

# UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE

FACULTAD DE MEDICINA



## IMPACTO DE UN PROGRAMA DE INTERVENCIÓN PARA MEJORAR CONTROL GLUCÉMICO DE PACIENTES QUE INGRESAN POR EPOC REAGUDIZADO

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Pablo Oteo López

Directores:

Javier Ena Muñoz

M<sup>a</sup> de los Reyes Pascual Pérez

Alicante 2017





*A Miriam, Alejandro y Marco.*

*A mis padres.*



## AGRADECIMIENTOS

Esta tesis es fruto de la colaboración de muchas personas, sin las cuales su desarrollo no hubiera sido posible. Por este motivo quiero agradecer:

En primer lugar, al Dr. D. Javier Ena Muñoz, por ser el verdadero artífice de este trabajo, por su paciencia, así como su incondicional apoyo. Por su inestimable ayuda en el trabajo de investigación, su constante disposición y buen saber hacer, en la trasmisión de conocimientos estadísticos.

A la Dra. Dña. Reyes Pascual por haberme brindado su colaboración.

Al Dr. D. Francisco Pasquau Liaño, Jefe de Servicio de Medicina Interna del Hospital Marina Baixa, por haber construido de nuestro Servicio un hogar feliz donde trabajar.

A mis compañeros de Medicina Interna y Neumología porque todos han puesto su “granito de arena” en la consecución de este trabajo.

A María Sirvent, informática de nuestro hospital, por su ayuda en la identificación y selección de los pacientes, y a los compañeros del archivo.

A mi familia, en particular a Miriam, Alejandro y Marco a quienes les he “robado” algunas horas, por su paciencia comprensión y apoyo.

A los pacientes, cuyos datos estadísticos (desencarnados y despersonalizados) son la base de este trabajo, sin los cuales no podríamos seguir avanzando.



# ÍNDICE

<b>ÍNDICE</b> .....	<b>7</b>
<b>ABREVIATURAS</b> .....	<b>9</b>
<b>RESUMEN</b> .....	<b>11</b>
<b>1. INTRODUCCIÓN:</b> .....	<b>15</b>
1.1. LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC). .....	15
1.1.1. EPIDEMIOLOGIA: .....	16
1.1.2. IMPACTO DE LA EPOC .....	18
1.2. EPOC Y TRASTORNO ENDOCRINOMETABÓLICOS.....	20
1.2.1. EPOC E HIPERGLUCEMIA .....	20
1.3. HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR ESTEROIDES:.....	22
1.4. HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO: .....	24
1.4.1.OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES HOSPITALIZADO: .....	25
<b>2. JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>29</b>
<b>3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO</b> .....	<b>33</b>
3.1. OBJETIVO PRIMARIO .....	33
3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS .....	33
<b>4. MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>37</b>
4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO .....	37
4.2. ENTORNO GEOGRÁFICO Y SANITARIO .....	37
4.3. PERÍODO DE ESTUDIO. ....	38
4.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO .....	38
4.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN .....	39
4.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN .....	39
4.5. PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN.....	39
4.6. FUENTES DE INFORMACIÓN. ....	41
4.7. VARIABLES EN ESTUDIO. ....	42
4.7.1. VARIABLE DEMOGRÁFICAS Y RELATIVAS AL PACIENTE:.....	42
4.7.2. VARIABLES RELATIVAS AL INGRESO HOSPITALARIO:.....	45
4.7.3. VARIABLES DE DESENLACE A LOS 30 DÍAS: .....	47
4.7.4. RECOGIDA DE VARIABLES .....	48
4.8. SELECCIÓN DE TAMAÑO MUESTRAL. ....	48
4.9. PROCESO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO. ....	49

4.10. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES. ....	50
5.11. ADDENDUM.....	50
<b>5. RESULTADOS .....</b>	<b>55</b>
5.1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN. ....	55
5.2. ANÁLISIS DEL CONTROL GLUCÉMICO EN GRUPOS PRE Y POSTINTERVENCIÓN. 59	
5.3. ANÁLISIS DE INDICADORES DE DESENLACE .....	61
5.4. PREDICTORES DE COMPLICACIONES A LOS 30 DÍAS.....	63
5.5. IMPACTO DEL CONTROL GLUCÉMICO EN LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES A 30 DÍAS. ....	65
5.6. PREDICTORES DE COMPLICACIONES A LOS 30 DÍAS ESTRATIFICADO POR GRUPOS SEGÚN CONTROL GLUCÉMICO .....	66
5.7. ANÁLISIS DE LOS FACTORES INDEPENDIENTES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO A LOS 30 DÍAS. ....	69
5.8. ADDENDUM.....	69
<b>6. DISCUSIÓN.....</b>	<b>73</b>
6. 1. OBJETIVO DEL ESTUDIO: .....	73
6. 2. RESULTADOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO.....	74
6.3. COMPARACIÓN CON LA LITERATURA.....	75
6.4. FORTALEZAS DEL ESTUDIO. ....	83
6.5. DEBILIDADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.....	84
6.6. IMPLICACIONES DEL ESTUDIO.....	85
6.7. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS.....	87
6.8. FUTUROS ESTUDIOS A REALIZAR. ....	87
<b>7. CONCLUSIONES.....</b>	<b>93</b>
<b>8. BIBLIOGRAFÍA:.....</b>	<b>97</b>
<b>9. ANEXOS .....</b>	<b>105</b>



## ABREVIATURAS

---

EAEPOC: Exacerbación aguda de EPOC.

EPOC – Enfermedad Pulmonar Obstructiva crónica

DM – Diabetes Mellitus

FEV1: Volumen Espiratorio Máximo en el primer segundo

FVC: Capacidad Vital Forzada

GOLD: “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease”

IL: interleucina.

IMC – Índice de Masa Corporal

IPDD4: Inhibidores de fosfodiesterasa 4

LABA : Agonistas  $\beta_2$  adrenérgicos de acción prolongada.

LAMA: Antagonistas muscarínicos de acción prolongada

mEq/L: Miliequivalentes/litro

mg: Miligramo

mL: Mililitros

mmHg: Milímetros de mercurio

MIR: Médico Interno Residente.

UCI: Unidad de cuidados intensivos,

UCE: Unidad de corta estancia.

VMNI: ventilación mecánica no invasiva.

OMS: Organización Mundial de la Salud

PCR: proteína C reactiva,

PO<sub>2</sub>: Presión parcial de oxígeno

PCO<sub>2</sub>: Presión parcial de dióxido de carbono

TNF- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa.

TFG – Tasa de Filtrado Glomerular.



## RESUMEN

**Fundamento:** Las concentraciones elevadas de glucemia en pacientes hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC (EAEPOC) se asocian con resultados clínicos adversos. Es probable que la optimización del control glucémico tras implementación de un protocolo de insulina disminuya el número de eventos clínicos, la estancia media hospitalaria, así como la mortalidad y el número de reingresos a los 30 días tras hospitalización.

**Material y métodos:** Hemos diseñado un estudio de intervención con análisis pre y postintervención tras implantación de un protocolo de insulina basal-bolo-corrección en abril de 2008. Para ello se han incluido pacientes que ingresan por exacerbación aguda de EPOC y presentan hiperglucemia. Se evalúan variables relativas al paciente, al ingreso hospitalario y desenlace a los 30 días en ambos períodos de estudio.

**Resultados:** En el grupo postintervención se ha producido una reducción de la mortalidad (1 % frente al 7,1 %;  $p=0,035$ ), del número de reingresos por reagudización de EPOC (13,1 % frente al 24,5 %;  $p=0.046$ ) sin mayor incidencia de hipoglucemia (6% frente al 15,2 %;  $p=0.040$ ). Los pacientes con mejor control glucémico presentan menor número y menor tasa de complicaciones a 30 días. En el análisis multivariante, las dos variables que han mostrado una asociación estadísticamente significativa para desenlace son: la severidad de la enfermedad aguda medida con el índice APACHE II ( $\beta=1,155$ , IC 95 %: 1,038-1,285;  $p=0.008$ ) y la presencia de hospitalización por EPOC en el año previo ( $\beta=1,299$ , IC 95 %: 1.041-1.620;  $p=0.021$ ).

**Conclusión:** Los pacientes con peor control metabólico presentan mayor número de eventos clínicos y tasa de complicaciones. Observamos una reducción de la mortalidad y reingresos hospitalarios por nueva EAEPOC en los siguientes 30 días tras el alta hospitalaria en el grupo post-exposición, así como menor número de hipoglucemias.





## **1. INTRODUCCIÓN**



## 1. INTRODUCCIÓN:

### 1.1. LA ENFERMEDAD PULMONAR OBSTRUCTIVA CRÓNICA (EPOC).

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se caracteriza esencialmente por una limitación crónica al flujo aéreo poco reversible y asociada principalmente al humo de tabaco. Se trata de una enfermedad con una elevada morbimortalidad, y supone un problema de salud pública de gran magnitud. Representa un elevado coste sanitario y constituye una de las principales causas de muerte en los países de nuestro entorno. Además, se prevé que su prevalencia siga aumentando. Es una enfermedad compleja, multicomponente, crónica y progresiva. Los síntomas principales son la disnea, la tos y la expectoración. Su presentación clínica es muy heterogénea, y dentro de lo que hoy denominamos EPOC se pueden definir diversas formas clínicas o fenotipos con repercusión clínica, pronóstica y terapéutica(1).

En noviembre de 2016, la “Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease” (GOLD) en su último documento estratégico(2) ha redefinido la EPOC como una enfermedad común, prevenible y tratable que se caracteriza por síntomas respiratorios persistentes y limitación al flujo aéreo debida a alteraciones de la vía aérea y/o alveolares, generalmente provocadas por exposición significativa a partículas o gases nocivos. De esta forma se resalta respecto a definiciones previas, la importancia de los síntomas y el hecho de que la afectación del territorio alveolar puede no coexistir con la afectación de la vía aérea. De igual forma se ha eliminado el término «respuesta inflamatoria» de la definición, si bien se desarrolla como un factor implicado en la fisiopatología de la enfermedad.

Las repercusiones clínicas en la EPOC no sólo se limitan exclusivamente al pulmón, ya que esta enfermedad también tiene repercusión sistémica significativa. Los

efectos sistémicos de la EPOC han sido ampliamente descritos(3,4). Aspectos tales como la inflamación, la comorbilidad cardiovascular, la malnutrición, la disfunción muscular esquelética, las alteraciones endocrino-metabólicas, la anemia, la ansiedad o la comorbilidad infecciosa, deben ser tenidos en cuenta en el manejo de la EPOC. Aunque en la actualidad es imposible determinar si se trata de una mera asociación de circunstancias o si la EPOC es por sí misma la responsable de la afectación sistémica de muchos pacientes, lo cierto es que las guías de actuación clínica no se limitan exclusivamente al aspecto pulmonar de la EPOC(5,6).

### **1.1.1. EPIDEMIOLOGIA:**

La EPOC es una causa importante de morbilidad y mortalidad de distribución mundial, representando la cuarta causa de muerte en los Estados Unidos y Europa(7). Los datos de prevalencia subestiman las cifras reales de EPOC ya que la enfermedad generalmente no se diagnostica hasta que es clínicamente aparente y moderadamente avanzada. En general, los datos de prevalencia varían ampliamente entre diferentes estudios debido a la metodología utilizada y los criterios diagnósticos. A partir de un modelo epidemiológico de meta-regresión(8), se estimaron alrededor de 227,3 millones de casos de EPOC en el año 1990 entre personas de 30 años o más, lo que correspondía a una prevalencia global del 10,7% (IC del 95% entre 7,3% y 14,0%). El número de casos de EPOC aumentó a 384 millones en 2010, con una prevalencia global del 11,7% (8,4%-15,0%). Este aumento del 68,9% se debió principalmente a los cambios demográficos mundiales. En el estudio The Global Burden of Disease realizado en 1996, la OMS estimaba las tasas de prevalencia mundial de la EPOC en el año 1990 en 9,3 casos/1.000 habitantes en los hombres, y en 7,3 casos/1.000 habitantes en las mujeres(9). En una revisión sistemática se estima que la prevalencia de EPOC en la población general es de alrededor del 1% en todas las edades, incrementándose al 8-10% o superior en aquellos adultos de 40 años o



más(10). En Europa la prevalencia varía entre el 2,1 y el 26,1% dependiendo del país. No obstante la estimación de la prevalencia de la EPOC depende de diversos factores como la composición y edad de la muestra escogida en la población general, los criterios diagnósticos utilizados, la exposición de la población al tabaquismo y probablemente a otros factores ambientales, lo que explica las diferencias tan importantes que se pueden encontrar.

En el año 2007 se publicaron los datos de la distribución actual de la EPOC en España, obtenidos del estudio EPI-SCA (Epidemiologic Study of COPD in Spain)(11). La prevalencia actual de EPOC, definida por el criterio GOLD como un cociente  $FEV_1/FVC < 0,70$  posbroncodilatador en la población de 40-80 años fue del 10,2% (el 15,1% en hombres y el 5,7% en mujeres). Comparando los datos epidemiológicos del estudio EPI-SCAN con el estudio IBERPOC realizado en 1997, se puede ver una reducción en el infradiagnóstico de EPOC en España pasando del 78 %, en el año 1997, al 73% en 2007. De estos estudios es destacable una disminución significativa en el infratratamiento de la EPOC en España, así el estudio IBEREPOC mostró un 81% de infratratamiento frente al 54% reflejado por EPI-SCAN en 2007, siendo incluso mayor (50% versus 10%) en los pacientes con EPOC grave.

Actualmente, y según el registro EPI-SCAN, se estima que más de 2 millones de españoles entre los 21,4 millones con edades comprendidas entre 40 y 80 años, presentan EPOC. Por sexos, las cifras corresponden a 1.571,868 hombres y 628,102 mujeres. Ya que el 73% aun no está diagnosticado, puede decirse que más de 1.595,000 españoles aun no lo saben y, por tanto, no reciben ningún tratamiento para su EPOC.

## 1.1.2. IMPACTO DE LA EPOC

### 1.1.2.1. MORTALIDAD DE LA EPOC

Hasta hace pocos años la EPOC ha sido considerada como la cuarta causa de muerte en el mundo. En la actualidad es la tercera causa de muerte, por detrás de la cardiopatía isquémica y el accidente cerebrovascular. Otras patologías respiratorias como la traqueobronquitis es la cuarta causa de muerte, el cáncer de pulmón la quinta y la tuberculosis la décima(12). No obstante estos datos deben ser tomados con cierta prudencia, debido al infradiagnóstico y variabilidad en los criterios diagnósticos de las diversas sociedades, lo que reduce la exactitud de los datos de mortalidad. En el año 2008, las enfermedades crónicas de las vías respiratorias inferiores representaron la cuarta causa de muerte en España (responsables del 11,4% del total de defunciones), después del cáncer (26,1%), las enfermedades cardíacas (20,8%) y las enfermedades cerebrovasculares (18,2%)(13,14).

La mortalidad global en los pacientes diagnosticados de EPOC con una edad media de 65–70 años, a los 4-7 años tras el diagnóstico se sitúa en torno entre el 30–48% y se encuentra estrechamente relacionada con la gravedad de la enfermedad en el momento del diagnóstico. La principal causa de muerte es la evolución de la propia enfermedad. De este modo, entre el 50–80% de los pacientes con EPOC mueren por causa respiratoria ya sea por agudización (30–50%) de la propia EPOC, por neoplasia de pulmón (8,5–27%) o por otras causas de origen respiratorio(15–18). En fases mas iniciales de la enfermedad, las causas de muerte son en mayor proporción de origen no respiratorio, aunque la mayoría relacionadas con el consumo de tabaco, sobretodo neoplasias y enfermedades vasculares (cardiopatía isquémica y accidente cerebrovascular).

### 1.1.2.2 HOSPITALIZACIÓN EPOC.

El 80% de los pacientes con EPOC presentan agudizaciones periódicas de sus síntomas que suelen aumentar progresivamente en frecuencia e intensidad, constituyendo uno de los factores determinante de la mala calidad de vida de estos enfermos(19) y una causa frecuente de muerte(20). Esto motivará frecuentes ingresos hospitalarios. Los pacientes con EPOC sufren aproximadamente entre 1 y 2 episodios de agudización anuales, presentándose con mayor frecuencia en los pacientes más graves. Los pacientes exacerbadores presentan una caída más rápida del FEV1(21), y tienen peor calidad de vida(22,23). Las EAEPOC suponen la parte más importante del gasto económico del tratamiento de la EPOC. Este gasto proviene principalmente de los ingresos hospitalarios, y en especial de los ingresos hospitalarios tras el fracaso del tratamiento ambulatorio(24).

Los ingresos por EPOC generan un gran impacto asistencial y económico en el sistema sanitario. En un estudio realizado por J.L. López-Campos Bodineau(25) se observó que el 83% de los ingresos por EPOC se produjo en varones, siendo la edad media de  $70 \pm 12$  años, con una estancia media de  $11 \pm 10$  días y una mortalidad del 6,7 %. Datos similares son aportados por el proyecto MPOC Agudizat Greu(26), con una edad media de pacientes ingresado por EAEPOC de 74,3 años y una estancia media hospitalaria de 8,3 días, con una mediana de 7 días. Este estudio nos muestra que la mortalidad global, desde el ingreso en el servicio de urgencias hasta los 90 días después del alta fue del 12,4%, y los reingresos hospitalarios fueron del 25% al mes y del 49% a los 3 meses, siendo un 74% de ellos por causas respiratorias.

## **1.2. EPOC Y TRASTORNO ENDOCRINOMETABÓLICOS.**

### **1.2.1. EPOC E HIPERGLUCEMIA**

La prevalencia de DM en pacientes con EPOC varía del 1,6 al 16,9%, según diferentes estudios(27,28). En torno al 15% de los pacientes ingresados en un hospital por una agudización de EPOC presenta antecedentes de DM(29).

El consumo de tabaco, al igual que ocurre en la EPOC, es un factor de riesgo para la DM y su abandono durante más de 5-10 años disminuye este riesgo. Por otra parte, aunque la obesidad no ha sido profundamente estudiada en la EPOC, ésta por sí misma puede alterar la función pulmonar. Los pacientes obesos y fumadores tienen una esperanza de vida menor. Ambos factores de riesgo juntos pueden actuar de forma sinérgica, ya que se asocian con resistencia insulínica, el estrés oxidativo y el incremento de diversas citocinas y marcadores de inflamación(4). La presencia de DM en pacientes con EPOC podría indicar una gravedad mayor y una evolución más desfavorable de la enfermedad pulmonar, a lo que parece contribuir la alteración de la función pulmonar asociada a la DM y la obesidad, con frecuencia presente en pacientes con diabetes.

En estadios avanzados de la EPOC y en exacerbaciones suele aparecer una insuficiencia respiratoria parcial o global. La hipoxemia puede aparecer de forma intermitente incluso con actividades de baja intensidad. Es conocido que una enfermedad aguda puede ocasionar hiperglucemia bien a través de un aumento de la producción hepática de glucosa, bien por una reducción de la captación de glucosa por los tejidos periféricos, o más frecuentemente por una combinación de ambos mecanismos. Suele encontrarse relación entre la gravedad de la enfermedad y el grado de estímulo de producción de glucosa.

Se considera la EPOC como una enfermedad inflamatoria sistémica caracterizada por una obstrucción al flujo aéreo parcialmente reversible y progresiva,

cuya patogenia, en la mayoría de los casos, se centra en la respuesta inflamatoria al humo del tabaco. La inflamación sistémica podría explicar por qué los pacientes con EPOC tienen un riesgo mayor de presentar DM tipo 2. Se han implicado algunas citocinas proinflamatorias, como la proteína C reactiva (PCR), la interleucina (IL) 1, la IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) en la etiopatogenia de la EPOC, la DM y la resistencia insulínica, fenómeno que desempeña un papel primordial en la fisiopatología de la DM(30–32).

En pacientes con EPOC y DM, la hipoxemia puede deberse, además de al deterioro progresivo de la función pulmonar con descenso en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1), a un descenso en la capacidad vital forzada. Este descenso puede ser consecuencia de varios factores: aumento del estímulo proinflamatorio por la hiperglucemia, esclerosis de las arterias bronquiales asociada a la arteriosclerosis generalizada de la DM y elevación diafragmática debida al sobrepeso observado con frecuencia en individuos con DM(33). Sin embargo, en pacientes con EPOC, la hipoxemia transitoria, de menos de 24 horas, no modifica de forma significativa el metabolismo de la glucosa(34).

El tratamiento con esteroides sistémicos a largo plazo en la EPOC se asocia con el riesgo de desarrollar DM y osteoporosis. Es frecuente el uso transitorio de corticoides con dosis altas coincidiendo con exacerbaciones. En estos paciente se ha podido apreciar un riesgo 5,48 veces mayor de hiperglucemia. Esta hiperglucemia actúa como un factor de mal pronóstico durante el ingreso, ya que se asocia con una prolongación de la estancia hospitalaria y con una probabilidad mayor de sobreinfecciones. Entre los pacientes hospitalizados por una agudización de EPOC, algunos autores han detectado una mortalidad mayor en los que tienen un control peor de los valores de glucemia durante el ingreso(35). Incluso tras el alta, la DM continúa siendo un factor de riesgo para una mortalidad mayor(32). Por ello es muy importante el control de los valores de glucemia durante una agudización de la EPOC. Sin

embargo, no está claro si el control de las cifras de glucemia puede mejorar la evolución de la EPOC(27). Hay que destacar que estudios previos han demostrado que los esteroides inhalados no suponen un riesgo añadido de DM.

### **1.3. HIPERGLUCEMIA INDUCIDA POR ESTEROIDES:**

De acuerdo con las recomendaciones establecidas por las guías de práctica clínica(2,14,36), los pacientes con exacerbación aguda de EPOC grave que requieran hospitalización, deben recibir tratamiento con corticoides sistémico. Éstos han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas, mejorar la función pulmonar (FEV1) y disminuir las recaídas, empleándose tandas cortas durante 5-7 días. Se podrá utilizar la vía parenteral a razón de 0,5 mg/kg/6 horas los primeros 3 días y posteriormente la vía oral, aunque hay datos que muestran que la vía oral y parenteral ofrecen los mismos resultados, en exacerbaciones no acidóticas, con 40 mgr de prednisona durante 5 días(37).

La hiperglucemia es uno de los efectos adversos más conocidos de los glucocorticoides sistémicos, afectando a la práctica totalidad de los pacientes con diabetes previa o precipitando la «diabetes esteroidea» en los pacientes sin diabetes conocida. Los principales factores de riesgo para la hiperglucemia inducida por esteroides son la dosis y la duración del tratamiento con glucocorticoides, siendo la edad y presencia de diabetes tipo 2 factores predisponentes para el desarrollo de diabetes esteroidea.

Los corticoides aumentan la producción endógena de glucosa, incrementando la gluconeogénesis y reduciendo la captación de glucosa por resistencia a la acción de la insulina a nivel hepático y periférico. También mejoran los efectos de otras hormonas contrarreguladoras, como el glucagón y la epinefrina, que aumentan la

síntesis endógena de la glucosa. Del mismo modo actúan inhibiendo la producción y secreción de insulina por las células  $\beta$  pancreáticas(38–40):

El efecto hiperglucemiante de los esteroides de acción intermedia y que con mayor frecuencia son utilizados durante las exacerbaciones de EPOC, como son la prednisona, metilprednisolona y deflazacort, tienen un pico a las 4-8 horas y una duración de 12-16 horas(41). La hiperglucemia postprandial muy marcada y un efecto escaso sobre la glucemia basal es el patrón característico de la hiperglucemia inducida por esteroides administrados en dosis única matutina, especialmente en los pacientes sin diabetes y en aquellos con diabetes bien controlada. Esto determina hiperglucemias vespertinas y ausencia o mínima elevación de la glucemia basal(42). Este patrón de hiperglucemia se modifica cuando los esteroides se administran en dos o más dosis diarias, manteniendo un patrón de hiperglucemia constante las 24 horas del día, pudiéndose observar un predominio postprandial, pero también con repercusión sobre la glucemia basal.

En el paciente hospitalizado, la hiperglucemia aguda se asocia con un aumento de la estancia hospitalaria, riesgo de ingreso en cuidados intensivos, mayor riesgo de infección, cicatrización de heridas y tasas de mortalidad hospitalaria más elevadas(43–45). En poblaciones susceptibles como ancianos, la hiperglucemia persistente asociada con el uso corticoides puede precipitar estados hiperosmolares hiperglicémicos, así como mayores complicaciones relacionadas con la hiperglucemia hospitalaria.

Llama la atención que a pesar de la alta frecuencia de este problema en la práctica clínica diaria, así como el alto impacto y repercusiones potencialmente perjudiciales para los pacientes, sea un problema tan infravalorado por profesionales médicos. Hay escasas publicaciones respecto al manejo de la hiperglucemia inducida por corticoides, y la mayoría de estas publicaciones artículos de opinión.

#### **1.4. HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE HOSPITALIZADO:**

La hiperglucemia en los pacientes críticos con y sin diabetes previa es frecuente y se asocia a una mayor mortalidad y morbilidad. Sin embargo, su tratamiento y, más concretamente, los objetivos de control siguen siendo controvertidos. El trabajo inicial de Van den Berghe et al.(46) demostró que el mantenimiento de la normoglucemia con un rango de glucemias de 80-110 mg/dL reducía la mortalidad y la morbilidad en pacientes críticos predominantemente quirúrgicos. Estos resultados, junto con los de otros estudios clínicos y fisiopatológicos y la publicación de varios protocolos de infusión de insulina, estimularon la elaboración de recomendaciones que incluían como objetivo el control estricto de la glucemia en los pacientes hospitalizados en las unidades de críticos(47). Por otra parte, diversos estudios multicéntricos posteriores no confirmaron los hallazgos previos. Un metanálisis(48) concluyó que el control estricto de la glucemia se asociaba a un aumento de las hipoglucemias y no reducía la mortalidad de los pacientes críticos.

En este contexto de controversia y confusión sobre los objetivos de control glucémico en los pacientes críticos, se diseñó el estudio NICE-SUGAR(49). En este estudio multinacional y multicéntrico, los pacientes incluidos se aleatorizaron a dos grupos de control glucémico: uno intensivo, con un objetivo de control entre 81 y 108 mg/dL, y otro convencional, con un objetivo de glucemia inferior o igual a 180 mg/dL. La glucemia media fue de 115 mg/dL en los pacientes del grupo intensivo, mientras que en el grupo convencional fue de 144 mg/dL. La mortalidad a los 90 días fue mayor en el grupo de control intensivo (27,5 frente a 24,9%) y la incidencia de hipoglucemia grave (<40 mg/dL) fue superior en el grupo de control intensivo (6,8 frente a 0,5%). Los autores concluyeron que el control estricto de la glucemia, con un objetivo de glucemia entre 81 y 108 mg/dL, incrementa la mortalidad en comparación con el control convencional, que tuvo como objetivo glucemias <180 mg/dL.



Del mismo modo la hiperglucemia representa un marcador de gravedad en pacientes no críticos ingresados en el hospital y supone un factor de mal pronóstico, incluyendo el incremento de la mortalidad, el riesgo de infecciones, complicaciones neurológicas, aumento de la estancia hospitalaria y probabilidad de ingreso en la unidad de cuidados intensivos. De ahí la importancia de un correcto manejo de la hiperglucemia para conseguir un tratamiento adecuado y mejorar el pronóstico del paciente hospitalizado. Esto incluye al paciente con diabetes previa al ingreso, diabetes no diagnosticada previamente e hiperglucemia secundaria a la propia hospitalización (estrés, enfermedad, postcirugía, tratamiento con corticoides...)

#### **1.4.1. OBJETIVOS DE CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES HOSPITALIZADO:**

En el año 2012 se publicó las recomendaciones de objetivos de control glucémico en paciente hospitalizado no críticos, por la Asociación Americana de Endocrinólogos clínicos (AACE)(50):

- Objetivo de glucemia antes de las comidas menor de 140 mg/dL, y una glucemia aleatoria menor de 180 mg/dl (10,0 mmol/Litro) para la mayoría de los pacientes hospitalizados con enfermedad no crítica.
- Los objetivos glucémicos pueden ser modificados de acuerdo al estado clínico. Para los pacientes que son capaces de alcanzar y mantener el control glucémico sin hipoglucemia, puede ser razonable un control más estricto. Para los pacientes con enfermedades terminales y/o con esperanza de vida limitada o con alto riesgo de hipoglucemia, un objetivo más laxo puede ser razonable (200 mg/dL).
- Para evitar la hipoglucemia, se sugiere que la terapia antidiabética sea reevaluada cuando los valores de glucemia sean inferiores a 100 mg/dL.





## **2. JUSTIFICACIÓN**



## 2. JUSTIFICACIÓN

La Diabetes mellitus y la hiperglucemia de estrés son comunes en personas con EPOC. El diagnóstico previo de diabetes mellitus se encuentra entre un 14 y 15% de los pacientes ingresados en el hospital con EAEPOC (51,52), este hecho junto con el frecuente uso de corticoides orales durante episodios agudos de exacerbación de EPOC y la hiperglucemia de estrés en muchos pacientes que precisan ingreso hospitalario, nos indican la magnitud del problema. Las concentraciones elevadas de glucosa en sangre están asociadas con resultados clínicos adversos en los pacientes ingresados con diagnóstico de exacerbación aguda de EPOC. Los pacientes con hiperglucemia tienen mayor riesgo de muerte y estancias hospitalarias más prolongadas que aquellos con concentraciones de glucemia más bajas independiente de la edad, el sexo, y un diagnóstico previo de diabetes(35), constituyendo la hiperglucemia un marcador de riesgo independiente de edad, sexo, gravedad subyacente de la EPOC, y un diagnóstico previo de diabetes mellitus.

La hiperglucemia también podría causar resultados adversos de EAEPOC predisponiendo a la infección sistémica a través efectos locales en la inmunidad del huésped o el crecimiento bacteriano.

Actualmente no disponemos de estudios que nos muestren cómo pudiera influir en el pronóstico a corto y medio plazo, la hiperglucemia durante el ingreso por exacerbación de EPOC, ni tampoco si la implantación de un programa de intervención para control de glucemia hospitalaria puede modificar el pronóstico de los pacientes a 30 días.

Nuestra hipótesis de estudio es: “La optimización del control glucémico en pacientes que ingresan en nuestro medio hospitalario por exacerbación de EPOC mejora el número de eventos clínicos, disminuye la estancia media y la mortalidad, así como el número de reingresos en los primeros 30 días tras la estancia hospitalaria”.





### **3. OBJETIVOS**





### **3. OBJETIVOS DEL ESTUDIO**

#### **3.1. OBJETIVO PRIMARIO**

1. El objetivo principal del presente trabajo es evaluar si la implantación de un protocolo de control glucémico disminuye el número de eventos clínicos, mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes no críticos que ingresan por exacerbación de EPOC.

#### **3.2. OBJETIVOS SECUNDARIOS**

1. Determinar si existe relación entre el mal control glucémico y la presencia de eventos clínicos en pacientes no críticos ingresados en planta de hospitalización por exacerbación de EPOC en los primeros 30 días tras el alta hospitalaria.
2. Identificar otras variables clínicas predictoras de mayor número de eventos clínicos, mortalidad y estancia hospitalaria en pacientes no críticos que ingresan por exacerbación de EPOC.
3. Mejorar el control glucémico de los pacientes hospitalizados en áreas médicas sin producir un incremento significativo de los efectos adversos.
4. Identificar si los objetivos de glucemia se adecúan a los establecidos por las guías clínicas.
5. Reducir el uso de la escala móvil a través de una intervención educativa basada en los estándares para la asistencia médica de la diabetes en unidades de hospitalización.
6. Conocer la actitud de los facultativos en relación con la hiperglucemia inducida por esteroides respecto a: manejo, monitorización de glucemia, objetivos glucémicos a alcanzar y repercusiones clínicas.





### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**



## **4. MATERIAL Y MÉTODO**

### **4.1. DISEÑO DEL ESTUDIO**

Hemos diseñado un estudio de intervención con análisis pre-post dividido en dos fases. Para ello se han incluido pacientes que ingresan en nuestro centro hospitalario por exacerbación aguda de EPOC y presentan hiperglucemia. La primera fase es previa a la implantación de un protocolo de insulina basal-bolo-corrección en abril de 2008 y la segunda fase tras instauración del mismo. En ambas fases la información ha sido recogida de forma retrospectiva.

### **4.2. ENTORNO GEOGRÁFICO Y SANITARIO**

El estudio es realizado en el Hospital Marina Baixa de Villajoyosa, localizado en el Departamento de Salud Marina Baixa, ubicado en la zona norte y costera de la provincia de Alicante. Da cobertura sanitaria a 193.914 habitantes censados(53). Este departamento cubre las necesidades asistenciales de 21 municipios de la comarca: Benidorm, La Vila Joiosa, La Nucía, L'Alfàs del Pi, Altea, Callosa d'En Sarrià, L'Albir, Tàrbena, Bolulla, Benimantell, Guadalest, Benifato, Beniardà, Confrides, El Abdet, Polop, Xirles, Finestrat, Sella, Orxeta y Relleu.

El Hospital Marina Baixa es un hospital comarcal que dispone de 280 camas, de las cuales 97 (35%) están asignadas al servicio de medicina interna. Este servicio comprende medicina interna general (11 facultativos), especialidades médicas (24 facultativos) y médicos internos residentes (MIR) de las especialidades de Medicina Familiar y Comunitaria (n= 26), Medicina Interna (n= 5) y UCI (n=5)

### **4.3. PERÍODO DE ESTUDIO.**

El presente estudio está realizado en dos períodos. El primero de ellos es llevado a cabo previamente a la implantación de un programa educativo en abril de 2008. Este programa tenía como objetivo implantar elementos de la guía de práctica clínica publicada por la Asociación Americana de Diabetes(54) para pacientes hospitalizados. En él se recogen 8 recomendaciones establecidas por las guías de práctica clínica así como un algoritmo terapéutico (Anexo II). Por ello han sido revisadas historias clínicas de forma retrospectiva entre abril de 2004 y abril de 2008, de pacientes dados de alta en Servicios médicos con diagnóstico principal de agudización de EPOC

El segundo período se realizó entre los meses de junio de 2013 y julio de 2016. En esta fase también se han analizado de manera retrospectiva las historias clínicas. En ambos períodos se analizan variables de proceso y resultados en pacientes consecutivamente hospitalizados por exacerbación aguda de EPOC y que presentan como diagnóstico secundario diabetes mellitus.

### **4.4. POBLACIÓN DE ESTUDIO.**

Se incluyó de forma consecutiva a todos los pacientes dados de alta con diagnóstico principal de exacerbación de EPOC y con diagnóstico secundario Diabetes Mellitus o hiperglucemia en ambos períodos. Para el estudio se seleccionaron todos los pacientes ingresados en nuestro hospital con diagnóstico principal al alta hospitalaria de reagudización de EPOC / exacerbación de EPOC en los períodos anteriormente reseñados. Para ello, se obtuvo un listado proporcionado por el Servicio de Admisión Hospitalaria cuya variable Diagnóstico principal se había codificado en el CMBD con los códigos CIE-9: Desde 491.21 a 491.22 y además presentara entre otros diagnósticos Diabetes Mellitus CIE-9: (desde 249.00 a 250.93)

#### **4.4.1. CRITERIOS DE INCLUSIÓN**

El único criterio de inclusión en el presente estudio ha sido pacientes con edad superior a 15 años con coexistencia de un diagnóstico principal de exacerbación de EPOC y diagnóstico secundario de DM y/o hiperglucemia (>140 mg/dL). Han sido incluidos pacientes con DM tipo 1, DM tipo 2 y diabetes esteroidea, así como hiperglucemia de estrés.

Del mismo modo hemos incluido a pacientes con diagnóstico clínico de EPOC a pesar de no haber realizado ningún estudio espirométrico en los 2 años previos a su participación.

#### **4.4.2. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN**

Han sido excluidos de este estudio pacientes que a pesar de presentar como diagnóstico secundario diabetes mellitus / hiperglucemia, no haya constancia de control glucémico capilar durante el período de hospitalario.

Se excluyó del estudio a todos los pacientes que:

- Fallecieron durante el ingreso aunque éste fuese motivado por un episodio de exacerbación de EPOC.

#### **4.5 PROTOCOLO DE INTERVENCIÓN.**

La intervención consistió en un programa educativo impartido por un especialista en endocrinología y nutrición, y otro especialista en medicina interna. Para ello se impartió un seminario entre el personal facultativo de todas las especialidades médicas en el que se destacaba las 8 recomendaciones de práctica clínica para el manejo de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados de acuerdo con

las recomendaciones establecidas por la Asociación Estadounidense de Diabetes de 2008 para atención médica en diabetes. Las recomendaciones fueron las siguientes:

1. Suspender los antidiabéticos orales en la mayoría de los pacientes.
2. Conocer los valores de HbA1c del paciente en el momento del ingreso o en los últimos 3 meses.
3. Comprobar la glucemia antes de cada ingesta si el paciente puede llevar a cabo ingesta oral o cada 6 horas si está con dieta absoluta.
4. Para pacientes sin insulina previa, calcular una dosis total de insulina de 0,3-0,5 UI por kg/día, repartidas un 50% como insulina basal (insulina glargina) y el otro 50% en tres dosis divididas de análogo de insulina rápida (insulina aspart) administradas en desayuno, comida y cena. Asociar análogo de insulina rápida con dosis de corrección según los controles obtenidos.
5. En caso de mantener el paciente dieta absoluta, administrar insulina basal y dosis de corrección cada 6 horas según glucemia registrada.
6. En los pacientes que, al ingresar en el hospital, ya estén en tratamiento con insulina, se sumarán todas las unidades de insulina que el paciente recibiera. La dosis total calculada será administrada un 50% como insulina basal (insulina glargina) y el otro 50% como análogo de insulina rápida (insulina aspart) en desayuno, comida y cena, junto con dosis de corrección.
7. Existencia protocolos de manejo de hipoglucemia.
8. En el momento de dar el alta, debe modificarse el tratamiento del paciente en función de los niveles de HbA1c registrados al ingresar



El programa se completó con la distribución de guías de bolsillo entre los médicos y carteles que resumían el algoritmo de manejo de hiperglucemia en el servicio de urgencias y en los controles de enfermería de los servicios médicos. Para medir las actitudes y las barreras con respecto al uso de la pauta de insulina bolo-basal-corrección, se solicitó a los médicos que completaran un cuestionario.

Para medir la adherencia se llevó a cabo un estudio postintervención en el que además se evaluaron variables de proceso y desenlace en cada periodo de estudio, incluyendo un total de 92 pacientes con diabetes tipo 2 o hiperglucemia >180 mg/dL detectada en urgencias, con 3 o más días de ingreso hospitalario y que no presentaban indicación de uso de insulina intravenosa(55).

#### 4.6. FUENTES DE INFORMACIÓN.

La información sobre las variables del estudio se extrajo de la historia clínica. Se recogió información tanto de la historia clínica en papel como de la historia clínica electrónica, mediante los sistemas informáticos para completar el mayor número de datos posibles.

Se utilizaron los siguientes programas informáticos proporcionados por el Hospital Marina Baixa y de la Conselleria de Sanitat de la Comunidad Valenciana:

- **MIZAR / Alta Hospitalaria:** incluye información sobre los ingresos hospitalarios sobre las visitas a urgencias en cualquier hospital de la Comunidad Valenciana, así como de las revisiones en las consultas externas de diversos hospitales, los resultados de las pruebas de laboratorio e imagen.
- **Abucasis:** sistema para la gestión sanitaria desarrollado para la Agencia Valenciana de Salud, que integra información de atención primaria (ambulatoria) y especializada.

Se confeccionó una base de datos especialmente diseñada para el estudio, donde se recogieron todas las variables de interés. Una vez completada con los datos basales del total de pacientes de la muestra, se realizó un seguimiento a los 30 días tras el alta hospitalaria mediante revisión de la historia clínica electrónica. Los datos fueron manejados de forma totalmente confidencial.

#### **4.7. VARIABLES EN ESTUDIO.**

Las variables analizadas se clasificaron en tres grupos: Variables demográficas y relativas al paciente, Variables relativas al ingreso hospitalario y Variables de desenlace a los 30 días.

##### **4.7.1. VARIABLE DEMOGRÁFICAS Y RELATIVAS AL PACIENTE:**

###### **4.7.1.1. SOCIODEMOGRÁFICAS**

- EDAD
- SEXO

###### **4.7.1.2. VARIABLES CLÍNICAS**

- PESO
- TALLA
- ÍNDICE DE MASA CORPORAL (IMC)

###### **4.7.1.3. COMORBILIDAD**

Utilizamos para medir la comorbilidad la escala de Charlson (56) como instrumento pronóstico de comorbilidades que individualmente o en combinación pudiera incidir en el riesgo de mortalidad a corto plazo de pacientes incluidos en estudios de investigación (figura 1).

**Figura 1:** Índice de comorbilidad de Charlson

<b>Comorbilidad</b>	<b>Puntos</b>
Infarto de miocardio	1
Insuficiencia cardiaca congestiva	1
Enfermedad vascular periférica	1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejia)	1
Demencia	1
Enfermedad pulmonar crónica	1
Enfermedad del tejido conectivo	1
Enfermedad ulcerosa	1
Enfermedad hepática leve	1
Diabetes (sin complicaciones)	1
Diabetes con daño a órgano blanco	2
Hemiplejia	2
Enfermedad renal moderada o severa	2
Tumor sólido secundario (no metastásico)	2
Leucemia	2
Linfoma, mieloma múltiple	2
Enfermedad hepática moderada severa	3
Tumor sólido secundario metastásico	6
Sida	6
Puntuación: _____	

En general, se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja: 2 puntos y alta >3 puntos. Predicción de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años); índice de 0: (12% mortalidad/año); índice 1-2: (26% mortalidad/año); índice 3-4: (52% mortalidad/año); índice > 5: (85% mortalidad/año).

#### - INGRESOS PREVIOS

Se considera el número de hospitalizaciones sufridas en el año previo al ingreso actual y se especifica el número de exacerbaciones de EPOC que han precisado de hospitalización.

#### 4.7.1.3. DIABETES MELLITUS

La presencia de DM se estableció por los antecedentes del pacientes o la toma de medicación antidiabética previa, o por la determinación de glucemia plasmática en ayunas mayor o igual a 126 mg/dL, valor de HbA1% superior a 6.5 %. Se registró además si estaba en tratamiento con antidiabéticos orales y/o insulina.

- AÑOS EVOLUCIÓN DE DM:
- VALOR DE HbA1% (en los 6 meses previos al ingreso hospitalario)

#### 4.7.1.4. EPOC

La presencia de EPOC se define como disminución del flujo espiratorio, medido a través del FEV1 y su cociente con la capacidad vital forzada (FEV1/FVC). Se considera que hay obstrucción al flujo si el cociente resultante al dividir el FEV1 entre el FVC posbroncodilatación el resultado es inferior a 0,7.(57)

Incluimos las siguientes variables.

- Número de hospitalizaciones por exacerbación de EPOC en el año previo.
- Variables espirométricas en los 2 años previos:
  - FVC %
  - FEV1 %
  - FEV1/FVC
- Se recogió información acerca del tratamiento farmacológico y otras medidas no farmacológicas previas al ingreso hospitalario:
  - LABA
  - LAMA
  - Corticoides inhalados
  - Esteroides orales
  - Inhibidores de fosfodiesterasa 4 (IPDD4)

- Teofilina
- Oxigenoterapia domiciliaria.
- Ventilación mecánica no invasiva domiciliaria (VMNI).

#### **4.7.2. VARIABLES RELATIVAS AL INGRESO HOSPITALARIO:**

##### **4.7.2.1. INGRESO**

###### **- CARACTERÍSTICAS DEL INGRESO**

- Fecha del día del ingreso.
- Servicio de ingreso: Medicina interna o neumología.

##### **4.7.2.2. GRAVEDAD DEL EPISODIO**

La gravedad del episodio fue determinada por la puntuación APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation)(58). Éste es uno de los sistemas más frecuentemente utilizados para cuantificar la gravedad de un paciente con independencia del diagnóstico. Es un sistema de valoración pronóstica de mortalidad, que consiste en detectar los trastornos fisiológicos agudos que atentan contra la vida del paciente y se fundamenta en la determinación de las alteraciones de variables fisiológicas y de parámetros de laboratorio, cuya puntuación es un factor predictivo de mortalidad.

- En nuestro estudio calculamos el índice APACHE II en el momento de la valoración en el Servicio de Urgencias (figura 2).

**Figura 2:** Puntuación APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	36-38,4	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		70-109		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		70-109		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	12-24	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FIO <sub>2</sub> ≥ 0,5 (AaDO <sub>2</sub> ) Si FIO <sub>2</sub> ≤ 0,5 (paO <sub>2</sub> )	> 499	350-499	200-349		< 200				
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	7,33-7,49		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	130-149		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	3,5-5,4	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		0,6-1,4		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	30-45,9		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	3-14,9		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
				<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
				Enfermedad crónica:					
				Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
				Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
				Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					

- DURACIÓN INGRESO.
  - o Estancia hospitalaria medida en días de ingreso
- FUNCIÓN RENAL
  - o Se definió por el valor de la creatinina en mg/dL y por la tasa de filtrado glomerular (TFG) según la fórmula de Cockcroft-Gault(59).
- GASOMETRÍA:
  - o En la que medimos el valor del pH, la PaO<sub>2</sub> y la Pa CO<sub>2</sub> en mmHg y el valor del Bicarbonato en mEq/L.
- UTILIZACIÓN DE NUTRICIÓN PARENTERAL
- NECESIDAD DE VMNI
- CONTROL GLUCÉMICO.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio y se evaluó todos los controles de glucemia capilar realizados durante el ingreso.

Se ha realizado una media aritmética de todos y cada uno de los controles glucémicos registrados en cada episodio de ingreso. En nuestro estudio hemos considerado como normoglucemia, valores situados entre 80-180 mgr/dl. Así se ha estratificado por cuartiles el porcentaje de controles de glucemia fuera del rango establecido como normoglucemia (80-180 mgr/dl). De esta forma establecemos cuatro grupos:

- Menos del 25 % de los controles se encuentran fuera de rango.
- Entre el 26 y el 50 % de los controles se encuentran fuera de rango.
- Entre el 51 y el 75 % los controles se encuentran fuera de rango.
- Mas del 76 % los controles se encuentran fuera de rango.

En el estudio hemos evaluado la presencia de hipoglucemia, definidas por un valor de glucemia inferior a 70 mgr/dL con presencia o ausencia de síntomas y se ha calculado la tasa de hipoglucemias (100 pacientes-día).

#### **4.7.3. VARIABLES DE DESENLACE A LOS 30 DÍAS:**

Se revisa historia clínica electrónica de los pacientes y se evaluó eventos en los 30 días posteriores al alta hospitalaria, recogiendo las siguientes variables de desenlace.

##### **- MORTALIDAD.**

Fallecimiento del paciente en los primeros 30 días tras el alta independientemente de la causa de la muerte.

##### **- REINGRESO.**

Se considera reingreso a todo ingreso inesperado tras un alta previa en el mismo hospital en el período de tiempo establecido, pudiendo ser por la misma causa que motivó el ingreso previo, siendo en nuestro caso exacerbación aguda de EPOC o por otra causa diferente.

- INGRESO EN UCI:
- NECESIDAD DE VMNI:

Se determinó la necesidad de utilización de ventilación mecánica no invasiva dentro del ámbito hospitalario en los 30 primeros días.

#### **4.7.4. RECOGIDA DE VARIABLES**

El investigador recogió los datos de todos los pacientes que ingresaron con diagnóstico principal de exacerbación de EPOC y diabetes mellitus como segundo diagnóstico en las plantas de hospitalización de los servicios de medicina interna y neumología en ambos períodos de estudio. Para ello se solicitó a la Unidad de documentación clínica las historias clínicas físicas.

Los datos de las historias clínicas se recogieron en una hoja de recogida de datos común para ambas fases de estudio (Anexo I) y posteriormente se trasladaron a una base de datos también común que se diseñó específicamente para este estudio, con 60 variables por episodio.

#### **4.8. SELECCIÓN DE TAMAÑO MUESTRAL.**

Estimamos necesario incluir en nuestro estudio un mínimo de 96 pacientes en cada uno de los grupos para obtener una potencia de estudio de un 80 %, con un nivel significativo bilateral del 5 %, que permitiera detectar un 60 % de eventos en el grupo de pacientes previo a la instauración del protocolo de control glucémico, y del 40 % tras el mismo. Para el cálculo del tamaño muestral se utilizó el programa informático OPEN EPI a través de su página web(60).



#### 4.9. PROCESO DE LOS DATOS Y ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

El análisis estadístico descriptivo incluyó la medida de frecuencia y porcentajes para variables categóricas y media, desviación estándar (DE) y rangos intercuartílicos para variables continuas. Se comprobó la normalidad de la distribución de las variables con el test de Kolmogorov Smirnov. La comparación de variables categóricas se realizó con el *test de la  $\chi^2$*  y se utilizó el test de Fisher cuando el número de observaciones fue inferior a 5. La comparación de los grupos para las variables continuas se realizó con el *test de la  $t$  de Student* para datos no apareados. La comparación de variables con distribución no paramétrica se realizó con el test de Mann Whitney.

Se determinó la contribución independientemente del programa de intervención sobre la glucemia media durante la hospitalización mediante regresión múltiple. Como variables explicativas se añadieron aquellas que mostraron valores de p inferiores a 0.1 en el análisis univariante.

Se determinó el efecto de la hiperglucemia durante la hospitalización sobre la aparición de complicaciones a los 30 días, utilizando un modelo de regresión logística. La variable complicaciones a 30 días estuvo compuesta por mortalidad, reingreso, ingreso en UCI o necesidad de ventilación mecánica. Como variables explicativas se añadieron al modelo aquellas que mostraron valores de p inferior a 0.1 en el análisis univariante.

Se consideraron valores de  $p < 0.05$  para 2 colas como estadísticamente significativos.

Los análisis estadísticos se realizaron utilizando el paquete de software estadístico *SPSS versión 22.0* (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA) y el programa *MedCalc para Windows (Versión 14.8.1)*.

#### **4.10. ASPECTOS ÉTICOS Y LEGALES.**

El estudio fue aprobado por la comisión de investigación de nuestro centro (Anexo IV). El tratamiento de los datos de carácter personal se rigió según la ley orgánica 15/1999 y real decreto 1720/2007 para su protección. Ha sido diseñado para detectar oportunidades de mejora en la atención a pacientes con EPOC e hiperglucemia. La comisión de investigación no consideró necesario el consentimiento informado al tratarse de un estudio de evaluación de la calidad asistencial.

#### **5.11. ADDENDUM.**

Se ha llevado a cabo un cuestionario de actitud de los facultativos de medicina interna y neumología en relación con la hiperglucemia inducida por esteroides. Se ha utilizado una escala de Likert en su formato estándar para indicar el grado de acuerdo o desacuerdo, utilizando las siguientes opciones. Totalmente en desacuerdo, parcialmente de desacuerdo, ni en desacuerdo ni acuerdo, parcialmente de acuerdo, totalmente de acuerdo. (Anexo V)

Las cuestiones que se plantearon a los facultativos fueron las siguientes:

1. Percibe un mejor control glucémico en pacientes que reciben tratamiento con esteroides utilizando pauta de insulina bolo-basal-corrección frente a escala móvil.
2. La hiperglucemia asociada a esteroides es un hecho muy frecuente en mi práctica clínica.
3. La hiperglucemia inducida por esteroides tiene implicaciones clínicas (aumento de estancia hospitalaria, eventos clínicos,...).
4. El riesgo de hipoglucemia es mayor en pacientes que recibe pauta de insulina en régimen bolo-basal-corrección frente a la escala móvil.
5. Es necesario disponer de un protocolo específico para pacientes con DM y tratamiento con esteroides.
6. Es necesario monitorizar glucemia en paciente que recibe dosis medias-altas de esteroides durante 2-3 días (aún en ausencia de DM conocida).

7. Es necesario alcanzar un objetivo de control glucémico durante la hospitalización en paciente con DM y/o recibe tratamiento con esteroides (glucemia preprandial <140 mg/dl, postprandial <180 mg/dl).
8. Estoy dispuesto a usar un protocolo para control de hiperglucemia asociado a tratamiento esteroideo.







## **5. RESULTADOS**



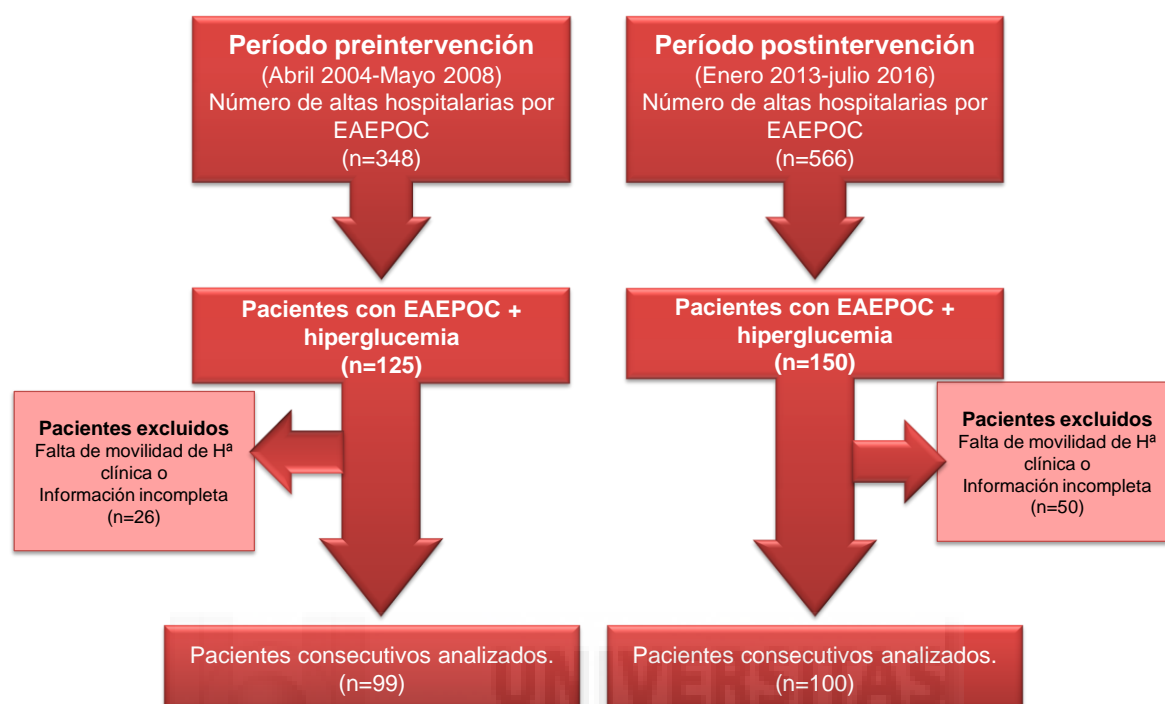
## 5. RESULTADOS

### 5.1. ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS BASALES DE LA POBLACIÓN.

La población en la que se basa el presente estudio consta de un total de 199 pacientes que corresponden a dos períodos diferentes, antes y después de la implantación del protocolo de insulina bolo-basal-corrección en mayo de 2008.

En la figura 3 se recoge el diagrama de los pacientes incluidos en el estudio. En el primer período de estudio (*período preintervención*) comprendido entre abril de 2004 y mayo de 2008), en el Hospital Marina Baixa hubo un total de 348 altas hospitalarias con diagnóstico principal de exacerbación aguda de EPOC / reagudización de EPOC en los servicios de Medicina Interna y Neumología. De estas altas se han identificado 125 con diagnóstico secundario de diabetes mellitus, incluyendo a pacientes con diabetes mellitus tipo 1 o tipo 2, así como diabetes inducida por esteroides. En el segundo período de estudio (*período postintervención* comprendido entre enero de 2013 y julio 2016) hubo 556 altas, de igual forma, con diagnóstico principal de exacerbación aguda de EPOC / reagudización de EPOC. De éstas hubo 150 pacientes que presentaban como diagnóstico secundario DM y/o hiperglucemia. Algunas de las historias clínicas han sido trasladadas a archivos externos de nuestro centro sin haber resultado posible su recuperación, y otras historias clínicas no reunían un contenido de información mínimo para el estudio, siendo el motivo más frecuente el escaso o nulo control glucémico durante el período de hospitalización, por lo que hay pacientes que han sido excluidos de nuestro análisis. De esta forma en período preintervención han sido excluidos 26 pacientes y en el período postintervención se han excluido 50 pacientes.

Finalmente, en el primer período de estudio se han analizado 99 pacientes, y en el segundo período han analizado 100 pacientes.

**Figura 3.** Selección de población. Diagrama de los paciente incluidos en el estudio.

EAEPOC: exacerbación aguda de EPOC.

En la tabla 1 se compara la edad, el porcentaje de varones y estancia hospitalaria media medida en días de los pacientes pertenecientes al período preintervención que han sido incluidos en nuestro estudio frente a aquellos excluidos por diferentes circunstancias. No hemos podido observar diferencias estadísticamente significativas en ninguna de las variables.

**Tabla 1:** Período pre-intervención.

	<b>Pacientes incluidos N=99</b>	<b>Pacientes excluidos N=26</b>	<b>p</b>
Edad, años media $\pm$ DE	76,40 $\pm$ 8,9	75,55 $\pm$ 10,5	0,256
Sexo varón (%)	(89,9)	(92,3)	0,764
Estancia hospitalaria (días)	6,9 $\pm$ 3,4	6,38 $\pm$ 4,5	0,055

Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o como frecuencias (%).



Del mismo modo, hemos comparado la edad, el porcentaje de varones y estancia hospitalaria media en aquellos pacientes pertenecientes al período postintervención que han sido incluidos en nuestro estudio frente a aquellos excluidos, pudiendo observar una estancia hospitalaria ligeramente superior el grupo de pacientes excluidos (6,1 frente a 6,66 días;  $p=0.020$ ).

**Tabla 2:** Período post-intervención.

	<b>Pacientes incluidos N=100</b>	<b>Pacientes excluidos N=50</b>	<b>p</b>
Edad, años media $\pm$ DE	73,9 $\pm$ 8,9	73,2 $\pm$ 9,3	0,700
Sexo varón (%)	(82)	(84)	0,760
Estancia hospitalaria (días)	6,1 $\pm$ 5,0	6,66 $\pm$ 6,65	0,020

Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o como frecuencias (%).

La cohorte pre-intervención ( $n= 99$ ) está formada por un 83,8 % de pacientes con DM tipo 2, un 15,1 % por diabetes asociada a tratamiento esteroideo y un 1 % de pacientes con DM tipo 1. El 91 % de los paciente incluidos en la cohorte post-intervención presentaba como antecedente DM tipo 2 y en 9 % de los pacientes, la hiperglucemia fue atribuida a tratamiento por esteroides. En ningún informe de alta se especificó si la hiperglucemia pudiera ser inducida por estrés.

En la tabla 3 se describen y comparan variables demográficas, clínicas y analíticas en el momento del ingreso en la población preintervención ( $n= 99$ ) y postintervención ( $n=100$ ). Con respecto al grupo preintervención, los pacientes del grupo postintervención se caracterizaron por presentar una edad ligeramente inferior (73,9 años  $\pm$  8,9 frente a 76,40 años  $\pm$  8,9;  $p=0.048$ ), mayor utilización de antidiabéticos orales como tratamiento crónico (75 % frente a 54.4 %;  $p=0.003$ ), mayor utilización de ventilación mecánica no invasiva domiciliaria (13 % frente a 4 %;  $p=0.040$ ), mayor severidad espirométrica según clasificación GOLD ( $FEV1 \leq 30$  % 16,4 % frente 2,9 %;  $p=0,001$ ) y una menor severidad de enfermedad aguda medida con la escala APACHE II (8,53  $\pm$  2,9 frente a 9,58  $\pm$  3,3;  $p= 0.019$ ).

**Tabla 3:** Características basales de los pacientes que ingresan por exacerbación de EPOC durante el período pre y postintervención.

	<b>Preintervención (n=99) Abril 2004-Mayo 2008</b>	<b>Postintervención (n=100) Enero 2013-julio 2016</b>	<b>p</b>
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>			
Edad, años media $\pm$ DE	76,40 $\pm$ 8,9	73,9 $\pm$ 8,9	0,048
Sexo varón N (%)	89 (90)	82 (82)	0,153
IMC kg/m <sup>2</sup> ,	29,0 $\pm$ 4,2	29,0 $\pm$ 5,7	0,980
Peso (Kg)	78,9 $\pm$ 16,3	86,9 $\pm$ 19,8	0,534
Talla (cm)	160,0 $\pm$ 17,5	160,3 $\pm$ 14,5	0,906
<b>COMORBILIDAD</b>			
Índice Charlson	3,66 $\pm$ 1,67	3,42 $\pm$ 1,63	0,315
Ingresos previos (1 año)	59 (60)	55 (55)	0,567
Ingresos EPOC (1 año)	56 (57)	43 (43)	0,066
<b>TRATAMIENTO DE DM</b>			
Uso de ADO	54 (54)	75 (75)	0,003
Insulinoterapia	36 (36)	38 (38)	0,884
Insulina + ADO	4 (4)	21 (21)	0,000
HbA1c % (N)	7,6 $\pm$ 2,13	7,8 $\pm$ 6,44	0,867
Servicio procedencia			0,062
MIN %	55 (55)	40 (40)	
Neumología %	44 (44)	59 (59)	
<b>DATOS RELATIVOS A EPOC</b>			
Oxigenoterapia domiciliaria %	32 (32,3)	36 (36)	0,654
VMNI domiciliaria %	4 (4)	13 (13)	0,040
Severidad EPOC (GOLD) %			0,001
FEV1% $\geq$ 80	0 (0)	7 (10)	
50 $\leq$ FEV1% <80	27 (39)	16 (24)	
30 $\leq$ FEV1% <50	41 (59)	33 (49)	
FEV1% $\leq$ 30	2 (3)	11 (16)	
<b>DATOS ANALÍTICOS AL INGRESO</b>			
APACHE II	9,58 $\pm$ 3,3	8,53 $\pm$ 2,9	0.019
Cr sérica, mgrdL)	1,16 $\pm$ 0,44	1,16 $\pm$ 0,78	0.927
TFG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	68,3 $\pm$ 26,3	75,3 $\pm$ 26,2	0.120
Glucemia media (mg/dL).	191,4 $\pm$ 92,3	182,5 $\pm$ 68,2	0.435
pH urgencias %			0.700
$\geq$ 7.35	77 (78)	79 (79)	
7.26 - 7.35	18 (18)	15 (15)	
<7.26	4 (4)	6 (6)	
PO2 urgencias (mmHg) %			0.477
>60	52 (53)	56 (56)	
45 - 60	34 (34)	27 (27)	
$\leq$ 45	13 (13)	17 (17)	
PCO2 urgencias (mmHg) %			0.097
$\leq$ 45	39 (39)	54(54)	
45 - 55	29 (29)	22 (23)	
55 - 65	14 (14)	8 (8)	
>65	17 (17)	8 (8)	
Los valores se expresan como media $\pm$ desviación estándar o como frecuencias (%).			
ADO: antidiabético oral.			
APACHE II. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II.			
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica			
FEV1: volumen espiratorio forzado primer segundo.			
HbA1c: Hemoglobina glicosilada			
IMC: índice de masa corporal.			
TFG: tasa de filtrado glomerular.			

No hubo diferencias estadísticamente significativas en la proporción de pacientes de varones, datos antropométricos (peso, talla e IMC), comorbilidad asociada (escala de Charlson), otras variables referentes a EPOC, ni tampoco en las variables analíticas durante el ingreso entre ambos grupos.

## **5.2. ANÁLISIS DEL CONTROL GLUCÉMICO EN GRUPOS PRE Y POSTINTERVENCIÓN.**

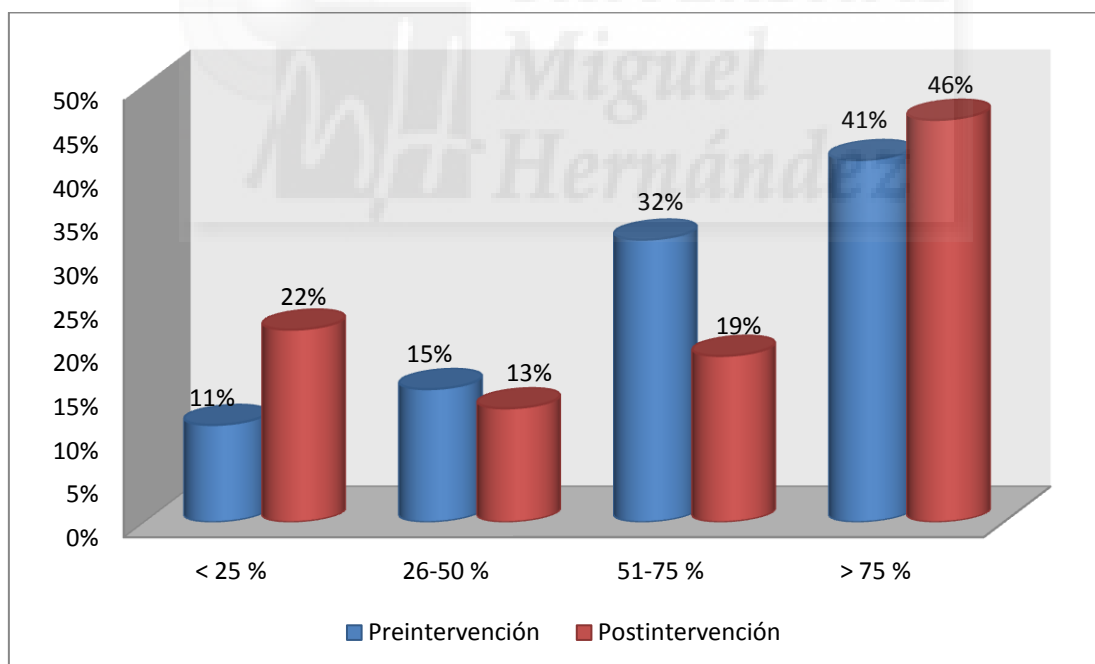
Con respecto al período preintervención, en el período postintervención hubo una mayor adherencia al uso de insulina bolo-basal-corrección o basal-corrección (21 % frente al 100 %;  $p=0.000$ ). Pese a la mayor adherencia a las recomendaciones de uso de insulina, la glucemia media a lo largo de la hospitalización y el porcentaje de glucemias en rango óptimo a lo largo de la hospitalización fue similar en los 2 períodos (tabla 4). En concreto la glucemia media en el período preintervención fue de  $223,5 \pm 66,6$  mg/dL, frente al período postintervención que fue de  $216,8 \pm 61,6$  (diferencia  $-6,7$  IC 95 %:  $-11,26$  a  $24,63$ );  $p=0.46$ ). El porcentaje de glucemias en objetivo óptimo (entre 80-180 mg/dL) basado en un porcentaje de glucemias capilares fuera este rango, nos muestra un ligero mejor control metabólico en el grupo postintervención, pudiendo observar que un 11 % de los pacientes del grupo preintervención presenta menos del 25 % de los controles glucémicos fuera de rango óptimo, frente al 22 % de la cohorte postintervención ( $p=0.060$ ). La figura 4 muestra la proporción de controles glucémicos en objetivo óptimo por cuartiles en los períodos pre y postintervención, respectivamente.

La incidencia de pacientes con hipoglucemia fue menor en el grupo postintervención (6% frente al 15,2 %;  $p=0.040$ ). También hubo diferencias estadísticamente significativas en el número de hipoglucemias (tasa 100 pacientes/día en ambos períodos de estudio (1,78 por 100 pacientes/día frente a 3,78 por 100 pacientes/día;  $p=0.037$ ).

**Tabla 4:** control glucémico en grupos pre-intervención y post-intervención.

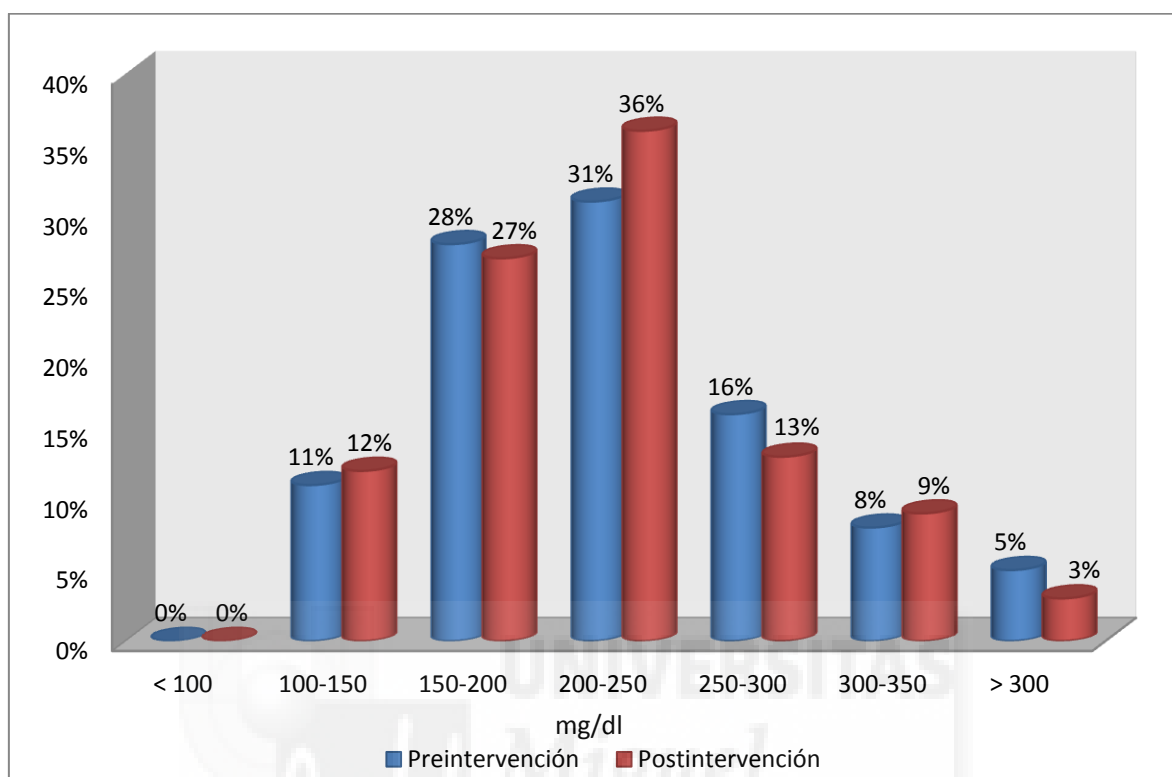
	<b>Preintervención (n=99) Abril 2004-Mayo 2008</b>	<b>Postintervención (n=100) Enero 2013-julio 2016</b>	<b>p</b>
Glucemia media urgencias $\pm$ DE	191,4 $\pm$ 92,3	182,5 $\pm$ 68,2	0,435
Glucemia media hospitalización.	223,5 $\pm$ 66,6	216,8 $\pm$ 61,6	0,734
Tto insulina óptimo	21 (21,2)	100 (100)	0,000
% GCRO (80-180 mg/dL):			0,060
< 25 %	11 (11,1)	22 (22)	
25-50 %	15 (15,2)	13 (13)	
51-75 %	32 (32,3)	19 (19)	
>75 %	41 (41,4)	46 (46)	
Pacientes con hipoglucemia	15 (15,2)	6 (6)	0,034
Número de hipoglucemia	26	11	
Estancia acumulada (días)	687	616	
Tasa de hipoglucemia.	3,78	1,78	0,033

Control glucémico en grupos preintervención y postintervención. Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar o como frecuencias (%).  
 % GCRO: Porcentaje de glucemia capilar fuera de rango óptimo.  
 Tto insulina óptimo: pauta de insulina bolo-basal-corrección o basal-corrección.  
 Tasa número de hipoglucemia (100 pacientes-día)

**Figura 4.** Distribución de pacientes en función del porcentaje de glucemia capilar fuera de rango óptimo (80-180 mgr/dl).

La figura 5 muestra un histograma con el porcentaje de pacientes y la concentración de glucemia media, estratificada por rango de 50 mgr/dl durante la hospitalización en el grupo pre-intervención y post-intervención sin apreciar diferencias en ambos grupos.

**Figura 5:** Histograma que muestra la concentración media de glucosa en sangre durante la hospitalización de cada uno de los grupos con exacerbación aguda de EPOC.



### 5.3. ANÁLISIS DE INDICADORES DE DESENLACE

Realizamos análisis de indicadores de desenlace medidos durante el período de hospitalización y a los 30 días tras el alta hospitalaria (tabla 5). Con respecto al grupo pre-intervención, los paciente del grupo post-intervención mostraron una mortalidad menor a los 30 días tras el alta hospitalaria (1 % frente al 7,1 %;  $p=0,035$ ), un porcentaje similar de reingresos hospitalarios (24,2 % frente al 26,5 %;  $p=0,745$ ), con menor número de reingresos por nueva exacerbación de EPOC (13,1 % frente al 24,5 %;  $p=0,046$ ) y consecuentemente se ha evidenciado un incremento en el número de reingresos por causa diferente a la respiratoria (11.1 % frente al 2 %;  $p=0,018$ ). Como queda reflejado en la figura 6, las causas de reingreso en el grupo post-intervención han sido muy heterogéneas: causa cardiovascular (infarto agudo de

miocardio, angina inestable, enfermedad cerebrovascular aguda, insuficiencia cardiaca congestiva), Infecciosa (neumonía), metabólica (hiperglucemia no cetósica), renales (fracaso renal aguda) y hematológica (anemia).

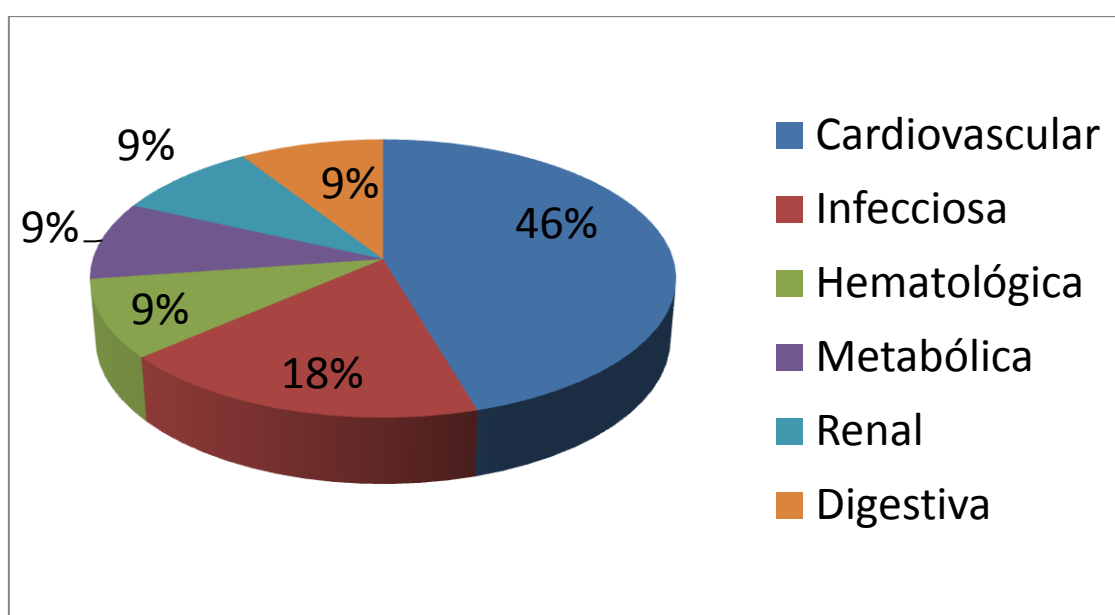
No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la estancia hospitalaria media en ambos grupos ( $p=0,120$ ), ni en la necesidad de ventilación mecánica no invasiva hospitalaria a los 30 días tras el alta hospitalaria.

**Tabla 6:** Predictores de desenlaces durante el ingreso y a los 30 días tras el alta hospitalaria en grupo pre y postexposición.

	Preintervención (n=99) Abril 2004-Mayo 2008	Postintervención (n=100) Enero 2013-julio 2016	p
Estancia hospitalaria (días)	6,9 ± 3,4	(100), 6,1 ± 5,0	0,120
Mortalidad (30 días) N (%)	7 (7)	1 (1)	0,035
Reingreso	26 (26,5)	24 (24,2)	0,745
Reingreso EPOC	24 (24,5)	13 (13,1)	0,046
Reingreso no EPOC	2 (2)*	11 (11,1)**	0,018
Necesidad VMNI	2 (2 %)	5 (5,1)	0,445

. Los valores se expresan como media +/- desviación estándar o como frecuencias (porcentajes).  
 \* Sd. Bradicardia-taquicardia. Implantación de MP. Gastroenteritis aguda.  
 \*\* Hiperglucemia no cetósica. FRA. Hiperemesis. Neumonía. ACVA ACA derecha. Insuficiencia cardiaca congestiva. IAM (Qx cardiaca). Neumonía LII. K. pneumoniae. Anemia severa. AIT carotídeo (etiología cardioembólica). Angina inestable (HGU de Alicante). Quiste hepático.

**Figura 6.** Causas de reingreso (causa no respiratoria) a 30 días en grupo postintervención. Datos expresados en %.



**Tabla 6:** Causas de reingreso hospitalario a los 30 días tras el alta hospitalaria en grupo pre y postexposición.

	Preintervención (n=26)	Postintervención (n=24)	p
Reingreso	26 (26)	24 (24.2)	0,745
Reingreso EPOC	24 (25)	13 (13,1)	0,046
Reingreso no EPOC	2 (2)	11 (11,1)	0,018
• Cardiovascular	1 (4)	5 (21)	
• Infecciosa	1 (4)	2 (8)	
• Hematológica	0 (0)	1 (4)	
• Renal	0 (0)	1 (4)	
• Digestiva	0 (0)	1 (4)	
• Metabólica	0 (0)	1 (4)	

Los valores se expresan como frecuencias (%).

#### 5.4. PREDICTORES DE COMPLICACIONES A LOS 30 DÍAS.

Hemos comparado las características clínicas de los pacientes que presentaron complicaciones durante el ingreso y a los 30 días del alta con los que no sufrieron complicaciones (Tabla 7). La variable complicaciones a 30 días incluye mortalidad, reingreso, necesidad de ventilación mecánica no invasiva o reingreso en UCI.

Con respecto al grupo que no presentó complicaciones a los 30 días, aquellos que sí las presentaron, mostraron un índice de Charlson ligeramente superior (Charlson: 3,88 puntos frente 3,42 puntos;  $p=0,074$ ), mayor porcentaje de ingresos previos por EPOC en el año previo (61,5 % frente al 45,5 %,  $p=0,054$ ) y una mayor severidad de enfermedad aguda medida con el índice APACHE (APACHE II 10,19 puntos frente a 8,61 puntos;  $p=0,006$ ). No hemos podido apreciar diferencias estadísticamente significativas para las variables demográficas (edad, sexo o IMC), tratamiento crónico para la diabetes, hipoglucemia, severidad de EPOC u otras variables clínicas o analíticas relacionadas con el ingreso.

**Tabla 7:** Análisis univariante a los 30 días asociados a sufrir complicaciones.

	<b>Complicaciones (SI) n=52</b>	<b>Complicaciones (NO) n=145</b>	<b>p</b>
<b>Variables demográficas</b>			
Edad, años (N) media ± DE	75,19 ± 7,162	75,06 ± 9,392	0,924
Sexo varón N (%)	46 (88,5)	123 (84,8)	0,646
IMC kg/m <sup>2</sup> ,	28,7 ± 4,5	29,1 ± 5,4	0,688
Peso (Kg)	76,1 ± 11,2	85,99 ± 86,7	0,518
Talla (cm)	163 ± 8,1	159,37 ± 17,4	0,262
<b>Comorbilidad</b>			
Índice Charlson	3,88 ± 1,87	3,42 ± 1,55	0,074
Ingresos previos (1 año)	34 (65,4)	79 (54,5)	0,194
Ingresos EPOC (1 año)	32 (61,5)	66 (45,5)	0,054
<b>Tratamiento de DM</b>			
Uso de ADO	33 (63,5)	95 (65,5)	0,866
Insulinoterapia	19 (36,5)	54 (37,2)	1,000
Insulina + ADO	4 (7,7)	21 (14,5)	0,236
HbA1c % (N)	7,6 ± 1,5	7,7 ± 6,2	0,899
Servicio procedencia			0,749
MIN	27 (50,9)	69 (47,9)	
Neumología	26 (49,1)	75 (52,1)	
<b>Datos relativos a EPOC</b>			
Oxigenoterapia domiciliaria	18 (34,6)	48 (33,1)	0,865
VMNI domiciliaria	7 (13,5)	10 (6,9)	0,158
Severidad EPOC (GOLD)			0,746
FEV1% ≥80	2 (5,3)	5 (5,2)	
50 ≤ FEV1% <80	10 (26,3)	33 (34)	
30 ≤ FEV1% <50	21 (55,3)	51 (52,6)	
FEV1% ≤30	5 (13,2)	8 (8,2)	
<b>Datos analíticos al ingreso</b>			
APACHE II	10,19 ± 3,7	8,61 ± 2,8	0,006
Cr sérica, mg/dL)	1,26 ± 0,84	1,12 ± 0,54	0,175
FG (ml/min/1.73 m <sup>2</sup> )	71,4 ± 32,1	72,5 ± 31,8	0,826
Glucemia urgencias (mg/dL)	186,4 ± 85,0	186,6 ± 79,6	0,986
Glucosa < 70 mg/dL	7 (13,5)	14 (9,7)	0,441
pH urgencias			0,888
≥7.35	42 (80,8)	114 (78,6)	
7.26 - 7.35	8 (15,4)	23 (15,9)	
<7.26	2 (3,8)	8 (5,5)	
PO <sub>2</sub> urgencias (mmHg)			0,806
>60	27 (50,9)	80 (55,6)	
45 - 60	17 (32,1)	44 (30,6)	
≤45	9 (17,0)	20 (13,9)	
PCO <sub>2</sub> urgencias (mmHg)			0,381
≤45	29 (54,7)	63 (44,7)	
45 - 55	9 (17)	41 (29,1)	
55 - 65	8 (15,1)	20 (14,2)	
>65	7 (13,2)	17 (12,1)	
Los valores se expresan como media +/- desviación estándar o como frecuencias (%).			
ADO: antidiabético oral.			
APACHE II. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II.			
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica			
FEV1: volumen espiratorio forzado primer segundo.			
HbA1c: Hemoglobina glicosilada			
IMC: índice de masa corporal.			
TFG: tasa de filtrado glomerular.			



### 5.5. IMPACTO DEL CONTROL GLUCÉMICO EN LA INCIDENCIA DE COMPLICACIONES A 30 DÍAS.

En la tabla 8 se describen las complicaciones a los 30 días del alta para diferentes cuartiles de control glucémico. Los pacientes en el primer cuartil (aquellos que presentaban sólo un 25 % de glucemias capilares fuera de rango entre 80-180 mg/dL) presentaron una tendencia a menor duración de la hospitalización y complicaciones que los pacientes que se encontraban en el 2ª, 3ª y 4º cuartil de control glucémico.

**Tabla 8:** Complicaciones a 30 días según proporción de controles de glucemia capilar en rango terapéutico (80-180 mg/dL) durante la hospitalización

Control glucémico hospitalario	N (%) de pacientes	Glucemia mg/dL, media $\pm$ DE*	Días de hospitalización, media $\pm$ DE <sup>#</sup>	Complicaciones a 30 días N (%) <sup>¥</sup>	Tasa de complicaciones (x 100 pacientes/mes) <sup>§</sup>
< 25% de Glucemias capilares fuera de rango terapéutico	33 (16,6)	143,6 $\pm$ 26,1	6,18 $\pm$ 3,2	5 (15,2)	17,85
26-50 % de Glucemias capilares fuera de terapéutico	28 (14,1)	172,9 $\pm$ 18,1	7,04 $\pm$ 8,0	8 (28,6)	40,00
51-75 % de Glucemias capilares fuera de rango terapéutico	51 (25,6)	208,9 $\pm$ 26,9	7,33 $\pm$ 4,1	15 (29,4)	41,66
> 75 % de Glucemias capilares fuera de rango terapéutico	87 (43,7)	271,0 $\pm$ 55,0	6,07 $\pm$ 2,9	24 (28,2)	36,25
* Comparación entre grupos p=0,000 # Comparación entre grupos p=0,349 ¥ Comparación entre grupos p=0,425 § Comparación entre grupos p=0,348					
Los valores se expresan como media +/- desviación estándar o como frecuencias (%).					

## 5.6. PREDICTORES DE COMPLICACIONES A LOS 30 DÍAS ESTRATIFICADO POR GRUPOS SEGÚN CONTROL GLUCÉMICO

Hemos comparado la proporción de complicaciones a 30 días entre los pacientes que mostraron un control glucémico óptimo  $n=33$  (definido por una proporción de valores de glucemia capilar durante el ingreso fuera de rango en menos del 25 % de las determinaciones) con el grupo de pacientes con peor control glucémico  $n=87$  (definido por una proporción de valores de glucemia capilar durante el ingreso fuera de rango más del 75 % de las determinaciones) (Tabla 9). Con respecto al grupo con control peor glucémico, los pacientes con un porcentaje de glucemia menor del 25 % del rango objetivo mostraron menor porcentaje de reingresos hospitalarios independientemente de la causa (12,1 % frente al 28,2 %,  $p=0,091$ ), menor porcentaje de reingresos por EPOC (6,1% vs 21,2 %,  $p=0,058$ ) y menor porcentaje de necesidad de ventilación mecánica no invasiva hospitalaria en el posterior ingreso (0 % frente al 7,1 %,  $p=0,184$ ).

**Tabla 9:** Predictores de desenlaces durante el ingreso y a los 30 días tras el alta hospitalaria según control glucémico.

Desenlaces	% RGO < 25 % (n=33)	% RGO > 75 % (n=87)	p
Días hospitalización	6,18 ± 3,3	6,07 ± 2,9	0,857
Hipoglucemia	0 (0)	7 (8)	0,188
Mortalidad (30 días) N (%)	3 (9,1)	2 (2,4)	0,133
Reingreso	4 (12,1)	24 (28,2)	0,091
Reingreso EPOC	2 (6,1)	18 (21,2)	0,058
Reingreso no EPOC	2 (6,1)	6 (7)	1,000
Necesidad VMNI	0 (0,0)	6 (7,1)	0,184

Los valores se expresan como media +/- desviación estándar o como frecuencias (%).  
% GCRO: Porcentaje de glucemia capilar fuera de rango óptimo.

De igual forma hemos comparado las variables potencialmente asociadas a los desenlaces a 30 días entre el grupo con mejor control metabólico (< 25 % de glucemia fuera de rango óptimo) y aquel con peor control de glucemia (> 75 % de glucemia fuera de rango óptimo)(Tabla 10). Los pacientes que presentaron buen control

glucémico presentaron menor comorbilidad medida con el índice de Charlson ( $2,94 \pm 1,30$  puntos frente a  $3,49 \pm 1,47$  puntos;  $p=0.048$ ), menos ingresos en el año previo por causa respiratoria (36,4 % frente a 56,3 %;  $p= 0.066$ ), presentaban un mejor control metabólico de diabetes en los 6 meses previos con un valor de hemoglobina glicosilada menor ( $6,10 \pm 0,96$  % frente a  $7,70 \pm 1,68$  %;  $p = 0.000$ ), una menor proporción de utilización de insulina como tratamiento crónico de DM (insulinoterapia 24,2 % frente a 51,7 %,  $p= 0.008$ ) y un valor de glucemia media menor medida en el área de Urgencias ( $144,55 \pm 44,53$  mg/dL frente a  $220,74 \pm 89,90$  mg/dL;  $p=0,000$ ). No hemos observado diferencias significativas para otras variables demográficas, datos relativos a EPOC y relativos al ingreso hospitalario.



**Tabla 10:** Predictores de complicaciones a 30 días estratificado por grupos según control glucémico.

	<b>Porcentaje de glucemia capilar fuera de rango óptimo (&lt; 25 %). (n=33)</b>	<b>Porcentaje de glucemia capilar fuera de rango óptimo (&gt; 75 %). (n=87)</b>	<b>p</b>
<b>VARIABLES DEMOGRÁFICAS</b>			
Edad, años (N) media ± DE	74,18 ± 9,4	74,32 ± 9,1	0,941
Sexo varón N (%)	27 (81,8)	74 (85,1)	0,780
IMC kg/m <sup>2</sup> ,	31,1 ± 6,4	26,9 ± 4,5	0,305
Peso (Kg)	79,7 ± 20,5	79,2 ± 13,5	0,901
Talla (cm)	155,9 ± 22,4	162,4 ± 8,4	0,055
<b>COMORBILIDAD</b>			
Índice Charlson	2,94 ± 1,29	3,49 ± 1,47	0,048
Ingresos previos (1 año)	17 (51,5)	53 (60,9)	0,409
Ingresos EPOC (1 año)	12 (36,4)	49 (56,3)	0,066
<b>TRATAMIENTO DE DM</b>			
Uso de ADO	20 (60,6)	56 (64,4)	0,832
Insulinoterapia	8 (24,2)	45 (51,7)	0,008
Insulina + ADO	4 (12,1)	14 (16,1)	0,777
HbA1c % (N)	6,1 ± 0,9	7,7 ± 1,7	0,000
Servicio procedencia			0,683
MIN	17 (51,5)	40 (46,0)	
Neumología	16 (48,5)	47 (54,0)	
<b>DATOS RELATIVOS A EPOC</b>			
Oxigenoterapia domiciliaria	9 (27,3)	27 (31,0)	0,824
VMNI domiciliaria	5 (15,2)	7 (8)	0,307
Severidad EPOC (GOLD)			0,443
FEV1% ≥80	1 (5,3)	5 (8,3)	
50 ≤ FEV1% <80	9 (47,4)	19 (31,7)	
30 ≤ FEV1% <50	6 (31,6)	30 (50,0)	
FEV1% ≤30	3 (15,8)	6 (10,0)	
<b>DATOS ANALÍTICOS AL INGRESO</b>			
APACHE II	8,28 ± 2,6	9,22 ± 3,2	0,139
Cr sérica, mg/dL	1,17 ± 0,8	1,13 ± 0,72	0,702
FG (mL/min/1.73 m <sup>2</sup> )	74,2 ± 32,7	73,3 ± 35,1	0,792
Glucemia urgencias (mg/dl)	144,5 ± 44,5	220,7 ± 89,9	0,000
pH urgencias			0,112
≥7.35	30 (90,9)	65 (74,7)	
7.26 - 7.35	3 (9,1)	16 (18,4)	
<7.26	0 (0)	6 (6,9)	
PO <sub>2</sub> urgencias (mmHg)			0,616
>60	20 (60,6)	44 (50,6)	
45 - 60	9 (27,3)	30 (34,5)	
≤45	4 (12,1)	13 (14,9)	
PCO <sub>2</sub> urgencias (mmHg)			0,102
≤45	21 (63,6)	33 (38,8)	
45 - 55	6 (18,2)	27 (31,8)	
55 - 65	3 (9,1)	16 (18,8)	
>65	3 (9,1)	9 (10,6)	
Los valores se expresan como media +/- desviación estándar o como frecuencias (%).			
ADO: antidiabético oral.			
APACHE II. Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II.			
EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica			
FEV1: volumen espiratorio forzado primer segundo.			
HbA1c: Hemoglobina glicosilada			
IMC: índice de masa corporal.			
TFG: tasa de filtrado glomerular.			

## 5.7. ANÁLISIS DE LOS FACTORES INDEPENDIENTES ASOCIADOS A MAL PRONÓSTICO A LOS 30 DÍAS.

Para evaluar la contribución independiente de cada una de las variables anteriormente analizadas sobre su influencia en el pronóstico a 30 días, se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria (tabla 11). Para ello se incluyó aquellas variables que mostraron un valor de  $p < 0,10$  en el análisis univariante. En el modelo de regresión logística cuya variables respuesta fue desenlace con complicaciones a 30 días, el régimen de tratamiento con insulina no se asoció de forma significativa (IC 95 %: 0.540-2.101;  $p=0.856$ ) tras considerar APACHE II e ingresos previos por EPOC como variables de confusión.

**Tabla 11:** Análisis multivariante. Regresión logística binaria de factores asociados a mal pronóstico a 30 días en pacientes que ingresan por exacerbación aguda de EPOC.

	Factores de mal pronóstico a 30 días.				
	Wald	$\beta$	Error estándar	IC del 95 %	p
Charlson	0.776	1.093	0.101	0.897-1.333	0.378
APACHE II	6.960	1.155	0.055	1.038-1.285	0.008
Hospitalización previa por EPOC	5.368	1.299	0.113	1.041-1.620	0.021
Protocolo insulino terapia	0.033	1.065	0.347	0.540-2.101	0.856

IC: intervalo de confianza.  $\beta$ : coeficiente de regresión.

## 5.8. ADDENDUM.

Tras el analizar los resultados, se ha realizado una encuesta de actitud de los facultativos en relación con la hiperglucemia inducida por esteroides. Un total de 17 médicos han cumplimentado la encuesta facilitada (medicina interna N=14, Neumología N=3). Las puntuaciones medias obtenidas para cada ítem se expresan en la tabla 12. De la encuesta realizada se desprende que para los encuestados la hiperglucemia inducida por esteroides es un hecho frecuente en la práctica clínica.

Existe alta percepción que la utilización de pauta de insulina bolo-basal-corrección frente a escala móvil mejora el control glucémico en estos pacientes sin inducir mayor número de hipoglucemia. Los encuestados perciben que la hiperglucemia inducida por esteroides tiene repercusiones clínicas, pero cuando son preguntados por la necesidad de monitorizar glucemia en paciente con dosis alta de esteroides o por alcanzar objetivos glucémicos establecidos por guías de práctica clínica durante la hospitalización se muestran parcialmente de acuerdo.

**Tabla 12:** Resultado de de opinión y percepción en relación a diabetes inducida por esteroides. Escala de Likert.

<b>Cuestión:</b>	Media (N=17)
1. Percibe un mejor control glucémico en pacientes que reciben tratamiento con esteroides utilizando pauta de insulina bolo-basal-corrección frente a escala móvil.	4,41 ± 0,618
2. La hiperglucemia asociada a esteroides es un hecho muy frecuente en mi práctica clínica.	4,24 ± 0,752
3. La hiperglucemia inducida por esteroides tiene implicaciones clínicas (aumento de estancia hospitalaria, eventos clínicos,...).	4,53 ± 0,514
4. El riesgo de hipoglucemia es mayor en pacientes que recibe pauta de insulina en régimen bolo-basal-corrección frente a la escala móvil.	2,82 ± 1,131
5. Es necesario disponer de un protocolo específico para pacientes con DM y tratamiento con esteroides.	4,18 ± 1,015
6. Es necesario monitorizar glucemia en paciente que recibe dosis medias-altas de esteroides durante 2-3 días (aún en ausencia de DM conocida).	3,76 ± 1,522
7. Es necesario alcanzar un objetivo de control glucémico durante la hospitalización en paciente con DM y/o recibe tratamiento con esteroides (glucemia preprandial <140 mg/dl, postprandial <180 mg/dl).	3,71 ± 1,160
8. Estoy dispuesto a usar un protocolo para control de hiperglucemia asociado a tratamiento esteroideo.	4,53 ± 0,514
Los valores se expresan como media +/- desviación estándar	



## **7. DISCUSIÓN**





## **6. DISCUSIÓN**

### **6. 1. OBJETIVO DEL ESTUDIO:**

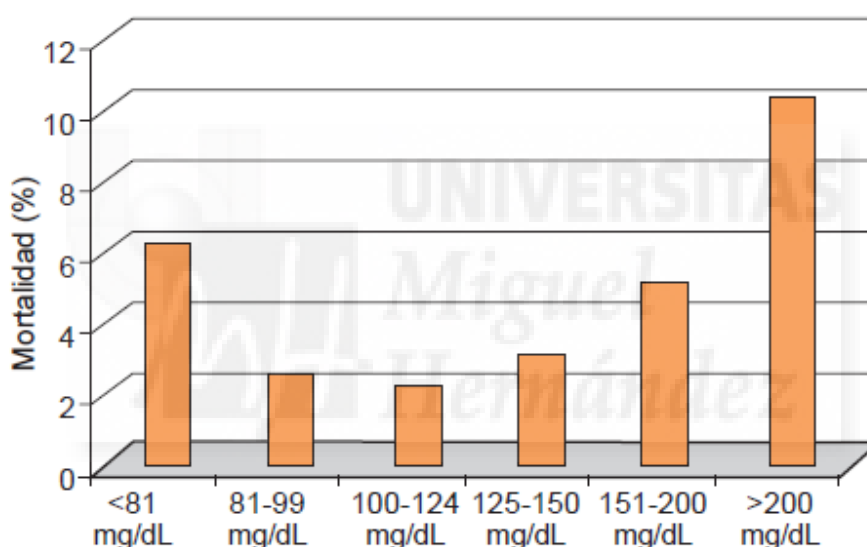
En el presente estudio evaluamos la eficacia para control de la glucemia de un régimen de insulina en forma de basal-bolo-corrección instaurado en mayo de 2008 en nuestro centro. La población estudiada fueron pacientes que ingresan por exacerbación de EPOC y presenta hiperglucemia. Los desenlaces analizados fueron el control glucémico, la incidencia de hipoglucemia y las complicaciones a 30 días. Hemos comparado los resultados con los obtenidos en un grupo control previo a la instauración del protocolo de insulina basal-bolo-corrección.

Hemos utilizado de forma arbitraria un rango comprendido entre 80-180 mg/dL como intervalo óptimo para control glucémico. Las guías de práctica clínica establecen con mayor precisión objetivos de control glucémico en el paciente crítico mientras que en el paciente no crítico son algo más imprecisas(61,62). Un valor de glucosa preprandial menor de 140 mg/dl y/o un valor glucémico al azar menor de 180 mg/dl es la sugerencia para la mayoría de los pacientes hospitalizados. No obstante, se recomienda que los objetivos glucémicos sean modificados de acuerdo al estado clínico, así para pacientes con una enfermedad terminal ó una expectativa de vida limitada ó con alto riesgo de hipoglucemia, un objetivo más alto (200 mg/dl) puede ser razonable. Para pacientes que son capaces de lograr y mantener un control glucémico sin hipoglucemia, un rango de objetivo más bajo puede ser razonable. El límite inferior no está tan bien definido, pero se sugiere que el tratamiento sea revalorado cuando los valores de glucosa sérica sean inferiores a 100 mg/dL.

En general se acepta que tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia son marcadores de mal pronóstico debido a que se asocia con mayor riesgo de complicaciones, estancia hospitalaria más prolongada, elevada tasa de admisión en

unidades de cuidados intensivos, y a mayor frecuencia de infecciones, trastornos de la cicatrización, discapacidad y muerte (figura 7). Sirva como ejemplo el impacto del control glucémico y su relación entre concentraciones de glucemia al ingreso y mortalidad a los 30 días extraído de del estudio CLARITY-TIMI-28 Study en paciente con IAM con elevación del segmento ST(63). Por ello nos parece razonable un intervalo razonable como objetivo de control el que hemos establecido (80-180 mg/dL).

**Figura 7:** Relación entre concentraciones de glucemia al ingreso y mortalidad a los 30 días. Modificada de Graveling AJ, Frier BM. Association of Blood Glucose With Angiographic and Clinical Outcomes Among Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. Duane S et al. Am. J Cardiol 2008;101:303–307



## 6. 2. RESULTADOS PRINCIPALES DEL ESTUDIO.

En nuestro estudio hemos evidenciado una buena adherencia al protocolo de insulina bolo-basal-corrección en el grupo postintervención, así la totalidad de los pacientes incluidos recibían un tratamiento óptimo. En la cohorte preintervención, hemos constatado que un 21,2 % de los pacientes que recibía tratamiento óptimo, bien pauta de insulino terapia bolo-basal-corrección o basal-corrección. A pesar de ello sólo hemos objetivado una reducción de 7 mg/dL del valor de la glucosa capilar media

en el grupo post-intervención, no resultando una diferencia estadísticamente significativa, pero con una reducción del número de hipoglucemias y menor tasa de hipoglucemia. Respecto a los desenlaces clínicos a los 30 días tras el alta hospitalaria, hemos apreciado en el grupo postintervención una reducción de la mortalidad y del número de reingresos por reagudización de EPOC. Nuestros datos muestran que aquellos pacientes con peor control glucémico (> 25 % de los controles fuera de rango), presentan mayor número de complicaciones y una mayor tasa (x 100 pacientes/mes) de complicaciones a los 30 días tras el alta hospitalaria, incluyendo mortalidad y/o reingreso hospitalario independientemente de la causa. En el análisis multivariante de regresión logística binaria, las dos variables que han mostrado una asociación estadísticamente significativa para desenlace clínico a los 30 días tras el alta hospitalaria son: la severidad de la enfermedad aguda medida con el índice APACHE II y la presencia de hospitalización por EPOC en el año previo. De esta forma, el régimen de tratamiento con insulina no se asoció de forma significativa con complicaciones al mes tras el alta.

### **6.3. COMPARACIÓN CON LA LITERATURA.**

La población de nuestro estudio muestra unas características clínicas y demográficas similares a las que presentan pacientes que ingresa en centros hospitalarios de nuestro entorno próximo por exacerbación aguda de EPOC. Al comparar nuestros datos con un estudio de auditoría y revisión de historias clínicas de pacientes ingresados en hospitales de la red pública catalana por exacerbación de EPOC(64), no hay diferencias significativas en lo que respecta a las características demográficas de los pacientes (población predominante formada por un 83% de varones, con una edad media de 74,3 años, con ingresos hospitalarios previos en más del 50% de los casos) ni en los resultados a medio plazo (mortalidad y reingresos). En

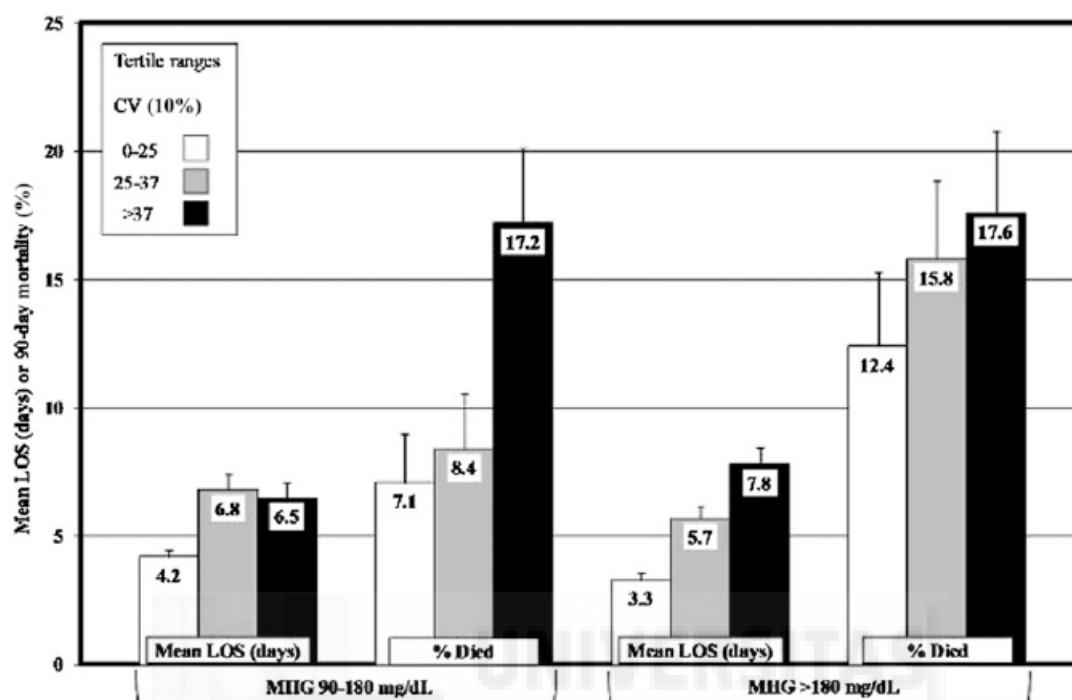
este estudio un 47 % de los pacientes ingresaron en el servicio de medicina interna y un 37 % en neumología. La estancia media hospitalaria fue de 8,3 días, con una mediana de 7 días. La mortalidad global a los 90 días tras el alta fue del 12,4%, y el porcentaje de reingresos hospitalarios fue del 25% al mes, siendo un 74% de ellos por causas respiratorias. Otro estudio de auditoría realizado en la Comunidad Valencia por C. Pellicer et al(65) en el que se evalúa la calidad del diagnóstico de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, que ingresan por EAEPOC, nos muestra una población predominantemente masculina (85% de varones) con edad media de 73 años.

Nuestro estudio es un estudio de intervención con implantación de un protocolo de insulinoterapia para paciente hospitalizado con una pauta de insulina basal-bolo-corrección basado en la guía clínica de tratamiento publicada por la Asociación Americana de Diabetes(66). Hay que destacar que nuestros resultados no han podido reproducir otros como el realizado en nuestro centro, J. Ena et al (55). En este estudio, la implantación de dicho protocolo tuvo como consecuencia la mejoría en el control glucémico de los pacientes ingresados en los servicios médicos, la cohorte postintervención mostró una reducción media de la glucemia de 36,79 mg/dl respecto al grupo preintervención. En el presente estudio sólo hemos mostrado una reducción de 7 mg/dL en la cohorte post-intervención del valor de la glucosa capilar media, no resultando una diferencia estadísticamente significativa. Un posible motivo que explicase este hallazgo, pudiera ser la falta en reajuste en la pauta de insulina bolo-basal en los días posteriores al ingreso, pues se detecta cierta tendencia a mantener la pauta de insulina bolo-corrección-basal iniciada desde el servicio de Urgencias. Una actitud más activa permitiría reducir la utilización de escala móvil. Es probable que trascurridos algunos años desde la introducción de dicho protocolo se haya producido una “relajación” en el personal médico para lograr un objetivo de control metabólico dentro de los límites establecidos por las guías de práctica clínica. No obstante, a pesar que la mayoría de los pacientes presentaba como antecedente previo diagnóstico de diabetes mellitus, probablemente la hiperglucemia hospitalaria es

magnificada por la terapia esteroidea. Los mecanismos responsables de la hiperglucemia inducida por esteroides son la reducción de la captación de glucosa por resistencia a la insulina hepática y periférica, y la inhibición de la secreción de insulina(38–40,42), siendo ambos mecanismos dosis dependientes. Por tanto, los resultados de este trabajo pudieran ser también atribuibles a una posible mayor dosificación de esteroides en el grupo postintervención, aspecto que no ha sido cuantificada en nuestro estudio. También tenemos que tener en consideración que en el protocolo de insulinterapia implantado en mayo de 2008, no se contemplaban recomendaciones específicas para la hiperglucemia inducida por esteroides.

En la actualidad hay estudios que demuestran que diversos parámetros de control glucémico, como la glucemia media, pueden influir en el pronóstico del paciente. No obstante, pacientes con igual glucemia media pueden tener perfiles glucémicos muy diferentes. Aunque no hay un estándar de referencia para cuantificar la variabilidad glucémica, cada vez se acumulan más datos que sugieren su importancia pronóstica. La variabilidad glucémica se refiere a fluctuaciones de los valores de glucosa en sangre alrededor de la media y se ha postulado como un nuevo marcador de control glucémico deficiente. Se han propuesto diferentes índices para medir la variabilidad glucémica, así algunos autores han utilizado un coeficiente de variación, definido como el cociente entre la desviación estándar y la glucemia media durante el ingreso (67,68). Un estudio realizado por E. Mendez et al(68) mostró que el aumento de la variabilidad glucémica se asocia de forma independiente con una mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad a los 90 días en los pacientes hospitalizados no críticos. Esta tendencia se observó en pacientes con valores medios de glucemia dentro de un rango control glucémico adecuado (90-180 mg/dL), así como en aquellos pacientes con valores medios de glucemia elevados (>180 mg/dL). (Figura 8).

**Figura 8:** LOS (estancia hospitalaria media) (días ± DE) y mortalidad a 90 días (% ± DE) por incremento de coeficiente de variabilidad por terciles y grupos según glucemia media. (90–180 mg/dL y >180 mg/dL).



En nuestro estudio no se ha evaluado la variabilidad glucémica individual, entendida como un cociente entre la DE y la glucemia media de las observaciones de cada individuo. En el estudio de Mendez et al. un coeficiente de variación superior al 37% ( $DE / \text{glucemia media} \times 100 > 37$ ) se asoció con mortalidad a los 90 días. En nuestro estudio hemos medido la proporción de valores de glucosa fuera de rango para cada individuo y hemos observado que los pacientes con peor control glucémico (solo un 25 % de valores en rango óptimo) presentaron mayores complicaciones a 30 días en comparación con el grupo de pacientes con mejor control glucémico (75 % de valores de glucosa en rango óptimo)

Nuestros datos muestran una media de glucosa capilar de  $223,5 \pm 66,6$  mg/dl en el grupo preintervención y de  $216,8 \pm 61,6$  mgr/dl. Aunque el control glucémico diste de ser óptimo, nuestros resultados son similares a otros reportados en la literatura. Así en un estudio en el que se evalúa la eficacia de un protocolo de insulina

en régimen bolo-basal para el manejo de la hiperglucemia inducida por prednisolona en pacientes hospitalizados(70), observaron un valor medio de glucemia de 12.2 mmol/L (219.8 mg/dL) en el grupo de pacientes con antecedente de diabetes méllitus y tratamiento con al menos 20 mg de prednisolona al día. Los pacientes en tratamiento con esteroides presentaban el perfil glucémico característico con hiperglucemia vespertina y nocturna (21 horas), con escasa afectación de la glucemia basal. Este patrón de hiperglucemia estaba presente a pesar de que los pacientes tratados con prednisolona que recibían insulina con una dosis de aproximadamente 0,7 unidades/kg de peso corporal al día.

Nuestros datos muestran que un 15,2 % de los pacientes en el grupo pre-intervención frente al 6 % de los pacientes del grupo post-intervención presentaron hipoglucemia. Este dato no es de extrañar, se ha sugerido que el uso de insulina en escala móvil podría ser un factor que directamente conduciría a un aumento de la variabilidad glucémica e hipoglucemia (70). Tradicionalmente se ha utilizado insulina regular en las escalas móviles, dada la farmacodinámica más larga de la insulina regular (en comparación con análogos rápidos), el riesgo de hipoglucemia es mayor en las horas posteriores a su administración.

Tras analizar los resultados, hemos llevado a cabo una encuesta de opinión y percepción en relación con algunos con la actitud de los facultativos frente a la diabetes esteroidea. En general los facultativos reconocen que supone un problema frecuente en su práctica clínica diaria y perciben que los pacientes presentan mejor control metabólico con el protocolo de insulina bolo-basal-corrección sin presentar mayor número de de hipoglucemias. Por otro lado, cuando a los encuestados se les pregunta por la necesidad de monitorización de la glucemia en el paciente hospitalizado con dosis media o altas de esteroides o por la necesidad de llegar objetivos de control metabólico establecidos por las guías de práctica clínica (glucemia preprandial <140 mg/dl, postprandial <180 mg/dl) se muestran parcialmente de acuerdo.

En el presente estudio ambos grupos presentan un control metabólico previo al ingreso similar, con un valor de HbA1c de 7,6 % frente 7,8 %,  $p= 0.867$ , pero el porcentaje de pacientes que recibieron tratamiento con insulinoterapia junto con antidiabéticos orales es superior en la cohorte postintervención (4 % vs 21 %;  $p=0.000$ ). Esto pudiera reflejar de forma indirecta que este segundo grupo presenta una mayor evolución de la diabetes, con mayor requerimiento de insulina y posiblemente mayor grado de intolerancia a la glucosa preexistente, formando un grupo especialmente vulnerable a la hiperglucemia inducida por esteroides. Tampoco hemos cuantificado la dosis acumulada de insulina administrada durante la hospitalización en cada uno de los grupos.

Respecto al objetivo secundario del estudio, nuestros datos confirman la relación entre un mal control de glucemia durante el período de hospitalización por EAEPOC y aparición de complicaciones en los 30 días tras el alta hospitalaria. Un estudio publicado en el año 2006 por Baker(71) , mostró que el aumento de niveles de glucemia en sangre se asocia con resultados clínicos adversos en pacientes ingresados en el hospital con un diagnóstico médico de exacerbación aguda de EPOC. Los pacientes con concentraciones de glucosa en sangre más altas tenían mayor riesgo de muerte intrahospitalaria y una estancia mediana hospitalaria más prolongada que aquellos con concentraciones más bajas de glucosa, independientemente de la edad, sexo y diagnóstico previo de diabetes. Esta relación entre reagudización de EPOC en paciente con diabetes mellitus y aumento de estancia hospitalaria, así como un aumento en la mortalidad hospitalaria ha sido mostrada en diversos estudios(72,73). Un trabajo realizado por Burt MG(74) mostró que la concentración media más alta de glucosa diaria, se asoció de forma independiente con una estancia hospitalaria más larga, siendo esta relación más intensa que los marcadores de severidad aguda y crónica de la enfermedad respiratoria (no se asociaron independientemente con la duración de la estancia hospitalaria). Los autores concluyen que la duración de la estancia hospitalaria aumentó un 10 % por cada



mmol/L (18 mg/dL) que se eleva la glucemia media. Nuestros datos no han podido demostrar este hecho. Los pacientes de ambos grupos presentaban una estancia hospitalaria similar ( $6,9 \pm 3,4$  días vs  $6,1 \pm 5,0$  días;  $p=0.120$ ), tampoco hemos observado diferencias cuando hemos estratificados a los pacientes según el porcentaje de control glucémico fuera de rango objetivo, de esta forma aquellos pacientes con mejor control de glucemia tuvieron una estancia media de  $6,18 \pm 3,2$  días y aquellos con un porcentaje de glucemia superior al 75 % fuera de rango, su estancia hospitalaria fue de  $6,07 \pm 2,9$  días.

En estudios previos, algunos parámetros de la función pulmonar que reflejan la severidad de la EPOC, se han relacionado históricamente con aumento de la mortalidad, como son el volumen FEV1, la hipoxemia o la hipercapnia(75–78). Estos resultados sirvieron para clasificar la gravedad de la EPOC en las guías previas GOLD (Global Obstructive Lung Disease) (79). Nuestro estudio ha mostrado una reducción en la mortalidad y en el número de reingresos por causa respiratoria (EPOC) a los 30 días tras el alta hospitalaria en el grupo post-intervención. Hay que destacar que en el grupo pre-intervención hay un mayor porcentaje de pacientes que ya ha presentado al menos un ingreso hospitalario por reagudización de EPOC en el año previo. Como hemos comentado previamente, el aumento de la mortalidad y los reingresos hospitalarios en pacientes con EPOC han sido atribuidos clásicamente a la gravedad de la enfermedad. Estudios posteriores han mostrado una relación independiente entre el número de reagudizaciones y la mortalidad (75,80–82). Estos datos son reproducidos en el estudio ECLIPSE(83) en el cual sus autores concluyen que aunque las exacerbaciones son cada vez más frecuentes y graves a medida que aumenta la gravedad de la EPOC subyacente, el determinante más importante de las frecuentes exacerbaciones, es un historial previo de exacerbaciones. Resultados similares son reportados por otro estudio realizado en Cantabria(84) que muestra que un historial con antecedente de exacerbaciones graves se asocia con nuevas exacerbaciones y aumento de mortalidad hospitalaria.

Respecto a la necesidad de VMNI hospitalaria en pacientes que ingresan por reagudización de EPOC e hiperglucemia disponemos de escasos estudios en la bibliografía. Un trabajo (85) nos muestra que la hiperglucemia, incluso en ausencia de diabetes mellitus, en pacientes ingresan por exacerbación de EPOC que precisan ventilación mecánica no invasiva por insuficiencia respiratoria hipercapnica, presentan peor evolución que los paciente con normoglucemia, se interpreta que la hiperglucemia inducida por estrés está asociada con el deterioro del intercambio gaseoso y el empeoramiento de la mecánica pulmonar. Aunque este concepto no ha sido evaluado en nuestro estudio, no hemos vistos diferencias en el análisis crudo en la necesidad de VMNI hospitalaria a los 30 días tras la implantación del protocolo de insulina. Sin embargo, hemos observado una tendencia a un mayor uso de VMNI en pacientes con peor control glucémico cuando hemos comparado el cuartil primero (% RGO < 25 %) con el último cuartil (% RGO > 75 %) de control glucémico (0% vs 7,1 %, p=0,184). Esto puede reflejar de algún modo que las exacerbaciones en pacientes con peor grado de control metabólico son más severas.

Un estudio(86) que evalúa información demográfica, comorbilidades, uso de insulina y niveles de glucosa en pacientes que requirieron ventilación mecánica por insuficiencia respiratoria aguda, mostró que más del 50% de los pacientes presentaban un nivel de glucosa superior a 200 mg/dL en algún momento durante su estancia en la UCI. La hiperglucemia se produjo tanto en pacientes con EPOC como en pacientes sin EPOC. La hiperglucemia ocurrió más frecuentemente en pacientes críticamente enfermos con puntuaciones APACHE II mayores y en pacientes con insuficiencia respiratoria hipoxémica. La hiperglucemia se asoció con un aumento de la mortalidad en la UCI.

Hemos observado una relación entre la puntuación de APACHE II y los resultados clínicos en el análisis multivariante. No resulta sorprende ya que este índice incorpora varias variables que pudieran predecir de forma independiente peores resultados clínicos. Por lo que respecta a la evaluación de la comorbilidad medida con

el índice de Charlson, cuando analizamos los predictores de eventos clínicos a los 30 días, nuestros datos muestran menor comorbilidad medida con el índice de Charlson en los pacientes que presentan mejor control glucémico que aquellos con peor control metabólico ( $2,94 \pm 1,30$  frente a  $3,49 \pm 1,47$  puntos;  $p=0.048$ ). No obstante en el modelo de regresión logística con variable respuesta de desenlace con complicaciones a 30 días, no evidenciamos asociación de forma significativa. Éste índice ha demostrado capacidad predictiva en población geriátrica con enfermedades crónicas. Un estudio realizado por Gronewegen et al (87) analizó el índice de Charlson en pacientes hospitalizados por exacerbación de la EPOC, mostró que más de dos terceras partes de los pacientes presentaban al menos una comorbilidad, (I. Charlson:  $1,55 \pm 0,90$ ). El riesgo relativo de muerte se asoció de forma significativa con el índice de Charlson (riesgo relativo: 1,38; IC del 95%, 1,06-1,80;  $p = 0,016$ ), pero al igual que en nuestro estudio, el análisis multivariado no consiguió demostrar la existencia de una relación independiente. En la bibliografía también hay datos discrepantes, así en un estudio realizado por Almagro et al(75) con 135 pacientes hospitalizados por EPOC, el índice de Charlson sí se asoció de forma significativa a una supervivencia menor ( $p < 0.0006$ )

#### **6.4. FORTALEZAS DEL ESTUDIO.**

Los puntos fuertes de nuestro estudio incluyen una población no seleccionada, representativa en la vida real del perfil de paciente que ingresa en un hospital comarcal por exacerbación de EPOC y diabetes mellitus. Nuestra población es de características similares a los pacientes que ingresan por el mismo motivo en un entorno próximo(64,65), con un amplio número de pacientes ( $n=199$ ). Se trata de un estudio de intervención, pudiendo representar mejor la práctica clínica habitual que los ensayos clínicos. La población que incluye es muy variada, heterogénea y con diversas características clínicas. Hemos tenido en cuenta muchas covariables

importantes y fácilmente disponibles en la práctica diaria que proporcionan una visión global de la situación basal del paciente y de la gravedad del episodio actual. Para eso hemos incluidos: datos demográficos, comorbilidad asociada, variables relacionadas con enfermedad crónica (DM y EPOC), evaluaciones clínicas y biológicas al ingreso y variables clínicas de desenlace a los 30 días tras el alta hospitalaria.

## **6.5. DEBILIDADES Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO.**

El estudio realizado presenta algunas limitaciones, siendo inherentes al diseño, el cual se basa en información secundaria recogida de historias clínicas que no fueron específicamente diseñadas para objetivos de investigación. En estudios retrospectivos basados en información secundaria, la principal limitación podría ser la ausencia de información en alguna de las variables.

En nuestro estudio hemos incluido sólo a pacientes que presentan con diagnóstico principal al alta de reagudización de EPOC / exacerbación aguda de EPOC, sin entrar en otras consideraciones respecto al diagnóstico que establecen las guías de práctica clínica, donde se destaca la importancia del antecedente de tabaquismo y el papel fundamental de una espirometría que muestre una obstrucción bronquial (volumen espiratorio forzado en el primer segundo / capacidad vital forzada [FEV1/FVC] < 0,7 prebroncodilatación o postbroncodilatación)(2,36). En el grupo preintervención hemos podido constatar la realización de estudio espirométrico en los 2 años previos al ingreso en el 71 % de los pacientes y el 67 % en la cohorte post-exposición. Este porcentaje de realización de espirometrías es superior a otros estudios publicados(65), donde se evidencia un alto índice de diagnóstico de EPOC deficitario en pacientes que ingresan por EAEPOC, siendo el motivo más importante la ausencia previa de espirometría, así el 54,4% de los pacientes incluidos en esta serie que ingresan EAEPOC, no disponían de realización previa de esta prueba.

Otra limitación de nuestro estudio pudiera ser el sesgo en la selección de los pacientes. Bien por falta de información mínima en las historias clínicas o por imposibilidad para recuperar dichas historias, en el período post-intervención se han excluido 50 historias. Aunque la edad de los pacientes y el porcentaje de varones es similar a los pacientes incluidos, sí que hemos observado una estancia hospitalaria ligeramente superior en los paciente excluidos (6,1 vs 6,66,  $p=0.020$ ). Este aspecto podría indicar que los pacientes excluidos presentaban una situación clínica más grave.

En el estudio han sido incluidos aquellos pacientes que presentaban al alta exacerbación aguda de EPOC o reagudización de EPOC, y como diagnóstico secundario diabetes / hiperglucemia. Desconocemos si la codificación durante los 2 períodos fue realizado por el mismo personal. Es probable que durante ambos períodos de estudio haya pacientes que el motivo real de ingreso fuera la exacerbación aguda de EPOC, pero el diagnóstico y la codificación del mismo haya sido diferente a éste.

## **6.6. IMPLICACIONES DEL ESTUDIO.**

De los datos obtenidos de nuestro estudio se desprende la importancia de la hiperglucemia como marcador pronóstico en la exacerbación aguda de EPOC. Los componentes de la hiperglucemia durante la hospitalización dependen del control previo de glucemia del paciente, del estrés inducido por la enfermedad aguda y la dosis de esteroides.

A pesar del esfuerzo realizado en la implantación de un protocolo de control glucémico a través de un algoritmo de uso de insulina en régimen bolo-basal-corrección, la reducción en la glucemia a lo largo de le hospitalización no fue significativamente diferente en los períodos de pre y postintervención.

Las razones para ello pueden deberse a la falta de un protocolo específico para tratamiento de la diabetes esteroidea, o la adherencia al protocolo pero con dosis de insulina inferiores a las recomendadas debido al miedo a la aparición de hipoglucemia por los clínicos. La encuesta llevada a cabo a los facultativos de Medicina interna y Neumología muestra una alta percepción de que la hiperglucemia inducida por esteroides tiene repercusiones clínicas, pero cuando se pregunta por la necesidad de monitorizar glucemia en paciente con dosis alta de esteroides o por alcanzar objetivos glucémicos establecidos por guías de práctica clínica durante la hospitalización, los encuestados mantienen una actitud relativamente neutra, mostrándose parcialmente de acuerdo.

De lo comentado anteriormente nos cuestionamos si estos resultados deberían modificar nuestra práctica clínica. Por causas comentadas anteriormente, nuestro estudio de intervención no ha sido suficiente para mejorar el control glucémico en pacientes hospitalizados, y por tanto no podemos inferir que el mejor control metabólico en estos pacientes con administración de insulina sea clínicamente beneficioso. No obstante, aunque hay datos que justifican un control glucémico estricto en pacientes con enfermedades agudas, no hay datos que justifiquen el mantenimiento de niveles altos de glucosa en la sangre. A raíz del trabajo de Van den Berghe et al (46) en el que demostró que el mantenimiento de la normoglucemia con un rango de glucemias de 80-110 mg/dL reducía la mortalidad y la morbilidad en pacientes críticos predominantemente quirúrgicos, han surgido diversas publicaciones. Este entusiasmo inicial fue frenado tras los resultados de NICE-SUGAR(49), un estudio en el que los pacientes fueron aleatorizados en dos grupos de control glucémico: uno intensivo, con un objetivo de control entre 81 y 108 mg/dL, y otro convencional, con un objetivo de glucemia inferior o igual a 180 mg/dL. Los autores concluyeron que el control estricto de la glucemia, con un objetivo de glucemia entre 81 y 108 mg/dL, incrementa la mortalidad en comparación con el control convencional,

que tuvo como objetivo glucemias <180 mg/dL. Por ello parece razonable mantener como objetivo de glucemia preprandial inferior a 140 mg/dl, y un glucemia aleatoria menor de 180 mg/dl para la mayoría de los paciente hospitalizados pacientes con enfermedad no críticos, según establecen las guías clínicas, pues objetivos de glucemia mas intensivos conllevan mayor riesgo de hipoglucemia.

## **6.7. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS.**

Los resultados de este trabajo demuestran la importancia del control metabólico en paciente que ingresan por exacerbación aguda de EPOC. Los beneficios de los protocolos de insulina basal-bolo-corrección han mostrado eficacia son avalados por las guías de práctica clínica. Considero que es necesario mejorara la implementación del protocolo y adaptarlo de forma específica para la hiperglucemia inducida por esteroides, pero para ello es imprescindible la reevaluación continua del mismo, así como la frecuente monitorización y establecer modificaciones para llegar a un objetivo óptimo del control de glucemia. La exacerbación aguda de EPOC supone una situación de estrés físico que junto con la utilización de tratamiento esteroideo nos lleva a una situación de frecuente hiperglucemia, precisamente en este escenario es donde se debe prestar máxima importancia al control glucémico.

## **6.8. FUTUROS ESTUDIOS A REALIZAR.**

Como hemos comentado anteriormente, aunque nuestro estudio no ha podido mostrar mejoría del control glucémico en pacientes que ingresan por EAEPOC en tratamiento con esteroides sistémicos, sí hemos mostrado menor número de desenlaces en pacientes con mejor control glucémico. Nuestros datos abren la puerta a posibles estudios de intervención futuros con protocolos de insulina específicos para paciente con hiperglucemia inducida por esteroides. Por ello destacamos las

recomendaciones establecidas por I.Saigí y A. Pérez(42), para estimar la dosis necesaria de insulina a partir de dos variables como son el peso del paciente y la dosis de corticoides administrada dependiendo del tipo de esteroide y la posología administrada. Los cambios en la dosificación de los glucocorticoides requerirán ajustes paralelos y proporcionales de las dosis de insulina. En los pacientes tratados previamente con insulina, el incremento de dosis calculado se sumará a la dosis total habitual del paciente, distribuyéndola en las distintas administraciones de insulina en función de la pauta de insulina habitual y la pauta de glucocorticoide.

Otras recomendaciones de manejo de hiperglucemia esteroidea son las establecidas por Clore et al (88,89), también un esquema basado en el peso y la dosis de esteroides, usando una dosis inicial de 0,4 UI/kg de NPH (paciente que reciben única dosis matutina esteroides), con ajustes posteriores dependiendo de la respuesta. En aquellos pacientes que reciben múltiples dosis de esteroides, la dosis de insulina podrá dividirse en 30% de insulina basal y 70% bolo preprandial. Para pacientes con diabetes e insulino terapia a antes del ingreso, la dosis podrá aumentarse un 20%.

Otro aspecto relevante para realización de futuros estudios es la variabilidad glucémica en paciente en tratamiento con tratamiento esteroideo. El aumento de la variabilidad glucémica durante la hospitalización se asocia de forma independiente con una mayor estancia hospitalaria y un aumento de la mortalidad en pacientes no críticos. Por otro lado, el tratamiento esteroideo induce hiperglucemia predominantemente vespertina. No está establecida qué implicación clínica puede tener la variabilidad glucémica en pacientes con diabetes mellitus y tratamiento con esteroides.

A pesar de las recomendaciones previas, el manejo de la hiperglucemia y más concretamente la inducida por corticoides, precisa de una evaluación completa del grado de preexistencia de intolerancia a la glucosa, el estado clínico del paciente, el grado de hiperglucemia, el tipo, dosis y frecuencia de administración corticoide, que



debe hacerse de forma individualizada con el fin de determinar el mejor tratamiento en cada paciente.







## **7. CONCLUSIONES**



## 7. CONCLUSIONES

1. A pesar de no haber podido haber podido mostrar una mejoría en el control glucémico tras implantación de un protocolo de insulina bolo-basal-corrección, hemos observado una reducción de la mortalidad y reingresos hospitalarios por nueva reagudización de EPOC en los siguientes 30 días tras el alta hospitalaria en la cohorte post-exposición, así como menor número de hipoglucemias durante la hospitalización.
2. Los pacientes con peor control metabólico y mayor porcentaje de glucemias capilares fuera de rango glucémico óptimo (80-180 mgr/dl), presentan mayor número de eventos clínicos y tasa de complicaciones (x 100 pacientes/mes).
3. En nuestra población de estudio, hemos identificado la severidad aguda de enfermedad (APACHE II) y la hospitalización previa por EAEPOC como variables independientes asociadas a mal pronóstico a 30 días en pacientes que ingresan por exacerbación aguda de EPOC.
4. El control glucémico en pacientes que ingresan por exacerbación aguda de EPOC en nuestro medio, está muy lejos de los objetivos de control recomendados por las guías de práctica clínica.
5. En la práctica clínica debe intensificarse la pauta de insulino terapia y disponer de protocolos específicos para hiperglucemia inducida por esteroides, para llegar a objetivos de control recomendados por las guías de práctica clínica.
6. En la hiperglucemia inducida por esteroides, a pesar de ser un hecho frecuente en la práctica clínica diaria, tanto el control glucémico como la

necesidad de alcanzar cifras de óptimas es percibida por el personal facultativo con poca relevancia. No obstante se considera necesaria la disposición de un protocolo específico para su manejo.





## **8. BIBLIOGRAFÍA**





## 8. BIBLIOGRAFÍA:

1. Miravittles M, Calle M, Soler-Cataluña JJ. Clinical phenotypes of COPD: identification, definition and implications for guidelines. *Arch Bronconeumol*. Marzo de 2012;48(3):86-98.
2. Vogelmeier CF, Criner GJ, Martinez FJ, Anzueto A, Barnes PJ, Bourbeau J, et al. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Lung Disease 2017 Report: GOLD Executive Summary. *Eur Respir J*. Febrero de 2017;
3. Agustí AGN, Noguera A, Sauleda J, Sala E, Pons J, Busquets X. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. Febrero de 2003;21(2):347-60.
4. Fabbri LM, Luppi F, Beghé B, Rabe KF. Complex chronic comorbidities of COPD. *Eur Respir J*. Enero de 2008;31(1):204-12.
5. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease [Internet]. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD. Disponible en: <http://goldcopd.org/>
6. Peces-Barba G, Barberà JA, Agustí A, Casanova C, Casas A, Izquierdo JL, et al. [Diagnosis and management of chronic obstructive pulmonary disease: joint guidelines of the Spanish Society of Pulmonology and Thoracic Surgery (SEPAR) and the Latin American Thoracic Society (ALAT)]. *Arch Bronconeumol*. Mayo de 2008;44(5):271-81.
7. Celli BR, MacNee W, ATS/ERS Task Force. Standards for the diagnosis and treatment of patients with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. Junio de 2004;23(6):932-46.
8. Adeloje D, Chua S, Lee C, Basquill C, Papan A, Theodoratou E, et al. Global and regional estimates of COPD prevalence: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. Diciembre de 2015;5(2):020415.
9. Buist AS, McBurnie MA, Vollmer WM, Gillespie S, Burney P, Mannino DM, et al. International variation in the prevalence of COPD (the BOLD Study): a population-based prevalence study. *Lancet Lond Engl*. Septiembre de 2007;370(9589):741-50.
10. Halbert RJ, Natoli JL, Gano A, Badamgarav E, Buist AS, Mannino DM. Global burden of COPD: systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. Septiembre de 2006;28(3):523-32.
11. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax*. Octubre de 2009;64(10):863-8.
12. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, Lim S, Shibuya K, Aboyans V, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and

- 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet Lond Engl*. Diciembre de 2012;380(9859):2095-128.
13. *Patrones de Mortalidad en Espana 2008.pdf*. Disponible en: [http://www.mspsi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones\\_de\\_Mortalidad\\_en\\_Espana\\_2008.pdf](http://www.mspsi.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/mortalidad/docs/Patrones_de_Mortalidad_en_Espana_2008.pdf)
  14. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. [Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD]. *Aten Primaria*. Julio de 2012;44(7):425-37.
  15. Domingo-Salvany A, Lamarca R, Ferrer M, Garcia-Aymerich J, Alonso J, Félez M, et al. Health-related quality of life and mortality in male patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Septiembre de 2002;166(5):680-5.
  16. Solanes I, Casan P, Sangenis M, Calaf N, Giraldo B, Güell R. [Risk factors for mortality in chronic obstructive pulmonary disease]. *Arch Bronconeumol*. Agosto de 2007;43(8):445-9.
  17. Ries AL, Kaplan RM, Limberg TM, Prewitt LM. Effects of pulmonary rehabilitation on physiologic and psychosocial outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med*. Junio de 1995;122(11):823-32.
  18. Martinez FJ, Foster G, Curtis JL, Criner G, Weinmann G, Fishman A, et al. Predictors of mortality in patients with emphysema and severe airflow obstruction. *Am J Respir Crit Care Med*. Junio de 2006;173(12):1326-34.
  19. Seemungal TA, Donaldson GC, Paul EA, Bestall JC, Jeffries DJ, Wedzicha JA. Effect of exacerbation on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Mayo de 1998;157(5 Pt 1):1418-22.
  20. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest*. Abril de 2001;119(4):1190-209.
  21. Celli BR, Thomas NE, Anderson JA, Ferguson GT, Jenkins CR, Jones PW, et al. Effect of pharmacotherapy on rate of decline of lung function in chronic obstructive pulmonary disease: results from the TORCH study. *Am J Respir Crit Care Med*. Agosto de 2008;178(4):332-8.
  22. Anzueto A, Leimer I, Kesten S. Impact of frequency of COPD exacerbations on pulmonary function, health status and clinical outcomes. *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis*. 2009;4:245-51.
  23. Miravittles M, Ferrer M, Pont A, Zalacain R, Alvarez-Sala JL, Masa F, et al. Effect of exacerbations on quality of life in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a 2 year follow up study. *Thorax*. Mayo de 2004;59(5):387-95.
  24. Miravittles M, Murio C, Guerrero T, Gisbert R, DAFNE Study Group. Decisiones sobre Antibioticoterapia y Farmacoeconomía en la EPOC. Pharmacoeconomic evaluation of acute exacerbations of chronic bronchitis and COPD. *Chest*. Mayo de 2002;121(5):1449-55.

25. López-Campos Bodineau JL, Fernández Guerra J, Lara Blanquer A, Perea-Milla López E, Moreno L, Cebrián Gallardo JJ, et al. [Analysis of admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Andalusia in 2000]. Arch Bronconeumol. Octubre de 2002;38(10):473-8.
26. Escarrabill J, Torrente E, Esquinas C, Hernández C, Monsó E, Freixas M, et al. Clinical audit of patients hospitalized due to COPD exacerbation. MAG-1 Study. Arch Bronconeumol. Octubre de 2015;51(10):483-9.
27. Chatila WM, Thomashow BM, Minai OA, Criner GJ, Make BJ. Comorbidities in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc. Mayo de 2008;5(4):549-55.
28. Carrasco Garrido P, de Miguel Díez J, Rejas Gutiérrez J, Centeno AM, Gobartt Vázquez E, Gil de Miguel A, et al. Negative impact of chronic obstructive pulmonary disease on the health-related quality of life of patients. Results of the EPIDEPOC study. Health Qual Life Outcomes. 23 de mayo de 2006;4:31.
29. Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. Respir Int Rev Thorac Dis. 1996;63(3):170-3.
30. Sevenoaks MJ, Stockley RA. Chronic Obstructive Pulmonary Disease, inflammation and co-morbidity--a common inflammatory phenotype? Respir Res. Mayo de 2006;7:70.
31. Creutzberg EC, Casaburi R. Endocrinological disturbances in chronic obstructive pulmonary disease. Eur Respir J Suppl. Noviembre de 2003;46:76s-80s.
32. Gudmundsson G, Gislason T, Lindberg E, Hallin R, Ulrik CS, Brøndum E, et al. Mortality in COPD patients discharged from hospital: the role of treatment and co-morbidity. Respir Res. Agosto de 2006;7:109.
33. Funk G-C, Doberer D, Petkov V, Block LH. Hyperglycemia, bronchial artery sclerosis, and lung function. Am J Respir Crit Care Med. Febrero de 2004;169(3):427; author reply 427.
34. Hjalmsen A, Aasebø U, Birkeland K, Sager G, Jorde R. Impaired glucose tolerance in patients with chronic hypoxic pulmonary disease. Diabetes Metab. Febrero de 1996;22(1):37-42.
35. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. Abril de 2006;61(4):284-9.
36. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. Spanish guideline for COPD (GesEPOC). Update 2014. Arch Bronconeumol. Enero de 2014;50 Suppl 1:1-16.
37. Leuppi JD, Schuetz P, Bingisser R, Bodmer M, Briel M, Drescher T, et al. Short-term vs conventional glucocorticoid therapy in acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease: the REDUCE randomized clinical trial. JAMA. Junio de 2013;309(21):2223-31.

38. McMahon M, Gerich J, Rizza R. Effects of glucocorticoids on carbohydrate metabolism. *Diabetes Metab Rev.* Febrero de 1988;4(1):17-30.
39. Matsumoto K, Yamasaki H, Akazawa S, Sakamaki H, Ishibashi M, Abiru N, et al. High-dose but not low-dose dexamethasone impairs glucose tolerance by inducing compensatory failure of pancreatic beta-cells in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.* Julio de 1996;81(7):2621-6.
40. Ranta F, Avram D, Berchtold S, Düfer M, Drews G, Lang F, et al. Dexamethasone induces cell death in insulin-secreting cells, an effect reversed by exendin-4. *Diabetes.* Mayo de 2006;55(5):1380-90.
41. Magee MH, Blum RA, Lates CD, Jusko WJ. Prednisolone pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to sex and race. *J Clin Pharmacol.* Noviembre de 2001;41(11):1180-94.
42. Saigí Ullastre I, Pérez Pérez A. Hiperglucemia inducida por glucocorticoides. *Semin Fund Esp Reumatol.* :83-90.
43. Donihi AC, Raval D, Saul M, Korytkowski MT, DeVita MA. Prevalence and predictors of corticosteroid-related hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* Agosto de 2006;12(4):358-62.
44. Lukins MB, Manninen PH. Hyperglycemia in patients administered dexamethasone for craniotomy. *Anesth Analg.* Abril de 2005;100(4):1129-33.
45. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* Marzo de 2002;87(3):978-82.
46. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 8 de noviembre de 2001;345(19):1359-67.
47. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. [Hospital management of hyperglycemia]. *Med Clin (Barc).* Abril de 2009;132(12):465-75.
48. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* Agosto de 2008;300(8):933-44.
49. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* Marzo de 2009;360(13):1283-97.
50. 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.* Enero de 2012;97(1):16-38.
51. Antonelli Incalzi R, Fuso L, De Rosa M, Forastiere F, Rapiti E, Nardecchia B, et al. Co-morbidity contributes to predict mortality of patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J.* Diciembre de 1997;10(12):2794-800.

52. Loukides S, Polyzogopoulos D. The effect of diabetes mellitus on the outcome of patients with chronic obstructive pulmonary disease exacerbated due to respiratory infections. *Respir Int Rev Thorac Dis.* 1996;63(3):170-3.
53. Instituto Nacional de Estadística. (Spanish Statistical Office) [Internet]. [citado 5 de noviembre de 2016]. Disponible en: <http://www.ine.es/>
54. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes--2008. *Diabetes Care.* Enero de 2008;31 Suppl 1:S12-54.
55. Muñoz JE, Casañ R, Leach A, Rabasa JTA, Díaz FJN. Impacto de un programa educativo para mejorar el control de la glucemia en pacientes hospitalizados en servicios de medicina interna. *Av En Diabetol.* 2008;24(6):489-506.
56. D'Hoore W, Sicotte C, Tilquin C. Risk adjustment in outcome assessment: the Charlson comorbidity index. *Methods Inf Med.* Noviembre de 1993;32(5):382-7.
57. Miravittles M, Soler-Cataluña JJ, Calle M, Molina J, Almagro P, Quintano JA, et al. [Spanish COPD Guidelines (GesEPOC): Pharmacological treatment of stable COPD]. *Aten Primaria.* Julio de 2012;44(7):425-37.
58. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* Octubre de 1985;13(10):818-29.
59. Cockcroft DW, Gault MH. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron.* 1976;16(1):31-41.
60. OpenEpi Menu. Disponible en: [http://www.openepi.com/Menu/OE\\_Menu.htm](http://www.openepi.com/Menu/OE_Menu.htm)
61. Association AD. *Standards of Medical Care in Diabetes—2016: Summary of Revisions.* *Diabetes Care.* Enero de 2016;39(Supplement 1):S4-5.
62. 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.* Enero de 2012;97(1):16-38.
63. Pinto DS, Kirtane AJ, Pride YB, Murphy SA, Sabatine MS, Cannon CP, et al. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI-28 study). *Am J Cardiol.* Febrero de 2008;101(3):303-7.
64. Escarrabill J, Torrente E, Esquinas C, Hernández C, Monsó E, Freixas M, et al. Clinical audit of patients hospitalized due to COPD exacerbation. MAG-1 Study. *Arch Bronconeumol.* Octubre de 2015;51(10):483-9.
65. Pellicer Císcar C, Soler Cataluña JJ, Andreu Rodríguez AL, Bueso Fabra J, en representación del Grupo EPOC de Sociedad Valenciana de Neumología. Diagnosis of COPD in hospitalised patients. *Arch Bronconeumol.* Febrero de 2010;46(2):64-9.
66. 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.* Enero de 2012;97(1):16-38.

67. Sáenz-Abad D, Gimeno-Orna JA, Pérez-Calvo JI. Prognostic importance of glycemic variability on hospital mortality in patients hospitalized in Internal Medicine Departments. *Rev Clínica Esp Engl Ed*. Diciembre de 2015;215(9):479-85.
68. Mendez CE, Mok K-T, 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*. Diciembre de 2013;36(12):4091-7.
69. Burt MG, Drake SM, Aguilar-Loza NR, Esterman A, Stranks SN, Roberts GW. Efficacy of a basal bolus insulin protocol to treat prednisolone-induced hyperglycaemia in hospitalised patients. *Intern Med J*. Marzo de 2015;45(3):261-6.
70. Hirsch IB. Sliding Scale Insulin--Time to Stop Sliding. *JAMA*. Enero de 2009;301(2):213-4.
71. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Abril de 2006;61(4):284-9.
72. PubMed entry. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20546185>
73. Mekov EV, Slavova YG, Genova MP, Tsakova AD, Kostadinov DT, Minchev DD, et al. Diabetes Mellitus Type 2 in Hospitalized COPD Patients: Impact on Quality of Life and Lung Function. *Folia Med (Plovdiv)*. Marzo de 2016;58(1):36-41.
74. Burt MG, Roberts GW, Aguilar-Loza NR, Quinn SJ, Frith PA, Stranks SN. Relationship between glycaemia and length of hospital stay during an acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease. *Intern Med J*. Junio de 2013;43(6):721-4.
75. Almagro P, Calbo E, Ochoa de Echagüen A, Barreiro B, Quintana S, Heredia JL, et al. Mortality after hospitalization for COPD. *Chest*. Mayo de 2002;121(5):1441-8.
76. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Noviembre de 2005;60(11):925-31.
77. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J*. Agosto de 2005;26(2):234-41.
78. Anthonisen NR, Wright EC, Hodgkin JE. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease. *Am Rev Respir Dis*. Enero de 1986;133(1):14-20.
79. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med*. Septiembre de 2007;176(6):532-55.

80. Soler-Cataluña JJ, Martínez-García MA, Román Sánchez P, Salcedo E, Navarro M, Ochando R. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax*. Noviembre de 2005;60(11):925-31.
81. Rowe BH, Villa-Roel C, Guttman A, Ross S, Mackey D, Sivilotti MLA, et al. Predictors of hospital admission for chronic obstructive pulmonary disease exacerbations in Canadian emergency departments. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. Abril de 2009;16(4):316-24.
82. Quintana JM, Esteban C, Garcia-Gutierrez S, Aguirre U, Gonzalez N, Lafuente I, et al. Predictors of hospital admission two months after emergency department evaluation of COPD exacerbation. *Respir Int Rev Thorac Dis*. 2014;88(4):298-306.
83. Hurst JR, Vestbo J, Anzueto A, Locantore N, Müllerova H, Tal-Singer R, et al. Susceptibility to exacerbation in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. Septiembre de 2010;363(12):1128-38.
84. Santibáñez M, Garrastazu R, Ruiz-Nuñez M, Helguera JM, Arenal S, Bonnardeux C, et al. Predictors of Hospitalized Exacerbations and Mortality in Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *PloS One*. 2016;11(6):e0158727.
85. Chakrabarti B, Angus RM, Agarwal S, Lane S, Calverley PMA. Hyperglycaemia as a predictor of outcome during non-invasive ventilation in decompensated COPD. *Thorax*. Octubre de 2009;64(10):857-62.
86. Edriss H, Selvan K, Sigler M, Nugent K. Glucose Levels in Patients With Acute Respiratory Failure Requiring Mechanical Ventilation. *J Intensive Care Med*. Febrero de 2016;
87. Groenewegen KH, Schols AMWJ, Wouters EFM. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest*. Agosto de 2003;124(2):459-67.
88. Clore JN, Thurby-Hay L. Glucocorticoid-induced hyperglycemia. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. Agosto de 2009;15(5):469-74.
89. Tamez-Pérez HE, Quintanilla-Flores DL, Rodríguez-Gutiérrez R, González-González JG, Tamez-Peña AL. Steroid hyperglycemia: Prevalence, early detection and therapeutic recommendations: A narrative review. *World J Diabetes*. Julio de 2015;6(8):1073-81.







## **9. ANEXOS**



## ANEXO I: HOJA DE RECOGIDA DE DATOS.

Nombre del paciente:

Servicio:

NHC:

MIN  NEM

Fecha de Ingreso:

### Variables demográficas y relativas al paciente.

Edad:                      Sexo: V  M                       Años evolución DM:                      HbA1% (6 meses):  
 Peso (Kgr):                      Talla (cm):                      IMC:  
 Tratamiento DM: ADO  insulino**ter**apia   
 Espirometría en 2 años previos: FEV1:                      FVC:                      FEV1/FVC:  
 Número de hospitalizaciones en el año previo:  
 Número de hospitalizaciones por exacerbación de EPOC:  
 Nivel de actividad: Autónomo  Parcialmente dependiente  Encamado   
 Tratamiento: LABA  LAMA  Est. orales  Cort. Inh.  IPDD4  O2CD  VMNI  Teofilina

Comorbilidad	Presente	Puntos
Infarto del miocardio		1
Insuficiencia cardiaca congestiva		1
Enfermedad vascular periférica		1
Enfermedad vascular cerebral (excepto hemiplejía)		1
Demencia		1
Enfermedad pulmonar crónica		1
Enfermedad del tejido conectivo		1
Enfermedad ulcerosa		1
Enfermedad hepática leve		1
Diabetes (sin complicaciones)		1
Diabetes con daño a órgano blanco		2
Hemiplejía		2
Enfermedad renal moderada o severa		2
Tumor sólido secundario (no metastásico)		2
Leucemia		2
Linfoma, mieloma múltiple		2
Enfermedad hepática moderada o severa		3
Tumor sólido secundario metastásico		6
Sida		6
Comentarios:		

### Variables relativas al ingreso

APACHE II

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°c)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardiaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 ≥ 0.5 (AaDO2) Si FiO2 ≤ 0.5 (paO2)	> 499	350-499	200-349		< <b>200</b>			56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
≤ 44	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5						
55 - 64	3								
65 - 74	5								
≥ 75	6								
<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>									
Enfermedad crónica:									
Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático									
Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NVHA)									
Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar									
Renal: diálisis crónica									
Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas									

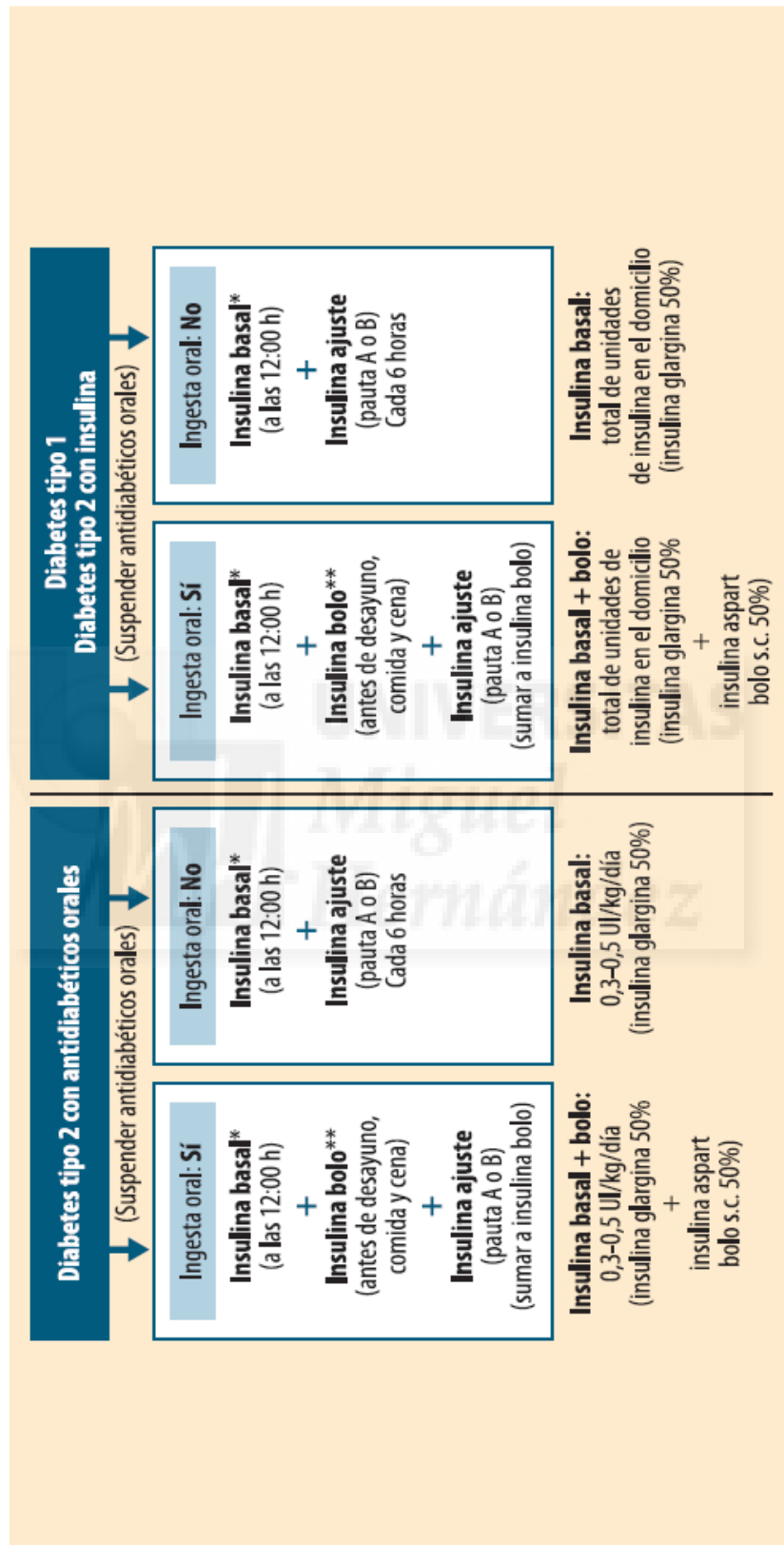
Creatinina sérica Urgencias (mgr/dl):  
FD MDRD (ml/min/1.73 m2):  
Gasometría arterial: pH:                  pO2:                  pCO2:                  HCO3:  
Nutrición parenteral:                  Si  No   
Nivel de conciencia alterado:                  Si  No   
Necesidad de VMN durante ingreso:                  Si  No   
Cultivo de esputo:                  Si  No   
Resultado cultivo:  
Control glucémicos. Porcentaje de glucemias fuera de rango.  
            < 25 %                   26-50                   50-75                   > 75  Hipoglucemia   
Hipoglucemia:                  Si  No   
Número de hipoglucemias:

**Variables relativas a desenlace (30 días):**

Mortalidad:      SI                   No   
Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI):  
Necesidad de VMNI:      Si                   No   
Reingreso hospitalario en los siguientes 30 días:                  Si                   No   
                                    EPOC      Si                   No   
                                    Otras causas: .....

Estancia hospitalaria (días):

**ANEXO II: PROTOCOLO DE INSULINOTERAPIA.**



**ANEXO III: Solicitud de autorización de estudio de investigación**

*(“Impacto de un programa de intervención para mejorar el control glucémico de pacientes que ingresan por EPOC reagudizado”).*

**A la atención del comité de ética del hospital Marina Baixa Villajoyosa.**

**Solicitante:**

Nombre: Pablo Oteo López

DNI: 48298330D.

**MOTIVO DE LA SOLICITUD:**

Me dirijo al comité de ética del hospital Marina Baixa para solicitar autorización para la realización de un estudio de investigación con título *“Impacto de un programa de intervención para mejorar el control glucémico de pacientes que ingresan por EPOC reagudizado”*. Se trata de un estudio de intervención con análisis pre y postintervención tras implantación en nuestro hospital en el año 2008 una pauta de insulina bolus-basal-corrección. Para ello serán revisadas en los próximos meses las historias clínicas de forma consecutiva que presente con diagnóstico principal “exacerbación de EPOC” y presenten entre sus antecedentes Diabetes Mellitus. En un segundo tiempo serán analizadas las historias clínicas de forma retrospectiva previas a la implantación de dicho régimen con los mismos criterios de selección.

Destaco los siguientes aspectos:

- **Evaluación beneficio-riesgo para los sujetos de investigación**

Los pacientes incluidos en el estudio no son sometidos a ninguna intervención experimental y por tanto, su participación en el mismo no presenta ningún riesgo añadido al de la práctica clínica habitual, por lo que no se considera necesario contratar cobertura por seguro

- **Confidencialidad de los datos**

Toda la información referente a la identidad de los pacientes será considerada confidencial a todos los efectos. La identidad de los pacientes no será revelada ni divulgada, exceptuando cuando sea necesario para su tratamiento, seguimiento o seguridad.

Asimismo, se seguirá lo establecido en la Ley Orgánica 15/1999 de 13 de Diciembre de Protección de Datos de Carácter Personal:

- **Interferencia con los hábitos de prescripción del médico**

El presente estudio se desarrolla dentro de la práctica médica habitual y, dado que se trata de un análisis y recogida de datos de la historia clínica, no impone restricciones al médico participante ni influye en la práctica clínica normal.

Adjunto proyecto de investigación:

**Antecedente del tema:**

“En España la EPOC supone la quinta causa de muerte entre los varones, con una tasa anual de 61 muertes por 100.000 habitantes, y la séptima para las mujeres, con una tasa anual de 20 muertes por 100.000 habitantes. Por otra parte, la hiperglucemia en los pacientes hospitalizados causa un incremento significativo de la morbilidad, la mortalidad y el coste de la hospitalización.

Estudios previos han demostrado que la mortalidad hospitalaria en pacientes con EPOC puede predecirse en gran medida por factores como la edad avanzada, el sexo masculino, la comorbilidad y frecuentes ingresos, así como por el pH arterial. Se desconoce si la hiperglucemia, que es un factor controlable, pudiera predecir evolución en pacientes con EPOC. Por ello, se necesitan estrategias para reducir la mortalidad y la duración de la estancia en pacientes afectados con esta patología.”

**Objetivo de la investigación:**

“El objetivo de este trabajo es determinar la relación entre la concentración de glucosa en sangre y eventos clínicos en pacientes ingresados con exacerbación de EPOC.”

**Metodología, hipótesis y plan de trabajo:**

**Hipótesis:**

- El buen control glucémico en pacientes con reagudización de EPOC mejora el número de eventos clínicos y la mortalidad en los primeros 30 días.

**Tipo de estudio:**

- Estudio de intervención con análisis pre-post de forma retrospectiva.

**Intervención:**

- Instauración y difusión entre médicos y personal de enfermería protocolo de control glucémico mediante administración de insulina en régimen basal-bolo con objeto de alcanzar niveles de glucosa entre 80-180 mgr/dl.

**Variables medidas:**

- Diabetes mellitus: Control glucémico, HbA1 %, Tiempo de evolución de diabetes, Glucemia durante el ingreso, tipo de diabetes.
- EPOC: Grado de disnea, Fumador, Cor pulmonale, fibrilación auricular, patrón espirométrico.
- Variables de desenlace a 30 días: Reingreso (causas), mortalidad, ingreso en UCI, necesidad de VMNI
- Variables de estructura : % de pacientes que reciben el tratamiento de diabetes en base al protocolo.

**Tamaño muestral:**

- Estimamos necesario incluir en nuestro estudio un mínimo de 96 pacientes en cada uno de los grupos para obtener una potencia de estudio de un 80 %, con un nivel significativo bilateral del 5 %, que permitiera detectar un 60 % de eventos en el grupo de pacientes previo a la instauración del protocolo de control glucémico, y del 40 % tras el mismo.

Fdo: P. Oteo López  
Med. Adjunto Medicina Interna.

Villajoyosa, 30 de septiembre de 2014





**ANEXO IV:**

GENERALITAT VALENCIANA  
CONSELLERIA DE SANITAT



HOSPITAL MARINA BAIXA  
CENTRO ESPECIALIDADES BENIDORM

Avinguda Alcalde Jaume Botella Mayor, 7  
03570 La Vila Joiosa (Alacant)  
Tlfno: 96.685.98.00  
Fax: 96.685.99.00

INFORME DE LA COMISIÓN DE FORMACIÓN E INVESTIGACIÓN DEL DEPARTAMENTO 16

Valorado el proyecto de investigación:

“ Impacto de un programa de intervención para mejorar el control glucémico de pacientes que ingresan por EPOC reagudizado y que presentan hiperglucemia”

Que se llevará a cabo en el Departamento de Salud 16, Hospital Marina Baixa, y cuyo investigador principal es:

Dr. Pablo Oteo López, Médico Adjunto del Servicio de Medicina Interna.

Se considera que:

El valor científico y de aplicación posterior de sus resultados es adecuado, el objetivo pretende una mejora formativa de todos los profesionales implicados en el control glucémico para mejorar la calidad de la atención a los pacientes con diabetes.

La metodología empleada está correctamente planteada.

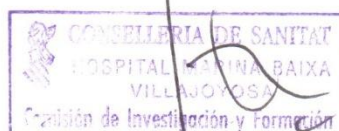
Los recursos se ajustan a los objetivos

No hay conflictos de intereses

Se promueven iniciativas globales para homogeneizar y mejorar la calidad de la asistencia a estos pacientes.

Por todo ello la valoración del proyecto es FAVORABLE

Villajoyosa a 1 de octubre de 2014



Dr. Javier Ena Muñoz  
Presidente de la Comisión de Investigación y Biblioteca

**ANEXO V:****Cuestionario diabetes inducida por esteroides.**

Especialidad: .....

Sexo: V  M Situación laboral: Med Adjunto  MIR 

Años de experiencia laboral: .....

1. Percibe un mejor control glucémico en pacientes que reciben tratamiento con esteroides utilizando pauta de insulina bolo-basal-corrección frente a escala móvil.
  - a. Totalmente en desacuerdo
  - b. En desacuerdo
  - c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
  - d. De acuerdo
  - e. Totalmente de acuerdo
2. La hiperglucemia asociada a esteroides es un hecho muy frecuente en mi práctica clínica.
  - a. Totalmente en desacuerdo
  - b. En desacuerdo
  - c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
  - d. De acuerdo
  - e. Totalmente de acuerdo
3. La hiperglucemia inducida por esteroides tiene implicaciones clínicas (aumento de estancia hospitalaria, eventos clínicos,...).
  - a. Totalmente en desacuerdo
  - b. En desacuerdo
  - c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
  - d. De acuerdo
  - e. Totalmente de acuerdo
4. El riesgo de hipoglucemia es mayor en pacientes que recibe pauta de insulina en régimen bolo-basal-corrección frente a la escala móvil.
  - a. Totalmente en desacuerdo
  - b. En desacuerdo
  - c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
  - d. De acuerdo
  - e. Totalmente de acuerdo

5. Es necesario disponer de un protocolo específico para pacientes con DM y tratamiento con esteroides.
  - a. Totalmente en desacuerdo
  - b. En desacuerdo
  - c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
  - d. De acuerdo
  - e. Totalmente de acuerdo
  
6. Es necesario monitorizar glucemia en paciente que recibe dosis medias-altas de esteroides durante 2-3 días (aún en ausencia de DM conocida).
  - a. Totalmente en desacuerdo
  - b. En desacuerdo
  - c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
  - d. De acuerdo
  - e. Totalmente de acuerdo
  
7. Es necesario alcanzar un objetivo de control glucémico durante la hospitalización en paciente con DM y/o recibe tratamiento con esteroides (glucemia preprandial <130 mg/dl, postprandial <180 mg/dl).
  - a. Totalmente en desacuerdo
  - b. En desacuerdo
  - c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
  - d. De acuerdo
  - e. Totalmente de acuerdo
  
8. Estoy dispuesto a usar un protocolo para control de hiperglucemia asociado a tratamiento esteroideo.
  - a. Totalmente en desacuerdo
  - b. En desacuerdo
  - c. Ni de acuerdo ni en desacuerdo
  - d. De acuerdo
  - e. Totalmente de acuerdo

