

## CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL EN UCI

### **Control de la Hiperglicemia Asociada a la Nutrición Enteral y Parenteral en el Paciente Críticamente Enfermo**

**Juan David Hernández Hurtado**

**Jhon Edward Valencia Marulanda**

Correspondencia: [juanda891018@gmail.com](mailto:juanda891018@gmail.com); [jhoedwvalencia@utp.edu.co](mailto:jhoedwvalencia@utp.edu.co)

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Pereira, Risaralda

2019

**Control de la Hiperglicemia Asociada a la Nutrición Enteral y Parenteral en el Paciente  
Críticamente Enfermo**

**Juan David Hernández Hurtado**

**Jhon Edward Valencia Marulanda**

Residentes de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad Tecnológica de Pereira

Tesis de Grado para Optar al Título de Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

**Dr. Santiago Vallejo González**

Especialista en Endocrinología, Pontificia Universidad Javeriana

Docente Posgrado Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Universidad Tecnológica de Pereira

**Dr. José William Martínez**

Doctor en Epidemiología Universidad de Antioquia

Docente titular, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira

Universidad Tecnológica de Pereira

Facultad de Ciencias de la Salud

Especialización en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo

Pereira, Risaralda

2019

**NOTA DE ACEPTACIÓN**

---

---

---

---

---

---

---

**FIRMA DEL DIRECTOR**

---

**FIRMA DEL JURADO**

---

**FIRMA DEL JURADO**

## Resumen

**Introducción:** La hiperglicemia es una respuesta metabólica al estrés en la cual están involucradas vías catecolaminérgicas, neuroendocrinas, y fenómenos que ocasionan resistencia a la insulina. En el paciente críticamente enfermo se ha asociado la hiperglicemia con aumento en el riesgo de muerte y desenlaces desfavorables, por lo que debe ser tratada. Por otro lado, el uso de nutrición enteral o parenteral se asocia con aumento en el riesgo de hiperglicemia y mayor dificultad en su manejo. Este estudio evaluó la eficacia y seguridad de los esquemas de infusión de insulina administrados en los pacientes críticos que recibieron nutrición de dos unidades de cuidado intensivo en Pereira.

**Metodología:** Estudio de cohorte, longitudinal, prospectivo, en el que se incluyeron los pacientes hospitalizados en UCI con nutrición que desarrollaron hiperglicemia y requirieron manejo con infusión intravenosa de insulina. Se realizó seguimiento durante las primeras 24 horas de la infusión y se documentó su estado hasta el egreso. Se recogieron datos durante un periodo de 6 meses. Se realizó análisis para evaluar la eficacia y seguridad en la administración de infusión de insulina y buscar asociaciones entre las variables de control glucémicos, tipo de nutrición y desenlaces clínicos.

**Resultados:** Se encontró un uso similar de nutrición enteral (50%) y parenteral (50%). El promedio de mediciones de glucometría fue de 216,8 (66,6) mg/dL, el tiempo en lograr la meta fue de 11 (6) horas y el tiempo en metas fue de 8 (4) horas. La tasa de hipoglucemia fue del 0,7%, sin episodios de hipoglicemia severa. La mortalidad al egreso fue 40,9%. No se encontró relación entre mortalidad con control glucémico o tipo de nutrición. La mortalidad se encontró relacionada con SOFA, sexo y estancia en unidad crítica ( $p < 0,05$ ).

**Conclusiones** La eficacia en el control de la hiperglicemia es inferior al compararse con los protocolos estandarizados. Sin embargo, la tasa de hipoglucemia fue baja. No se encontró aumento en la mortalidad atribuida al mal control glucémico o al tipo de nutrición.

**Palabras Clave:** Hiperglicemia, nutrición enteral, nutrición parenteral, insulina, hipoglicemia.

### **Abstract**

**Introduction:** Hyperglycemia is a metabolic response to stress in which catecholaminergic, neuroendocrine, and insulin resistance pathways are involved. In the critically ill patient, hyperglycemia has been associated with an increased risk of death and unfavorable outcomes, so it must be treated. On the other hand, the use of enteral or parenteral nutrition is associated with an increased risk of hyperglycemia and greater difficulty in its management. This study evaluated the efficacy and safety of insulin infusion schemes administered in critical patients who received nutrition from two intensive care units in Pereira.

**Methodology:** Cohort, longitudinal, prospective study, where the population corresponded to patients hospitalized in the ICU with nutrition who developed hyperglycemia and required management with intravenous insulin infusion. Follow-up was carried out during the first 24 hours of the infusion and its status was documented until discharge. Data were collected over a period of 6 months. Analyzes were performed to assess the efficacy and safety in the administration of insulin infusion and to look for associations between glycemetic control variables, type of nutrition and clinical outcomes.

**Results:** A similar use of enteral (50%) and parenteral (50%) nutrition was found. The average glucometry measurements were 216.8 (66.6) mg / dL, the time to achieve the goal was 11 (6) hours and the time in goals was 8 (4) hours. The hypoglycemia rate was 0.7%, with no episodes of severe hypoglycemia. Mortality at discharge was 40.9%. No relationship was found between mortality with glycemetic control or type of nutrition. Mortality was related to SOFA, sex and critical unit stay ( $p < 0.05$ ).

**Conclusions:** The efficacy in the control of hyperglycemia is inferior when it is compared with standardized protocols. However, the hypoglycemia rate is low. There was no increase in mortality attributed to poor glycemetic control or type of nutrition.

**Keywords:** Hyperglycemia, enteral nutrition, parenteral nutrition, insulin, hypoglycemia

**Tabla de Contenidos**

Introducción .....	7
Planteamiento del Problema .....	9
Marco Teórico.....	11
Justificación .....	16
Objetivos.....	19
Metodología .....	20
Diseño.....	20
Población y Muestra.....	20
Criterios de Inclusión .....	21
Criterios de Exclusión .....	21
Meta de glicemia .....	21
Definiciones .....	21
Recolección de la Información.....	21
Análisis de la Información .....	22
Procesamiento de Datos .....	23
Variables.....	24
Marco Bioético.....	25
Garantía de Confidencialidad.....	25
Aspectos Medioambientales.....	26
Resultados .....	27
Características Sociodemográficas.....	27
Variables Clínicas asociadas a Hiperglicemia y Nutrición .....	27
Control Glucémico .....	28
Discusión.....	32
Características de los pacientes .....	32
Control Glucémico .....	33
Análisis de Resultados Clínicos .....	35
Conclusiones y recomendaciones .....	37
Bibliografía .....	38

## **Control de la Hiperglicemia Asociada a la Nutrición Enteral y Parenteral en el Paciente Críticamente Enfermo**

### **Introducción**

El paciente críticamente enfermo requiere durante su estancia en la unidad de cuidado intensivo soporte nutricional, cada vez se cuenta con más evidencia sobre este tema y el inicio temprano de la reposición calórica fisiológicamente atenúa la respuesta al estrés, reduce y previene la lesión celular oxidativa y modula favorablemente la respuesta inmunológica, además ha demostrado beneficios en resultados fuertes como estancia hospitalaria, tiempo de ventilación mecánica y mortalidad (McClave et al., 2016). La mejor forma de soportar nutricionalmente a los pacientes es la vía enteral por el impacto fisiológico que tiene el uso del tracto gastrointestinal pues favorece el mantenimiento de la integridad funcional del intestino al mantener las uniones estrechas entre las células epiteliales, estimulando el flujo sanguíneo, induciendo la liberación de agentes tróficos endógenos, mantenimiento de la altura de las vellosidades y soportando el tejido linfoide asociado al intestino (Singer et al., 2019).

Por otro lado, la nutrición parenteral es de muy frecuente uso en las unidades de cuidado intensivo. Sus indicaciones son variadas, entre otras, la imposibilidad de usar el tracto gastrointestinal para la alimentación enteral, o la imposibilidad de suplir las necesidades calóricas diarias mediante la nutrición enteral (McClave et al., 2016). La nutrición parenteral puede ser administrada por vía central o periférica. Por vía central se otorga un aporte calórico total, y se debe usar este acceso dada su alta osmolaridad. Por el contrario, la nutrición parenteral periférica se debe usar por cortos periodos, siempre como una suplementación de la vía enteral, y tiene una

menor osmolaridad. Es de vital importancia un seguimiento estrecho para evitar las complicaciones infecciosas y metabólicas de esta terapia (McClave et al., 2016).

La nutrición clínica no está exenta de riesgos y el principal entre ellos es el desarrollo de hiperglicemia, la cual se considera un factor de riesgo independiente de mortalidad en esta población (Gosmanov & Umpierrez, 2013). El tratamiento de la hiperglicemia asociada a la nutrición es el uso de insulina en diferentes esquemas de administración, de los cuales los más importante en el paciente crítico son la infusión continua de insulina o la infusión de insulina incluida dentro de la nutrición parenteral (Gosmanov & Umpierrez, 2013).

Es importante conocer qué tan eficaces son los métodos para manejar la hiperglicemia en el paciente crítico con nutrición enteral y parenteral, ya que logrando un mejor control metabólico se podría impactar de forma directa e indirecta sobre la alta mortalidad que conlleva la asociación de hiperglicemia y nutrición. Además, es de igual importancia conocer la seguridad del control glucémico en términos de hipoglucemia; ya que esta, también es marcador de mortalidad.

Este estudio describe los diferentes esquemas de administración de insulina, el seguimiento, la eficacia y la seguridad de los mismos en pacientes que recibieron nutrición por cualquier vía de administración y desarrollaron hiperglicemia en dos unidades de cuidado intensivo de la ciudad de Pereira, así como la relación de las variables clínicas y epidemiológicas con el mejor control glucémico, la estancia en UCI y la mortalidad asociada.



### **Planteamiento del Problema**

La complicación metabólica más frecuente del uso de soporte nutricional es la hiperglucemia. La incidencia de hiperglucemia durante el uso de nutrición enteral es al rededor del 30% elevándose aún más si se trata de nutrición parenteral llegando hasta la mitad de los casos (Cheung, Napier, Zaccaria, & Fletcher, 2005; Gosmanov & Umpierrez, 2013). Los principales factores de riesgo para desarrollar hiperglicemia durante la infusión de nutrición son: glicemia > 140 mg/dl antes de inicio del aporte calórico y necesidad de ingreso UCI (Roehl et al., 2013). Esta ha sido relacionada de forma independiente con mortalidad en paciente críticos como en no críticos (Cheung et al., 2005; Kumar, Crotty, & Raman, 2011; Olveira et al., 2013; Pasquel et al., 2010; Sarkisian, Fenton, Shaheen, & Raman, 2010).

Se ha demostrado que la glicemia en las primeras 24 horas de iniciada la nutrición con un nivel mayor a 180 mg/dl, es marcador temprano de mortalidad (Pasquel et al., 2010). En un estudio llevado a cabo por Cheung se encontró que niveles de glucemia > 160 mg/dl durante la nutrición tienen 10,6 veces mayor riesgo de muerte que aquellos inferiores a 120 mg/dl (Cheung et al., 2005) y que el nivel de glicemia > 180 mg/ durante los días de nutrición se asocia a 5,6 veces mayor mortalidad que aquellos con glicemia que el inferior a 140 mg/dl (Olveira et al., 2013). Además, la hiperglicemia > 180 mg/dl se ha asociado a un aumento en la tasa de lesión renal e infecciones entre 3,8 y 4,3 veces mayor que los pacientes normo glicémicos durante la nutrición por vía enteral y parenteral (Cheung et al., 2005; Gosmanov & Umpierrez, 2013; Olveira et al., 2013; Pasquel et al., 2010).

El tratamiento de la hiperglicemia durante la nutrición consiste en el uso de insulina, la cual se puede administrar en forma de infusión intravenosa, dentro de la nutrición parenteral, y/o en

esquema basal bolo, Esto dependerán de las preferencias, experiencia, y recursos disponibles en cada institución (Oliveira et al., 2013).

Los protocolos de infusión de insulina intravenosa en el paciente crítico, basan su dosificación en el nivel de glicemia del paciente y buscan una meta de glicemia específica (American Diabetes, 2016; Investigators et al., 2009; Moghissi et al., 2009; Paliosa, Teixeira, Rosa, & Blatt, 2017). Sin embargo, desde el diseño de estos protocolos, se ignora por completo el impacto de la nutrición sobre la glicemia (Jakoby & Nannapaneni, 2012; Paliosa et al., 2017; Wernly et al., 2016) y los estudios de validación de estos protocolos o de aquellos que usan insulina infundida dentro de la nutrición parenteral se han realizado y validado en población no crítica (Hongsermeier & Bistran, 1993; McMahon, 2004) o en poblaciones donde hay un bajo o nulo uso de soporte nutricional lo que nos deja en duda la real eficacia y seguridad de estos protocolos en pacientes críticos que reciben algún tipo de nutrición.

Por lo anterior, este estudio busca determinar cuál es la eficacia en términos de lograr la meta glucémica y el tiempo dentro de la meta, además permite evaluar la seguridad en términos de aparición de hipoglucemia, de diversos esquemas de insulina usados específicamente en la población crítica que recibe soporte nutricional.

### **Marco Teórico**

Los pacientes hospitalizados están expuestos a estrés metabólico; condición en la que predomina una respuesta metabólica hiperdinámica e hipercatabólica; que en caso de perpetuarse o no corregirse, llevará indefectiblemente al consumo de los sustratos energéticos endógenos (proteínas y lípidos), y finalmente a falla muscular y muerte (Preiser, Ichai, Orban, & Groeneveld, 2014).

El primer paso en la respuesta metabólica al estrés es la liberación de catecolaminas; además el eje neuroendocrino favorece liberación de ACTH, y supresión de liberación de TSH, FSH, LH, lo que se traduce en el aumento periférico de cortisol, disminución de las hormonas anabólicas y resistencia periférica a la insulina. Esto lleva a la liberación de glucosa desde almacenes de glucógeno, y producción de glucosa desde otros sustratos, lo que finalmente se traduce en hiperglicemia (Preiser et al., 2014).

Debido a los efectos deletéreos asociados con la hiperglucemia, entre ellos el aumento de la mortalidad, desde hace 1 década se viene promulgando que en el paciente crítico un nivel de hiperglicemia severa debe ser evitado (Vanhorebeek, Gunst, & Van den Berghe, 2018). El estudio LEUVEN -1, demostró que el control glucémico estricto 80-110 mg/dl se relacionaba con mejoría en la mortalidad (van den Berghe et al., 2001). Sin embargo, estudios posteriores, demostraron que este nivel estricto de glucemia se asociaba a su vez a mayor riesgo de hipoglicemia y muerte (Brunkhorst et al., 2008; Preiser et al., 2009; Van den Berghe et al., 2006). Finalmente, el estudio NICE-sugar pone un punto intermedio, y demuestra que un nivel estricto tiene 14 veces mayor riesgo de hipoglicemia, y 2,6 veces mayor riesgo de mortalidad. Dejando como metas un nivel menos estricto entre 140 y 180 mg/dL (Investigators et al., 2009).

## CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL EN UCI

Por otro lado, el soporte nutricional se ha asociado a complicaciones metabólicas como hiperglicemia, Además, la nutrición parenteral, tiene una mayor carga de complicaciones, que no se presentan en la nutrición enteral, como lipogénesis, hígado graso, aumento de termogénesis, respuesta inflamatoria sistémica, formación de radicales libres, atrofia intestinal, translocación bacteriana, aumento de la tasa de infecciones, síndrome de realimentación y aumento de la producción de CO<sub>2</sub> (Gosmanov & Umpierrez, 2013).

Se ha promulgado que el uso de nutrición enteral es superior al de nutrición parenteral en términos de resultados positivos y sobrevida en el paciente críticamente enfermo (Artinian, Krayem, & DiGiovine, 2006; Marik & Zaloga, 2001; McClave et al., 2016). Hay múltiples razones por las que la nutrición parenteral puede ser más lesiva y las razones para explicar esta gran diferencia con respecto a la enteral, se centran en el siguiente concepto fisiológico: La nutrición parenteral al liberar los nutrientes directamente en el sistema venoso, evita los procesos metabólicos y hormonales que ocurren en el intestino e hígado al contacto con los nutrientes, como la liberación de hormonas primordiales en la regulación de la función intestinal y de diversas vías metabólicas (colecistoquinina, péptido YY, GLP1 y péptidos inhibidores de la DPP4), los cuales tiene efectos protectores sobre el endotelio y la función cerebral, cardiovascular y renal (Hooper & Marik, 2015). Esto explica la mayor tasa de complicaciones, resultados negativos y muerte con el uso de nutrición parenteral (Gosmanov & Umpierrez, 2013; McClave et al., 2016).

En el escenario específico de hiperglucemia y nutrición parenteral en el paciente crítico, un metaanálisis, nos indica que los pacientes con uso de nutrición parenteral son los que mayor beneficio tienen de promover un control estrecho y estricto de glucemia en términos de mortalidad; dado que el uso intensivo de insulina contrarresta el potencial aumento drástico en la hiperglicemia asociado a la nutrición (Marik & Preiser, 2010).

## CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL EN UCI

En la actualidad las guías recomiendan la meta de glicemia entre 140-180 mg/dL para paciente con nutrición parenteral y enteral (American Diabetes, 2016; Moghissi et al., 2009). El uso de insulina es el manejo de los pacientes hiperglucémicos con nutrición parenteral o enteral.

Existen varios métodos para el manejo de la hiperglicemia en el paciente crítico. Por un lado el uso de protocolos de infusión de insulina, los cuales se basan en la administración de insulina intravenosa a través de una guía de pasos (manual) o automatizados (software) y esto dependerá de la tecnología y el recurso humano disponible para poder llevarse a cabo (Boutin & Gauthier, 2014). Por otro lado, los protocolos basados en la administración de insulina dentro de la nutrición parenteral, los cuales son poco usados en la actualidad (Jakoby & Nannapaneni, 2012; McMahan, 2004).

Los protocolos de infusión de insulina intravenosa manuales son múltiples, sin embargo, hay escasas recomendaciones respecto al protocolo “ideal” para usar en la unidad de cuidado intensivo, y este debería cumplir con unos objetivos mínimos: lograr un adecuado control glucémico, minimizar el riesgo de hipoglucemia, tener instrucciones de titulación de insulina, monitorización glucémica con horario y ser práctico y sencillo de aplicar. Finalmente, la elección del tipo de protocolo debe ser basada en los recursos técnicos, personal asistencial y condición del paciente (Boutin & Gauthier, 2014).

La eficacia de los protocolos de insulina se basa en su capacidad de lograr la meta glucémica en el menor tiempo y mantener las glicemias dentro de las metas el mayor porcentaje de tiempo posible. La eficacia en lograr la meta glucémica varía ampliamente según el protocolo, pero en general, se acepta que entre el 50-70% de las mediciones deben estar dentro de la meta. La seguridad viene dada por la tasa de hipoglucemia la cual debería ser menor de 2,6% (Boutin & Gauthier, 2014; Krikorian, Ismail-Beigi, & Moghissi, 2010; Petrov, Burns, & Drincic, 2012).

## CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL EN UCI



No hay datos en la comparación de protocolos y su impacto en resultados. Los protocolos más usados son Leuven, Yale, Portland, Cleveland y Tennessee. Sin embargo, Leuven, aunque es eficaz en lograr metas (70% de los pacientes), requiere un alto nivel de entrenamiento del personal de enfermería. El protocolo Portland es poco práctico y complejo (Boutin & Gauthier, 2014). Cleveland es poco eficiente en lograr metas glucémicas (41% del tiempo en metas) y con tasa de hipoglucemia de 1,2% (Gibson, Militello, Guzman, & Bauer, 2016). Contario a lo anterior, el protocolo Yale ha demostrado su eficacia y seguridad en pacientes tanto médicos como quirúrgicos (Boutin & Gauthier, 2014; Goldberg et al., 2004). El tiempo en lograr la meta es 9 horas, con 93% de las mediciones de glucemia dentro de la meta, con solo 0,3% de tasa de hipoglicemia (< 60 mg/dL) y con 75% de satisfacción en el personal de enfermería (Goldberg et al., 2004).

Finalmente, y en vista de que los protocolos de infusión de insulina son complejos, confusos y susceptibles al error, en el 2008 se creó un nuevo protocolo muy sencillo para pacientes críticos de trauma que reciben nutrición enteral o parenteral, el Protocolo Tennessee (Dickerson, Johnson, Maish, Minard, & Brown, 2012). Se evidenció que la meta glucémica (70-150 mg/dl) en todos los pacientes (100%) se logró en un tiempo promedio de 5 +/- 3 horas y fue mantenida durante 20 horas al día en promedio, ningún paciente presentó hipoglucemia (< 40 mg/dl) y la adherencia del personal asistencial fue del 90%, lo que demuestra su sencillez y practicidad. También se evidenció que el hecho de tener enfermedad renal (TFG < 60 ml/min) fue un factor de riesgo para el desarrollo de hipoglucemia asintomática (< 60 mg/dl), y recibir nutrición parenteral supone un mayor riesgo de muerte (Dickerson et al., 2012; Dickerson et al., 2008). Aunque se debe mencionar que ambos estudios de validación tuvieron una baja población de pacientes con nutrición parenteral, con solo 10 pacientes para Yale (19% de la población) y 16 pacientes para el Tennessee (40% de la población) (Dickerson et al., 2008; Goldberg et al., 2004).

# CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL EN UCI

Tabla 1.

## Protocolo Yale

GLUCOMETRÍA <50 MG/DL	GLUCOMETRÍA 50-74 MG/DL	GLUCOMETRÍA 75-99 MG/DL	GLUCOMETRÍA 100-139 MG/DL	GLUCOMETRÍA 140-199 MG/DL	GLUCOMETRÍA >200 MG/DL	CONDUCTA CON LA INFUSIÓN
<p><b>URGENTE: PARAR LA INFUSIÓN</b></p> <p>Dar 25 gr de glucosa. Administrados en 250 ml de DAD 10% o 50 ml de DAD 50%</p> <p>Glucometría cada 15 minutos, hasta &gt; 100 mg/dl</p> <p><b>REINICIAR INFUSIÓN:</b> Cuando: Glucometría &gt; 140 = 50% Dosis Previa</p>				Cambio Glucometría: ↑ > 51 mg/dl/h	Cambio Glucometría: ↑ cualquier valor	Aumentar GOTEÓ "2 Δ"
			Cambio Glucometría: ↑ > 26 mg/dl/h	Cambio Glucometría: ↑ 1- 50 mg/dl/h o "NO CAMBIO"	Cambio Glucometría: ↓ 1- 25 mg/dl/h o "NO CAMBIO"	Aumentar GOTEÓ "1 Δ"
		Cambio Glucometría: ↑ Cualquier valor	Cambio Glucometría: ↑ 1-25 mg/dl/h o ↓ 1-25 mg/dl/h o "NO CAMBIO"	Cambio Glucometría: ↓ 1-50 mg/dl/h	Cambio Glucometría: ↓ 26- 75 mg/dl/h	DEJAR GOTEÓ IGUAL
		Cambio Glucometría: ↓ 1- 25 mg/dl/h o "NO CAMBIO"	Cambio Glucometría: ↓ 26 - 50 mg/dl/h	Cambio Glucometría: ↓ 51-75 mg/dl/h	Cambio Glucometría: ↓ 76- 100 mg/dl/h	Disminuir GOTEÓ "1 Δ"
		Cambio Glucometría: ↓ >26 mg/dl/h	Cambio Glucometría: ↓ > 51 mg/dl/h	Cambio Glucometría: ↑ > 76 mg/dl/h	Cambio Glucometría: ↓ >101 mg/dl/h	Disminuir GOTEÓ "2 Δ"
						
<p><b>PARAR URGENTE INFUSIÓN</b></p> <p>Tomar Glucometría cada 30 minutos hasta &gt; 100 mg/dl</p> <p><b>REINICIAR INFUSIÓN:</b> Cuando Glucometría &gt; 140 = Reiniciar 75% dosis previa</p>		GOTEÓ ACTUAL U/H		TASA AUMENTO "1 Δ" U/H	DOBLE AUMENTO "2 Δ" U/H	
		< 3.0	3.0 – 6.0	0.5	1	2
		6.5 – 9.5	10 – 14.5	1.5	2	3
		15 – 19.5	20 – 24.5	2	3	4
		≥ 25		3	4	6
				4	8	8
				>5	EXPERTO	

**NOTA:** Inicia cuando glucometría > 180 mg/dL El monitoreo se realiza cada hora. Cuando se logra la meta por dos horas consecutivas, se puede espaciar 2 horas. La infusión debe ser suspendida al suspender la nutrición parenteral. Tomada de (Goldberg et al., 2004).

Tabla 2.

## Protocolo Tennessee

GLUCOMETRÍA	INTERVENCIÓN
Menor a 70 mg/dl	Para infusión; dar 12.5 gr glucosa en forma de DAD 10% o 50% hasta > 100 mg/dl
71-100 mg/dL	Disminuir infusión 50% (a la mitad)
101-125 mg/dL	No cambios
126-175 mg/dL	Incrementar infusión 1U/h
176-200 mg/dL	Incrementar infusión 2U/h
201-225 mg/dL	Incrementar infusión 3U/h
226-250 mg/dL	Incrementar infusión 4U/h
251-275 mg/dL	Incrementar infusión 5U/h
276-300 mg/dL	Incrementar infusión 6U/h
>300 mg/dL	Llamar al médico

**NOTA:** Inicia cuando glucometría > 180 mg/dL. La infusión se inicia a 2-4 U/h y se va ajustando cada hora según protocolo. El monitoreo se realiza cada hora. Cuando se logra la meta por dos horas consecutivas, se puede espaciar 2 horas. La infusión debe ser suspendida al suspender la nutrición parenteral. Tomada de (Dickerson et al., 2008)

### **Justificación**

Para soportar la realización de este estudio, hay que tener en cuenta varios aspectos:

Primero, en el paciente crítico la hiperglicemia se ha asociado a mortalidad, y por lo tanto debe ser evitada (Malmberg et al., 1995; Vanhorebeek et al., 2018). Evidencia desde el 2001 con el estudio Leuven-1, nos ha demostrado que metas de control glucémico estrictas 80-110 mg/dl se relacionan con mejoría en la mortalidad, con reducción en mortalidad de 42% (van den Berghe et al., 2001). Pero, ser demasiado estrictos conlleva alto riesgo de hipoglucemia, lo cual ha quedado demostrado en múltiples estudios posteriores al Leuven -1 (Brunkhorst et al., 2008; Preiser et al., 2009; Van den Berghe et al., 2006). Finalmente, el NICE-sugar, nos mostró que un nivel intermedio de control glucémico (140-180 mg/dl), evita el riesgo de hipoglucemia, y mantiene los beneficios de evitar hiperglicemia severa. Por lo anterior, mantener estas metas son una prioridad en el paciente crítico (American Diabetes, 2016).

Segundo, la hiperglicemia en paciente con nutrición parenteral y enteral es una complicación más frecuente al compararlo con el paciente que no recibe nutrición, y a su vez conlleva un mayor riesgo de mortalidad (American Diabetes, 2016; Dickerson et al., 2008; McClave et al., 2016). Adicionalmente el riesgo de hiperglicemia es mayor en pacientes que reciben nutrición parenteral que enteral (López Martínez, Mesejo Arizmendi, & Montejo González, 2005) y por lo tanto, el impacto de la hiperglicemia en términos de mortalidad, es más acentuado en la población que recibe nutrición parenteral ya que ha sido demostrado que presentar hiperglicemia se ha relacionado de forma independiente con mortalidad tanto en paciente críticos como en no críticos (Cheung et al., 2005; Kumar et al., 2011; Oliveira et al., 2013; Pasquel et al., 2010; Sarkisian et al., 2010). Además, la glicemia antes al inicio de nutrición parenteral mayor a



140 mg/dl, o mayor a 180 mg/dl en las primeras 24 horas de iniciada la nutrición parenteral, es un marcador temprano de mortalidad (Pasquel et al., 2010).

Tercero, el uso de nutrición enteral es superior en términos de sobrevida que el uso de nutrición parenteral (McClave et al., 2016) y se ha demostrado que la nutrición enteral temprana se asocia con mejores resultados en paciente críticamente enfermos (Artinian et al., 2006; Marik & Zaloga, 2001). Por su parte la nutrición parenteral temprana se asocia a mayor riesgo de muerte de forma independiente (Casaer et al., 2011). Es por esto que la nutrición parenteral ha sido relegada como una opción de forma no temprana, cuando la vía enteral no puede ser usada.

Cuarto; el modo de controlar la hiperglicemia en paciente críticos con nutrición parenteral o enteral no ha sido claramente estandarizado. Generalmente, se recomienda infusión de insulina intravenosa o insulina dentro de la parenteral (American Diabetes, 2016). En la actualidad no existe un protocolo de infusión de insulina intravenosa, que haya probado su eficacia y seguridad específicamente en el paciente con nutrición parenteral en el escenario crítico y son escasos o ausentes los pacientes que reciben soporte nutricional, incluidos en los estudios de validación de los diferentes protocolos de infusión de insulina (Krikorian et al., 2010). Adicionalmente, viene creciendo evidencia que el uso de insulina dentro de la nutrición parenteral es un método eficaz y seguro en el control glucémico, sin embargo, los escasos estudios que existen hasta ahora son en pacientes no críticos, y nunca han sido comparados con otros esquemas de administración de insulina (Hongsermeier & Bistran, 1993; Jakoby & Nannapaneni, 2012; McMahon, 2004).

Este estudio es de gran importancia, dado que son escasos los estudios que evalúan la eficacia y seguridad de los diferentes modos de administrar insulina para el control glucémico usados en la población crítica que requiere uso de soporte nutricional. Además este estudio evalúa el impacto de cada tipo de nutrición, severidad de la enfermedad, control glucémico, y otras

variables de interés en el paciente crítico, como determinantes de eventos negativos al egreso de UCI, incluyendo la mortalidad.

Dado que los protocolos de insulina requieren de la colaboración y capacitación del personal de enfermería, este estudio nos da una visión global y objetiva sobre la real adherencia al uso de protocolos institucionalizados, y la practicidad de los mismos. Cabe resaltar que las instituciones donde se realizó este estudio tienen poblaciones muy variadas, médicas, quirúrgicas y oncológicas, lo que nos da una mejor visión de la real eficacia y seguridad de estos esquemas, teniendo en cuenta la gran heterogeneidad de la población de los pacientes críticos.

### **Objetivo General**

Evaluar el control glucémico en los pacientes hiperglucémicos críticamente enfermos que recibe terapia nutricional e infusión de insulina.

### **Objetivos Específicos**

Determinar la eficacia del manejo con infusión de insulina en el paciente crítico con soporte nutricional (enteral o parenteral), en términos del tiempo en lograr la meta glucémica y porcentaje de tiempo sobre la meta.

Corroborar la seguridad del uso de infusión de insulina determinada por la presencia de hipoglucemia (menor a 70 mg/dl), en los pacientes críticos con hiperglicemia y que reciben nutrición enteral o parenteral.

Evaluar las variables asociadas a resultados desfavorables (mortalidad y tiempo de estancia en UCI), del paciente críticamente enfermo que presenta hiperglicemia y recibe nutrición enteral o parenteral y es manejado con insulina en infusión.

Determinar los patrones de uso de insulina en los pacientes críticos que reciben soporte nutricional (enteral y parenteral) en términos de dosis diaria total de insulina, frecuencia de uso de protocolos y su relación con la carga de carbohidratos.

## **Metodología**

### **Diseño.**

Esta investigación fue realizada como un estudio longitudinal, donde la exposición fue el uso de soporte nutricional e infusión de insulina y el desenlace primario fue el control glucémico. El tiempo se definió por la estancia hospitalaria

### **Población y Muestra.**

La población fue los pacientes del Hospital Universitario San Jorge y Oncólogos de Occidente de la ciudad de Pereira (Risaralda), diabéticos y no diabéticos, hospitalizados en UCI y UCIN, que desarrollaron hiperglicemia mayor de 180 mg/dL durante la administración de nutrición enteral o parenteral, y requirieron manejo con infusión de insulina; la evaluación de pacientes se realizó durante un periodo de 6 meses (marzo a agosto de 2019). El manejo de las hiperglicemias asociadas a nutrición reporta un éxito mínimo en el 70% durante las 24 horas de exposición (Goldberg et al., 2004). Esa proporción se determinó como parámetro establecido y corresponde a la eficacia en el control de la hiperglicemia con insulina. En esta investigación se evaluó la proporción de éxitos del protocolo de manejo establecido en cada unidad de cuidados intensivos. Se consideró que esa proporción tuvo una distribución aproximada normal, para una confianza del 90% y un error máximo de muestreo de 10%. Se evaluó esta frecuencia en una muestra de 40 pacientes que se monitorearon en forma repetida y por la correlación entre las medidas se ajustó la muestra en 44 pacientes que procedieron de las unidades de cuidados intensivos e intermedios mencionadas y monitoreados en 24 horas con seguimiento hasta su egreso.

**Criterios de inclusión.**

Ingreso a unidad de cuidado crítico (UCI y UCIN)

Edad mayor a 18 años

Necesidad de nutrición enteral o parenteral total durante la estancia en UCI y el seguimiento

Hiperglicemia mayor a 180 mg/dL

Necesidad de administración de infusión de insulina

**Criterios de Exclusión.**

Uso de nutrición parenteral o enteral como suplemento a la dieta oral

Uso de nutrición mixta (parenteral y enteral en un mismo momento)

Estados de descompensación aguda de la Diabetes

**Meta de Glicemia.**

70-180 mg/dL

**Definiciones**

*Hiperglicemia del paciente crítico:* glucosa central mayor a 180 mg/dl

*Hipoglucemia:* menor a 70 mg/dl

*Hipoglucemia severa:* menor a 40 mg/dl

*Umbral de inicio de infusión de insulina:* Glucometría mayor a 180 mg/dl

*Manejo de la hipoglucemia:* 15g de Dextrosa, repetir glucometría a los 10 minutos y repetir en caso de ser necesario.

**Recolección de la Información.**

Diariamente se acudió de manera presencial a las unidades de cuidado intensivo del Hospital Universitario San Jorge y de la clínica Oncólogos de Occidente, se revisó el censo de pacientes y con el grupo de enfermería se verificaron aquellos que se encontraban en terapia

nutricional por vía enteral o parenteral y además venían recibiendo infusión de insulina por la presencia de hiperglicemia. Se hizo una revisión de las historias clínicas de dichos pacientes para obtener información sobre el comportamiento glucémico durante 24 horas, así como variables clínicas y epidemiológicas. Con estos datos se estableció el tiempo dentro y fuera de metas y la ocurrencia de eventos adversos como hipoglicemias, así como el número y la intensidad de las mismas. El monitoreo permitió establecer el tiempo desde el inicio de la infusión de insulina hasta el momento de la normalización de la glicemia y facilitó determinar el momento apropiado para el retiro de la infusión.

Tras la verificación de los criterios de inclusión, se tomaron los datos y se consignaron en un formato de recolección previamente pilotado en pacientes críticos, el cual contenía la información de filiación, datos epidemiológicos, antecedentes, información clínica relevante y espacios para las variables a estudiar. Los datos y los formatos con la información solo fueron manejados por los autores exclusivamente.

### **Análisis de la información**

Para determinar la eficacia de la infusión de insulina usada en el paciente crítico con soporte nutricional, en términos de lograr la meta glucémica y porcentaje de tiempo sobre la meta se monitoreó la glicemia durante las 24 horas posteriores a la exposición a la nutrición. Tras el inicio del soporte nutricional algunos casos de hiperglicemia, a la cual se le dio manejo por los médicos tratantes a su discreción. Algunos pacientes fueron iniciados en terapia insulínica ante lo cual tuvieron seguimiento mediante monitoreo de la glicemia en el tiempo. Se estableció el porcentaje de pacientes que lograron la meta glucémica y adicionalmente se estableció el tiempo que transcurrió entre el inicio de la insulina y la consecución de la meta así como la dosis de insulina recibida. Otro de los desenlaces evaluados fue el de hipoglicemia (menor a 70 mg/dL).

Dentro del análisis se hizo un ajuste a las condiciones clínicas de los pacientes. Dichas condiciones clínicas hacen referencia a diagnóstico, grupo de diagnósticos, episodios de hipoglicemia, SOFA, diabetes, uso de esteroides, infecciones o soporte vasopresor.

Para la evaluación de la glucemia se hizo un análisis de medidas repetidas, a saber: la glicemia de cada paciente se tomó un determinado número de veces, cada toma correspondió a un tiempo por lo que se determinó que los sujetos tuvieron diferentes tiempos de toma de las glicemias y diferentes glicemias. Se realizó el análisis univariado ajustado por las medidas repetidas. El análisis bivariado evaluó el tipo de nutrición e infusión de insulina con diversos desenlaces. El ajuste de la correlación fue a través de la metodología de interceptos y pendientes aleatorias. Los modelos iniciales fueron modelos simples donde la exposición fue el tipo de nutrición e infusión de insulina y el desenlace primario fue el control glucémico en el tiempo para evaluar su eficacia y seguridad, y los desenlaces secundarios: el tiempo de estancia, la mortalidad al egreso entre otros. Las variables significativas en este modelo se incluyeron en un modelo multivariado para el ajuste de confusores.

### **Procesamiento de los Datos**

Se digitalizaron los datos en el software Excel de Microsoft Office 2016. Posteriormente se trasladaron los datos al software STATA 16.0 para obtener las tablas de frecuencia y proporciones, establecer si algunos datos tenían curva de distribución normal y realizar un análisis bivariado que permitiera establecer relaciones estadísticas entre las variables. Se incluyó un análisis de supervivencia con distribución de Weibull para las variables paramétricas y una prueba de Long Rank-Test y estimación no paramétrica de supervivencia de Kaplan-Meier. Finalmente, se realizó el análisis multivariado para las variables en las que se encontró asociación estadística significativa en el análisis bivariado con una Regresión Logística simple. Adicionalmente, se

realizó el análisis de supervivencia con Regresión de Cox y un ajuste final con una función de enlace con las medidas repetidas (Glucometrías) para los desenlaces establecidos (Modelo de Ecuación de Estimación Generalizada).

### **Variables**

Tiempo (% tiempo) en metas glucémicas durante las primeras 24 horas

Tiempo hasta la meta

Dosis de insulina diaria

Carga de carbohidratos en la nutrición: (g de carbohidratos)

Hipoglicemia: Número de episodios y glucometría ( $<70$  mg/dL o severa  $< 40$  mg/dL)

Diagnósticos al ingreso

Variables epidemiológicas: Edad, sexo, peso, talla, institución

Variables clínicas: SOFA, índice de Charlson, diabetes, esteroides, infecciones, ERC o vasoactivos

Estado al egreso: vivo o muerto



### **Marco Bioético**

Esta investigación cumple con los preceptos de bioética en relación a la investigación sobre sujetos humanos inicialmente consagrados en el Código de Núremberg de 1947 y la Declaración de Helsinki de 1964 y que salvaguardan la dignidad de las personas que participan en investigación a través de los principios de Respeto y Autonomía, Justicia, Beneficencia y no Maleficencia.

Según la Resolución número 008430 del 04 de octubre de 1993 en su artículo 11, se considera este estudio como una investigación sin riesgo ya que se trata de un estudio observacional y no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada de las variables biológicas, fisiológicas, psicológicas o sociales de los individuos que participan en el estudio. Además, según el artículo 16 de la misma resolución en su párrafo primero, el comité de ética de la institución investigadora podrá dispensar a los investigadores de la obtención del consentimiento informado.

Adicionalmente el proyecto fue evaluado por el comité de Bioética de la Universidad Tecnológica de Pereira en reunión plena llevada a cabo el día 28 de enero del 2019 con acta No. 01, punto 3.1, y fue categorizado como “Sin Riesgo” y avalado para su realización en el Hospital Universitario San Jorge y Oncólogos de Occidente, con exoneración de consentimiento informado.

### **Garantía de confidencialidad**

Los investigadores principales, como receptores y custodios de la información proveniente de las historias clínicas, se obliga a reservarla y se compromete a abstenerse de revelarla a terceros en beneficio propio o ajeno sin consentimiento previo de las instituciones propietarias de la información que para el caso son el Hospital Universitario San Jorge y Oncólogos de Occidente. Además, el investigador se compromete a que las personas que intervengan en el proyecto (los asesores) se sometan al acuerdo de confidencialidad.

El investigador se compromete a adoptar las medidas de seguridad razonables de acuerdo con la naturaleza de la información para garantizar confidencialidad, secreto y reserva de la misma, de la misma manera y grado en que protege su propia información confidencial. Así mismo, se compromete a que la información suministrada será únicamente utilizada con fines investigativos y académicos.

Si existiera duda del carácter confidencial de alguna información, será tratada como tal hasta que las instituciones que la aportaron manifiesten lo contrario. La garantía aquí expuesta cubija la información suministrada por el Hospital Universitario San Jorge y Oncólogos de Occidente en medio verbal, físico, magnético o por correo electrónico ya que por todos estos medios, dicha información será considerada confidencial y no prescribe tras la finalización de la investigación.

### **Aspectos Medioambientales**

El diseño de este estudio es prospectivo, observacional, analítico, por lo que su realización no implicó riesgo ambiental relacionado con recursos naturales, utilización y/o disposición de sustancias de riesgo biológico ni desecho de residuos. Tampoco supuso un riesgo para las instituciones propietarias de los datos requeridos ni para los pacientes de la misma ya que lo que se empleó para el desarrollo de la investigación fueron sistemas de información y datos sistematizados de la historia clínica. Así mismo la comunidad para la que la institución presta los servicios también estuvo libre de riesgos por las razones expuestas.

## Resultados

### *Características sociodemográficas,*

Se evaluaron 44 pacientes de los cuales 24 fueron del sexo masculino y 20 de sexo femenino. El peso promedio fue de 65,4 Kg (SD  $\pm$ 13,1). Los pacientes tuvieron una media de edad de 60,8 años (SD  $\pm$ 15,6). El mayor número de pacientes se encontraba entre los entre los 70 y 79 años (31%). Cuando se revisó la estancia en la UCI se encontró que el promedio fue de 15,2 días (SD  $\pm$ 15,6). La causa más frecuente de ingreso a UCI fue de origen infeccioso en el 43,2% de los casos (n = 19), seguido en su orden por la falla ventilatoria hipoxémica (18,2%) y los estados postquirúrgicos (18,2%). Con respecto a la carga mórbida al ingreso tanto crónica como aguda (Charlson y SOFA) fue 4,9 (SD  $\pm$ 2,9) y 6,7 (SD  $\pm$ 3,9) respectivamente. 16 pacientes fallecieron durante su estancia en la UCI para una mortalidad general del 40,9%. (Ver Tabla 3)

### *Variables clínicas asociadas a hiperglicemia y nutrición.*

22 pacientes (50%) recibieron soporte nutricional enteral y 22 pacientes (50%) nutrición parenteral. 22 pacientes (50%) eran diabéticos y 22 no lo eran. El 50% (n = 22) de los pacientes presentaron alguna infección durante el seguimiento, en el 6,8% de los casos fueron infecciones que no precipitaron el ingreso a UCI. 16 pacientes (36,4%) requirieron uso de esteroides en su terapia, ya fuera de manera aguda o crónica. El 50% de los pacientes requirió el uso de por lo menos 1 vasopresor. En cuanto a la presencia de compromiso renal, el 36,4% (n = 16) tenía algún grado de deterioro funcional, dado por TFG menor a 60 ml/min calculado por medio de ecuación MDRD (Ver Tabla 3)

Tabla 3.

**Características basales de los pacientes**

Variable		n (%)
<b>Tipo de nutrición</b>	<i>Enteral</i>	22 (50,0%)
	<i>Parenteral</i>	22 (50,0%)
<b>Sexo</b>	<i>Masculino</i>	24 (54,5%)
	<i>Femenino</i>	20 (45,5%)
<b>Edad (media ±DE)</b>	<i>Total</i>	60,8 ±15,6
	<i>Menor a 50</i>	8
	<i>50 a 59</i>	11
	<i>60 a 69</i>	8
	<i>70 a 79</i>	14
	<i>Mayor a 80</i>	3
<b>Peso en Kg (media ±DE)</b>		65,4 ±13,2
<b>Estancia en días (media ±DE)</b>		15,2 ±15,6
<b>Estado egreso</b>	<i>Vivo</i>	26 (59,1%)
	<i>Fallecido</i>	18 (40,9%)
<b>Motivo de ingreso</b>		
<b>Diagnóstico</b>	<i>Sistema nervioso</i>	5 (11,3%)
	<i>Oncológico</i>	2 (4,54%)
	<i>Falla respiratoria</i>	8 (18,2%)
	<i>Infecioso</i>	19 (43,2%)
	<i>Postquirúrgico</i>	8 (18,2%)
	<i>Cardiovascular</i>	2 (4,54%)
	<i>Hipoxémica</i> <i>Hipercápnica</i>	1 (2,27%)
<b>Evaluación clínica</b>		
<b>Charlson (media ±DE)</b>		4,9 ±2,9
<b>SOFA (media ±DE)</b>		6,7 ±3,9
<b>Condiciones hiperglicemiantes</b>	<i>Diabetes</i>	22 (50,0%)
	<i>Enfermedad renal crónica/aguda</i>	16 (36,4%)
	<i>Infección</i>	22 (50,0%)
	<i>Esteroides</i>	16 (36,4%)
	<i>Vasopresores</i>	22 (50,0%)

*Control glucémico.*

Con respecto a la media de glicemia previa al inicio de la infusión de insulina fue 264 mg/dL (±52). Se logró un seguimiento medio de infusión de 21,4 horas (±4) y la glucometría promedio durante el periodo de observación fue de 216,85 mg/dL (±66,7). La dosis total de insulina en el seguimiento tuvo una media de 57,6 U/día (±30,3) y ajustada por el peso fue de 0,88 U/Kg/día (±0,46). La carga de carbohidratos durante el tiempo de seguimiento fue en promedio 140,7 g (±58,4). El tiempo medio en llegar a la meta fue 11,0 horas (±6,0), con un tiempo medio dentro de la meta de 8,0 horas (±4,0). Los episodios de hipoglucemia fueron 4 de 577 medidas de glucemia (0,7%), y correspondieron a 4 pacientes diferentes, sin episodios de hipoglucemia severa (< 40 mg/dL). (Ver Tabla 4)

Tabla 4.

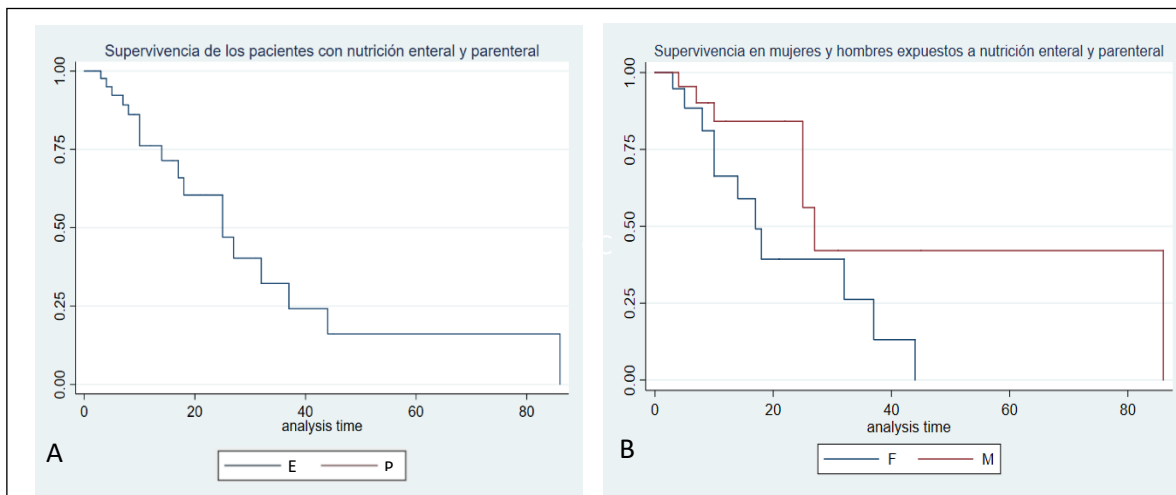
**Control glucémico en el paciente crítico con soporte nutricional**

c	$\bar{x}$
Glicemia pre en mg/dl (media $\pm$ DE)	264 $\pm$ 52,0
Glucometría en mg/dl (media $\pm$ DE)	216,8 $\pm$ 66,6
Carbohidratos en gramos (media $\pm$ DE)	140,7 $\pm$ 58,4
Seguimiento en horas (media $\pm$ DE)	21,4 $\pm$ 4,0
Insulina administrada en 24 horas (media $\pm$ DE)	57,6 $\pm$ 30,3
Horas en meta	8,0 $\pm$ 4,0
Horas para llegar a la meta	11,0 $\pm$ 6,0
N° de glucometrías en total	577
Hipoglicemia	4 (0,7%)
Uso de protocolo de Infusión	0

En el análisis de supervivencia no hubo diferencias significativas entre el tipo de nutrición y el estado de egreso (Ver Figura 1A). Se determinó una mediana de sobrevida de 22 días con picos de mayor mortalidad que se registraron entre los días 22 a 25 de estancia para la población general. En la evaluación ajustada por sexo, el femenino estuvo asociado con una menor sobrevida comparado con el masculino. Evidenciándose que las mujeres tienen una mediana ubicada entre los 16 a 17 días; comparado con la mediana de sobrevida de 25 días en los hombres. El mayor riesgo de muerte en las mujeres ocurrió entre los días 8 a 10 y entre los días 22 a 25 para los hombres. Estas diferencias fueron estadísticamente significativas. (Ver Figura 1B)

Figura 1.

**Análisis de sobrevida (Kaplan Meier). Pacientes con soporte nutricional e infusión de insulina total y por sexo.**



## CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL EN UCI

Con respecto al análisis bivariado se usó la prueba Log Rank Test y no se encontró una diferencia estadísticamente significativa al evaluar el tipo de nutrición (discriminada en enteral o parenteral) como variable única, ni ajustada por el sexo, como determinante del estado del egreso. (Ver Tabla 5).

Tabla 5.

### Prueba de Log Rank Test para determinar las asociaciones con el estado de egreso.

Tipo de nutrición		Eventos observados	Eventos esperados	Log Rank Test
Enteral		11	9.25	0.78
Parenteral		7	8.75	
Total		18	18.0	
Femenino		11	7.34	3.37
Masculino		7	10.66	
Total		18	18.0	
Tipo de nutrición estratificado por sexo				
Femenino	Enteral	8	7.68	0.05
	Parenteral	3	3.32	
Masculino	Enteral	3	2.86	0.02
	Parenteral	4	4.14	
Total	Enteral	11	10.54	0.07
	Parenteral	7	7.46	

En el modelo de regresión Weibull, no hubo hallazgos significativos con respecto al estado de egreso y variables que pudieran haber atribuido riesgo al desenlace como el puntaje SOFA, el puntaje Charlson, el tipo de nutrición, la edad, insulina total administrada en 24 horas, la glicemia previa, el total de carbohidratos administrados y el tiempo en la meta; pero sí se encontró una relación entre el sexo femenino y la muerte, con una fuerza de asociación estadísticamente significativa (valor de  $p= 0,041$ , IC 95%: 1,04 – 7,49); esta relación fue ajustada al puntaje obtenido en el SOFA, insulina total administrada en 24 horas, . (Ver Tabla 6).

Posteriormente se realizó un modelo multivariado de estimación generalizada (GEE), en el cual se ajustó las glicemias como medida repetida (577 glucometrías, en 44 pacientes). Se documentó que el tipo de nutrición, glicemia, carga de carbohidratos en la nutrición, insulina total administrada en 24 horas, vasopresor, esteroides y enfermedad renal no se asoció con el estado de

CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL EN UCI

egreso. Sin embargo, el puntaje SOFA, el sexo y los días de estancia se encontraron como factores asociados del estado de egreso. En un análisis posterior se ajustó por el tipo de nutrición, en la cual se observó que el puntaje SOFA en los pacientes con nutrición parenteral estaba asociado al estado de egreso, en cambio, para los pacientes con nutrición enteral la asociación con el estado de egreso continuó para los días de estancia y el SOFA ajustado a cada una de las glicemias de cada uno de los pacientes (Ver Tabla 7)

Tabla 6.

**Modelo de distribución de Weibull para determinar asociaciones con el estado de egreso**

Variable	Cociente de riesgos	Error estándar	Z	p> z	(Intervalo de confianza 95%)	
Sexo	2.79	1.40	2.04	<b>0.041**</b>	1.04	7.49
SOFA	1.10	0.06	1.57	0.117	0.97	1.24
INA24H*	0.99	0.008	-0.46	0.645	0.978	1.013
Constante	0.001	0.01	-5.37	0.00	0.0001	0.017
/ln p	0.42	0.16	2.48	0.013	0.088	0.017

NOTA: \*INA24H: Insulina total administrada en 24 horas

\*\* p<0.05 estadísticamente significativa

Tabla 7.

**Modelo multivariado de ecuación de estimación generalizada (GEE) en modalidad de mediciones repetidas (glicemia) para determinar asociaciones con el estado de egreso**

<b>Modelo para todo tipo de nutrición</b>					
Estado Egreso	Coficiente	Error estándar	z	p> z	(Intervalo de confianza 95%)
<b>SOFA</b>	0.05	0.015	3.88	0.000	0.029 - 0.088
<b>Sexo</b>	0.26	0.114	2.30	0.021	0.039 - 0.489
<b>Estancia</b>	0.008	0.003	2.36	0.018	0.001 - 0.0162
<b>Constante</b>	-0.2386033	0.1323231	1.80	0.071	-0.4979518 - 0.0207452
<b>Modelo para nutrición parenteral</b>					
Estado Egreso	Coficiente	Error estándar	z	p> z	(Intervalo de confianza 95%)
<b>SOFA</b>	0.061	0.0205	3.00	0.003	0.021 - 0.102
<b>Sexo</b>	0.208	0.1688	1.23	0.218	-0.122 - 0.539
<b>Estancia</b>	0.003	0.007	0.44	0.664	-.0114 - 0.0180
<b>Constante</b>	-0.1925377	0.1731758	-1.11	0.266	-0.531956 - 0.1468806
<b>Modelo para nutrición enteral</b>					
Estadio Egreso	Coficiente	Error estándar	z	p> z	(Intervalo de confianza 95%)
<b>SOFA</b>	0.059	0.022	2.62	0.009	0.014 - 0.103
<b>Sexo</b>	0.269	0.162	1.66	0.097	-0.049 - 0.588
<b>Estancia</b>	0.010	0.004	2.48	0.013	0.0022 -0.018
<b>Constante</b>	-.2377562	0.2028168	-1.17	0.241	-0.6352699 - 0.1597574

NOTA: Este modelo está ajustado por una variable de medición repetida (577 glicemias) que compara los desenlaces según cada medición

## **Discusión**

El control glucémico en los pacientes críticamente enfermos es un reto para los clínicos dada la poca predicción de la respuesta a la insulina debida, entre otras cosas, a la resistencia intrínseca de cada individuo y la respuesta metabólica al estrés. Esta situación se acentúa cuando el paciente requiere soporte nutricional pues se ha observado que la respuesta hiperglicemiante es mayor y por ende la mortalidad asociada se incrementa (Gosmanov & Umpierrez, 2013; McClave et al., 2016). En esta investigación longitudinal, se analizó el comportamiento glucémico de los pacientes que ingresaron a UCI y requirieron nutrición ya fuera enteral o parenteral y presentaron hiperglicemia y necesidad de soporte metabólico con insulina en infusión.

### *Características de los pacientes.*

Al realizar una búsqueda en las principales bases de datos y en las referencias de las guías de práctica clínica, se encuentran pocos estudios de este tipo, ya que el número de pacientes con nutrición parenteral fue de 22 y representó el 50% de la muestra; esta característica poblacional difiere de los estudios previos en los que se han evaluado diferentes esquemas de infusión de insulina, y en los que el porcentaje de pacientes con nutrición parenteral fue del 19% (n = 10) y del 40% (n = 16) (Dickerson et al., 2008; Goldberg et al., 2004). Esto permite evaluar y determinar el impacto que tiene la nutrición parenteral en la unidad de cuidado intensivo en términos de control glucémico y resultados clínicos, al compararse con la nutrición enteral.

La edad de los pacientes en esta investigación fue muy similar a la reportada en otros estudios, sin embargo llama la atención que el sexo femenino representó el 45,5% del total, lo que contrasta con el escaso número de mujeres en los protocolos de Yale y Tennessee con 10,1% (n =7) y 17,5% (n =7) respectivamente (Dickerson et al., 2008; Goldberg et al., 2004). El uso de vasopresores en el 50% de los pacientes de este estudio también supera lo reportado por los



estudios de los protocolos Yale y Tennessee (36,0% y 12,5%). Igual comportamiento revela el diagnóstico de ingreso, pues se observó que el 43,2% presentaron una infección grave, mientras la mayoría de los pacientes en el estudio de Yale ingresaron con los diagnósticos de insuficiencia respiratoria en el 36% ( $n = 36/100$ ), hemorragia de vías digestivas en el 13% ( $n = 13/100$ ), y tan solo el 4% ( $4/100$ ) por sepsis; los pacientes del estudio Tennessee en su mayoría presentaron politraumatismo como diagnóstico de ingreso (67%) y ninguno de ellos ingreso por infección (Dickerson et al., 2008; Goldberg et al., 2004). Todas estas diferencias observadas sugieren que esta cohorte tiene un perfil epidemiológico diferente que complementa la información de los otros estudios y revela otras variables previamente no evaluadas y que pueden tener importancia en el control glucémico y los resultados clínicos asociados.

### *Control Glucémico.*

En términos de control glucémico, se encontró que la media de las glucometrías medidas durante todo el tiempo de seguimiento a los pacientes fue 216,85 mg/dL ( $SD \pm 66,6$ ), un valor muy superior a la media de otros estudios que evaluaron el control metabólico durante la infusión de insulina, en donde el promedio del valor de las glucometrías reportado fue 169 mg/dL (Gibson et al., 2016), 125 mg/dL (Goldberg et al., 2004) y 122 mg/dL (Dickerson et al., 2008). En contraste, la dosis diaria de insulina fue visiblemente inferior; se administraron un promedio de 57,6 U/día ( $\pm 30,3$ ) por paciente, mientras en el protocolo Tennessee fueron 102 U/día y en el protocolo Yale 96 U/día. Al revisar el seguimiento en el tiempo la situación no fue diferente, pues se encontró que se requería un tiempo de infusión de insulina aproximado de 11 horas ( $SD \pm 6$ ) para llegar a la meta glucémica y solo se logró mantener los pacientes en la meta por un promedio de 8 horas, que equivale al 38% del tiempo de la administración de la infusión. Estos parámetros de eficacia están muy por debajo de las metas reportadas por diferentes autores: En Yale, se logró la meta glucémica

## CONTROL GLUCÉMICO EN PACIENTES CON NUTRICIÓN ENTERAL Y PARENTERAL EN UCI

en una media de 10 horas y los pacientes permanecieron el 52% del tiempo en metas (Goldberg et al., 2004), En Tennessee la meta se logró en una mediana de 5 horas y se mantuvo el 82% del tiempo (Dickerson et al., 2008). En el protocolo Cleveland se obtuvieron metas con una mediana de tiempo de 4,2 horas, pero con 41,2% de los pacientes con glucemia fuera de metas y con un 15% que nunca logró metas de control glucémico (Gibson et al., 2016). (Ver Tabla 8)

Estas deficiencias en el control glucémico de los pacientes pueden ser atribuidas a la ausencia de protocolos estandarizados para el manejo de la hiperglicemia en el paciente crítico que recibe soporte nutricional en las unidades estudiadas. (Ver Tabla 4).

En términos de seguridad del manejo, se evidencia una tasa de hipoglucemia de 0,7% que está acorde a la reportada por diferentes protocolos. En Yale la tasa de hipoglucemia fue del 0,3% con solo 3 episodios de hipoglucemia severa; en Tennessee se evidenció una tasa de hipoglucemia menor de 60 mg/dL en el 0,56% de los pacientes, sin episodios de hipoglucemia severa y en Cleveland solo se evidenció una tasa de 0,1% de hipoglucemia menor a 70 mg/dl (Dickerson et al., 2008; Gibson et al., 2016; Goldberg et al., 2004). (Ver Tabla 8)

Tabla 8.

### Control glucémico en diferentes estudios sobre infusión de insulina

Protocolo	Meta	$\bar{x}$ Glicemia previa	$\bar{x}$ Glicemia durante	Tiempo hasta la meta	Tiempo sobre la meta	Insulina en 24 horas	Hipoglicemia	NTE/ NTP
Yale n = 52	100-139 mg/dl	299 mg/dl	121 - 125 mg/dl	9,0 horas	52%	96 U	<60 mg/dl: 0,3%; Severa: 0,05%	65/10*
Tennessee n = 40	70-150 mg/dl	194 mg/dl	122 mg/dl	5,0 horas	19,6 horas (82%)	102 U	<60 mg/dl: 0,56%; Severa: 0%	24/16
Cleveland n = 170	140-179 mg/dl	244 mg/dl	168 mg/dl	4,2 horas	58,8% (15% nunca logró metas)	NR	< 70 mg/dl 0,1%; Severa: 0%	NR
Cohorte estudiada n = 44	70-180 mg/dl	264 mg/dl	216 mg/dl	11 horas	8 horas (38%)	57,6 U	< 70 mg/dl 0,7%; Severa: 0%	22/22

NOTA: \*Los eventos corresponden a pacientes que presentaron varios tipos de nutrición en diferentes periodos de observación. NR: No reporte. NTE: Nutrición enteral. NTP: Nutrición parenteral

### *Análisis de resultados clínicos.*

Luego de realizar el análisis para evaluar las variables que se asocian con el estado al egreso, se encontró que el tipo de nutrición (enteral o parenteral) no se relacionó con mortalidad. Estos hallazgos van en contra de la evidencia y recomendaciones de las guías de nutrición clínica (McClave et al., 2016), en las cuales se resalta que el uso de nutrición enteral en paciente críticos es superior a la nutrición parenteral ya que tiene un mayor beneficio en términos de sobrevida (Artinian et al., 2006). Por otro lado, hay evidencia que sugiere que la nutrición parenteral temprana se asocia a mayor mortalidad y resultados desfavorables en los pacientes críticos (Casaer et al., 2011; Heyland, MacDonald, Keefe, & Drover, 1998). Adicionalmente, la combinación de nutrición parenteral e hiperglicemia se asocia a un riesgo independiente de mayor mortalidad de hasta 10 veces (Cheung et al., 2005; Kumar et al., 2011; Pasquel et al., 2010). Sin embargo, esta conclusión secundaria, respecto a la similitud en términos de sobrevida entre los dos tipos de nutrición, puede ser explicada debido a que la enfermedad crítica es una condición con alto riesgo nutricional y en la cual, si se llegara a contraindicar la nutrición enteral, el efecto en términos de mortalidad del uso de nutrición parenteral temprana es neutro o inclusive benéfico. La falta de asociación se puede presentar también por una muestra insuficiente lo que exigiría estudios con más centros participando. Con respecto a esto también existe evidencia que sugiere que la nutrición parenteral no aumenta la mortalidad (Doig et al., 2013), e incluso, cuando está presente la combinación de malnutrición y enfermedad crítica, la nutrición parenteral temprana parece contribuir a una disminución de la mortalidad (Braunschweig, Levy, Sheean, & Wang, 2001).

Por otro lado, se encontró que ninguna variable de control glucémico (nivel de glicemia, hipoglucemia, tiempo en metas, dosis de insulina, carga de carbohidratos) se asoció con el estado al egreso. Llama la atención que, a pesar del mal control glucémico, no haya una asociación con

la mortalidad, y una posible explicación yace en la baja tasa de hipoglucemia. Este hallazgo va en dirección del concepto que se viene considerando en los últimos años con respecto al control glucémico, el cual indica que siendo permisivos en las metas glucémicas (hasta 220 mg/dl, especialmente en el diabético), se evita la hipoglicemia sin conllevar aumento en el riesgo de muerte (Krinsley et al., 2013; Marik & Egi, 2014). Esta consideración se basa en el principio fisiológico en el cual la exposición crónica a la hiperglicemia y posterior disminución abrupta hacia metas estrictas, aumenta la variabilidad glucémica y genera potenciales eventos desfavorables (Egi et al., 2011; Marik & Egi, 2014).

Finalmente, se determinó con el análisis multivariado, que el estado al egreso de los pacientes de esta cohorte se relacionaba con el hecho de tener un mayor puntaje SOFA, mayor estancia en UCI y ser del sexo femenino, variables que pueden ser independientes del control glucémico.

Este estudio nos muestra un perfil sociodemográfico distinto a lo reportado en la literatura, con pacientes en su mayoría con patologías infecciosas, sexo femenino y alto uso de nutrición parenteral, arrojando información valiosa de estas variables y su relación con el control glucémico y estado al egreso. Además, este estudio correlaciona el estado al egreso (vivo o muerto) con cada una de las variables de control glucémico y tipo de nutrición. Y finalmente nos permite conocer las variables del paciente crítico con nutrición, hiperglicemia e infusión de insulina que se asocian con el estado al egreso.

Las limitaciones de este estudio fueron la ausencia de manejo protocolizado y estandarizado en las unidades de cuidado intensivo que participaron en el estudio. Una limitación importante es la falta de seguimiento del control glicémico después de 24 horas incluso hasta el egreso lo que no se consideró para los objetivos de este estudio.

### **Conclusiones y Recomendaciones**

La eficacia en el manejo de la hiperglicemia del paciente crítico con nutrición enteral y parenteral en las unidades de cuidado intensivo del HUSJ y Oncólogos de occidente es inferior a la reportada con el manejo estandarizado, ya que no se logran los objetivos mínimos en control de la glicemia, el tiempo en llegar a la meta ni el tiempo sobre la meta.

La hipoglicemia tiene una baja prevalencia en las unidades de cuidado intensivo del HUSJ y Oncólogos de occidente, similar a la reportada en los protocolos de manejo estandarizado.

La dosis de insulina promedio utilizada en los pacientes fue baja, asociada a un valor de glicemia fuera de metas y este estudio no encontró relación entre la carga de carbohidratos y la dosis de insulina diaria

Ni el tipo de nutrición (enteral o parenteral) ni las variables de control glucémico, impactaron en resultados clínicos como el estado al egreso, ni la estancia.

Se determinó que la mortalidad no es atribuible directamente a las variables de control glucémico, y se observó que únicamente el puntaje de SOFA, la estancia y el sexo femenino se relacionaron con el resultado al egreso, variables que en general son independientes del manejo de la hiperglicemia.

Como recomendación, lo primero es adoptar protocolos de manejo de la hiperglicemia en el paciente crítico, ya que existe suficiente ilustración sobre las bondades de un adecuado control glucémico, aún más cuando el paciente requiere soporte nutricional.

Recomendamos además realizar más estudios que permitan evaluar como resultado primario variables fuertes como mortalidad, estancia en UCI y otras asociadas al control metabólico, e inclusive explorar otras opciones de manejo como la reposición de insulina dentro de la nutrición parenteral en términos de eficacia, seguridad y riesgo de mortalidad.

### Bibliografía

- American Diabetes, A. (2016). 13. Diabetes Care in the Hospital. *Diabetes Care*, 39 Suppl 1, S99-104. doi: 10.2337/dc16-S016
- Artinian, V., Krayem, H., & DiGiovine, B. (2006). Effects of early enteral feeding on the outcome of critically ill mechanically ventilated medical patients. *Chest*, 129(4), 960-967. doi: 10.1378/chest.129.4.960
- Boutin, J. M., & Gauthier, L. (2014). Insulin infusion therapy in critically ill patients. *Can J Diabetes*, 38(2), 144-150. doi: 10.1016/j.jcjd.2014.01.016
- Braunschweig, C. L., Levy, P., Sheean, P. M., & Wang, X. (2001). Enteral compared with parenteral nutrition: a meta-analysis. *Am J Clin Nutr*, 74(4), 534-542. doi: 10.1093/ajcn/74.4.534
- Brunkhorst, F. M., Engel, C., Bloos, F., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., Weiler, N., . . . German Competence Network, S. (2008). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*, 358(2), 125-139. doi: 10.1056/NEJMoa070716
- Casaer, M. P., Mesotten, D., Hermans, G., Wouters, P. J., Schetz, M., Meyfroidt, G., . . . Van den Berghe, G. (2011). Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med*, 365(6), 506-517. doi: 10.1056/NEJMoa1102662
- Cheung, N. W., Napier, B., Zaccaria, C., & Fletcher, J. P. (2005). Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care*, 28(10), 2367-2371.
- Dickerson, R. N., Johnson, J. L., Maish, G. O., 3rd, Minard, G., & Brown, R. O. (2012). Evaluation of nursing adherence to a paper-based graduated continuous intravenous regular human insulin infusion algorithm. *Nutrition*, 28(10), 1008-1011. doi: 10.1016/j.nut.2012.01.010
- Dickerson, R. N., Swiggart, C. E., Morgan, L. M., Maish, G. O., 3rd, Croce, M. A., Minard, G., & Brown, R. O. (2008). Safety and efficacy of a graduated intravenous insulin infusion protocol in critically ill trauma patients receiving specialized nutritional support. *Nutrition*, 24(6), 536-545. doi: 10.1016/j.nut.2008.02.008
- Doig, G. S., Simpson, F., Sweetman, E. A., Finfer, S. R., Cooper, D. J., Heighes, P. T., . . . Early, P. N. I. o. t. A. C. T. G. (2013). Early parenteral nutrition in critically ill patients with short-term relative contraindications to early enteral nutrition: a randomized controlled trial. *JAMA*, 309(20), 2130-2138. doi: 10.1001/jama.2013.5124
- Egi, M., Bellomo, R., Stachowski, E., French, C. J., Hart, G. K., Taori, G., . . . Bailey, M. (2011). The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med*, 39(1), 105-111. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181feb5ea
- Gibson, G. A., Militello, M. A., Guzman, J. A., & Bauer, S. R. (2016). Evaluation of an updated insulin infusion protocol at a large academic medical center. *Am J Health Syst Pharm*, 73(11 Suppl 3), S88-93. doi: 10.2146/ajhp150383
- Goldberg, P. A., Siegel, M. D., Sherwin, R. S., Halickman, J. I., Lee, M., Bailey, V. A., . . . Inzucchi, S. E. (2004). Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*, 27(2), 461-467.
- Gosmanov, A. R., & Umpierrez, G. E. (2013). Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep*, 13(1), 155-162. doi: 10.1007/s11892-012-0335-y

- Heyland, D. K., MacDonald, S., Keefe, L., & Drover, J. W. (1998). Total parenteral nutrition in the critically ill patient: a meta-analysis. *JAMA*, *280*(23), 2013-2019. doi: 10.1001/jama.280.23.2013
- Hongsermeier, T., & Bistrain, B. R. (1993). Evaluation of a practical technique for determining insulin requirements in diabetic patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, *17*(1), 16-19. doi: 10.1177/014860719301700116
- Hooper, M. H., & Marik, P. E. (2015). Controversies and Misconceptions in Intensive Care Unit Nutrition. *Clin Chest Med*, *36*(3), 409-418. doi: 10.1016/j.ccm.2015.05.013
- Investigators, N.-S. S., Finfer, S., Chittock, D. R., Su, S. Y., Blair, D., Foster, D., . . . Ronco, J. J. (2009). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*, *360*(13), 1283-1297. doi: 10.1056/NEJMoa0810625
- Jakoby, M. G., & Nannapaneni, N. (2012). An insulin protocol for management of hyperglycemia in patients receiving parenteral nutrition is superior to ad hoc management. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, *36*(2), 183-188. doi: 10.1177/0148607111415628
- Krikorian, A., Ismail-Beigi, F., & Moghissi, E. S. (2010). Comparisons of different insulin infusion protocols: a review of recent literature. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*, *13*(2), 198-204. doi: 10.1097/MCO.0b013e32833571db
- Krinsley, J. S., Egi, M., Kiss, A., Devendra, A. N., Schuetz, P., Maurer, P. M., . . . Bellomo, R. (2013). Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Critical Care*, *17*(2), R37. doi: 10.1186/cc12547
- Kumar, P. R., Crotty, P., & Raman, M. (2011). Hyperglycemia in hospitalized patients receiving parental nutrition is associated with increased morbidity and mortality: a review. *Gastroenterol Res Pract*, *2011*. doi: 10.1155/2011/760720
- López Martínez, J., Mesejo Arizmendi, A., & Montejo González, J. C. (2005). Nutrición artificial en la hiperglucemia y Diabetes mellitus en pacientes críticos. *Nutrición Hospitalaria*, *20*, 34-37.
- Malmberg, K., Ryden, L., Efendic, S., Herlitz, J., Nicol, P., Waldenstrom, A., . . . Welin, L. (1995). Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol*, *26*(1), 57-65.
- Marik, P. E., & Egi, M. (2014). Treatment thresholds for hyperglycemia in critically ill patients with and without diabetes. *Intensive Care Med*, *40*(7), 1049-1051. doi: 10.1007/s00134-014-3344-2
- Marik, P. E., & Preiser, J. C. (2010). Toward understanding tight glycemic control in the ICU: a systematic review and metaanalysis. *Chest*, *137*(3), 544-551. doi: 10.1378/chest.09-1737
- Marik, P. E., & Zaloga, G. P. (2001). Early enteral nutrition in acutely ill patients: a systematic review. *Crit Care Med*, *29*(12), 2264-2270. doi: 10.1097/00003246-200112000-00005
- McClave, S. A., Taylor, B. E., Martindale, R. G., Warren, M. M., Johnson, D. R., Braunschweig, C., . . . Enteral, N. (2016). Guidelines for the Provision and Assessment of Nutrition Support Therapy in the Adult Critically Ill Patient: Society of Critical Care Medicine (SCCM) and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, *40*(2), 159-211. doi: 10.1177/0148607115621863
- McMahon, M. M. (2004). Management of parenteral nutrition in acutely ill patients with hyperglycemia. *Nutr Clin Pract*, *19*(2), 120-128. doi: 10.1177/0115426504019002120

- Moghissi, E. S., Korytkowski, M. T., DiNardo, M., Einhorn, D., Hellman, R., Hirsch, I. B., . . . American Diabetes, A. (2009). American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*, *32*(6), 1119-1131. doi: 10.2337/dc09-9029
- Olveira, G., Tapia, M. J., Ocon, J., Cabrejas-Gomez, C., Ballesteros-Pomar, M. D., Vidal-Casariago, A., . . . Nutrition. (2013). Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care*, *36*(5), 1061-1066. doi: 10.2337/dc12-1379
- Paliosa, A. K., Teixeira, C., Rosa, R. G., & Blatt, C. R. (2017). Hyperglycemia in critical patients: Determinants of insulin dose choice. *Rev Assoc Med Bras (1992)*, *63*(5), 441-446. doi: 10.1590/1806-9282.63.05.441
- Pasquel, F. J., Spiegelman, R., McCauley, M., Smiley, D., Umpierrez, D., Johnson, R., . . . Umpierrez, G. E. (2010). Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care*, *33*(4), 739-741. doi: 10.2337/dc09-1748
- Petrov, K. I., Burns, T. L., & Drincic, A. (2012). Evaluation of an adult insulin infusion protocol at an academic medical center. *P T*, *37*(5), 283-306.
- Preiser, J. C., Devos, P., Ruiz-Santana, S., Melot, C., Annane, D., Groeneveld, J., . . . Chioloro, R. (2009). 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*, *35*(10), 1738-1748. doi: 10.1007/s00134-009-1585-2
- Preiser, J. C., Ichai, C., Orban, J. C., & Groeneveld, A. B. (2014). Metabolic response to the stress of critical illness. *Br J Anaesth*, *113*(6), 945-954. doi: 10.1093/bja/aeu187
- Roehl, K. A., Lach, K., Coltman, A. E., Bacon, C. A., Singh, S., Peterson, S. J., & Sowa, D. C. (2013). Predictors of insulin requirements among hospitalized adults receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*, *37*(6), 755-762. doi: 10.1177/0148607113492927
- Sarkisian, S., Fenton, T. R., Shaheen, A. A., & Raman, M. (2010). Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol*, *24*(7), 453-457.
- Singer, P., Blaser, A. R., Berger, M. M., Alhazzani, W., Calder, P. C., Casaer, M. P., . . . Bischoff, S. C. (2019). ESPEN guideline on clinical nutrition in the intensive care unit. *Clin Nutr*, *38*(1), 48-79. doi: 10.1016/j.clnu.2018.08.037
- Van den Berghe, G., Wilmer, A., Hermans, G., Meersseman, W., Wouters, P. J., Milants, I., . . . Bouillon, R. (2006). Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*, *354*(5), 449-461. doi: 10.1056/NEJMoa052521
- van den Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., Schetz, M., . . . Bouillon, R. (2001). Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*, *345*(19), 1359-1367. doi: 10.1056/NEJMoa011300
- Vanhorebeek, I., Gunst, J., & Van den Berghe, G. (2018). Critical Care Management of Stress-Induced Hyperglycemia. *Curr Diab Rep*, *18*(4), 17. doi: 10.1007/s11892-018-0988-2
- Wernly, B., Lichtenauer, M., Franz, M., Kabisch, B., Muessig, J., Masyuk, M., . . . Jung, C. (2016). Differential Impact of Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Significance in Acute Myocardial Infarction but Not in Sepsis? *Int J Mol Sci*, *17*(9). doi: 10.3390/ijms17091586