

## **Manejo de la hiperglucemia en el paciente internado**

Coordinador: Félix Puchulu

Integrantes:

Mercedes Traversa (Diabetología Htal. de Clínicas): Introducción al tema.

Lina Capurro (Endocrinología Htal. Italiano): Hallazgo de hiperglucemia en el paciente que se interna.

Cristina Faingold (Endocrinología Htal. César Mildstein): Hiperglucemia en pacientes cardiológicos.

Carlos González Infantino (Nutrición Htal de Clínicas): Manejo de la hiperglucemia en paciente con alimentación por vías de excepción.

Pedro Lobo (Nutrición Htal. Austral): Unidad de cuidados intensivos.

Federico Reissig (Medicina Interna Htal. de Clínicas): Manejo del perioperatorio del paciente que se interna. Unidad de cuidados intensivos.

### **- Introducción**

Es muy frecuente la presencia de individuos con diabetes mellitus (DM) en la internación, el ingreso hospitalario puede estar relacionado con una complicación de la diabetes, o más comúnmente con otra patología que se presenta en un individuo portador de este padecimiento.

La prevalencia de pacientes adultos con DM hospitalizados no está claramente definida, se estima entre el 12.4 y el 25 %, y el riesgo aumenta con la edad, la duración de la enfermedad y la presencia de complicaciones. La prevalencia de hiperglucemia en pacientes hospitalizados es difícil de establecer, ya que cuando un paciente se interna existe un subregistro de esta entidad, y el diagnóstico puede estar subestimado hasta en un 40 %. Si bien se ha reportado como la cuarta comorbilidad más común en informes de alta, el 36 % de los pacientes que presentaron hiperglucemia durante la internación no la reportan cuando son externados.

La importancia de reconocer la enfermedad es que su manejo adecuado puede influir en la evolución favorable de la patología que determinó la internación, ya que la hiperglucemia puede dificultar la resolución de un proceso infeccioso, precipitar complicaciones cardiovasculares como infarto agudo de miocardio (IAM), trombosis, accidentes cerebro vasculares (ACV), dificultar la cicatrización adecuada, etc..

### **- Actitud frente a la hiperglucemia en la internación**

La hiperglucemia es un hallazgo frecuente en la internación y puede ocurrir en pacientes:

- Con historia conocida de DM
- Con DM no diagnosticada previamente, o
- En el marco de la internación y revertir luego del alta.

El conocimiento actual evidencia que el control glucémico inadecuado asociado a un estado de relativo déficit de insulina, debe ser considerado un factor de riesgo

independiente para la injuria, la evolución y el pronóstico de los pacientes hospitalizados.

En los últimos años múltiples estudios intervencionistas sugieren que el control de la glucemia, tanto en diabetes tipo 1 (DM 1) como en diabetes tipo 2 (DM 2), reduce la morbimortalidad de enfermos con sepsis, accidente cerebrovascular (ACV), infarto agudo de miocardio (IAM) y cirugías, internados en unidades de cuidados intensivos (UCI) clínicas o quirúrgicas, así como en áreas no críticas.

## **Hallazgo de hiperglucemia**

Ante el hallazgo de hiperglucemia en un paciente que se interna y que no se conoce como diabético, será importante intentar definir si el paciente presenta hiperglucemia de estrés o si se trata de un paciente con diabetes no conocida.

La presencia previa de síntomas cardinales de diabetes puede ser de gran utilidad, pero la ausencia de los mismos no descarta la presencia de enfermedad.

Se ha propuesto solicitar durante la internación la determinación de hemoglobina glicosilada A1c (HbA1c), con el objetivo de identificar a aquellos pacientes que presentaban previamente diabetes, asumiendo que la HbA1c refleja el grado de control metabólico de los últimos 2-3 meses, período en el cual en la mayoría de los casos, los enfermos no presentaban la patología determinante de la hospitalización.

La HbA1c  $\geq 6\%$  en el contexto de una glucemia plasmática  $\geq 126$  mg/dl al ingreso mostró 100 % de especificidad y 75 % de sensibilidad en pacientes sin diabetes conocida.

Deben considerarse aquellas situaciones asociadas que pueden alterar a interpretación de la HbA1c como las anemias por hemólisis o ferropenia, las transfusiones, embarazo, uremia, etc., circunstancias en las que se perderá la utilidad diagnóstica de la misma.

La presencia de hiperglucemia se ha asociado con evolución desfavorable, determinando mayor tiempo de internación, discapacidad crónica, infartos de mayor tamaño, evolución tórpida de la enfermedad, mayores gastos para el sistema de salud, en comparación con pacientes con patologías semejantes, pero con glucemias inferiores.

## **Objetivos de control glucémico**

*Los objetivos generales del tratamiento del paciente con hiperglucemia en la internación son:*

- Lograr que la morbimortalidad no sea mayor que el paciente sin hiperglucemia
- Prevenir las complicaciones agudas de la DM, los disturbios electrolíticos y el incremento del catabolismo Evitar la hipoglucemia

Aunque aún no se han definido claramente los puntos de corte óptimos de la glucemia para las distintas patologías clínicas y quirúrgicas que motivan la internación, se han propuesto ***objetivos generales para el control glucémico del paciente internado.***

Los objetivos del control glucémico propuestos fueron determinados para pacientes internados en áreas críticas y no críticas:

La American Diabetes Association (ADA) en 2009 sugiere:

- Pacientes en áreas no críticas  
Glucemia preprandial < 140 mg/dl  
  
Glucemia al azar <180 mg/dl
- Pacientes en áreas críticas  
Glucemias entre 140 y 180 mg/dl

## **Tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en la internación**

Múltiples factores afectan las estrategias terapéuticas en el paciente hospitalizado

- La insulinoresistencia y la capacidad secretora de la insulina están modificadas por la gravedad de la enfermedad de base y los medicamentos que el paciente recibe, particularmente glucocorticoides.
- La dieta hospitalaria es impredecible y los estudios que frecuentemente obligan a interrumpir la alimentación que el enfermo recibe, suelen complicar el control de la glucemia.
- El antecedente previo de DM 1 o DM 2 y su tratamiento y control habitual

### **Agentes orales (AO)**

Aunque la insulinoterapia es de elección en la internación, y no contamos con evidencias del rol de los AO en enfermos hospitalizados con DM, en pacientes seleccionados, particularmente los que no se encuentran comprometidos, con antecedente de buen control metabólico previo, se alimentan normalmente y el motivo de internación no lo contraindica, es razonable continuar con el tratamiento oral.

#### ***Metformina***

La mayor limitación para su uso son sus numerosas contraindicaciones, muchas de las cuales ocurren en el hospital y se relacionan con la acidosis láctica.

Los factores que predisponen a esta grave complicación en la internación son la insuficiencia renal, la insuficiencia cardíaca, la hipoperfusión, la edad avanzada, la enfermedad pulmonar crónica y la utilización de material de contraste para estudios por imágenes.

Por estas razones la utilización de esta droga debe ser reevaluada, y hasta la fecha pareciera prudente evitarla en la mayoría de los pacientes internados

### ***Sulfonilureas y meglitinidas***

Por su farmacocinética las sulfonilureas no permiten una adaptación rápida de la dosis, frecuentemente necesaria en estos pacientes.

Con relación a las meglitinidas (repaglinida y neteglinida), no hay experiencia clínica suficiente para su utilización sistemática en el hospital

El riesgo de hipoglucemia, en pacientes que habitualmente se alimentan en forma irregular en el marco de la internación, es una contraindicación relativa para la indicación de secretagogos para la mayoría de los enfermos.

### ***Tiazolidinodionas***

Las tiazolidinodionas incrementan el volumen intravascular por lo cual deberán ser interrumpidas en quienes presenten patología que predisponga a la insuficiencia cardiaca congestiva (ICC), en presencia de insuficiencia hepática o de cambios hemodinámicos.

### **Incretinas (Agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de la DPP-4)**

No se cuenta con estudios acerca de su utilización dentro de la internación, si bien no hay contraindicaciones para su uso, el planteo debería ser si existe dentro del contexto de la internación indicación para utilizarlas. Probablemente la situación que se pueda presentar se relacionará a su suspensión en un paciente que se interna, por lo que se considerará acorde al contexto clínico de la internación.

## **Insulinoterapia**

Entre los tratamientos propuestos para el manejo metabólico intrahospitalario la insulinoterapia es de elección, no sólo por su efecto hipoglucemiante y antiinflamatorio, sino además por su acción sobre la función endotelial, sobre el metabolismo cardíaco, neuronal y renal.

Si estos beneficios son el resultado del efecto directo de la acción farmacológica de la insulina, o representan un efecto indirecto por el mejor control glucémico, es difícil de determinar, sin embargo se debe destacar que el control metabólico agresivo mediante la insulinoterapia mejora el pronóstico general de estos pacientes.

### **Propiedades terapéuticas de la insulina *per se***

- **Acción vasodilatadora ↑ ON**
- **Acción antiinflamatoria ↓ PCR, FNT- $\alpha$ , radicales libres**
- **Acción protectora sobre isquemia en cerebro, riñón y pulmón**
- **Inhibición de la lipólisis ↓ Ácidos grasos libres**

**Mejora la función endotelial y el perfil fibrinolítico**

**ON: óxido nítrico, PCR: proteína C reactiva, FNT- $\alpha$ : factor de necrosis tumoral alfa**

Son muchas las evidencias que respaldan la indicación de insulina para el tratamiento del paciente internado y especialmente en aquellos en áreas críticas.

Los requerimientos habituales de insulina son:

- **Basales:** dosis de insulinas intermedias o análogos de acción lenta necesaria para evitar la gluconeogénesis y la cetosis, y
- **Nutricionales o prandiales:** suplementos con insulinas o análogos de acción rápida necesarios para compensar la excursión glucémica que producirán los alimentos.
- **Correcciones:** son los requerimientos que pueden estar determinando los escapes secundarios a la patología aguda que determinó la internación.

Se han utilizado distintos esquemas de insulino terapia considerando las circunstancias clínicas de cada individuo en particular y el área de internación

Clement S y col. han propuesto distintos esquemas de insulino terapia en **áreas no críticas** considerando al paciente que se alimenta por vía oral y a aquellos que no comen (alimentación enteral o parenteral, transición entre no ingesta y comienzo de la alimentación oral, anorexia, náuseas, prequirúrgico)

#### ***Paciente que come***

- |  |
|--|
| Requerimiento diario total 0.6 U//k/día. <ul style="list-style-type: none"><li>– Insulina basal (SC)<ul style="list-style-type: none"><li>NPH 2 – 3 veces al día</li><li>Insulina de acción prolongada matinal o antes de dormir.</li></ul></li><li>– Insulina prandial (SC)<ul style="list-style-type: none"><li>Regular o análogos de acción rápida.</li></ul></li></ul> |
|--|

Cuando la nutrición no es oral, los requerimientos de insulina serán basales y nutricionales, con el objetivo de administrar la dosis de insulina necesaria para cubrir la infusión de dextrosa, la nutrición parenteral o la enteral.

#### ***Paciente que no come***

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>– Insulina SC</li><li>– Infusión continua EV de insulina</li></ul> |
|--|

La infusión endovenosa continua de insulina para mantener la glucemia en niveles 140 - 180 mg/dl ha demostrado reducir la morbimortalidad de *enfermos críticos* en UCI quirúrgicas y clínicas

#### ***Paciente crítico internado en UCI clínica o quirúrgica***

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"><li>– Infusión continua EV de insulina</li></ul> |
|--|

La **insulinoterapia por vía SC** puede ser indicada al paciente hospitalizado para alcanzar el control glucémico adecuado.

*Se debe considerar que:*

- El tratamiento basado en correcciones escalonadas (sliding scale) según el monitoreo glucémico con insulinas rápidas o análogos rápidos como monoterapia, sin utilizar insulinas basales, no es efectivo en la internación
- Los tratamientos que combinan insulina basal intermedia o de acción prolongada con insulinas de acción rápida administradas antes de las comidas logran curvas glucémicas más fisiológicas.
- En pacientes cuya alimentación es irregular se debe ser cuidadoso con la dosis de insulina prandial.
- DM tipo 2 en obesos o medicados con corticoesteroides, o que recibían dosis altas de insulina, requerirán dosis mayores para su corrección.
- La sensibilidad a la insulina varía rápidamente a medida que el paciente mejora.
- El ajuste de la dosis de insulina prandial se basará en los valores de glucemia posprandial.
- Si el paciente recibía insulina previamente, y se alimenta regularmente, conviene continuar con el régimen que tenía antes de su hospitalización, siempre que el control glucémico fuera aceptable al momento del ingreso
- Si el enfermo no come es recomendable administrar insulina basal y agregar insulinas de acción rápida cada 4 - 6 horas, según monitoreo glucémico

La **infusión continua EV de insulina regular** es el esquema de insulinoterapia de elección para muchos pacientes críticos con hiperglucemia.

Clement y col. han sugerido esta modalidad terapéutica para distintas situaciones clínicas, basados en el nivel de evidencia (Tabla 1 )

**Tabla 1** -. Indicaciones de infusión de insulina EV en adultos hiperglucémicos con o sin DM. *Clement S.et al.: Diabetes Care 2004: 27; 553-79.*

**Nivel de evidencia A**

- Cetoacidosis
- Estado hiperglucémico hiperosmolar
- Ventilación mecánica
- IAM
- Shock cardiogénico.

**Nivel de evidencia B**

- Posoperatorio de cirugía cardíaca.

**Nivel de evidencia C**

- Perioperatorio
- Determinación de la dosis adecuada para iniciar o reiniciar esquema de insulino terapia SC.

**Nivel de evidencia E**

- Trasplante.
- ACV.
- Hiperglucemia exacerbada por altas dosis de glucocorticoides
- Pacientes con DM1 que no comen

*Para la administración de insulina regular mediante infusión continua EV se aconseja:*

- Guiarse por protocolos y algoritmos estandarizados, siendo preferibles los que utilizan escalas dinámicas
- Determinación horaria de la glucemia para evitar episodios de hipoglucemia
- No realizar controles posprandiales precoces (1 a 2 h), para no administrar insulina en exceso, ya que su punto de corte ideal no ha sido definido claramente en enfermos críticos y los horarios de comida son habitualmente impredecibles
- Suspender el goteo de insulina a las 2-3 horas posteriores de la aplicación de la primera dosis de insulina NPH o análogos de acción prolongada.

Se han propuesto distintos algoritmos para la infusión EV continua de insulina,

que consideran para su implementación las glucemias actuales, las previas, las modificaciones de la glucosa plasmática y la tasa de infusión de insulina.

### ***Protocolos de infusión endovenosa de insulina***

Son múltiples los esquemas propuestos para la infusión EV de insulina, la mayoría se realizaron basados en objetivos glucémicos más ajustados que los actuales, y todavía muchos no se han adecuado a los objetivos de glucemias entre 140 y 180 mg/dl, como es la recomendación actual para pacientes internados en áreas críticas. La unidad de cuidados intensivos es el lugar donde debe realizarse este tipo de tratamiento, por contar con vigilancia intensiva de estos pacientes, y así poder realizar los ajustes en un tratamiento que se caracteriza por ser dinámico.

En su mayoría son eficaces si se adecuan a las posibilidades de implementación que se tenga en el lugar de trabajo.

### **Protocolo de infusión EV de insulina para pacientes críticos internados en Unidad de Cuidados Intensivos**

**Objetivo general:** glucemia 140-180 mg/dl.

#### *1. Preparación standard*

Insulina o análogos de acción rápida: 100 UI en 100 ml de solución 0.9% NaCl  
Infusión por vía EV

*La infusión EV se debe iniciar cuando no se alcance el objetivo glucémico; y se discontinuará cuando el paciente se alimente y reciba la primera dosis de su esquema de insulina basal y bolos en forma subcutánea.*

#### *2. Bolo inicial y tasa de infusión de insulina*

Dividir la glucemia inicial por 100 lo que sugiere el bolo inicial y la tasa de infusión inicial.

Ej.: Glucemia inicial 400 mg/dl;  $400 \div 100 = 4$ .

Bolo inicial: 4 UI

Tasa de Infusión: 4 UI/hora = 4 ml/h de la preparación descripta.

#### *3. Fluidos endovenosos:*

La mayoría de los pacientes requerirá 5 - 10g glucosa/hora de dextrosa 5% o dextrosa 5% en solución fisiológica a 100 – 200 ml/h para aportar 150 gr de Glucosa, o aportes nutricionales (nutrición enteral o parenteral).

#### *4. Ajuste de la infusión*

**Tabla 2-** Algoritmo de ajuste de la infusión en tratamiento EV con insulina\*  
(Modificado de Watts)

<b>Algoritmo 1</b>		<b>Algoritmo 2</b>		<b>Algoritmo 3</b>		<b>Algoritmo 4</b>	
Glucemia	U/h	Glucemia	U/h	Glucemia	U/h	Glucemia	U/h
< 110	Suspender	< 110	Suspender	< 110	Suspender	< 110	Suspender
110–119	0.5	110–119	1	110–119	2	110–119	3
120-149	1	120-149	1.5	120-149	3	120-149	5



150-179	1.5	150-179	2	150-179	4	150-179	7
180-209	2	180-209	3	180-209	5	180-209	9
210-239	2	210-239	4	210-239	6	210-239	12
240-269	3	240-269	5	240-269	8	240-269	16
270-299	3	270-299	6	270-299	10	270-299	20
300-329	4	300-329	7	300-329	12	300-329	24
330-359	4	330-359	8	330-359	14	330-359	28
> 360	6	> 360	12	> 360	16	> 360	32

**Algoritmo 1:** comienzo para la mayoría de los pacientes.

**Algoritmo 2:** para pacientes no controlados con el algoritmo 1, o para pacientes que serán sometidos a cirugía de by-pass coronario, trasplante de órgano o de islotes pancreáticos, en tratamiento con glucocorticoides a altas dosis o aquellos que previamente requerían mas de 80 UI de insulina para su tratamiento.

**Algoritmo 3:** para pacientes no controlados con el algoritmo 2. No se debe comenzar este protocolo sin la autorización de especialistas en diabetes.

**Algoritmo 4:** para pacientes no controlados con el algoritmo 3. No se debe comenzar este protocolo sin la autorización de especialistas en diabetes.

#### 5. Cambio de un algoritmo a otro

*Aumento del nivel de la infusión:* se define que un algoritmo falló si las glucemias no se encuentran dentro del objetivo buscado o si la glucemia no se modificó al menos 60 mg/dl dentro de la hora de realizado el ajuste.

*Descenso de nivel de infusión:* cuando la glucemia es < 110 mg/dl

#### 6. Monitoreo glucémico

- Glucemia capilar una vez por hora si la glucemia venosa es < 500 mg/dl hasta alcanzar el objetivo, luego se puede espaciar a cada dos horas, y si se mantiene estable se puede realizar cada 4 hs.
- Una vez por hora si el paciente se encuentra crítico, aún si las glucemias se mantienen estables.
- En pacientes hipotensos el monitoreo capilar puede ser inapropiado y se debiera realizar muestra venosa.
- Frente a las siguientes situaciones se debe considerar la reinstauración del monitoreo horario hasta que la glucemia se estabilice (2-3 glucemias consecutivas dentro del rango):
  - a). Cualquier cambio en la tasa de infusión de insulina.
  - b). Cambios significativos en la condición clínica.
  - c). Inicio o finalización de tratamientos con corticoides o con inotrópicos

d). Inicio o finalización de la diálisis.

e). Inicio, finalización o modificación del soporte nutricional (enteral o parenteral).

#### 7. Tratamiento de la hipoglucemia (glucemia <60 mg/dL)

- Discontinuar la infusión de insulina y
- Administrar glucosado hipertónico (dextrosa 50%) endovenoso
  - ~ Glucemia plasmática 40–60 mg/dl: 12.5 g (1/2 amp)
  - ~ Glucemia plasmática <40 mg/dl 25 g (1 amp)
- Rechequear la glucemia plasmática cada 15–30 minutos y repetir la infusión de dextrosa 50% EV si se mantiene baja.
- Reinstaurar el goteo de insulina con la glucemia es > 80 mg/dl en dos oportunidades. Se reinicia con un algoritmo inferior al que debió suspenderse.

#### 8. Notificar al médico:

- Cuando los pacientes no responden al algoritmo 1 o 2.
- Cuando no se resuelve una hipoglucemia luego de administrar dextrosa 50% y se suspendió el goteo.

#### 9. Transición de la insulina EV a SC.

- Para discontinuar la infusión EV esperar 2 h desde que se aplicó la primera dosis de insulina basal.
  - Si se utiliza el régimen NPH/Regular, sobreponer 1 h con el régimen EV luego de la primera aplicación de insulina regular SC

Con el esquema de análogos el goteo puede ser discontinuado a los 15 minutos de la administración del análogo de acción rápida por vía SC.

- Calcular la dosis total diaria (DTD) de la infusión continua. Normalmente se indicará una dosis inferior a la DTD, considerando que el paciente está mejorando su situación clínica, lo que determinará una disminución de los requerimientos de insulina.

Se puede considerar el 80% de la DTD, la que se distribuirá:

. 50% como aporte basal de insulina (NPH o análogos de acción prolongada).

. 50% restante antes de las comidas principales, ajustándolo acorde a la cantidad de hidratos de carbono que recibirá el paciente. Se utiliza insulina regular o análogos de acción rápida

*\* Este protocolo ha sido diseñado para pacientes adultos, con enfermedades críticas como sepsis, cirugía, altas dosis de corticoides, en asistencia respiratoria mecánica,*

*nutrición parenteral total, etc. No se propone este esquema para cetoacidosis y cuadro hiperosmolar no cetósico.*

### **Paciente con hiperglucemia en área no crítica (sala general)**

En esta situación se pueden presentar diferentes posibilidades:

- Paciente derivado de la unidad de cuidados intensivos
- Paciente sin diagnóstico previo de diabetes
- Paciente con diabetes conocida
  - o En tratamiento con agentes orales
  - o Insulinotratado

### ***Cálculo de la Dosis Total Diaria (DTD)***

En los pacientes que vienen derivados de la unidad de cuidados intensivos o aquellos insulinotratados, se considerará la dosis de insulina con la que venían tratados para poder indicarla dividida en prandial y basal, realizando además los controles glucémicos para realizar las correcciones que se requieran. En el caso que el paciente deba guardar ayuno, se considerará únicamente el 50% de la DTD debido a que no debe administrar la insulina prandial.

En el caso de pacientes que no se encontraban en tratamiento con insulina, o no se sabían diabéticos, se puede estimar una DTD de 0,3-0,6 unidades/kg de peso corporal, estimación que dependerá de las características individuales de cada paciente (fenotipo, control glucémico previo, insulinorresistencia, etc.)

<b>Estimación de la DTD para pacientes sin tratamiento previo con insulina</b>	
<i>Estimación DTD</i>	<i>Características de los pacientes</i>
0,3 unidades/kg de peso corporal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Bajo peso</li><li>• Edad avanzada</li><li>• Hemodiálisis/Insuficiencia Renal</li><li>DM 1</li></ul>
0,4 unidades/kg de peso corporal	Peso normal
0,5 unidades/kg de peso corporal	Sobrepeso
≥ 0,6 unidades/kg de peso corporal	<ul style="list-style-type: none"><li>• Obesidad</li><li>• Resistencia a la insulina</li><li>• Uso de glucocorticoides</li></ul>

En aquellos individuos en los que se trataban su DM2 con solo con dieta o asociada a insulinosensibilizadores, cuyas glucemias son < 150 mg/dl, se puede considerar no administrar insulina basal, y comenzar su tratamiento con controles y correcciones, para luego definir la necesidad de instaurar esquema con insulina basal.

Si la glucemia al ingreso está entre 150-200 mg/dl calcular una DTD de 0,3 U/kg/día, y si es > 200 mg/dl, con 0,4 U/kg/día.

### **Cálculo de la dosis de corrección**

Es frecuente que se utilicen dosis de corrección fijas para los diferentes pacientes, y que no se consideren la sensibilidad o resistencia a la insulina de cada uno de ellos.

La forma adecuada de definir la glucemia que se corrige con una unidad de insulina es la de utilizar el factor denominador por el que dividirá a la DTD. Habitualmente se considera ese factor denominador un valor que oscila entre 1500 y 1800 acorde a la sospecha de insulinosensibilidad del individuo.

Ejemplo: DTD 50 U

$1800 / 50 = 36$ , por lo que considerará que una unidad de insulina puede descender 36 mg/dl de glucemia.

La dosis de corrección debe sumarse a la cantidad de insulina programada para la ingesta que recibirá el paciente (prandial). El valor de glucemia sobre el que se corregirá al paciente es individual, pero habitualmente se deben corregir los valores de glucemia que superen los 120 – 150 mg/dl.

Ej: Glucemia 188 mg/dl (2U) con ingesta de 45 gr de H. de C. (3U) = 5U.

*En la actualidad, la insulino terapia ha mostrado ser el tratamiento de elección para pacientes internados en áreas críticas y no críticas, para su implementación se sugieren algunas consideraciones generales:*

- Los requerimientos de insulina previos a la internación
- El índice de masa corporal (IMC), ya que pacientes con IMC elevado (mayor grado de insulinoresistencia) requerirán mayor dosis de insulina que aquellos con IMC menor, para la corrección de un mismo nivel de HG
- El momento de la corrección, asumiendo el requerimiento de insulina será diferente si la punción digital se realiza antes del desayuno (comida liviana), antes del almuerzo (comida más importante) o antes de dormir.
- El esquema de correcciones, individual para cada paciente, para determinar el requerimiento de insulina regular o análogos rápidos que permita ajustar la dosis de insulina basal.

## **Implementación del monitoreo glucémico para el paciente internado**

Aunque no se ha determinado un algoritmo único e ideal para la infusión EV continua de insulina, para su implementación se deberían considerar tanto las glucemias actuales como las previas, las modificaciones de la glucosa plasmática y la tasa de infusión de insulina. Por este motivo el *monitoreo glucémico* es necesario, aunque aún no se definido su frecuencia ideal.

El método de medición más exacto es por análisis enzimático de la sangre venosa en laboratorio central. La medición por tiras reactivas tiene una variabilidad del 10% pero dada su practicidad también puede ser utilizada. Se recomienda diariamente comparar los valores obtenidos con las tiras reactivas con una medición realizada por método enzimático para asegurar que el dispositivo funcione correctamente. Debe tenerse en cuenta que el aparato para medir por medio de tiras reactivas debe ser cambiado cada 4000 determinaciones

El monitoreo glucémico capilar tiene la ventaja sobre la determinación de glucosa venosa en el laboratorio, de brindar información inmediata que permite tomar decisiones terapéuticas dinámicas.

Para su implementación se debe considerar que cada paciente debe recibir un manejo individualizado, basado en su plan nutricional y en la modalidad de insulino terapia así como las variables que se susciten durante la internación (estudios complementarios y procedimientos invasivos: horario y preparación, fármacos asociados, intervenciones quirúrgicas, traslados para estudios y tratamientos)

Con relación al monitoreo continuo de glucosa, son necesarias más evidencias que fundamenten su empleo en la internación.

El monitoreo en el paciente crítico debe ser frecuente, por lo cual es necesario que las unidades de cuidados críticos cuenten con pautas claras de manejo, personal idóneo y comprometido con los objetivos de buen control, y los recursos adecuados (equipos de medición y tiras reactivas)

La frecuencia del automonitoreo dependerá de cada situación clínica y de la estabilidad metabólica (tabla 3).

Tabla 3- Frecuencia del monitoreo glucémico en el paciente hospitalizado

<b>Pacientes</b>	<b>Monitoreo glucémico</b>
Con alimentación oral	Pre - comidas Antes de dormir
Con hidratación parenteral continua	Cada 4 – 6 h
Con infusión de insulina	Cada hora hasta alcanzar glucemias estables Luego cada 2 horas

En *áreas no críticas*, se aconsejan en general cuatro controles diarios, previos al desayuno, al almuerzo, a la cena y antes de dormir; los pacientes diabéticos entrenados en esta práctica y metabólicamente estables, podrán realizar automonitoreo.

Las condiciones que pueden generar errores en los resultados e interpretación del monitoreo glucémico deben ser siempre consideradas y se resumen en la tabla 4.

**Tabla 4-** Condiciones que pueden generar errores en los resultados del monitoreo glucémico. *Saudek C et al. JAMA, 2006. (295) 1688 – 1697*

Errores asociados a la técnica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mala calibración de los medidores</li> <li>• Cantidad de sangre inadecuada</li> <li>• Descuido de los suplementos necesario para su uso</li> <li>• Expiración de tiras reactivas</li> </ul>
Errores asociados al personal de cuidado del paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Entrenamiento insuficiente</li> <li>• Toma de la muestra de sangre capilar en forma homolateral a una infusión con dextrosa</li> <li>• Incumplimiento de los horarios establecidos para realizar el estudio</li> <li>• Falta de documentación de los resultados</li> <li>• Interpretación de los resultados e implementación de conductas terapéuticas inadecuadas</li> </ul>
Errores asociados a la situación clínica del paciente	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hipoxia</li> <li>• Anemia, policitemia</li> <li>• Leucocitosis</li> <li>• Deshidratación y shock</li> <li>• Estado hiperosmolar</li> <li>• Hipotensión</li> <li>• Hiperbilirrubinemia</li> <li>• Hiperlipemia severa</li> </ul>
Otros	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fármacos Ácido ascórbico, acetaminofeno, dopamina, manitol, fluoresceína, salicilatos</li> </ul>

**Tratamiento farmacológico de la hiperglucemia en el paciente con aporte nutricional (AN) por vías de excepción: Alimentación Enteral (AE) y Alimentación Parenteral (AP)**

Así como las personas sin diabetes pueden presentar una patología que determine la necesidad de AN, las personas con diabetes que pasen por esta situación, tendrán necesidad de una vigilancia más cercana, puesto que su organismo es incapaz de mantener un adecuado equilibrio en el metabolismo de los hidratos de carbono.

Los pacientes hiperglucémicos con AN sean diabéticos previamente o no, deben recibir tratamiento con insulina para descender los valores de glucemia.

Cuando se realizan controles glucémicos en el paciente con AN continuo, se deben corregir los valores superiores a 150 mg/dl considerando que al realizar la punción digital el paciente no se encuentra en ayunas, sino que está recibiendo alimentación en el momento del control.

### **Cálculo de las necesidades de insulina en enfermedad moderada o grave**

- Pacientes diabéticos que recibían insulina, con injuria moderada.

Mantener una insulina basal, y correcciones cada 4 o 6 h. con insulina corriente o análogos de acción rápida.

- Se deben cubrir los requerimientos basales y nutricionales: Insulina NPH (en dos o tres dosis), Detemir (en dos dosis) o Glargina (una dosis). Se comienza con un tercio de la dosis habitual y se realizan correcciones por encima de 150 mg /dl cada 4 a 6 horas.

- Pacientes diabéticos que recibían insulina y cursan una enfermedad grave.

Si el paciente se encuentra en área crítica, comenzar con el 50 al 70% de la dosis habitual dividida 24 (por las 24 horas) en infusión continua y correcciones cada 4 hs a 6 hs con insulina corriente o análogos de acción rápida, dependiendo de la estabilidad glucémica, corrigiendo valores por encima de 150 mg/dl.

La proporción de infusión EV continua, debe modificarse acorde a los requerimientos de insulina para las correcciones durante las 24 hs. Variará la infusión de insulina con la evolución de la enfermedad, por lo que interpreta que la infusión no es fija y que requiere dinamismo en la toma de decisiones.

Si el paciente se encuentra en sala general puede utilizarse para cubrir los requerimientos basales y nutricionales insulina NPH o análogos de acción prolongada agregándole las insulinas o análogos rápidos para cubrir los escapes glucémicos.

- Aquellos pacientes graves con hiperglucemia

Nutrición enteral: Adecuar la composición de la alimentación al estado funcional del aparato digestivo y si es posible brindar una mezcla apropiada para diabéticos.

Insulina basal Glargina (1 dosis) o Detemir (2 dosis) 0,2 a 0,3 UI / K / día. Con el agregado de Insulina Corriente o análogos rápidos cada 4 a 6 hs a partir de 150 mg/dl con una escala de correcciones.

En un paciente sin diagnóstico previo de diabetes, se puede durante las primeras 24 horas corregir cada 4 a 6 horas y al día siguiente administrar como insulina basal el 70% del total de la insulina utilizada el día previo, continuando con las correcciones.

Nutrición Parenteral: Insulina corriente EV en infusión en la misma bolsa de NP o en infusión continua, en una vía para tal fin por separado.

Lo más utilizado es la infusión es de 0,1 UI de insulina corriente por cada gramo de glucosa que se aporta. Manteniendo controles y correcciones cada 4 hs con insulinas o

análogos de acción rápida, corrigiendo siempre los valores superiores a 150 mg/dl .

En el paciente inestable es conveniente infundir la insulina de acción rápida, en frasco separado de la NP

No conociendo dosis previa de insulina, comenzar con 0,2 UI/kilo de peso.

La infusión EV continua debe modificarse de acuerdo a la suma de las unidades de las correcciones durante las 24 hs. Variando también con la evolución de la enfermedad.

### **La transición de la vía EV continua a la inyección subcutánea**

*Esperar 2 horas para suspender la infusión continua de insulina desde que se aplica la dosis de insulina de acción rápida subcutánea*

La transición debe realizarse:

- Cuando el paciente se estabiliza tanto en sus glucemias como en los necesidad de aportes energéticos y proteicos
- Cuando pasa de NP a NE y es capaz de recibir más de 1000 calorías por vía enteral.

Debe considerarse en aquellos pacientes que pasan de alimentación parenteral a la enteral, que los requerimientos de insulina pueden modificarse entre otros factores por la recuperación del efecto incretina por el estímulo de los alimentos en el tracto intestinal estimulando la secreción de GLP-1 y GIP:

Para la transición a la vía subcutánea, se cubre un 50% del requerimiento de las 24 h. previas con insulina NPH o Detemir (en 2 dosis) o con una sola inyección diaria con insulina Glargina y comenzar desde el inicio con insulinas de acción rápida.

Otra forma de estimar la dosis de insulina a aplicar es considerar los requerimientos de las últimas 6 horas del goteo endovenoso ( si el paciente se encuentra estable) y se multiplica esa cifra por 4 para hacer la estimación para 24 h.. Esto constituye la cantidad basal con la que comenzará el paciente: 50% como Glargina, NPH o Detemir y el otro 50% repartido cada 6hs como insulina corriente. Sumando o incluso disminuyendo unidades de acuerdo a los controles.

### **Hiperglucemia en pacientes cardiológicos**

En los últimos años, numerosos estudios han centrado su atención en el valor pronóstico de la HG en el síndrome coronario agudo (SCA) independientemente si los pacientes fueran o no diabéticos.

El metaanálisis de 15 estudios (1966-1998) de Capes y col demostró en pacientes no diabéticos con IAM, (glucemia de ingreso  $\geq 110$  mg/dl) un riesgo relativo de mortalidad hospitalaria 3.9 veces mayor cuando fue comparada con pacientes no diabéticos que ingresaron con glucemias menores de 110 mg/dl.



Por otro lado, en pacientes diabéticos, con glucemia de ingreso  $\geq 180$  mg/dl (10.0 mmol/L) el riesgo de muerte está moderadamente aumentado (RR 1.7 IC 95% 1.2, 2.4) comparado con pacientes diabéticos con glucemia normal al ingreso.

La HG de ingreso representa una sola medición en el tiempo, y por lo tanto no refleja la exposición total a la HG. La persistencia de la misma luego de 24 horas de iniciados los síntomas, está asociada con una reducción de la perfusión miocárdica, con deterioro de la función ventricular, es decir, la elevación constante de glucosa en sangre puede llevar a una disfunción microvascular que contribuiría a un peor resultado.

Tanto en el DIGAMI 2 como en el HI5 no hubo una disminución de la mortalidad (RR 1.18, IC95% 0.90-1.55, p: 0.22), pero tampoco lograron cumplir las metas glucémicas del estudio, ya que en el grupo control las glucemias fueron incluso mejores que en el grupo de intervención.

La administración de insulina, sin embargo puede prevenir varios de los efectos adversos asociados a la HG.

Alguna de las ventajas observadas probablemente se relacionen con los efectos antiinflamatorios de la hormona. La insulina suprime factores pro-inflamatorios, como el factor nuclear kappa B y el gen de respuesta temprana de crecimiento (EGR-1).

Varios estudios han demostrado que su administración está asociada a una disminución de la concentración de compuestos modulados por estos factores incluyendo: inhibidor del activador del plasminógeno-1, molécula de adhesión intracelular-1, proteína quimiotáctica de monocitos-1, y metaloproteinasas de matriz 1 y 2.

La insulina puede suprimir la generación de radicales libres, inducir vasodilatación, inhibir la lipólisis, reducir los ácidos grasos libres, inhibir la agregación plaquetaria y disminuir la respuesta inflamatoria.

### ***Evaluación de los diferentes protocolos de manejo de la hiperglucemia en el paciente cardiológico***

Numerosos protocolos para el control de la glucemia han sido desarrollados, demostrando ser seguros y efectivos. La única forma de lograr la meta de glucemia establecida, es generando un protocolo estandarizado de insulina endovenosa.

Los protocolos que podríamos denominar “ideales” son dinámicos, y son aquellos que tienen en cuenta no solo el valor de la glucemia, sino también la dirección y magnitud del cambio en el tiempo. El control intensivo de la glucemia con insulina endovenosa, requiere inicialmente la determinación frecuente de valores de glucemia, por lo general de secuencia horaria. Posteriormente y una vez estabilizados los pacientes, se podrían determinar cada 2 horas o incluso cada 4.

### ***Conclusiones del paciente cardiológico***

1. De acuerdo a la información actual la HG tiene un valor pronóstico independiente en pacientes cursando un SCA sean o no diabéticos.
2. La glucemia debe ser medida al ingreso al hospital y durante la internación en todos los pacientes hospitalizados por SCA en la unidad coronaria y los controles serán realizados de acuerdo al protocolo establecido.(E)
3. El umbral de corrección aceptado es  $> 180$  mg/dl. (A)

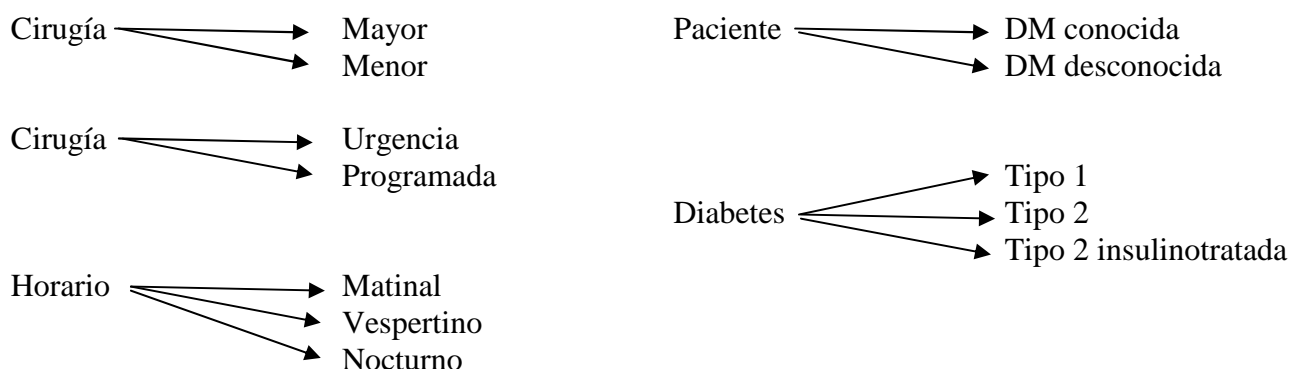
4. La meta de glucemia durante la internación en Unidad Coronaria debe ser de 140 a 180 mg/dl. (A)
5. Objetivos más ajustados podrán ser solicitados (110-140 mg/dl) en pacientes seleccionados, siempre que esto se logre sin exponer al paciente a hipoglucemia (C)
6. La insulina endovenosa en infusión continua es el método de elección para controlar la glucemia y esta deberá aplicarse hasta el alta de la Unidad Coronaria.
7. Se deberá implementar un plan para el manejo adecuado de la hipoglucemia, en el caso de que esta se presente. (E)
8. Es necesario implementar protocolos de control de la glucemia en cada unidad de cuidados intensivos cardiológicos en forma multidisciplinaria, para de este modo minimizar el riesgo de hipoglucemia y optimizar el perfil glucémico del paciente.
9. Los pacientes no diabéticos que hayan presentado HG deberán ser evaluados para descartar diabetes previa no diagnosticada y luego en el seguimiento instaurar medidas de prevención de dicha patología. Por lo tanto sería útil la realización de una HbA1c durante la internación (E)

## CIRUGIA Y DIABETES

La hiperglucemia perioperatoria es un importante predictor de complicaciones en la evolución de la cirugía a corto y largo plazo.

La cirugía en el paciente con hiperglucemia presenta múltiples variables desde el tipo de cirugía, hasta el origen de la hiperglucemia. Estas diferentes situaciones deben ser consideradas en cada caso en forma individual.

### *Variables posibles ante la cirugía en el paciente con hiperglucemia*



### *Manejo del perioperatorio del paciente con diabetes*

La terapéutica con insulina es de elección en el perioperatorio de la mayoría de los pacientes con DM.

Varios trabajos demuestran los beneficios sobre la morbimortalidad perioperatoria en pacientes tratados con insulina ante la presencia de valores de glucemia elevados.

Es conveniente que la intervención quirúrgica se realice en horas de la mañana para aprovechar el ayuno nocturno habitual del paciente, que ya tiene ajustado el tratamiento de la diabetes para ese período sin alimentos, y así evitar ajustes que pueden resultar más complejos para el equipo médico.

El protocolo de administración de insulina debe de ser fácil de indicar e implementar, adaptado a las posibilidades de la institución, rápidamente efectivo, seguro y con mínimo riesgo de hipoglucemias.

Conjuntamente con la insulina se debe administrar glucosa en dosis adecuada para evitar la cetosis, el catabolismo y prevenir la hipoglucemia, esto se logra habitualmente con un aporte de 5 a 10 g/hora (dextrosa al 5 o 10%, prefiriendo esta última si se requiere restricción de fluidos).

La evaluación prequirúrgica, en la cirugía programada debe incluir:

- 1 – evaluación cardiovascular y disautonomía cardíaca
- 2 – HbA1c, glucemia, función renal
- 3 – evaluación oftalmológica
- 4 – gastroparesia, vejiga neurgénica
- 5 – signo del rezo ( predice intubación dificultosa)

Tanto el mal control metabólico previo como la hiperglucemia aguda favorecen las complicaciones perquirúrgicas, siendo las infecciones una intercurencia frecuente en los pacientes que evolucionan hiperglucémicos en el periodo perquirúrgico.

### ***Objetivos glucémicos***

El objetivo glucémico en quirófano es: 140 – 180 mg/dl. En el posquirúrgico se buscarán los siguientes objetivos glucémicos

En sala general Glucemias  $\leq$  a 140 mg/dl precomidas y  $\leq$  a 180 mg/dl en controles al azar.

En unidades críticas, el objetivo es 140 – 180 mg/dl.

### ***Control glucémico en el perquirúrgico***

La noche previa a la cirugía, se recomiendan controles glucémicos cada 2 a 4 horas.

Una o dos horas previo a la cirugía debe realizarse nuevo control, con el objetivo de poder resolver valores elevados o bajos de glucemia, y así poder ingresar a quirófano con el control metabólico buscado.

En quirófano, se realizarán controles cada 30 minutos en cirugías cardíacas y cada 60 minutos en las demás cirugías.

En el posoperatorio los controles se realizarán cada 1 a 4 horas, acorde al tipo de cirugía, al estado clínico y a la estabilidad glucémica, y luego con la realimentación se podrá controlar antes de las comidas y previo a dormir. Eventualmente, se podrán realizar mediciones nocturnos (24.00 – 04.00) para control de posibles hipoglucemias.

### ***Manejo de la medicación antidiabética en la cirugía***

## **A – Antidiabéticos orales e incretinas**

Interrupción:

- 1 – Sulfonilureas de larga duración (glibenclamida, clorpropamida, glimepirida)  
Suspendir 48 a 72 horas antes de la cirugía
- 2 – Sulfonilureas de duración intermedia  
Suspendir 12 a 24 horas antes de la cirugía
- 3 – Meglitinidas  
Suspendir 12 horas antes de la cirugía
- 4 – Metformina  
Suspendir 24 - 48 horas antes de la cirugía
- 5 – Glitazonas  
Suspendir el día de la cirugía
- 6 – Incretinas (agonistas del receptor de GLP-1 e inhibidores de DPP-4)  
Suspendir el día de la cirugía

Reinicio de la medicación oral:

En paciente NO crítico

- 1 – Sulfonilureas y meglitinidas: luego de evaluar tolerancia oral, iniciar junto con las ingestas
- 2 – Metformina: 48 a 72 horas luego de la cirugía. Se recomienda previo control de la función renal posquirúrgica
- 3 – Glitazonas e incretinas: luego de evaluar tolerancia, iniciar junto con las ingestas

## **B - Insulinas**

En DM1 se propone aplicar el 66% de la dosis de NPH la noche previa a la cirugía y reducir la dosis matutina en un 50%. Otros autores proponen no modificar la dosis de NPH la noche previa, considerando que es la dosis apropiada para despertar con valores glucémicos adecuados.

Con respecto a los análogos de acción prolongada (detemir – glargina), se recomienda que la dosis de la noche previa entre el 66 y el 100% de la dosis habitual y la dosis matutina sea del 50 al 100%.

En pacientes tratados con análogos de acción prolongada con insulina de acción rápida para corregir y para compensar los escapes prandiales (basal + prandial + corrección), se recomienda utilizar la menor dosis recomendada de insulina glargina o detemir (66%), al considerar que se debe descender los requerimientos correspondientes a las comidas que no ingerirá, mientras en los que no utilizan insulina prandial (sólo basal + corrección), se recomiendan mantener dosis mayores (hasta el 100%).

En los pacientes que serán sometidos a una cirugía MAYOR con DM1 o mal control glucémico, se recomienda utilizar insulino terapia endovenosa, mientras que para una cirugía MENOR se recomienda utilizar insulino terapia subcutánea. En ambas situaciones se debe aportar dextrosa (5 a 10 gramos/hora) para cubrir los 150 gramos/día necesarios para evitar un estado de catabolismo.

### ***Insulinoterapia endovenosa***

Es el esquema que intenta reproducir la secreción fisiológica de insulina, es fácil de manejar en centros entrenados, son de mayor utilidad principalmente en pacientes insuliotratados que serán sometidos a cirugías mayores, en los que el ayuno será una de las indicaciones para la cirugía. El goteo de insulina podrá ser utilizado durante el acto quirúrgico, pero se requiere dentro del quirófano de alguien entrenado en el ajuste de la bomba de infusión de insulina acorde a las glucemias. Hay varios esquemas insulino-terapia endovenosa que pueden utilizarse (ver goteo de infusión continua de insulina).

### **Pacientes con DM sin tratamiento farmacológico**

*Cirugía menor con buen control metabólico habitual*

- Control preoperatorio y posoperatorio
- Correcciones con insulina subcutánea.

*Cirugía mayor o en aquellos con mal control metabólico*

- Control glucémico prequirúrgico, intraoperatorio horario y posoperatorio

### **Conclusiones**

*Se ha demostrado que:*

- Los pacientes hospitalizados con HG presentan un riesgo incrementado de mortalidad, infecciones perioperatorias, ingreso a UCI y mayor tiempo de internación, respecto de los normoglucémicos
- El correcto control metabólico reduce los costos, el tiempo de internación y la mortalidad al igual que el riesgo de sepsis, fallo renal, transfusiones y polineuropatía
- Si bien los valores precisos de glucemia son discutidos, se debe destacar que la HG no debe ser ignorada durante la hospitalización
- El tratamiento con insulina debe ser dinámico, con ajustes frecuentes, para optimizar el control
- Los esquemas de insulino-terapia con infusión EV continua, para mantener valores glucémicos entre 140 y 180 mg/dl constantes, reducen la morbimortalidad de pacientes críticos en UCI
- El riesgo de hipoglucemia con cualquiera de los esquemas intensivos se incrementa, sin embargo a diferencia del IAM, no se ha demostrado peor pronóstico en cuanto a la morbimortalidad en otras patologías
- Contar con un equipo multidisciplinario capacitado para implementar los esquemas terapéuticos y los métodos de control en el hospital, disminuye los eventos hiperglucémicos e hipoglucémicos

## **- Bibliografía consultada**

- *AACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes: American College of Endocrinology and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Diabetes and Glycemic Control. Endocrine Practice 2009;15:1-17*

- *Alberti, D et al. Management of diabetes in surgical patients. Diabetes spectrum 2002;14:44-48.*

- *American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control Diabetes care 2009 June;32(6):1119-1131.*

- *American College of Endocrinology Task Force on Inpatient Diabetes Metabolic Control: American College of Endocrinology position Statement on inpatient diabetes and metabolic control. Endocr Pract 2004. 10: 77-82.*

- *American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes. Position Statement. Diabetes Care 2005: 28; S4 – S 36.*

- *American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes – 2007 Diabetes Care 2007, 30: S4 – S41*

- *Anantharaman R, Heatley M, Weston CF. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: risk marker or therapeutic target?. Heart 2009;95:697-703.*

- *Anger KE., Szumita P, Pharm.D.: Barriers to Glucose Control in the Intensive Care Unit. Pharmacotherapy. 2006; 26(2):214-228.*

- *Babette Carlson Glister y Robert Vigersky. Tratamiento perioperatorio de la diabetes tipo I. clinica de endocrinologia diabetes y metabolismo. 2004:407-432.*

- *Bagdade J, Root R, Bulger R. Impaired leukocyte function in patients with poorly controlled diabetes. Diabetes, 1974, 23:9-15.*

- *Bolk J, van der PT, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA: Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. Int J Cardiol 2001. 79:207–214*

- *Boord J et al. Practical management of diabetes in critically ill patients. Am J Resp Crit Care Med 2001: 164;1763-1767.*

- *Brayton R. et al. Effect of alcohol and various diseases on leukocyte mobilization, phagocytosis and intracellular bacterial killing. N.Engl.J.Med. 1971; 282:123.*

- *Bruno A et Al: IV insulin during acute cerebral infarction in diabetic patient. Neurology 2004:62; 1441-1442.*

- Bybee J, Rogers D. *The phagocytic activity of polymorphonuclear leukocytes obtained from patients with diabetes mellitus. J.Lab:Clin.Med. 1964; 64.1*
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC: *Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000. 355:773–778*
- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. *Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. Stroke. 2001;32:2426-2432.*
- Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, Berrino L, Rossi F, Giugliano D: *Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. Diabetes 2002;51:1076–1082.*
- Cinar Y, Senyol A, Duman K: *Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia. American J Hypertens 2001;14:433–438.*
- Clement S, Braithwaite S, Magee M, Ahmann A, Smith E and col. *Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004: 27; 553-79.*
- Cheung NW, Wong VW, McLean M. *The Hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction (HI5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. Diabetes Care 2006;29:765-70.*
- Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. *Insulin as an anti inflammatory and antiatherogenic modulator. J Am Coll Cardiol 2009;53:S14-20.*
- Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H y Mohanty P. *Effect of hyperglycemia and insulin in acute coronary syndrome. Am J Cardiol 2007;99(suppl):12H-18H.*
- Davi G, Catalano I, Averna M, Notarbartolo A, Strano A, Ciabattini G, Patrono C: *Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. N Engl J Med, 1990; 322:1769–1774*
- De Block C, Manuel YK, Van Gaal L, Rogiers P: *Intensive insulin therapy in the intensive care unit: assessment by continuous glucose monitoring. Diabetes Care 2006. 29:1750–1756*
- Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, Raskin P. *Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes committee of the council of nutrition, physical activity, and metabolism. Circulation 2008;117:1610-1619.*
- *Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. JAMA. 2005 :293 (4); 437-46.*

- Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D: Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002, 106:2067–2072
- Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003;75:1392–9.
- Furnary, A.P., Zerr, KJ, Grunkemeier, GL, Heller, AC: Hyperglycemia: A predictor of mortality following CABG in Diabetics. *Circulation* 1999; 100 (18) I-591.
- Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A: Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999. 67:352–360,
- Furnary AP, Chaugle, H., Zerr, KJ Postoperative hyperglycemia prolongs length of stay in diabetic patients. *Circulation* 2000: 102; 556-557.
- Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A: Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003. 125:1007–1021
- Garber A et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract* 2004; 10: 77-82.
- Gavin LA. Perioperative management of the diabetic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992;21:457-75.
- Giugliano D, Marfella R, Coppola L, Verrazzo G, Acampora R, Giunta R, Nappo F, Lucarelli C, D’Onofrio F: Vascular effects of acute hyperglycemia in humans are reversed by L-arginine: evidence for reduced availability of nitric oxide during hyperglycemia. *Circulation* 1997; 95:1783–1790.
- Gray C et Al: Poststroke hyperglycemia, natural history and immediate management. *Stroke* 2004: 35; 122-126
- Greci LS, Kailasam M, Malkani S, Katz DL, Hulinsky I, Ahmadi R, Nawaz H: Utility of HbA<sub>1c</sub> levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes Care* 2003; 26:1064–1068.
- Gresele P, Guglielmini G, DeAngelis M, Ciferri S, Ciofetta M, Falcinelli E, Lalli C, Ciabattini G, Davi G, Bolli G: Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:1013–1020.
- Hennessey PJ, Black CT, Andrassy RJ. Nonenzymatic glycosylation of immunoglobulin G impairs complement fixation. *J Parenter Enteral Nutr.* 1991;15(1):60-64.)



- *Hirsch IB: The rationales and management of hyperglycemia for in-patient with cardiovascular disease: time for change. JCEM 2003; 88(6); 2430-2437*
- *Hirsch IB, McGill JB, Cryer PE, White PF. Perioperative management of surgical patients with diabetes mellitus. Anesthesiology. Feb 1991;74(2):346-59.*
- *Hofmann MA, Schiekofler S, Kanitz M, Klevesath MS, Joswig M, Lee V, Morcos M, Tritschler H, Ziegler R, Wahl P, Bierhaus A, Nawroth PP: Insufficient glycemc control increases nuclear factor- $\kappa$ B binding activity in peripheral blood mononuclear cells isolated from patients with type 1 diabetes. Diabetes Care 1998;21:1310–1316.*
- *Hostetter MK. Handicaps to host defense. Effects of hyperglycemia on C3 and Candida albicans. Diabetes. 1990; 39:271-275.*
- *Inzucchi SE, Rosenstock J.: Counterpoint: Inpatient Glucose Management, A premature call to arms? Diabetes Care 2005. 28:976-979*
- *Inzucchi SE.: Management of hyperglycemia in the hospital setting. Clinical practice 2006. 355(18):1903-11*
- *Kado S, Nagase T, Nagata N: Circulating levels of interleukin-6, its soluble receptor and interleukin-6/interleukin-6 receptor complexes in patients with type 2 diabetes mellitus. Acta Diabetol 1999;36:67–72.*
- *Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, Hirai N, Miyao Y, Sakamoto T, Kugiyama K, Ogawa H, Yasue H: Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. J Am Coll Cardiol 1999,34:146–154.*
- *Kent T et Al: Heterogeneity affectin outcome from acute stroke therapy making reperfusion worse. Stroke 2001: 32; 2318-2327.*
- *Kersten J, Schmeling T, Orth K, Pagel P, Warltier D: Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. Am J Physiol 1998;275:H721–H725.*
- *Kersten J, Toller W, Tessmer J, Pagel P, Warltier D: Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. Am J Physiol 2001; 281:H2097–H2104*
- *Kohl B. et al.surgery in patients with endocrin dysfunction. Anesthesiology Clin.2009;27:687-703.*
- *Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP y col. Admission glucose and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. Circulation 2005;111:3078-86*
- *Kosiborod Mikhail. Blood glucose and its prognostic implications in patients hospitalised with acute myocardial infarction. Diabetes Vasc Dis Res 2008;5:269-75*

- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78:1471-1478.
- Krinsley, James Steven. Effect of an Intensive Glucose Management Protocol on the Mortality of Critically Ill Patients. *Mayo Clinic Proceedings* 2004. 79 (8) 992-1000
- Lansang M and Umpierrez G. Management of Inpatient Hyperglycemia in Noncritically Ill Patients. *Diabetes Spectrum* 21:248-255, 2008
- Leanza M. Monografía Escuela de Graduados en Diabetes, Sociedad Argentina de Diabetes, Octubre 2011. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado fuera de terapia intensiva.
- Lewis KS et Al: Intensive insulin therapy for critically ill patient. *Ann Pharmacother* 2004. 38; 1243-1251.
- Li D, Zhao L, Liu M, Du X, Ding W, Zhang J, Mehta JL: Kinetics of tumor necrosis factor alpha in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 137:1145–1152
- Lindsberg P, Risto OR: Hyperglycemia in acute stroke. *Stroke* 2004; 35; 363-364.
- López Rodríguez A. Alteraciones de la coagulación en la sepsis . *Medicina Intensiva* 2005, 29(3): 166-177.
- Macín SM., Perna ER., Coronel ML., Kriskovich JO., Bayol PA., Franciosi VA., Riera-Stival JL., González-Arjol B.,Badaracco J.R. Influencia de la concentración de glucemia en el momento del ingreso en la evolución a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59: 1268 - 1275
- Magaji V and Johnston J. Inpatient Management of Hyperglycemia and Diabetes. *Clinical Diabetes* 29:3-9, 2011
- Malmberg K et al: Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction-Study Group. *BMJ.* 1997 : 314 ;1512-5.
- Malmberg K et al: Intensive metabolic control by means of insulin in patient with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *European Heart Journal* 2005; 26; 650-661.
- Malmberg K, Norhammar A, Wdel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long term results from the Diabetes and Insulin Glucose Infusion in acute myocardial infarction study (DIGAMI). *Circulation* 1999; 99:2626-2632.

- Marfella R, Nappo F, Angelis LD, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D: *The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. Diabetologia* 2000; 43:571–575.

- Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tai J, Orlandini A, Pogue J, Liu L: *Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. JAMA* 2005. 293:437–446

- Meneghini L, MD. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*, Nov 2009 vol 76 Suppl 4 553-559.

- Miller CD, Phillips LS, Ziemer DC, Gallina DL, Cook CB, El Kebbi IM: *Hypoglycemia in patients with type 2 diabetes mellitus. Arch Intern Med* 2001. (161):1653–1659.

- Misbin RI: *The phantom of lactic acidosis due to metformin in patients with diabetes. Diabetes Care* 2004. 27:1791–1793

- Nolan C., Beaty H., Bagdade J. *Further characterization of the impaired bactericidal function of granulocytes in patients with poorly controlled diabetes mellitus. Diabetes* 1978, 27:889

- Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, Kertai MD, Feringa HH, Dunkelgrun M, Bax JJ, Klein J, Poldermans D. *Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. Eur J Endocrinol* 2007;156:137–42.

- Norhmmar, A., Malmberg, K., Wedel, H: *Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long term results from the Diabetes and Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI). Circulation* 1999; 99; 2626-2632.

- Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta M, Morviducci L, Filippis ED, Buongiorno A, Pellegrini G, Capani F, Consoli A: *Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. Acta Diabetologica* 2001; 38:71–77.

- Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, et al. *Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. Endocrinol Nutr* 56:303-16, 2009

- Perillie P. Et al.. *Studies of the resistance in Diabetes Mellitus: local exudative cellular response. J.Lab.Clin.Med;* 1962, 59:1008-12

- Pereyra M et al. *Inhibition of leukocyte chemotaxis by factor in alloxan-induced diabetic rat plasma. Diabetes* 1987, 36:1307-1314.

- Pittas AG, Siegel RD, Lau J: *Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. Arch Intern Med* 2004. 164:2005–2011

- Pomposelli JJ, Baxter JK, Babineau TJ: Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22; 77-81.

- Reissig F, Traversa M, Ferrari N, Puchulu FM et al.: Prevalencia de diabetes mellitus en la internación. Poster. XV Congreso Argentino de Diabetes 18 – 21 de octubre 2006, Mendoza.

- Salpeter SR, Greyber E, Pasternak GA, Salpeter EE: Risk of fatal and nonfatal lactic acidosis with metformin use in type 2 diabetes mellitus: systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003. 163:2594–2602

- Samuel Dagogo-Jack, MD, FRCP, and K. George M.M. Alberti, DPhil, PRCP Management of Diabetes Mellitus in Surgical Patients. *Diabetes Spectrum Volume 15, Number 1, 2002.*

- Saudek C et al.: Assessing glycemia in diabetes. Using self – monitoring blood glucosa and hemoglobin A1c. *JAMA*, 2006. (295) 1688 – 1697

– Sinnok HF. Hospital utilization for diabetes. In: Harrison MI editors n 85 1468. Washington.DC: US dept of health and human services: 1985 pag 26

- Sociedad Argentina de Diabetes - Comité de Graduados: Insulinoterapia Intensificada en Situaciones Especiales. *Revista de la Sociedad Argentina de Diabetes* 2006. Vol. 40 N° 2

- Sociedad Argentina de Diabetes – Jornada de Recomendaciones y Opiniones de la SAD: Automonitoreo de glucosa y Cetonas en el paciente Internado y en Diálisis. 28 de Julio de 2007.

- Standards of Medical Care in Diabetes—2011. American Diabetes Association. *Diabetes Care*, Volume 34, Supplement 1, January 2011

- Svensson AM et al: Association between hyper and hypoglycemia an 2 year all-cause mortality risk in diabetic patient with acute coronary event. *Eur Heart J*. 2005 :13; 1255-61.

- The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus: Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2003. 26 (Suppl. 1):S5–S20,

- Thomas, D.J.B., and Alberti, K.G.M.M. The hyperglycaemic effect of Hartmann's solution in maturity-onset diabetics during surgery. *Br. J Anesth* 1978; 50: 185.

- Umpierrez G, Isaacs S, Bazargab N, Xiangdong Y, Thaler I, Kitabchi A: Hyperglycemia an independent marker if in hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes.. *J Clin Endocrinol Metab* 2002: 87; 978-982.

- Undas A, Wiek I, Stepien E, Zmudka K, Tracz W. *Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. Diabetes Care* 2008;31:1590-1595.
- Van den Berghe G, Bouillon R, Lauwers P: *Intensive insulin therapy in critically ill patients . N Engl J Med.* 2001; 345:1359–1367.
- Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, Weekers F, Verwaest C, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P: *Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. Crit Care Med* 2003. 31:359 – 366
- Van den Berghe G et al. *Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. J.Clin.Invest* 2005; 115: 2277-2286.
- Van den Berghe et al. *Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. Neurology* 2005; 64:1348-1353.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R: *Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med* 2006. 354: 449–461
- Wilson RM, Reeves WG: *Neutrophil phagocytosis and killing in insulin-dependent diabetes. Clin Exp Immunol* 1986,63:478–484.
- Zhao YT, Weng CL, Chen ML; Li KB, Ge YG, Lin XM y col. *Comparison of glucose insulin potassium and insulin glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomized controlled trials. Heart* 2010;96:1622-1626.
- Zen KJ, Furnary AP, Gunkemeier GL *Glucose control and the risk of infectious complications in a cohort of adults with diabetes. Diabetes Care* 2002: 1408-1414.