

Aspectos clínicos del tratamiento de la hiperglucemia no complicada en la unidad de cuidados intensivos

Adriana Milena Arias-Amaya*
Rafael Castellanos-Bueno**
Diego Alejandro Rangel-Rivera***
Andrea Juliana Pinto-Arias****

*Médica Internista. Departamento de Medicina Interna. Profesor Auxiliar. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.
**Médico Internista. Especialista en Endocrinología y Nutrición. Grupo GERMINA. Departamento de Medicina Interna. Profesor Asistente. Universidad Industrial de Santander. Bucaramanga. Santander. Colombia.
***Residente de Medicina Interna III año. Grupo GERMINA. Departamento de Medicina Interna. Universidad industrial de Santander. Bucaramanga. Santander.Colombia.
****Estudiante VII semestre de Medicina. Universidad Autónoma de Bucaramanga. Bucaramanga. Santander. Colombia.
Correspondencia: Dr. Diego Rangel. Dirección: Calle 32 # 32-70, apartamento 901B. Bucaramanga. Santander. Colombia. Correo electrónico: dar_2333@hotmail.com

Resumen

Introducción: la glucosa es una variable dinámica en el paciente crítico. La hiperglucemia (mayor a 140 mg/dL) es frecuente en este grupo de pacientes, existiendo distintos enfoques terapéuticos para el control adecuado de la misma. **Objetivo:** revisar los aspectos clínicos de la glucemia y la importancia del control glucémico en el paciente crítico adulto. **Metodología de búsqueda:** en base de datos Pubmed, utilizando los términos MeSH: “critical illness”, “insulin infusion”, “insulin protocol”, “hyperglycemia”. Se incluyeron artículos de revisión y originales, en inglés y español. **Conclusiones:** el manejo de la hiperglucemia en el paciente crítico es un objetivo primordial en el enfoque integral del paciente de la unidad de cuidados intensivos, dada su asociación con mortalidad, morbilidad y estancia hospitalaria. **MÉD. UIS.2020;33(2): 49-54.**

Palabras clave: Glucemia. Cuidados críticos. Insulina. Infusiones parenterales. Protocolos clínicos.

Clinical aspects of the treatment of uncomplicated hyperglycemia in the intensive care unit

Abstract

Introduction: glucose is a dynamic variable in the critically ill patient. Hyperglycemia (greater than 140 mg/dL) is frequent in this group of patients, and there are different therapeutic treatments for its adequate control. **Objectives:** to evaluate the clinical aspects of glycemia and the importance of glycemic control in the critically ill adult patient. **Methodology:** search in Pubmed database using the MeSH terms: “critical illness”, “insulin infusion”, “insulin protocol”, “hyperglycemia”. Original and review articles are included, in English and Spanish. **Conclusions:** the management of hyperglycemia in the critically ill patient is a primary objective in the comprehensive approach of the patient in the intensive care unit due to its association with mortality, morbidity and hospital stay. **MÉD. UIS.2020;33(2): 49-54.**

Keywords: Glucose. Critical Care. Insulin. Infusions, Parenteral. Clinical Protocols.

¿Cómo citar este artículo?: Arias-Amaya AM, Castellanos-Bueno R, Rangel-Rivera DA, Pinto-Arias AJ. Aspectos clínicos del tratamiento de la hiperglucemia no complicada en la unidad de cuidados intensivos. MÉD. UIS.2020;33(2):49-54. doi: 10.18273/revmed.v33n2-2020006

Artículo recibido el 3 de abril de 2020 y aceptado para publicación el 30 de junio de 2020.



DOI: <https://doi.org/10.18273/revmed.v33n2-2020006>

Introducción

La glucosa como elemento sanguíneo es clave para el adecuado funcionamiento de los tejidos¹. Los valores normales para un sujeto sin diabetes mellitus en ayunas corresponden a un valor entre 70-100 mg/dL, mientras que 2 horas postprandial debe ser menor a 140 mg/dL. En los pacientes diabéticos, las cifras se modifican de manera que un valor en ayunas y postprandial aceptable se sitúa entre 80-130 mg/dL y 140-180 mg/dL, respectivamente². En este sentido, las concentraciones fuera de metas en el paciente hospitalizado se encuentran asociados a mortalidad, complicaciones y mayor uso de recursos³. Por lo tanto, el correcto manejo de esta variable clínica debe ser uno de los objetivos en el paciente del servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI)⁴.

La hiperglucemia intrahospitalaria es definida por las guías de manejo como una concentración de glucosa sanguínea en el momento de la admisión o durante la hospitalización ≥ 140 mg/dL mientras que la elevación de la glucemia en ausencia de diagnóstico previo de diabetes es conocida como hiperglucemia de estrés⁵. De acuerdo a un estudio realizado por Umpierrez *et al.*, la prevalencia de hiperglucemia en 2030 pacientes ingresados a un centro hospitalario de referencia fue de 38%, 31% de los cuales no tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus⁶. Esta cifra se modifica cuando se clasifica por el lugar de atención, es así que en pacientes fuera de la UCI la prevalencia es de 31% en contraste con 46% de los pacientes en UCI, según lo observado por Cook *et al.* en 126 hospitales de los Estados Unidos⁷. En Colombia, se ha reportado que en pacientes del servicio de medicina interna el 31,2% de los pacientes cumplen criterios para diabetes mellitus basados en los niveles de hemoglobina glicada⁸.

Teniendo en cuenta lo anterior, se recomienda realizar la hemoglobina glicada (HbA_{1c}) a todos los pacientes con diabetes mellitus que no cuenten con un examen realizado en los últimos 3 meses o que presenten hiperglucemia intrahospitalaria. Una HbA_{1c} $\geq 6.5\%$ sugiere diagnóstico de diabetes antes de la hospitalización². Este análisis de laboratorio debe realizarse utilizando un método certificado por el National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) de Estados Unidos y validado para el estudio sobre el control de la diabetes y sus complicaciones (DCCT)².

La creación de lineamientos para el manejo de la hiperglucemia en las instituciones favorece el correcto

tratamiento de los pacientes, constituyéndose en una herramienta basada en la evidencia para la toma rápida de decisiones⁹. Otra ventaja es la facilidad con la cual deben ser diseñados, permitiendo que los cambios en la infusión de insulina o la implementación de medidas adicionales sean realizadas oportunamente por el servicio de enfermería⁴. Es así, que estos protocolos no deberían ser de conocimiento exclusivo del médico hospitalario.

Este trabajo tiene como objetivo revisar los principales aspectos clínicos del manejo de la hiperglucemia sin criterios para cetoacidosis ni estado hiperosmolar en el paciente críticamente enfermo y describir los distintos escenarios de tratamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos.

Metodología de búsqueda

La búsqueda de la información se realizó en PubMed durante los meses de enero a noviembre de 2019. Los términos claves usados fueron los siguientes: “Critical Illness”, “Insulin Infusion”, “Insulin Protocol”, “Hyperglycaemia”. Se incluyeron monografías, artículos de revisión y originales, en inglés y español, sin importar la fecha de publicación, con posibilidad de lectura de resumen vía electrónica.

Se seleccionaron principalmente estudios que fueron publicados en los últimos 5 años o que tenían relevancia crítica dentro del tema de estudio a pesar de mayor antigüedad, en relación con el nivel de la publicación de acuerdo al factor de impacto de la revista, los resultados obtenidos y su aplicabilidad en nuestro medio. Se revisaron un total de 40 trabajos de los cuales 25 fueron seleccionados para la redacción del manuscrito final. Se descartaron aquellos estudios que incluían pacientes con crisis hiperglucémica con criterios para cetoacidosis o estado hiperglucémico hiperosmolar dado que son escenarios clínicos con diagnóstico, pronóstico y enfoque terapéutico distinto, que requiere un abordaje clínico especial ya descrito de forma previa en la literatura.

Importancia clínica de la hiperglucemia en el paciente crítico

Como se mencionó previamente, la hiperglucemia es común en los pacientes de la UCI y se asocia a desenlaces adversos que impactan en forma negativa su pronóstico. Múltiples situaciones en el paciente críticamente enfermo favorecen el riesgo de hiperglucemia, como el uso de corticosteroides,

Mayo - agosto

soporte nutricional y vasopresores⁵. En un estudio realizado en los Estados Unidos en 173 UCI médicas y quirúrgicas que incluyó 259 040 pacientes, se encontró que la hiperglucemia tenía una asociación directa e independiente con la gravedad de la enfermedad¹⁰.

Krinsley realizó un estudio observacional retrospectivo en 1826 sujetos de 344 UCI (pacientes médicos y quirúrgicos), reportando que la mortalidad con valores de glucemia promedio por encima de 180 mg/dL era superior al 29% en comparación a un 15,1-18,9% para valores medios entre 120-159 mg/dL¹¹. Asimismo, los valores medios entre los sujetos vivos al final del estudio se modificaron según la existencia o no de diabetes. Para los diabéticos, la glucemia media fue mayor en los fallecidos (201,2 mg/dL vs 187,8 mg/dL; $p=0,03$). El mismo comportamiento sucedió en los pacientes sin diabetes mellitus (162,8 mg/dL vs 123,8 mg/dL; $p<0,001$), con un promedio mayor en el grupo de mortalidad¹¹. Otros trabajos presentan la misma tendencia, como un estudio observacional de 344 UCI, donde se reportó que la hiperglucemia estuvo asociada a mayor mortalidad hospitalaria (17,9% vs 6,6%), mayor mortalidad en la UCI (9,9% vs 3,0%) y mayor falla respiratoria (2,5% vs 0,43%) al comparar con paciente sin dicho trastorno¹².

Dicha asociación se modifica de acuerdo a la existencia o no de diabetes mellitus antes del ingreso. Carpenter *et al.* realizaron un estudio observacional prospectivo basado en la toma de hemoglobina glucosilada al ingreso a UCI en Atlanta, Estados Unidos a cerca de 15.000 personas¹³. Los pacientes con diabetes no conocida tuvieron mayor mortalidad en comparación con diabetes diagnosticada previamente (13,8% vs 11,4%; $p = 0,01$)¹³.

Asimismo, un estudio en Holanda Evaluó los resultados de hiperglucemia (mayor a 200 mg/dL) en pacientes con sepsis, incluyendo un total de 987 pacientes de una cohorte prospectiva de sujetos en UCI. Al comparar con el paciente con euglucemia (71-140 mg/dL), se documentó un mayor porcentaje para algunos desenlaces negativos en el grupo de hiperglucemia como mortalidad hospitalaria (37,7% vs 30,11%), mortalidad a 30 días (38,2% vs 24,3%), lesión renal aguda (13,1% vs 6,9%) e infarto agudo de miocardio (3,0% vs 0,4%)¹⁴.

Hipoglucemia en el paciente crítico que recibe terapia con insulina

La definición de hipoglucemia en UCI varía según los autores, pero se considera a los pacientes con niveles por debajo de 70 mg/dL¹⁵. Los síntomas asociados incluyen cefalea, astenia, alteración del estado de conciencia, diaforesis, convulsiones entre otros¹⁶. También, se puede realizar una clasificación por niveles: el nivel 1 corresponde a glucosa sanguínea ≥ 54 mg/dL y < 70 mg/dL; el nivel 2 cuando la glucemia es $<$ de 54 mg/dL; el nivel 3 cuando presenta síntomas neuro glucopénicos caracterizados por presencia de síntomas físicos o neurológicos, o la necesidad de asistencia por un tercero². En diabéticos tipo 1 la hipoglucemia también se ha asociado con angina, arritmias, muerte súbita y prolongación del intervalo QT¹⁷.

La incidencia de hipoglucemia en el paciente crítico varía entre los estudios, pero oscila entre el 1,0-8,9%^{13,18,19}. La importancia clínica de esta condición en el paciente crítico quedó evidenciada en el estudio de Krinsley *et al.* donde un solo episodio de hipoglucemia (menor a 40 mg/dL) se asoció a mayor mortalidad en comparación con pacientes sin dicho evento (55,9% vs 39,5%)²⁰. Es importante recalcar que los protocolos que usan metas de glucemia más estrictas se asocian a mayor riesgo de hipoglucemia, como en el estudio NICE SUGAR, donde los pacientes en el protocolo de control glucémico menor a 108 mg/dL tuvieron un 6,5% de hipoglucemia severa (menor a 40 mg/dL) en comparación con 0,5% en el grupo de metas menos estrictas (140-180 mg/dL).

Algunos factores se han asociado al desarrollo de hipoglucemia, incluyendo antecedente de hipoglucemia severa, desnutrición, edad avanzada, insuficiencia renal, hepática o cardíaca, neuropatía autonómica, sepsis y uso de medicamentos como los agonistas adrenérgicos y quinolonas⁵. Por el contrario, el uso metas de glucemia más altas, la titulación de insulina de escala móvil y una mayor frecuencia de revisión de glucosa en sangre son utilizados para reducir el riesgo de hipoglucemia en el paciente crítico y son características claves de los protocolos de infusión de insulina²¹.

Metas de control de glucemia recomendadas

Las metas óptimas de glucemia en el paciente de la UCI aún son discutidas, pero en general se dividen en las metas estrictas menores a 108 mg/dL, o metas más liberales superiores a dicho valor. Quizás algunos de los estudios de mayor relevancia en este aspecto en la literatura son los publicados por *Van den Berghe*. El primero de ellos corresponde a pacientes de una UCI quirúrgica, comparando metas estrictas entre 80-110 mg/dL de glucosa vs tratamiento convencional (valor tolerado hasta 215 mg/dL) encontrando reducción importante en el 43% en mortalidad, 34% de pacientes con disfunción multiorgánica, 40% de sepsis, 41% de lesión renal aguda y 50% de ventilación mecánica prolongada¹⁶. En contraste, otro estudio de este mismo autor en UCI médicas no demostró reducción en la mortalidad, aunque sí beneficios en cuanto al número de días en ventilación mecánica invasiva y la hospitalización total²². En su momento, las diferencias en los resultados de estos dos estudios estuvieron relacionadas a las condiciones basales de los pacientes, dado que en las UCI médicas los sujetos ya tenían disfunción multiorgánica, por lo cual no era posible mejorar la mortalidad con un control más estricto.

En el mismo sentido, el estudio SPRINT tuvo como objetivo buscar las diferencias en el riesgo de disfunción orgánica a través del SOFA²³. En los pacientes con metas estrictas se encontró una mayor proporción de puntaje de SOFA ≤ 5 a los 14 días (85% vs 75%) con resolución más rápida del daño orgánico pero sin diferencias en la duración de estancia en UCI. *Krinsley et al.* realizaron un estudio con cerca de 1600 sujetos de UCI médicas quirúrgicas comparando un protocolo con metas estrictas (menores de 140 mg/dL) con los resultados de la misma institución antes de la implementación de éste¹⁸. Se documentó una reducción de la mortalidad en un 29,3%, una reducción en la estancia en UCI del 10,8% y de lesión renal aguda del 75%¹⁸.

El estudio VISEP publicado por *Brunkhorst et al.* Evaluó pacientes del área de UCI con sepsis severa y choque séptico comparando metas estrictas entre 80-110 mg/dL vs 180-220 mg/dL. Este estudio fue interrumpido de forma prematura dado un riesgo muy elevado e inaceptable de hipoglucemia severa en el grupo de metas estrictas (17.0% vs. 4.1%, $p < 0.001$) aunque sin diferencias significativas en la mortalidad a 28 días²⁴. De igual forma, el estudio GLUCONTROL comparó dos esquemas de metas

de glucemia (80-110 mg/dL vs 140-180 mg/dL) que también fue interrumpido de forma prematura por incumplimiento de los protocolos al no alcanzar las metas de glucosa en cada uno de los grupos¹⁹. Además, se documentó una mayor incidencia de hipoglucemia (8,7% vs 2,7%) pero sin diferencias en mortalidad en UCI, mortalidad a 28 días o estancia en UCI. El estudio NICE-SUGAR, que contó con alrededor de 6100 pacientes, comparó un control intensivo (81 y 108 mg/dL) frente a metas de 140-180 mg/dL. El control intensivo fue asociado con un incremento en el riesgo de eventos adversos relacionados con la hipoglucemia severa, sin documentar diferencias en días de hospitalización, lesión renal aguda ni días de ventilación mecánica²⁵.

Soylemez et al. realizaron un metaanálisis publicado en el 2009 incluyendo 29 estudios aleatorizados, concluyendo que una terapia de metas estrictas de glucemia frente a una terapia convencional no disminuye la mortalidad pero si aumenta el riesgo de hipoglucemia severa²⁶. De manera similar, otro metaanálisis de 26 ensayos (incluyendo el NICE-SUGAR) encontró que no hubo diferencias en cuanto a la mortalidad al usar protocolos intensivos (RR 0,93, 95% IC: 0,83-1,04)²¹. Sin embargo, cuando se dividió por tipo de UCI, las de tipo quirúrgico si tenían un beneficio en mortalidad (RR 0,63, 95% IC: 0,44-0,91)²¹.

Un comportamiento diferente presentan los pacientes con cirugía de revascularización coronaria (CABG). En el estudio GLUCO-CABG que incluyó pacientes en UCI con y sin diabetes sometidos a CABG y con un objetivo de control intensivo de glucosa de 100-140 mg/dL frente un objetivo conservador de 141-180 mg/dL, no se presentaron diferencias significativas en los desenlaces primarios: bacteriemia, eventos cardiovasculares, infección del sitio quirúrgico, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal aguda mortalidad y neumonía. Se documentó además en el análisis por subgrupos los pacientes sin diabetes sometidos a CABG que presentaron glucemia de estrés pertenecientes al grupo de régimen intensivo presentaron un menor número de complicaciones perioperatorias (34 vs. 55%, $p = 0,008$)²⁷.

El conocimiento del control metabólico previo al ingreso es otro factor clave dentro del establecimiento de las metas de glucemia intrahospitalarias en el paciente con diabetes mellitus conocida. Este concepto permite modificar los rangos de metas tomando en cuenta que la mortalidad varía dependiendo del control metabólico previo con el

Mayo - agosto

objetivo de disminuir la variabilidad glucémica y el riesgo de hipoglucemia²⁸. Asimismo, el mal control metabólico de la enfermedad antes del ingreso se ha asociado a mortalidad^{28,29}. En aquellos pacientes con mal control metabólico cuya HbA_{1c} previa sea > de 7%, la meta ideal es entre 160 mg/dL y 220 mg/dl y los pacientes con una HbA_{1c} <7 % la meta ideal es de 140 – 200 mg/dL.³⁰

En pacientes con enfermedades terminales o comorbilidades severas, las metas de glucosa sanguínea pueden ser menos estrictas e incluso se aceptan valores de hasta 200 mg/dL, siendo necesaria la realización frecuente del monitoreo de glucosa sanguínea².

En el paciente con diagnóstico intrahospitalario de diabetes de novo se recomienda metas de glucemia sanguínea menores de 180 mg/dL³¹. Metas más estrictas con glucemia entre 110 – 140 mg/dL solo deben emplearse en pacientes seleccionados sin factores de riesgo para hipoglucemia o pacientes quirúrgicos sin antecedente de diabetes mellitus⁹.

Utilidad de protocolos de infusión de insulina en el paciente crítico

En pacientes críticos hospitalizados en la UCI se indica el inicio de terapia con insulina cuando la glucemia esté persistentemente elevada (\geq 180 mg/dL) con el fin de mantener en la mayoría de los pacientes glucemias meta entre 140 y 180 mg/dL^{2,5}. A pesar de que algunos estudios no muestran un beneficio adicional con el uso de protocolos de insulina, la mayor proporción de la evidencia demuestra que la infusión endovenosa (EV) de insulina en la UCI ha demostrado ser el método más efectivo para lograr las metas de glucemia^{4,32}. La hiperglucemia es una condición perjudicial para el paciente crítico susceptible de corrección, por esta razón y para garantizar el manejo intrahospitalario de alta calidad de la diabetes, la evidencia actual recomienda que se deben implementar protocolos validados para la administración EV de insulina⁴.

Dentro de las recomendaciones para el monitoreo de glucosa se debe tener en cuenta la precisión del dispositivo utilizado para medir glucosa y la existencia de variaciones entre la glucosa capilar, venosa y las realizadas en muestras de plasma. Este fenómeno se relaciona principalmente con anemia, concentraciones altas o bajas (extremas en ambos casos) de glucosa, hipoperfusión y policitemia. Por

ello, es importante correlacionar la glucosa sanguínea con el estado clínico del paciente y si es necesario realizar una prueba confirmatoria en el laboratorio clínico mediante una prueba de glucosa en plasma. Debido al costo, el monitoreo continuo de glucosa en nuestro medio presenta limitaciones para su uso^{2,5}.

El tipo de insulina recomendada actualmente es la regular (cristalina) debido a su vida media corta (30 a 60 minutos) y facilidad para ajustes rápidos en las dosis los cuales deben estar predefinidos de acuerdo a la condición clínica y al comportamiento de la glucemia. Éstos pueden ser llevados a cabo por el servicio de enfermería, con el fin de mantener la glucemia en rango el mayor tiempo posible y prevenir o tratar los episodios de hipoglucemia de manera oportuna^{2,5,33}.

Para el manejo de la hiperglucemia en pacientes críticos en la UCI se recomienda la administración de insulina mediante un Protocolo de Infusión EV de Insulina (PII) validado. El PII diseñado en el Hospital Yale New-Haven y publicado en el año 2004, logró demostrar su seguridad, debido a que las hipoglucemias (glucemia menor a 60 mg/dL) solo se evidenciaron en el 0,3 % de las muestras de glucosa y a que no se presentaron eventos adversos significativos³³. A pesar de que existe poca evidencia de comparación entre protocolos, el de Yale ha demostrado mejor rendimiento en cuanto a mayor éxito para lograr normoglucemia, menor tiempo de hipoglucemia y reducción de la variabilidad al comparar con otros esquemas³⁴. Se caracteriza por una guía práctica para su utilización y es susceptible para titulación por el servicio de enfermería, al contar con instrucciones detalladas que guían la dosificación de esta de forma dinámica.

Existen diversos protocolos de manejo de hiperglucemia en el paciente crítico¹⁵. Se prefieren aquellos que usan metas entre 140-180 mg/dL de control de glucemia, dado que los que proponen metas más estrictas se asocian a un aumento de riesgo de hipoglucemia, los estudios que avalan su uso tiene problemas de validez externa, hay mayor dificultad para lograr metas de normoglucemia en el paciente crítico y un aumento de recursos económicos³⁵.

Conclusiones

En pacientes manejados en UCI, con o sin diabetes, es importante el manejo de la hiperglucemia debido

a su asociación con resultados adversos, siendo la administración de insulina en infusión EV la forma preferida de manejo. Los cuidados brindados por el servicio de enfermería en la UCI son de vital importancia debido a que permiten además de administrar el manejo evaluar la respuesta de forma rápida y oportuna. La evidencia actual indica que la infusión se inicia en pacientes con hiperglucemia persistente y glucemias superiores a 180 mg/dL, siendo una meta de glucemia razonable y segura 140-180 mg/dL para la mayoría de pacientes.

Referencias bibliográficas

- Gunst J, De Bruyn A, Van den Berghe G. Glucose control in the ICU. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2019;32(2): 156–162.
- American Diabetes Association. Primary Care - Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2020;43(Suppl. 1):S1–212.
- Kumar S, Molitch ME. Use of Insulin in the Inpatient Setting: Need for Continued Use. *Curr Diab Rep*. 2019;19(9):64.
- Lansang MC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management: A practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med*. 2016;83 (5 Suppl. 1):S34–43.
- Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119–1131.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: An independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978–982.
- Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med*. 2009;4(9):E7–14.
- Figueroa CL, Suárez FC, Ochoa AF, Rengifo LJ, Isaza JR. Hemoglobina glicosilada y eventos cardiovasculares en pacientes diabéticos de un hospital universitario. *Acta Med Colomb*. 2018; 43(2): 74–80.
- Silva-Perez LJ, Benitez-Lopez MA, Varon J, Surani S. Management of critically ill patients with diabetes. *World J Diabetes*. 2017;8(3):89-96.
- Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3001–9.
- Krinsley JS. Association Between Hyperglycemia and Increased Hospital Mortality in a Heterogeneous Population of Critically Ill Patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78(12):1471–8.
- Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA, Zuckerman IH. Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3180–8.
- Carpenter DL, Gregg SR, Xu K, Buchman TG, Coopersmith CM. Prevalence and Impact of Unknown Diabetes in the ICU. *Crit Care Med*. 2015;43(12):e541–550.
- van Vught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PMC, Hoogendijk AJ, Scicluna BP, Ong DS, et al. Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients: Association With Outcome and Host Response. *Crit Care Med*. 2016;44(7):1338–1346.
- Krikorian A, Ismail-Beigi F, Moghissi ES. Comparisons of different insulin infusion protocols: a review of recent literature. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13(2):198–204.
- 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*. 2001;345(19):1359–1367.
- Gill G V, Woodward A, Casson IF, Weston PJ. Cardiac arrhythmia and nocturnal hypoglycaemia in type 1 diabetes—the “dead in bed” syndrome revisited. *Diabetologia*. 2009;52(1):42–5.
- Krinsley JS. Effect of an Intensive Glucose Management Protocol on the Mortality of Critically Ill Adult Patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):992–1000.
- Preiser J-C, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1738–1748.
- Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2262–7.
- Griesdale DEG, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180(8):821-7.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449–61.
- Chase JG, Pretty CG, Pfeifer L, Shaw GM, Preiser JC, Le Compte AJ, et al. Organ failure and tight glycemic control in the SPRINT study. *Crit Care*. 2010;14(4): R154.
- Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125–39.
- Finfer S, Bellomo R, Blair D, Su SYS, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–97.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-44.
- Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized controlled trial of intensive versus conservative glucose control in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: GLUCOCABG trial. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1665–72.
- Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med*. 2011;39(1):105–11.
- Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: An international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2): R37.
- Marik PE, Egi M. Treatment thresholds for hyperglycemia in critically ill patients with and without diabetes. *Intensive Care Med*. 2014; 40(7): 1049–51.
- Krinsley JS, Maurer P, Holewinski S, Hayes R, McComsey D, Umpierrez GE, et al. Glucose control, diabetes status, and mortality in critically ill patients: the continuum from intensive care unit admission to hospital discharge. *Mayo Clin Proc*. 2017;92(7):1019–29.
- De La Rosa GD, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, Gonzalez LG, Saldarriaga NE, et al. Strict glycemic control in patients hospitalized in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomized clinical trial. *Crit Care*. 2008;12(5): R120.
- Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a Safe and Effective Insulin Infusion Protocol in a Medical Intensive Care Unit. *Diabetes Care*. 2004;27(2):461–7.
- De Block CEM, Rogiers P, Jorens PG, Schepens T, Scuffi C, Van Gaal LF. A comparison of two insulin infusion protocols in the medical intensive care unit by continuous glucose monitoring. *Ann Intensive Care*. 2016;6(1):115.
- Finfer S, Bellomo R, Blair D, Su SYS, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–97.