

Ignacio Aramendi¹, Gastón Burghi¹, William Manzanares²

Disglucemia en el paciente crítico: evidencia actual y perspectivas futuras

Dysglycemia in the critically ill patient: current evidence and future perspectives

RESUMEN

La disglucemia en el paciente crítico (hiperglucemia, hipoglucemia, variabilidad de la glucemia y el tiempo en rango) es un marcador de severidad de la enfermedad crítica asociada a mayor mortalidad. Sin embargo, dicho impacto parece atenuarse en los pacientes con diabetes mellitus, en particular en aquellos con mal control glucémico premórbido lo cual ha sido denominado “paradoja de la diabetes”. Este fenómeno determina que en los nuevos protocolos de control de la glucemia deban ser contemplados

los valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) al ingreso a unidad de cuidados intensivos, siendo necesarios nuevos rangos de glucemia objetivos según los valores de la HbA1c. En tal sentido, la HbA1c surge como una herramienta sencilla que permite obtener información de utilidad terapéutica y valor pronóstico en la unidad de cuidados intensivos.

Descriptor: Glucemia; Hiperglucemia; Hipoglucemia; Hemoglobina A glucosilada; Mortalidad; Índice de severidad de la enfermedad; Unidades de cuidados intensivos

1. Centro Nacional de Quemados, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República - Montevideo, Uruguay.

2. Cátedra de Medicina Intensiva, Hospital de Clínicas Dr. Manuel Quintela, Facultad de Medicina, Universidad de la República - Montevideo, Uruguay.

Conflictos de interés: Ninguno.

Presentado el 5 de diciembre de 2016
Aceptado el 16 de febrero de 2017

Autor para la correspondencia:

Ignacio Aramendi
Centro Nacional de Quemados, Hospital de Clínicas
Avenida Italia s/n. Piso 13
11.600 - Montevideo, Uruguay
E-mail: nachoaramendi@gmail.com

Editor responsable: Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20170054

INTRODUCCIÓN

El monitoreo intensivo de los niveles de glucosa plasmática y el tratamiento con insulina en el paciente crítico han sido un estándar de calidad asistencial en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y un área de permanente investigación en los últimos 15 años luego de la publicación del estudio pionero de van den Berghe et al. en 2001.⁽¹⁾ Dicho estudio con 1.543 pacientes quirúrgicos críticos, mostró resultados reveladores que modificaron la forma de abordar las alteraciones de la glucemia en el paciente crítico. Sin embargo, los siguientes ensayos clínicos aleatorizados (ECA) multicéntricos desarrollados con posterioridad no fueron capaces de reproducir los resultados de aquel primer estudio. Por el contrario, estos nuevos ECA mostraron niveles inaceptables de hipoglucemia^(2,3) y alguno de ellos como el *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation* (NICE-SUGAR) presentaron un aumento significativo de la mortalidad en aquellos pacientes que recibieron tratamiento intensivo con insulina.⁽⁴⁾ Por su parte, en los últimos años ha emergido el concepto de la disglucemia en UCI; en tal sentido, el análisis la misma ha tornado más complejo el estudio y la comprensión de las alteraciones de la glucemia en el paciente crítico aunque intenta aportar explicaciones a las diferencias entre los distintos ECA. El objetivo de la presente revisión es describir el estado actual del conocimiento sobre la disglucemia en el paciente crítico, analizando sus diferentes componentes o dominios y estableciendo estrategias

futuras para el estudio y tratamiento de las alteraciones de la glucemia en UCI donde la determinación de la Hemoglobina glicosilada parecería tener una relevancia capital.

Disglucemia en el paciente crítico: definición y concepto

La denominada disglucemia en el paciente crítico es un concepto que engloba cuatro variables o dominios diferentes del control glucémico; ellas son: la hiperglucemia de estrés propiamente dicha, la variabilidad de la glucemia (VG) y la hipoglucemia, habiéndose reconocido más recientemente al tiempo en rango objetivo (TERO) como otra nueva variable de importancia pronóstica.⁽⁵⁾ A continuación abordaremos los diferentes dominios de la disglucemia, detallando su abordaje terapéutico e impacto pronóstico.

Hiperglicemia de estrés

La hiperglucemia de estrés es un desorden frecuente en los pacientes hospitalizados en ausencia de diabetes mellitus (DM) previa, siendo definida por un nivel de glucemia en ayuno mayor a 126mg/dL medido en dos oportunidades sucesivas o un registro mayor a 200mg/dL determinado en cualquier momento de la evolución.⁽⁶⁾ En su base etiológica subyacen una serie de eventos que van desde una respuesta endógena al estrés hasta la consecuencia de intervenciones terapéuticas tales como la infusión de catecolaminas y el uso de dextrosa parenteral y glucocorticoides. Asimismo, esta forma de hiperglucemia es la consecuencia de una serie de alteraciones inmunoinflamatorias y hormonales que caracterizan a la enfermedad crítica con inflamación sistémica tales como la presencia de citoquinas proinflamatorias y el incremento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento). Estos cambios determinan un aumento de la generación hepática de glucosa (neoglucogénesis y glucogenolisis) así como una resistencia periférica a la acción de la insulina.⁽⁷⁾

Hipoglucemia

La hipoglucemia tanto espontánea como secundaria al tratamiento con insulina es un hallazgo sumamente frecuente en la UCI habiendo sido vinculada a un aumento de la mortalidad en el paciente crítico.⁽⁸⁾ Los factores de riesgo para su desarrollo son la sepsis, DM, severidad de la enfermedad crítica, injuria renal o disfunción hepática, requerimiento de drogas vasoactivas y suspensión de la terapia nutricional durante la infusión de insulina.⁽⁸⁾ Sin embargo, el factor de riesgo más comunmente asociado a

hipoglucemia es el tratamiento intensivo con insulina tal como fuera demostrado por Yamada et al.⁽⁹⁾ En dicho estudio el tratamiento intensivo con insulina estuvo asociado a un riesgo relativo 5 veces mayor de hipoglucemia severa (glucemia 40mg/dL) ($p < 0,001$).⁽⁹⁾

Por su parte, el desarrollo de hipoglucemia ha sido la complicación más frecuente en los ECA de control de la glucemia publicados hasta el momento.⁽¹⁻³⁾ Los autores del estudio NICE-SUGAR⁽⁴⁾ analizaron la correlación existente entre la presencia de hipoglucemia moderada (40 - 70mg/dL) y severa (inferior a 40mg/dL) con la mortalidad. De los 6.026 pacientes analizados, un 45% presentó hipoglucemia (82,4% en el grupo sometido a tratamiento intensivo con insulina). Este análisis reveló que la mortalidad en los pacientes sin hipoglucemia fue de 23,5%, en tanto que la misma fue de 28,5% y 35,4% en los pacientes con hipoglucemia moderada y severa respectivamente.⁽¹⁰⁾ Estos hallazgos han sido observados tanto en los ECA mencionados así como en diferentes estudios observacionales.⁽¹¹⁾ Por su parte, la presencia de al menos un episodio de hipoglucemia leve (40 - 69mg/dL) ha sido asociado a un aumento de la estancia en UCI, tal cual fuera demostrado en 2011 por Krinsley et al.⁽¹²⁾ Una análisis del mismo grupo de pacientes reveló que la ocurrencia de al menos un episodio de hipoglucemia leve (55 - 69mg/dL) estuvo asociado en forma significativa a un aumento del riesgo de muerte ($p < 0,0001$).⁽¹³⁾

Variabilidad de la glucemia

El tercer dominio del control glucémico en UCI está dado por la VG. Los niveles de glucosa plasmática oscilan en forma muy pronunciada en los pacientes críticos, inclusive en aquellos que se encuentran bajo nutrición continua e infusión de insulina. En tal sentido, en la presencia de un mismo valor de glucemia media, el control glucémico puede ser diferente según la VG existente.⁽¹⁴⁾ Hasta el momento actual, la definición y la forma de reportar la VG no han sido consensuadas. En forma conceptual Braithwaite⁽¹⁵⁾ ha definido a la VG como *“la tendencia o propensión de un paciente a desarrollar repetidas excursiones de la glicemia plasmática durante un período de tiempo relativamente corto los cuales exceden la amplitud esperada para una respuesta fisiológica normal”*.⁽¹⁵⁾

Esta expresión “VG” es ambigua y unifica diferentes formas de medir la variabilidad, las cuales incluyen: a) la magnitud de las excursiones de la glucemia durante un determinado intervalo de tiempo en relación a la media de la glucemia plasmática y b) la frecuencia con la cual un valor crítico es superado en un determinado período de tiempo.⁽¹⁶⁾

El primer reporte sobre VG data del año 2006, cuando Egi et al. en una cohorte retrospectiva de 4 centros ($n = 7049$), definen a la VG como el desvío estándar de la glucemia y la señalan como un marcador independiente de mortalidad.⁽¹⁷⁾ Posteriormente en el año 2008 Krinsley et al.⁽¹⁸⁾ analizaron el fenómeno de la VG en 3.252 pacientes críticos agrupando a los mismos de acuerdo a valores medios de glucemia durante su estancia en UCI y a su vez dentro de cada rango dividiéndolos en cuartiles con relación al desvío estándar de la glucemia plasmática. El análisis de los datos mostró un aumento progresivo y significativo de la mortalidad desde el cuartil 1 al 4 siendo más evidente esta asociación en los pacientes con una glucemia promedio en rango de euglucemia (70 - 99mg/dL).⁽¹⁸⁾ Asimismo, es interesante destacar que un número importante de estudios observacionales publicados con posterioridad han confirmado la existencia de una asociación entre VG y mortalidad.^(19,20) En tal sentido, es importante en este punto plantearse ciertas interrogantes tendientes a establecer explicaciones para esta asociación, así como definir si la VG es un marcador de severidad con un efecto biológico deletéreo en si mismo o la misma constituye un marcador de la calidad asistencial en UCI.

En el territorio de las hipótesis, los cambios bruscos de glucemia podrían gatillar estrés oxidativo en pacientes con DM previa. Dicho estrés oxidativo puede resultar en disfunción endotelial y daño vascular. Por otro lado, ha sido observado que la VG aumenta la adhesión de monocitos a las células endoteliales en modelos animales como así también aumento de la apoptosis en cultivos de células humanas.⁽²¹⁾

En este sentido, actualmente son pocos los estudios que han mostrado a la VG como un marcador de mortalidad independiente de la severidad de la enfermedad subyacente y de la estrategia utilizada para el control de la glucemia. Por otro lado existe mucha heterogeneidad en los estudios publicados, la mayoría de los cuales son observacionales y retrospectivos; asimismo, la diversidad de medidas en la cual la VG es reportada agrega confusión y dificulta la interpretación global de los datos. Por lo expuesto, será necesario dilucidar en el futuro próximo si la VG se comporta simplemente un marcador de severidad o si por el contrario la misma es una causa de muerte en la enfermedad crítica.

Tiempo en rango objetivo: el dominio unificador

El tiempo en rango objetivo ha sido introducido más recientemente como el 4 dominio o dominio "unificador" de la disglucemia en UCI.⁽⁵⁾ El TERO es definido como

el tiempo acumulado en la banda objetivo, expresando el porcentaje de tiempo en el cual la glucemia se encuentra dentro del rango objetivo. Conceptualmente, el TERO puede variar de un paciente a otro a pesar de tener niveles de glucemia similares; esto podría significar un factor de confusión el cual explicaría los resultados negativos del control estricto de la glucemia en los grandes ECA publicados hasta el momento actual.⁽⁵⁾ Sin embargo, el TERO no ha sido una variable analizada en los distintos ECA publicados hasta el momento. En un análisis retrospectivo, Signal et al.⁽²²⁾ evaluaron la relación existente entre un TERO de 71 - 126mg/dL y la mortalidad hospitalaria. En el mismo la presencia de un TERO mayor del 70% se asoció en forma significativa a un aumento de la sobrevida en la enfermedad crítica.⁽²²⁾ Por su parte, el mismo grupo realizó un análisis *post hoc* de los datos del estudio Glu-Control⁽²³⁾ el cual debió ser finalizado precozmente como consecuencia de violaciones al protocolo y dificultad para alcanzar los rangos objetivos de control de la glucemia. En dicho análisis, en el cual se incluyeron los pacientes de ambos grupos (intervención y control), la presencia de una TERO mayor de 50% se asoció con mayor sobrevida.⁽²³⁾ En 2015, Omar et al.⁽²⁴⁾ en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, reportaron que la presencia de un TERO mayor de 80% estuvo vinculado a una reducción significativa de fibrilación auricular en el posoperatorio, así como también a un acortamiento de los tiempos de ventilación mecánica, estancia en UCI y a una menor incidencia de infección de la herida operatoria.⁽²⁴⁾

Recientemente Krinsley y Preiser⁽²⁵⁾ analizaron la relación existente entre un TERO de 70 a 140mg/dL y la mortalidad. Este análisis es de singular importancia puesto que hasta el momento ha sido el único estudio que ha estadiado el TERO con relación a la existencia o no de DM previa. En dicho análisis los pacientes no diabéticos la mortalidad se duplicó cuando el TERO fue menor al 80% (15,7% *versus* 8,4% $p = 0,0001$) en aquellos con TERO menor y mayor al 80%, respectivamente.⁽²⁵⁾ Sin embargo, en el grupo de pacientes diabéticos no se apreciaron diferencias significativas en la mortalidad. En cuanto a la interacción entre el TERO y los otros tres dominios del control glucémico, los autores demostraron una fuerte asociación entre los dominios de la disglucemia y la mortalidad en los pacientes sin DM inclusive en aquellos con un TERO alto; sin embargo esta asociación no fue observada en pacientes con DM previa.⁽²⁵⁾ Por lo expresado, podemos afirmar que el TERO debe ser un objetivo terapéutico en los actuales protocolos de control de glucemia, tal como lo son el control de las cifras de glucemia y la estrategia de prevención de la VG.

Importancia de la diabetes mellitus: "La paradoja de la Diabetes"

Un hecho relevante puesto de manifiesto desde en el primer trabajo del grupo de Leuven, fue la observación de que el tratamiento intensivo con insulina tenía un beneficio mayor en los pacientes sin DM conocida. Resultados similares han sido reportados en los siguientes ECA más significativos (Tabla 1).⁽²⁶⁾ Estos hallazgos coinciden con un volumen de evidencia creciente derivado de estudios observacionales que señalan a la DM como un factor protector en el paciente crítico.^(31,32) En tal sentido, en una revisión sistemática de la literatura y metanálisis publicado en el año 2011, Siegelar et al.⁽³³⁾ evaluaron el impacto de la DM (18,6% de los pacientes estudiados) en la mortalidad hospitalaria y a los 30 días en una población de 12.489,574 pacientes críticos. Sin embargo, este análisis no mostró una asociación entre ambas variables con excepción del grupo de pacientes de cirugía cardíaca.⁽³³⁾ Este hallazgo, contrasta con el hecho de que la DM está asociada a un aumento de la morbimortalidad en los pacientes ambulatorios.⁽³⁴⁾ En tal sentido, en la enfermedad crítica este efecto aparentemente protector de la DM se ha dado en llamar "paradoja de la diabetes".⁽³⁵⁾

Por otro lado estudios observacionales han demostrado la relación existente entre la presencia de DM, los tres dominios del control glucémico y la mortalidad. En 2013 Krinsky et al.⁽³⁶⁾ demostraron que el diagnóstico de DM se correlacionaba con una disminución del riesgo de muerte. Por su parte, la hiperglucemia se asoció en forma significativa a un aumento de la mortalidad en el grupo de pacientes no diabéticos pero no así en los que padecían DM.⁽³⁶⁾ Finalmente, los autores demostraron que el aumento de la VG se asociaba en forma significativa con un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes no diabéticos pero no así en los pacientes con DM.⁽³⁶⁾

En un análisis retrospectivo (n = 3529) comparando un protocolo de control estricto (80 - 110mg/dL) versus control moderado (90 - 140mg/dL) mostró que el control moderado se asociaba a un mayor riesgo de muerte en pacientes sin DM ($p < 0,05$) pero a una disminución de riesgo de muerte en los pacientes diabéticos ($p = 0,01$).⁽³⁷⁾

Estos hallazgos sugieren que la presencia de DM podría modular el efecto que las diferentes variables del control de la glucemia tendrían en los pacientes críticos. En tal sentido, deberíamos formularnos dos preguntas: a) ¿Cuál es la explicación biológica que subyace a estos hallazgos paradójicos en presencia de DM? y b) ¿Cuál es el eventual impacto que tiene el control glucémico previo al ingreso a UCI?

Con relación al primer punto no existe evidencia determinante que explique dicha paradoja. Sin embargo, diferentes autores como Klip et al.⁽³⁸⁾ han postulado que la hiperglucemia crónica es capaz de generar un acondicionamiento celular el cual sería protector contra el daño mediado por la hiperglucemia aguda durante la enfermedad crítica. El mecanismo subyacente a dicho acondicionamiento sería una *down regulation* de los transportadores GLUT 1 y GLUT 3 durante la exposición crónica a la hiperglucemia, los cuales están estimulados durante la fase aguda de la enfermedad crítica, favoreciendo la toxicidad por sobrecarga celular de glucosa.⁽³⁸⁾ Asimismo, factores no vinculados al control glucémico tales como la existencia de la DM y los potenciales efectos beneficiosos de la insulina (efecto antiinflamatorio y protector endotelial) podrían explicar en parte la denominada *paradoja de la diabetes*. En tal sentido, estudios clínicos y de experimentación animal indican a la DM como un factor protector contra el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA),⁽³⁹⁾ fenómeno mediado entre otros factores por un aumento en la expresión del *Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma* (PPAR- γ), el cual podría estar sobreexpresado en pacientes con DM.

Por otro lado existe evidencia contundente que demuestra la relación existente entre control de glucemia premórbido y disglucemia. En un análisis retrospectivo de 415 pacientes diabéticos ingresados a UCI se buscó el valor de hemoglobina glicosilada (Hb A1c) en los 3 meses previos al ingreso.⁽⁴⁰⁾ Los autores observaron que en los pacientes con peor control previo (HbA1c mayor de 6,8%), la mortalidad era mayor cuando el tiempo medio ponderado de glucemia plasmática (GLU_{tw}) y por consiguiente el control glucémico fue mejor durante la estadía en UCI. El análisis multivariado encontró una correlación significativa entre HbA1c y GLU_{tw}, señalando que la relación entre HbA1c y mortalidad se modificó de acuerdo a los cambios en GLU_{tw} ($p = 0,008$).⁽⁴⁰⁾ Estos resultados señalan que los pacientes con peor control metabólico previo al ingreso a UCI tuvieron una supervivencia mayor cuando los valores de glucemia en UCI eran más elevados y la supervivencia fué menor cuando dichos valores se acercaban a niveles de euglicemia. Por otra parte, en los pacientes diabéticos con mejor control metabólico previo al ingreso a UCI la supervivencia fué mayor cuando los valores de glucemia fueron más bajos.⁽⁴⁰⁾

Más recientemente, en un interesante estudio de cohortes publicado por Plummer et al.⁽⁴¹⁾ en el año 2014, se analizaron en forma prospectiva 1000 pacientes críticos. Los autores analizaron la relación entre la mortalidad y el control glicémico premórbido a través de la determinación

Tabla 1 - Ensayos clínicos sobre control intensivo *versus* convencional de la glucemia y outcomes más destacados. Se destaca el análisis de la mortalidad discriminada según la presencia o ausencia de diabetes mellitus previa

Ensayo clínico	Población en estudio	Pacientes con DM (%)	Rango objetivo (mg/dL)		Glucemia media (mg/dL)		Mortalidad (%) Grupo intensivo/convencional	Otros resultados (Grupo intensivo <i>versus</i> convencional)
			Grupo intensivo <i>versus</i> convencional	Grupo intensivo <i>versus</i> convencional	Grupo intensivo <i>versus</i> convencional	Grupo intensivo <i>versus</i> convencional		
van den Berghe et al. ⁽¹⁾	Quirúrgicos (n = 1548)	204 (13.2)	80 - 110 180 - 200	103 153	Global (4,6/8,0) (p = 0,04) Sin DM (4,7/8,4) Con DM (4,0/5,8)	Menor incidencia de bacteriemias (4,2% <i>versus</i> 7,8%, p = 0,003); TRR (4,8% <i>versus</i> 8,2%, p = 0,007); PNP (28,7% <i>versus</i> 57,9%, p = 0,001) VM (d) (10 <i>versus</i> 12, p = 0,006)		
van den Berghe et al. ⁽²⁷⁾	Médicos (n = 1200)	203 (16.9)	80 - 110 180 - 200	111 153	Global (24,2/26,8) (p = 0,31) Sin DM (36,8/40,9) Con DM (39,6/35,0)	Disminución del tiempo de VM (HR 1,21, IC95% 1,02 - 1,44, p = 0,03); IRA (5,9% <i>versus</i> 8,9%, p = 0,04); Estadía en UCI (HR 1,15, IC95% 1,01-1,32, p = 0,04)		
NICE-SUGAR ⁽⁴⁾	Médico-quirúrgicos (n = 6104)	1211 (20.1)	80 - 108 < 180	118 145	Global (27,5/24,9) (p = 0,02) Sin DM (26,5/24,2) Con DM (31,7/27,7)	Hipoglucemia severa (6,8% <i>versus</i> 0,5%, p = 0,001)		
Arabi et al. ⁽²⁸⁾	Médico-quirúrgicos (n = 523)	208 (39.8)	80 - 110 180 - 200	115 171	Global (13,5/17,1) (p = 0,70) Sin DM (13,8/14,2) Con DM (12,9/20,3)	Hipoglucemia (28,6% <i>versus</i> 3,1%, p = 0,0001)		
De la Rosa et al. ⁽²⁹⁾	Médico-quirúrgicos (n = 504)	61 (12.1)	80 - 110 180 - 200	117 149	Global (36,6/32,4) Con DM (37,5/31,0)	Hipoglucemia severa (8,3% <i>versus</i> 0,8%, p = 0,001)		
Brunkhorst et al. ⁽³⁾	Sepsis/shock séptico (n = 488)	163 (30.4)	80 - 110 180 - 200	112 151	24,7 <i>versus</i> 26,0 (p = 0,74)	Hipoglucemia severa (17,0% <i>versus</i> 4,1%, p = 0,001)		
Preiser et al. ⁽²⁾	Médico-quirúrgicos (n = 1078)	203 (18.8)	80 - 110 140-180	118 145	17,2 <i>versus</i> 15,3 (p = 0,41)	Hipoglucemia severa (8,7% <i>versus</i> 2,7%, p = 0,0001)		
Kalfon et al. ⁽³⁰⁾	Medico quirúrgico (n = 2684)	536 (20.2)	80 - 110 < 180	115 126	32,3 <i>versus</i> 34,1 (p = 0,32)	Hipoglucemia severa (13,2% <i>versus</i> 6,2%), p = 0,001)		

DM - Diabetes Mellitus; HR - *hazard ratio*; IC - intervalo de confianza; IRA - injuria renal aguda; TRR - terapia de remplazo renal; UCI - unidad de cuidados intensivos; VM - ventilación mecánica.

de HbA1c al ingreso a UCI y la glucemia pico en las primeras 48 horas del ingreso. Estos pacientes se clasificaron en 4 categorías (diabéticos conocidos en base a su historial clínico, DM no conocida pero actualmente definida por una HbA1c mayor de 6,5%, pacientes con hiperglucemia de estrés y normoglucémicos).⁽⁴¹⁾ En los pacientes con hiperglucemia de estrés y en aquellos con DM con muy buen control metabólico (HbA1c < 6%) y adecuado control metabólico previo (HbA1c entre 6 - 7%), el aumento de la glucemia pico en las primeras 48 hs en UCI se asoció en forma significativa a un aumento de la mortalidad. Sin embargo en los pacientes diabéticos conocidos o no con mal control metabólico previo (HbA1c > 7%) al aumento de la glucemia pico en las primeras 48 hs de evolución no se asoció con mayor mortalidad.⁽⁴¹⁾ En un análisis retrospectivo de 1.569 pacientes diabéticos publicado recientemente por el mismo grupo,⁽⁴²⁾ la variabilidad de la glucemia se asoció en forma significativa a un aumento de la mortalidad (p = 0,001), sin embargo esta asociación no observó en pacientes diabéticos con mal control metabó-

lico (HbA1c > 8,5%).⁽⁴²⁾ En el mismo sentido, un estudio retrospectivo demostró que el peor control metabólico premorbido se asoció en forma significativa a mayor mortalidad en pacientes diabéticos con hipoglucemia severa durante la internación en UCI.⁽⁴³⁾

Estos hallazgos sugieren que los niveles de glucemia que pueden ser seguros y deseables para algunos grupos de pacientes, pueden no serlo en los pacientes diabéticos con mal control metabólico o con hiperglucemia crónica. En virtud de lo expuesto, el control glucémico previo a UCI podría ser un factor clave a la hora de desarrollar protocolos de control de la glucemia.

Hemoglobina glucosilada: importancia en el paciente crítico

La HbA1c es un marcador de control glicémico a largo plazo en pacientes diabéticos el cual refleja el control glucémico en los 3 meses previos a la determinación de la misma.⁽⁴⁴⁾ Por otro lado la *American Diabetes Association* (ADA) introdujo un valor de corte de 6,5% como criterio

diagnóstico de diabetes⁽⁴⁵⁾ y las guías de manejo de la diabetes sugieren un valor menor de 7,0% como indicador de adecuado control glucémico.⁽⁴⁶⁾

En el ámbito de la medicina intensiva, la determinación de HbA1c al ingreso ha demostrado valor pronóstico. En una población heterogénea de pacientes críticos sin historia previa de DM una HbA1c mayor de 6,5 se asoció a mayor severidad y mortalidad en UCI.⁽⁴⁷⁾

Por otra parte, el diagnóstico de DM en la UCI se realiza comunmente en base a los antecedentes clínicos pero sin duda hay un número importante de pacientes con DM desconocida al momento del ingreso a UCI.^(47,48) En un interesante estudio prospectivo observacional que incluyó 15.737 pacientes críticos realizado por Carpenter et al., se observó, a través de la determinación de HbA1c, que un 9% de los pacientes analizados tenían DM desconocida al momento del ingreso. En dicho subgrupo de pacientes se demostró no solamente un aumento significativo de la disglucemia sino también una mayor mortalidad (13.8% *versus* 11.4%; $p = 0.01$) en comparación con los pacientes sin DM.⁽⁴⁸⁾

Por otro lado la determinación de la HbA1c al ingreso permite discriminar aquellos pacientes con hiperglucemia de estrés de los que presentan DM e hiperglucemia. En tal sentido, diferentes estudios observacionales han determinado el valor pronóstico de la denominada brecha glucémica (BG) o “*gap glucémico*” en poblaciones heterogéneas de pacientes diabéticos críticos. La BG se define por la diferencia entre de la glucemia a la admisión a UCI y la glucemia promedio estimada determinada a partir del valor de HbA1c ($BG = 28.7 \times HbA1c - 46.7$).⁽⁴⁹⁾ La BG ha surgido como un predictor de resultados adversos en pacientes diabéticos con neumonía comunitaria,⁽⁵⁰⁾ infarto de miocardio⁽⁵¹⁾ y abscesos hepáticos.⁽⁵²⁾ Por otra parte, valores de BG > 80mg/dL se han asociado a un aumento de la mortalidad hospitalaria en pacientes críticos diabéticos y su incorporación al score APACHE II ha logrado aumentar su performance como predictor de mortalidad.⁽⁵³⁾ En el mismo sentido se ha utilizado el denominado “*Stress Hyperglycemia Ratio*” (SHR), definido como la relación entre la glucemia al ingreso/glucemia promedio a partir de HbA1c; este índice ha sido postulado como un marcador de estrés metabólico con mayor precisión que la hiperglucemia absoluta.⁽⁵⁴⁾

En relación a lo expuesto, la determinación de HbA1c al ingreso a UCI puede ser de inestimable valor a la hora de diseñar protocolos de control de la glucemia, considerando que los niveles de HbA1c no se alteran durante el inicio de la enfermedad crítica como fuera recientemente demostrado.⁽⁵⁵⁾

Rangos objetivos de glucemia en diferentes grupos de pacientes críticos

En 2014, la *American College of Physicians* recomendaba mantener la glucemia en rangos de 140 - 200mg/dL independientemente del antecedente previo de DM.⁽⁵⁶⁾ Por su parte, la SCCM (*Society of Critical Care Medicine*) ha recomendado comenzar la infusión de insulina frente a valores de glucemia mayores de 150mg/dL evitando valores absolutos por encima de 180mg/dL.⁽⁵⁷⁾ Más recientemente las guías de la *American Diabetes Association* recomiendan un rango objetivo entre 140 - 180mg/dL para la mayoría de los pacientes hospitalizados, sean éstos críticos o no.⁽⁵⁸⁾ Sin embargo, tal cual fue manifestado previamente en nuestra opinión los rangos objetivos deberían ser considerados en base a la existencia previa o no de DM. En un elegante estudio prospectivo recientemente publicado por Kar et al.⁽⁵⁹⁾ se compararon en forma secuencial una estrategia “liberal” *versus* una estrategia “estándar” (14mmol/L *versus* 10mmol/L de glucemia objetivo, respectivamente) en pacientes con DM2 y mal control metabólico (HbA1c > 7,0% al ingreso). La estrategia liberal se asoció a una disminución no significativa del riesgo relativo de presentar episodios de hipoglucemia moderada-severa ($p = 0,09$). Por otro lado la estrategia “liberal” redujo en forma significativa ($p < 0,01$) la VG medida según el coeficiente de variabilidad.⁽⁵⁹⁾ Por su parte, en otro interesante estudio recientemente publicado por Di Muzio et al.⁽⁶⁰⁾ los investigadores realizaron un análisis prospectivo en 80 pacientes críticos aplicando previamente una estrategia convencional (objetivo de glucemia: 6 - 10mmol/L) *versus* una estrategia liberal posterior (10 - 14mmol/L). Los pacientes sometidos a la estrategia liberal presentaron un menor número de episodios de hipoglucemia relativa, la cual estuvo determinada por una disminución de la glucemia por debajo del 30% del promedio de la glucemia premórbida estimada a partir de la HbA1c al ingreso a UCI.⁽⁶⁰⁾

En un estudio intervencionista recientemente publicado,⁽⁶¹⁾ se comparó la eficacia y seguridad de una estrategia única (antes) con rango objetivo 90 - 120mg/dL con una estrategia diferencial (después) basada en el antecedente de DM y en la determinación de HbA1c menor o mayor de 7% con rangos objetivo de 80 - 140mg/dL y 110 - 160mg/dL respectivamente. La mortalidad fue casi la misma en los pacientes no diabéticos, sin embargo en el grupo de pacientes diabéticos con HbA1c mayor de 7% la estrategia liberal (rango objetivo 110 - 160mg/dL) se asoció a una disminución no significativa de la mortalidad pero sí del O:E mortality ratio.⁽⁶¹⁾

Estos diferentes ensayos clínicos, los cuales presentan diferentes debilidades metodológicas (limitado número de pacientes, ausencia de aleatorización, carácter unicéntrico) son sin embargo, los primeros que han explorado un manejo diferencial de la hiperglucemia en pacientes críticos diabéticos.

Con el objetivo de apuntar hacia un enfoque práctico creemos que es necesario modificar los umbrales de corrección y los rangos terapéuticos en este grupo de pacientes. En tal sentido, Marik et al.⁽⁶²⁾ han sugerido un rango terapéutico de 140 a 200mg/dL en pacientes diabéticos con HbA1c < 7% al ingreso y de 160 a 220mg/dL en aquellos con HbA1c > 7% lo cual se ajustaría más a la información disponible.⁽⁶²⁾ Sin embargo serán necesarios nuevos ensayos clínicos que validen estas observaciones y que definan si una estrategia liberal del control glucémico se asocia o no a mejores resultados en los pacientes diabéticos críticos con hiperglucemia aguda.

En virtud del conocimiento actual los pacientes críticos con hiperglucemia no pueden ser tratados como grupo homogéneo. En tal sentido, en nuestra UCI hemos implementado un nuevo protocolo de control de la glucemia solicitando HbA1c en todos los pacientes con glucemia > 180mg/dL (Figura 1). Esto nos permite una primera aproximación diagnóstica (hiperglucemia de estrés o DM previa) y la aplicación de dos protocolos con rango objetivo diferentes (HbA1c > 7%: 180 - 220mg/dL; HbA1c < 7%: 140 - 180mg/dL).

CONCLUSIONES

Existe evidencia suficiente que permite afirmar que los dominios de la disglucemia en el paciente crítico son

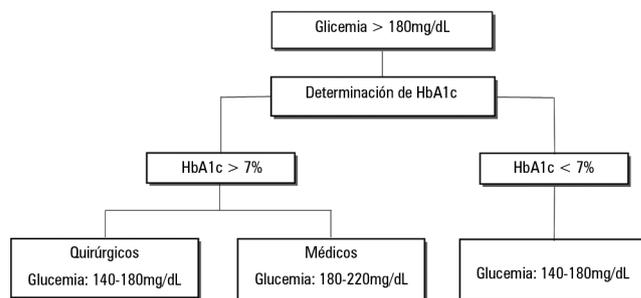


Figura 1 - Algoritmo de rangos objetivo de glucemia en pacientes críticos con hiperglucemia según hemoglobina glicosilada al ingreso a unidad de cuidados intensivos. HbA1c - hemoglobina glicosilada.

marcadores independientes de mortalidad. Por su parte, el conocimiento reciente indica que la disglucemia presenta menor impacto pronóstico en aquellos pacientes con diabetes mellitus. Asimismo, los pacientes críticos sin diabetes mellitus o aquellos individuos diabéticos en los cuales el control metabólico previo ha sido adecuado podrían beneficiarse de un control más estricto con cifras de glucemia objetivo más bajas. En tal sentido, los nuevos protocolos deben ser capaces de considerar el control glucémico premórbido mediante la determinación de la HbA1c. Finalmente, el denominado tiempo en rango ha emergido como el dominio unificador del control glucémico comportándose como un marcador pronóstico y de calidad de atención en los pacientes crítico. En el futuro próximo la investigación clínica deberá ser capaz de determinar el verdadero impacto de la diabetes mellitus sobre la disglucemia del paciente crítico así como también considerar nuevas tecnologías que permitan optimizar el monitoreo de la glucemia.

ABSTRACT

Dysglycemia in critically ill patients (hyperglycemia, hypoglycemia, glycemic variability and time in range) is a biomarker of disease severity and is associated with higher mortality. However, this impact appears to be weakened in patients with previous diabetes mellitus, particularly in those with poor pre-morbid glycemic control; this phenomenon has been called “diabetes paradox”. This phenomenon determines that glycated hemoglobin (HbA1c) values should be considered

in choosing glycemic control protocols on admission to an intensive care unit and that patients’ target blood glucose ranges should be adjusted according to their HbA1c values. Therefore, HbA1c emerges as a simple tool that allows information that has therapeutic utility and prognostic value to be obtained in the intensive care unit.

Keywords: Blood glucose; Hyperglycemia; Hypoglycemia; Hemoglobin A, glycosylated; Mortality; Severity of illness index; Intensive care units

REFERÊNCIAS

1. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
2. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35(10):1738-48.
3. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358(2):125-39.
4. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
5. Krinsley JS. Glycemic control in the critically ill: What have we learned since NICE-SUGAR? *Hosp Pract*. 2015;43(3):191-7.
6. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1769-76.
7. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva*. 2010;34(4):273-81.
8. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Beigmohammadi M, Sanaie S, Shadvar K, Soleimanpour H, et al. Predisposing factors for hypoglycemia and its relation with mortality in critically ill patients undergoing insulin therapy in an intensive care unit. *Anesth Pain Med*. 2016;6(1):e33849.
9. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2017;43(1):1-15.
10. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2012;367(12):1108-18.
11. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):217-24.
12. Krinsley J, Schultz MJ, Spronk PE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, Mélot C, et al. Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay. *Ann Intensive Care*. 2011;1:49.
13. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, Harmsen RE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Crit Care*. 2011;15(4):R173.
14. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G, Stow P. Circadian rhythm of blood glucose values in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2007;35(2):416-21.
15. Braithwaite SS. Glycemic variability in hospitalized patients: choosing metrics while awaiting the evidence. *Curr Diab Rep*. 2013;13(1):138-54.
16. Meyfroidt G. Blood glucose amplitude variability in critically ill patients. *Minerva Anestesiol*. 2015;81(9):1010-8.
17. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006;105(2):244-52.
18. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3008-13.
19. Farrokhi F, Chandra P, Smiley D, Pasquel FJ, Peng L, Newton CA, et al. Glucose variability is an independent predictor of mortality in hospitalized patients treated with total parenteral nutrition. *Endocr Pract*. 2014;20(1):41-5.
20. Lanspa MJ, Dickerson J, Morris AH, Orme JF, Holmen J, Hirshberg EL. Coefficient of glucose variation is independently associated with mortality in critically ill patients receiving intravenous insulin. *Crit Care*. 2014;18(2):R86.
21. Egi M, Bellomo R. Reducing glycemic variability in intensive care unit patients: a new therapeutic target? *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(6):1302-8.
22. Signal M, Le Compte A, Shaw GM, Chase JG. Glycemic levels in critically ill patients: are normoglycemia and low variability associated with improved outcomes? *J Diabetes Sci Technol*. 2012;6(5):1030-7.
23. Penning S, Chase JG, Preiser JC, Pretty CG, Signal M, Mélot C, et al. Does the achievement of an intermediate glycemic target reduce organ failure and mortality? A post hoc analysis of the Glucontrol trial. *J Crit Care*. 2014;29(3):374-9.
24. Omar AS, Salama A, Allam M, Elgohary Y, Mohammed S, Tuli AK, et al. Association of time in blood glucose range with outcomes following cardiac surgery. *BMC Anesthesiol*. 2015;15:14.
25. Krinsley JS, Preiser JC. Time in blood glucose range 70 to 140 mg/dL >80% is strongly associated with increased survival in non-diabetic critically ill adults. *Crit Care*. 2015;19:179.
26. Krinsley JS, Meyfroidt G, van den Berghe G, Egi M, Bellomo R. The impact of pre-morbid diabetic status on the relationship between the three domains of glycemic control and mortality in critically ill patients. *Curr Opin Clin Metab Care*. 2012;15(2):151-60.
27. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
28. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36(12):3190-7.
29. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González LG, Saldarriaga NE, Bedoya M, Toro JM, Velásquez JB, Valencia JC, Arango CM, Aleman PH, Vasquez EM, Chavarriaga JC, Yepes A, Pulido W, Cadavid CA; Grupo de Investigacion en Cuidado intensivo: GICI-HPTU. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care*. 2008;12(5):R120
30. Kalfon P, Giraudeau B, Ichai C, Guerrini A, Brechot N, Cinotti R, Dequin PF, Riu-Poulenc B, Montravers P, Annane D, Dupont H, Sorine M, Riou B; CGAO-REA Study Group. Tight computerized versus conventional glucose control in the ICU: a randomized controlled trial. *Intensive Care Med*. 2014;40(2):171-81.
31. Vincent JL, Preiser JC, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y. Insulin-treated diabetes is not associated with increased mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2010;14(1):R12.
32. Graham BB, Keniston A, Gajic O, Trillo Alvarez CA, Medvedev S, Douglas IS. Diabetes mellitus does not adversely affect outcomes from a critical illness. *Crit Care Med*. 2010;38(1):16-24.
33. Siegelar SE, Hickmann M, Hoekstra JB, Holleman F, De Vries JH. The effect of diabetes on mortality in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2011;15(5):R205.
34. Dupre ME, Silberberg M, Willis JM, Feinglos MN. Education, glucose control, and mortality risks among U.S. older adults with diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015;107(3):392-9.
35. Krinsley JS, Fisher M. The diabetes paradox: diabetes is not independently associated with mortality in critically ill patients. *Hosp Pract*. 2012;40(2):31-5.
36. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care*. 2013;17(2):R37.

37. Lanspa MJ, Hirshberg EL, Phillips GD, Holmen J, Stoddard G, Orme J. Moderate glucose control is associated with increased mortality compared with tight glucose control in critically ill patients without diabetes. *Chest*. 2013;143(5):1226-34.
38. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J*. 1994;8(1):43-53.
39. Honiden S, Gong MN. Diabetes, insulin, and development of acute lung injury. *Crit Care Med*. 2009;37(8):2455-64.
40. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, et al. The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit Care Med*. 2011;39(1):105-11.
41. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BA, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):973-80.
42. Plummer MP, Finnis ME, Horsfall M, Ly M, Kar P, Abdelhamid YA, et al. Prior exposure to hyperglycaemia attenuates the relationship between glycaemic variability during critical illness and mortality. *Crit Care Resusc*. 2016;18(3):189-97.
43. Egi M, Krinsley JS, Maurer P, Amin DN, Kanazawa T, Ghandi S, et al. Pre-morbid glycemic control modifies the interaction between acute hypoglycemia and mortality. *Intensive Care Med*. 2016;42(4): 562-71.
44. Higgins T. HbA(1c)--an analyte of increasing importance. *Clin Biochem*. 2012;45(13-14):1038-45.
45. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2013;36(Suppl 1):S67-74.
46. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2011. *Diabetes Care*. 2011;34(Suppl 1):S11-61.
47. Kompoti M, Michalia M, Salma V, Diogou E, Lakoumenta A, Clouva-Molyvdas PM. Glycated hemoglobin at admission in the intensive care unit: clinical implications and prognostic relevance. *J Crit Care*. 2015;30(1):150-5.
48. Carpenter DL, Gregg SR, Xu K, Buchman TG, Coopersmith CM. Prevalence and impact of unknown diabetes in the ICU. *Crit Care Med*. 2015;43(12):e541-50.
49. Nathan DM, Kuenen J, Borg R, Zheng H, Schoenfeld D, Heine RJ; A1c-Derived Average Glucose Study Group. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1473-8.
50. Chen PC, Liao WI, Wang YC, Chang WC, Hsu CW, Chen YH, et al. An elevated glycemic gap is associated with adverse outcomes in diabetic patients with community-acquired pneumonia. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(34):e1456.
51. Liao WI, Lin CS, Lee CH, Wu YC, Chang WC, Hsu CW, et al. An elevated glycemic gap is associated with adverse outcomes in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Sci Rep*. 2016;6:27770.
52. Liao WI, Sheu WH, Chang WC, Hsu CW, Chen YL, Tsai SH. An elevated gap between admission and A1C-derived average glucose levels is associated with adverse outcomes in diabetic patients with pyogenic liver abscess. *PLoS One*. 2013;8(5):e64476.
53. Liao WI, Wang JC, Chang WC, Hsu CW, Chu CM, Tsai SH. Usefulness of glycemic gap to predict ICU mortality in critically ill patients with diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2015;94(36):e1525.
54. Roberts GW, Quinn SJ, Valentine N, Alhawassi T, O'Dea H, Stranks SN, et al. Relative hyperglycemia, a marker of critical illness: introducing the stress hyperglycemia ratio. *J Clin Endocrinol Metab*. 2015;100(12):4490-7.
55. Luethi N, Cioccarl L, Tanaka A, Kar P, Giersch E, Deane AM, et al. Glycated hemoglobin A1c levels are not affected by critical illness. *Crit Care Med*. 2016;44(9):1692-4.
56. Qaseem A, Chou R, Humphrey LL, Shekelle P; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Clinical Guidelines Committee of the American College of P. Inpatient glycemic control: best practice advice from the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. *Am J Med Qual*. 2014;29(2):95-8.
57. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40(12):3251-76.
58. American Diabetes Association. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care*. 2016;39(Suppl 1):S99-104.
59. Kar P, Plummer MP, Bellomo R, Jenkins AJ, Januszewski AS, Chapman MJ, et al. Liberal glycemic control in critically ill patients with type 2 diabetes: an exploratory study. *Crit Care Med*. 2016;44(9):1695-703.
60. Di Muzio F, Presello B, Glassford NJ, Tsuji IY, Eastwood GM, Deane AM, et al. Liberal versus conventional glucose targets in critically ill diabetic patients: an exploratory safety cohort assessment. *Crit Care Med*. 2016;44(9):1683-91.
61. Krinsley JS, Preiser JC, Hirsch IB. Safety and efficacy of personalized glycemic control in critically ill patients: a 2 year before and after interventional trial. *Endocr Pract*. 2017;23(3):318-30
62. Marik PE, Egi M. Treatment thresholds for hyperglycemia in critically ill patients with and without diabetes. *Intensive Care Med*. 2014;40(7):1049-51.