen diversos procesos patogénicos que están implicados en el desarrollo de la diabetes, desde la destrucción autoinmune de las células β del páncreas a la resistencia periférica a la acción de la insulina, aunque la base no es otra que la deficiencia en la acción de la insulina en los tejidos diana, lo que dará lugar a anomalías en el metabolismo de hidratos de carbono, grasas y proteínas (**Figura 3**). La acción deficiente de la insulina se debe a una secreción inadecuada de insulina y/o respuestas tisulares disminuidas a la insulina en uno o más puntos de las vías complejas de la acción hormonal^{6,7}.

Figura 3: Fisiopatología de la DM

Tanto en la diabetes tipo 1 como en la diabetes tipo 2, existen varios factores genéticos y ambientales que pueden producir la pérdida progresiva de la masa y/o función de las células β y que se manifiesta clínicamente como hiperglucemia. Una vez que se produce la hiperglucemia, los pacientes con todas las formas de diabetes están en riesgo de desarrollar las mismas complicaciones crónicas, aunque las tasas de progresión pueden diferir⁷.

Los diferentes tipos de diabetes son enfermedades heterogéneas en las que la presentación clínica y la progresión de la enfermedad pueden variar considerablemente. La clasificación es importante para determinar la terapia,

pero algunas personas no pueden clasificarse claramente en el momento del diagnóstico⁷. La clasificación actual engloba las siguientes categorías generales:

1. Diabetes tipo 1 (debido a la destrucción autoinmune de las células β , por lo general lleva a una deficiencia absoluta de insulina). Esta forma de diabetes representa solo del 5-10% del total de las personas con diabetes y anteriormente abarcada por los términos diabetes dependiente de la insulina o diabetes de inicio juvenil. El tipo 1 incluye también el subtipo conocido como LADA (Latent Autoimmune Diabetes in Adults) que es el término que describe a un pequeño número de personas con aparente diabetes tipo 2, pero que parecen tener una pérdida mediada por el sistema inmune de las células beta pancreáticas^{6,8}.
2. Diabetes tipo 2 (debido a la pérdida progresiva de la secreción de insulina de células β , con frecuencia con resistencia a la insulina de fondo). Esta forma de diabetes, que representa el 90–95% de las personas con diabetes, abarca a personas que tienen resistencia a la insulina y generalmente tienen relativa (en lugar de absoluta) deficiencia de insulina. Al menos inicialmente, y con frecuencia a lo largo de su vida, estas personas no necesitan tratamiento con insulina para sobrevivir. Probablemente hay muchas causas diferentes de esta forma de diabetes. Aunque no se conocen las etiologías específicas, no se produce la destrucción autoinmune de las células β .

3. Diabetes mellitus gestacional (DMG) es una forma diabetes diagnosticada en el segundo o tercer trimestre del embarazo que no se reveló claramente como diabetes antes de la gestación.

4. Tipos específicos de diabetes debidos a otras causas, por ejemplo, síndromes de diabetes monogénica (como diabetes neonatal y diabetes de inicio en la madurez [MODY]), diabetes inducida por fármacos o sustancias químicas (como con el uso de glucocorticoides, en el tratamiento del VIH / SIDA o después del trasplante de órganos) y enfermedades del páncreas exocrino, como fibrosis quística, pancreatitis o neoplasia^{7,8}.

1.1.3 CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

En la última revisión realizada por la ADA, se establecen los criterios diagnósticos:

- 1- Glucosa plasmática en ayunas ≥ 126 mg/dL (7.0 mmol/L). El ayuno se define como la ausencia de ingesta de calorías durante al menos 8 h*

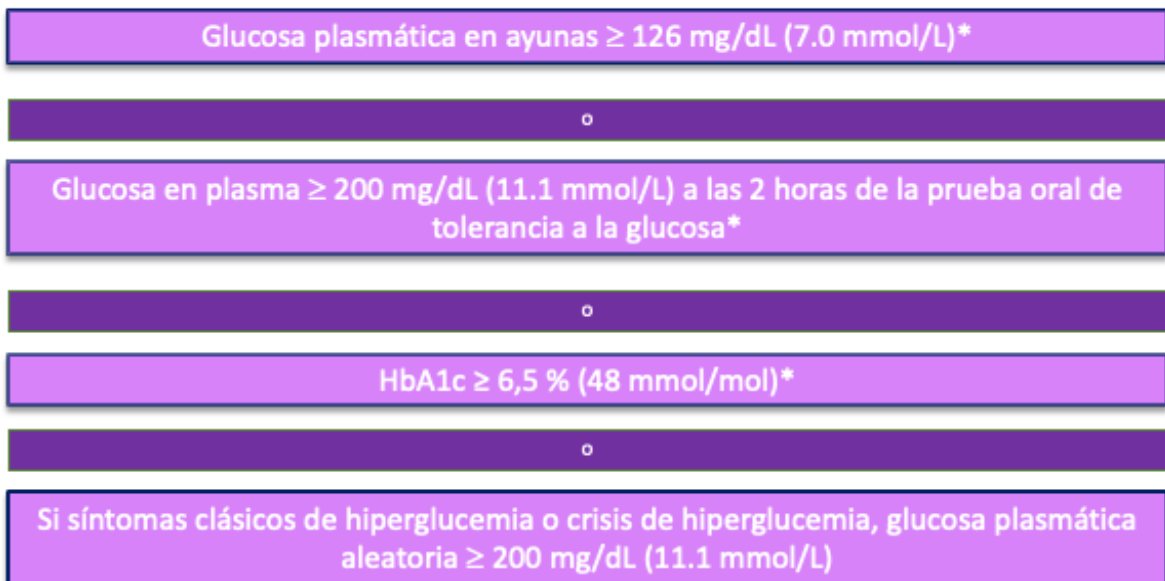
- 2- Glucosa en plasma ≥ 200 mg/dL (11.1 mmol/L) a las 2 horas de la prueba oral de tolerancia a la glucosa. La prueba debe realizarse como lo describe la OMS, utilizando una carga de glucosa que contenga el equivalente de 75 g de glucosa anhidra disuelta en agua*

3- HbA1c \geq 6,5 % (48 mmol/mol). La prueba se debe realizar en un laboratorio usando un método que esté certificado por el Programa Nacional de Estandarización de Glicohemoglobina (NGSP) y estandarizado para el ensayo de Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)*

4- En un paciente con síntomas clásicos de hiperglucemia o crisis de hiperglucemia, una glucosa plasmática aleatoria \geq 200 mg/dL (11.1 mmol/L).

* En ausencia de una hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse mediante la repetición de la prueba. Se recomienda que se realice la misma prueba para confirmar el diagnóstico^{7,8} (**Figura 4**).

Figura 4: Criterios diagnósticos de diabetes



*En ausencia de una hiperglucemia inequívoca, los resultados deben confirmarse mediante la repetición de la prueba. Se recomienda que se realice la misma prueba para confirmar el diagnóstico

1.1.4 PREVALENCIA

La DM es una enfermedad crónica del metabolismo de los hidratos de carbono que afecta a millones de personas en el mundo, y cuya prevalencia va en aumento. La Federación Internacional de Diabetes (FID) ha identificado a la diabetes como una de las mayores emergencias de salud mundiales del siglo XXI. Cada año, más y más personas en todo el mundo son diagnosticadas con esta enfermedad crónica grave con complicaciones potencialmente devastadora que afecta a todos los grupos de edad. La OMS estima que, a nivel mundial, la glucemia alta es el tercer factor de mayor riesgo de mortalidad prematura, después de la hipertensión arterial y el consumo de tabaco⁹.

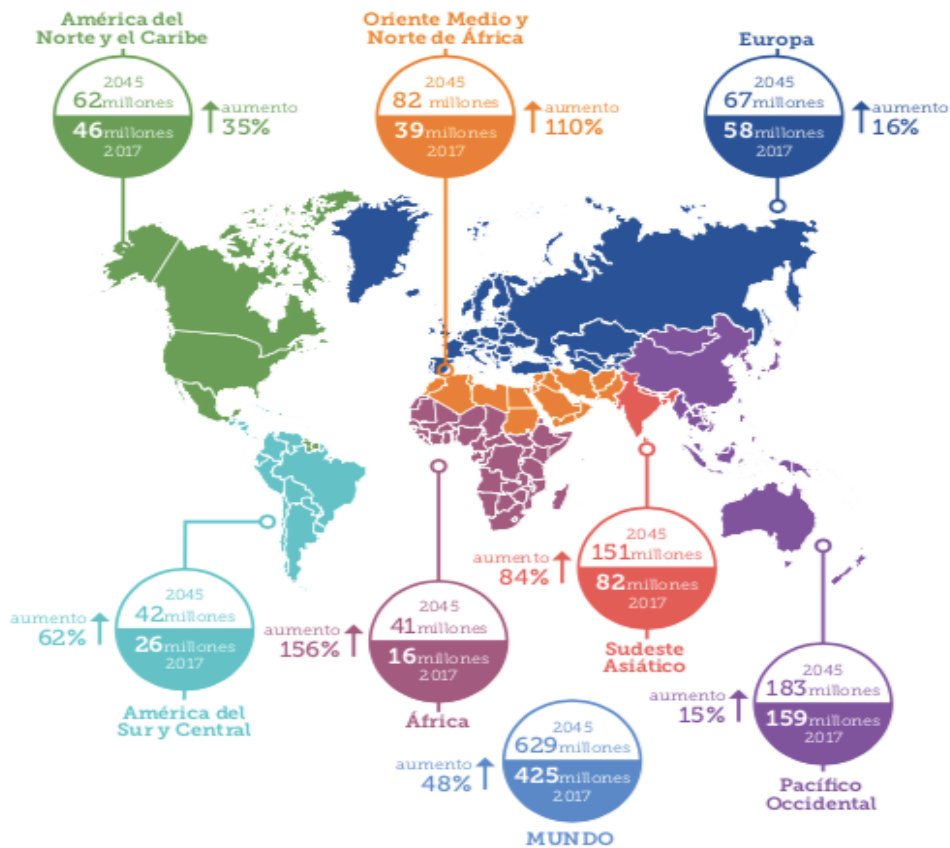
Dado su gran impacto social y económico, se han realizado numerosos estudios a nivel mundial. Según un estudio publicado recientemente en Estados Unidos (EEUU) (2018)¹⁰, se estima que el 9,4% de su población (30,3 millones de personas) padece diabetes y además se estima que el número global de adultos con diabetes a nivel mundial es de 415 millones, con un aumento proyectado a 642 millones para 2040. La prevalencia de diabetes tipo 1 y diabetes tipo 2 diagnosticada durante 2016 y 2017 en adultos de EE. UU fue de 0.5% y 8.5%, respectivamente.

Canadá también ha observado tasas crecientes de diabetes. Según la Diabetes Canada (anteriormente llamada Canadian Diabetes Association) en su última Guía de Práctica Clínica⁹, en 2015 la prevalencia estimada de diabetes fue de 3.4 millones o 9.3% de la población (similar a los estudios estadounidenses anteriormente mencionados), y pronostica un aumento hasta 5

millones o 12,1% de la población para 2025, lo que representa un aumento del 44% de 2015 a 2025.

En 2019 la FID ha estimado que 463 millones de adultos de 20 a 79 años en todo el mundo (9,3% de todos los adultos en este grupo de edad) tienen diabetes. Se estima además que el 79,4% vive en países de bajos y medianos ingresos. Según las estimaciones de 2019, para 2030 unos 578,4 millones proyectados, y para 2045, 700,2 millones de adultos de entre 20 y 79 años vivirán con diabetes⁴ (Figura 5).

Figura 5: Número de personas con diabetes en todo el mundo y por región en 2017 y 2045 (20 y 79 años).



Fuente: Diabetes Atlas de la FID-8ª Edición

A nivel nacional, el estudio Di@bet.es publicado en 2012, que fue el primer estudio en España que examinaba la prevalencia de diabetes y la regulación deficiente de la glucosa, estimaba que la prevalencia total (IC 95%) de la DM ajustada por edad y sexo era de 13,8% (12,8, 14,7%). Entre ellos, el diagnóstico era desconocido para casi la mitad (6,0% [5,4, 6,7%])^{11,12,13}. Los resultados de la segunda fase de este estudio presentada en 2018 durante el congreso de la Sociedad Española de Diabetes (SED) por el Dr. Delgado Álvarez, estiman una incidencia anual de 11,58 casos/1000 personas-año en nuestro país (**Figura 6**).

Figura 6: Incidencia de DM tipo 2 en España en 2018.



Fuente: Estudio Di@betes, Patiadiabetes.com

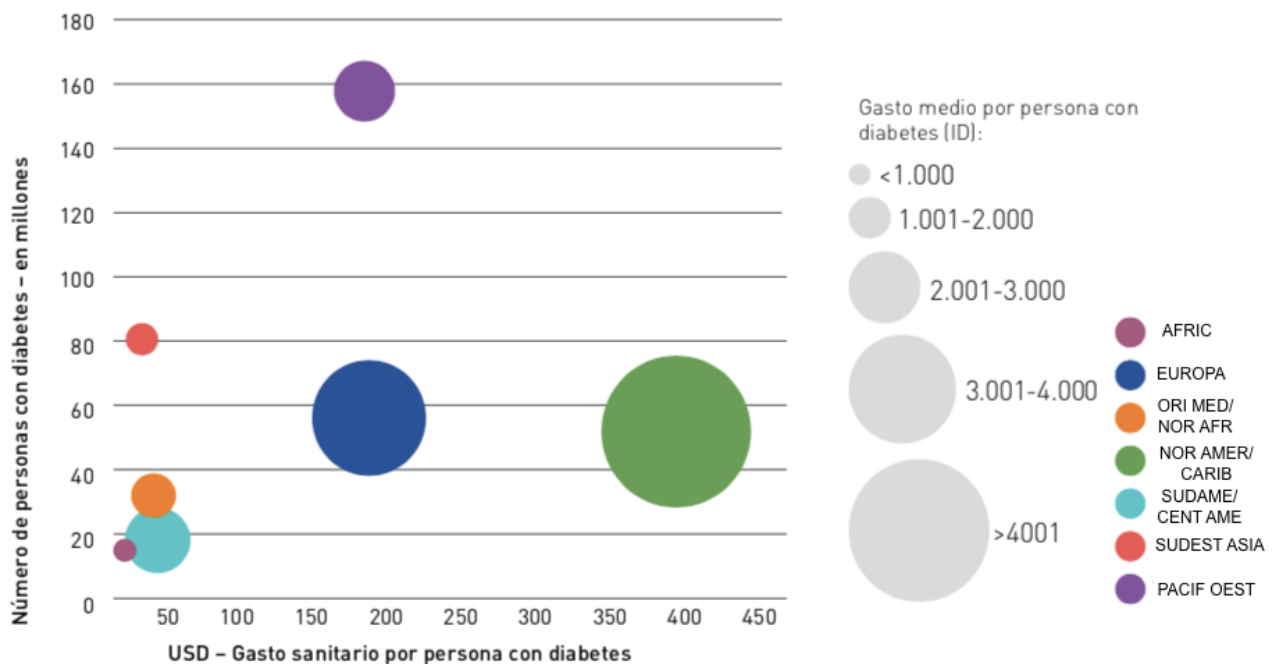
La diabetes mata a más personas en todo el mundo que el VIH / SIDA, la tuberculosis y la malaria combinados, y la mayoría de estas muertes se producen en países de ingresos bajos o medios¹⁴.

Además, la DM no sólo produce complicaciones específicas, sino que también aumenta el riesgo de enfermedad cardiovascular, cáncer y todas las causas de mortalidad, y es también la causa del aumento de tiempo de estancia hospitalaria¹⁵. La diabetes es la principal causa de ceguera, enfermedad renal en etapa terminal y amputación no traumática en adultos canadienses⁹. La enfermedad cardiovascular sigue siendo la principal causa de muerte en personas con diabetes y ocurre de dos a cuatro veces más a menudo que en personas sin diabetes. Las personas con diabetes tienen más de 3 veces más probabilidades de ser hospitalizadas con enfermedad cardiovascular, 12 veces más probabilidades de ser hospitalizadas con enfermedad renal terminal y más de 20 veces más probabilidades de ser hospitalizadas por una amputación no traumática de las extremidades inferiores en comparación con la población general⁹.

La carga económica de la diabetes en los adultos es considerable tanto para las personas como para la sociedad: aproximadamente 245 mil millones de dólares (199 mil millones de euros) en los EE. UU en 2012 y 1.31 billones de dólares en todo el mundo en 2015¹⁰. Según las últimas estimaciones de la ADA¹⁶ el costo anual de la diabetes diagnosticada en 2017 fue de 327 mil millones de dólares, incluidos 237 mil millones de dólares en costos médicos directos y 90 mil millones en productividad reducida. Los costos económicos de la diabetes

aumentaron en un 26% entre 2012 y 2017. La FID en sus dos últimas ediciones, realiza una estimación actual (**Figura 7**) y prospectiva (**Figura 8**) del gasto sanitario debido a la diabetes.

Figura 7: Intervalo de gasto en diabetes a nivel mundial.



Fuente: Diabetes Atlas de la FDI-8ª Edición

Figura 8: Estimaciones y proyecciones mundiales de la diabetes.

	2019	2030	2045
Población total mundial	7,7 billones	8,6 billones	9,5 billones
Población Adulta (20-79 años)	5 billones	5,7 billones	6,4 billones
Diabetes 20-79 años			
Prevalencia global	9,3%	10,2%	10,9%
Número de personas con diabetes	463 millones	578,4 millones	700,2 millones
Número de muertes debidas a diabetes	4,2 millones	-	-
Gastos totales en salud por diabetes	760,3 billones \$	824,7 billones \$	845 billones \$

Fuente: Adaptado de Diabetes Atlas de la FDI-9ª Edición

En España, los Servicios de Urgencia Hospitalarios (SUH) atienden aproximadamente 26 millones de consultas al año. Según estimaciones de diversos autores, el 30-40% son consultas de pacientes diabéticos, lo que sitúa la cifra en aproximadamente 7,8 a 10 millones de consultas/año. Según la complejidad del hospital, y por tanto del tipo de urgencias que son atendidas o derivadas al mismo, el porcentaje de ingreso desde los SUH en hospitalización se estima entre un 11-21%¹⁷, y además se ha observado que presentan también mayores tasas de reingreso temprano (< 30 días tras el alta) que la población general¹⁵.

1.2 CONTROL DE LA DIABETES EN EL HOSPITAL

1.2.1 CONCEPTO

La DM afecta al 13% de la población general, aunque sólo la mitad de ellos conocen que son diabéticos. Entre los pacientes hospitalizados, los pacientes con DM pueden representar hasta el 25-30% de total de pacientes ingresados^{13,18,19}.

La enfermedad aguda produce una serie de cambios fisiológicos, y los tratamientos administrados durante los ingresos (por ejemplo, uso de glucocorticoides) pueden exacerbar la hiperglucemia. La hiperglucemia, a su vez, causa cambios fisiológicos que pueden exacerbar la enfermedad aguda, (disminución de la función inmune, aumento del estrés oxidativo). Estos conducen a un ciclo complejo de enfermedades que empeoran y un control deficiente de la glucosa. Aunque una cantidad cada vez mayor de literatura respalda la necesidad de un control glucémico dirigido en el entorno hospitalario, la glucosa en sangre continúa estando mal controlada y con frecuencia se pasa por alto en los servicios de medicina general y cirugía. Esto se explica en gran medida por el hecho de que la mayoría de las hospitalizaciones para pacientes con diabetes no están directamente relacionadas con su estado metabólico, por lo que el control de la diabetes rara vez es el foco principal de atención. Por lo tanto, el control glucémico y otros problemas de cuidado de la diabetes a menudo no se abordan específicamente²⁰.

En general, todos los pacientes ingresados en el hospital deben ser evaluados en busca de antecedentes de diabetes, y si se confirma el diagnóstico, se debe iniciar una monitorización glucémica y un plan terapéutico para controlar la hiperglucemia. Habida cuenta del gran número de pacientes con DM no diagnosticados que existe, el paso por el hospital supone una excelente oportunidad para su detección e inicio de tratamiento^{21,22}.

La hiperglucemia en pacientes hospitalizados se ha definido como glucosa en sangre > 140 mg/dL (7,8 mmol/L). Los niveles de glucosa en la sangre que están significativa y persistentemente por encima de este nivel requieren una reevaluación de tratamiento. Un valor de hemoglobina glicada (HbA1c) al ingreso $\geq 6,5\%$ (48 mmol/mol) sugiere que la diabetes precede a la hospitalización^{20,22,23}. En cuanto a la hipoglucemia, el valor de alerta en pacientes hospitalizados se define como glucemia ≤ 70 mg/dL (3,9 mmol/L) e hipoglucemia moderada como un valor entre 41 y 70 mg/dL (2,3 a 3,9 mmol/L). La hipoglucemia grave se define como un valor de glucosa en sangre registrado de ≥ 40 mg/dL (2,2 mmol/L) según el estudio NICE-SUGAR²⁴, y/o la asociada un deterioro cognitivo grave según la ADA²³.

Los objetivos glucémicos dentro del entorno hospitalario han cambiado en los últimos 14 años²³, y son intencionalmente menos agresivos que los del entorno ambulatorio, dada la mayor probabilidad de que existan factores de riesgo de hipoglucemia coexistentes y la falta de beneficio comprobado para el control estricto de la glucemia durante el curso relativamente corto de hospitalización para pacientes no críticos^{21,25}.

El objetivo inicial de 80–110 mg/dL (4,4–6,1 mmol/L) se basó en una reducción relativa del 42% en la mortalidad en unidades de cuidados intensivos (UCI) en pacientes quirúrgicos críticamente enfermos. Sin embargo, un metaanálisis de más de 26 estudios, incluido el estudio más grande, Normoglicemia en la Evaluación de Cuidados Intensivos - Supervivencia mediante el Reglamento de Algoritmos de Glucosa²⁶, mostró tasas elevadas de hipoglucemia grave y mortalidad en cohortes con control estricto respecto a las de control moderado. A partir de esa evidencia, se fueron aceptando nuevos estándares de control glucémico. En la actualidad la recomendación es iniciar la terapia insulínica cuando las cifras de glucemia en el ingreso superan de manera persistente los 180 mg/dl (10,0 mmol/L) para la mayoría de los pacientes ingresados. Una vez iniciada la terapia, el objetivo de control glucémico perseguido para la mayoría de los pacientes (críticos y no críticos) se sitúa en 140-180 mg/dL (7,8-10,0 mmol/L). Objetivos de control más estrictos como 110-140 mg/dL (6,1-7,8 mmol/L) se reservan para pacientes muy seleccionados y siempre que puedan alcanzarse sin aumentar significativamente el riesgo de hipoglucemia^{20,23,27,28}.

El juicio clínico combinado con la evaluación continua del estado clínico del paciente, incluidos los cambios en la trayectoria de las mediciones de glucosa, la gravedad de la enfermedad, el estado nutricional o los medicamentos concomitantes que pueden afectar los niveles de glucosa (por ejemplo, glucocorticoides), deben incorporarse a las decisiones diarias para regular la dosis de insulina^{23,29}.

Algunos de los factores clínicos que afectan el manejo glucémico en pacientes diabéticos pueden predisponer a hiperglucemia, como, por ejemplo, el uso de glucocorticoides, las infecciones, el estrés de la enfermedad subyacente, el incremento en la ingesta de hidratos de carbono, la nutrición enteral o la terapia glucémica. También existe factores que predisponen a hipoglucemia, como es el caso de la insuficiencia renal, la edad avanzada, la reducción de tratamiento con glucocorticoides o de la ingesta de hidratos de carbono o el fracaso multiorgánico entre otros²¹ (**Tabla 1**).

Tabla 1: Resumen factores clínicos que afectan el manejo glucémico en pacientes diabéticos no críticos.

Factores que predisponen a la hiperglucemia	Factores que predisponen a la hipoglucemia
<ul style="list-style-type: none"> -Uso de glucocorticoides -Infecciones -Estrés de la enfermedad subyacente -Incremento en la ingesta de carbohidratos -Nutrición parenteral -Terapia glucémica inadecuada 	<ul style="list-style-type: none"> -Disfunción renal -Edad avanzada -Finalización o reducción de glucocorticoides -Disminución de la ingesta de carbohidratos -Fracaso orgánico (corazón, hígado, riñón) -Insuficiencia suprarrenal -Desnutrición/fragilidad -Resolución de la enfermedad subyacente -Mayor actividad física/movilización -Polifarmacia -Resolución de la hiperglucemia.

Además, existen otras barreras dependientes del profesional, como son la tolerancia a la hiperglucemia por inercia clínica y temor a la hipoglucemia, escasa familiarización con el tratamiento con insulina y sobreutilización de las pautas móviles de insulina rápida, que son potencialmente modificables²⁹.

Como se ha visto, son múltiples los estudios que han demostrado el papel deletéreo de la hiper/hipoglucemia y la propia diabetes en el pronóstico de pacientes con cualquier enfermedad aguda^{17,23} y que además existe una relación entre la variabilidad glucémica (VG) y los resultados hospitalarios³⁰. Por lo tanto, los objetivos de hospital para el paciente con diabetes incluyen la prevención de la hiperglucemia y la hipoglucemia, la promoción de la estancia hospitalaria más corta y segura, para así proporcionar una transición efectiva fuera del hospital que evita las complicaciones y la readmisión²³.

1.2.2 PROTOCOLOS

A pesar del avance significativo en este terreno y de proliferación de pautas y protocolos de manejo, el cuidado de la diabetes y el manejo de la glucemia en los hospitales siguen siendo objetivos no alcanzados, y existen múltiples diferencias entre los objetivos de calidad recomendados y las medidas glucémicas reales³¹. Algunas de las deficiencias significativas en la práctica incluyen el uso inadecuado y/o subóptimo de las terapias de insulina, la falta de documentación de disglucemia, el bajo reconocimiento tanto de la diabetes como de la hiperglucemia como diagnósticos durante la estancia en el hospital, la falta de ajuste de medicación previa al alta en pacientes con diabetes, y los errores médicos prevenibles³².

En el entorno de cuidados críticos, la infusión intravenosa (IV) continua de insulina ha demostrado ser el mejor método para alcanzar los objetivos glucémicos. Fuera de las unidades de cuidados críticos, existe consenso en que el mejor tratamiento para el paciente diabético consiste en la retirada de los antidiabéticos orales (ADO) y su sustitución por insulina^{11,19,22,27,29}.

Las inyecciones subcutáneas (s.c) programadas de insulina deben coincidir con las comidas y la hora de acostarse o cada 4 a 6 h si no hay comidas o si se usa terapia enteral/parenteral continua. Un régimen de insulina con componentes basales, nutricionales y de corrección (bolo-basal) es el tratamiento preferido para pacientes con una buena ingesta nutricional^{21,23,28,31}, y es de elección frente a los regímenes de insulina humana premezclada ya que presenta menores tasas de hipoglucemia³³ (**Figura 9 y 10**). Un ensayo controlado aleatorio ha demostrado que el tratamiento con bolo-basal mejoró el control glucémico y redujo las complicaciones hospitalarias en comparación con la insulina de escala móvil en pacientes de cirugía general con diabetes tipo 2^{23,28}.

Figura 9: Ejemplo de Protocolo de insulinización utilizado desde el Servicio de urgencias de un hospital de tercer nivel.

PAUTA DE INICIO EN URGENCIAS

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

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

Fuente: Sáenz Abad D, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Lahoza-Pérez MC, Pérez-Calvo JI. Evaluation of the effectiveness of a protocol designed to improve glycemic control in hospitalized internal medicine patients with hyperglycemia. An Sist Sanit Navar. 2015 Sep-Dec;38(3):397-408

Figura 10: Protocolo de corrección a las 24 horas tras el inicio de tratamiento insulínico.

CORRECCION DE PAUTA A LAS 24 HORAS DE SU INICIO

Situaciones	AYUNO		INGESTA	
	Glucemias repetidas			
No DM o 1 ADO	> 140			
	Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2			
≥ 2 ADO	140-180	> 180	140-180	> 180
	Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2	Basal (0.3 U/Kg/día) + PIR 2	Basal (0.2 U/Kg/día) + PIR 2	Basal (0.3 U/Kg/día) + PIR 2
Sólo insulina basal (1 ó 2 dosis) (± ADO)	140-180	> 180	140-180	> 180
	Aumentar basal un 10-20% + PIR 2	Aumentar basal un 20-30% + PIR 2	Aumentar basal un 10-20% + PIR 2	Aumentar basal un 20-30% + PIR 2**
Tratamiento con mezclas (2-3 dosis) (± ADO)				
	Bolo-basal	BM TEST < 70 (en cualquier determinación)		

** Considerar bolos de rápida prandiales fijos (cada uno de un 10- 20% de la dosis de basal) y aplicar entonces PIR 1
 * Única actuación posible en situación de ayuno

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

Fuente: Sáenz Abad D, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Lahoza-Pérez MC, Pérez-Calvo JI. Evaluation of the effectiveness of a protocol designed to improve glycemic control in hospitalized internal medicine patients with hyperglycemia. An Sist Sanit Navar. 2015 Sep-Dec;38(3):397-408

Los requerimientos basales de insulina s.c son típicamente del 40 al 50% de la dosis total diaria de insulina^{25,28}. Actualmente no hay una guía clara sobre cómo reducir las dosis de insulina en respuesta a la hipoglucemia límite, pero la experiencia clínica sugiere que una reducción del 10 al 20% en la dosis total diaria de insulina suele ser suficiente para prevenir la hipoglucemia manifiesta^{21,25}. En un estudio retrospectivo de casos y controles de gran tamaño Rubin et al³⁴, una dosis total diaria de insulina de 0,4 a 0,6 unidades/kg/día no se asoció con mayores probabilidades de hipoglucemia, incluso después del ajuste por creatinina y otros factores²⁵.

La insulina de corrección (insulina de escala móvil) se debe usar sólo como una modalidad terapéutica adjunta en pacientes hospitalizados^{23,27}. Por sí misma, esta estrategia no mejora los resultados del paciente y puede aumentar significativamente el riesgo de hipoglucemia o hiperglucemia grave en entornos no críticos²², a pesar de lo cual existen estudios recientes que demuestran que el uso de pautas móviles representan entre un 40-65% de las pautas de los pacientes hospitalizados²⁹. Sin embargo, cuando se usa como insulina suplementaria junto con el régimen de insulina bolo-basal, puede ayudar a controlar los episodios de hiperglucemia inesperada. No existe una fórmula universal única para predecir con precisión la cantidad de insulina de corrección necesaria²¹, pero se debe ajustar a los requerimientos del paciente en cada momento según los factores clínicos a los que se vea expuesto y teniendo en cuenta el factor de sensibilidad de la insulina (FSI), que no es otra cosa que lo que disminuye la glucosa, en cada persona (en mg/dL), cada unidad de insulina

rápida que se pone; es decir la cantidad de glucosa que metaboliza 1 UI de insulina.

1.2.3 REPERCUSIÓN NEGATIVA

La hiperglucemia es frecuente en pacientes hospitalizados. Como ya hemos explicado, los estudios han estimado que el 25-30% de los pacientes ingresados en un hospital tienen un diagnóstico previo de diabetes, y un 12% adicional ingresa con nueva hiperglucemia o se descubre que tiene hiperglucemia mientras está hospitalizado^{21,28,35}.

La hiperglucemia de inicio reciente durante la hospitalización puede ser el resultado de una prediabetes o diabetes no diagnosticada previamente, o puede deberse al estrés de la enfermedad y la hospitalización. El tratamiento de la hiperglucemia es crítico, ya que la hiperglucemia se ha relacionado con un mayor riesgo de muerte después de un infarto de miocardio o un accidente cerebrovascular isquémico, así como un mayor riesgo de infección adquirida en el hospital, resultados adversos de neumonía adquirida en la comunidad y resultados adversos en pacientes con enfermedad arterial coronaria sometida a intervención coronaria percutánea o cirugía cardíaca^{15,35}.

Por otro lado, se debe tener en cuenta que los riesgos y beneficios de la disminución agresiva de la glucemia son desconocidos, y que el riesgo de hipoglucemia en pacientes hospitalizados no críticos es considerable, estando también asociado con resultados clínicos adversos^{21,24}. Se ha demostrado que la hipoglucemia grave, aquella en la que existe disminución del nivel de conciencia y el paciente requiere ayuda de otra persona para administrar el

tratamiento o presenta cifras de glucemia < 40mg/dl, ocurre en tasas de 35 a 70 episodios por cada 100 pacientes-año³⁶. Además, la recurrencia de las hipoglucemias es frecuente; hay estudios que demuestran que el 84% de los pacientes con hipoglucemia grave habían tenido un episodio previo de hipoglucemia y que el hecho de no ajustar el régimen de insulina después de un evento de hipoglucemia era un predictor fuerte de la recurrencia de ésta²².

La asociación entre los resultados cardiovasculares adversos y la hipoglucemia grave no se conoce bien. Sin embargo, existe una creciente evidencia de mecanismos potenciales que vinculan la hipoglucemia con el desarrollo de resultados cardiovasculares adversos. Los últimos estudios³⁷ demuestran que la hipoglucemia puede causar disfunción cardíaca y muerte súbita (arritmias cardíacas inducidas por hipoglucemia, repolarización cardíaca anormal), y otros estudios interpretan que la hipoglucemia puede producir un impacto negativo en varias vías que podrían promover la enfermedad cardiovascular, como por ejemplo anormalidades de la coagulación sanguínea, inflamación, disfunción endotelial y activación del sistema nervioso simpático^{18,36}.

Más recientemente, ha habido interés en saber si las fluctuaciones en la glucosa son importantes más allá de los niveles absolutos bajos y altos, con evidencia creciente que sugiere que una alta VG se asocia con resultados negativos¹⁸.

Según estos estudios, la VG aumenta el estrés oxidativo y, por lo tanto, causa disfunción endotelial vascular. Por lo tanto, se considera que el estrés

oxidativo está asociado con una mayor mortalidad. De hecho, la concentración de proteína quinasa C- β , que es un índice de estrés oxidativo, aumenta cuando la concentración de glucosa disminuye; es decir, desde el estado de hiperglucemia hasta el estado de normoglucemia. Además, se documentó que la amplitud media de la excursión glucémica se asoció significativamente con la concentración de 8-isoprostaglandina F_{2a} en la orina, que es un índice de estrés oxidativo en pacientes con diabetes tipo 2³⁸. Sabiendo que tanto la hipoglucemia como la VG están relacionados con el aumento de la mortalidad, se estudió el efecto combinado de ambos, observando que la hipoglucemia y la elevada VG combinadas aumenta el riesgo de mortalidad con mayor fuerza que cualquiera de los dos por separado³⁸.

1.3 FACTORES PREDICTORES DE MORTALIDAD AL INGRESO

Se ha demostrado inequívocamente que la duración de la estancia hospitalaria y la mortalidad aumentan en pacientes con diabetes. Esto quizás se deba en parte al manejo subóptimo de la diabetes subyacente. La enfermedad intercurrente en sí misma, también puede desestabilizar el control diabético, lo que hace que el logro de una glucemia óptima sea aún más difícil en el contexto de pacientes hospitalizados¹⁸.

1.3.1 DURANTE EL INGRESO – A CORTO PLAZO

Existen escalas que nos ayudan a predecir la mortalidad de los pacientes ingresados y que son aplicables desde los servicios de urgencias, ya que es desde ahí donde se producen muchos de los ingresos hospitalarios.

Entre ellas destaca la Escala REMS (Rapid Emergency Medicine score) que está compuesta por variables clínicas, que incluyen edad, presión arterial, frecuencia cardíaca, saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria y nivel de conciencia según la escala del coma de Glasgow (GCS), y es una herramienta invaluable para predecir la mortalidad en el SUH (**Figura 11**).

Figura 11: Escala REMS

Parámetros y puntuación de la escala rápida en emergencias REMS											
Variable	Rangos anormales elevados						Rangos anormales bajo				
	6	5	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Presión arterial media (mmHg)			>159	130-159	110-129		70-109		50-69		<49
Frecuencia cardíaca (lpm)			>179	140-179	100-139		70-109		55-69	40-54	<39
Frecuencia respiratoria (rpm)			>49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-0		<5
Saturación Oxígeno (%)			<75	75-85		86-89	>89				
Escala Gaslgow			<5	5-7	8-10	11-13	>13				
Puntuación adicional por edad (años)	>74	66-74		55-64	45-54		<45				

Fuente: Adaptado de Nakhjavan-Shahraki B, Baikpour M, Youseffard M, Nikseresht ZS, Abiri S, Mirzay Razaz J et al. Rapid Emergency Medicine Score (REMS) in the trauma population: a retrospective study. Emerg (Tehran). 2017;5(1):e30

Sin embargo, otras variables, como los análisis de sangre, no se incluyen en esta escala y podrían mejorar la predicción del resultado de mortalidad. Por eso, la escala APACHE IV (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) utilizada en pacientes en UCI en nuestro país, incorporó pruebas analíticas y demostró ser superior a su predecesor APACHE II en la medición de la gravedad de la enfermedad y como predictor de mortalidad³⁹.

Un estudio realizado en nuestro centro que incluyó 1153 pacientes pone de manifiesto la mejoría de la capacidad predictiva de la mortalidad hospitalaria con la adición del índice de comorbilidad de Charlson (**Figura 12**) y las variables analíticas a la puntuación REMS. En dicho estudio, se analizaron los datos aportados por estas escalas, observando que los niveles anormales de glucosa (disglucemia), tanto hiper como hipoglucemia, se asociaban con un aumento de la mortalidad hospitalaria. Sin embargo, aunque la hiperglucemia y la

disglucemia fueron factores predictivos independientes de mortalidad en el análisis ajustado, la hipoglucemia perdió la significación estadística después del ajuste con el resto de las variables incluidas⁴⁰.

Figura 12: Índice de comorbilidad de Charlson.

Infarto de miocardio: debe existir evidencia del antecedente de IAM	1
Insuficiencia cardiaca: debe existir antecedente o clínica compatible previa bien documentada.	1
Enfermedad arterial periférica: incluye claudicación intermitente, <i>bypass</i> arterial periférico, isquemia arterial aguda y/o aneurisma de aórtica > 6cm	1
Enfermedad cerebrovascular: ACV con mínima secuela o AIT	1
Demencia: historia documentada de deterioro cognitivo crónico	1
Enfermedad respiratoria crónica (EPOC y asma inclusive)	1
Enfermedades del tejido conectivo: incluye lupus, polimiositis, polimialgia reumática, arteritis de células gigantes y artritis reumatoide.	1
Úlcera gastroduodenal	1
Hepatopatía alcohólica leve: sin evidencia de HTP, incluye pacientes con hepatitis crónica.	1
Diabetes: no se incluyen los que presentan complicaciones tardía, ni los tratados sólo con dieta.	1
Hemiplejia: evidencia de hemiplejia o hemiparesia secundaria a ACV u otra condición	2
Insuficiencia renal crónica moderada/severa: paciente en diálisis o creatinina > 3 mg/dl de forma mantenida.	2
Diabetes con lesión de órgano diana: retinopatía, nefropatía, neuropatía y antc. CAD o SHNC	2
Tumor o neoplasia sólida: cáncer sin metástasis documentadas	2
Leucemia: incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y las leucemias agudas	2
Linfomas: incluye todos los linfomas, Waldstrom y mieloma	2
Hepatopatía crónica moderada-severa: con HTP (varices esofágicas, ascitis, encefalopatía)	3
Tumor o neoplasia sólida con metástasis	6
Sida definido: no incluye portadores sanos asintomáticos.	6

Fuente: Modificado de Charlson M, Pompei P, Ales KL, McKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. J Chron Dis 1987; 40: 373-83.

La importancia de la hiperglucemia y la hipoglucemia se ha explorado ampliamente en un entorno hospitalario, pero ha habido menos escrutinio de la VG como marcador independiente de resultados deficientes. Existe evidencia de

que la variabilidad de la glucosa en la sangre influye en la incidencia de complicaciones diabéticas microvasculares y macrovasculares. También ha habido alguna evidencia que sugiere un aumento de la mortalidad asociada con una mayor VG^{18,23}.

En relación con éstos nuevos datos, se ha observado que dichas alteraciones pueden contribuir en la patogénesis de la enfermedad arterial coronaria. Dentro de los parámetros relacionados con la VG, la amplitud media de las excursiones glucémicas y la desviación estándar (DE) de los niveles de glucosa fueron los dos parámetros que más estrechamente se han correlacionado con la vulnerabilidad de la placa coronaria, aunque el mecanismo subyacente a esta correlación aún no se ha establecido⁴¹.

Igualmente se ha establecido relación entre la hipoglucemia y la gravedad de los cuadros de sepsis: la secreción de glucagón desde el páncreas y la gluconeogénesis en el hígado disminuyen cuando se produce una sepsis grave, lo que causa un fracaso multiorgánico³⁸.

1.3.2 A LARGO PLAZO

Existe evidencia definitiva de los efectos perjudiciales de la hiperglucemia en los resultados a largo plazo de los pacientes¹⁸.

La asociación epidemiológica entre la DM y la insuficiencia cardíaca (IC) ha sido firmemente establecida por el Estudio de Framingham, que mostró un aumento de 2,4 y 5 veces en el riesgo de IC en hombres y mujeres con DM, respectivamente. Esto puede deberse tanto a la presencia de comorbilidades

asociadas con la DM como al desarrollo de una entidad distinta de la cardiomiopatía diabética. Funcionalmente, la cardiomiopatía diabética se caracteriza por un aumento de la fibrosis miocárdica, una mayor masa del ventrículo izquierdo y un grosor de la pared que conduce a disfunción tanto sistólica como diastólica; este último se presenta incluso antes del inicio clínico de la diabetes, lo que refleja principalmente un aumento de la resistencia a la insulina⁴².

Un reciente estudio realizado en Israel en 2017 que incluyó 3993 pacientes con una media de seguimiento de 4,2 años sobre la mortalidad a largo plazo en pacientes con DM e IC (Itzhaki Ben Zadok O *et al*)⁴², determinó un riesgo de mortalidad 1,3 veces mayor en pacientes con DM e IC en comparación con pacientes sin DM preexistente. Se incluyeron pacientes con IC aguda y crónica, mostrando que cada aumento de 18 mg/dL en el nivel de glucemia basal al ingreso se asociaba con un aumento del 5% en el riesgo de mortalidad ($p < 0,001$) entre los pacientes sin DM existente. En contraste, entre los pacientes con DM, solo aquellos con niveles de glucemia basal al ingreso ≥ 200 mg/dL tuvieron un mayor riesgo de mortalidad⁴².

Además, la asociación entre los niveles de glucemia basal al ingreso y la mortalidad también se ha establecido en diferentes contextos clínicos, como en pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) e isquemia cerebrovascular aguda⁴². Otro estudio que evalúa el impacto de la DM tipo 2 en el hospital y la mortalidad a largo plazo en pacientes después de su primera cirugía de bypass coronario, observó que la mortalidad a largo plazo de los pacientes diabéticos

era mayor que la de los pacientes no diabéticos y además la enfermedad macrovascular (enfermedad arterial coronaria, accidente cerebrovascular y enfermedad vascular periférica) fue responsable de la mayor parte de la morbilidad y mortalidad asociada con la DM tipo 2 ⁴³.

1.4 CONSIDERACIONES FINALES

En resumen, tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia son alteraciones muy prevalentes a las que nos enfrentamos frecuentemente durante el manejo de los pacientes hospitalizados. En los últimos años ha aumentado la atención sobre el control glucémico del paciente hospitalizado debido sobre todo al reconocimiento de que la disglucemia empeora el pronóstico del paciente hospitalizado, independientemente del diagnóstico de DM previo al ingreso hospitalario.

Aunque los estudios epidemiológicos demuestran asociación entre glucemia media (GM) intrahospitalaria elevada y curso clínico desfavorable de los pacientes, los estudios de intervención no han conseguido demostrar que el tratamiento intensivo de la glucemia reduzca la mortalidad en el paciente ingresado. Además, se está observando en estudios realizados recientemente, que pacientes con igual GM pueden tener perfiles glucémicos muy diferentes, un concepto denominado VG.

A pesar del creciente interés en la VG en los últimos años y la creciente evidencia de su impacto negativo, hay pocos estudios a gran escala que examinen el efecto de la alta VG en el resultado a largo plazo y la mortalidad¹⁸. La evidencia observacional sugiere que la VG puede ser un predictor independiente de los resultados³⁰.

Es importante saber que la atención hospitalaria de individuos con diabetes e hiperglucemia es compleja, e involucra a múltiples profesionales con diversos grados de experiencia que están dispersos en muchas áreas diferentes del

hospital⁴⁴. Es por esto por lo que un enfoque multidisciplinar podría ayudar a mejorar el control glucémico del paciente hospitalizado, evitando la inercia terapéutica y el riesgo de hipoglucemia, y mejorando la VG. No hay que olvidar que el correcto control glucémico evitará complicaciones durante el ingreso del paciente, pero también podría repercutir sobre la mortalidad a largo plazo, una vez el paciente haya sido dado de alta del centro hospitalario.

HIPÓTESIS

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

1. Los pacientes ingresados en los Servicios hospitalarios de Medicina Interna, con un diagnóstico de DM, constituyen una población frágil en la que la mortalidad tras el alta hospitalaria puede ser elevada
2. Las medidas de calidad del control glucémico durante el ingreso hospitalario pueden influir en la mortalidad a largo plazo. Entre estas medidas podrían tener especial relevancia la GM, la VG y la presencia de hipoglucemias.

OBJETIVOS

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

1. Analizar las características de los pacientes dados de alta de Medicina Interna con diagnóstico relacionado con la diabetes.
2. Evaluar la influencia de diversos parámetros de control glucémico durante el ingreso hospitalario sobre la mortalidad a largo plazo.
3. Determinar la influencia de la hipoglucemia hospitalaria en la mortalidad a largo plazo.
4. Determinar la mejora en la capacidad predictiva del riesgo de mortalidad que se puede obtener con la inclusión de las medidas de control glucémico durante la hospitalización.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño: Estudio de cohortes retrospectivo longitudinal analítico.

Pacientes: Se incluyeron pacientes dados de alta del Servicio de Medicina Interna del Hospital Clínico Universitario “Lozano Blesa” de Zaragoza con algún diagnóstico (principal o secundario) incluido en la Clasificación Internacional de Enfermedades y su Modificación Clínica de la 9ª Edición (CIE-9-MC) en relación con la DM (DM, DM secundaria, glucosa anormal e hipoinsulinemia postquirúrgica). Para el presente trabajo se excluyeron los pacientes que fallecieron durante la estancia hospitalaria, aquellos cuyo manejo en el ingreso requirió tratamiento en la UCI y los pacientes cuyo diagnóstico principal fue cetoacidosis diabética (CAD) o descompensación hiperglucémica hiperosmolar no cetósico (SHNC) con necesidad de utilización de insulina IV inicial.

La fase de reclutamiento fue de 8 meses, distribuidos en dos periodos de 4 meses (entre enero y abril de 2010 y entre enero y abril de 2013), para completar el número de pacientes necesario, que era 275. Se recogieron un total de 276 pacientes, asumiendo una mortalidad global del 80%, una diferencia de mortalidad entre grupos del 15%, una potencia del 80% y un nivel de confianza bilateral del 95%.

Variable dependiente (Punto final clínico): Mortalidad total. Se siguieron los pacientes desde el momento del alta hospitalaria hasta su fallecimiento o hasta el 15/08/2019. Se consideraron muertes de causa vascular aquellas que se

codificaron como IC terminal, shock cardiogénico, infarto agudo de miocardio (IAM), accidente cerebrovascular o muerte súbita.

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

1.- Clínicas: edad en el momento del ingreso, género, antecedentes patológicos de enfermedad cardíaca, respiratoria, neurológica, digestiva o neoplásica, motivo del ingreso, presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD), saturación de O₂, temperatura, índice de comorbilidad de Charlson, tipo de DM, tipo de tratamiento ambulatorio para la DM en el momento del ingreso y al alta, longitud de la estancia hospitalaria y necesidad de ayuno en el momento del ingreso.

2.- Variables relacionadas con el control glucémico: glucemia plasmática al ingreso, HbA1c obtenida durante el ingreso o en los 3 meses previos, valores glucémicos obtenidos mediante monitorización de glucemia capilar preprandiales y frecuencia y gravedad de hipoglucemias (se definió hipoglucemia como valores de glucemia < 70 mg/dl, siendo grave si los valores de glucemia eran < 40 mg/dl o se acompañaban de pérdida de conciencia)²⁴.

3.- Variables bioquímicas: glucosa, creatinina, iones, HbA1c y hemograma inicial.

4.- Variables generadas: El tratamiento ambulatorio de los pacientes se codificó en 3 categorías (dieta y/o ADO como categoría de referencia, insulina basal con o sin ADO y mezclas o basal-bolo). A partir de los valores de glucemia

capilar se determinaron como medidas de valoración del control glucémico intrahospitalario la glucemia máxima (el valor de glucemia capilar más elevado durante el ingreso), GM durante el ingreso, definida como la media de todas las glucemias capilares del paciente, y VG estimada a partir del coeficiente de variación (CV), definido como el cociente entre la DE y la GM (DE/GM)⁴⁵. Los pacientes se estratificaron según sus valores de glucemia al ingreso (con punto de corte en 180 mg/dl), según su GM (con punto de corte en 140 mg/dl), según sus cifras de HbA1c (con punto de corte en 8%) y según su CV (con punto de corte en 0,29). Estos puntos de corte se establecieron por su sentido clínico (glucemia al ingreso, GM, HbA1c) y recomendaciones de las guías de práctica clínica²³ o por corresponder aproximadamente a la mediana de la distribución (CV).

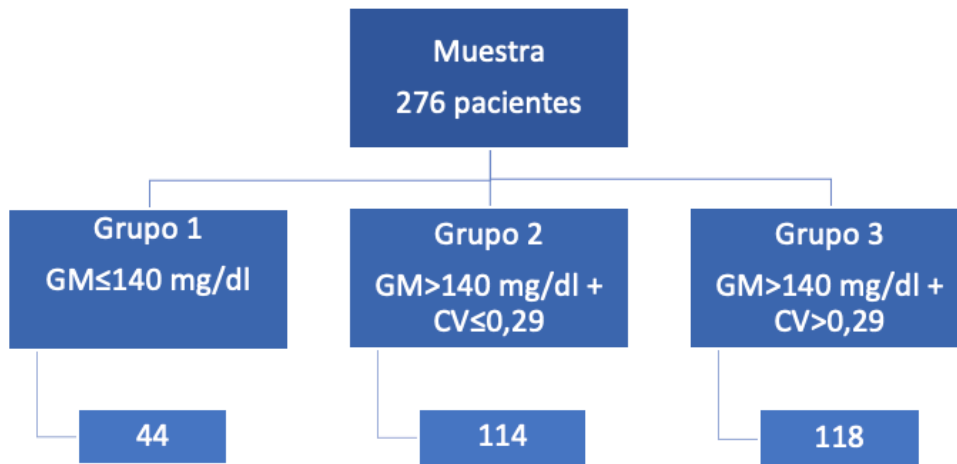
Métodos de laboratorio: La glucemia plasmática se determinó mediante método enzimático con hexoquinasa, la HbA1c mediante cromatografía de alta resolución y la glucemia capilar se midió con medidor Optium Xceed® cuya precisión es de 3-3,6% (CV) con una exactitud $r = 0,98$ respecto a glucemia plasmática y un cumplimiento de la norma ISO (International Standard Organization) del 99%. El resto de los parámetros bioquímicos y hemograma se midieron mediante procedimientos rutinarios en autoanalizador. El filtrado glomerular (FG), expresado en ml/minuto/1,73 m², se calculó mediante fórmula de CKD-EPI a partir de la edad y la creatinina plasmática; los pacientes se clasificaron en 4 categorías según su FG fuese ≥ 60 , 45-59, 30-44 o < 30 ml/minuto/1,73 m².

Métodos estadísticos: Las variables cuantitativas se describen con su media y DE, mientras que las variables cualitativas se describen con distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas se realiza con t de Student para muestras independientes o con prueba no paramétrica de Mann-Whitney. La comparación de variables cualitativas se realiza mediante X^2 o test exacto de Fisher, con test de tendencia lineal en las variables con categorías ordenadas.

Se calcularon las tasas de mortalidad por cada 1000 pacientes-año. La comparación de tasas según las características iniciales de los pacientes se realizó mediante el estudio de las curvas de supervivencia de Kaplan-Meier, con evaluación de la significación estadística mediante log-rank-test.

La determinación de los factores predictivos de mortalidad se realizó mediante regresión de Cox univariante y multivariante. Se clasificó a los pacientes mediante la combinación de GM y CV. Sólo hubo 11 pacientes con $GM \leq 140$ mg/dl y $CV > 0,29$, por lo que todos aquellos con $GM \leq 140$ mg/dl se agruparon en una categoría. Los grupos definitivos de la variable combinada fueron (**figura 13**):

- Grupo 1: buen control, $GM \leq 140$ mg/dl
- Grupo 2: $GM > 140$ mg/dl con $CV \leq 0,29$
- Grupo 3: $GM > 140$ mg/dl con $CV > 0,29$

Figura 13. Diagrama de flujo de distribución de pacientes incluidos en el estudio

Para obtener los mejores modelos predictivos de mortalidad, se incluyeron en los modelos multivariante las variables según criterios estadísticos ($p \leq 0,1$ en análisis univariante) y sentido clínico. Se realizaron modelos multivariante incluyendo simultáneamente GM y CV o con inclusión alternativa de la variable combinada computando un procedimiento de exclusión secuencial para obtener los modelos finalmente seleccionados.

Se evaluó la utilidad para predecir mortalidad, de añadir variables de control glucémico (GM, CV) a un modelo básico (compuesto por edad, género, antecedentes patológicos, Charlson, FG, PA, iones, temperatura, saturación de O₂ y leucocitos iniciales) mediante análisis de la mejora del estadístico C de Harrell. Se consideraron significativas las asociaciones con $p < 0,05$.

Aunque el estudio no tenía potencia suficiente para su evaluación, se realizó un análisis de sensibilidad, tanto univariante como multivariante con inclusión de las mismas variables, para predecir mortalidad por causa

cardiovascular. De igual forma, se consideraron significativas las asociaciones con $p < 0,05$.

Los programas informáticos utilizados fueron SPSS versión 22.0 y R versión 3.1.2.

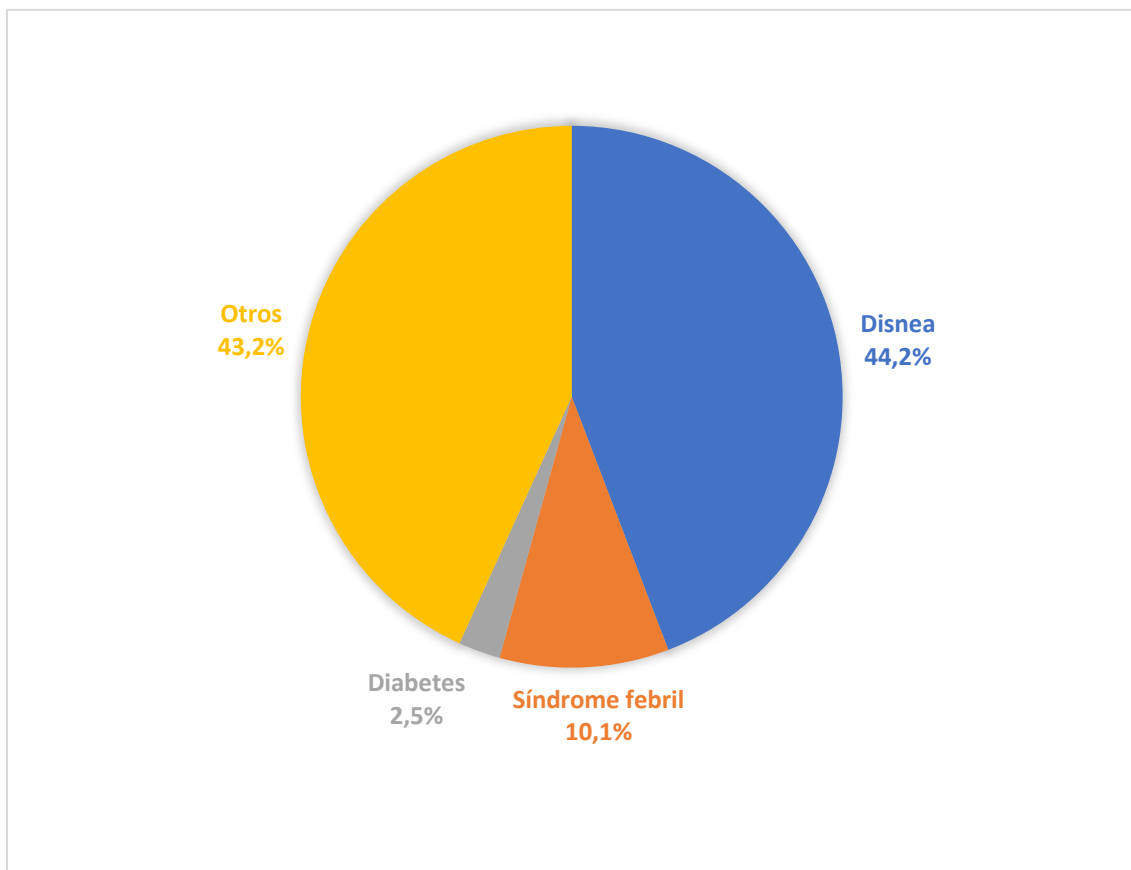
RESULTADOS

Estadística descriptiva

Se incluyeron un total de 276 pacientes, de los cuales 146 (52,9%) fueron varones.

Los motivos de ingreso más frecuentes fueron disnea (44,2%) y síndrome febril (10,1%); hubo un 2,5% de ingresos relacionados directamente con la DM (1,1% descompensación hiperglucémica sin cumplir criterios de CAD o SHNC y 1,4% hipoglucemia). (**Figura 14**)

Figura 14: Motivos más frecuente de ingreso hospitalario.



Los diagnósticos relacionados con la DM más frecuentes al alta fueron diabetes tipo 2 (92,8%) e hiperglucemia de estrés (5,1%).

La duración media del seguimiento extrahospitalario fue de 3,7 (DE 3,2) años, con una mediana de 2,7 años. Se produjeron 224 (81,2%) fallecimientos, 101 (45%) por causa cardiovascular. La media de edad fue 77, 6 (DE 10,2) años.

En la **tabla 2** se comparan las características generales de los pacientes, en función de que falleciesen o no. La edad fue superior en el grupo de pacientes fallecidos (79,3 años, DE 9,4) con significación estadística respecto a los no fallecidos (70,1 años, DE 10). La distribución por sexo no mostró diferencias entre ambos grupos. La duración media del ingreso hospitalario fue de 13,9 (DE 18,4) días y, aunque fue ligeramente superior en el grupo de fallecidos (14, 6 días, DE 20,1 vs 10,6 días DE 6,6), no hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

En el momento del ingreso 79 pacientes (28,6%) llevaban insulinización basal y 43 (15,6%) mezclas de insulina o tratamiento basal-bolo; 97 pacientes (35,1%) fueron dados de alta con insulinización basal y 43 (15,6%) con mezclas o tratamiento basal-bolo. Un 14,5% de los pacientes precisó ingreso en situación de ayuno y a un 33,1% de los pacientes se le administró tratamiento con corticoides, 34,5% del grupo de fallecidos, frente 26,9% del grupo de no fallecidos, sin existir diferencias estadísticamente significativas entre ambos.

El número medio de patologías previas que presentaban los pacientes ingresados fue 1,4 (DE 0,85), sin diferencias entre ambos grupos. Los pacientes que fallecieron presentaban mayor porcentaje de antecedentes de enfermedades neurológicas (31,3%) respecto a los que no fallecieron durante el seguimiento (17,3%), con significación estadística. Por el contrario, no presentaron diferencias estadísticamente significativas respecto a los antecedentes de enfermedad cardiaca (56,3% de los fallecidos vs 50% de los no

fallecidos), respiratoria (25% de los fallecidos vs 21,2% de los no fallecidos), digestiva (13,8% de los fallecidos vs 21,2% de los no fallecidos), o neoplásica (12,1% de los fallecidos vs 19,2% de los no fallecidos).

La puntuación media en el índice de Charlson fue de 2,8 (DE 1,6) puntos y fue significativamente más alta en el grupo de paciente fallecidos.

Respecto a las variables clínicas, la media de la PAS inicial fue de 138 (DE 29,2) mmHg y de la PAD fue de 72 (DE 16) mmHg, sin diferencias estadísticamente significativas entre los que fallecieron y los que no fallecieron durante el seguimiento. La saturación O₂ media inicial fue de 93,5 (DE 5,2) % y la media de la temperatura inicial fue de 36,8 (DE 0,8) °C, ambas sin diferencias estadísticas.

En cuanto a las variables analíticas, recogimos datos de FG donde destaca que los pacientes que sobrevivieron tenían de media mayor FG que los pacientes fallecidos durante el seguimiento y, además, en la división por subgrupos de FG, los que sobrevivieron también presentaron $FG \geq 60$ ml/min/1,73² en mayor porcentaje que los que no lo hicieron, de forma estadísticamente significativa. Por el contrario, no hubo diferencias significativas en cuanto a los niveles de sodio (Na) y potasio (K), ni en cuanto a cifras de hemoglobina y leucocitos entre los fallecidos y no fallecidos, quedando este último dato en el límite de la significación estadística.

Tabla 2: Características de los pacientes en dependencia de que falleciesen o no.

	Grupo total	No éxitos	Éxitos	p	
Edad (años)	77,6 (10,2)	70,1(10)	79,3 (9,4)	<0,001	
Sexo (% varón)	52,9	55,8	52,2	0,64	
Duración del ingreso (días)	13,9(18,4)	10,6(6,6)	14,6(20,1)	0,19	
Hiper glucemia de stress (%)	5,1	7,7	4,5	0,34	
Insulina basal al alta (%)	35,1	25	37,5	0,23	
Mezclas o bolo-basal al alta (%)	15,6	19,2	14,7		
Antecedente enfermedad cardiaca (%)	55,1	50	56,3	0,41	
Antecedente enfermedad respiratoria (%)	24,3	21,2	25	0,56	
Antecedente enfermedad neurológica (%)	28,6	17,3	31,3	0,045	
Antecedente enfermedad digestiva (%)	15,2	21,2	13,8	0,19	
Antecedente de enfermedad neoplásica (%)	13,4	19,2	12,1	0,17	
Número de patologías	1,4 (0,8)	1,3 (0,8)	1,4 (0,8)	0,59	
Índice de Charlson (puntos)	2,8 (1,6)	2,5 (1,7)	2,9 (1,6)	0,021	
Tratamiento con corticoides (%)	33,1	26,9	34,5	0,29	
Ayuno (%)	14,5	9,6	15,6	0,27	
Presión arterial sistólica inicial (mmHg)	138(29,2)	136(26,3)	138(29,9)	0,66	
Presión arterial diastólica inicial (mmHg)	72 (16)	74(16)	71(16)	0,22	
Saturación O ₂ inicial (%)	93,5 (5,2)	94,3 (3,9)	93,3 (5,5)	0,39	
Temperatura inicial (grados C)	36,8 (0,8)	36,8 (0,7)	36,8 (0,8)	0,37	
Filtrado glomerular (ml/min/1,73m ²)	52,8 (24,5)	65,8(26,6)	49,7(23,1)	<0,001	
Categorías filtrado glomerular (%)	≥ 60	36,6	55,8	32,1	0,001
	45-59	19,8	21,2	19,5	
	30-44	24,9	11,5	28,1	
	<30	18,7	11,5	20,4	
Na (mEq/L)	138,4 (7,5)	137,9(4,3)	138,5 (8,1)	0,78	
K (mEq/L)	4,4 (0,7)	4,3 (0,6)	4,4 (0,7)	0,26	
Hb (gr/dl)	12,1 (2,8)	12,2 (2,9)	12,1(2,8)	0,27	
Leucocitos (n/mm ³)	11811 (7685)	10505(5014)	12119(8167)	0,079	

Así mismo, realizamos una comparación de diversas medidas de control glucémico, en dependencia de que los pacientes falleciesen o no durante el seguimiento, como puede verse en la **tabla 3**.

La glucemia media inicial de los pacientes en el estudio fue de 194 (DE 95) mg/dl, ligeramente superior en el grupo de no fallecidos, aunque sin significación estadística. Este grupo también presentó mayor porcentaje de glucemias al inicio ≥ 180 mg/dl.

La media de HbA1c fue de 7,48 (DE 2,6) %, también ligeramente superior en los pacientes que sobrevivieron durante el estudio, aunque tampoco hubo significación estadística. El porcentaje de paciente con HbA1c ≥ 8 % también fue superior entre los no fallecidos.

El número medio de glucemias capilares al día fue de 2,5 (DE 0,75), obteniéndose una GM de 180,5 (DE 41,7) mg/dl y un CV de 0,30 (DE 0,10). El porcentaje de paciente con GM durante el ingreso >140 mg/dl fue mayor en el grupo de paciente fallecidos y esta diferencia sí que fue estadísticamente significativa. No así la glucemia máxima durante el ingreso, que fue mayor en el grupo de paciente fallecidos, pero sin significación estadística.

Un porcentaje de pacientes con un CV $\geq 0,30$ fue superior en el grupo de pacientes fallecidos, con diferencia significativa respecto al grupo de no fallecidos.

Experimentaron durante el ingreso hipoglucemias un 27% de los pacientes (22,6% con hipoglucemias leves y 4,4% graves), sin diferencias estadísticamente significativas entre los que fallecieron y los que no.

Tabla 3: Control metabólico de los pacientes durante el ingreso en dependencia de que falleciesen o no.

	Grupo total	No exitus	Exitus	p
Glucemia inicial (mg/dl)	194 (95)	182 (89)	196 (96)	0,31
Glucemia inicial \geq 180 mg/dl (%)	48,9	40,4	50,9	0,17
HbA1c (%)	7,48 (2,6)	7,47 (1,6)	7,48 (2,8)	0,60
HbA1c >8% (%)	26,8	26,9	26,8	0,98
Glucemia media en ingreso (mg/dl)	180,5 (41,7)	169 (39)	183 (42)	0,018
Glucemia media en ingreso >140 mg/dl (%)	84,4	71,2	87,5	0,003
Coefficiente variación en ingreso	0,30 (0,1)	0,26 (0,1)	0,31(0,1)	0,002
Coefficiente de variación \geq 0,30 (%)	46,9	26,9	51,6	0,001
Hipoglucemia leve (%)	22,6	11,5	25,2	0,08
Hipoglucemia grave (%)	4,4	3,8	4,5	

En resumen, los pacientes que fallecieron durante el seguimiento presentaron mayor edad, mayor prevalencia de enfermedades neurológicas, menor FG y peor puntuación en el índice de Charlson. En cuanto a las medidas de control glucémico, los pacientes que fallecieron tenían mayor GM en el ingreso, mayor VG, constatada por un mayor CV de las glucemias en el ingreso y un mayor porcentaje de pacientes con un CV \geq 0,30, así como mayor proporción de pacientes con GM superiores a 140 mg/dl. No hubo diferencias significativas en las cifras de glucemia inicial, glucemia máxima, HbA1c o prevalencia de hipoglucemias.

Las características iniciales de los pacientes en dependencia del grupo asignado según los valores combinados de GM y VG quedan reflejados en la **tabla 4**.

Tabla 4: Características generales de los pacientes en dependencia de la GM y el CV de las glucemias durante el ingreso hospitalario.

	GRUPO 1 GM ≤ 140 (cualquier CV) N=44	GRUPO 2 GM > 140 CV ≤ 0,29 N=114	GRUPO 3 GM > 140 CV > 0,29 N=118	p
Edad (años)	77,5 (10,1)	76,6 (10,9)	78,5 (9,4)	0,36
Sexo (% varón)	59,1	53,5	50	0,58
Duración del ingreso (días)	14,4 (24,0)	12,8 (19,1)	14,6 (15,2)	0,74
Antecedente de enfermedad cardiaca (%)	47,7	61,4	51,7	0,18
Antecedente de enfermedad respiratoria (%)	25	25,4	22,9	0,89
Antecedente de enfermedad neurológica (%)	22,7	24,6	34,7	0,15
Antecedente de enfermedad digestiva (%)	13,6	20,2	11	0,14
Antecedente de enfermedad neoplásica (%)	15,9	14	11,9	0,77
Número de patologías	1,2 (0,7)	1,4 (0,8)	1,3 (0,9)	0,30
Índice de Charlson (puntos)	2,3 (1,1)	2,8 (1,7)	3,0 (1,6)	0,056
Filtrado glomerular (ml/min/1,73 m²)	51,6 (20,8)	54,8 (24,9)	51,2 (25,4)	0,52
Hiperglucemia de estrés (%)	4,5	6,1	4,2	0,79
Insulina basal al alta (%)	18,2	30,7	45,8	0,001
Mezclas o bolo-basal al alta (%)	2,3	14,9	21,2	
Glucemia inicial (mg/dl)	139 (70,2)	185 (80,2)	221 (106)	<0,001
HbA1c (%)	6,4 (1,2)	7,3 (1,4)	8,0 (3,5)	0,001
Glucemia media en el ingreso	128 (10,2)	190 (42,8)	191 (32,6)	<0,001
Coeficiente de variación en el ingreso	0,23 (0,1)	0,23 (0,1)	0,39 (0,1)	<0,001
Hipoglucemias totales (%)	16,7	7,0	50,4	<0,001
- Hipoglucemia leve (%)	14,3	7,0	40,7	
- Hipoglucemia grave (%)	2,4	0	9,3	

En el análisis combinado de GM y VG no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos con respecto a los porcentajes de antecedentes de enfermedades cardíacas, respiratorias neurológicas, digestivas o neoplásicas.

El grupo 3 (GM > 140, CV > 0,29) presentaba mayor índice de Charlson, pero esta diferencia queda en el límite de la significación estadística.

Sí que fue estadísticamente significativa la diferencia en los porcentajes de pacientes que fueron dados de alta con insulina basal y con mezcla o bolo-basal, siendo en ambos casos más altos en el grupo 3.

Respecto a los parámetros de control glucémico durante el ingreso, los pacientes del grupo 3 presentaron, como era de esperar, peor control metabólico, con mayor glucemia inicial, mayor porcentaje de Hb1Ac, mayor glucemia media durante el ingreso y mayor CV. Fue muy interesante constatar que además presentaron más episodios de hipoglucemia, tanto leves como graves, de forma estadísticamente significativa.

Tasas de mortalidad

La tasa de mortalidad en la población total fue muy alta, de 219,3/1000 pacientes-año, siendo más elevadas en los pacientes con GM>140 vs GM≤140 mg/dl (244 vs 121; p=0,003; **Figura 15**) y aquellos con CV>0,29 vs CV≤0,29 (292 vs 171; p<0,001; **Figura 16**).

Figura 15: Supervivencia de los pacientes en función de la GM

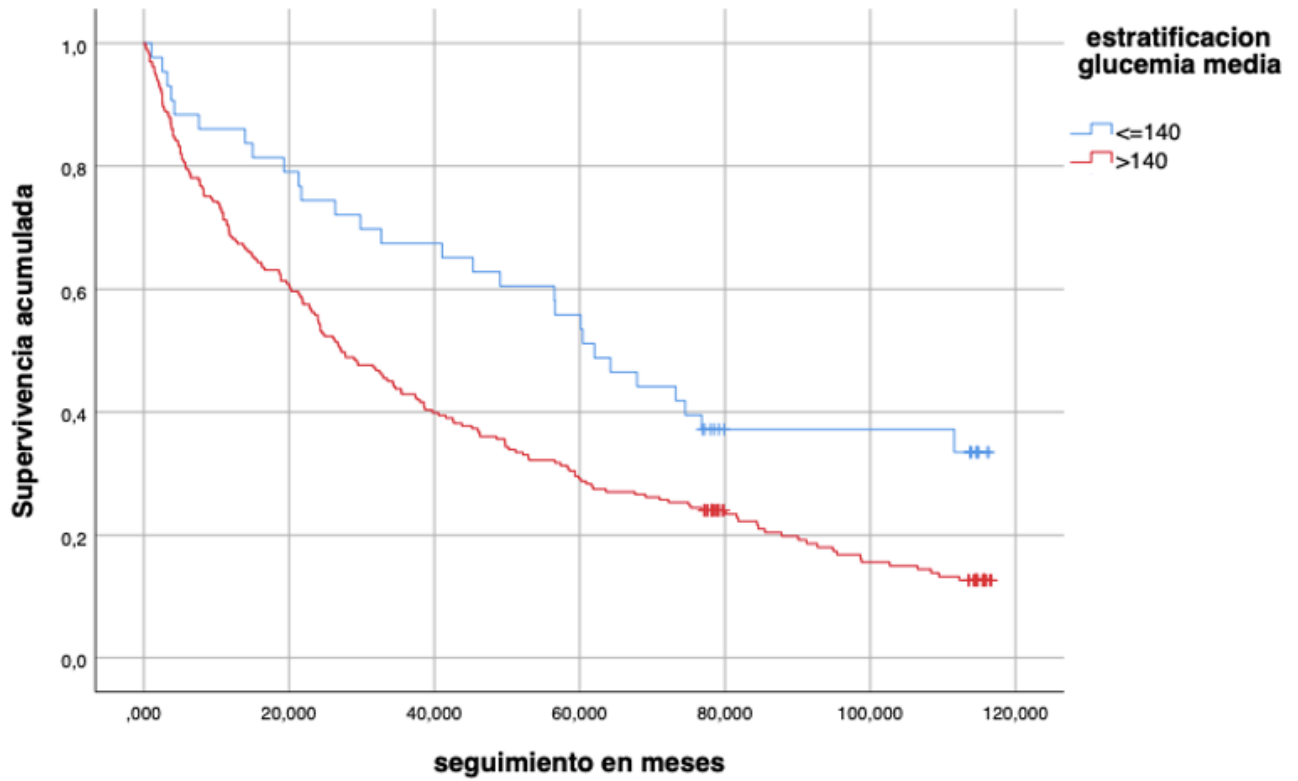
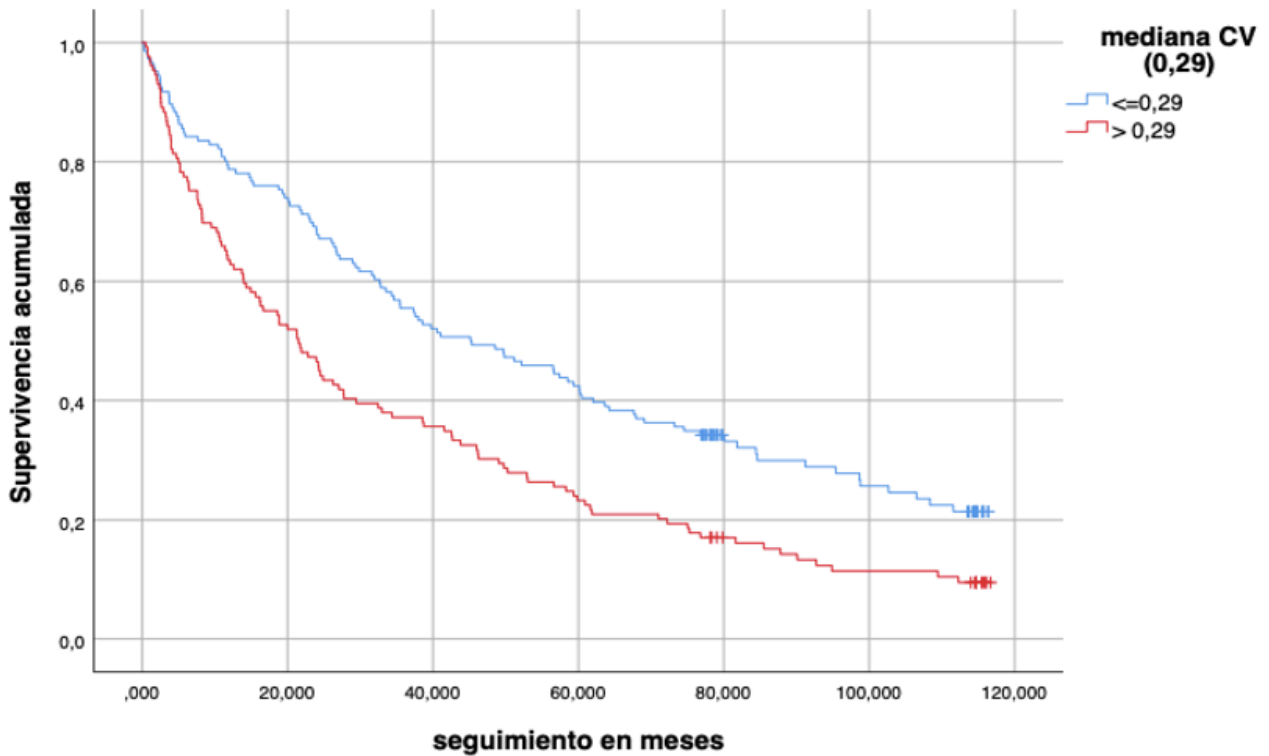
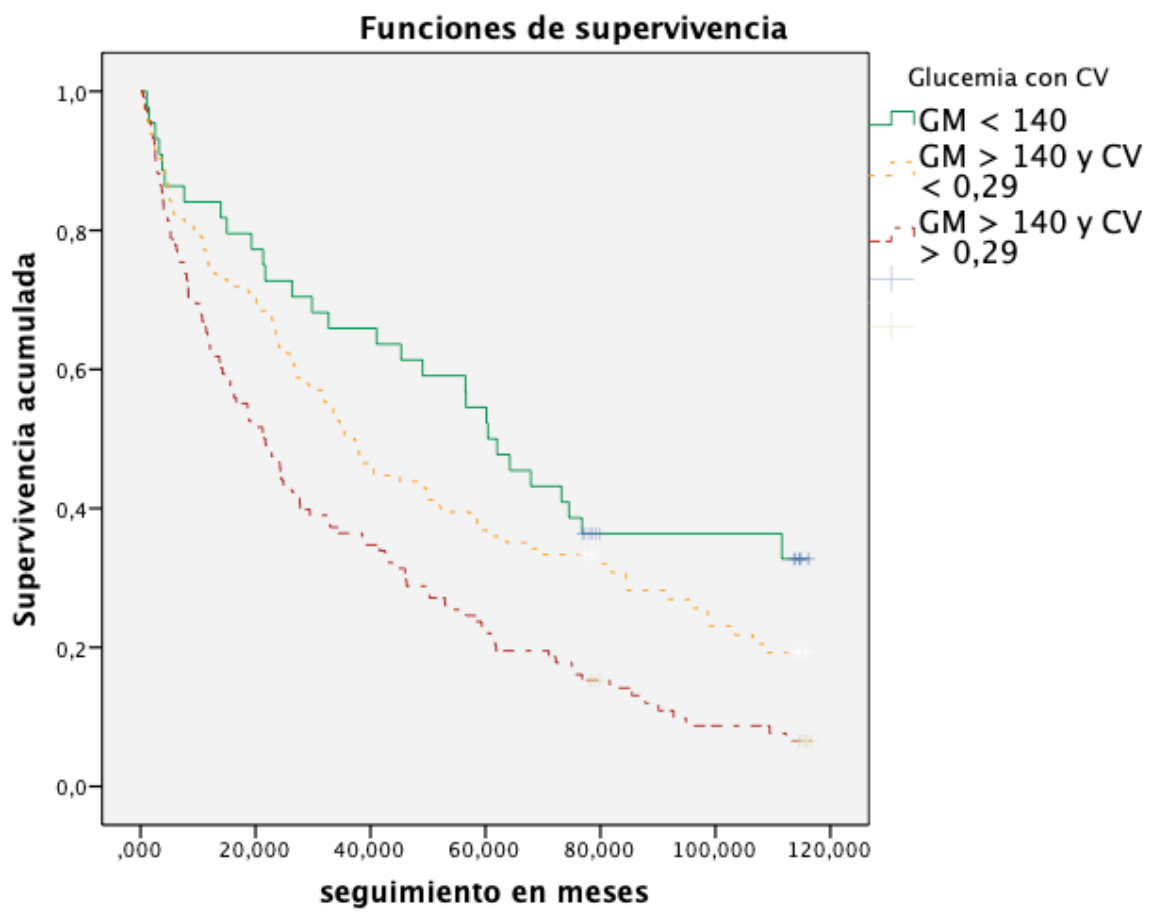


Figura 16: Supervivencia de los pacientes en función del grupo de CV



Las tasas de mortalidad se elevaron en las distintas categorías de la variable combinada de GM y CV (p de tendencia lineal $<0,001$; **Figura 17**), siendo significativamente más altas en el grupo 3 que en los grupos 2 y 1 (317, 189 y 123 por cada 1000 pacientes-año respectivamente; $p<0,001$ grupo 3 vs grupo 1, $p=0,001$ grupo 3 vs grupo 2 y $p=0,13$ grupo 2 vs grupo 1).

Figura 17: Supervivencia de los pacientes en dependencia de su pertenencia a las distintas categorías de la variable combinada de GM y CV (p de tendencia lineal $< 0,001$)



Cabe destacar que no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la supervivencia respecto a las variables de Hb1Ac ($p=0,423$) (Figura 18) y a la hipoglucemia ($p=0,133$) (Figura 19).

Figura 18. Supervivencia de los pacientes en función de la HbA1c

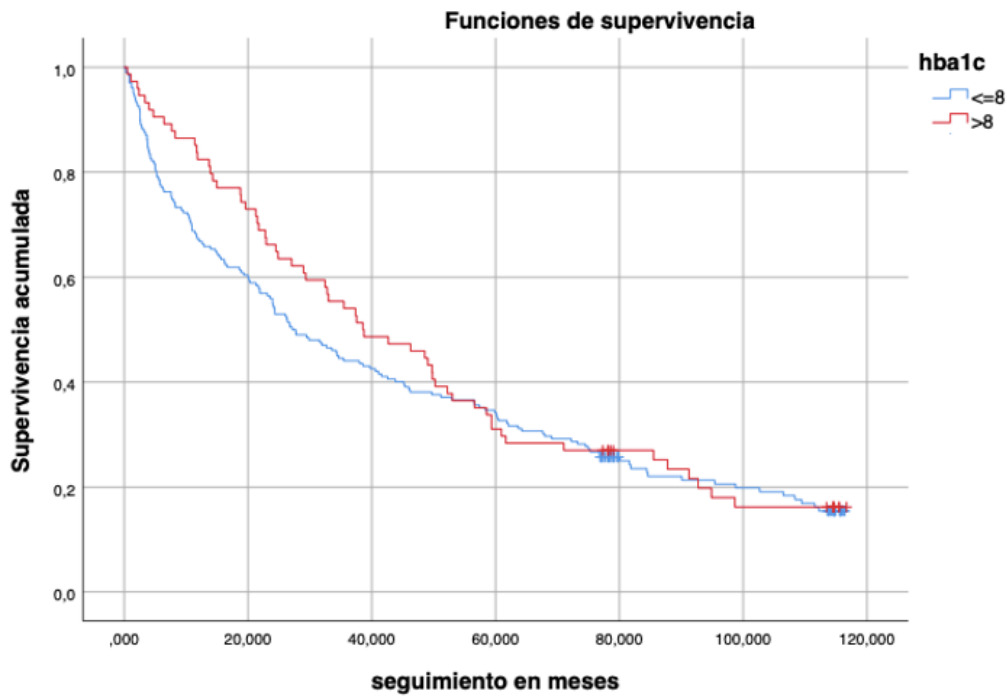
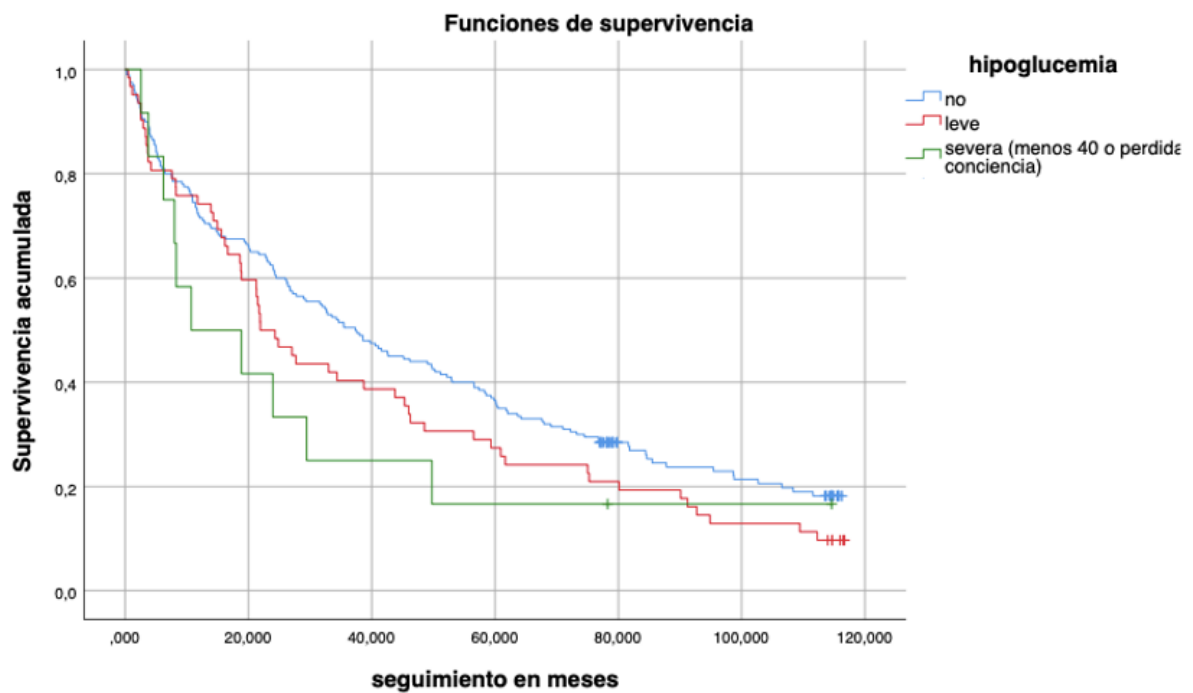


Figura 19. Supervivencia de los pacientes en función de la hipoglucemia



Factores predictores de mortalidad global: análisis univariante.

Los predictores de mortalidad global en el análisis univariante con $p \leq 0,1$ quedan reflejados en la **tabla 5**. La GM no fue un factor asociado con incremento de mortalidad ($HR_{1mg/dl}=1,002$; $p=0,13$), pero sí el CV ($HR_{0,01punto}=1,02$; $p=0,001$). No obstante, tanto una $GM > 140$ mg/dl como un $CV > 0,29$ incrementaron significativamente el riesgo de mortalidad en una magnitud similar (80% y 66% respectivamente); la interacción entre ambos parámetros no fue significativa ($p=0,57$). En la variable combinada, el grupo 3 tuvo el doble de riesgo de mortalidad respecto al grupo 1 ($HR=2,2$; IC 95% 1,5-3,3; $p < 0,001$); el incremento de riesgo en el grupo 2 respecto al grupo 1 fue de menor magnitud ($HR=1,38$; IC 95% 0,9-2,1) sin alcanzar significación estadística. El aumento del riesgo de mortalidad en un 30% de los pacientes que presentaron hipoglucemias durante el ingreso quedó en el límite de la significación ($p=0,051$).

Tabla 5. Factores predictores de mortalidad global en análisis univariante con $p \leq 0,1$.

	HR	IC 95%	p
Edad (1 año)	1,06	1,04-1,08	<0,001
Antecedentes de enfermedad neurológica	1,66	1,25-2,20	0,001
Número de patologías (cada patología adicional)	1,19	1,02-1,39	0,031
Índice de Charlson (1 punto)	1,10	1,02-1,18	0,016
Filtrado Glomerular ($1ml/min/1,73^2$)	0,99	0,98-0,99	<0,001
Na (1mEq/ml)	1,03	1,01-1,05	0,01
Saturación inicial O ₂ (%)	0,97	0,95-0,99	0,02
Glucemia media en ingreso > 140 mg/dl	1,80	1,21-2,68	0,004
Coficiente de variación (0,01 punto)	1,02	1,01-1,03	0,001
Coficiente de variación > 0,29	1,66	1,27-2,16	<0,001
Presencia de hipoglucemia	1,33	1,0-1,8	0,051
GM > 140 mg/dl con CV $\leq 0,29$ vs GM ≤ 140 mg/dl	1,38	0,9-2,1	<0,001
GM > 140 mg/dl con CV > 0,29 vs GM ≤ 140 mg/dl	2,2	1,5-3,3	

Factores predictivos de mortalidad global: análisis multivariante

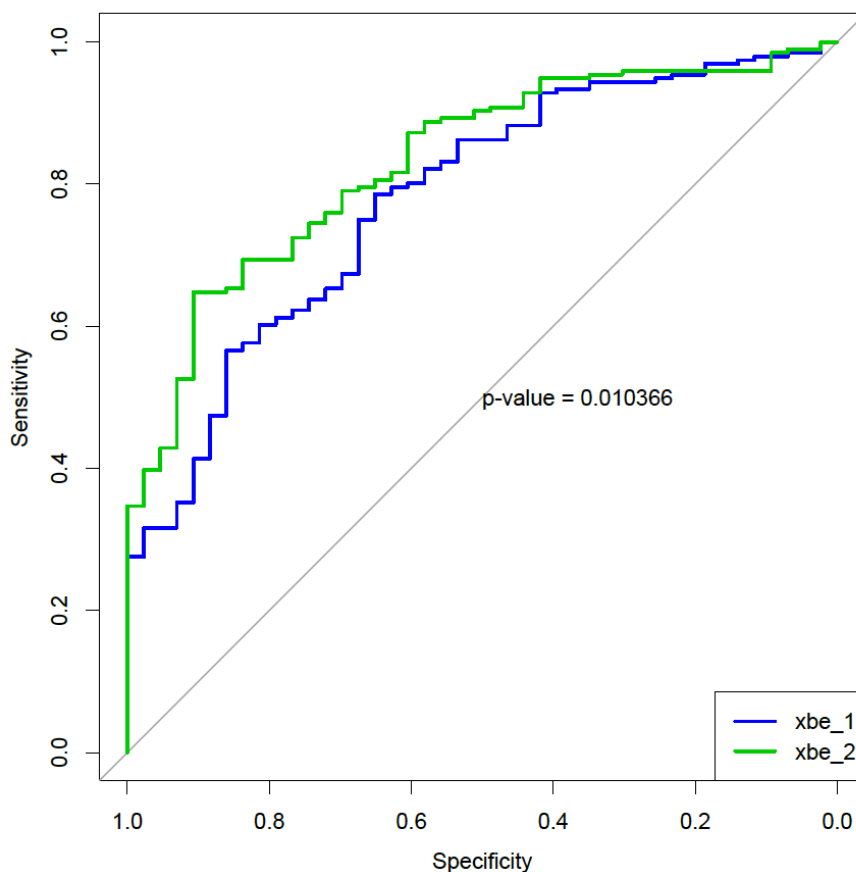
En análisis multivariante, con inclusión simultánea de GM, CV y presencia de hipoglucemias, una GM>140 (HR=1,72; IC 95% 1,14-2,61; p=0,01) y un CV>0,29 (HR=1,52; IC 95% 1,12-2,06; p=0,006), pero no la presencia de hipoglucemias durante el ingreso (HR=1,03; IC 95% 0,74-1,42; p=0,87), se asociaron a incremento significativo del riesgo de mortalidad. Tras inclusión de variables de ajuste (edad, género, enfermedad neurológica, Charlson, sodio, PA y saturación de O₂ inicial), los factores predictivos independientes de mortalidad fueron, por orden de importancia pronóstica, edad ($\chi^2=47,5$; HR=1,058; IC 95% 1,040-1,076; p<0,001), GM>140 ($\chi^2=9,42$; HR=1,91; IC 95% 1,22-2,98; p=0,004), CV>0,29 ($\chi^2=9,01$; HR=1,54; IC 95% 1,16-2,05; p=0,003), antecedente de enfermedad neurológica ($\chi^2=8,3$; HR=1,58; IC 95% 1,17-2,14; p=0,003) y la saturación de O₂ inicial ($\chi^2=4,94$; HR_{1%}=0,97; IC 95% 0,95-0,99; p=0,017).

Al sustituir la GM y VG por la variable que combinaba ambas, tras ajuste para los parámetros anteriormente reseñados, también se mostró como factor predictivo independiente de mortalidad, con $\chi^2=23,3$ y p <0,001. Específicamente, respecto a una GM≤140 mg/dl, tener durante el ingreso GM>140 junto a CV≤0,29 elevaba el riesgo de mortalidad un 70% (HR=1,70; IC 95% 1,07-2,71; p=0,026), mientras que tener simultáneamente GM>140 y CV>0,29 prácticamente triplicaba ese riesgo (HR=2,70; IC 95% 1,71-4,27; p<0,001).

Mejora de la capacidad predictiva de mortalidad con la inclusión de variables relacionadas con el control glucémico.

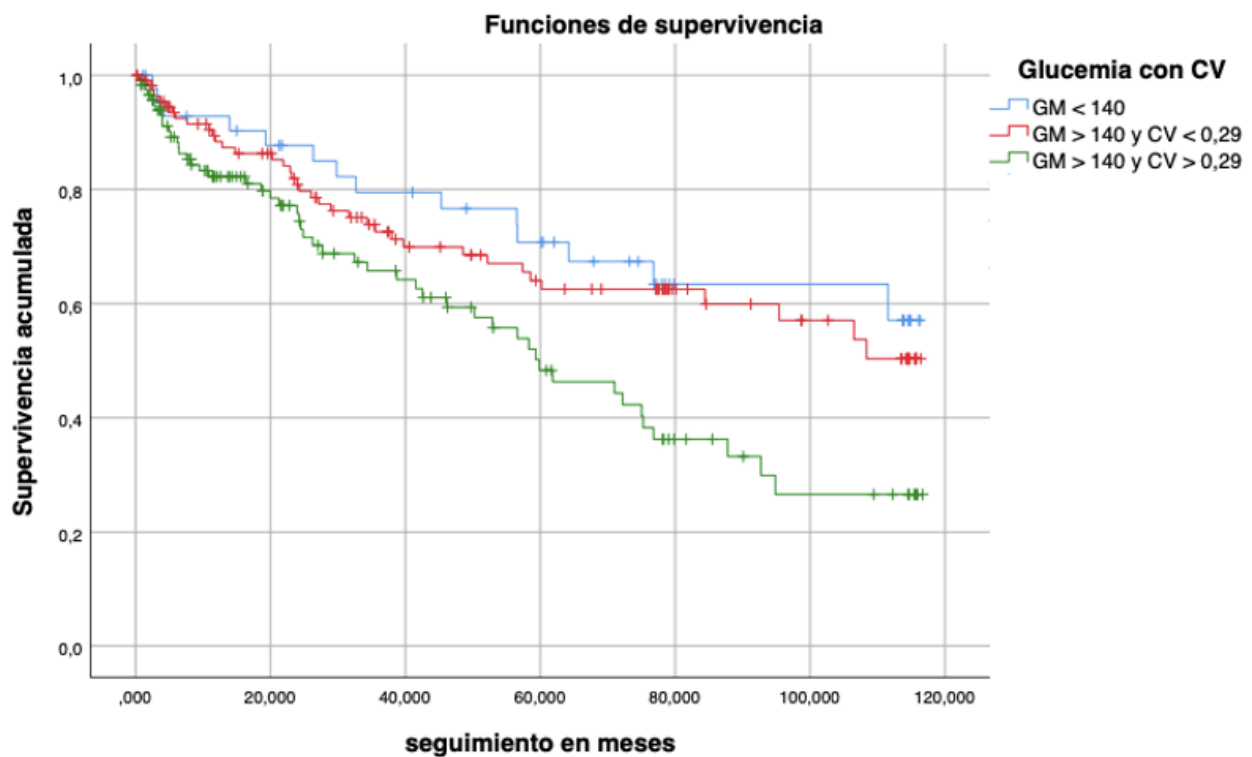
En un modelo multivariante básico, con inclusión de todas las variables, excepto las relacionadas con el control glucémico, el valor del estadístico C de Harrell fue de 0,668. La adición de las medidas de control glucémico mejoró significativamente la capacidad para predecir la mortalidad del modelo básico, elevando la C de Harrell hasta 0,698 (diferencia entre ambos modelos $p=0,01$) (Figura 20)

Figura 20: Comparación mediante curva ROC de la diferencia de poder predictivo de mortalidad de un modelo básico con variables clínicas y analíticas (azul) y otro con la adición de variables relacionadas con el control glucémico intrahospitalario (glucemia media y coeficiente de variación) (verde).



Así mismo, observamos que en el subgrupo de paciente que habían fallecido por causa cardiovascular (45% de los fallecidos), las tasas de mortalidad de la variable combinada GM y CV fueron más elevadas en el grupo 3 ($p < 0,001$) que en los grupos 2 y 1, de forma estadísticamente significativa (Figura 21)

Figura 21: Supervivencia de los pacientes en dependencia de su pertenencia a las distintas categorías de la variable combinada de GM y CV, en el subgrupo de pacientes fallecidos por causa cardiovascular.



Factores predictores de mortalidad por causa cardiovascular: análisis univariante.

En la **tabla 6** quedan reflejados los factores predictores de mortalidad por causa cardiovascular en el análisis univariante con $p \leq 0,1$. No se observó un incremento de mortalidad significativo en dependencia del sexo en el análisis de mortalidad por causa cardiovascular (HR = 0,885; $p = 0,540$). Donde sí se observó un incremento de mortalidad significativo fue en el grupo de asignación: el grupo analizado antes de la instauración del protocolo de insulinización hospitalaria (seleccionados en 2010) presentaba un aumento de la mortalidad del 75% respecto al grupo que se analizó tras la instauración del protocolo de insulinización (seleccionado en 2013); esto puede ser explicado por el efecto periodo, ya que, al iniciar un protocolo de tratamiento, mejora la atención de los pacientes y esto puede redundar en una mejor supervivencia. También se observó un aumento de mortalidad entre los pacientes con un índice de Charlson > 3 , en concreto presentaban un 80% más de mortalidad respecto a los pacientes con índice de Charlson < 3 , de forma estadísticamente significativa. En la variable de FG, el grupo con FG 30-44 ml/min/1,73 m² presentó el doble de riesgo de mortalidad que el grupo con FG ≥ 60 ml/min/1,73 m², y en cuanto a la variable CV, se observó que los pacientes con CV entre 0,30 y 0,38 presentaban un aumento del riesgo de mortalidad en un 78% y los que presentaban $\geq 0,39$ doblaban en mortalidad a los pacientes del grupo CV $\leq 0,23$.

Tabla 6. Factores predictores de mortalidad por causa cardiovascular en análisis univariante con $p \leq 0,1$.

	HR	IC 95%	p
Edad (1 año)	1,071	1,044-1,099	<0,001
Grupo de asignación (antes/después de protocolo)	1,750	1,165-2,629	0,007
Antecedente de enfermedad cardiaca	2,603	1,682-4,029	<0,001
Antecedente de enfermedad neoplásica	2,942	1,289-6,715	0,1
Índice de Charlson > 3 vs índice de Charlson < 3	1,809	1,135-2,885	0,013
Temperatura (1 °C)	0,752	0,569-0,994	0,045
FG inicial (1 ml/min/1,73 m ²)	0,983	0,975-0,991	<0,001
FG 30-44 ml/min/1,73 m ² vs FG \geq 60 ml/min/1,73 m ²	2,503	1,507-4,158	<0,001
FG < 30 ml/min/1,73 m ² vs FG \geq 60 ml/min/1,73 m ²	2,200	1,259- 3,843	0,006
Días de ingreso (1 día)	1,009	1,002-1,016	0,011
Glucemia media en el ingreso > 140 mg/dl	1,623	0,922- 2,859	0,093
Glucemia máxima en el ingreso (1 mg/dl)	1,002	1-1,004	0,105
DE glucemias	1,008	1,001-1,016	0,030
Coefficiente de Variación (0,01 punto)	1,021	1,003-1,039	0,025
CV 0,30-0,38 vs CV \leq 0,23	1,785	1,013-3,147	0,045
CV \geq 0,39 vs CV \leq 0,23	2,008	1,122-3,593	0,019
GM > 140 mg/dl con CV > 0,29 vs GM < 140 mg/dl	2,165	1,193-3,930	0,011

Factores predictivos de mortalidad por causa cardiovascular: análisis multivariante

En análisis multivariante, con inclusión simultánea de la variable combinada GM y CV y presencia de hipoglucemias, una GM >140 mg/dl y CV > 0,29 (HR=3,272; IC 95% 1,671-6,408; p=0,001) se asoció a un incremento significativo del riesgo de mortalidad, pero no la hipoglucemia (HR=0,584; IC 95% 0,340-1,003; p=0,051), que quedó en el límite de la significación estadística.

Tras inclusión de variables de ajuste (edad, enfermedad neurológica, género, índice de Charlson, sodio, PA, saturación de O₂ inicial y filtrado glomerular), los factores predictivos independientes de mortalidad fueron, por

orden de importancia pronóstica, edad ($\chi^2=22,182$; HR=1,062; IC 95% 1,034-1,091; $p<0,001$), la variable combinada de GM y CV ($\chi^2=17,973$; HR=3,296; IC 95% 1,693-6,419; $p<0,001$), el filtrado glomerular descendido ($\chi^2= 8,943$; HR=2,019; IC 95% 1,154-3,531; $p=0,014$) y la hipoglucemia en el ingreso ($\chi^2=4,959$; HR=0,556; IC 95% 0,327-0,943; $p=0,03$). Este último, aunque parece que tiene efecto protector, realmente no tendría significado clínico en ese sentido, aunque en el contexto de ajuste para variabilidad puede indicar que en parte la variabilidad y la hipoglucemia recogen la misma información.

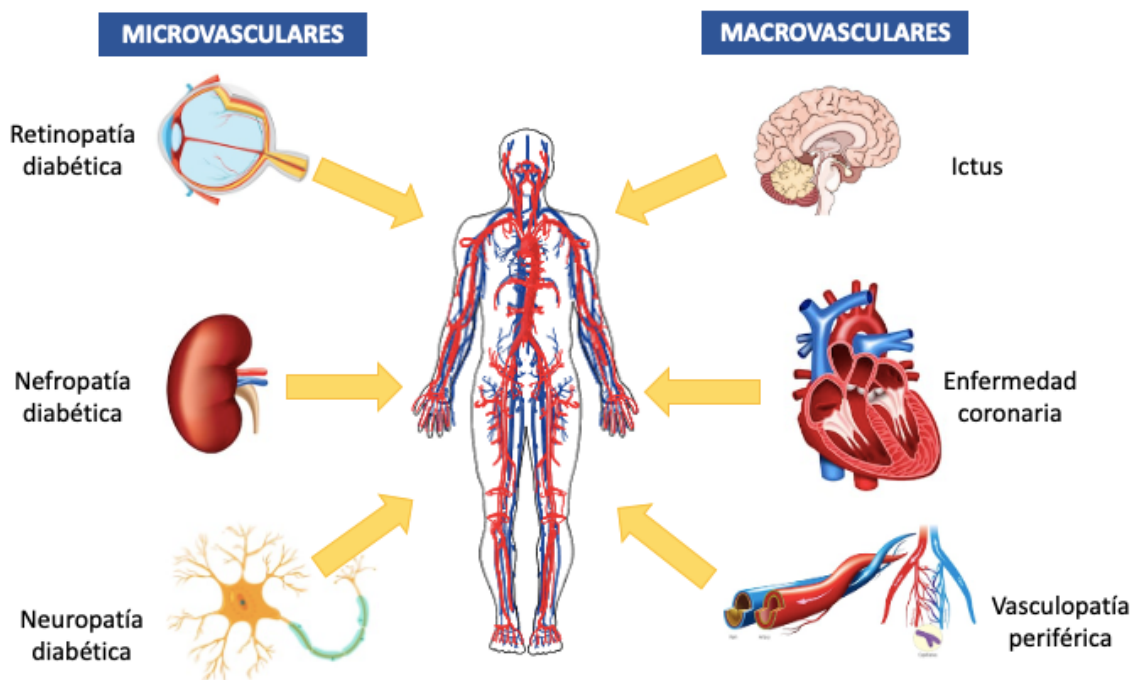
Cabe destacar que se observó que tener una GM >140 mg/dl y CV $> 0,29$ multiplicaba por 3 el riesgo de mortalidad (HR=3,296; IC 95% 1,693-6,419; $p<0,001$) y tener un filtrado glomerular entre 30-44 ml/min/1,73 m² duplicaba el riesgo de mortalidad (HR=2,019; IC 95% 1,154-3,531; $p=0,014$).

DISCUSIÓN

Mediante una revisión de las historias clínicas de los pacientes dados de alta en nuestro hospital durante un periodo de 8 meses con un diagnóstico relacionado con la presencia de DM, hemos comprobado que la consideración de diversas medidas de control glucémico puede mejorar la capacidad para predecir mortalidad a largo plazo.

Lograr y mantener un buen control glucémico es la piedra angular del cuidado de la diabetes debido a que está relacionado causalmente con complicaciones microvasculares y macrovasculares (**Figura 22**).

Figura 22. Complicaciones de la diabetes.



La hiperglucemia o la hipoglucemia debido a un control glucémico deficiente está fuertemente asociada con las complicaciones diabéticas⁴⁶ y con el aumento de riesgo de mortalidad, lo cual se pueden reducir manteniendo la glucemia en rangos lo más cercanos a la normalidad. Un seguimiento a largo

plazo en el Estudio de Epidemiología de Intervenciones y Complicaciones de la Diabetes (EDIC) confirmó que mantener la glucemia lo más cerca posible de su rango normal con terapia intensiva de insulina mejoró ambas complicaciones microvasculares y cardiovasculares durante 30 años en la misma cohorte de pacientes⁴⁷. Se demostró evidencia similar del efecto beneficioso de las prácticas intensivas de control de glucosa en la reducción del riesgo de complicaciones diabéticas, resultados cardiovasculares adversos y mortalidad en pacientes con diabetes tipo 2 tanto en la intervención del Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS) como en los ensayos de seguimiento. Sin embargo, aunque la intensificación adicional del control de la glucosa en pacientes con diabetes tipo 2 proporcionó algunos beneficios, se asoció con resultados adversos graves, como un aumento de la mortalidad general que probablemente se debió a la hipoglucemia grave como efecto secundario de una terapia antihiper glucémica más agresiva⁴⁸.

Es bien conocido que la hipoglucemia es el valor que puede mejorar en gran medida la interpretación clínica de la HbA1c, y que es fundamental para la toma de decisiones clínicas efectivas, además de estar claramente relacionada con las complicaciones de la diabetes. La hipoglucemia está establecida como la barrera primaria para optimizar el control de la glucosa en la DM. Hay pruebas sólidas que respaldan el vínculo entre la HbA1c y la hipoglucemia con las complicaciones de la diabetes. De hecho, uno de los grandes pioneros en el campo de la hipoglucemia, Philip E. Cryer, propuso recientemente que la selección de un objetivo glucémico debería estar relacionada con el riesgo de hipoglucemia y que el objetivo apropiado podría ser el valor más bajo de HbA1c

que no causa hipoglucemia grave y poca hipoglucemia sintomática o asintomática⁴⁹.

Como vemos, el papel causal de la hipoglucemia sobre la mortalidad es controvertido y en los últimos años se está revisando. Por una parte, los pacientes con hipoglucemia se caracterizan por mayor índice de comorbilidad⁵⁰, como observamos en nuestro estudio, donde vimos que en el análisis por subgrupos, los pacientes que durante el ingreso presentaban GM > 140 mg/dl y CV > 0,29, es decir, peor control glucémico, eran los que mayor porcentaje de hipoglucemias presentaban, tanto graves como totales y precisamente este grupo de pacientes también presentaba peor puntuación en el índice de comorbilidad de Charlson, respecto a los otros dos grupos, aunque esta diferencia se quedó en el límite de la significación estadística ($p= 0,056$).

Por otro lado, se ha observado que la hipoglucemia espontánea incrementa más el riesgo que la inducida por insulina^{24,50,51}. A diferencia de los publicado hasta la fecha, donde se incluían pacientes con niveles de glucosa bajos y normales al ingreso hospitalario, que normalmente no serían considerados candidatos para la terapia de reducción de glucosa y no distinguían entre pacientes que desarrollaron hipoglucemia espontáneamente (probablemente como resultado de una enfermedad sistémica grave; por ejemplo, shock, sepsis, insuficiencia hepática o multiorgánica, desnutrición o disfunción suprarrenal), y aquellos que la desarrollaron como consecuencia de la terapia hipoglucemiante, Kosiborod et al⁵¹ desarrolla un estudio en población de pacientes con IAM donde concluyen que, al igual que el informe del estudio Diabetes Mellitus Insulina-Glucosa en el estudio del infarto agudo de miocardio 2 (DIGAMI-2), si bien la hipoglucemia se asociaba con una mayor mortalidad,

este riesgo se limitaba a aquellos que desarrollaron hipoglucemia espontáneamente. En contraste, la hipoglucemia que acaecía después del inicio de la terapia con insulina no se asociaba con una mayor mortalidad. En nuestro estudio observamos que la presencia de hipoglucemia incrementó un 30% el riesgo de mortalidad global, aunque este dato también se quedó en el límite de la significación estadística ($p=0,051$), y no resultó significativo en el estudio de mortalidad por riesgo cardiovascular. Este dato iría en consonancia con los resultados del estudio de Kosiborod et al⁵¹, ya que, aunque no realizamos diferenciación entre hipoglucemia en pacientes tratados con insulina e hipoglucemia espontánea, los pacientes incluidos en nuestro estudio son pacientes diabéticos, y por lo tanto, en mayor o menor medida estuvieron tratados con terapia antidiabética, sin que esto se asociara a mayor mortalidad. Tanto la hipoglucemia espontánea como la inducida por terapia hipoglucemiante pueden tener fisiopatología y consecuencias drásticamente diferentes, pero la cuestión crítica de si tienen implicaciones pronósticas diferentes no ha sido abordada.

En una línea similar, otro amplio estudio retrospectivo realizado por Garg R et al⁵⁰ en el que se recogieron datos de 2890 pacientes, demuestra que la hipoglucemia en pacientes hospitalizados ya sea inducida por insulina o espontánea, sí que se asocia con un aumento de la mortalidad en comparación con la ausencia de hipoglucemia, pero es mayor en el grupo de pacientes con hipoglucemia no inducida por insulina. En el estudio se dividieron 4 subgrupos de pacientes; la mortalidad fue mayor en el grupo de hipoglucemia tratada con insulina en comparación con el grupo de control tratado con insulina (20,3 frente a 4,5%, $p < 0,0001$), con un índice de comorbilidad de Charlson relativamente

más alto (1,8 frente a 1,5%, $p < 0,0001$), pero mucho más alto en el grupo de hipoglucemia no tratado con insulina en comparación con el grupo de control no tratado con insulina (34.5 vs. 1.1%, $p < 0.0001$), con un índice de comorbilidad de Charlson mucho más alto (2.4 vs. 1.1%, $p < 0.0001$). La mortalidad fue mayor en el grupo de hipoglucemia no tratada con insulina en comparación con el grupo de hipoglucemia tratada con insulina ($p < 0,0001$) pero menor en el grupo de control no tratado con insulina en comparación con el grupo de control tratado con insulina ($p < 0,0001$). Después de ajustar para la edad, el sexo, el índice de comorbilidad de Charlson y el ingreso a la unidad de cuidados intensivos, el tratamiento con insulina se asoció con una menor mortalidad entre los pacientes con hipoglucemia; la HR de muerte en el grupo de hipoglucemia tratada con insulina en relación con el grupo de hipoglucemia no tratada con insulina fue de 0,34 (IC del 95% 0,25-0,47, $p < 0,0001$). No obstante, el uso de insulina estuvo claramente asociado con una mayor supervivencia y el ingreso en la UCI se asoció con una menor supervivencia en pacientes con hipoglucemia. Sin embargo, depende esto podría depender de los objetivos glucémicos, ya que como afirma el estudio NICE-SUGAR²⁶, el riesgo de hipoglucemia grave fue superior en el grupo de tratamiento intensivo con insulina frente al grupo de tratamiento convencional con insulina (6,8 vs 0,5%; $p < 0,001$), y tanto la presencia de hipoglucemia moderada (HR 1,41; IC 95% 1,21-1,62) como grave (HR 2,10; IC 95% 1,59-2,77) incrementó significativamente el riesgo de mortalidad. A diferencia del nuestro, NICE-SUGAR²⁶ analiza datos de pacientes ingresados en UCI, mientras que nosotros nos centramos en pacientes ingresados en unidades de MI, probablemente pacientes de mayor edad y con más número de patologías previas.

Un metaanálisis reciente con evaluación de sesgos llegó a la conclusión de que la hipoglucemia grave duplicaba el riesgo de enfermedad cardiovascular y que esta asociación no podía justificarse plenamente por comorbilidad subyacente⁵². Este estudio se basaba en la hipótesis de que, si la hipoglucemia grave induce eventos de enfermedad cardiovascular, también puede diluir el beneficio potencial del control intensivo de la glucosa en dichos eventos, ya que el control intensivo de la glucosa aumenta el riesgo de hipoglucemia grave. Esto es biológicamente plausible porque la hipoglucemia severa tiene efectos agudos en la activación simpático-adrenal, la inflamación y la función endotelial, los cuales tienen efectos cardiovasculares adversos potenciales. En nuestro estudio observamos que el 4,4 % de nuestros pacientes presentaron hipoglucemia grave, y no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los que fallecieron y los que no lo hicieron. Sin embargo, a diferencia de nuestro estudio, este metanálisis no analiza la mortalidad a largo plazo, sino sólo durante el ingreso hospitalario.

Con un planteamiento similar al empleado en nuestro estudio, Leibovitz E et al⁵³ estudia una cohorte de pacientes ingresados en planta de Medicina Interna para observar la mortalidad a largo plazo, 1 año, en paciente diabéticos y no diabéticos. La población de estudio se clasificó en subgrupos según la aparición de hipoglucemia y el estado de control de glucosa, y el análisis de regresión de Cox se utilizó para modelar la supervivencia a 1 año para pacientes con diabetes y sin diabetes por separado. Los pacientes con la peor supervivencia a 1 año fueron pacientes con glucosa no controlada y con hipoglucemia documentada, independientemente del estado de diabetes mellitus. La hipoglucemia aumentó significativamente el riesgo de mortalidad a 1 año (HR 2.369, IC 95% 2.233-

2.513, $p < 0.001$). Como en nuestro estudio, uno de los objetivos fue ver si la hipoglucemia era un factor de mortalidad independiente. Según nuestro análisis multivariante de mortalidad global, con inclusión de GM, CV y la presencia de hipoglucemias, una GM > 140 y un CV $> 0,29$, pero no la presencia de hipoglucemias durante el ingreso se asoció a un incremento significativo del riesgo de mortalidad a largo plazo. Resultados similares obtuvimos en el análisis multivariante en relación con la mortalidad por causa cardiovascular, donde la hipoglucemia sí que forma parte del modelo predictivo final, pero teniendo en cuenta su sentido clínico en relación con la variabilidad, a más variabilidad, más riesgo de hipoglucemia.

Por otro lado, la importancia pronóstica del control glucémico sobre todo respecto a las cifras de hiperglucemia también está ampliamente demostrada y desde hace años se vienen realizando estudios que apoyan esta evidencia. Así se demuestra en el estudio de Kosiborod et al⁵⁴, que incluyó a 16871 pacientes hospitalizados por IAM, donde se observó que la capacidad predictiva sobre el riesgo de mortalidad intrahospitalaria de la GM era superior al de la glucemia al ingreso, y que había una relación en forma de J entre GM y la mortalidad intrahospitalaria, con incremento de riesgo con valores superiores a 120 mg/dl o inferiores a 70 mg/dl. Debido a ello los autores recomendaron la monitorización de la GM como mejor parámetro de control metabólico intrahospitalario, aunque en su trabajo no analizaron la VG y sólo estudiaron la mortalidad intrahospitalaria. Hay consenso en el momento actual en que un objetivo de control razonable en el paciente ingresado es conseguir cifras de glucemia 140-180 mg/dl, debiendo reservarse un objetivo < 140 mg/dl (entre 110-140 mg/dl) para aquellos pacientes para los que el riesgo de hipoglucemia es bajo^{23,27}. En

nuestro trabajo constatamos que una GM > 140 mg/dl durante el ingreso se asociaba a un incremento del riesgo de mortalidad a largo plazo del 80% (HR_{1mg/dl}=1,80; IC 1,21-2,68; p=0,004), y, además, en el análisis multivariante de mortalidad, es uno de los factores predictores independientes de mortalidad, junto con la edad, el CV, el antecedente de enfermedad neurológica y la saturación de oxígeno.

Estudios posteriores al de Kosiborod M et al⁵⁴, como por el ejemplo el estudio Su G et al⁵⁵, que incluyó 222 pacientes que ingresaban por IAM, concluyó que los trastornos glucémicos no se limitaban únicamente a la hiperglucemia sostenida, sino que podían extenderse a excursiones glucémicas que incluían cambios agudos de glucosa hacia arriba y hacia abajo. Como hemos dicho, varios estudios previos habían establecido que la glucemia elevada al ingreso y HbA1c eran potentes predictores de la supervivencia y de un mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares en pacientes con IAM con y sin diabetes. Sin embargo, los pacientes con niveles medios de glucosa o HbA1c similares pueden tener fluctuaciones glucémicas marcadamente diferentes, lo que explicaría que la VG se considere un factor de riesgo significativo para desarrollar complicaciones que no se reflejaron en los niveles de HbA1c⁴⁸. En su estudio, Su G et al⁵⁵ observó que las fluctuaciones de la glucosa parecían tener efectos más perjudiciales que la hiperglucemia sostenida en el desarrollo de complicaciones cardiovasculares. Además, vieron también que estos pacientes que presentaban mayor VG, tras un año de seguimiento tenían significativamente mayor incidencia de mortalidad por evento cardiaco. Nuestro estudio se centró en una población específica de pacientes con diabetes, mientras que Su et al informó de una asociación entre el aumento de la VG

(medido por el monitoreo continuo de la glucosa) y la aparición de eventos cardiovasculares mayores durante un año en pacientes diabéticos y no diabéticos (sólo el 53.6% de su población tenía diabetes). Aún así, se obtuvieron datos similares a los encontrados en nuestro estudio, donde ni la glucemia al ingreso ni la HbA1c predijeron un pronóstico desfavorable a largo plazo, aunque sí la VG.

La VG es prometedora como predictor de futuros eventos cardiovasculares probablemente a través de un mecanismo que influye en la vulnerabilidad de la placa de ateroma. Sin embargo, el verdadero desafío es demostrar que la modificación de la VG puede mejorar los resultados clínicos⁵⁶. En los últimos años se ha observado que la VG parece tener más efectos nocivos que la hiperglucemia sostenida o las hipoglucemias en el desarrollo de complicaciones diabéticas^{46,57,58}, no sólo a nivel cardiovascular como proponía Su G et al, y puede ser un factor independiente de los resultados negativos³⁰.

La VG tiene un significado intuitivo, entendida como la propensión de un solo paciente a desarrollar episodios repetidos de hiper y/o hipoglucemia con una amplitud de dichas oscilaciones de glucemia y frecuencia de recurrencia de éstas que tienen una amplitud crítica, durante un período de tiempo relativamente corto que excede la amplitud esperada en la fisiología normal^{30,59}.

Aún se carece de un método estándar para medir la VG en la práctica clínica y la investigación, aunque se han propuesto varios indicadores^{46,59,60}. La VG tiene 2 componentes: el primero, la amplitud de las excursiones glucémicas, fácilmente medible mediante herramientas como la desviación estándar de las glucemias (utilizado en nuestro trabajo), y el otro el componente “cronológico”, referido al tiempo, que refleja la velocidad con que se producen las variaciones

de glucemia y cuyo cálculo, aunque interesante, es de gran complejidad en la práctica clínica, sobre todo si no se dispone de monitorización continua de la glucemia^{61,62}. La DE de la glucosa en la sangre es el parámetro más utilizado para evaluar la VG, que representa la dispersión de la glucosa en la sangre, aunque no puede distinguir las fluctuaciones mayores y menores en la glucosa en la sangre. Dado que la DE de la glucosa en sangre también se asocia positivamente con la GM en sangre, el coeficiente de varianza (CV; la desviación estándar de la glucosa en sangre dividida por la media 100%) también se usa para evaluar la VG y es una medida independiente de la media^{46,49,60,63,64}. En concreto, en nuestro estudio hemos comprobado que dentro de dichos parámetros fue el CV, como marcador de VG, el que demostró más valor predictivo de mortalidad y siguió siendo estadísticamente significativo en análisis multivariante. Un valor de corte del 36% fue validado recientemente por el Consenso Internacional sobre el uso de monitoreo continuo de glucosa para separar los niveles de glucosa estables de los niveles de glucosa inestables⁶⁵, siendo similar al valor obtenido para la realización de nuestro estudio, 30%, e igual que el calculado por Gerbaud E et al⁶⁶ en el suyo.

Los datos obtenidos in vitro experimentalmente y de estudios de laboratorio de pacientes ambulatorios sugieren que la VG podría contribuir al desarrollo de complicaciones tisulares de la diabetes, a través de mecanismos como el aumento del estrés oxidativo, la disfunción endotelial, la mejora de la adhesión de monocitos y el aumento de la muerte celular apoptótica^{18,30,60}. Tomados en conjunto, estos datos comienzan a explicar cómo los incrementos agudos en la glucemia pueden influir en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular⁵⁷, mediante la aceleración de la aterogénesis⁶⁴. Además, no sólo

afectaría a pacientes diabéticos, sino que incluso en personas no diabéticas puede suponer un factor de riesgo independiente para el desarrollo de enfermedades cardiovasculares⁶³.

Un metanálisis⁵⁸ realizado con revisión de 20 estudios a nivel mundial intenta establecer qué relación hay entre VG a corto plazo (medida como DE, CV y amplitud media de las excursiones glucémicas) y a largo plazo (medida como variabilidad de HbA1c) en relación con la aparición de complicaciones en pacientes con diabetes. Concluye que, al contrario de lo que se había publicado en revisiones sistemáticas previas donde no había datos consistentes en relación con VG y riesgo de complicaciones en la diabetes, sí existe una relación positiva entre la VG y la enfermedad cardiovascular en la diabetes tipo 2. Datos similares hemos obtenido en nuestro estudio, donde observamos que, en el seguimiento extrahospitalario de nuestros pacientes, de entre los que fallecieron, un 45% lo hicieron por causa cardiovascular.

Tomando como modelo el estudio Su G et al⁵⁵ mencionado anteriormente, encontramos un reciente estudio elaborado por Gerbaud E et al⁶⁶, que realiza un análisis de 327 pacientes con el fin de evaluar la asociación entre VG y eventos cardiovasculares mayores (incluye el infarto de miocardio de nueva aparición, la IC aguda y la muerte cardíaca) en pacientes con diabetes y SCA a medio plazo. Este estudio concluye que el aumento de VG, evaluada a través de la DE (> 2.70 mmol / L), fue el factor predictor independiente más fuerte de mayor riesgo de evento cardiovascular mayor a medio plazo en esta población. Este estudio incluye pacientes que han precisado ingreso en UCI e insulina IV, los cuales nosotros excluimos de nuestro estudio. A pesar de que, el objetivo final de Gerbaud E et al⁶⁶ es evaluar la realización entre VG y a aparición de eventos

cardiovasculares mayores en lugar de la asociación entre VG y mortalidad por cualquier causa (no sólo causa cardiovascular), que es lo que evaluamos en nuestro estudio, sí que se observa relación estadísticamente significativa entre la VG (medida como DE > 2,70 mmol/L) y la mortalidad cardíaca ($p=0,003$), algo similar a los que observamos en nuestros resultados, donde los pacientes con CV entre 0,30 y 0,38 presentaban un aumento del riesgo de mortalidad de un 78% respecto a los que presentaban CV inferiores.

Una cohorte similar a la nuestra se presenta en el estudio de Mendez et al⁵⁹, que realizó una revisión de 935 pacientes ingresados fuera de UCI y cuantificó la VG como DE y CV. En el análisis bivariante de los datos para establecer relaciones con la mortalidad, observaron que la edad, un bajo índice de masa corporal, el ingreso en un servicio médico, un alto índice de Charlson, la hipoglucemia y la DE y CV como representantes de la VG se asociaron a aumento de mortalidad a los 3 meses tras el alta. Los resultados se asemejan a nuestro estudio, donde tanto la edad como el CV fueron los que más importancia pronóstica presentaron como predictores independientes de mortalidad global a largo plazo en el análisis multivariante; por el contrario, la hipoglucemia quedó sin significación estadística. Igualmente, en el análisis multivariante de mortalidad por causa cardiovascular, tanto la edad como la variable asociada de GM >140 mg/dl y CV > 0,29 fueron los mejores predictores independientes de mortalidad.

En un análisis previo de nuestros datos, publicamos que la mortalidad intrahospitalaria se relacionaba con glucemia al ingreso y VG elevadas¹². Datos similares se publicaron en el estudio Martin WG et al⁶⁷ que incluyó un total de 1306 paciente y cuyos resultados también demuestran que la glucemia elevada

al ingreso se relaciona con un aumento de mortalidad durante la estancia hospitalaria, sobre todo en paciente sin diagnóstico previo de diabetes. En el trabajo actual ampliamos la información comprobando que, tras excluir las muertes acaecidas en el hospital, el efecto deletéreo de la GM y VG sobre la mortalidad se prolonga a largo plazo de un modo aditivo e independiente, mientras que la influencia de la glucemia inicial se anula; este último hecho es previsible ya que la glucemia en el momento de la admisión es un marcador de gravedad que predice la evolución a corto plazo⁶⁸. Además, hallamos un grupo especialmente vulnerable, pacientes con DM que durante la hospitalización tuvieron simultáneamente $GM > 140$ mg/dl y $CV > 0,29$. Ambas variables, que son fácilmente calculables recogiendo las glucemias capilares de los pacientes, eran las medidas de control metabólico que mejor indicaban el riesgo de mortalidad a largo plazo.

Todavía hay un extenso debate sobre VG como un factor de riesgo predictivo de complicaciones cardiovasculares. A la inversa de lo explicado en nuestro estudio y los descritos previamente, algunos estudios no lograron encontrar una asociación significativa entre GV y eventos cardiovasculares mayores. Es el caso del estudio Siegelaar et al⁶⁹, donde los datos reanalizados del estudio de hiperglucemia y su efecto después del IAM en los resultados cardiovasculares en pacientes con diabetes tipo 2 (HEART2D), muestra que el tratamiento de la glucosa posprandial vs disminución del VG diaria no reducían los eventos cardiovasculares mayores en pacientes con IAM. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para determinar el valor predictivo de la VG para el riesgo de eventos cardiovasculares mayores⁶⁶.

De la misma forma, se han publicado estudios sobre riesgo de accidente cerebrovascular en relación con el control glucémico. La hiperglucemia tiene un efecto perjudicial en los casos de isquemia cerebral debido al aumento del estrés oxidativo, la inflamación, la apoptosis y la inhibición de la fibrinólisis⁷⁰. Varios estudios recientes apoyan esta teoría, como, por ejemplo, Yoon J.E et al⁴⁶ con revisión de 674 pacientes diabéticos, demostró que una mayor VG dentro de los primeros 3 días de hospitalización en pacientes diabéticos con accidente cerebrovascular isquémico agudo se asociaba significativamente con un mayor riesgo de mortalidad cardiovascular a los 3 meses. Otro estudio realizado por Kim YS et al⁷⁰ determinó que una VG alta, representada en este caso por los cuartiles de rango de glucosa, se asociaba con un resultado funcional deficiente a los 3 meses después del inicio del accidente cerebrovascular en pacientes con diabetes e ictus. Es decir, no sólo se produce un aumento de mortalidad en pacientes con diabetes e ictus, sino que las consecuencias del ictus producen una mayor comorbilidad y resultado peor funcional tras el ingreso, con el consiguiente aumento del gasto sanitario.

La diabetes mellitus conduce también a una disminución de la inmunidad, lo que aumenta el riesgo de infecciones del tracto urinario, infecciones del tracto respiratorio, infecciones de la piel y tejidos blandos. La alta tasa de infecciones entre los pacientes diabéticos puede explicarse por el deterioro de la función inmune, especialmente la disfunción interna y de los neutrófilos; defectos en la inmunidad adaptativa; así como el daño vascular que conduce a una mala perfusión tisular y neuropatía que resulta en lesiones e infecciones que no se notan^{71,72}. Así queda reflejado en el estudio Atamma et al⁷¹ que incluyó 2004 pacientes con el objetivo de explorar la asociación entre la VG durante la

hospitalización y las tasas de bacteriemia, la duración de la estancia y la mortalidad por cualquier causa a corto y largo plazo entre los pacientes con infecciones agudas comunes, sin incluir pacientes que hubieran precisado ingreso en UCI. Los resultados muestran un mayor riesgo de bacteriemia, así como tasas de mortalidad a corto y largo plazo en pacientes diabéticos y no diabéticos, hospitalizados con enfermedades infecciosas agudas, de acuerdo con su mayor nivel de VG. Un análisis previo de nuestros datos analizando mortalidad intrahospitalaria en pacientes diabéticos¹² revela que el 51,6% de los pacientes falleció por causa infecciosa, analizando una cohorte de paciente con características similares, aunque serían necesarios más estudios de intervención para determinar si el control de la VG disminuye las cifras de mortalidad a largo plazo en este grupo de pacientes. En el análisis actual, observamos que la mortalidad a largo plazo se debía en un 45% de los casos a causa cardiovascular. Esto nos llevó a realizar un segundo estudio de mortalidad por causa cardiovascular, donde observamos que, en el análisis multivariante, la edad, la variable combinada $GM > 140$ mg/dl y $CV > 0,29$ y el FG continuaban siendo los factores mejor predecían la mortalidad a largo plazo. El resto de las causas de mortalidad no fueron analizadas por separado en nuestro estudio, sin embargo, existen otros muchos estudios que demuestran la asociación entre enfermedad infecciosa, neurológica o neoplásica y VG.

Dado el diseño observacional de nuestro estudio no podemos inferir causalidad de la relación entre CV y mortalidad ya que a pesar del ajuste multivariante puede persistir confusión residual. Los datos apoyan la hipótesis de que el CV es un marcador más que un factor causal de mortalidad a largo plazo. No obstante, reconocemos que los pacientes con cambios más

pronunciados y frecuentes en los niveles de glucosa son probablemente aquellos con mayores comorbilidades.

Otras limitaciones que destacar del actual estudio serían la naturaleza retrospectiva del estudio, que lo hace vulnerable al sesgo de recopilación, a la inexactitud potencial en la recopilación de datos, y que se trata de un estudio de realizado en un solo centro hospitalario, lo que limita la generalización de los resultados. El número reducido de pacientes no permitió un análisis específico por causa de mortalidad y la falta de información parámetros nutricionales y de capacidad funcional, así como sobre las medidas de control glucémico, posprandial durante la hospitalización y después durante el seguimiento ambulatorio, puede diluir la importancia pronóstica de la HbA1c.

Las ventajas de nuestro estudio son haber reconstruido un seguimiento a largo plazo de una cohorte de pacientes previamente hospitalizados y haber podido evaluar una amplia variedad de medidas de control glucémico durante su hospitalización.

CONCLUSIONES

1. Las medidas de control glucémico durante la hospitalización aportan información pronóstica relevante sobre el riesgo de mortalidad a largo plazo de los pacientes con DM, en concreto, en nuestro estudio, determinamos que la presencia simultánea de GM > 140 mg/dl, y de un CV > 0,29, constituye un potente marcador de riesgo de mortalidad tras el alta hospitalaria.
2. Los resultados actuales apoyan la necesidad de estudios adicionales que investiguen la relación entre la VG y las complicaciones de la diabetes. Se necesitan medidas más sofisticadas de la VG, así como un consenso sobre cómo se debe definir dicha variabilidad. Los hallazgos actuales sugieren que la VG puede ser una herramienta útil de estratificación del riesgo en la diabetes.
3. Aunque son necesarios estudios de intervención que demuestren que la asociación de la VG con la mortalidad es causal, consideramos que los datos de nuestro estudio, así como los estudios mencionados en él, apoyan el uso de medidas de VG como medio para identificar a los pacientes hospitalizados con un riesgo elevado de aumento de la mortalidad a largo plazo, y aumentan el potencial de abordar la VG con el objetivo de mejorar el resultado.
4. Sería necesaria la realización de ensayos clínicos aleatorios multicéntricos para aclarar si las intervenciones tempranas para reducir la VG pueden mejorar los resultados clínicos en estos pacientes.

5. En un futuro, se debía considerar enfoques de tratamiento diferentes a los actuales con el objetivo de reducir tanto la variabilidad del paciente hospitalizado como cualquier perfil glucémico potencialmente adverso posterior al alta.

BIBLIOGRAFÍA

1. National Diabetes Data Group. Classification and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Other Categories of Glucose Intolerance. *Diabetes* 1979 Dec; 28(12): 1039-1057.
2. Guillausseau PJ. Classification and diagnostic criteria of diabetes: propositions of ADA and WHO. *Diabetes Metab.* 1997 Nov;23(5):454-5.
3. WHO (World Health Organization) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Report of a WHO consultation. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus. Geneva: World Health Organization; 1999.
4. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas: What is diabetes?* Bruselas; 2019. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>, acceso 09 Enero 2020.
5. International Diabetes Federation. *IDF Diabetes Atlas.* Bruselas; 2017. Disponible en: <https://diabetesatlas.org/en/resources/>, acceso 09 Enero 2020.
6. Farreras P, Rozman C. *Medicina Interna. Volumen II.* 16a ed. Madrid: Elsevier; 2008.
7. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43(Suppl. 1):S14–S3.
8. Diabetes Canada Clinical Practice Guideline Expert Committee, Punthakee Z, Goldenberg R, Katz P. Definition, Classification and Diagnosis of Diabetes, Prediabetes and Metabolic Syndrome. *Can J Diabetes.* 2018 Apr;42 Suppl 1: S10-S15.

9. Diabetes Canada Clinical Practic Guidelines Expert Committee, Houlden RL. Introduction. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S1-S5.
10. Xu G, Liu B, Sun Y, Du Y, Snetselaar LG, Hu FB et al. Prevalence of diagnosed type 1 and type 2 diabetes among US adults in 2016 and 2017: population-based study. *BMJ*. 2018 Sep 4; 362:k1497.
11. Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Sierra-Bergua B, Pérez-Calvo JI. Factores predictores del control glucémico promedio y de su variabilidad en pacientes diabéticos ingresados en el hospital. *Endocrinol Nutr*. 2015 Jun-Jul;62(6):257-63.
12. Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Pérez-Calvo JI. Importancia pronóstica de la variabilidad glucémica sobre la mortalidad intrahospitalaria en pacientes ingresados en Medicina Interna. *Rev Clin Esp*. 2015 Dec;215(9):479-85.
13. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012 Jan;55(1):88-93.
14. Carruth L, Mendenhall E. Social aetiologies of type 2 diabetes. *BMJ*. 2018 Apr 27;361.
15. Ostling S, Wyckoff J, Ciarkowski SL, Pai CW, Choe HM, Bahl V et al. The relationship between diabetes mellitus and 30-day readmission rates. *Clin Diabetes Endocrinol*. 2017; 3: 3.
16. American Diabetes Association. Improving Care and Promoting Health in Populations: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1):S7-S13.

17. Cuervo Pinto R, Álvarez-Rodríguez E, González Pérez de Villar N, Artola-Menéndez S, Girbés Borrás J et al. Documento de consenso sobre el manejo al alta desde urgencias del paciente diabético. *Emergencias*. 2017 Oct; 29(5):343-351.
18. Timmons JG, Cunningham SG, Sainsbury CA, Jones GC. Inpatient Glycemic Variability and Long-Term Mortality in Hospitalized Patients with Type 2 Diabetes. *J Diabetes Complications*. 2017 Feb; 31(2):479-482.
19. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Med Clin (Barc)*. 2009 Apr 4;132(12):465-75.
20. Diabetes Canada Clinical Practice Guidelines Expert Committee, Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, Woo V, Yu CH. In-Hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018 Apr;42 Suppl 1:S115-S123. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.014.
21. Gosmanov AR. A practical and evidence-based approach to management of inpatient diabetes in non-critically ill patients and special clinical populations. *J Clin Transl Endocrinol*. 2016 May 11; 5:1-6.
22. Khazai NB, Hamdy O. Inpatient Diabetes Management in the Twenty-First Century. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2016; 45(4): 875-94.
23. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes 2020. *Diabetes Care*. 2020 Jan;43(Suppl 1): S193-S202.
24. The NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med* 2012; 367:1108-18.

25. Mathioudakis N, Everett E, Golden SH. Prevention and management of insulin-associated hypoglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract.* 2016 Aug;22(8):959-69.
26. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
27. Lansang MC, Umpierrez. Inpatient hyperglycemia management: A practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med.* 2016 May;83(5 Suppl 1): S34-43.
28. Pérez A, Ramos A, Carreras G. Insulin therapy in hospitalized patients. *Am J Ther.* 2020 Jan/Feb; 27(1): e71-e78.
29. Martínez-Brocca MA, Morales C, Rodríguez-Ortega P, González-Aguilera B, Montes C, Colomo N et al. Implementación del protocolo hospitalario de insulinización subcutánea para pacientes no críticos en hospitales andaluces de tercer nivel. *Endocrinol Nutr.* 2015 Feb;62(2):64-71.
30. Braithwaite SS. Glycemic variability in hospitalized patients: choosing metrics while awaiting the evidence. *Curr Diab Rep.* 2013 Feb;13(1):138-54.
31. Caimari F, González C, Ramos A, Chico A, Cubero JM, Pérez A. Eficacia de un programa de tratamiento de la hiperglucemia en un Servicio de Cirugía Vascular supervisado por Endocrinología. *Cir Esp.* 2016 Aug-Sep; 94(7): 392-8.
32. Pichardo-Lowden A, Farbaniec M, Haidet P. Overcoming barriers to diabetes care in the hospital: The power of qualitative observations to promote positive change. *J Eval Clin Pract.* 2018 Oct 31.

33. Bellido V, Suarez L, Rodríguez MG, et al. Comparison of basal-bolus and premixed insulin regimens in hospitalized patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2015; 38: 2211-6.
34. Rubin DJ, Rybin D, Doros G, McDonnell ME. Weight-based, insulin dose-related hypoglycemia in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care*. 2011; 34:1723–1728
35. Vennard KC, Selen DJ, Gilbert MP. The management of hyperglycemia in noncritically ill hospitalized patients treated with continuous enteral or parenteral nutrition. *Endocr Pract* 2018 Oct 2;24(10):900-906.
36. Connelly KA, Yan AT, Leiter LA, Bhatt DL, Verma S. Cardiovascular implications of hypoglycemia in diabetes mellitus. *Circulation* 2015; 132: 2345-50.
37. International Hypoglycaemia Study Group. Hypoglycaemia, cardiovascular disease, and mortality in diabetes: epidemiology, pathogenesis, and management. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2019 May;7(5):385-396. DOI: 10.1016/S2213-8587(18)30315-2.
38. Takeishi S, Mori A, Hachiya H, Yumura T, Ito S, Shibuya T et al. Hypoglycemia and glycemic variability are associated with mortality in non-intensive care unit hospitalized infectious disease patients with diabetes mellitus. *J Diabetes Investig*. 2016 May;7(3):429-35.
39. Sánchez-Casado M, Hostigüela-Martín VA, Raigal-Caño A, Labajo L, Gómez-Tello V, Alonso-Gómez G, et al. Predictive scoring systems in multiorgan failure: A cohort study. *Med Intensiva*. 2016 Apr;40(3):145-53.

40. Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Lahoza-Pérez MC, Rivero-Sanz E, Jordán-Domingo M, Juan-Arribas A et al. (2015) Glycemic Disturbances on Admission as a Predictor of Inpatient Mortality. *Int J Crit Care Emerg Med* 1:007.
41. Otowa-Suematsu N, Sakaguchi K, Komada H, Nakamura T, Sou A, Hirota Y et al. Comparison of the relationship between multiple parameters of glycemic variability and coronary plaque vulnerability assessed by virtual histology–intravascular ultrasound. *J Diabetes Investig*. 2017 Sep 16.
42. Itzhaki Ben Zadok O, Kornowski R, Goldenberg I, Klempfner R, Toledano Y, Biton Y et al. Admission blood glucose and 10-year mortality among patients with or without pre-existing diabetes mellitus hospitalized with heart failure. *Cardiovasc Diabetol*. 2017 Aug 14;16(1):102.
43. Kogan A, Ram E, Levin S, Fisman EZ, Tenenbaum A, Raanani E et al. Impact of type 2 diabetes mellitus on short- and long-term mortality after coronary artery bypass surgery. *Cardiovasc Diabetol*. 2018 Nov 29;17(1):151.
44. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 16-38.
45. Ceriello A, Monnier L, Owens D. Glycaemic variability in diabetes: clinical and therapeutic implications. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 221-30.
46. Yoon JE, Sunwoo JS, Kim JS, Roh H, Ahn MY, Woo HY et al. Poststroke glycemic variability increased recurrent cardiovascular events in diabetic patients. *J Diabetes Complications*. 2017 Feb;31(2):390-394.

47. Nathan DM; DCCT/EDIC Research Group. The diabetes control and complications trial / epidemiology of diabetes interventions and complications study at 30 years: overview. *Diabetes Care*. 2014;37(1):9-16.
48. Krhač M, Lovrenčić MV. Update on biomarkers of glycemic control. *World J Diabetes*. 2019 Jan 15;10(1):1-15.
49. Bergenstal RM. Glycemic Variability and Diabetes Complications: Does It Matter? Simply Put, There Are Better Glycemic Markers! *Diabetes Care*. 2015 Aug;38(8):1615-21. doi: 10.2337/dc15-0099.
50. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2013 May;36(5):1107-10.
51. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA*. 2009 Apr 15;301(15):1556-64.
52. Goto A, Arah OA, Goto M, Terauchi Y, Noda M. Severe hypoglycaemia and cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis with bias analysis. *BMJ* 2013; 347: f4533.
53. Leibovitz E, Khanimov I, Wainstein J, Boaz M. Documented hypoglycemia is associated with poor short and long-term prognosis among patients admitted to general internal medicine departments. *Diabetes Metab Syndr*. 2019 Jan - Feb;13(1):222-226.

54. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *Circulation* 2008; 117: 1018-27.
55. Su G, Mi SH, Tao H, Li Z, Yang HX, Zheng H et al. Impact of admission glycemic variability, glucose, and glycosylated hemoglobin on major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2013 Apr;36(4):1026-32.
56. Farkouh ME. Blood Glucose Variability A New Metric for Interventional Cardiology? *JACC Cardiovasc Interv*. 2015 May;8(6):812-813.
57. Ceriello A, Kilpatrick ES. Glycemic variability: both sides of the story. *Diabetes Care*. 2013 Aug;36 Suppl 2: S272-5.
58. Gorst C, Kwok CS, Aslam S, Buchan I, Kontopantelis E, Myint PK et al. Long term Glycemic Variability and Risk of Adverse Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *Diabetes Care*. 2015 Dec;38(12):2354-69.
59. Mendez CE, Mok KT, Ata A, Tanenberg RJ, Calles-Escandon J, Umpierrez GE. Increased glycemic variability is independently associated with length of stay and mortality in noncritically ill hospitalized patients. *Diabetes Care*. 2013 Dec;36(12):4091-7.
60. Siegelaar SE, Holleman F, Hoekstra JB, DeVries JH. Glucose variability; does it matter? *Endocr Rev*. 2010 Apr;31(2):171-82. doi: 10.1210/er.2009-0021. Epub 2009 Dec 4. Review.
61. Sáenz Abad D, Gimeno Orna JA, Lahoza Pérez MC, Pérez Calvo JI. A reply to «Glycaemic variability, a new concept of difficult control». *Rev Clin Esp*. 2016 Oct;216(7):407-408.

62. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose Variability: Timing, Risk Analysis and Relationship to Hypoglycemia in Diabetes. *Diabetes Care*. 2016 Apr;39(4):502-10. doi: 10.2337/dc15-2035.
63. Huang Y, Heng C, Wei J, Jing X, Wang X, Zhao G et al. Influencing factors of glycemic variability in hospitalized type 2 diabetes patients with insulin therapy: A Strobe-compliant article. *Medicine (Baltimore)*. 2017 Sep;96(36): e8021.
64. Xia J, Yin C. Glucose Variability and Coronary Artery Disease. *Heart Lung Circ*. 2019 Apr;28(4):553-559.
65. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2017;40: 1631–1640.
66. Gerbaud E, Darier R, Montaudon M, Beauvieux MC, Coffin-Boutreux C, Coste P et al. Glycemic variability is a powerful independent predictive factor of midterm major adverse cardiac events in patients with diabetes with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2019 Apr;42(4):674-681.
67. Martin WG, Galligan J, Simpson S Jr, Greenaway T, Burgess J. Admission blood glucose predicts mortality and length of stay in patients admitted through the emergency department. *Intern Med J*. 2015 Sep;45(9):916-24.
68. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, van der Horst IC, Ottervanger JP, Slingerland RJ et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2011; 124: 704-11.

69. Siegelaar SE, Kerr L, Jacober SJ, Devries JH. A decrease in glucose variability does not reduce cardiovascular event rates in type 2 diabetic patients after acute myocardial infarction: a re- analysis of the HEART2D study. *Diabetes Care* 2011; 34:855–857.
70. Kim YS, Kim C, Jung KH, Kwon HM, Heo SH, Kim BJ et al. Range of glucose as a glycemic variability and 3-month outcome in diabetic patients with acute ischemic stroke. *PLoS One*. 2017 Sep 7;12(9): e0183894.
71. Atamna A, Ayada G, Akirov A, Shochat T, Bishara J, Elis A. High blood glucose variability is associated with bacteremia and mortality in patients hospitalized with acute infection. *QJM*. 2019 Feb 1;112(2):101-106.
72. Akirov A, Diker-Cohen T, Masri-Iraqi H, Shimon I. High glucose variability increases mortality risk in hospitalized patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:2230–41.

APÉNDICES

9.1 CONTRIBUCIÓN DEL DOCTORANDO

La doctoranda Marta Jordán es la primera autora en el artículo extraído de la tesis. Su participación en la elaboración de dicho artículo fue directa, colaborando con sus directores de tesis (José Antonio Gimeno Orna y Daniel Sáenz Abad) en la concepción de la idea global que vertebra este trabajo, el planteamiento de sus objetivos, el diseño de la metodología empleada, la recolección de los datos, la interpretación de los resultados, la elaboración de la discusión y la emisión de las conclusiones. Así mismo, ha sido el responsable de la redacción del manuscrito que constituye esta Tesis.

9.2 ÁREA TEMÁTICA E INDEXACIÓN DE LAS REVISTAS

Revista Clínica Española: Revista Clínica Española, publicó su primer número en 1940 y es órgano de expresión de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). La Revista hace suyos los objetivos de actualizar los conocimientos y facilitar la adquisición de los avances claves de la medicina interna aplicados a la clínica.

Su factor de impacto en el año 2019 ha sido de 1,304 (Q3). ISSN: 0014-2565