



Monitoratge de la glicèmia en el pacient crític: Protocols d'insulinoterapia intensiva i ús del catèter arterial per a l'extracció de mostres de sang

Marta Raurell Torredà



Aquesta tesi doctoral està subjecta a la llicència **Reconeixement- Compartiqual 3.0. Espanya de Creative Commons.**

Esta tesis doctoral está sujeta a la licencia **Reconocimiento - Compartiqual 3.0. España de Creative Commons.**

This doctoral thesis is licensed under the **Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0. Spain License.**

Tesi doctoral
Març/2013

UNIVERSITAT DE BARCELONA

Facultat de Medicina

Programa de Doctorat Medicina

Fisiopatologia de les Malalties Medicoquirúrgiques,

Malalt Crític i Emergències

**MONITORATGE DE LA GLICÈMIA EN EL PACIENT
CRÍTIC: PROTOCOLS D'INSULINOTERÀPIA
INTENSIVA I ÚS DEL CATÈTER ARTERIAL PER A
L'EXTRACCIÓ DE MOSTRES DE SANG**

Doctorand: Marta Raurell Torredà

Director: Dr. Josep M^a Nicolás Arfelis



Informe del director de tesi

Doctorand: Marta Raurell Torredà

Títol de la tesi: "Monitoratge de la glicèmia en el pacient crític: protocols d'insulinoteràpia intensiva i ús del catèter arterial per a l'extracció de mostres de sang"

Director: Dr. Josep M^a Nicolás Arfelis

Programa Doctorat de "Medicina", línia Fisiopatologia de les Malalties Medicoquirúrgiques, grup de recerca Malalt Crític i Emergències.

Publicacions derivades de la tesi:

Raurell Torredà M, Chirveches Pérez E, Domingo Aragón M, Martínez Ribe R, Puigoriol Juvanteny E, Foguet Boreu Q. Hypoglycemic events in intensive care patients: analysis by insulin administration method and sample type. *Am J Crit Care*. 2011; 20(5):e115-21.

Raurell Torredà M, Del Llano Serrano C, Almirall Solsona D, Catalan Ibars RM, Nicolás Arfelis, JM. Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de dos protocolos de insulinización intravenosa. *Med Clin (Barc)*. 2013. En premsa

Raurell Torredà M, Del Llano Serrano C, Almirall Solsona D, Nicolás Arfelis, JM. What is the safe and effective arterial catheter setup for glucose control in critically ill patients? A randomized controlled trial. *Am J Crit Care*. 2013. En revisió.

Agraïments:

Voldria fer constar el meu agraïment envers el doctor Quintí Foguet, pel suport moral i científic als meus inicis d'aquest projecte, i molt especialment, al doctor Josep M^a Nicolás per fer possible, de forma pionera i amb altíssima qualitat, que les infermeres poguéssim accedir a una formació postgraduada de màster i doctorat en el nostre àmbit de coneixement, les cures al malalt crític, sense haver de recórrer a altres disciplines com havia estat fins al moment.

Faig extensible aquest agraïment a les infermeres Dolors Almirall i César del Llano perquè sense la seva inestimable col·laboració aquesta tesi no hauria vist la llum.

Les gràcies també a tots els pacients i els seus familiars que van acceptar participar a l'estudi, malgrat els moments tan difícils que estaven vivint.

Finalment, als de casa, Carlos i Roger, els agraeixo l'encoratjament i la paciència.

"La historia de la ciencia, como la de todas las ideas humanas, es una historia de sueños irresponsables, de obstinaciones y errores.

Sin embargo, la ciencia es una de las pocas actividades humanas -quizá la única- en la cual los errores son criticados sistemáticamente y muy a menudo, con el tiempo, corregidos".

Karl Popper

Llistat general d'abreviatures:

DM = Diabetis Mellitus

UCI = Unitat de Cures Intensives

APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation, escala per mesurar la gravetat dels pacients crítics

IMC = Índex de Massa Corporal (Kg/m^2)

HbA_{1C} = Hemoglobina Glicosilada

IIT = control de la glicèmia mitjançant teràpia intensiva d'insulina intravenosa (Intensive Insulin Therapy)

CIT = control de la glicèmia mitjançant teràpia convencional d'insulina subcutània amb *sliding-scales* (Conventional Insulin Therapy)

WISEP = estudi Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis

NICE-SUGAR= estudi Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation-Survival Using Glucose Algorithm Regulation

DIGAMI = estudi Diabetes Mellitus Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction

NE = Nutrició Enteral

NPT = Nutrició Parenteral Total

SD= desviació típica de la mitjana (Standard Desviation)

MAG = fórmula utilitzada per calcular la variabilitat de la glicèmia, mitjana absoluta del canvi en la glicèmia (Mean Absolute Change)

GLI = fórmula utilitzada per calcular la variabilitat de la glicèmia, índex de labilitat glicèmica (Glycemic Lability Index)

MAGE = fórmula utilitzada per calcular la variabilitat de la glicèmia, mitjana de l'amplitud de la glicèmia (Mean Amplitude of Glycemic Excursions)

POC = glucòmetre, analitzador de glicèmia portàtil, a peu de llit (Point-Of-Care)

PaO₂ = Pressió parcial d'oxigen arterial

PaCO₂ = Pressió parcial de diòxid de carboni arterial

Htc = Hematòcrit

HAA = anèmia adquirida durant l'estada hospitalària (Hospital-Adquired Anemia)

Valors sanguinis de glicèmia en tot el text expressats en mg/dL; per convertir-los a mmol/L cal multiplicar per 0,055.

RESUM DE LA TESI

Antecedents del tema

Després de la publicació l'any 2001 de l'estudi de Van den Berghe, es van anar aplicant a les diferents UCI's els protocols de *Intensive Insulin Therapy* (IIT, insulinoteràpia intensiva) en base a la disminució de la morbimortalitat en pacients tractats amb IIT respecte el tractament amb *Conventional Insulin Therapy* (CIT, insulinoteràpia subcutània convencional amb *sliding-scales*). Els protocols de IIT però, van comportar un increment de la incidència d'hipoglicèmia greu, que es va relacionar amb la mortalitat, a l'igual que la variabilitat de la glicèmia. Donat que els protocols IIT requereixen un monitoratge estricte de la glicèmia, cal considerar l'extracció de mostres de sang a través del catèter arterial, per evitar les puncions capil·lars de repetició, sempre amb retorn del volum de rebuig per disminuir el risc d'anèmia iatrogènica.

Objectius

Analitzar la hipoglicèmia, hiperglicèmia i variabilitat de la glicèmia en pacients tractats amb dos protocols diferents de IIT vs CIT, en funció del tipus de mostra utilitzada per l'anàlisi de la glicèmia. Avaluar les complicacions associades al catèter arterial quan s'utilitza per l'extracció horària de mostres de sang, comparant dos tipus de circuits arterials diferents. Analitzar la fiabilitat dels valors de glicèmia obtinguts de sang arterial i glucòmetres portàtils (POC).

Metodologia

Article 1: estudi descriptiu de la prevalença de hipoglicèmia greu (<50 mg/dL) i moderada (entre 50-80 mg/dL) associada al tipus de insulinoteràpia, i segons tipus de mostra utilitzada per l'anàlisi, sempre amb POC. Article 2: estudi prospectiu de cohorts amb dos períodes d'estudi: període 1, protocol IIT amb rang de control glicèmic estricte (110-140 mg/dL) vs període 2, IIT amb rang més laxe (140-180 mg/dL) comparant la incidència d'hipoglicèmia, hiperglicèmia (> 216 mg/dL) i variabilitat de la glicèmia entre protocols IIT i CIT. Article 3: assaig clínic obert a 90 pacients portadors de catèter arterial radial randomitzats a circuit arterial xeringa vs connector clau (*needleless*). Les glicèmies obtingudes de sang arterial i punció capil·lar amb POC es van comparar amb les obtingues de sang venosa i anàlisi al laboratori de l'hospital.

Resultats

En l'article 1, es van analitzar 6636 glicèmies de 144 pacients crítics essent la prevalença d'hipoglicèmia moderada major en pacients tractats amb IIT vs CIT (3,2% vs 2,3%; P = 0,045). Es van detectar més hipoglicèmies en sang arterial que per punció capil·lar (4,5% vs 2,8%; P = 0,014). No es van trobar diferències en el nombre d'hipoglicèmies entre IIT vs CIT al comparar només glicèmies obtingudes per punció capil·lar (2,3% vs 2,8%; P = 0,213). En l'article 2: es van estudiar 221 pacients, amb 12825 valors de glicèmia. La hipoglicèmia es va relacionar amb ingesta nutricional discontinua, rang de control glicèmic de 110-140 mg/dL i IMC baix (P = 0,002). La hiperglucèmia es va relacionar exclusivament amb l'antecedent de diabetis mellitus (OR 2,6 [IC95% 1,6-4,5]).

La variabilitat de la glicèmia es va relacionar amb una ingesta nutricional discontinua, IMC baix, insulinització amb CIT, ser diabètic, edat avançada i APACHE II elevat ($P < 0,001$). El protocol IIT amb rang més laxo mostrà una major variabilitat ($\beta=0,058$ [IC 95% 0,009-0,125]). En l'article 3, cap dels 90 pacients randomitzats va presentar bacterièmia per catèter arterial (546 dies catèter, $23,4 \pm 1,5$ manipulacions/dia). En el grup control hi va haver dos episodis de bacterièmia per 5230 dies catèter ($2,5 \pm 1,1$ manipulacions/dia, 0,38 episodis x 1000 catèters/dia). La incidència de colonització del catèter fou més alta en la branca connector-clau (*needleless*) que xeringa, però no significativa (22,2% vs 12,2%, RR 0,55 [95%CI 0,16-1,71]), amb 1778 ± 114 i 1918 ± 82 manipulacions de catèter respectivament. Les complicacions del catèter no foren significatives en cap de les branques. La glicèmia obtinguda de sang arterial i POC fou igual de fiable que l'obtinguda per sang venosa i anàlisi al laboratori excepte quan l'hematòcrit era $< 25\%$. La glicèmia obtinguda per sang capil·lar era sobreestimada respecte la del laboratori (159 mg/dL [133-191] vs 148 mg/dL [126-180], $P < 0,001$).

Conclusions

Els protocols de IIT són efectius per disminuir la variabilitat de la glicèmia i controlar la hiperglicèmia en comparació a la CIT. Un rang òptim de 110-140 mg/dL és segur sense augmentar la incidència d'hipoglicèmia greu (< 50 mg/dL). El nombre d'hipoglicèmies moderades (entre 50-80 mg/dL) és major respecte el tractament amb CIT, però només es detecten quan s'utilitzen mostres de sang arterial per l'anàlisi de la glicèmia. Si només s'haguessin

analitzat mostres per punció capil·lar la incidència hauria estat menor i similar en ambdós tipus de tractaments. Per aquest motiu, caldria utilitzar el catèter arterial per l'extracció horària de les mostres de sang arterial, ja que l'alta freqüència en la manipulació del catèter i la reintroducció del volum de rebuig per evitar l'anèmia iatrogènica, no incrementa les complicacions associades al catèter, com la bacterièmia, l'obstrucció i la trombosis. Malgrat utilitzar sang arterial, en pacients anèmics, l'anàlisi de la glicèmia mitjançant glucòmetres d'un únic canal no és fiable.

Índex:

I: Introducció

I-A: Origen del problema	13
I-B: Hiperglicèmia a la UCI: fisiopatologia, morbiditat i mortalitat, tractament.	15
I-C: Control de la hiperglicèmia a la UCI: protocols d'insulinoteràpia intensiva intravenosa (IIT)	
I-C-1: Perspectiva dels darrers 10 anys	23
I-C-2: Glicèmia inicial i rang òptim de la glicèmia	26
I-C-3: Tipus de protocols insulinoteràpia intensiva	29
I-C-4: Freqüència dels controls de glicèmia	33
I-C-5: Càrregues de treball degudes als protocols insulinoteràpia intensiva i percepció de les infermeres	34
I-D: Hipoglicèmia relacionada amb la IIT: fisiopatologia, mortalitat i tractament	37
I-E: Variabilitat de la glicèmia: fisiopatologia, morbiditat i mortalitat	41
I-F: Procediments relacionats amb els protocols de IIT	
I-F-1: Preparació i administració de la insulina intravenosa	47
I-F-2: Tipus de mostra de sang i d'analitzador de la glicèmia	47
I-F-3: Extracció de mostres de sang mitjançant el catèter arterial	58
I-G: Suport nutricional al pacient crític tractat amb insulinoteràpia intensiva	61
I-H: Transició del protocol de IIT intravenós a insulina subcutània intermitent	65
I-I: Justificació i propòsit de l'estudi	67

II: Hipòtesi i objectius

II-A: Hipòtesi i objectius - Article 1	71
II-B: Hipòtesi i objectius - Article 2	71
II-C: Hipòtesi i objectius - Article 3	72

III: Metodologia i resultats	
III-A: Article 1: Hypoglycemic events in intensive care patients: analysis by insulin administration method and sample type.	75
III-B: Article 2: Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de dos protocolos de insulinización intravenosa	82
III-C: Article 3: What is the safe and effective arterial catheter setup for glucose control in critically ill patients? A randomized controlled trial.	90
IV: Discussió	
IV-A: Hiperglicèmia, hipoglicèmia i variabilitat de la glicèmia	120
IV-B: Procediments relacionats l'extracció de mostres i anàlisi de glicèmia durant els protocols de IIT	129
IV-C: Recomanacions per a futurs estudis	133
V: Conclusions	137
VI: Validesa i aplicabilitat. Consideracions finals	138
VII: Bibliografia	142
VIII: Carta d'aprovació de l'article 3 per part del comitè d'ètica i investigació clínica i carta de l'editor de la revista Am J Crit Care conforme està en procés de revisió.	162

I - INTRODUCCIÓ

I-A: ORIGEN DEL PROBLEMA

La diabetis mellitus (DM) constitueix un grup de trastorns metabòlics caracteritzats per nivells alts de glucosa en sang (hiperglicèmia) i alteracions vasculars, a causa del defecte en la secreció i/o l'acció de la insulina. En aquesta malaltia poden presentar-se complicacions agudes, com la cetoacidosi diabètica (0,4%) o el síndrome hiperglicèmic hiperosmolar no cetòsic (0,2%), i a llarg plaç els malalts presenten lesions macrovasculars, entre les que destaquen la arteriopatia coronària (11,6%), malaltia cerebrovascular (5,3%) i malaltia vascular perifèrica (9,3%), així com complicacions microvasculars cròniques, com ara renals (13,1%), oculars (14,6%) i neuropàtiques (4%)¹.

La hiperglicèmia caracteritza la diabetis mellitus i el control glicèmic és fonamental per mantenir la homeòstasis metabòlica i limitar l'abast de les complicacions agudes i cròniques. Un millor control de la hiperglicèmia és associat a una disminució en la incidència de complicacions macro i microvasculars², essent aquest un canvi molt rellevant, donat que les malalties cardiovasculars són la causa de mort més comú en els pacients diabètics (70%) i la seva incidència es relaciona amb el nivell d'intensitat en el control glicèmic¹, de manera que, quan el tractament de la hiperglicèmia és estricte disminueix fins a la meitat el risc d'infart de miocardi, accident vascular cerebral o mort per causes cardiovasculars³.

A Espanya, la prevalença de la diabetis més recent publicada (any 2004) s'estimà entre el 5-6% de la població adulta, comportant una despesa del 6,3-7,4% del pressupost del Sistema Nacional de Salut (inclou insulina i agents hipoglicèmians orals, altres fàrmacs, material fungible -tires de glucosa, agulles, xeringues-, hospitalització, visites d'atenció primària i visites a endocrinòleg o diàlisis)⁴. Els factors determinats de la despesa en fàrmacs hipoglicèmians (orals i insulina) són el tipus de diabetis mellitus, origen de la prescripció per part de l'endocrinòleg hospitalari, número de fàrmacs hipoglicèmians, presència de retinopatia diabètica i dany renal⁵.

L'any 2006 la despesa hospitalària (principalment per les complicacions de la DM) va suposar el 36-58% de la despesa total de la DM, seguida pel 11-13% en tractament hipoglicèmiat, 7-14% en visites d'atenció primària, el 5-8% en visites d'atenció especialitzada i del 2,6-10% en material fungible⁶. Els costos hospitalaris de la diabetis són alts perquè els pacients diabètics suposen el 30-40% dels pacients atesos a urgències, un 25% dels hospitalitzats, tant en àrees mèdiques com quirúrgiques, i al voltant del 30% dels pacients sotmesos a cirurgia de derivació aortocoronària. A més els pacients diabètics tenen estades a l'hospital entre 1 i 3 dies superiors als no diabètics i els pacients amb hiperglicèmia a l'ingrés és més probable que requereixin atenció a la Unitat de Cures Intensives (UCI). La prevalença de diabètics ingressats a UCI és del 25% o més, depenent del tipus d'unitat (mèdica, quirúrgica o mixta) i de les característiques demogràfiques de la població⁷.

I-B: HIPERGLICÈMIA: FISIOPATOLOGIA, MORBILITAT I MORTALITAT, TRACTAMENT

La hiperglucèmia a la UCI no es limita només als pacients diabètics. Sovint els malalts crítics presenten hiperglucèmia superior a 180mg/dL, aproximadament en un 46% de les determinacions de glicèmia⁸. Això és degut principalment a l'estrès hipermetabòlic associat a la malaltia greu, amb un increment de la producció de glucosa hepàtica, a l'augment de la resistència perifèrica a la insulina i les hormones contrareguladores (catecolamines, cortisol, glucagó), així com a l'efecte de diversos fàrmacs (corticosteroides, agents simpaticomimètics) i nutrició enteral o parenteral⁹ que s'administren durant l'estada a UCI.

S'ha descrit que la hiperglucèmia en aquest malalts crítics contribueix al dany neuronal, estrès oxidatiu, activació de la coagulació, trombosis, deficient resposta immunitària, augment dels problemes cardiovasculars, canvis inflamatoris i retràs en la cura de les ferides, degut a tres mecanismes deleteris de la hiperglucèmia: la disfunció del sistema immunitari (disminueix l'activitat de neutròfils i limfòcits, disminueix la fagocitosi i en canvi augmenta la concentració de citosines), resistència a la insulina (impedeix l'ús de les proteïnes i lípids per generar energia, iniciant-se un metabolisme anaerobi i causant augment d'àcids grassos lliures, àcid làctic i dany oxidatiu per formació de radicals d'oxigen lliures) i canvis intracel·lulars (les cèl·lules endotelials

canvien la producció d'òxid nítric per radicals d'oxigen lliures, causant apoptosi, dany a l'ADN i degeneració proteica)¹⁰.

En quant a la morbiditat associada a la hiperglicèmia, els pacients ingressats a sales d'hospitalització que presenten valors de glucosa > 180 mg/dL necessiten ser admesos a UCI per complicacions de la seva malaltia en un percentatge significativament superior als que mantenen els nivells de glucosa dins el rang de la normalitat (23,3% vs 4,5%)¹¹ i en pacients postoperats de cirurgia general o vascular, la hiperglicèmia en el postoperatori incrementa el risc d'infeccions (OR 1,3 [IC 95% 1,03-1,64]) i s'allarga l'estada a l'hospital de manera correlativa a l'increment en els valors de glicèmia (per pacients amb glicèmia entre 110 a 200 mg/dL (OR 1,4 [IC 95% 1,1-1,7]) i superior a 200 mg/dL (OR 1,8 [IC 95% 1,4-2,5])¹².

En la mateixa línia, Falciglia¹³ va demostrar que el risc de mortalitat relacionat amb la hiperglicèmia augmentava de manera correlativa amb la severitat d'aquesta; així per valors de glucosa entre 111-145, 146-199, 200-300 i > 300 mg/dL la mortalitat ajustada era de OR 1,31 [IC 95% 1,26-1,36], OR 1,82 [IC 95% 1,74-1,90], OR 2,13 [IC 95% 2,03-2,25], OR 2,85 [IC 95% 2,58-3,14] respectivament, en pacients ingressats a una UCI medicoquirúrgica. A més a més, un estudi recent en pacients traumàtics¹⁴, ha evidenciat que la hiperglicèmia per estrès es relaciona amb increment de la mortalitat (RR 2,41 [IC 95% 1,81-3,23]), mentre que no és així amb els pacients traumàtics amb

diabetis mellitus diagnosticada que fan hiperglicèmia durant l'ingrés (RR 1,47 [IC 95% 0,92-2,36]).

A causa d'aquests estudis esmentats, The Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations (JCAHO) recomana sol·licitar l'hemoglobina glicosilada (HbA_{1c}) a tots els pacients hiperglicèmics durant l'estada a l'hospital, si no tenen una determinació durant els 2-3 mesos previs, per diferenciar entre hiperglicèmia pre-hospitalària (del diabètic) o hiperglicèmia aguda d'estrès, i en funció d'això, optimitzar el tractament de la hiperglicèmia. Segons l'Associació Americana de Diabètics², una HbA_{1c} ≥ 6,5 suggereix, en pacients no diagnosticats, que la DM era prèvia a l'hospitalització però que no s'havia detectat. Malgrat aquesta recomanació, només un 2,2% dels pacients hiperglicèmics en l'estudi de Leite i cols.¹¹, dut a terme en una població de 2100 habitants que tenien de referent un hospital de 3er nivell, tenien mesurada la seva HbA_{1c}.

Un dels canvis més importants en els darrers anys en el diagnòstic de la hiperglucèmia ha estat la modificació de la definició d'hiperglucèmia en sí mateixa. En pacients hospitalitzats, actualment es defineix hiperglicèmia els valors de glucosa > 140 mg/dL; valors de glicèmia per sobre d'aquest rang de forma persistent, requereixen tractament². Anteriorment, es consideraven segurs els límits de glicèmia entre 150-250 mg/dL⁷. Aquest canvi en el concepte d'hiperglicèmia, ha estat secundari a les investigacions dutes a terme els darrers 10 anys, des de l'estudi inicial de Van den Berghe¹⁵, que han

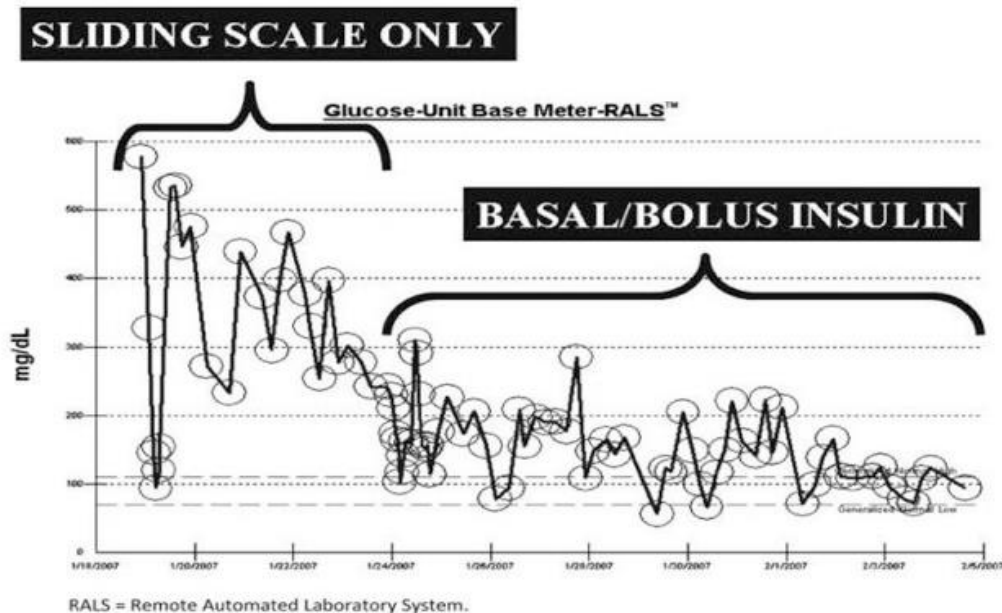
conclòs que un control més rigorós de la glicèmia, en pacients diabètics i no diabètics, pot millorar el pronòstic.

La conferència de consens publicada l'any 2009 en relació al tractament de la hiperglicèmia a l'hospital⁷ descriu que el control glicèmic deficient durant la hospitalització és causa d'una excessiva tolerància a la hiperglicèmia com a mesura de seguretat enfront la hipoglicèmia, pel fet d'ignorar el tractament previ del pacient i per la infrautilització de les bombes d'insulina intravenosa vs una sobreutilització de les *sliding-scales* o pautes d'insulina ràpida sola, sense insulina basal. La insulina és el fàrmac més efectiu i d'elecció per tractar la hiperglicèmia en pacients hospitalitzats⁷, ja que comporta diverses accions beneficioses pel pacient crític: suprimeix la degradació de lípids, segresta àcids grassos i els emmagatzema, reduint la concentració plasmàtica d'àcids grassos lliures i per tant, la lipotoxicitat, i incrementa la utilització de glucosa per part del miocardi. Aquests canvis poden millorar la funció del ventricle esquerre i la despesa cardíaca. A més pot disminuir la destrucció proteica habitual en aquests pacients, frenant així la pèrdua de massa muscular, circumstància que es relaciona amb la morbiditat associada al pacient crític¹⁶.

El tractament de la hiperglucèmia amb insulina ràpida subcutània (SC) únicament, *conventional insulin therapy* (CIT, insulinoteràpia convencional) mitjançant *sliding-scales*, consisteix en l'administració d'insulina ràpida abans dels àpats o cada 4-6 h, es deixa d'administrar insulina per sota d'un valor determinat de glicèmia, i per sobre d'un altre valor prefixat, es prescriuen dosis

creixents d'insulina ràpida. Encara que són les pautes d'administració d'insulina més utilitzades, la seva ineficàcia està àmpliament demostrada^{7,17,18} tal i com han descrit nombrosos estudis durant els darrers 50 anys¹⁹. A més de no ser efectives, recentment Becker i cols²⁰ ha associat el seu ús a un increment de la mortalitat en pacients amb pneumònia, observant que els tractats amb *sliding-scales* morien més que els no tractats (OR 2,55 [IC 95% 1,38-4,73]), tenien més complicacions cardiovasculars (OR 1,86 [IC 95% 0,99-3,49]), sepsis o ingrés a UCI (OR 4,98 [IC 95% 2,38-10,42]). La ineficàcia de les *sliding-scales* està relacionada amb què tracten la hiperglicèmia però no la prevenen i no consideren els diferents components de la secreció fisiològica de la insulina, i per tant, la conseqüent substitució fisiològica. No es cobreixen les necessitats basals d'insulina i això fa que, en pacients insulinopènics, s'afavoreixi la incidència de hipo i hiperglicèmia⁷. A més, aquest tractament amb *sliding-scales* assumeix que tots els pacients tenen la mateixa sensibilitat a l'insulina, presumpció del tot incerta¹⁹. Finalment, la manca d'administració de les necessitats basals d'insulina provoca més variabilitat en els nivells de glicèmia, la qual en els darrers temps s'ha associat a increment de la mortalitat²¹ (**Figura 1**).

Figura 1. Variabilitat de la glicèmia associada a la pauta d'insulina subcutània.



Valors de glicèmia de 0 a 600 mg/dL en l'eix vertical; variabilitat molt alta en les *sliding-scales* respecte la insulina basal subcutània més insulina correctora. Font: Schmeltz LR. Management of inpatient hyperglycemia¹⁹.

Per altra banda, l'administració d'insulina subcutània combinant insulina basal (lenta) i ràpida pot ser adequada per mantenir valors de glicèmia < 180 mg/dL en pacients hemodinàmicament estables i amb baixos requeriments d'insulina²². Per la selecció de la pauta d'insulina a aplicar cal tenir en compte els tres components de la secreció fisiològica de la insulina: el basal (insulina necessària en situació de dejú), el prandial (insulina necessària després de la ingesta) i el de correcció (per adaptar-se a situacions que incrementen els requeriments d'insulina, com ara la febre, el tractament amb corticoides...) i que cal no confondre amb *sliding-scales*⁷. La substitució dels requeriments basals d'insulina es pot realitzar mitjançant anàlegs d'insulina d'acció lenta (insulina

glargina una vegada al dia, insulina detemir en 2 dosis) o insulina NPH o NPL en 3-4 dosis per disminuir els pics de glicèmia. Per cobrir els requeriments prandials disposem de la insulina ràpida i els anàlegs d'acció ultraràpida (insulina aspart, glulisina i lispro), que tenen un perfil d'acció més ràpid i de menor durada, acoplant-se millor al període prandial⁷ (**Taula 1**).

Segons la conferència de consens pel tractament de la hiperglicèmia a l'hospital⁷ cal escollir i adaptar la pauta d'insulina a la situació clínica del pacient. Es pot utilitzar:

- insulina correctora sola: per la hiperglicèmia intermitent moderada (< 150 mg/dL) amb insulina aspart, glulisina o lispro.
- insulina basal+correctora: per pacients que no tenen ingesta oral, amb insulina glargina, detemir o NPH/NPL + aspart, glulisina, lispro.
- insulina basal+prandial+correctora: per pacients estables amb ingesta via oral, amb insulina glargina, detemir o NPH/NPL + aspart, glulisina, lispro.
- perfusió intravenosa contínua: per pacients crítics i hiperglicèmia severa, amb insulina regular intravenosa.

Taula 1. Tipus d'insulina i les vies d'administració.

Preparats d'insulina Genèric(comercial)	Tipus d'insulina	Inicia d'acció	Durada de l'acció	SC/IV	Recomanacions per utilitzar-la a l'hospital
D'acció ràpida					
Lispro (Humalog pen®)	Anàloga	5-15min	3-5h	SC	15 min abans o immediatament després àpats
Aspart (Novorapid®)	Anàloga	5-15min	3-5h	SC, IV*	5-10 min abans àpats
Glulisina (Apidra®)	Anàloga	5-15min	3-5h	SC, IV*	15 min abans o 20 min després de començar àpat
D'acció curta					
Regular (Actrapid®, Humulina®)	Humana	30-60min	6-8h	SC, IV	Preferida per les bombes d'insulina; no utilitzar-la postprandial; no utilitzar-la per les <i>sliding-scales</i>
D'acció intermèdia					
NPH (Insulatard NPH Plexpen®, Humulina NPH®)	Humana	1-3h	10-20h	SC	Pot ser utilitzada 2 cops al dia per substituir la insulina basal
NPL (Humalog NPL®)	Anàloga	1-3h	10-16h	SC	
D'acció lenta					
Detemir (Levemir®)	Anàloga	1-2h	12-18h	SC	Preferida per substituir insulina basal
Glargina (Lantus®)	Anàloga	1-2h	≤24h	SC	Preferida per substituir insulina basal
Barreges fixes					
NPL/Lispro NPH/Aspart NPH/Regular		5-15 min 5-15 min 30-60 min	10-16h 10-16h 10-16h	SC	

SC= subcutani; IV= intravenós

*Els anàlegs de la insulina no tenen benefici afegit respecte la insulina humana quan s'administren per via intravenosa

I-C: CONTROL DE LA HIPERGLICÈMIA A LA UCI: PROTOCOLS D'INSULINOTERÀPIA INTENSIVA

I-C-1: Perspectiva dels darrers 10 anys

Al 2001 Van Den Berghe i cols¹⁵ van demostrar una disminució en més d'un terç de la morbi-mortalitat hospitalària en els malalts crítics quirúrgics que van mantenir un control estricte de la glicèmia, mitjançant IIT, a un rang òptim de 80-110 mg/dL. Aquestes troballes va generar la ràpida adopció d'aquesta pràctica a les diferents tipologies d'unitats de cures intensives. Van den Berghe¹⁵, aplicant la IIT a pacients d'una UCI quirúrgica, va demostrar una reducció del 34% en la mortalitat hospitalària, del 46% en sepsis, del 41% en insuficiència renal amb teràpies substitutives, del 50% de les transfusions sanguínies i del 44% en la incidència de polineuropatia comparat amb el tractament amb insulina intravenosa de forma no intensiva, per mantenir un rang òptim de glicèmia de 180-200 mg/dL.

Estudis posteriors, inclús del mateix grup d'investigadors però en una UCI mèdica²³ no van observar una reducció de la mortalitat aplicant IIT a malalts crítics, i de fet dos estudis internacionals es van haver d'aturar prematurament per l'alta incidència d'hipoglicèmia^{24,25} que es va relacionar amb un augment de la mortalitat²⁶⁻²⁸. Un metanàlisi²⁹, avaluant els resultats del tractament amb IIT tant en pacients amb diagnòstic mèdic com quirúrgic, va concloure absència de benefici de les teràpies de IIT amb rangs tant estrictes de glicèmia. Així, la guia clínica més recent del maneig de la hiperglicèmia²²

reafirma aquestes conclusions, i inclou en els grup de pacients crítics que no es beneficien en quant a mortalitat del tractament amb IIT, els pacients traumàtics. Malgrat tot, mostra que hi ha una població de pacients, els postoperats de cirurgia cardíaca, en els que s'ha observat una reducció en la mortalitat i el risc d'infecció de la ferida quirúrgica amb el tractament amb insulina intensiva amb rangs estrictes de glicèmia³⁰⁻³². L'estudi de Krinsley³³ analitzava un subgrup de pacients amb sepsis, conclouent que la IIT reduïa significativament la mortalitat en aquesta tipologia de pacients (60,4% vs 33,3%). Cal tenir en compte però, que les conclusions d'aquests estudis deriven de comparar tractament amb IIT vs CIT, mentre que els altres estudis, els que no obtingueren reducció de la mortalitat^{23-28,34} comparen dos rangs diferents de IIT, rang òptim de 80-110 mg/dL enfront 140-180 mg/dL o 180-200 mg/dL.

En contra de la opinió anterior, dos estudis^{35,36} no observen reducció en la mortalitat dels pacients quan comparen tractament amb IIT vs CIT: l'estudi DIGAMI2³⁵ que avalua la mortalitat als 2 anys del tractament amb IIT (HR 1,23 [IC95% 0,89-1,69]) i l'estudi de Treggiari i cols.³⁶ que avalua la mortalitat hospitalària (OR 1,15 [IC 95% 0,98-1,35]). En pacients neurològics (accident vascular cerebral, hemorràgia intraparenquimatososa i subaracnoidea per aneurisma) la IIT tampoc ha demostrat una reducció en la mortalitat²², però alguns estudis³⁷ han evidenciat millora significativa en la puntuació de la Health Stroke Scale, del National Institute of NIHSS, escala per valorar la gravetat de la lesió cerebral, amb indicadors que es puntuen del 0 al 4, essent 0 quan la

funció avaluada és normal) en pacients tractats amb IIT vs CIT (4 ± 3 vs 7 ± 4 , mitjana \pm SD).

En relació a la reducció de morbiditat derivada del control glicèmic, l'estudi ja citat de Krinsley i cols³³ també va observar, en el grup tractat amb IIT, una disminució del 75% en la incidència de insuficiència renal, un 18,7% de pacients menys van necessitar transfusió sanguínia i l'estada a UCI va créixer un 10,8%, en la mateixa línia iniciada per Van den Berghe¹⁵ i Capes³⁸ l'any 2001, la primera en una UCI quirúrgica i el segon en malalts neurològics. Malgrat això, la guia clínica més recent del maneig de la hiperglicèmia²² conclou, amb nivell d'evidència baix, que la IIT per aconseguir rangs estrictes de glicèmia (80-110 mg/dL) no ha causat disminució en la necessitat de teràpies de substitució renal (OR 0,90 [IC 95% 0,70-1,16]), requeriment de transfusió sanguínia (OR 1,06 [IC 95% 0,90-1,26]), episodis de bacterièmia (OR 0,81 [IC 95% 0,58-1,11]), diagnòstic de polineuropatia (només ho va analitzar Van den Berghe¹⁵), i durada de l'estada a UCI (OR -0,05 [IC 95% -0,14-0,05]). Aquesta última variable, en alguns estudis era significativa, però ajustant-la en funció de diferents variables confusores (com ara pacients amb ventilació mecànica i nivell de gravetat dels pacients) perdia rellevància²².

Una possible explicació a aquestes manca de millora en la morbiditat en relació a la IIT, podria ser el temps comprès entre la detecció de la hiperglicèmia (habitualment a l'ingrés a UCI del pacient) fins aconseguir els valors de glicèmia desitjats segons rang òptim, depenent de diversos factors

com ara el retràs en la identificació de pacients candidats a IIT, randomització abans d'iniciar el tractament, el tipus de protocol en sí mateix i la qualitat en la seva implementació. És doncs, una possible explicació als diferents resultats obtinguts en els estudis realitzats sobre la IIT⁹.

I-C-2: Glicèmia inicial i rang òptim de la glicèmia

La guia clínica internacional més recent del maneig de la hiperglicèmia²² recomana tractar la hiperglicèmia quan s'obtenen valors de glucosa ≥ 150 mg/dL i no esperar que siguin ≥ 180 mg/dL, com suggereix l'American Diabetes Association². Justifiquen intervenir abans per evitar excursions de la glicèmia per sobre de 180 mg/dL, circumstància que podria provocar immunosupressió i excedir l'umbral renal, permetent així la glucosúria. Cal dir que els estudis randomitzats anomenats previament^{15,23,24,28,34} iniciaven tractament amb IIT, en el grup intervenció, per mantenir un rang òptim de 80-110 mg/dL quan la glicèmia era superior a 110 mg/dL i en el grup control, amb rang òptim 180-200 mg/dL quan era superior a 200 o 215 mg/dL. En l'estudi NICE-SUGAR²⁶ s'iniciava IIT de la mateixa manera en el grup intervenció, i en el grup control quan la glicèmia superava els 180 mg/dL per mantenir un rang òptim < 180 mg/dL.

L'umbral d'inici de la IIT és depenent doncs del rang òptim desitjat, el qual ha anat variant al llarg d'aquests 10 anys a mesura que es publicava nova evidència entorn les teràpies d'IIT¹⁰. En quant al rang òptim de glicèmia desitjable mitjançant la IIT, hi ha disparitat en les recomanacions de les

diferents societats científiques, ja que unes propugnen un rang glicèmic de 110-140 mg/dL i altres de 140-180 mg/dL en els pacients crítics¹⁰. Així, la Society of Critical Care Medicine (SCCM) junt amb l'American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN)³⁹ i la guia clínica pel maneig de la sepsis (Surviving Sepsis Guidelines)⁴⁰ recomanen mantenir un rang òptim de 110-150 mg/dL mentre que la guia clínica de l'American College of Physicians⁴¹, la de l'American Association of Clinical Endocrinologists i American Diabetes Association⁴² i la de guia pel maneig de l'accident vascular cerebral⁴³, opten per mantenir un rang òptim entre 140-180 mg/dL. Malgrat això, l'American Diabetes Association, en una publicació posterior², admet que un rang més estricte, per sota dels 140 mg/dL pot ser beneficiós per a determinats pacients. En cap cas recomanen utilitzar rangs inferiors a 110 mg/dL.

A més, aquesta guia clínica²² indica seguir la nova tendència cap a rangs més estrictes, ja que sosté que cal mantenir la glicèmia per sota de 180 mg/dL i que un rang de 110-140 mg/dL pot ser utilitzat si s'acompanya d'una baixa incidència d'hipoglicèmia greu. Estudis recents aporten evidència en aquest sentit, com són el de Al-Tarifi i cols.⁴⁴ que demostren que increments en la mitjana de la glicèmia no provoquen increment en la mortalitat fins al valor de tall de 144 mg/dL; a partir de valors superiors a 146 mg/dL ja observen augment en la mortalitat, de manera que és significativament major en pacients amb mitjanes de glicèmia > 157 mg/dL respecte els que tenen glicèmies <157

mg/dL (21,5% vs 11,5%). Per contra, la hipoglicèmia decreix per glicèmies >110 mg/dL.

En la mateixa línia, altres autors com Siegelaar⁴⁵ mostren que en pacients crítics amb diagnòstic mèdic la mortalitat augmenta per valors de glicèmia fora del rang 120-150 mg/dL i per pacients quirúrgics entre 126-170 mg/dL (OR 2,4-3,0 i 4,9-6,2 respectivament). Conclou que el rang de glicèmia segur estaria entre 126-160 mg/dL. Per altra banda, Bode⁴⁶ recomana el rang òptim de la IIT en funció del tipus de pacient. Així, per a pacients quirúrgics (inclouen postoperats cirurgia cardíaca i pacients que han tingut un infart de miocardi) el rang òptim hauria de ser de 80-110 mg/dL i començar la IIT a 110 mg/dL perquè valors de glicèmia superiors no aporten cap benefici a aquesta població de pacients. En canvi, per a pacients mèdics el valor d'inici hauria de ser a 140 mg/dL (180 mg/dL si són tractats amb insulina subcutània i aquesta falla en l'intent d'aconseguir la normoglicèmia) per mantenir un rang entre 90-140 mg/dL.

Pel que fa als pacients neurocrítics, un metanàlisi recent⁴⁷ recomana evitar els rang estrictes de glicèmia durant la IIT perquè tot i que no influeix en la mortalitat (RR 0,99 [IC 95% 0,83-1,17]), van observar que rang intermitjos (> 200 mg/dL en contra del que ells consideren més estrictes, 140-180 mg/dL) es relacionaven amb millora de la funcionalitat cerebral (RR 0,91 [IC 95% 0,84-1,00]). Scultz⁹ opina que si el temps d'intervenció (moment en el que s'inicia la IIT) és massa llarg, es pot haver sobrepassat el temps finestra per prevenir la

toxicitat de la hiperglicèmia i haver-se provocat ja el perjudici irreversible secundari a aquesta. També sostenen aquesta teoria els autors d'un anàlisi posterior als estudis de Leuven, els ja citats de Van den Berghe⁴⁸.

I-C-3: Tipus de protocols de insulinoteràpia intensiva (IIT)

La insulina ha estat identificada com una de les *top-5* medicacions de risc de l'àmbit hospitalari i està present en un 33% dels errors amb resultat de mort⁴⁹. En un estudi observacional dut a terme a 70 UCI's franceses⁵⁰ l'error en l'administració de la insulina va ser el més comú dels relacionats amb medicaments. Seria recomanable doncs introduir estratègies per disminuir aquests errors, com són l'ús de protocols IIT estandarditzats que regulin no només la dosi d'insulina sinó també la freqüència en el monitoratge de la glicèmia, i administrar la insulina al pacient separatament d'altres medicacions²². Els factors que contribueixen a la seguretat d'un protocol de IIT són: freqüència en el control de la glicèmia com a principal, ús de taxes d'infusió relativament baixes quan el valors de la glicèmia s'acosten a la normoglicèmia, rangs òptims menys estrictes (almenys inicialment, mentre s'implementa el protocol a la unitat) i contemplar quina actuació cal seguir en cas d'hipoglicèmia⁷. Així, la guia clínica sobre el maneig de la hiperglicèmia²² recomana que es tingui en compte els carbohidrats que s'administren al pacient a l'hora de calcular les necessitats d'insulina, per tant, cal contemplar quin suport nutricional s'ha de proporcionar al pacient, i també cal preveure com tractar la interrupció en l'administració de carbohidrats per evitar la hipoglicèmia.

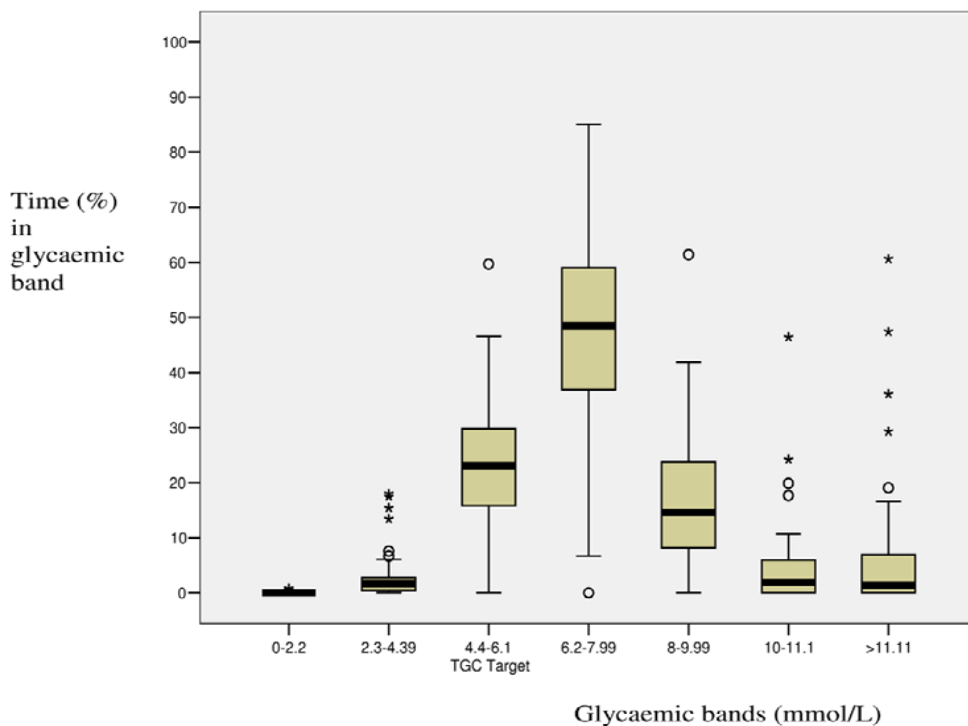
Com a resum de les discrepàncies anterior, Wilson⁵¹ opina que el protocol ideal seria aquell que aconsegueix el rang glucèmic desitjat amb poc temps, tracta eficaçment tots els graus d'hiperglicèmia, minimitza la variabilitat de la glicèmia i el risc d'hipoglicèmia, i que a més, és senzill d'aplicar. Per això defineix com a protocol ideal, malgrat no es poden dissenyar assajos clínics per validar-ho, ja que la resposta al tractament és individual de cada pacient i no permet aleatorització, el que contempli les següents premisses:

- que sigui adaptat a les característiques clíniques del pacient, tenint en compte si és un pacient quirúrgic o mèdic, ja que el segon presenta més variabilitat en la glicèmia degut a l'efecte de les hormones contrareguladores.
- que permeti l'administració d'un bolus inicial d'insulina intravenosa al començar la perfusió. Això permetrà aconseguir de forma més ràpida el rang òptim desitjat evitant augments exagerats en la dosi horària de la perfusió que puguin acabar causant hipoglicèmia.
- que contempli la direcció i la velocitat del canvi en la glicèmia, i permeti individualitzar la dosi escollint diferents algoritmes creats en funció de la sensibilitat del pacient a la insulina, evitant així que s'administrin altes dosis d'insulina quan la glicèmia sigui < 200 mg/dL.

En tot cas, és determinant per la seguretat del protocol, l'experiència de les infermeres i que la seva utilització no impliqui càlculs complicats que requereixin temps, no més d'un minut segons Wilson⁵¹. Es més, els estudis de

Leuven^{15,23} utilitzaven un protocol IIT amb paper, que constava d'un petit conjunt de normes escrites que les infermeres utilitzaven, un cop tenien experiència, per guiar la IIT. Wilson⁵¹ comenta que aquest protocol tardava entre 12 i 24h a aconseguir el rang òptim de glicèmia, gairebé el doble que els de Kanji⁵² i Goldberg⁵³ i que a més, no contemplava la direcció del canvi de la glicèmia ni la resistència a la insulina, de manera que quan la glicèmia ja era baixa, entre 83 i 61 mg/dL, només permetia decreixer la perfusió 0,5 UI/h IV, afavorint així la incidència d'hipoglicèmia greu. Altres estudis han utilitzat un protocol computeritzat per guiar la dosi d'insulina⁵⁴ observant que només aconseguien el rang òptim desitjat el 23% del temps (**Figura 2**), motiu pel qual conclouen que calen mètodes més sofisticats, com ara el monitoratge continu de la glicèmia amb ajust de la dosi d'insulina i glucosa de forma automatitzada per aconseguir un millor control glicèmic.

Figura 2. Percentatge de glicèmies dins el rang òptim desitjat



Percentatge de temps per cada rang glicèmic en mmol/L. Font: Shulman R. Tight glycaemic control: a prospective observational study of a computerised decision-supported intensive insulin therapy protocol⁵⁴.

Més recentment, un pàncrees artificial (sistema tancat de control de la glicèmia i administració de la insulina -*closed-loop glycaemic control device*-) ha demostrat assolir un bon control glicèmic i minimitzar la variabilitat de la glicèmia. Segons aquest estudi de Yatabe i cols⁵⁵, el rang òptim (70-110 mg/dL) era aconseguit un 49,5% del temps d'estudi, mentre que per valors entre 110-150 mg/dL, 150-180 mg/dL, i > 180 mg/dL era 31,4%, 7,0%, i 6,9%, respectivament. A més no es van produir hipoglicèmies greus i la variabilitat de la glicèmia fou baixa (SD de $19,9 \pm 10,9$ mg/dL, i disminuïa a $12,6 \pm 3,1$ mg/dL, mitjana \pm SD, un cop assolit valors de glicèmia < 150 mg/dL).

El grups d'investigadors de Leuven⁵⁶ van dur a terme un estudi per determinar si l'aplicació d'un sistema informatitzat d'alertes podia millorar la qualitat del control glicèmic. Fou un estudi abans (protocol IIT amb paper dels estudis Leuven^{15,23}) i després (sistema electrònic que generava una alerta quan la glicèmia era >180, >110, 60-80, 40-60 mg/dL). Sense que l'aplicació del sistema d'alertes suposés un increment en el número de determinacions de glicèmia (es va mantenir en 25 [13-60] vegades/dia per pacient en els dos períodes d'estudi) reduïa de manera significativa la proporció de pacients que experimentaven un episodi d'hipoglicèmia greu (6,5% vs 4%) però no així pel que fa al percentatge de determinacions < 80 mg/dL (6,2% [0-10,4%] vs 5,8% [0-10,9%]). De fet però, la millora més important a nivell de pràctica clínica era en el control de la hiperglicèmia, ja que en el període d'alerta informàtica el percentatge de determinacions > 110 mg/dL disminuïa significativament de 32,9% [21,4-46,7%] a 30,0% [19,7-41,2%]).

I-C-4: Freqüència dels controls de la glicèmia

Com ja s'ha comentat en el punt anterior, la freqüència en el control de la glicèmia és determinant per la seguretat del protocol de IIT, i el número de determinacions de glicèmia dutes a terme en els diferents estudis que han avaluat l'eficàcia de la IIT podria explicar la diferència en la incidència d'hipoglicèmia obtinguda⁵⁷. Egi i cols.²⁷ demostren en el seu estudi, que relaciona la hipoglicèmia amb la mortalitat en pacients tractats amb IIT, que el número de determinacions diàries de la glicèmia és un factor determinant de la mortalitat a hospital (OR 1,07 [IC 95% 1,02-1,12]) i a UCI (OR 1,12 [IC 95%

1,06-1,19]). Els que van morir tenien més determinacions de glicèmia diàries que els supervivents, relacionades amb el número d'episodis d'hipoglicèmia que van patir (no supervivents: 6,7 [5,1-8,7] determinacions diàries per una mitjana de 2,05 episodis d'hipoglicèmia vs els supervivents amb 5,6 [4,2-7,1] determinacions per 1,6 episodis d'hipoglicèmia). En base als estudis publicats fins al moment, Krinsley⁵⁸ conclou que els controls de glicèmia intermitents, entre 1-4 h, no permeten mantenir els nivells desitjats de glicèmia en el rang de la normalitat i la variabilitat de la glicèmia així com identificar precoçment la hipoglicèmia moderada per poder evitar la severa. Es tracta doncs d'una altra possible causa a la diferència de resultats entre els estudis, ja que segons la guia clínica més recent del maneig de la hiperglicèmia²², els que van monitoritzar la glicèmia cada 4h, com són els de Van den Berghe^{15,23}, Glucocontrol²⁵ i VISEP²⁴ van tenir incidències d'hipoglicèmia (< 70 mg/dL) superiors al 10% i per això recomana que el control de la glicèmia sigui cada 1-2 h per la majoria de pacients tractats amb IIT. Hauria de ser almenys horari per pacients inestables (administració de catecolamines, esteroides, quan hi ha canvis en l'administració de carbohidrats) i cada 15 min després d'una hipoglicèmia, fins a retornar al rang de seguretat.

I-C-5: Càrregues de treball degudes als protocols IIT i percepció de les infermeres

Dickerson⁵⁹ diu que l'adherència de les infermeres al protocol IIT és important, no només com a marcador institucional de la claredat i utilitat d'aquest, sinó també per poder afirmar que el control glicèmic obtingut és degut al protocol en

sí mateix. Aquest autor va dur a terme un estudi prospectiu per valorar l'aplicabilitat del protocol dissenyat en una UCI de pacients traumàtics, observant que hi havia un 12,1% de violacions del protocol, essent la més comú no fer el canvi pautat en la dosi horària de la perfusió. Aquestes violacions van suposar que 4 pacients patissin 1 episodi d'hipoglicèmia moderada i que 18 pacients fessin 65 episodis d'hiperglicèmia, considerant aquesta per valors superiors a 150 mg/dL. Va comparar el percentatge de compliment en el seu protocol (aproximadament 88%) amb altres estudis, observant que el de Kanji i cols⁵² tenia un percentatge superior al seu (90-100%) mentre que en la resta era del 53-71%. Els motius podien ser multifactorials, com ara la simplicitat del protocol i la seguretat i eficàcia en la seva aplicació per part de les infermeres, estretament dependent de la seva educació i entrenament. Cal esmentar però que el protocol de Dickerson⁵⁹ no contempla bolus inicial, ni adaptació de la dosi d'insulina en funció de la direcció i velocitat del canvi en la glicèmia, ni algoritmes relacionats amb la sensibilitat del pacient a la insulina, essent globalment molt fàcil d'aplicar respecte altres protocols⁶⁰.

Un condicionant decisiu per l'adhesió de les infermeres al protocol d'IIT és que aquest demostrï ser eficaç per aconseguir un bon control glicèmic, ja que invariablement, qualsevol protocol de IIT, suposa per a les infermeres un augment de la seva càrrega de treball⁵⁹, tal i com certifica Aragon⁶¹ després d'avaluar les percepcions de 66 infermeres en relació als protocols d'IIT. Aquesta autora mostra que només un 26% de les infermeres creuen que el

control glicèmic és bo pels pacients i un 14% opinen que abans s'hauria d'intentar la insulina subcutània, mentre que un 62% estan d'acord amb que la IIT augmenta la seva càrrega de treball essent difícil cuidar dos pacients que portin IIT, sobretot si a més algun d'ells està aïllat, i a més és fàcil descuidar-se algun control de la glicèmia quan hi ha sobrecàrrega de treball. El 21% opinen que és necessari desenvolupar sistemes de monitoratge continu de la glicèmia. Aquesta mateixa autora⁶¹ va determinar que eren necessaris entre 3,13-8,15 min ($4,72 \pm 1,13$, mitjana \pm SD) per mesurar la glicèmia i ajustar la dosi d'insulina. El temps més llargs eren deguts a la necessitat de trobar un glucòmetre, calibrar el glucòmetre i obtenir mostres de sang en pacients amb aïllament. En canvi, quan els temps eren molt curts, s'havien omès accions com el rentat de mans o posar-se guants.

Una opció per reduir la càrrega de treball associada al control glicèmic, és adequar la pauta d'insulina a l'estat del pacient, tal i com proposa la conferència de consens del tractament de la hiperglicèmia a l'hospital⁷. En alguns pacients pot ser adequada la insulina subcutània (basal amb insulina d'acció lenta més correctora i prandial si hi ha ingesta oral), aconseguint un bon control glicèmic i alhora reduint el número de determinacions diàries de la glicèmia, i per tant, la càrrega de treball de les infermeres²².

I-D: HIPOGLICÈMIA RELACIONADA AMB LA IIT: FISIOPATOLOGIA, MORTALITAT I TRACTAMENT

Els signes i símptomes més comuns d'hipoglicèmia (diaforesis, agitació i confusió) poden passar desapercebuts en el pacient crític, sovint sota efectes de la sedació¹⁰. La neuroglicopènia pot causar dany cerebral, crisis epilèptiques o coma. Experiments en rates, han evidenciat que el dany cerebral no està associat a la duració de la hipoglicèmia sinó a la correcció d'aquesta amb dextrosa intravenosa. A més, la ràpida administració d'una solució concentrada de glucosa per corregir la hipoglicèmia, pot causar arrítmies perilloses secundàries a la hipercalèmia que l'acompanya⁹. Estudis més recents senyalen que pot ser més perillós el canvi sobtat en els nivells de glucosa que la hipoglicèmia en sí mateixa, per l'estrès oxidatiu addicional²².

La IIT s'ha associat a un augment de la incidència de hipoglicèmia greu, considerada per valors de glucosa < 40 mg/dL, si bé valors < 50 mg/dL ja poden causar simptomatologia clínica. La identificació precoç de la hipoglicèmia moderada, definida per valors de glucosa < 70 mg/dL, pot prevenir l'avenç cap a la hipoglicèmia greu². La IIT amb rangs estrictes (80-110 mg/dL) s'associa a una més alta incidència d'hipoglicèmia moderada i un increment en el risc de hipoglicèmia greu (OR 5,18 [IC 95% 2,91-9,22])²².

Arabi⁶² no va demostrar que la hipoglicèmia fos un factor independent de mortalitat (HR 1,31 [IC 95% 0,7-2,46]) però si va evidenciar una associació amb

la mortalitat quan la glicèmia a l'ingrés era inferior a 180 mg/dL (HR 4,43 [IC 95% 1,36-14,44]). Tampoc va relacionar la hipoglicèmia amb la mortalitat Van den Berghe en el seu anàlisi post hoc dels estudis duts a terme a pacients medicoquirúrgics⁴⁸ (50,6% morts en grup IIT vs 52% en el grup control) i freqüència d'hipoglicèmia greu de 11,3% vs 1,8%. Per contra, Krinsley⁶³ va mostrar que la hipoglicèmia greu era un factor independent de mortalitat analitzant de forma retrospectiva una cohort mixta de 5365 pacients (OR 2,28 [IC 95% 1,41-3,70]), a l'igual que Egi i cols²⁷ que a més, van associar la gravetat de la hipoglicèmia a més risc de mortalitat, de manera que per pacients amb un episodi de hipoglicèmia entre 72 i 81 mg/dL, el risc de mortalitat dels tractats amb IIT augmentava respecte els no tractats (OR 1,42 [IC 95% 1,12-1,80]), i encara era més alt en pacients amb hipoglicèmia inferior a 63 mg/dL comparat amb els que tenien hipoglicèmia entre 63-81 mg/dL (OR 2,59 [IC 95% 2,01-3,33]). Kosiborod⁶⁴ fou més enllà i va analitzar el risc de mortalitat en funció del tipus d'hipoglicèmia, observant que la hipoglicèmia espontània sí que era factor independent de mortalitat (OR 2,32 [IC 95% 1,31-4,12]) però no era així amb la hipoglicèmia secundària a l'administració d'insulina (OR 0,92 [IC 95% 0,58-1,45]).

Els investigadors de l'estudi NICE-SUGAR²⁶, l'assaig clínic que va contradir els resultats de l'estudi inicial de Van den Berghe¹⁵, en un anàlisi posterior de les dades generades per aquest assaig i publicat recentment⁶⁵ conclouen que la hipoglicèmia no és causa independent de mortalitat, tot i que s'observa un increment en la mortalitat a mesura que augmenta la gravetat de

la hipoglicèmia a l'igual que Egi i cols²⁷, però a diferència d'aquest, és la hipoglicèmia greu en absència de tractament amb insulina la que causa més mortalitat (HR 3,84 [IC 95% 2,37-6,23]). Confirma doncs, els resultats inicials de Kosiborod⁶⁴.

Els factors de risc d'hipoglicèmia identificats en els estudis citats són: insuficiència renal i teràpies de substitució renal amb solucions de bicarbonat, ingesta calòrica discontinua o manca de coordinació entre la ingesta i l'administració d'insulina, sepsis, administració de drogues vasoactives, diabetis, sexe femení, edat avançada, gravetat de la malaltia i diagnòstic d'ingrés de causa mèdica²². En el nostre entorn més proper, segons la revisió de Pérez i cols.⁷ les causes més freqüents d'hipoglicèmia en pacients hospitalitzats són el dejú o la disminució de la ingesta, la disminució brusca de la dosi de corticoides o la retirada de la nutrició parenteral (NPT) o enteral (NE) sense substituir-la per glucosa intravenosa. Una solució intravenosa de glucosa al 5% a la mateixa velocitat d'infusió que s'administrava la NE pot prevenir la hipoglicèmia; pot administrar-se glucosa al 10% si a més l'objectiu és disminuir el volum d'aigua lliure⁶⁶. Confirma aquestes conclusions Van den Berghe²³, conclouent que un 62% de les hipoglicèmies detectades en el seu estudi de la UCI mèdica foren degudes a la interrupció de la NE.

La guia clínica del maneig de la hiperglicèmia²² suggereix que valors de glicèmia < 70 mg/dL (o < 100 mg/dL en cas de patologia neurològica) siguin tractats immediatament, parant la perfusió d'insulina i administrant 10-20 g de

glucosa hipertònica (50%). No hi ha suficient evidència per recomanar una dosi de glucosa òptima perquè cal tenir present restablir la normoglicèmia evitant la hiperglicèmia, ja que aquest fet augmentaria la variabilitat de la glicèmia, la qual s'ha vinculat a augment de la mortalitat²¹. Precisament per això, Krinsley en el seu últim estudi⁶⁷ recomana tolerar cert grau d'hipoglicèmia moderada per evitar les excursions exagerades de la glicèmia, les quals fan augmentar l'estrès oxidatiu i per tant, el dany cel·lular.

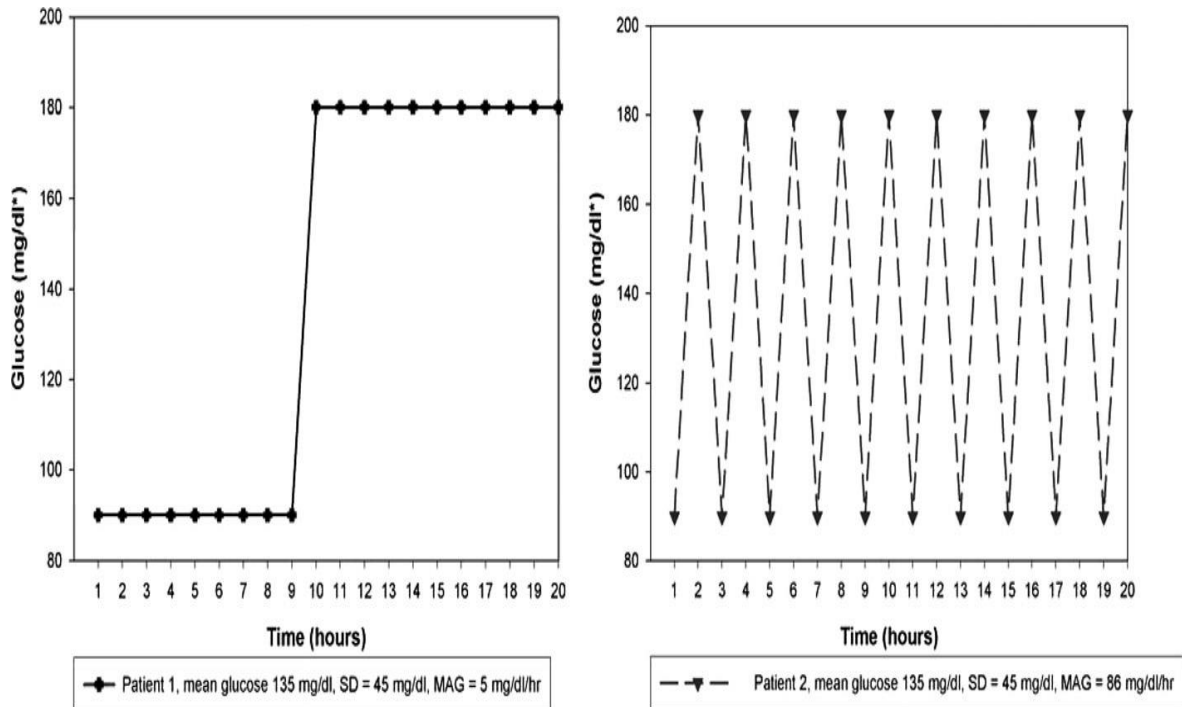
La hipoglicèmia és la complicació aguda més cara (3.597€), seguida de la hiperglicèmia (3.481€), les infeccions (2.803€) i la cetoacidosis (2.730€) segons un estudi que valora la despesa total en pacients diagnosticats de DM a Espanya⁶.

I-E: VARIABILITAT DE LA GLICÈMIA: FISIOPATOLOGIA, MORBILITAT I MORTALITAT

Els darrers anys s'ha afegit una nova variable que pot explicar els resultats obtinguts en els diferents estudis que avaluen l'eficàcia de la IIT: la variabilitat de la glicèmia⁹. L'explicació biològica dels efectes deleteris de la variabilitat de la glicèmia es fonamenta en el mecanisme de l'estrès oxidatiu. Els canvis sobtats en els nivells de glicèmia, provoquen canvis ràpids en la osmolaritat del sèrum, situació que pot implicar dany cel·lular i a diferents òrgans. Alguns autors han estudiat, mitjançant marcadors de l'estrès oxidatiu com són la proteïna C-beta o la prostaglandina 8-iso F2alpha, que aquests són més alts quan hi ha canvis sobtats en els nivells de glicèmia que durant la hiperglicèmia sostinguda⁶⁸. A més, les àmplies excursions de la glicèmia poden emascarar algunes hipoglicèmies, les quals com s'ha dit anteriorment, s'han relacionat amb la mortalitat²².

A la pràctica clínica s'ha observat que en alguns pacients, la concentració plasmàtica de glucosa oscil·la freqüentment, malgrat es mantingui dins el rang glicèmic considerat segur. Així un pacient, pot tenir valors de glicèmia de 70 mg/dL, 80 mg/dL, 130 mg/dL, 180 mg/dL i 190 mg/dL (SD 55,2) mentre que en un altre pacient poden ser de 120 mg/dL, 125 mg/dL, 130 mg/dL, 135 mg/dL i 140 mg/dL (SD 7,9). La variabilitat de la glicèmia és molt elevada en el primer pacient mentre que és baixa en el segon, malgrat no mantenir-se ni un ni l'altre en el rang de la hipo o hiperglicèmia⁶⁸ (**Figura 3**).

Figura 3. Mesura de la variabilitat de la glicèmia



Valors de glucosa en mg/dL en dos pacients i càlcul de la variabilitat de la glicèmia mitjançant la SD (desviació estàndard de la mitja dels valors de glucosa de cada pacient). Font: Hermanides J. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality²¹.

Alguns estudis han observat que aquesta variabilitat elevada s'acompanya d'un increment en la mortalitat, sobretot si es dona en el context de la hipo i/o hiperglicèmia greu^{21,68,69,70}. Tots ells però, han utilitzat per calcular la variabilitat, fórmules matemàtiques que presenten importants limitacions. No hi ha consens en relació a quin pot ser la millor fórmula per calcular la variabilitat tot i que la SD (desviació estàndard de la mitja dels valors de glucosa de cada pacient) ha estat la més utilitzada fins ara²². En la revisió d'Eslami⁷¹ es repassen les diferents formes de càlcul (**Taula 2**).

Taula 2. Definició de les mesures de variabilitat utilitzades en diferents estudis.

Mesures de variabilitat (autors que l'utilitzen)	Definició
SD ^(21,68,69,72,73,74)	Desviació estàndard de cada valor de glicèmia per cada pacient durant l'estada total a UCI o durant les primeres 24h després de l'admissió
Hipo i hiperglicèmia ⁽⁷⁰⁾	Definida per aquell pacient que ha presentat ambdues situacions: hiperglicèmia (>150, >180, >216 mg/dL depenent de l'autor) i hipoglicèmia (<60, <81 mg/dL depenent de l'autor) durant la seva estada total a UCI o durant les primeres 24h després de l'admissió
Percentil de glicèmia ⁽⁷⁵⁾	Rang variable individual, amb diversos percentils (P50, P95, etc)
Índex de variabilitat de la glucosa ⁽⁷⁶⁾	Mitjana de la diferència absoluta de glucosa de consecutives glicèmies dividida per la diferència de temps en la mesura de la glicèmia
GLI, glycemic lability index ⁽⁷³⁾	Quadrat de la diferència entre consecutives glicèmies per unitat de temps entre mesures
MAG, mean absolute glucose ⁽²¹⁾	Mitjana absoluta del canvi per pacient i per hora
MAGE, mean amplitude of glycemic excursions ⁽⁷³⁾	Mitjana absoluta pel delta de consecutives glicèmies que són >1 SD del total de glicèmies
Mean daily and blood glucose level ⁽⁷⁴⁾	Mitjana de la diferència diària entre el valor mínim i màxim de glicèmia
Relative variability ⁽⁶⁹⁾	Coefficient de variabilitat ($Glu_{CV} = Glu_{SD} \times 100 / Glu_{Ave}$)
Successive change ⁽⁷⁵⁾	Successiu canvi en la glicèmia calculat mitjançant la diferència entre dos consecutives glicèmies (la diferència més alta, la més baixa i l'absoluta es calculen per cada pacient, a més a més de l'interval entre mesures)
Percent excursion above and below target ⁽⁷⁷⁾	Percentatge d'excursió sobre i per sota del rang de glicèmia òptim en relació al número total de mesures com a denominador

- la SD, canvis en el valor actual de glicèmia respecte la determinació prèvia, és a dir, desviació estàndard de la mitja dels valors de glucosa de cada pacient, és una mesura poc fiable quan els valors de glicèmia no presenten una distribució normal, però és la més utilitzada pels diferents autors^{21,68,69,72}.
- la MAG (valors absoluts dels canvis en la glicèmia dividit pel temps d'estada a la UCI en hores), utilitzada només en l'estudi d'Hermanides²¹, no reflexa la freqüència en els controls de la glicèmia com pretén aconseguir, sinó l'estada a UCI.
- la hipo/hiperglicèmia, per a pacients que han presentat hipo i hiperglicèmia durant la seva estada total a UCI⁷⁰ o durant les primeres 24 h, tampoc té en compte la freqüència en els controls de glicèmia, i a més, té com a limitació afegida, l'heterogeneïtat en els diferents estudis envers la definició d'hipo i hiperglicèmia.

La variabilitat de la glicèmia es relaciona amb l'estada a UCI, de manera que pels pacients amb baixa variabilitat de la glicèmia, dins el primer quartil, l'estada a UCI fou menor en comparació als pacients dels altres tres quartils. Succeeix el mateix amb la mortalitat, és a dir, del quartil 1 a 4 en funció del grau de variabilitat, la mortalitat és de 12,1%, 19,9%, 27,7% i 37,8% respectivament⁶⁸, sempre mesurant la variabilitat mitjançant la SD, la qual segons l'estudi de Meynaar⁷⁸ és la mesura de la variabilitat glicèmica que millor es relaciona amb la mortalitat, tant en pacients mèdics com quirúrgics, mentre que no és així amb la GLI, la MAGE i la MAG.

Egi i cols⁶⁹ també utilitzen la SD i conclouen que la variabilitat és un factor independent de mortalitat a UCI (OR [per 1 mmol/L] 1,27) i hospital (OR [per 1 mmol/L] 1,18). Comparteix aquesta opinió Waeschle⁷², que en un estudi d'una cohort de pacients sèptics, mesurant la variabilitat de la glicèmia mitjançant la SD, observa que quan aquesta és superior a 20 mg/dL s'associa a més mortalitat (24% vs 2,5%). Un altre estudi en pacients sèptics⁷³ confirma els mateixos resultats: els pacients amb més variabilitat, encara que mantinguin valors baixos de glicèmia, tenen 5 vegades més risc de morir que els que tenen baixa variabilitat (OR 4,73 [IC 95% 2,6-8,7]) tot i que aquest estudi conclou que la millor manera d'identificar el risc associat a la variabilitat és mitjançant el càlcul del GLI. Bagshaw⁷⁰ confirma que l'associació d'alta variabilitat i hipoglicèmia augmenta la mortalitat respecte els pacients que tenen variabilitat sense hipoglicèmia (OR 1,5 [IC 95% 1,4-1,6]) i Hermanides²¹ va mostrar que la mortalitat més elevada corresponia a pacients amb el més alt quartil de variabilitat de la glicèmia junt amb el quartil més alt de glicèmia, és a dir, hiperglicèmia (OR 12,4 [IC 95% 3,2-47,9]). Quartils baixos de glicèmia (normoglicèmia) combinats amb quartils alts de variabilitat continuaven associant-se a mortalitat (OR 4,1 [IC 95% 1,9-9,1]). Només en una situació la baixa variabilitat implicava més mortalitat, i era quan s'associava a hipoglicèmia greu, que els autors expliquen pels efectes deleteris de la pròpia hipoglicèmia. L'associació entre variabilitat i mortalitat es mantenia quan s'estudiaven els resultats en pacients mèdics vs quirúrgics.

Així doncs, diferents estudis en diversos tipus de pacients (mèdics, quirúrgics i sèptics), conclouen que la variabilitat de la glicèmia és un indicador del risc de mortalitat, malgrat utilitzin diferents formes de càlcul. Cal comentar però, que dos d'aquests estudis, el de Egi⁶⁹ i Bagshaw⁷⁰ no aplicaven IIT, sinó que permetien un rang òptim de glucosa molt més ampli, entre 110-180 mg/dL. Malgrat aquesta nova evidència, Meyfroidt⁷⁴ en un estudi retrospectiu dels assajos clínics de Van den Berghe^{15,23} en pacients quirúrgics i mèdics respectivament, conclou que la disminució de la mortalitat observada en el primer estudi de l'any 2001 no pot ser atribuïda a la disminució en la variabilitat de la glicèmia, perquè és alta en els pacients als que s'aplica la IIT, tot i que utilitza una forma de càlcul de la variabilitat diferent a la de la SD i admet que la disminució en els nivells de variabilitat pot ser beneficiosa pels pacients. Els factors que s'han relacionat amb la variabilitat de la glicèmia són la gravetat de la malaltia, antecedents de DM, edat avançada, la ventilació mecànica i la hipoglicèmia greu^{21,68,70}.

I-F: PROCEDIMENTS RELACIONATS AMB ELS PROTOCOLS DE IIT

I-F-1: Preparació i administració de la insulina intravenosa

La insulina d'elecció per a l'administració intravenosa és la regular humana (Humulin R®, Novolin R®, Actrapid®), ja que els beneficis de les insulines anàlogues (Aspart®, Glulisine®), és a dir, la seva major consistència en quant a farmacocinètica i farmacodinàmica, desapareixen quan s'administren per via intravenosa¹⁹. Habitualment es preparen solucions a raó de 1 UI/mL, amb sèrum fisiològic al 0,9%, Ringer o dextrosa al 5%. Es pot administrar amb contenidors de vidre o plàstic (PVC, polietileno o altres plàstics); en tot cas serà inevitable l'absorció immediata d'insulina per part del contenidor i equips del sèrum²², motiu pel qual es recomana purgar 20 mL de la solució abans de connectar-la al pacient, ja que s'haurà donat l'absorció prevista i s'estabilitzarà la solució per les posteriors hores (calculat per una solució de 100 mL i un equip de bomba volumètrica estàndard).

I-F-2: Tipus de mostra de sang i d'analitzador de la glicèmia

Un altra variable que pot explicar la disparitat de resultats de les determinacions de glicèmia entre els diferents estudis és el tipus de glucòmetre i de mostra de sang utilitzats per l'anàlisi de la glicèmia⁹. L'auto monitoratge de la glicèmia mitjançant glucòmetres, *point-of-care testing* (POC) glucose meters, ha estat fortament recomanada per l'Associació Americana de Diabetis per tal de reduir els costos i les complicacions associades al mal control de la hiperglicèmia⁷⁹. El millor avantatge dels POC és que són pràctics, ja que donen

de forma immediata el valor de glicèmia i requereixen un petit volum de sang⁸⁰. La comunitat mèdica assumeix una bona correlació entre els POC i els analitzadors de glicèmia dels laboratoris, basant-se en estudis previs que han demostrat alta precisió i sensibilitat de diferents tipus de glucòmetres amb comparació amb analitzadors de laboratori, sempre però, basant-se en mostres de sang obtingudes de pacients sans⁸¹. Posteriorment, s'han anat duent a terme altres estudis per validar l'ús dels POC en pacients hospitalitzats, que a part de la seva diabetis, tinguin altres trastorns associats que puguin interferir en la lectura de la glicèmia per part dels POC.

Khan i cols⁸⁰ van avaluar la correlació entre 7 tipus diferents de glucòmetre (POC) i un analitzador de laboratori com a mètode de referència (gold standard). Tots els glucòmetres analitzats diferien significativament del valor de glicèmia mostrat pel laboratori i quan la glicèmia presentava valors extrems, és a dir, hipoglicèmia < 50 mg/dL o hiperglicèmia > 500 mg/dL, mostraven major biaix. De tots ells, sempre glucòmetres d'un únic canal, l'Accu-Chek Advantage® o Accu-Chek Comfort Curve® (Roche, Indianapolis, IN) era el que presentava menor diferències, essent de tots els glucòmetres utilitzats el que feia servir com a metodologia la deshidrogenasa glucosa, mentre que la resta (One Touch® o SureStep® [LifeScan, Milpitas, CA], Precision QID® o PCx® [Abbot/Medisense, Alameda, CA]) utilitzaven l'oxidació de la glucosa. En un estudi posterior Kost⁸² conclou el mateix que l'estudi de Khan, els glucòmetres poden ser poc precisos en el rang de la hipo i hiperglicèmia, i en

condicions fisiològiques extremes com són l'anèmia i altes concentracions de PaO₂.

Són diverses les circumstàncies que poden alterar la precisió dels POC en el pacient crític²². Les altes concentracions de PaO₂ (> 100 mm Hg) poden infraestimar els valors de glucosa i drogues com la dopamina i el manitol o substàncies endògenes com l'àcid úric i la bilirrubina poden interferir en la lectura dels POC que utilitzen el sistema d'oxidació de la glucosa, elevant o disminuint els valors reals de glicèmia en funció del tipus de substància implicada i el tipus de glucòmetre. Pel que fa als POC que utilitzen la deshidrogenasa glucosa, Accu-Chek® (Roche) i Hemocue® (HemoCue Inc. Ängelholm, Sweden) són els més coneguts, tenen tendència a sobreestimar els valors de glicèmia quan el pacient rep medicacions que contenen maltosa (per ex., immunoglobulines) o solucions per la diàlisi peritoneal²².

La influència de l'hematòcrit (Hct) en la precisió dels POC ha estat àmpliament estudiada els darrers anys^{83,84}. L'anèmia causa error en la lectura del glucòmetre perquè estima un volum de plasma per calcular la concentració de glucosa, i per fer-ho es basa en el desplaçament esperat en una proporció normal d'eritròcits. En mostres de sang amb baix hematòcrit, el grau de desplaçament és sobreestimat, el volum del plasma és infraestimat i en conseqüència, la concentració de glucosa calculada és falsament alta⁸⁴. En general doncs, en situacions d'anèmia els POC sobreestimen els valors de glucosa, podent emascarar aquest error la hipoglicèmia²². Per valors

d'hematòcrit elevats (> 39%) segons Prinzing⁸³, els POC donen valors de glucosa més baixos dels reals. Mann i cols⁸⁵ demostren que un hematòcrit del 34% és el punt d'inflexió a partir del qual la lectura de la glicèmia és errònia mitjançant POC, i desenvolupen fórmules per disminuir el biaix en la glicèmia mostrada pels glucòmetres d'un únic canal respecte els analitzadors de laboratori en situacions d'anèmia (**Taula 3**). Els mateixos autors de l'estudi reconeixen que existeix una nova generació de glucòmetres que corregeixen automàticament el biaix en la glicèmia causat pel nivell d'hematòcrit, com per ex., StatStrip® (Nova Biomedical, Waltham, MA).

Taula 3. Fórmula correctora de la glicèmia en funció del percentatge d'hematòcrit per a diferents models de glucòmetre

Tipus de glucòmetre	Fórmula correctora de la glicèmia
SureStep® (LifeScan, Milpitas, CA)	glicèmia corregida= glucosa POCx0,2104xLn(Hctx3,3249)-11,3934
Accu-Chek Inform® (Roche, Indianapolis, IN)	glicèmia corregida= glucosa POCx0,8368+1,959xLn(Hct)-3,621
Accu-Chek Advantage® (Roche, Indianapolis, IN)	glicèmia corregida= glucosa POCx0,8248+3,3895xLn(Hct)-7,6008
Precision PCx® (Abbot/Medisense, Alameda, CA)	glicèmia corregida= glucosa POCx0,1866xLn(Hctx3,729)-2,8203

Hct= hematòcrit; Ln= logaritme natural; POC: glucosa mesurada per glucòmetre (*Point-Of-Care*).

Contradiu les afirmacions prèvies Hoedemaekers⁸⁶, concloent que els valors de glicèmia en el context de l'anèmia no sempre sobreestimen, a vegades subestimen i per això creu que no es pot importar la fórmula correctora desenvolupada per Mann⁸⁵ a la població de crítics en general, perquè ha estat desenvolupada en una petita cohort de pacients.

Altres condicions fisiològiques, habituals en el pacient crític, com són la hipotensió per estat de xoc i edema perifèric interfereixen en la lectura dels glucòmetres, sobretot si s'utilitzen per a l'anàlisi mostres de sang obtingudes per punció capil·lar⁸⁷. La hipoperfusió pot incrementar l'extracció de glucosa i augmentar la diferència entre glicèmia capil·lar (sang sencera) i glucosa en plasma obtinguda a partir de mostres de sang venosa o arterial²². A més, aquesta diferència no mostra una tendència regular en la seva variabilitat, de manera que la glicèmia obtinguda a partir de la punció capil·lar serà falsament alta o baixa, sense capacitat de predir la diferència, en relació a la glicèmia analitzada amb mostres arterials o venoses²².

Són diversos els estudis que han analitzat la influència de la deficient perfusió perifèrica en l'anàlisi de glicèmies per punció capil·lar. Per ex.; en l'estudi de Slater-Maclean⁸⁸ analitzen mostres de sang arterial vs punció capil·lar, i les primeres tenen un correlació més alta respecte les segones quan es compara la glicèmia mostrada pel glucòmetre respecte el gold standard (sang arterial 0,95, 0,96 i 0,98 enfront 0,92, 0,93 i 0,93 les mostres capil·lars, pels 3 tipus de glucòmetres utilitzats per l'anàlisi: Accu-Chek Inform® (Roche),

SureStep® (LifeScan), FreeStyle® (Abbot). Comparteix aquesta opinió Petersen⁸⁹, mostrant que tots els anàlisis de glicèmia mitjançant POC, independentment de la mostra utilitzada (arterial, venosa o capil·lar), donen mitjanes de glicèmia amb diferències positives respecte el laboratori d'entre 12,6 a 16,2 mg/dL, però que la menys fiable és la glicèmia obtinguda per punció capil·lar i POC, ja que en aquest cas 3 determinacions van donar una glicèmia inferior al 46% respecte el *gold standard*.

En la mateixa línia, Kanji⁸⁷ va mostrar que hi havia significativament més percentatge de mostres amb lectura similar de glicèmia quan s'utilitzaven mostres de sang arterial respecte mostres capil·lars, ambdues analitzades al glucòmetre Accu-Chek Inform® (Roche) i comparant-les amb l'analitzador del laboratori (per la sang arterial, 69,9% vs 76,5%, per la punció capil·lar 56,8% vs 76,5%). Durant la hipoglicèmia, la similitud en els resultats era només de 26,3% amb les mostres capil·lars i del 55,6% per les mostres arterials, analitzades amb glucòmetre i analitzador de laboratori. Lacara⁹⁰ en canvi, va concloure que no hi havia diferències entre la glicèmia mostrada pel glucòmetre SureStep® (LifeScan), amb mostres de sang capil·lar o de sang arterial respecte l'analitzador de laboratori, a excepció de les situacions amb alteració dels nivells de PaCO₂ (diferència i precisió de 2,1 mg/dL i 12,3 mg/dL per les mostres capil·lars vs -0,1 mg/dL i 11 mg/dL per les arterials). A més les mostres arterials analitzades amb POC deixaven de ser fiables en estats d'anèmia, però no passava el mateix amb les capil·lars.

Així doncs, en el rang de la hipoglicèmia la fiabilitat dels glucòmetres descendeix dràsticament segons Kanji i cols⁸⁷, ja que sobreestimen la glicèmia entre un 5% i 9% de les determinacions. Segons aquest mateix estudi, l'administració de vasopressors també provoca alteració en la lectura dels POC, tant si s'utilitzen mostres de sang arterial com punció capil·lar. El percentatge de glicèmies afins entre POC i analitzador de laboratori disminueix, en pacient vasopressors dependents (amb perfusió contínua de 60 µg/min de fenilefrina, 5 µg/min de noradrenalina i/o 10 µg/Kg/min de dopamina) i en el rang de la hipoglicèmia (< 80 mg/dL) de 69,9% a 50% per les mostres arterials i de 56,8% a 25% per les mostres capil·lars. Kulkarni⁹¹ també va avaluar l'efecte dels vasopressors en l'anàlisi de la glicèmia mitjançant glucòmetre Accu-Chek Advantage® (Roche). La glicèmia obtinguda per sang capil·lar i POC diferia respecte l'analitzador de laboratori 2,15 mg/dL amb una precisió de 13,8 mg/dL (IC 95% -2,5-29,8) pel total de pacients analitzats mentre que si només es comparava en pacients hipotensos (pressió arterial sistòlica < 90 mm Hg o vasopressors dependents) la diferència augmentava a 4 mg/dL amb una precisió de 16,2 mg/dL (IC 95% -36,8-28,4).

Posteriorment, Critchell⁹² va estudiar la diferència entre mostres capil·lars i POC Accu-chek Inform® (Roche) vs sang venosa i analitzador de laboratori i observà que el 19% de les determinacions de glicèmia no tenien la diferència i precisió que recomanen els *Standards del Clinical and Laboratory Institute*⁹³ (els 95% de les glicèmies mostrades pels POC haurien de tenir una afinitat entre ± 15 mg/dL respecte l'analitzador de laboratori per concentracions

de glucosa per sota de 75 mg/dL i entre \pm 20 mg/dL per concentracions de glucosa superiors a 75 mg/dL). El 83% de les determinacions capil·lars amb POC sobreestimaven la glicèmia. En l'anàlisi multivariant l'administració de vasopressors (OR 2,81 [IC 95% 1,5-5,4]) i l'edema moderat-sever a extremitats superiors (OR 2,1 [IC 95% 1,05-4,19]) es van associar a un increment de determinacions fora del marge d'error recomanat.

En l'estudi ja citat de Kanji i cols.⁸⁷ també es va valorar l'efecte de l'edema perifèric en l'anàlisi de glicèmia mitjançant POC, obtenint que el percentatge de glicèmies afins entre POC i analitzador de laboratori disminuïa, en pacients amb edema perifèric (basat en la profunditat de la depressió que deixa en la pell la pressió uniforme aplicada amb el dit) i en el rang de la hipoglicèmia (< 80 mg/dL) de 69,9% a 55% per les mostres arterials i de 56,8% a 23,8% per les mostres capil·lars. També en relació a l'edema perifèric, Cook⁹⁴ va comparar mostres de sang venosa i punció capil·lar analitzades mitjançant el glucòmetre SureStep® (LifeScan) vs sang venosa amb l'analitzador de laboratori, en pacients que presentaven edema perifèric, un 76% dels quals tenien un grau d'edema entre 0 i 1, és a dir, la depressió en els teixits desapareixia en 1 segon, mentre que la resta el tenien entre els graus 2 i 3, per tant requerien entre 1 i 3 segons perquè desaparegués la depressió. Va concloure que la glicèmia analitzada amb glucòmetre mostrava diferències significatives respecte la de laboratori tant per les mostres de sang venosa (diferència 9,51 mg/dL i precisió de 8,44 mg/dL) com per la punció capil·lar (diferència 9,54 mg/dL i precisió de 11,96 mg/dL). En l'anàlisi multivariant van

identificar com a única variable que podia explicar les diferències entre POC i laboratori, el nivell d'hematòcrit. L'edema perifèric no era causa de les diferència entre mètodes observada.

Tal i com hem anat desglossant al llarg d'aquesta introducció, els resultats obtinguts en els assajos clínics que han generat evidència en relació al benefici/risc de la IIT es fonamenten doncs en metodologies d'estudi molt variades (**Taula 4**), podent explicar aquesta variabilitat en els mètodes per guiar la IIT les diferències en les conclusions⁹⁵.

Taula 4. Comparació de les característiques dels estudis basats en protocols IIT.

Característica	Leuven I ¹⁵	Leuven II ²³	WISEP ²⁴	GLUCOCONTROL ²⁵	NICE-SUGAR ²⁶
Número pacients	1548	1200	537	1101	6104
Població d'estudi	UCI quirúrgica (>60% cirurgia cardíaca)	UCI mèdica	UCI mèdica	UCI mixta (60% quirúrgics)	UCI mixta (37% quirúrgics)
Disseny	Unicèntric	Unicèntric	Multicèntric	Multicèntric	Multicèntric
Edat ^b	63	64	65	65	60
APACHE II puntuació	9 (7-13) ^a	23 (9,5) ^b	20 (6,7) ^b	15 (11-21) ^a	21 (8) ^b
Rang òptim IIT ^c	80-110	80-110	80-110	80-110	81-108
Rang òptim tractament convencional ^c	180-200	180-200	180-200	140-180	<180
Nutrició	Parenteral	Parenteral	Enteral	Enteral	Enteral
Glicèmia de control al matí cada 24h per cada grup ^c	103 (19) ^b vs 153 (33) ^b	111 (29) ^b vs 153 (31) ^b	112 (15) ^b vs 151 (26) ^b	110 (99-122) ^a vs 139 (121-158) ^a	118 (25) ^b vs 145 (26) ^b
Mortalitat, % IIT vs tractament convencional	4,6 vs 8 (P = 0,04)	24,2 vs 26,8 (P = 0,31)	24,7 vs 26,0 (P = 0,74)	17,2 vs 15,3 (P = 0,41)	27,5 vs 24,9 (P = 0,02)
Glicèmia <40 mg/dL, % IIT vs tractament	5,1 vs 0,8 (P no mostrada)	18,7 vs 3,1 (P <0,001)	17,0 vs 4,1 (P <0,001)	8,7 vs 2,7 (P <0,001)	6,8 vs 0,5 (P <0,001)

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; ^amediana (rang interquartílic); ^bmitjana (SD); ^crang de glicèmia o valor de glicèmia en mg/dL

Tant és així que, la mateixa investigadora, Van den Berghe^{15,23} utilitza diferents metodologies en els seus dos estudis. A tall d'exemple, en l'estudi dut a terme a la UCI quirúrgica¹⁵ analitza les glicèmies sempre amb sang arterial (evita les puncions capil·lars) i amb un analitzador de laboratori, no utilitza POC. En el de la UCI mèdica²³, utilitza sang arterial si els pacients disposen de

catèter arterial, sinó punció capil·lar i les analitza mitjançant el glucòmetre Hemocue® (HemoCue Inc). L'altre gran assaig clínic, el NICE-SUGAR²⁶ recomanava en la seva metodologia utilitzar mostres de sang arterial però donat que era un estudi multicèntric en 42 hospitals, si els pacients no portaven catèter arterial, s'utilitzava la punció capil·lar i sempre amb POC, segons el glucòmetre de què disposessin a la unitat implicada en l'estudi. El mateix va passar amb l'estudi VISEP²⁴, en pacients amb sepsis severa de 18 hospitals participants, en el que feien servir mostres arterials i capil·lars indistintament i les analitzaven al glucòmetre Hemocue® (HemoCue Inc). L'altre estudi internacional en 21 UCI's mixtes que es va aturar precoçment per augment de la hipoglicèmia greu, el Glucocontrol²⁵, feia servir indistintament mostres de sang venosa, sang arterial i punció capil·lar i les analitzava amb un analitzador de laboratori si la UCI el tenia disponible, sinó amb el glucòmetre Accu-chek Inform® (Roche). També, De la Rosa³⁴ feia servir sang arterial principalment i glucòmetre Optium Xceed® (Abbott).

Per altra banda, dels estudis que comparaven IIT vs tractament convencional amb *sliding-scales*, l'estudi DIGAMI2³⁵ barrejava diferents mostres i analitzava al laboratori o amb POC segons la rutina del centre implicat en l'estudi. L'estudi de Treggiari³⁶ no especifica quines mostres feien servir, però per comptabilitzar les hipoglicèmies en cada grup d'estudi sumen les obtingudes a partir de laboratori amb les analitzades mitjançant glucòmetre. Krinsley³³ feia servir principalment mostres obtingudes per punció capil·lar i un analitzador de laboratori.

Així, les revisions de Meijering⁹⁶ i Adams⁹⁷ reflexen l'enorme disparitat entre les metodologies utilitzades. Citen, entre d'altres, 10 estudis, dels quals 5 fan servir només mostres capil·lars i POC^{52,53,98-100}, dos només mostres de sang venosa, Orford¹⁰¹ amb analitzador de laboratori i Zimmerman¹⁰² amb glucòmetre Accu-Chek® (Roche). Només Laver¹⁰³ utilitza exclusivament mostres de sang arterial i Accu-Chek® (Roche) i Braithwaite¹⁰⁴ barreja per l'anàlisi de la glicèmia diferents mostres de sang (capil·lar, arterial i venosa) sempre amb POC (One Touch® o SureStep® [LifeScan]). Pel que fa l'ús de sensors pel monitoratge continu de la glicèmia, la guia clínica més recent del maneig de la hiperglicèmia²² no fa cap recomanació. Els sensors per determinar la glucosa intersticial, que d'entrada podrien presentar les mateixes limitacions que les puncions capil·lars analitzades amb glucòmetre, és a dir, falses lectures de la glicèmia en cas d'administració de vasopressors i edema, sembla que han millorat les seves prestacions segons darrers estudis de la indústria. Els sensors per determinar la glicèmia intravascular encara estan en fase d'investigació preclínica.

I-F-3: Extracció de mostres de sang a través del catèter arterial

Segons l'estudi ja citat d'Aragon⁶¹ un 75% de les infermeres enquestades preferien extreure les mostres de sang per anàlisi de la glicèmia del catèter arterial, present en el malalt crític pel monitoratge de la pressió sistèmica, amb la finalitat d'evitar punxar els dits, mentre que un 25% preferien la punció capil·lar per evitar la pèrdua de sang, a més de ser una tècnica fàcil. A un 38%

de les infermeres els preocupava els efectes de la IIT en el pacient, com ara el dolor secundari a la punció capil·lar i la pèrdua de sang per l'extracció repetida de mostres. Una altra enquesta, aquest cop a infermeres d'Anglaterra¹⁰⁵, va evidenciar que el 91% mai retornen al pacient el volum de neteja (el necessari per netejar les línies arterials de la solució de rentat del sistema abans d'obtenir la mostra per anàlisi). Només un 8% el retornen, i és així perquè utilitzen sistemes tancats d'extracció de sang (*closed blood sampling system*).

Com a conseqüència d'aquestes pràctiques, i de la pròpia complexitat del pacient en estat greu, l'anèmia es dona en un 90% dels malalts crítics a partir del 3er dia d'ingrés a UCI, motiu pel qual és aconsellable dur a terme estratègies per disminuir les pèrdues de sang, com ara, l'administració d'agents hemostàtics (àcid traxenàmic o aminocaproic, desmopresina, factor VII activat), administrar eritropoyetina per estimular la producció de glòbuls vermells, substitutius artificials de la hemoglobina per millorar el transport d'oxigen i pactar rangs més restrictius per a la transfusió de sang¹⁰⁶. La última guia clínica de l'American Association of Blood Banks¹⁰⁷ recomana no transfondre amb l'hemoglobina > 7-8 g/dL, sempre però individualitzant en funció de si hi ha patologia cardíaca associada.

L'extracció de sang per anàlisi comporta la pèrdua diària de 40-70 mL, amb risc de provocar una anèmia iatrogènica, també coneguda com anèmia adquirida a l'hospital (HAA), de manera que petits increments en el volum de sang extret per anàlisi (3,5 mL/d [IC 95% 2,4–6,8] s'associen al doble de risc de

requerir transfusió a partir del dia 21 d'ingrés¹⁰⁸. Salisbury¹⁰⁹ va observar que la mitjana de sang extreta per anàlisi era més alta en els pacients que van desenvolupar HAA en comparació amb els que no la van tenir ($173,8 \pm 139,3$ mL vs $83,5 \pm 52,0$ mL, mitjana \pm SD). Tinmouth¹⁰⁶ enumera diferents estratègies per disminuir les pèrdues sanguínies secundàries al control analític: tubs de laboratori pediàtrics, ús de POC i sistemes tancats d'extracció de sang.

En el context de la IIT ja s'ha comentat que els POC poden ser causa de falses lectures de la glicèmia, sobretot si el pacient té mala perfusió perifèrica per estat de xoc i/o presenta edema a les extremitats, malgrat serien una alternativa per evitar la pèrdua de sang com ja comentava Aragon⁶¹ en el seu estudi. Els sistemes tancats d'extracció de sang (per ex.; Edwards VAMP Plus System® i VAMP System® [ambdós Edwards Lifesciences, Irvine, CA], SafeSet® Blood Sampling System® [ICU Medical, Inc. CA]) permeten disminuir fins a un 50% les pèrdues sanguínies i la necessitat de transfusió, segons un estudi que comparava un grup control, sense retorn del volum de neteja vs grup intervenció amb *closed blood sampling system* ($0,131$ vs $0,068$ unitats de sang/pacient/dia)¹¹⁰. Segons la guia clínica pel maneig de la hiperglicèmia²² caldria potenciar l'ús dels sistemes tancats d'extracció de sang en detriment de les puncions capil·lars, doloroses per al pacient i gens fiables pel control de la glicèmia durant la IIT.

I-G: SUPORT NUTRICIONAL AL PACIENT CRÍTIC TRACTAT AMB IIT

Segons Reeds¹⁶ la causa de la diferència dels resultats entre els grans estudis sobre IIT pot ser conseqüència de les diferents estratègies de suport nutricional administrades. L'estudi inicial de Van den Berghe a la UCI quirúrgica¹⁵ es va dur a terme a pacients post operats i en conseqüència alimentats amb nutrició parenteral (NPT). Els altres tres grans assajos clínics, el de Van den Berghe a la UCI mèdica²³, l'estudi VISEP²⁵ i el NICE-SUGAR²⁶ es van realitzar a pacients que eren alimentats de forma mixta, ja que almenys el 50% d'ells portaven nutrició enteral (NE). Els estudis de Van den Berghe a més, tenien aport calòric superior als altres dos (30 Kcal/Kg/d vs 15-20 Kcal/Kg/d)¹⁶.

Per això Reeds¹⁶ justifica els bons resultats aconseguits per Van den Berghe en el seu primer estudi¹⁵ en base a què es tractava d'una cohort de pacients que estaven sobrealimentats i amb nutrició hipercalòrica. Tots ells s'alimentaven amb NPT perquè eren post operats recents i amb 30 Kcal/Kg/d, i per tant, l'efecte de la insulina, no només sobre el metabolisme de la glucosa, sinó especialment sobre el dels lípids, podria haver estat la causa de la disminució en la morbiditat.

Les guies clíniques pel suport nutricional al pacient crític^{39,111} recomanen que s'utilitzi preferentment la nutrició enteral abans que la nutrició parenteral, perquè la NE causa menys complicacions que la NPT i és més barata d'administrar. Cal iniciar NE durant els 3 primers dies d'ingrés a UCI, excepte

quan aquesta estigui contraindicada com ara pel postoperatori immediat, procediments diagnòstics o anomalies anatòmiques. En aquests casos caldrà iniciar NPT durant les primeres 24-48 h, malgrat augmenti el risc d'infeccions i d'hiperglicèmia associada a l'administració de NPT¹¹².

Sovint però, la NE no és ben tolerada pel pacient crític, a causa de la gastroparèsia o mal buidatge gàstric, el tractament amb vasopressors com la noradrenalina o derivats mòrfics o l'absència de protocols per administrar NE¹¹². En aquestes situacions no es pot garantir l'aport nutricional òptim, provocant una infraalimentació i dèficit energètic en el pacient, que pot augmentar les infeccions, els dies de ventilació mecànica (VM), dies d'antibiòtic, estada a UCI, debilitat i mort¹¹³. Quan no es pot garantir una nutrició adequada mitjançant NE cal administrar suplement de NPT, tot i que les diferents guies difereixen en relació al temps d'inici d'aquests suplement. La guia canadenca¹¹¹ recomana iniciar NPT de forma tardana, almenys 8 dies després de l'ingrés, mentre que la europea¹¹² aconsella l'inici precoç, no superior als 2 primers dies. Ambdues recomanen administrar un mínim de 25 kcal/Kg/d i evitar la sobrealimentació, ja que aquesta pot causar disfunció hepàtica, infeccions, més dies VM i hiperglicèmia.

Precisament per resoldre aquesta discrepància entre les guies canadenca i europea, es va dur a terme un assaig clínic¹¹⁴ per valorar quin és el moment adequat per iniciar NPT com a suplement a la NE en casos de mala tolerància i per tant, amb risc de dèficit energètic. L'estudi va determinar que

l'inici precoç de la NPT -els 2 primers dies d'ingrés- respecte el tardà - a la setmana- no és beneficiós pel pacient crític, malgrat aplicar en tots dos casos, IIT. Conclou que començar més tard la NPT redueix les infeccions (tot i que augmenta la inflamació), disminueix dies ventilació mecànica i estada a UCI i hospital. En el grup tardà hi ha significativament més hipoglicèmies que en el precoç (3% vs 2,5%), malgrat que s'administra menys insulina (31 UI [19-48] vs 58 UI [40-85]). Per tant, la IIT per sí sola no elimina els efectes perjudicials de la NPT. Una possible explicació a aquest conclusions seria, segons Reeds¹⁶, que la sobrealimentació a més d 'hiperglicèmia causa acidosi metabòlica, hipertriglicidèmia i fetge gras, i malgrat que aquest mateix autor no mostra una relació entre concentració de triglicèrids en sang i mortalitat, si que observa que els pacients que tenien triglicèrids en sang < 100 mg/dL moren significativament menys que els que presenten valors superiors a 300 mg/dL (5% vs 40%).

A més, les recomanacions pel suport nutricional i metabòlic per al pacient crític, de la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica i Unidades Coronarias (SEMICYUC) i de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE)¹¹⁵, posen de manifest que, malgrat s'administrin dosis addicionals d'insulina en situacions d'hiperaminoacidèmia no augmenta la síntesi proteica, probablement pel nivell de resistència a la insulina de cada pacient. Precisament per això, recomanen l'administració de glutamina per via parenteral, la qual a més d'optimitzar el control glicèmic, millora la sensibilitat a la insulina en pacients greus. També recomanen administrar fórmules de

nutrició enteral específiques per a pacients diabètics (tot i que falten estudis per determinar-ne la morbiditat en pacients crítics) perquè faciliten el control de la hiperglicèmia, amb menys requeriments d'insulina. Són fórmules que contenen menys hidrats de carboni i més grasses, però d'aquestes un 60% són àcids grassos monoinsaturats (MUFA), els quals s'ha demostrat que milloren el metabolisme dels lípids i fan augmentar la secreció d'insulina. Pel que fa al tipus d'hidrats de carboni, són de digestió lenta i baix índex glucèmic, com ara el midó (d'elecció) i la fructosa entre d'altres. Aquest tipus de glúcids no fan elevar la concentració de triglicèrids postprandials a diferència del que succeeix en les dietes riques en grasses, variable que Reeds¹⁶ associa amb la mortalitat. La guia canadenca pel suport nutricional al pacient crític¹¹¹ proposa com a estratègies per millorar la tolerància a la NE i minimitzar els riscos associats a aquesta, disposar d'algoritmes d'administració de la NE que tolerin volums residuals de retenció gàstrica elevats, ús de procinètics i probiòtics, administració duodenal i elevació del capçal del llit. Pel que fa a la NPT recomana administrar fórmules hipocalòriques, moderar els lípids i administració conjunta amb IIT per aconseguir un bon control glicèmic. Concordeu aquestes recomanacions amb les conclusions de Reeds¹⁶ en relació a l'ús de la insulina durant la NPT, sobretot amb la població actual, amb tendència a sobrepès i per tant, candidata més que mai a beneficiar-se de la insulina, doncs poden ser pacients sobrealimentats, amb necessitats energètiques inferiors a les calculades pel fet de tenir un percentatge de matèria grassa elevat i per tant, inactiu a nivell metabòlic, causant això hiperglicèmia i hipertriglicidèmia.

I-H: TRANSICIÓ DEL PROTOCOL DE IIT INTRAVENOSA A INSULINA SUBCUTÀNIA

La discontinuació de la perfusió d'insulina i transferència a una pauta d'insulina subcutània és tant important com l'inici de la perfusió⁷. Donat que la vida mitja de la insulina intravenosa és de 4-5 min, l'acció biològica d'uns 20 min i als 30-60 min els valors són indetectables, per mantenir valors d'insulina adequats en plasma i evitar la descompensació hiperglicèmica, és imprescindible mantenir la perfusió intravenosa fins 2 h després d'haver administrat la insulina subcutània d'acció ràpida (regular o anàlegs) o fins 2-4 h després de la insulina d'acció intermèdia (NPH, NPL) o lenta (glargina o detemir).

L'estimació de la dosi inicial d'insulina subcutània es realitza sobre la base de la velocitat d'infusió de les últimes 4-8 h. És recomanable començar amb el 50-100% de la dosi calculada⁷. L'estimació s'ha de fer tenint en compte la situació clínica del pacient: si ha presentat millora del procés de base i s'han retirat catecolamines o esteroides caldrà reduir-la precoçment, mentre que si ha tingut febre i encara s'alimenta amb nutrició enteral o parenteral, serà recomanable augmentar-la. En tot cas, cal tenir un protocol que reguli la transició de la IIT intravenosa a la insulina subcutània per prevenir el rebrot de la hiperglicèmia i evitar l'allargament innecessari de la perfusió intravenosa amb la conseqüent càrrega de treball per les infermeres, segons Ramos i cols¹¹⁶. Aquest mateix estudi avalua les 48 h posteriors a la retirada de la IIT mitjançant un protocol de transició, i mostra que els pacients amb hiperglicèmia d'estrès

aconsegueixen un bon control glicèmic només amb insulina correctora. Durant aquest període diagnostiquen nous diabètics basant-se en els nivells d'hemoglobina glicosilada.

Pel que fa al tractament posterior a la IIT, la guia clínica del maneig de la hiperglicèmia al pacient crític²² recomana que durant la transició s'asseguri una administració mínima i continuada de carbohidrats, sobretot si la ingesta oral encara no està ben restablerta, i en cas que sigui així, coordinar adequadament el control de la glicèmia abans dels àpats, per assegurar que no estem mesurant glicèmies postprandials.

I-I: JUSTIFICACIÓ I PROPÒSIT DE L'ESTUDI:

La discussió sobre el perjudici/benefici de la IIT encara és motiu de debat actualment. Són moltes les variables a balancejar abans de prendre una decisió: tipus de protocol de IIT, umbral d'inici de la IIT, rang òptim de manteniment de la glicèmia, incidència de hipo i hiperglicèmia en funció del rang òptim desitjat, variabilitat de la glicèmia, freqüència del controls de glicèmia, tipus de mostra utilitzada per l'anàlisi, tipus de glucòmetre, i entrenament de l'equip assistencial en l'ús dels protocols de IIT⁹. Els diferents estudis sobre la IIT han contemplat els resultats en el pacient de forma retrospectiva (període actual amb IIT vs tractament estàndard en un període anterior)^{30-33,58,63} o mitjançant un assaig clínic (aleatoritzant els pacients a grup IIT estricte vs IIT no estricte)^{15,23-26,28,34}.

Al nostre coneixement no n'hi ha cap que avaluï els diferents resultats en el pacient reflexant la pràctica clínica actual, és a dir, amb la convivència dels diferents protocols que s'apliquen pel control de la hiperglicèmia, *sliding-scales* i IIT amb rangs òptims variables segons criteri de la unitat. Tot i que certament existeix molta evidència en contra l'ús de les *sliding-scales* encara són la pauta de tractament més utilitzada en el 75% dels pacients⁷. En una enquesta que valora els canvis provocats per la nova evidència en el maneig de la hiperglicèmia a UCI, comparant els resultats de dues enquestes a nivell nacional a Anglaterra, la primera l'any 2007 i la segona l'any 2010, detecta que l'ús de les *sliding-scales* no ha disminuït malgrat l'àmplia evidència en contra

(52% de les UCI's vs el 54%) i gairebé no ha augmentat l'aplicació de protocols d'IIT (37% vs 38%)¹¹⁷. Per altra banda, la variabilitat de la glicèmia no és exclusiva dels protocols de IIT, ja que dos dels estudis que vinculen la variabilitat amb la mortalitat no utilitzaven protocols de IIT amb rang estricte^{69,70} i tampoc s'ha avaluat quins protocols de IIT presenten menys variabilitat i per tant, podrien millorar la morbimortalitat en els pacients.

Així doncs, caldria avaluar la incidència d'hipoglicèmia, hiperglicèmia i variabilitat de la glicèmia en un estudi que analitzi la pràctica clínica actual, teràpies d'insulina convencionals junt amb teràpies d'insulina intensiva a diferents rangs òptims de glicèmia. Caldria dur a terme aquest estudi aplicant estratègies per disminuir els diferents biaixos metodològics que s'han detectat en els estudis fins al moment: comparant diferents protocols de IIT mitjançant l'anàlisi de la glicèmia amb el mateix tipus de mostra i mateix glucòmetre, i amb el mateix staff d'infermeres, entrenades i experimentades amb el maneig d'aquest tipus de protocols. Precisament en quant al tipus de mostra utilitzada per l'anàlisi de la glicèmia, com canviaria la incidència d'hipoglicèmia en els diferents protocols (CIT vs IIT) si analitzéssim la glicèmia distingint entre mostres capil·lars i mostres de sang arterial, sempre amb el mateix glucòmetre? Segons els diferents autors citats en la introducció^{87-89,92} l'anàlisi a partir de sang arterial hauria de permetre detectar més hipoglicèmies en comparació a la punció capil·lar.

Finalment, segons l'estudi d'Aragón⁶¹ el 75% de les infermeres prefereixen el catèter arterial per extreure sang per l'anàlisi de la glicèmia, però al nostre coneixement, cap estudi ha avaluat com afecta l'augment de la manipulació del catèter arterial a la incidència de les complicacions pròpies d'aquesta cateterització (infecció i permeabilitat del catèter, trombosi i isquèmia arterial). Caldria assegurar-nos que l'ús del catèter arterial pel monitoratge de la glicèmia en els protocols de IIT és segur i eficaç per poder posteriorment desestimar la punció capil·lar, que a més de ser dolorosa per al pacient, hauria de fer qüestionar als professionals de la salut si seguir punxant dits morats i freds es pot considerar un monitoratge adequat de la glicèmia.

II - HIPÒTESIS I OBJECTIUS

II-A: Hipòtesi i objectius article 1:

1) Hipòtesi:

El número d'hipoglicèmies detectades a partir de l'anàlisi de glicèmia amb mostra de sang arterial és major al que es detecta mitjançant punció capil·lar, analitzades ambdues al mateix glucòmetre.

2) Objectiu

Mesurar el número d'hipoglicèmies en els pacients ingressats en una UCI en funció de la via d'administració de la insulina ràpida (subcutània o intravenosa) i el tipus de mostra utilitzada per l'anàlisi (capil·lar o arterial).

II-B: Hipòtesi i objectius article 2:

1) Hipòtesi

El protocol de IIT amb rang òptim de 110-140 mg/dL permet aconseguir un millor control glicèmic que les teràpies d'insulina subcutània convencionals (CIT) i també respecte rangs òptims menys estrictes com el de 140-180 mg/dL.

2) Objectiu

Avaluar la hipoglicèmia, la hiperglicèmia i la variabilitat de la glicèmia de dos protocols de IIT amb rang òptim diferent: 110-140 mg/dL respecte 140-180 mg/dL, i comparar-los amb pacients tractats amb CIT.

II-C: Hipòtesi i objectius article 3:

1) Hipòtesis:

1a. L'augment de la freqüència en la manipulació del catèter arterial amb circuits tancats no augmenta la incidència de bacterièmia per catèter ni la isquèmia arterial.

2a. Les glicèmies obtingudes per sang arterial determinades amb un analitzador de glicèmia portàtil (POC) són igual de fiables que les glicèmies obtingudes amb sang venosa i mesurades al laboratori central.

2) Objectius:

1a. Avaluar les complicacions de la tècnica d'extracció de mostres sanguínies d'un catèter arterial segons tipus de circuit: connector clau (needleless) vs xeringa.

2a. Establir la fiabilitat de les glicèmies segons tipus de mostra en tres situacions clíniques diferents: administració de drogues vasoactives, presència d'edema perifèric i segons hematòcrit.

III - METODOLOGIA I RESULTATS

Els articles derivats d'aquesta tesi són:

Article 1

Raurell Torredà M, Chirveches Pérez E, Domingo Aragón M, Martínez Ribe R, Puigoriol Juvanteny E, Foguet Boreu Q. Hypoglycemic events in intensive care patients: analysis by insulin administration method and sample type. *Am J Crit Care*. 2011; 20(5):e115-21

Índex d'impacte (SCI): 1,593, any 2010. QUARTIL 1 / Nursing

Article 2

Raurell Torredà M, Del Llano Serrano C, Almirall Solsona D, Catalan Ibars RM, Nicolás Arfelis, JM. Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de dos protocolos de insulinización intravenosa. *Med Clin (Barc)* 2013. En premsa

Índex d'impacte (SCI): 1,39, any 2011. QUARTIL 2 / Medicina General i Interna

Article 3

Raurell Torredà M, Del Llano Serrano C, Almirall Solsona D, Nicolás Arfelis, JM. What is the safe and effective arterial catheter setup for glucose control in critically ill patients? A randomized controlled trial. *Am J Crit Care* 2013. Submitted.



HYPOLYCEMIC EVENTS IN INTENSIVE CARE PATIENTS: ANALYSIS BY INSULIN ADMINISTRATION METHOD AND SAMPLE TYPE

By Marta Raurell Torredà, RN, MSN, Emilia Chirveches Pérez, RN, MSN, Maite Domingo Aragón, RN, Rosa Martínez Ríbe, RN, Emma Puigoriol Juvanteny, MStat, and Quinti Foguet Boreu, MD, PhD

Background Intensive insulin treatment is associated with an increased risk of hypoglycemia, so strict glycemic monitoring is essential. The best type of sample for identifying hypoglycemia remains under debate.

Objectives To establish the number of hypoglycemic events in intensive care patients relative to insulin administration method and the method used to collect the blood sample.

Methods Retrospective descriptive study lasting 6 months. Hypoglycemia was defined as a blood glucose level less than 80 mg/dL (mild: 50-79 mg/dL, severe: <50 mg/dL), measured with a bedside glucometer and blood from the arterial catheter or fingerstick, in critically ill patients who require insulin administered subcutaneously (with sliding scales) or via continuous intravenous perfusion (intense infusion protocol with a nurse-managed insulin therapy algorithm).

Results Analysis of the 6636 samples from 144 critically ill patients revealed 188 mildly hypoglycemic samples (2.8%) and 3 severely hypoglycemic samples (0.04%). The prevalence of mild hypoglycemia was greater when insulin was administered intravenously (3.2%) rather than subcutaneously (2.3%; $P = .04$). Among patients receiving insulin intravenously, hypoglycemia was found more often in arterial (4.5%) than in capillary (2.8%) blood ($P = .01$). The prevalence of hypoglycemia in capillary blood samples did not differ significantly between subcutaneous (2.3%) and intravenous (2.8%) insulin therapies ($P = .21$).

Conclusions With a target blood glucose level of 110 to 140 mg/dL, few hypoglycemic events are detected in critically ill patients, regardless of whether insulin is administered intravenously or subcutaneously. Analysis of solely arterial samples may yield a higher prevalence of hypoglycemia than otherwise. (*American Journal of Critical Care*. 2011;20:e115-e121)

©2011 American Association of Critical-Care Nurses
doi: <http://dx.doi.org/10.4037/ajcc2011117>

Scientific societies^{1,2} recommend strict control of glycemia in critically ill patients because of the clear association of such control with reduced morbidity and mortality in these patients.^{3,4} Nonetheless, various studies⁵⁻¹⁵ have shown a greater incidence of hypoglycemia when patients receive intensive insulin therapy via a continuous insulin infusion protocol (IIP).

In a meta-analysis of 29 studies (8432 patients), Wiener et al¹⁶ assessed the risk/benefit factor of tight glucose control in critically ill patients and was able to draw a clear conclusion: the incidence of hypoglycemia was higher among patients receiving intensive insulin therapy, and the increase in incidence was in proportion to the tightness of the glucose control. In 2 later studies,^{17,18} hypoglycemia was associated with mortality as an independent factor. In addition, in an international clinical trial, Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR),¹⁷ investigators found more deaths from cardiovascular causes and more episodes of hypoglycemia (<40 mg/dL; to convert to millimoles per liter, multiply by 0.055) in the IIP group and concluded that hypoglycemia might simply be a strong marker of illness severity.

In a subsequent consensus statement on inpatient glycemic control, the American Association of Clinical Endocrinologists and the American Diabetes Association¹⁹ recommended use of an IIP to control hyperglycemia in intensive care unit (ICU) patients, with the protocol to begin being used when glucose values are close to 180 mg/dL, maintaining an optimum range between 140 and 180 mg/dL.

Published analyses to date do not differentiate by the type of blood sample used for analysis of glucose level. The objective of the present study was

to assess the number of hypoglycemic events found in ICU patients according to the type of sample analyzed (fingerstick or arterial blood), as well as the type of rapid insulin administration used (subcutaneous or intravenous).

Materials and Methods

The retrospective study included glycemia tests of ICU patients hospitalized between April 1 and September 30, 2008. Patients studied were in a multipurpose 10-bed ICU that serves all medical and surgical specialties except cardiac, thoracic, and neurological cases.

Our IIP was based on the Yale insulin infusion protocol.¹⁹ Therefore, hypoglycemia was considered as a blood glucose level less than 80 mg/dL, with a value of 50 to 80 mg/dL categorized as mild hypoglycemia and less than 50 mg/dL as severe hypoglycemia^{20,21} because our IIP requires intravenous insulin at this value to prevent the neurological complications associated with hypoglycemia, even if the patient is asymptomatic.

In our standard protocol, used in this study, an Optium Xceed glucometer (Abbott Diabetes Care, MediSense Products, Doncaster, Australia) calibrated per manufacturer instructions is assigned to each patient, and strips appropriate to that calibration are documented and kept in that patient's box of supplies in the ICU. Our unit requires 3 point-of-care measurements to confirm hypoglycemia. When the glycemia measurement is less than 80 mg/dL, the measurement is repeated twice with the same glucometer but with 2 different samples, to ensure against any error in the fingerstick technique or in reading the glucometer.

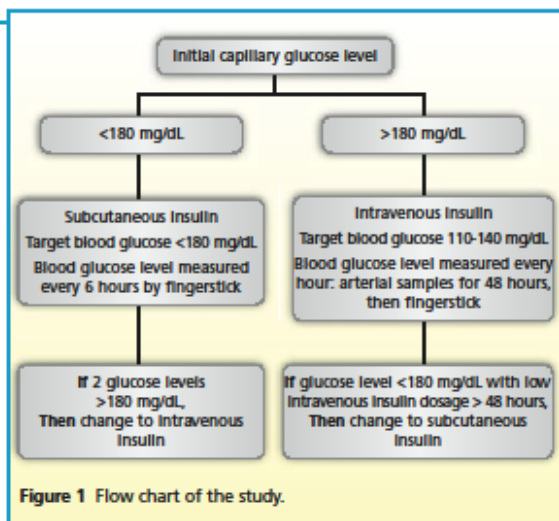
Two insulin therapy protocols were used: (1) the unit's normal standard, under which patients with a blood glucose level less than 180 mg/dL receive subcutaneous rapid insulin, with blood glucose level checked every 6 hours and insulin administered according to a predefined sliding scale of blood glucose levels) and (2) intravenous insulin therapy following a new IIP in the unit that uses

The incidence of hypoglycemia is higher in patients receiving intensive insulin therapy.

About the Authors

Marta Raurell Torredà is a professor in the School of Nursing at University of Girona (Spain) and has worked as a registered nurse in the intensive care unit at Consorci Hospitalari de Vic-Hospital General de Vic, Barcelona Province, Spain. She is a doctoral candidate in the School of Medicine at the University of Barcelona; her research emphasis is critical and emergency care. **Emilia Chirveches Pérez** is a registered nurse in the clinical epidemiology unit at Consorci Hospitalari de Vic-Hospital General de Vic. **Maitte Domingo Aragón** and **Rosa Martínez Ribe** are registered nurses in the intensive care unit at Consorci Hospitalari de Vic-Hospital General de Vic. **Emma Pulgorfol Juvanteny** is a statistician in the clinical epidemiology unit at Consorci Hospitalari de Vic-Hospital General de Vic. **Quintí Foguet Boreu** is a physician in emergency care at Consorci Hospitalari de Vic-Hospital General de Vic.

Corresponding author: Marta Raurell, C/Indústria 1725 1st 4th, VIC (Barcelona) 08500, Spain (e-mail: marta.raurell@terra.es).



dynamic scales (perfusion velocity adjusted as the blood glucose level changes), administered for patients with blood glucose levels greater than 180 mg/dL or patients with a blood glucose level greater than 150 mg/dL who meet at least 1 of the following clinical criteria: sepsis with failure of 2 or more organs, invasive mechanical ventilation for more than 5 days and insulin-dependent diabetes.^{2,22} Briefly, those protocols are defined as follows:

Sliding-scale protocol: blood collection at 6-hour intervals. With subcutaneous administration of insulin, blood samples for glucose testing are collected via fingerstick because these patients do not have an arterial catheter. The guideline for subcutaneous administration of insulin is every 6 hours, and therefore our protocol requires testing of blood glucose level at 6-hour intervals; more frequent sampling (as in IIP patients, next) would reflect the therapeutic effect of the previously administered dose of insulin.

IIP with dynamic scales: hourly blood collection. Whether the sample is obtained from the arterial catheter (first 48 hours) or fingerstick (thereafter), more frequent monitoring is required to determine the speed with which intravenously administered insulin is infused, depending on the blood glucose level measured. Before the arterial sample is collected for analysis, 2 mL of diluted blood is discharged from the dead space of the arterial catheter.

About 62% of hypoglycemias occurred with insulin infusion; 38%, with subcutaneous insulin therapy.

The therapeutic protocols were interchangeable throughout the study period: if a patient receiving 1 treatment met the criteria for the other, the treatment was changed (see Figure 1). The therapeutic objective for subcutaneous insulin therapy was to maintain a blood glucose level of 180 mg/dL or less; the IIP objective was to achieve a blood glucose level within a range of 110 to 140 mg/dL. The same type of insulin (Aspart, Novo Nordisk A/S, Copenhagen, Denmark) was administered, whether subcutaneously or intravenously.

Clinical histories were included for patients with at least 4 blood glucose measurements recorded per day, whether from capillary or arterial blood. Patients were excluded if they had sustained hypoglycemia for 4 hours or longer despite discontinuation of the intravenous insulin therapy.

The variables analyzed were blood glucose values (in milligrams per deciliter) measured in arterial or capillary blood samples from patients treated with intensive IIP and capillary samples of patients treated with subcutaneous insulin.

All patients included in the study, or their guardians, provided informed consent, and the protocol was approved by the hospital's Committee on Ethics and Clinical Research.

Statistical Analysis

SPSS version 16.0 (SPSS, Inc, Chicago, Illinois) was used for statistical analysis. A χ^2 test was used to compare differences in the incidence of hypoglycemia between different groups. A *P* value less than .05 is considered statistically significant. Data are presented either as a mean (SD) or as a percentage.

Results

Of 144 patients admitted to the ICU during the study period who required insulin therapy, 44 patients were excluded (42 had an insufficient number of recorded blood glucose levels [<4 per day] and 2 had sustained hypoglycemia for more than 4 consecutive hours despite suspension of the IIP perfusion). For the 100 patients included, 6636 glycemia tests were available for analysis.

Most of the included patients (74%) had a blood glucose level less than 180 mg/dL with subcutaneous insulin and did not meet the criteria for inclusion in the IIP group (see Figure 1). However, under the dynamic therapeutic protocol, 21% received both subcutaneous and intravenous insulin at different points in their ICU stay, in general requiring intravenous insulin therapy during the most serious period of the problem for which they were hospitalized. Only 5% received intravenous insulin exclusively.

The mean (SD) age of the study participants was 66.4 (17.5) years, 67% were male, and the mean (SD) score on the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II at admission was 16.3 (7.4). Diagnoses on admission to the ICU included sepsis (30.9%), heart disease (24.7%), acute respiratory failure (15.9%), postoperative monitoring referred by surgical specialties (10.6%), hepatopancreatic abnormalities (7.1%), and medication imbalance (4.4%). Diabetes was diagnosed in 22% of study participants.

Of the hypoglycemia detected, 62.1% were from patients being treated with intravenous insulin therapy when the sample was collected and 37.9% were from patients receiving subcutaneous insulin therapy when the sample was collected. Patients treated with intravenous insulin therapy showed a mean (SD) blood glucose level of 150.6 (54.5) mg/dL, and patients receiving subcutaneous insulin therapy had a mean (SD) blood glucose level of 153.3 (50.2) mg/dL (Figure 2).

Categorical analysis of the blood glucose measurements by insulin administration protocol is detailed in Figure 3. In the case of intravenous insulin therapy, we observed a trend toward lower values (<110 mg/dL) at the expense of high values (>140 mg/dL), although this difference was not statistically significant.

We detected 188 (2.8%) mild hypoglycemic events (130 in the intravenous group and 58 in the subcutaneous group; 3.2% vs 2.3%; $P = .04$). The 58 mild hypoglycemic events in the subcutaneous group were spread across the 74 patients treated with subcutaneous insulin only (APACHE score: mean, 14.4; SD, 7.03). The 130 hypoglycemic events in the intravenous group were split between 109 events (83.8%) in 21 patients who alternated between both protocols (APACHE score: mean, 15.6; SD, 7.01) and only 21 events (16.2%) in 5 patients treated exclusively with intravenous insulin (APACHE score: mean, 28; SD, 3.03), of which 18 hypoglycemic events were detected in capillary samples and 3 hypoglycemic events were detected in arterial samples.

Of the 130 hypoglycemic events in patients receiving insulin intravenously, 35 hypoglycemic events were detected in 771 arterial blood samples and only 95 events were detected in the 3353 capillary blood samples, resulting in a significant difference (4.5% vs 2.8%, $P = .01$). In capillary samples, obtained by fingerstick, the numbers of hypoglycemic events detected did not differ between patients receiving subcutaneous insulin therapy (2.3%) and patients receiving intravenous insulin therapy (2.8%; $P = .21$, see Table). Severe hypoglycemic events were detected in just 3 samples (0.04%), 2 of these in

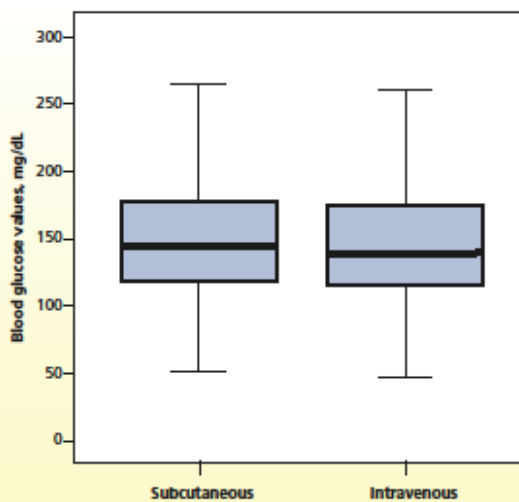


Figure 2 Blood glucose values and type of insulin administration.

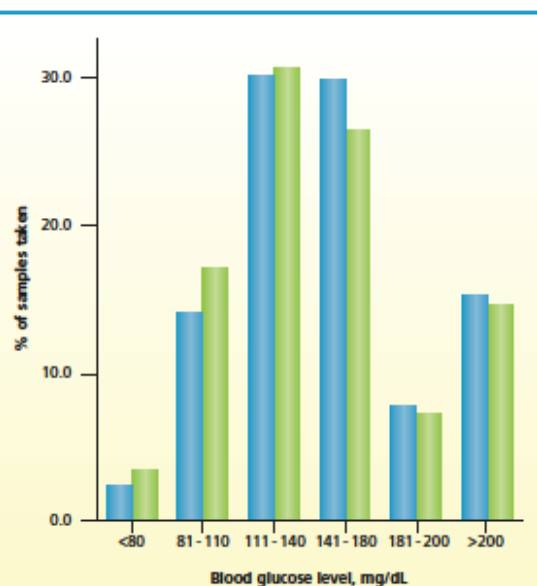


Figure 3 Distribution of blood glucose values by range and type of insulin therapy: subcutaneous (with sliding scales; blue bars) and continuous intravenous (intensive infusion protocol with nurse-managed algorithm; green bars).

Table
Number of hypoglycemic events less than 80 mg/dL categorized by insulin administration protocol and type of sample analyzed

Type of sample ^a	Type of Insulin administration ^b		P
	Subcutaneous	Intravenous	
Total	58 (2512)	130 (4124)	.04
Capillary	58 (2512)	95 (3353)	.21
Arterial	0 (0)	35 (771)	

^a Difference in number of hypoglycemic events between capillary and arterial samples was significant ($P = .01$).

^b Values in table are number of hypoglycemic events less than 80 mg/dL (total samples).

capillary samples from patients receiving intravenous insulin therapy and the third in a capillary sample from a patient receiving subcutaneous insulin therapy.

Discussion

The number of mild hypoglycemias was slightly higher in patients receiving intravenous insulin therapy than in patients receiving subcutaneous insulin, which makes sense if one considers the stricter therapeutic objective in patients treated intravenously. However, the use of infusion protocols with demonstrated safety and efficacy results in the detection of low levels of hypoglycemia.¹⁸ In our ICU, the objective is to achieve blood glucose levels of 110 to 140 mg/dL, a bit higher than the target values initially recommended, because the literature suggests that intensive insulin therapy with lower target levels for blood glucose is associated with a

Capillary blood glucose values are higher than the corresponding arterial blood values.

higher incidence of hypoglycemic events and only scant improvement in morbidity and mortality.^{7,23} Our unit has chosen a target blood glucose level for patients receiving intravenous insulin therapy that is within the recommended guidelines of the American Association of Clinical

Endocrinologists and the American Diabetes Association in their consensus statement on inpatient glycemic control.¹⁸

Our findings concur with results of other studies in which different blood glucose ranges were compared, whether in a comparison of subcutaneous insulin therapy and IIP^{24,25} or between 2 IIPs with different ranges.^{8,7,12,13,15,17}

Other than our study, we found only 6 studies^{14,15,22,24,26,27} in which mild hypoglycemic events were analyzed. In most clinical trials,^{8,7,12,13,15,17} only severe hypoglycemia is considered. The defining value of hypoglycemia varies in these studies, which makes comparisons difficult. Braithwaite et al²⁸ reported a

2.4% incidence of hypoglycemias less than 70 mg/dL and did not find any hypoglycemic events less than 50 mg/dL. Bland et al²² reported a 2.1% incidence of moderate hypoglycemia (40-60 mg/dL) in the group treated with intensive insulin therapy, and a 0.1% incidence of severe hypoglycemias, very similar to our results in both cases. Goldberg et al²⁴ also obtained similar results (0.2% hypoglycemia <70 mg/dL), whereas Osborne et al²⁵ reported a 6.9% incidence of hypoglycemia in the 60 to 80 mg/dL range and only a 0.9% incidence for hypoglycemia less than 60 mg/dL. In all of these studies, and in our study, percentages were calculated against the total number of samples taken. In other studies^{14,17} in which slight hypoglycemia was assessed, researchers calculated the incidence on the basis of the number of patients who had at least 1 hypoglycemic episode. With respect to severe hypoglycemia, published clinical trials have reported frequencies of 5% to 18%, much higher than our findings, as reflected in a meta-analysis done after NICE-SUGAR was completed.²⁸

The differences in results may be attributable to differences in methods.^{28,29} In addition, despite having a similar study protocol, different centers in other clinical trials had different routines for sampling and analysis of blood glucose levels^{13,12,26,28} or considered capillary and arterial blood samples to be interchangeable for purposes of analysis.^{12,13,26,27,28,29} Our study addresses this gap in the literature by comparing blood glucose determinations on the basis of the type of sample analyzed. Differences between the 2 groups were found only when we included arterial samples in the analysis (as in the previous studies). This finding could have important implications in treating critically ill patients because it supports studies such as those by Scott et al,²² Lacara et al,²⁴ and Slater-MacLean et al,²⁵ who found that capillary blood glucose values were higher than the corresponding arterial blood glucose values, and NICE-SUGAR,¹⁷ which recommended against use of fingerstick samples for analysis of blood glucose levels.

With respect to sampling procedures, the literature establishes that blood glucose values obtained from fingerstick samples result in overestimates of blood glucose level in comparison with "reference standard" laboratory techniques.^{28,30,31} Bedside glucometer readings in critically ill patients result in overestimates of blood glucose level^{32,33} and lack precision^{31,32,34,35} for a variety of reasons: fluid accumulation in the fingertips, poor peripheral perfusion due to shock or administration of vasopressors, anemia, sample volume insufficient for analysis, or sampling method used.²⁹ In addition, glucometers must be calibrated frequently, but such calibration

may be neglected in clinical practice. In our study, each patient was provided with a box of supplies that included the patient's assigned Optium-Xceed glucometer, calibrated per the manufacturer's instructions,⁴⁴ and strips appropriate to that calibration; if additional strips were needed and came from a different lot, the glucometer was recalibrated.

Limitations of this study include its retrospective, observational design and the fact that the samples are not simultaneous in these critically ill patients. Case-control studies are needed to verify that the results obtained are not the result of any clinical and/or metabolic instability in the included patients. In addition, under our standard clinical protocol, the hypoglycemia readings were confirmed by repeated measurements with point-of-care devices rather than by control laboratory measurements.

Even though blood samples were collected from arterial catheters hourly, discarding 2 mL of diluted blood each time (which was returned to the patient's circulatory flow to avoid iatrogenic anemia), little has been published about arterial catheter sampling techniques that do not increase collateral effects such as anemia, infection, and ischemia/pseudoaneurysm of the radial artery. The complications of hypoglycemia move researchers to search for systems with higher sensitivity and specificity to detect hypoglycemia. In this sense, our group is conducting a clinical trial to determine whether the use of an arterial catheter permits more precise monitoring of glycemia, as this system offers the important advantage of avoiding the hourly fingersticks that produce discomfort for both patients and nurses.^{19,22,44}

Conclusions

With a target for blood glucose level of 110 to 140 mm Hg, the number of hypoglycemic events detected in critically ill patients is low, regardless of the type of administration of insulin therapy (intravenous IIP with a nurse-managed insulin therapy algorithm or subcutaneous with sliding scales). Nonetheless, a higher incidence of hypoglycemia less than 80 mg/dL was detected in arterial than capillary blood samples with a bedside glucometer. Therefore, if only arterial samples are analyzed in critically ill patients, the incidence of hypoglycemia could be higher than if capillary and arterial samples are used.

ACKNOWLEDGMENTS

We thank the ICU nursing team for their collaboration in collecting arterial blood samples according to the study protocol. The authors appreciate the English language review by Elaine Lilly, PhD.

FINANCIAL DISCLOSURES

This project was funded in part by the Third Fellowship

In Health Sciences awarded by the Caixa de Manlleu Foundation, Barcelona, Spain.

eLetters

Now that you've read the article, create or contribute to an online discussion on this topic. Visit www.ajconline.org and click "Respond to This Article" in either the full-text or PDF view of the article.

REFERENCES

1. ACE/ADA Task Force on Inpatient Diabetes. American College of Endocrinology and American Diabetes Association consensus statement on inpatient diabetes and glycemic control. *Endocr Pract*. 2006;12:458-468.
2. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327.
3. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg*. 1999;67:352-360.
4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycaemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke*. 2001;32:2426-2432.
5. Pittas AG, Siegel RD, Lau J. Insulin therapy for critically ill hospitalized patients: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Arch Intern Med*. 2004;164(18):2005-2011.
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-1367.
7. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:448-461.
8. Schetz M, Vanhorebeek I, Wouters PJ, Wilmer A, Van den Berghe G. Tight blood glucose control is renoprotective in critically ill patients. *J Am Soc Nephrol*. 2008;19(3):571-578.
9. Angus DC, Abraham E. Intensive insulin therapy in critical illness. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1358-1369.
10. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-661.
11. Trogiani MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Doem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2008;12(1):R29.
12. De la Rosa GD, Donado JH, Restrepo AH, et al. 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.
13. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-139.
14. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2010;85(3):217-224.
15. Arabi YMM, Tamim H, Rishu A. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med*. 2009;37:2536-2544.
16. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-944.
17. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. The NICE-SUGAR Study Investigators. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-1297.
18. Moghissi E, Korytkowski M, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch I. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2009;32(6):1119-1131.
19. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JL, Lee M, Bailey VA. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004;27:461-467.
20. Adams G, Hunter J, Langley J. Is nurse-managed blood glucose control in critical care as safe and effective as the

- traditional sliding scale method? *Intensive Crit Care Nurs.* 2009;25(6):294-305.
21. Meijering S, Constjens A, Tulleken J, Moertens J, Zijlstra J, Ligtenberg J. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2008;10:R19.
 22. Bland D, Fankhanel V, Langford E, Lee M, Lee S, Maloney C. Intensive versus modified conventional control of blood glucose level in medical intensive care patients: a pilot study. *Am J Crit Care.* 2005;14:370-376.
 23. Vincent JL. Evidence-based medicine in the ICU: important advances and limitations. *Chest.* 2004;126(2):592-600.
 24. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Validation of an insulin infusion nomogram for intensive glucose control in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2005;25(3):352-359.
 25. Smith A, Udekwu P, Biswas S, et al. Implementation of a nurse-driven intensive insulin infusion protocol in a surgical intensive care unit. *Am J Health-System Pharm.* 2007;64(14):1529-1540.
 26. Braithwaite SS, Edkins R, Macgregor KL, et al. Performance of a dose-defining insulin infusion protocol among trauma service intensive care unit admissions. *Diabetes Technol Ther.* 2009;11(4):476-488.
 27. Osburne R, Cook C, Stockton L, et al. Improving hyperglycaemia management in the intensive care unit: preliminary report of a nurse-driven quality improvement project using a redesigned insulin infusion algorithm. *Diabetes Educ.* 2006;32:384-403.
 28. Griesdale DE, de Souza RJ, Van Dam RM, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMJA.* 2009;180(8):821-827.
 29. Gunst J, Van den Bergh G. Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks. *Semin Dial.* 2010; 23(2):157-163.
 30. Merz TM, Finfer S. Intensive insulin treatment. *Minerva Anesthesiol.* 2009;75(12):703-708.
 31. Anabizawi A, Hurst M, Tri M, Patel S, Palacio C, Rajamani K. Incidence of hypoglycaemia with tight glycaemic control protocols: a comparative study. *Diabetes Technol Ther.* 2010; 12(8):635-639.
 32. Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Sacks DB. Tight glucose control in the intensive care unit: are glucose meters up to the task? *Clin Chem.* 2009;55(1):18-20.
 33. Lacara T, Domagtoy C, Lickliter D, et al. Comparison of point-of-care and laboratory analysis methods in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 2007;6(4):336-346.
 34. Slater-MacLean L, Cembrowski G, Chin D, et al. Accuracy of glycaemic measurements in the critically ill. *Diabetes Technol Ther.* 2008;10(3):169-177.
 35. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005;33(12):2778-2785.
 36. Petersen JR, Graves DF, Tackler DH, Okorodudu AO, Mohammad AA, Cardenas VJ Jr. Comparison of POCT and central laboratory blood glucose results using arterial, capillary, and venous samples from MICU patients on a tight glycaemic protocol. *Clin Chim Acta.* 2008;396(1-2):10-13.
 37. Kulkarni A, Saxena M, Price G. Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2005;31(1):142-145.
 38. Critchell C, Callahan A, Aboud C, Jabbour S, Marik PE. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2007; 33:2079-2084.
 39. Arias-Rivera S, Copeta-Vega A, Vadillo-Obeso P, et al. Reliability of the measurement of glucose at the bedside of critical patients. *Enferm Intensiva.* 2007;18(1):15-24.
 40. Cook A, Laughlin D, Moore M, et al. Differences in glucose values obtained from point-of-care glucose meters and laboratory analysis in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 2009; 18(1):65-72.
 41. Prinzing C, Rosenlund S, Sikeena V, Malinowski C, Wise LC. Precision-to-tolerance capability: an important consideration in tight glucose control. *Am J Crit Care.* 2009; 18(3):232-9.
 42. Pidooke HF, Wade CE, Mann EA, et al. Anemia causes hypoglycaemia in intensive care unit patients due to error in single-channel glucometers: methods of reducing patient risk. *Crit Care Med.* 2010;38(2):471-476.
 43. Krumberger J. Endocrine system. In: Chulay M, Burns S, eds. *AACN Essentials of Critical Care Nursing.* New York, NY: McGraw-Hill;2008:357-369.
 44. Optimum Xceed Monitor. 133-221 Xceed User Manual G3b Aus 17/03/2005. Doncaster, Australia: Abbott Diabetes Care; 2005.
 45. Aragon D. Evaluation of nursing work effort and perceptions about blood glucose testing in tight glycaemic control. *Am J Crit Care.* 2006;15(4):370-377.

To purchase electronic or print reprints, contact The InnoVision Group, 101 Columbia, Aliso Viejo, CA 92656. Phone, (800) 899-1712 or (949) 362-2050 (ext 532); fax, (949) 362-2049; e-mail, reprints@aacn.org.



Original

Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de 2 protocolos de insulinización intravenosa

Marta Raurell Torredà^{a,*}, César del Llano Serrano^b, Dolors Almira Solsona^b, Rosa María Catalan Ibars^b y José María Nicolás Arfelis^c

^aFacultad de Enfermería, Universidad de Girona, Girona, España

^bUnidad de Cuidados Intensivos, Comarcal Hospitalario de Vic-Hospital General de Vic, Vic, Barcelona, España

^cÁrea de Vigilancia Intensiva, Hospital Clínic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de septiembre de 2012

Aceptado el 20 de noviembre de 2012

On-line el xxx

Palabras clave:

Glucemia

Hipoglucemia

Hiperoglucemia

Insulina

Cuidados intensivos

Control glucémico

RESUMEN

Fundamento y objetivo: Estudios recientes en enfermos críticos tratados con *intensive insulin therapy* (IIT, «insulina intensiva intravenosa») han observado una mayor incidencia de hipoglucemia grave, mientras que la insulinoterapia intermitente subcutánea con *sliding scales* («conventional insulin therapy [CIT], «tratamiento convencional de insulina») se asocia a hiperglucemia. El objetivo del presente estudio es evaluar si el rango de control glucémico en IIT puede afectar a los valores de glucemia y a su variabilidad y compararlo con CIT.

Pacientes y método: Estudio prospectivo comparativo de cohortes en una unidad de cuidados intensivos, con 2 periodos de estudio: Período 1, IIT con intervalo glucémico objetivo de 110-140 mg/dL, y Período 2, con intervalo glucémico objetivo de 140-180 mg/dL. En ambos periodos la glucemia objetivo para CIT fue de 110-180 mg/dL. Se evaluó la hipoglucemia grave (< 50 mg/dL), moderada (51-79 mg/dL), hiperglucemia (> 216 mg/dL) y la variabilidad de los valores de glucemia.

Resultados: Se estudiaron 221 pacientes con 12.825 determinaciones de glucemia. El 26 y 17% de los pacientes requirieron control glucémico mediante IIT en los periodos 1 y 2, respectivamente. La hipoglucemia se relacionó con una ingesta nutricional discontinua, un objetivo glucémico de 110-140 mg/dL y un índice de masa corporal (IMC) bajo ($p=0,002$), mientras que la hiperglucemia se relacionó exclusivamente con el antecedente de diabetes mellitus (odds ratio 2,6, intervalo de confianza del 95% 1,6-4,5). La variabilidad de la glucemia se relacionó con una ingesta nutricional discontinua, IMC bajo, insulinización CIT, ser diabético, edad avanzada y APACHE II elevado ($p < 0,001$). **Conclusiones:** El uso de IIT es útil para disminuir la variabilidad de la glucemia. Aunque sería más seguro el intervalo 140-180 mg/dL, al presentar mayor variabilidad e hiperglucemia es más idóneo el de 110-140 mg/dL.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

The optimal blood glucose target in critically ill patient: comparison of 2 intensive insulin therapy protocols

ABSTRACT

Background and objective: Recent studies in critically ill patients receiving insulin intravenous therapy (IIT) have shown an increased incidence of severe hypoglycemia, while intermittent subcutaneous insulin (sliding scales) (conventional insulin therapy [CIT]) is associated with hyperglycemia. The objective of this study is to assess whether glycemic control range IIT can affect glucose levels and their variability and to compare it with CIT.

Patients and method: Prospective comparative cohort study in intensive care unit, with 2 study periods: Period 1, IIT with glycemic target range 110-140 mg/dL, and Period 2, IIT of 140-180 mg/dL. In both periods CIT glycemic target was 110-180 mg/dL. We assessed severe hypoglycemia (< 50 mg/dL),

Keywords:

Blood glucose

Hypoglycemia

Hyperglycemia

Insulin

Critical care

Glycemic control

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: marta.raurell@terra.es (M. Raurell Torredà).

moderate hypoglycemia (51-79 mg/dL), hyperglycemia (>216 mg/L) and the variability of blood glucose.

Results: We studied 221 patients with 12,825 blood glucose determinations. Twenty-six and 17% of patients required IIT for glycemic control in Period 1 and 2, respectively. Hypoglycemia was associated with a discontinuous nutritional intake, glycemic target 110-140 mg/dL and low body mass index (BMI) ($P < .002$). Hyperglycemia was exclusively associated with a history of diabetes mellitus (OR 2.6 [95% CI 1.6 to 4.5]). Glycemic variability was associated with a discontinuous nutritional intake, low BMI, CIT insulinization, diabetes mellitus, elderly and high APACHE II ($P < .001$).

Conclusions: The use of IIT is useful to reduce the variability of blood glucose. Although the 140-180 mg/dL range would be more secure as to presenting greater variability and hyperglycemia, the 110-140 mg/dL range is most suitable.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducció

En 2001 Van den Berghe et al. demostraron una disminució en mäs de un tercio de la morbilidad hospitalaria en los enfermos críticos quirúrgicos que mantuvieron un control estricto de la glucemia (80-110 mg/dl) mediante *intensive insulin therapy* (IIT, «tratamiento con insulina intensiva intravenosa»)¹, lo que generó la rápida adopción de dicha práctica en las diferentes tipologías de unidades de cuidados intensivos (UCI). Sin embargo, un estudio posterior del mismo grupo de investigadores no observó una reducció de la mortalidad² aplicando IIT en enfermos críticos médicos y, más aún, 2 estudios internacionales posteriores se interrumpieron prematuramente porque la IIT^{3,4} se asoció con episodios de hipoglucemia grave que se relacionaron con un incremento en mortalidad de los pacientes^{5,6}. Metaanálisis posteriores han concluido en una ausencia de beneficio en los enfermos críticos de los tratamientos de insulinización intensiva con rangos estrictos de glucemia⁷. Como consecuencia de ello, existe una disparidad actual en las recomendaciones de las diversas sociedades científicas⁸⁻¹¹, en que unas propugnan un intervalo glucémico de 110-140 mg/dl y otras de 140-180 mg/dl en enfermos críticos.

En el intento de mantener al paciente en un nivel glucémico seguro (110-180 mg/dl) y estable, en la práctica clínica suelen observarse valores fuera de rango (hipoglucemia, hiperglucemia) o en los que, situándose dentro del nivel de seguridad, la concentració plasmática de la glucosa oscila frecuentemente. Así, estudios recientes en enfermos críticos han observado que esta variabilidad elevada podría acompañarse de un incremento en la mortalidad, en el contexto de hipoglucemia o de hiperglucemia graves¹²⁻¹⁵. Por otro lado, el control glucémico mediante insulina rápida subcutánea aplicando *sliding scales* antes de las comidas o cada 4-6 h (*conventional insulin treatment*) [CIT, «tratamiento convencional de insulina»] tampoco es siempre efectivo para prevenir la hiperglucemia en los enfermos críticos¹⁶. Cabe destacar que los estudios previos¹⁻⁶ no han evaluado si el rango de control glucémico puede afectar a la variabilidad de la glucemia o si la IIT presenta variabilidad diferente a la CIT.

Por dichos motivos, se plantea evaluar el control glucémico y la variabilidad glucémica de 2 protocolos de IIT con objetivos distintos de glucemia: 110-140 mg/dl frente a 140-180 mg/dl, y compararlos con pacientes tratados con CIT.

Material y método

Estudio prospectivo comparativo de cohortes, en enfermos críticos admitidos en una UCI polivalente de 10 camas médico-quirúrgicas de un hospital de nivel «A». El control glucémico habitual de los pacientes se basa en CIT, pasando a un protocolo dinámico de IIT tras una segunda determinación consecutiva de glucemia ≥ 180 mg/dl (Anexo 1). Se establecieron 2 períodos de estudio con distinto protocolo de IIT: entre abril y septiembre de 2008 (Período 1), con un rango glucémico objetivo de

110-140 mg/dl, y entre octubre de 2010 y marzo de 2011, en que el rango óptimo de IIT se situó en 140-180 mg/dl (Período 2). En ambos períodos la glucemia objetivo para los tratados mediante CIT fue de 110-180 mg/dl. Se estudiaron todos los pacientes ingresados de forma consecutiva: 100 en el Período 1 y 121 en el Período 2. En la figura 1 se muestra el diagrama de flujo de los pacientes del estudio. Todos ellos aceptaron participar en el estudio, para lo que firmaron el consentimiento informado, y el protocolo fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del hospital.

La insulina utilizada en todos los pacientes fue Aspart® (Novo Nordisk A/S, Copenhagen, Dinamarca), administrada, bien por vía subcutánea (CIT), bien por vía intravenosa (IIT). La extracción de las muestras de sangre para determinar la glucemia fue por punción capilar en los pacientes tratados con CIT y a través del catéter arterial en los de IIT. En ambos períodos de estudio se usó un glucómetro a pie de cama, Optium Xceed Glucometer® (Abbott Diabetes Care, MediSense Products, Doncaster, Australia), calibrado según las instrucciones del fabricante, de uso individual para cada paciente.

Las determinaciones de glucemia se realizaron de forma rutinaria cada 6 h (07.00, 13.00, 19.00, 01.00) en caso de CIT y de forma horaria cuando el paciente requería IIT. Las variables de estudio fueron la presencia de hipoglucemia, hiperglucemia y la variabilidad en las cifras de glucemia. Se consideró hipoglucemia moderada o grave cuando la glucemia estaba entre 79-51 mg/dl o ≤ 50 mg/dl, respectivamente. Por el contrario, una glucemia entre 181-215 mg/dl se consideró hiperglucemia moderada, y en caso de ≥ 216 mg/dl, hiperglucemia grave^{13,17}. Ante un episodio hipoglucémico, se repitió la lectura de glucosa capilar y, en caso de discrepancia, se procedió a la determinación de glucemia plasmática en laboratorio. La variabilidad de la glucemia es la medida de la amplitud de los cambios (incremento o decremento) en el valor actual de la glucemia respecto a la determinación previa^{18,19}, y es una variable intermedia útil para evaluar el control glucémico.

La tasa de hipoglucemia/hiperglucemia se contabilizó según las determinaciones de hipoglucemia/hiperglucemia por 100 días en relación con las determinaciones totales.

Para el cálculo muestral del Período 2 se partió de la prevalencia de hipoglucemia moderada habida durante el Período 1, 3,2% (128 casos de 4.124 determinaciones), esperando una disminució a la mitad en la prevalencia de hipoglucemias, al ser el objetivo glucémico en el Período 2 menos estricto que en Período 1. Aceptando un riesgo $\alpha = 0,05$ y un riesgo $\beta < 0,2$ en un contraste bilateral, se estimaron necesarias 1.346 determinaciones de glucemia.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó con el software SAS® 9.2 (SAS Institute, Cary, NC, EE. UU.). Las variables categóricas se expresaron en frecuencia y porcentaje, utilizándose el test de Fisher o ji al

Cómo citar este artículo: Raurell Torredà M, et al. Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de 2 protocolos de insulinización intravenosa. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.11.032>

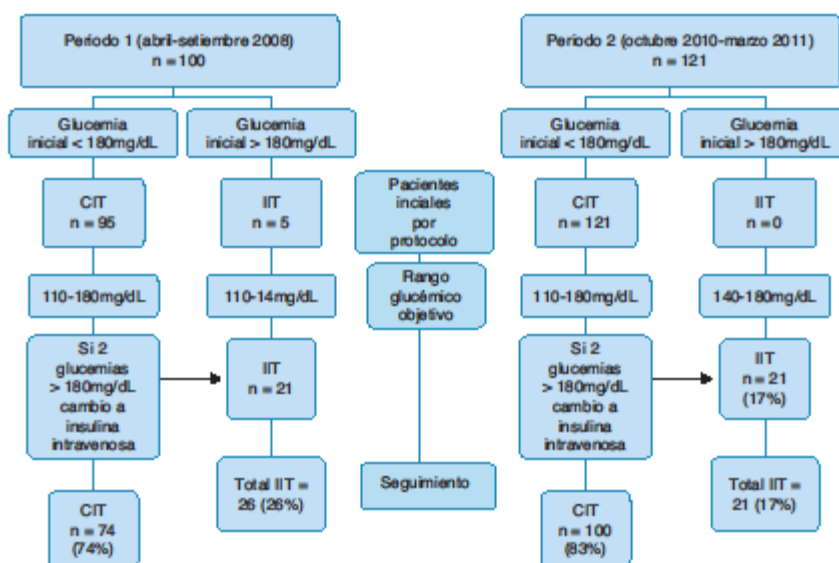


Figura 1. Diagrama de flux del estudi.

CIT: convencional insulin therapy («tratament convencional de insulina») subcutània amb interval glucèmic objectiu entre 110-180 mg/dL; IIT: intensive insulin therapy («insulina intensiva intravenosa») amb interval glucèmic objectiu entre 110-140 mg/dL (Període 1) i 140-180 mg/dL (Període 2).

cuadrado para la comparación entre los grupos. Los resultados de las variables cuantitativas se expresaron con media y desviación estándar (DE) o mediana y rango intercuartílico, dependiendo de la normalidad, y los grupos se compararon mediante el test t de Student o la prueba U de Mann-Whitney, respectivamente. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas aquellas que alcanzaron un valor $p < 0,05$. En el análisis de modelización, para evaluar la presentación de hipoglucemia e hiperglucemia se usaron modelos lineales generalizados. Las covariables seleccionadas (entrada $p < 0,1$ en el análisis univariado, salida $p > 0,05$) para su inclusión en los modelos fueron: edad, sexo, diabetes, categoría diagnóstica (médica o quirúrgica), tipo de nutrición (oral, enteral y parenteral), índice de masa corporal (IMC), *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II modificado excluyendo la edad, tipo de insulinización (CIT e IIT), rango óptimo de control glucémico (110-140 mg/dL y 141-180 mg/dL) y días de estancia en UCI. Para cada modelo, se evaluó la bondad de ajuste mediante el *Quasi-Likelihood Independent Criterion* -QLIC-. Para el análisis de la variabilidad de la glucemia se creó un modelo lineal mixto, con la inclusión de las mismas covariables de los otros modelos, y la bondad de ajuste se calculó mediante el *Akaike Information Criterion* -AIC-. Los resultados se presentaron con el coeficiente de estimación β del modelo y su intervalo al 95%, y para las variables cualitativas, el coeficiente *odds ratio* (OR) y su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%).

Limitaciones del estudio

Como limitaciones de este estudio hay que resaltar que se realizó únicamente en un solo centro hospitalario, en una sola UCI, y que el número de enfermos tratados con IIT fue escaso. Además, la propia complejidad de la atención a los enfermos críticos no descarta posibles variables de confusión, no clínicamente evidentes. Finalmente, se ha referido que el cálculo de la variabilidad de la glucemia puede tener ciertas limitaciones metodológicas.

Resultados

Datos demográficos

Se estudiaron un total de 100 y 121 enfermos en el Período 1 y Período 2, respectivamente. En la tabla 1 se muestran las variables demográficas, nutricionales y los diagnósticos al ingreso de los pacientes. No se observaron diferencias en cuanto a las características de los enfermos entre ambos periodos, excepto que los pacientes del Período 2 fueron admitidos más frecuentemente por motivos quirúrgicos (24,8 frente a 11%, $p = 0,009$) y mostraban un mayor IMC (mediana de 27,1 [22-31] frente a 25,2 [21-28] kg/m^2 , $p = 0,004$).

De los pacientes estudiados, el 26 y 17% requirieron control glucémico mediante IIT en los Períodos 1 y 2, respectivamente ($p = 0,1$) (fig. 1). Así, en el Período 1, 74 pacientes se controlaron con CIT, 5 exclusivamente con IIT y los 21 restantes combinando ambos protocolos. En el Período 2, 100 pacientes se trataron durante toda su estancia mediante CIT y los restantes 21 requirieron IIT tras falta de control glucémico inicial con CIT.

Comparado con CIT, en ambos periodos, los pacientes que requirieron IIT mostraron una tendencia a ser más frecuentemente diabéticos (38 frente a 25%, $p = 0,07$), presentaban mayor gravedad según la puntuación APACHE II (media [DE] de 20,5 [6,6] frente a 15,4 [7,4], diferencia de medias de 5,1 [IC 95% 2,6-7,4], $p < 0,001$), y diagnóstico de ingreso de origen médico (95 frente a 77%, $p = 0,004$) (tabla 2).

Control glucémico

Diariamente, a cada paciente en CIT se le practicaron 4 determinaciones glucémicas, y 21,6 (2,3) bajo el protocolo horario de IIT, siendo similares entre ambos periodos de estudio para cada modalidad. Al evaluar el control glucémico de cada protocolo, alrededor de un tercio de los pacientes con CIT presentó

Cómo citar este artículo: Raurell Torredà M, et al. Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de 2 protocolos de insulinización intravenosa. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.11.032>

Tabla 1
Características demogràfiques i clíniques dels pacients estudiatos

	Período 1 (n = 100)	Período 2 (n = 121)	p
Edad (años)	72 [60-80]	66 [56,5-76]	0,08
Sexo (varón/mujer)	67/33	80/41	0,5
APACHE II (puntuación)	16,3 (7,4)	17,1 (7,8)	0,48
IMC (kg/m ²)	25,2 [21,3-28,1]	27,1 [22,4-30,8]	0,004
Ingesta calórica (Kcal/día)	1.763 (519)	1.732 (511)	0,27
Nutrición vía oral (n, %)	43 (43)	40 (40,5)	0,9
Nutrición enteral (n, %)	10 (10)	19 (15,7)	0,3
Nutrición parenteral (n, %)	42 (42)	53 (43,8)	0,78
Diabetes (n, %)	22 (22)	40 (33,1)	0,07
Categoría diagnóstica (n; médica/quirúrgica)	89/11	91/30	0,009
Diagnóstico ingreso (n, %)			
Insuficiencia respiratoria	16 (16)	17 (14,1)	0,71
Enfermedad cardíaca	25 (25)	12 (9,9)	0,003
Enfermedad hepática	7 (7)	9 (7,4)	0,90
Enfermedad neurológica	1 (1)	4 (3,3)	0,25
Infección	35 (35)	45 (37,2)	0,73
Intoxicación medicamentosa	5 (5)	4 (3,3)	0,52
Control postoperatorio	11 (11)	30 (24,8)	0,009
Estancia UCI (días)	5 [3-10,5]	7 [4-12,5]	0,13
Estancia hospital (días)	17 [9,2-24,7]	15 [9,5-27]	0,95
Mortalidad en UCI (n, %)	10 (10)	9 (7,5)	0,5

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; IMC: índice de masa corporal; UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Las variables categóricas se expresan mediante frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media (desviación estándar), mientras que aquellas con distribución no normal se muestran como mediana y rango intercuartílico [P25-P75].

hipoglucèmia (< 80 mg/dl), sin diferències entre ambos períodes tant al considerar els pacients (30,5 frente a 36,3%) com les determinacions (2,3 frente a 1,8%). En 5 de estos pacients, la hipoglucèmia fue grave (< 50 mg/dl) (tabla 3). Cuando fue necesario aplicar IIT, se observó hipoglucèmia en 19 (73,1%) de los pacientes en el Período 1, comparado con 6 (28,6%) en el Período 2 (p = 0,002), hecho también observado al comparar por determinaciones (3,1 frente a 0,9%, p < 0,001) (tabla 3). En contraposición, la hiperglucèmia grave (≥ 216 mg/dl) fue más frecuente en el Período 2, tanto en los pacientes tratados con IIT (21,4 frente a 10,9%, p < 0,001) como en aquellos con CIT (15,1 frente a 11,4%, p = 0,001). La tasa de hipoglucèmia fue más elevada

Tabla 2
Características demogràfiques i clíniques dels pacients tractats amb tractament convencional de insulina frente a los tractats amb insulina intensiva intravenosa

	CIT (n = 174)	IIT (n = 47)	p
Edad (años)	68 [52-77]	70 [57-81]	0,3
Sexo (varón/mujer)	114/60	33/14	0,5
APACHE II (puntuación)	15,4 (7,4)	20,5 (6,6)	<0,001
IMC (kg/m ²)	26 [22-30]	27 [24-29]	0,6
Nutrición vía oral (n, %)	87 (50)	4 (8,5)	<0,001
Nutrición enteral (n, %)	22 (12,6)	7 (14,9)	0,7
Nutrición parenteral (n, %)	61 (35)	35 (74,4)	<0,001
Diabetes (n, %)	44 (25,2)	18 (38,3)	0,07
Categoría diagnóstica (n; médica/quirúrgica)	135/39	45/2	0,004
Estancia UCI (días)	5 [3-8]	11 [7-21]	<0,001
Estancia hospital (días)	14 [9-22]	27 [16-40]	<0,001
Mortalidad en UCI (n, %)	6 (3,4)	13 (27,6)	<0,001

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CIT: conventional insulin therapy («tratamiento convencional de insulina»); IMC: índice de masa corporal; IIT: intensive insulin therapy («insulina intensiva intravenosa»); UCI: Unidad de Cuidados Intensivos. Las variables categóricas se expresan mediante frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media (desviación estándar), mientras que aquellas con distribución no normal se muestran como mediana y rango intercuartílico [P25-P75].

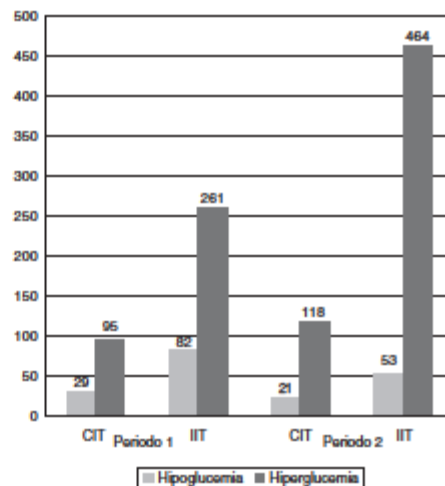


Figura 2. Tasa de hipoglucèmia e hiperglucèmia por día de estancia en UCI. Tasa hipoglucèmia/hiperglucèmia calculada según determinaciones de hipoglucèmia/hiperglucèmia en relación con determinaciones totales, expresada por 100 días estancia. CIT: conventional insulin therapy («tratamiento convencional de insulina» subcutánea con intervalo glucémico objetivo entre 110-180 mg/dl); IIT: intensive insulin therapy («insulina intensiva intravenosa») con intervalo glucémico objetivo entre 110-140 mg/dl (Período 1) y 140-180 mg/dl (Período 2).

en los pacientes sometidos a IIT en el Período 1 y la de hiperglucèmia en el IIT del Período 2 (fig. 2).

Cuando se evaluó la variabilidad de la glucemia en los diferentes protocolos, se observó una menor variabilidad en los pacientes tratados mediante IIT respecto a CIT (tabla 4). Además, entre ambos protocolos de IIT, aquel con un objetivo glucémico de 110-140 mg/dl comportó menor variabilidad que el de 140-180 mg/dl (16 [7-31] frente a 19 [8-33], p = 0,001). Cabe destacar que, en todos los protocolos, la variabilidad glucémica fue más elevada en el primer día de tratamiento, aunque en el IIT del Período 2 disminuyó en menor cuantía (tabla 3). Al ser protocolos intercambiables entre sí (cambio de IIT a CIT y viceversa, según estabilidad en el control glucémico) se comprobó en un subanálisis que estos resultados de variabilidad glucémica se mantenían si se excluía a los pacientes que combinaron ambos protocolos (21 en cada período [fig. 1]).

Determinantes del control glucémico

Se evaluaron los factores relacionados con la aparición de hipoglucèmia. En el análisis univariado, además del protocolo de control glucémico, se observó que la hipoglucèmia era más frecuente en pacientes con menor IMC, con intolerancia a la nutrición oral y en aquellos con APACHE II más elevado (tabla 5). Por el contrario, la aparición de hiperglucèmia se relacionó con una edad más avanzada, antecedentes de diabetes mellitus, origen médico como diagnóstico de ingreso y APACHE II más elevado (tabla 6). El análisis multivariante evidenció que la hipoglucèmia era menor en pacientes con nutrición parenteral (OR 0,4 [IC 95% 0,3-0,6]), y mayor en aquellos con IIT 110-140 mg/dl (OR 4,3 [IC 95% 1,8-9,9] respecto a 140-180 mg/dl; OR 2,3 [IC 95% 1,4-3,7] respecto a CIT) y con IMC bajo (β = -0,06 [IC 95% -0,11 a -0,02]). En cambio, la hiperglucèmia se relacionó exclusivamente con el antecedente de diabetes mellitus (OR 2,6 [IC 95% 1,6-4,5]),

Cómo citar este artículo: Raurel Torredà M, et al. Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de 2 protocolos de insulinización intravenosa. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.11.032>

Tabla 3
Prevalència de hipoglucèmia e hiperglucèmia segun el protocolo de insulinización en cada periodo de estudio

	Período 1			Período 2			p entre periodos CIT	p entre periodos IIT
	CIT n=95 ^a , determinaciones =2.512	IIT n=25 ^a , determinaciones =4.124	p	CIT n=121 ^a , determinaciones =4.440	IIT n=21 ^a , determinaciones =1.749	p		
Hipoglucèmia grave								
Pacientes (n, %)	1 (1)	1 (3,8)	0,4	5 (4,1)	0 (0)	1	0,1	0,3
Determinaciones (n, %)	1 (0,03)	2 (0,04)	1	8 (0,2)	0 (0)	0,1	0,1	1
Hipoglucèmia moderada								
Pacientes (n, %)	29 (30,5)	19 (73,1)	<0,001	44 (36,3)	6 (28,6)	0,6	0,3	0,002
Determinaciones (n, %)	57 (2,3)	128 (3,1)	0,04	79 (1,8)	15 (0,9)	0,008	0,1	<0,001
Hiperglucèmia grave								
Pacientes (n, %)	48 (45,2)	34 (92,3)	<0,001	74 (61,1)	20 (95,2)	0,002	0,02	0,6
Determinaciones (n, %)	287 (11,4)	451 (10,9)	0,5	673 (15,1)	375 (21,4)	<0,001	0,001	<0,001

CIT: convencional insulin therapy («tratamiento convencional de insulina») subcutánea con intervalo glucémico objetivo entre 110-180 mg/dl; IIT: intensive insulin therapy («insulina intensiva intravenosa») con intervalo glucémico objetivo entre 110-140 mg/dl (Período 1) y 140-180 mg/dl (Período 2).
Hipoglucèmia moderada: ≤ 50 mg/dl; hipoglucèmia moderada: 51-79 mg/dl; hiperglucèmia grave: ≥ 216 mg/dl.

^a 21 pacientes alternaron ambos protocolos de insulinización.

Tabla 4
Variabilidad de la glucemia observada segun protocolo de insulinización

	Período 1			Período 2			p entre periodos CIT	p entre periodos IIT
	CIT	IIT	p	CIT	IIT	p		
Estancia total	n=2.416; 23 (11-47)	n=4.079; 16 (7-31)	<0,001	n=4.319; 23 (10-43)	n=1.717; 19 (8-33)	<0,001	0,07	0,001
Estancia primer día	n=186; 24 (10-51)	n=323; 19 (9-36)	0,02	n=308; 24 (10-47)	n=323; 22 (10-35)	0,07	0,8	0,3
Estancia segundo día	n=258; 22 (11-37)	n=539; 15,5 (7-28)	<0,001	n=358; 20 (10-36)	n=405; 21 (10-37)	0,6	0,3	<0,001

CIT: conventional insulin therapy («tratamiento convencional de insulina») subcutánea con intervalo glucémico objetivo entre 110-180 mg/dl; IIT: intensive insulin therapy («insulina intensiva intravenosa») con intervalo glucémico objetivo entre 110-140 mg/dl (Período 1) y 140-180 mg/dl (Período 2); n: número de determinaciones de glucemia utilizadas para el cálculo de la variabilidad.

Datos expresados en mediana y rango intercuartílico [P25-P75] y media (desviación estándar). La variabilidad de la glucemia es la medida de la amplitud de los cambios (incremento o decremento) en el valor actual de la glucemia respecto a la determinación previa, para las determinaciones totales de glucemia durante la estancia total por paciente y para los días 1 y 2, expresada en mg/dl.

Tabla 5
Características demográficas y clínicas de los pacientes con al menos un episodio de hipoglucèmia respecto a los que no la presentaron

	CIT			IIT		
	Hipoglucèmia (n=73, 34%)	No hipoglucèmia (n=143, 66%)	p	Hipoglucèmia (n=25, 53%)	No hipoglucèmia (n=22, 47%)	p
Edad (años)	70 [55-78]	67 [59-77]	0,6	75 [60-81]	65 [53-76]	0,1
Sexo (varón/mujer)	52/21	94/49	0,4	17/8	16/6	0,7
APACHE II (puntuación)	18,9 (7,7)	15,1 (7,1)	<0,001	21 (6,4)	19,6 (6,7)	0,4
IMC (kg/m ²)	24 [21-27]	27 [24-31]	<0,001	26 [23-27]	28 [25-31]	0,04
Nutrición enteral (n, %)	16 (21,9)	12 (8,4)	0,005	5 (20)	3 (13,6)	0,5
Nutrición parenteral (n, %)	27 (36,9)	64 (44,8)	0,2	13 (52)	13 (59,1)	0,6
Nutrición vía oral (n, %)	28 (38,4)	65 (45,5)	0,3	7 (28)	6 (27,3)	0,9
Diabetes (n, %)	21 (28,8)	39 (27,3)	0,8	9 (36)	9 (40,9)	0,7
Categoría diagnóstica (n; médica/quirúrgica)	63/10	112/31	0,1	24/1	21/1	0,9
Variabilidad glucemia (mg/dl)	26 [11-50]	22 [10-40]	<0,001	17 [8-32]	16 [7-29]	0,001
Estancia UCI (días)	7 [5-17]	6 [3-9]	0,02	17 [7-31]	8 [7-17]	0,07
Estancia hospital (días)	19 [11-34]	14 [10-23]	0,01	30 [17-46]	21 [14-30]	0,07
Mortalidad en UCI (n, %)	7 (9,5)	7 (4,9)	0,2	7 (28)	6 (27,3)	0,9

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; CIT: conventional insulin therapy («tratamiento convencional de insulina»); IMC: índice de masa corporal; IIT: intensive insulin therapy («insulina intensiva intravenosa»); UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Las variables categóricas se expresan mediante frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media (desviación estándar), mientras que aquellas con distribución no normal se muestran como mediana y rango intercuartílico [P25-P75].

detectándose una tendencia a ser menos frecuente en los pacientes quirúrgicos (OR 0,6 [IC 95% 0,3-1,1]).

La variabilidad de la glucemia se relacionó con una ingesta nutricional discontinua ($\beta = 0,12$ [IC 95% 0,06-0,18]), IMC bajo ($\beta = -0,017$ [IC 95% -0,021 a -0,013]), insulinización CIT ($\beta = 0,4$ [IC 95% 0,37-0,49]), ser diabético ($\beta = 0,34$ [IC 95% 0,30-0,39]), edad avanzada ($\beta = 0,003$ [IC 95% 0,001-0,004]) y nivel de gravedad (APACHE II modificado excluyendo edad; $\beta = 0,006$ [IC 95% 0,003-0,009]). Entre los 2 protocolos de IIT, el del Período 2 se asoció a una mayor variabilidad de la glucemia ($\beta = 0,058$ [IC 95% 0,009-0,125]).

Influencia del control glucémico sobre la estancia en unidad de cuidados intensivos y mortalidad

Los pacientes que requirieron IIT fallecieron en mayor porcentaje, presentando estancias en UCI (11 [7-21] frente a 5 [3-8] días, $p < 0,001$) y hospitalarias (27 [16-40] frente a 14 [9-22] días, $p < 0,001$) más prolongadas (tabla 2). Asimismo, aquellos pacientes con episodios de hipoglucèmia o hiperglucèmia presentaron unas estancias en UCI y hospitalarias más prolongadas (tablas 5 y 6). La variabilidad de la glucemia se correlacionó con la

Cómo citar este artículo: Raurell Torredà M, et al. Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de 2 protocolos de insulinización intravenosa. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.11.032>

Tabla 6

Características demogràfiques clíniques de los pacientes con al menos un episodio de hiperglucèmia respecte a los que no la presentaron

	CIT			IIT		
	Hiperglucèmia (n=117, 54%)	No hiperglucèmia (n=99, 46%)	p	Hiperglucèmia (n=44, 94%)	No hiperglucèmia (n=3, 6%)	p
Edad (años) ^a	71 [62-78]	62 [50-77]	0,003	71 [57,5-81]	87,39,66	0,9
Sexo (varón/mujer)	89/31	60/39	0,04	31/13	2/1	0,9
APACHE II (puntuación)	18,1 (7,6)	14,4 (6,9)	<0,001	20,9 (6,7)	16,3 (2,9)	0,4
IMC (kg/m ²) ^a	26 [22-29]	27 [24-31]	0,4	26 [24-28]	28,34,29	0,5
Nutrición enteral (n, %)	14 (12)	14 (14,1)	0,6	6 (13,6)	1 (33,3)	0,3
Nutrición parenteral (n, %)	54 (46,2)	38 (38,4)	0,2	33 (75)	2 (66,7)	0,7
Nutrición vía oral (n, %)	45 (38,5)	46 (46,5)	0,2	4 (9,1)	0 (0)	0,6
Diabetes (n, %)	49 (41,9)	11 (11,1)	<0,001	17 (38,6)	1 (33,3)	0,8
Categoría diagnòstica (n; mèdica/quirúrgica)	100/15	73/26	0,01	42/2	3/0	0,7
Varia bilidad glucèmia (mg/dl)	27 [12-53]	17 [7-30]	<0,001	17 [8-32]	10 [15-19]	<0,001
Estancia UCI (días) ^a	7 [4-15,5]	5 [3-8]	0,003	11,5 [7-23]	7,20,6	0,4
Estancia hospital (días) ^a	17 [10-30]	14 [9-21]	0,05	26 [15-40]	27,33,20	0,9
Mortalidad en UCI (n, %)	9 (7,7)	1 (1,1)	0,02	13 (29,5)	0 (0)	0,2

^aValores individuales de los pacientes que no presenta hiperglucèmia tratados con IIT. APACHE: *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; CIT: *conventional insulin therapy* (tratamiento convencional de insulina); IMC: índice de masa corporal; IIT: *intensive insulin therapy* (insulina intensiva intravenosa); UCI: Unidad de Cuidados Intensivos.

Las variables categòricas se expresan mediante frecuencia y porcentaje. Las variables cuantitativas con distribución normal se expresan como media (desviación estándar), mientras que aquellas con distribución no normal se muestran como mediana y rango intercuartilico [P25-P75].

estanda en UCI (Rho de Spearman 0,42, $p < 0,001$), particularmente en los enfermos tratados con CIT. Además, en aquellos pacientes con IIT, su estancia en UCI se correlacionó también con su APACHE II (Rho de Spearman 0,15, $p < 0,001$).

Discusión

Los hallazgos más relevantes de este estudio muestran que la insulinización intravenosa mantiene un mejor control glucémico y disminuye la varia bilidad de los valores plasmáticos de glucosa en comparación con la insulinización subcutánea intermitente. Además, en unas condiciones de práctica clínica habitual en la UCI, un objetivo glucémico de 110-140 mg/dl es seguro, sin provocar episodios de hipoglucèmia grave. Más aún, este nivel de control glucémico comporta una menor varia bilidad glucémica, lo que incide en una menor estancia de los pacientes.

Pocos estudios han comparado la prevalencia de hipoglucèmia e hiperglucèmia en función de los estándares de la práctica habitual en las UCI, es decir, comparando insulinización subcutánea frente a intravenosa intensiva²⁰⁻²². En el presente estudio se ha expresado la prevalencia de hipoglucèmia e hiperglucèmia (al menos un episodio) tanto por pacientes como por determinaciones, ajustándola por días de estancia, mientras que diferentes estudios²³ usaban una o otra forma de cálculo. Además, algunos han evaluado la varia bilidad de la glucèmia en pacientes con tratamiento estándar (intervalo objetivo 110-180 mg/dl), sin compararla con los tratamientos de IIT más estrictos^{12,13}, o bien han evaluado cómo incide la varia bilidad en la mortalidad^{12,15}, pero sin relación con el intervalo óptimo de control glucémico. Todos ellos coinciden en la necesidad de estudiar cómo el protocolo IIT puede disminuir la varia bilidad de la glucèmia, pero existe un sesgo en la monitorización de la glucèmia que ocurre en numerosos estudios^{17,23}, en que se compararon glucemias por punción capilar con muestras de sangre arterial, pudiendo estar claramente afectadas las primeras por el estado de shock y la deficiente perfusión periférica de los enfermos críticos²⁴.

Habitualmente, los enfermos críticos presentan hiperglucèmia superior a 180 mg/dl en alrededor de un 46% de las determinaciones²⁵. Ello es debido principalmente al estrés hipermetabólico, con un incremento de la producción de glucosa hepática, al aumento en la resistencia periférica a la insulina y hormonas contrareguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagón), así como al efecto de diversos fármacos (corticosteroides, agentes simpaticomiméticos) y la nutrición enteral o parenteral²³. Por ello, un control

glucémico intermitente subcutáneo con las comidas suele ser insuficiente para mantener cifras de glucèmia en el rango normal¹⁶, y por tanto, alrededor de un 14%^{21,22} de los enfermos críticos necesitarán insulinización intravenosa, lo que supone habitualmente controles y ajustes horarios. En el estudio actual, el 26 y 17% de los pacientes precisaron IIT en cada período, de acuerdo con lo estricto del objetivo glucémico deseado. Durante la última década ha existido controversia acerca del rango óptimo del control glucémico, por cuanto un objetivo de 80-110 mg/dl parece asociarse a una mayor mortalidad y aumento de los episodios de hipoglucèmia grave²⁻⁷. Por ello, la *Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control*⁶ recomendó mantener un rango seguro de glucèmia (no inferior a 110 mg/dl y no superior a 180 mg/dl). Sin embargo, en la práctica clínica, cuando se aplica insulinización intravenosa, algunos autores son partidarios de un control en el intervalo 110-140 mg/dl^{10,11}, mientras otros estudios preconizan un objetivo glucémico más relajado (140-180 mg/dl)^{8,9}. Según Wilson et al.²⁶, el protocolo ideal sería aquel que consigue el intervalo deseado en poco tiempo, trata eficazmente todos los grados de hiperglucèmia, minimiza la varia ción de la glucèmia y el riesgo de hipoglucèmia, y es sencillo de aplicar. En el presente estudio hemos comparado ambos objetivos de control glucémico, observando que la incidencia de hiperglucèmia es mayor cuando se aplica el intervalo de 140-180 mg/dl y la de hipoglucèmia moderada es más alta con el de 110-140 mg/dl. Coincidimos con Pérez Pérez et al.¹⁶ en que una de las causas del mal control glucémico de los pacientes hospitalizados es la excesiva tolerancia a la hiperglucèmia como medida de seguridad ante una hipoglucèmia. Al igual que otros estudios^{14,15}, en nuestra población un control deficiente de la hiperglucèmia fue frecuente en los enfermos diabéticos, de edad avanzada, con mayor gravedad, y causa de ingreso no quirúrgica. Por ello, sostenemos que en estos enfermos críticos estaría indicado el intervalo óptimo del IIT 110-140 mg/dl, coincidiendo con las conclusiones de Al-Tarifi et al.²⁷, que recomiendan un intervalo inferior a 146 mg/dl, y de Siegelar et al.²⁸, quienes, comparando cohortes de pacientes con enfermedad médica frente a quirúrgica, concluyen que en los primeros el valor óptimo debe ser inferior a 150 mg/dl, pudiendo ser algo más laxo en los quirúrgicos. Para prevenir la hipoglucèmia es necesario que se realicen determinaciones cuando menos horarias, y se regule adecuadamente la perfusión de insulina, sobre todo en pacientes con menor IMC o con ingesta nutricional discontinua, con riesgo mayor de hipoglucèmia.

Cómo citar este artículo: Raurell Torredà M, et al. Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de 2 protocolos de insulinización intravenosa. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.11.032>

Otro de los aspectos más interesantes de los últimos años hace referencia a la variabilidad de la glucemia, la cual incluso dentro de un intervalo «normoglicémico» puede asociarse a una mayor morbimortalidad^{4,15}. No hay estudios previos que hayan evaluado la variabilidad en función del protocolo de insulinización. En nuestro estudio, una mayor variabilidad se asoció a un alargamiento de la estancia en UCI, siendo más frecuente cuando se aplicaba un intervalo glucémico de 140-180 mg/dl en IIT y, sobre todo, cuando se aplicaba CIT. Dicha variabilidad es más marcada en el primer día de estancia, al igual que describen Egi et al.¹². Según Krinsley¹⁴ y Hermanides et al.¹⁵, la sinergia entre hiperglucemia y alta variabilidad podría aumentar la mortalidad. Diversos estudios experimentales han observado que tanto la hiperglucemia como su variabilidad se relacionan con daño neuronal, estrés oxidativo, activación de la coagulación, trombosis, deficiente respuesta inmunitaria, aumento de los sucesos cardiovasculares, cambios inflamatorios y retraso en la curación de las heridas^{8,10,29} debido a la disfunción del sistema inmunitario, la resistencia a la insulina y cambios intracelulares²³.

Se ha referido previamente como limitación de este estudio el hecho de que el número de pacientes quirúrgicos no fué uniforme en ambos períodos, en consonancia con la distribución contraria de los pacientes ingresados por síndrome coronario agudo. Es posible que la implantación de las últimas recomendaciones de la American Heart Association, que preconizan la revascularización precoz²⁹, motivara en nuestro hospital una reducción de las admisiones por síndrome coronario agudo al haber sido derivados directamente por los servicios de emergencia a otros centros con capacidad para practicar la angioplastia.

En resumen, el uso de IIT en el rango de 110-140 mg/dl permite un control más estricto de la glucemia, sin por ello provocar hipoglucemia grave, y es útil para evitar las excursiones exageradas de la glucemia (variabilidad e hiperglucemia)¹⁰, siempre y cuando se garantice una adecuada monitorización de la misma y ajustes de la insulina.

Financiación

Este trabajo ha sido financiado con una beca de la Fundación Caixa de Manlleu.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

A la Fundación Caixa de Manlleu por la financiación de este trabajo con la tercera beca en Ciencias de la Salud.

A la Unidad de Asesoramiento Estadístico, Servicio Técnico de Investigación, de la Universidad de Girona, por su ayuda en el análisis de los datos.

A las enfermeras de la UCI del Hospital de Vic, por su colaboración en la extracción de las muestras de sangre.

Anexo 1. Protocolo de insulinoterapia intravenosa en la Unidad de Cuidados Intensivos

Iniciar perfusión intravenosa de insulina si la glucemia es > 180 mg/dl después de 12 h de tratamiento con insulina subcutánea.

Preparación y administración:

1. Diluir 50 UI de insulina rápida en 50 cc de suero fisiológico al 0,9%; cambiar la solución cada 24 h mínimo.

2. Administrarla por vía periférica, de uso exclusivo, si se puede asegurar que el catéter es permeable. En enfermos obesos, edematosos y con patología vascular periférica, administrarla por vía central.
3. Cuando se necesario, interrumpir la perfusión de insulina según protocolo, no lavar con suero fisiológico la vía de administración para evitar administrar una embolada de insulina.

Solo salinizar y desconectar la vía de administración de la insulina cuando se interrumpa el protocolo de insulinoterapia intravenosa para iniciar la insulina subcutánea.

Período 1: IIT (insulina intensiva intravenosa) intervalo objetivo glucemia 110-140 mg/dl

Glucemia inicial	Suspender perfusión
< 110 mg/dl	
110-140 mg/dl	1 UI/h
140-180 mg/dl	2 UI/h
180-220 mg/dl	3 UI/h
> 220 mg/dl	4 UI/h
Mantenimiento	Régimen de insulina
> 350 mg/dl	+2 UI/h
250-350 mg/dl	+1,5 UI/h
180-250 mg/dl	+1 UI/h
140-180 mg/dl	+0,5 UI/h
110-140 mg/dl	Mantener el régimen
80-110 mg/dl	-1 UI/h; -2 UI/h si la perfusión de insulina es > 5 UI/h; control de glucemia a los 30 min
< 80 mg/dl	Parar la infusión de insulina y el control de la glucemia a la media hora. Si se mantiene entre 80-110 mg/dl, nuevo control a las 2 h y reiniciar perfusión cuando se obtenga un valor > 120 mg/dl
< 50 mg/dl	Parar la infusión de insulina, administrar un bolo de 10 g de glucosa vía intravenosa directa y controlar la glucemia cada media hora hasta obtener un valor de glucemia > 110 mg/dl, repitiendo si se precisa el bolo de 10 g de glucosa

Período 2: IIT (insulina intensiva intravenosa) intervalo objetivo glucemia 140-180 mg/dl

Glucemia inicial	
181-216 mg/dl	1 UI/h
217-270 mg/dl	2 UI/h
271-324 mg/dl	3 UI/h
> 324 mg/dl	4 UI/h
Mantenimiento	
> 252 mg/dl	Decrece > 40 Decrece < 40 Aumenta Aumenta
217-252 mg/dl	Decrece Igual Aumenta
181-216 mg/dl	Decrece Igual o aumenta
144-180 mg/dl	Mantener régimen (si se mantiene durante 3 determinaciones controles cada 3 h)
109-143 mg/dl	< 1,5 UI/h > 1,5 UI/h
73-108 mg/dl	Decrece > 30 Decrece < 30
41-72 mg/dl	Stop insulina 1 h; asegurar aporte de calorías Disminuir la perfusión a la mitad de la velocidad Stop insulina 1 h; asegurar aporte de calorías. Administrar 2 ampollas de glucosmon 33%. Nueva glucemia a los 30 y 60 min
< 40 mg/dl	Stop insulina 1 h; asegurar aporte de calorías. Administrar 3 ampollas de glucosmon 33%. Nueva glucemia a los 30 y 60 min

Cómo citar este artículo: Raurell Torredà M, et al. Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de 2 protocolos de insulinización intravenosa. Med Clin (Barc). 2013. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.11.032>

Bibliografia

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;345:1359-67.
2. 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;354:449-61.
3. Brunkhoist FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and penta-starch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125-39.
4. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélor C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1738-48.
5. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al.; NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283-97.
6. Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: Predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med*. 2009;37:2536-44.
7. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180:821-7.
8. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P, Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2011;154:260-7.
9. Moghissi E, Kozyrkowski M, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch I, American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009;32:1119-31.
10. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2008;36:296-327.
11. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW, McCarthy M, Roberts P, Taylor B, et al.; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. 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 (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2009;33:277-316.
12. 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;105:244-52.
13. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care*. 2009;13:R91.
14. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3008-13.
15. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38:838-42.
16. Pérez Pérez A, Conche Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Martínez VB, Galdos Anunciabay P, García de Casola G, et al. Hospital management of hypoglycemia. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:465-75.
17. Adams G, Hunter J, Langley J. Is nurse-managed blood glucose control in critical care as safe and effective as the traditional sliding scale method? *Intensive Crit Care Nurs*. 2009;25:294-305.
18. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: A systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37:583-93.
19. Meynaar IA, Eslami S, Abu-Hanna A, van der Voort P, de Lange DW, de Keizer N. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: A multicenter cohort study. *J Crit Care*. 2012;27:119-24.
20. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:992-1000.
21. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al.; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): Effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.
22. Oxford N, Stow P, Green D, Corlie C. Safety and feasibility of an insulin adjustment protocol to maintain blood glucose concentrations within a narrow range in critically ill adult patients in an Australian level 1 adult intensive care unit. *Crit Care Resusc*. 2004;6:92-8.
23. Schultz MJ, Hammen RE, Spronk PE. Clinical review: Strict or loose glycemic control in critically ill patients—implementing best available evidence from randomized controlled trials. *Crit Care*. 2010;14:223.
24. Raurel Torredà M, Chirweches Pérez E, Domingo Aragón M, Martínez Ribes R, Puiggròc Juvanteny E, Foguet Boreu Q. Hypoglycemic event in intensive care patients: Analysis by insulin administration method and sample type. *Am J Crit Care*. 2011;20:115-21.
25. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: A glycemic survey of 126 US hospitals. *J Hosp Med*. 2009;4:17-24.
26. Wilson M, Weinsieb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: A review of 12 protocols. *Diabetes Care*. 2007;30:1005-11.
27. Al-Tarifi A, Abou-Shala N, Tamim HM, Rishu AH, Arabi YM. What is the optimal blood glucose target in critically ill patients? A nested cohort study. *Ann Thorac Med*. 2011;6:207-11.
28. Siegelar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM, van der Voort P, Bosman RJ, Zandstra DF, et al. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: A retrospective cohort study. *Crit Care*. 2010;14:R234.
29. Alonso-García A, Moreno Gómez R, Miranda Guardiola F, Artola-Menéndez S, Iribona-Gil A. Control glucémico de los pacientes con diabetes tipo 1 y 2 tratados mediante procedimientos de cardiología intervencionista. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:207.e1-5.
30. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, Hammen RE, van Braam Houckgeest F, van der Sluis JP, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Crit Care*. 2011;15:R173.

WHAT IS THE SAFE AND EFFECTIVE ARTERIAL CATHETER SETUP FOR GLUCOSE CONTROL IN CRITICALLY ILL PATIENTS? A randomized controlled trial

Running title: ARTERIAL CATHETER TO MONITOR GLYCEMIA

Raurell-Torredà Marta¹, RN, MSN; Del Llano-Serrano César², RN; Almirall-Solsona Dolors², RN; Nicolás-Arfelis José M^a, MD, PhD³

1. Professor, School of Nursing at University of Girona (Spain)
2. Intensive Care Unit, Consorci Hospitalari de Vic- Hospital General, Vic, Barcelona, Spain
3. Intensive Care Unit, Hospital Clínic, Barcelona

Corresponding author: Marta Raurell Torredà

Carrer Indústria 25, 1^a4^a, Vic , Barcelona, 08500 , Spain. Work address: Carrer Emili Grahit, n^o77 / Girona (Girona) 17071, Spain

martaraure@terra.es, martaraurell@udg.edu

Phone: (34)938.893.189 / (34) 972.418.917

Institution at which work was performed: Consorci Hospitalari de Vic- Hospital General de Vic (addresses: Carrer Francesc Pla el Vigatà s/n, Vic, Barcelona, 08500, Spain)

Keywords: arterial catheter, monitoring, catheter related infections, peripheral catheterization, blood specimen collection, phlebotomy/methods

FINANCIAL DISCLOSURES

This project was funded in part by the Third Fellowship in Health Sciences awarded by the Caixa de Manlleu Foundation, Barcelona, Spain.

ACKNOWLEDGMENTS:

We thank the ICU nursing team of the Hospital of Vic for their collaboration in collecting arterial blood samples.

Background:

Use of an arterial catheter (AC) to draw hourly blood samples for intensive insulin therapy (IIT) monitoring avoids the patient discomfort of repeated venipuncture. Returning the clearing volume may decrease procedure-related blood loss by 50% and minimize the risk of anemia.

Objectives:

To compare the feasibility of two AC clearing-volume return setups for hourly blood extractions, and to evaluate the related complications and the reliability of arterial samples in determining glycemia.

Methods:

In an open clinical trial, 90 critical patients under IIT who had a radial AC were randomized to an intervention group --non-waste needleless setup (with Luer activated needle-free valve, single-use syringe, and fast flush of the continuous flushing system) or to a non-waste syringe setup (with Luer activated needle-free valve, permanent syringe, and manual flushing) and compared to the standard setup (control group). Mechanical and infectious AC related complications were evaluated. Blood glucose measurements at point-of-care glucometer (AC or fingerstick sample) were compared to laboratory results (venous blood).

Results:

No patient had CR-BSI in the intervention group (546 catheter-days, 23.4 ± 1.5 manipulations/day); the control group had 2 infection episodes in 5230 catheter-days (2.5 ± 1.1 manipulations/day, 0.38 episodes x 1000 catheter-days). The incidence of bacterial colonization was not significantly higher in the needleless arm than in the syringe arm (22.2% vs 12.2%, RR 0.55 [95%CI 0.16-1.71]), with 1778 ± 114 and 1918 ± 82 catheter manipulations, respectively. AC complications were negligible in both arms. Glycemia from AC was reliable when compared to laboratory results (venous samples) except when hematocrit was <25%. Fingerstick capillary glucose was overestimated, compared to laboratory analyses (159 mg/dL [133-191] vs 148 mg/dL [126-180], $p < 0.001$).

Conclusions:

Use of blood drawn from an AC is safe and reliable for glucose monitoring in IIT patients. Despite frequent catheter manipulation and reintroduction of the clearing volume, there was no increase in the inherent complications of catheterization.

Trial Registration clinicaltrials.gov Identifier: NCT: 01176279

Introduction:

Intensive insulin therapy (IIT) has been implemented by intensive care units (ICUs) worldwide¹. In clinical practice this has required hourly glycemia monitoring, often by fingerstick sampling that is painful for the patient and may give unreliable glycemic values when distal perfusion is poor due to shock²⁻⁴ or a point of care (POC) glucometer is used⁵⁻⁷. In critically ill patients, pressure monitoring systems connected to indwelling arterial catheters (ACs) also allow repeated extraction of blood samples⁸. Although this avoids the patient discomfort associated with fingersticks, it is not exempt from complications⁹ and daily loss of 40 to 70 mL of blood^{10, 11}. Increased AC handling and access to the connections several times a day increases the risk of infection [0.31-3.36 x 1000 catheter-days]^{12, 13}, obstruction [11-29%]¹⁴, and other local complications (eg, arterial thrombosis [4.6-19.7%]^{9, 15}, finger or hand ischemia [0.09%]⁹ and pseudoaneurysm [0.09%]⁹).

In clinical practice, only 8% of ICUs reintroduce the clearing volume using an AC¹⁶, a practice that may cut blood loss in half^{17, 18} and decrease the need for transfusion¹⁰. Commercially available closed-blood conservation devices (eg, Edwards VAMP Plus System®, SafeSet™ Blood Sampling System®, VAMP System®) that allow reinfusion of the clearing volume can be impractical for hourly use because they require pushing high volumes (5-12mL) through the full length of the arterial lines or do not have a Luer activated needle-free valve that minimizes fibrin clot formation. All of these devices require manual return of the clearing volume, followed by fast flush of the continuous flushing system.

Kaye et al¹⁴ demonstrated that flushing modality (manual versus continuous flushing) and clearing-volume return did not interfere with AC permeability.

The objective of this study was to compare two AC setup designs used in IIT patients for hourly blood draws, in order to assess complications and analyze the reliability of the arterial samples in determining glycemia.

Methodology:

An open, prospective, randomized, 7-day clinical trial was conducted to assess the complications associated with AC use for hourly blood draws to monitor glycemia. The eligible population was all patients admitted to a 10-bed medical-surgical ICU in a community hospital from April 2008 through December 2011. We consecutively included all patients requiring IIT for glycemia control and who had been fitted no more than 5 days previously with a radial AC (polyurethane, radiopac, 20-gauge x 6.35 cm [Mayohealthcare®, Rosebery, Australia]). Patients were excluded when their AC was not permeable, a square wave test showed overdamped or underdamped, a Flotrac® system (Edwards Lifesciences®, Irvine, USA) was used, or they had effort limitations based on therapeutic orders or declined study participation. All included patients, or their guardians, provided informed consent. The hospital's Committee on Ethics and Clinical Research approved the protocol.

Intervention group:

Included patients were randomized to one of two AC setups: **Needleless**, with Luer activated needle-free valve (MicroCLAVE®, Victus Inc. Florida), single-use

syringe, and fast flush from the continuous flushing system or **Syringe**, adding to the needleless setup a permanent syringe that requires manual flushing after each blood draw, aspirating and injecting 2mL of the flush solution (**Figure 1**). In both configurations, heparinized isotonic sodium chloride solution was used for flushing, with a pressure bag at 300 mm Hg for a delivery rate of 3mL/h. Non-waste method was used for all samples: 2 mL of heparinized isotonic NaCl solution was withdrawn from the stopcock farthest from the insertion site, leaving the syringe attached; the sample was withdrawn from the stopcock nearest the insertion, and then blood in the attached syringe was reinfused.

Control group:

All remaining patients admitted to ICU during the same period with the ICU's standard AC in place (**Figure 1**) and not included in the clinical trial constituted the control group. In controls, the AC was only used for blood pressure measurement and blood extraction for daily routine laboratory analysis.

Study protocol:

Two consecutive recordings were made of the patient's pressure waveform, first with the ICU's standard AC setup and afterwards with the randomly assigned AC setup. The following daily blood samples from the same arm were drawn for 2 consecutive days:

- One sample through AC and another by fingerstick, which were analyzed using the OptiumXceed® glucometer (Abbott Diabetes Care®, MediSense Products, Doncaster, Australia). A single device was assigned to each

patient and calibrated according to manufacturer instructions. Strips appropriate to that calibration were documented and kept in each patient's room.

- Another sample drawn by direct venipuncture and sent to the central laboratory for plasmatic glycemia determination within 15 min.

After these 2 days, if the patient continued under IIT, hourly glycemia monitoring was performed by fingerstick. In both intervention groups, blood culture from the AC hub and tip were collected when the AC had been in place for 7 days. In addition, 2 to 4 days after AC withdrawal, arterial flow of the puncture zone was assessed by Doppler echography (Acuson S2000®, Siemens, Erlangen, Germany).

Objectives

Our hypothesis was that an increase in AC manipulation with closed circuits would not boost catheter-related infection or arterial ischemia incidence. In addition, blood glucose levels obtained from AC and analyzed at POC would be as reliable as those obtained by venipuncture and analyzed by the hospital laboratory. The study objectives were the following:

1. To evaluate the efficacy and complications of blood sampling technique using an AC, configured either as a needleless or syringe setup.

2. To establish the reliability of glycemia results by type of sampling used in three different clinical situations: administration of vasoactive drugs, presence of peripheral edema, and hematocrit range.

Independent variables:

Primary: Random assignment to needleless or syringe arm of the clinical trial.

Secondary: Sociodemographic variables including age, sex, diagnosis at admission, diagnostic category (medical or surgical), length of ICU stay, length of hospital stay, and ICU mortality. Clinical characteristics including Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II) score; level of vasopressor drug therapy - none, low doses (<0.25 mcg/Kg/min norepinephrine or <5 mcg/Kg/min dopamine), or higher doses; presence of peripheral edema per the edema rating scale¹⁹; hematocrit range (<25%, 25-30%, >30%); number of arterial puncture attempts for AC insertion; presence of hematoma at the puncture point; administration of systemic anticoagulant or antiplatelet agents; and presence of coagulopathy, defined as prothrombin time (PT) >13 seconds or activated partial thromboplastin time (APTT) >40 seconds or platelet count <150 x10⁹/L.

Dependent variables:

Primary outcome: episodes of catheter-related bloodstream infections (CR-BSI) in 1000 AC-days.

Secondary outcome: AC colonization, distorted pulse waveform or AC obstruction, concordance in glycemia values, presence of hand or finger ischemia, and radial artery pseudoaneurysm, thrombosis or air embolism.

Definitions:

According to the Center for Disease Control and Prevention (CDC) criteria²⁰ and Infectious Diseases Society of America²¹:

- Colonized catheter was defined as a growth of ≥ 15 colony-forming units (CFU) in a semi-quantitative tip culture.
- Catheter-related bloodstream infection (CR-BSI) was defined as the presence of the same micro-organism in both peripheral blood and the catheter-tip cultures drawn 48 h before or after AC removal, in a patient with clinical signs of sepsis and no other source of bacteremia except the AC, and one of the following criteria: 1) simultaneous quantitative blood cultures with a ratio of $>3:1$ CFU/mL of catheter and peripheral blood, respectively; 2) differential time to positivity (growth in a culture of blood obtained through a catheter hub detected by an automated blood culture system at least 2 h earlier than a culture of simultaneously drawn peripheral blood of equal volume).

Vascular complications:

Doppler ultrasound for venous and arterial hemodynamic functioning was used to detect the following arterial complications:

- Pseudoaneurysm: a continuous solution of the intima and media layer, preserving the adventitia^{22,23}
- Thrombosis: decreased or absent pulse distal to puncture, used to determine temporal occlusion of radial artery⁹
- Hand ischemia: depth of ischemia according to lower-extremity ischemia standards²⁴
- Retrograde air embolism: macro air bubbles visible in the arterial circuit during reintroduction of the clearing volume²⁵

Permeability of the arterial catheter:

An unobstructed AC was considered when the square-wave test and patient's pressure waveform remained unchanged after interposing a 3-way stopcock²⁶ and free backflow of blood from the catheter was observed. When the stopcock is turned off to the transducer and a syringe is attached, a blood flashback to the tubing occurs within 1 second¹⁴.

SAMPLE SIZE CALCULATION

Sample size calculation was based on the CR-BSI variable because no differences between the two intervention groups in glycemia values were anticipated. Of the 77 ICU patients included, 2 suffered catheter-related bacteriemia. Therefore, at a 95% confidence interval (CI), 80% power, and 10% expected losses, the estimated sample size was 90 patients (45 per study arm).

RANDOMIZATION

A computer-generated list in permuted blocks of 4 per stratum was used for patient randomization to intervention groups. The hospital epidemiologist prepared the patient codes in closed envelopes, labeled with numbers indicating the syringe or needleless setup. ICU nurses opened these envelopes to assign the patient to an intervention arm. Therefore, this was an open clinical trial because the assigned setup was visible to researchers, patients and nurses. Diagnostic testing was done after the AC was removed. The vascular surgeon who performed the vascular Doppler echogram and microbiologists who determined catheter-related infection and/or colonization were blinded to study arm assignments.

STATISTICAL ANALYSIS

Categorical variables are expressed as frequency and percentage, using the Fisher or Chi-square test to compare groups. Results for quantitative variables are shown as average and standard deviation (SD) or median and interquartile range (P25-P75). Depending on distribution, comparisons were made using the Student-*t* or Mann-Whitney-U tests. Wilcoxon test was used to compare results of the three sample types. Statistical significance was defined as a *P*-value <0.05, and SPSS v18 (IBM Statistics®, Markham, ON, Canada) was used for analysis.

RESULTS

Participant flow

During the 45-month trial, 785 patients required arterial catheterization. Of these, 104 (13.2%) needed IIT but 11 were excluded because they also required the Flotrac® device and 3 declined participation. Finally, 90 patients were studied, of whom 11 (12%) were lost at follow-up (**Figure 2**).

Baseline data

Clinical and sociodemographic characteristics of the control and intervention groups are presented in **Table 1**. Compared to controls, patients in the intervention group were in more serious condition, primarily had a medical diagnosis, required longer ICU and hospital stays, and had a higher in-hospital mortality rate ($P \leq 0.02$, all). They also required AC for more days, with more frequent access to their catheter connections ($P < 0.001$ for both variables). Patients in both intervention arms had similar clinical, sociodemographic, and AC-related characteristics (**Table 2**).

Analyses

Due to the impossibility of predicting catheter colonization, thrombosis, or obstruction that would not fall within the trial protocol, analyses were done per-protocol rather than based on intention-to-treat.

Primary outcome

Catheter-related bloodstream infection

No patient had CR-BSI in the intervention group (546 catheter-days, 23.4 ± 1.5 manipulations/day) whereas the control group had 2 infection episodes in 5230 catheter-days (2.5 ± 1.1 manipulations/day, 0.38 episodes x 1000 catheter-days). The 2 patients with CR-BSI had ICU stays of 32 and 47 days versus 5 [3-10] days for controls without bacteriemia ($P = 0.02$), hospital stays of 41 and 65 days versus 15 [9-25], $P = 0.03$, and catheterization duration of 12 and 23 days versus 5 [3-8], $P = 0.03$, respectively.

Secondary outcome

• Catheter colonization

The incidence of bacterial colonization was non-significantly higher in the needleless than in the syringe arm (22.2% vs 12.2%, RR 0.55 [95%CI 0.16-1.71]), with 1778 ± 114 and 1918 ± 82 catheter manipulations, respectively. Most of the patients who died had AC colonization (53.8% versus 18.8%, $P = 0.01$ (**Table3**)). Hub cultures were positive for coagulase-negative Staphylococcus in 8 patients, 3 of whom had no signs of infection, raising the possibility of contaminated cultures. Another 3 patients had this microorganism in the catheter-tip culture, but did not meet CR-BSI criteria.

• Vascular complications

No cases were observed of hand or finger ischemia in the intervention patients or in controls. Three cases of thrombosis were diagnosed in the intervention group, 2 (5.5%) of them in needleless setups and 1 (2.6%) in syringe setup (RR 0.47 [95%CI 0.02-6.52]). Patients with radial artery thrombosis had a higher

incidence of coagulopathy (66.7% versus 5.6%, $P = 0.008$); there were no significant differences between study arms in the remaining variables. No pseudoaneurysms or retrograde air embolisms were detected.

- **Arterial catheter permeability**

No AC obstructions that impeded blood withdrawal or affected the patient's pressure waveform were observed in 1778 ± 114 manual flushes in the needleless setup and in 3837 ± 246 in the syringe setup. The latter required twice as many manual flushes, first to reintroduce the clearing volume and then to clean the syringe.

- **Data related to glycemia values and measurement system**

Blood glucose values obtained from arterial blood samples did not significantly differ from simultaneous venous samples analyzed with POC and by the hospital laboratory (149 mg/dL [122-185] vs 148 mg/dL [126-180], respectively; $P = 0.25$), except when the patient's hematocrit was below 25% (160 mg/dL [120-197] vs 143 mg/dL [118-181], $P = 0.003$). Capillary glycemia analysis (POC) differed from venous samples (laboratory) (159 mg/dL [133-191] vs 148 mg/dL [126-180], $P < 0.001$) as well as in each clinical situation (**Table 4**). Differences between arterial samples (POC) and venous samples (laboratory) in patients with hematocrit $< 25\%$ remained significant (-17.5 [95%CI $-24.2 - -10.7$], $P < 0.001$) despite applying the Mann et al²⁷ formula to correct for the type of glucometer used.

Adverse Events

Needleless connector obstruction occurred in 22 cases before the planned replacement of the entire device every 72 h, according to our protocol and the CDC guidelines in force at the time²⁸.

DISCUSSION

Use of an indwelling AC to monitor glycemia in IIT is safe and effective. High frequency of catheter manipulation and reintroduction of the clearing volume do not increase complications such as CR-BSI, obstruction or thrombosis. Blood glucose values obtained from arterial samples and POC analysis are as reliable as those of a central laboratory, except in cases of severe anemia (<25% hematocrit) that require analytical methods other than single-channel glucometers, independently of sample type.

When catheter access follows established insertion and management protocols, very low CR-BSI rates are expected (0.41x1000 catheter-days)²⁰. This was the case in our control group, similar to reports in the literature^{13, 29, 30}, and much lower than reported by Esteve et al¹², who indicated inadequate handling of connectors as a risk factor. In our trial, in consonance with findings of Koh et al³¹, increased AC manipulation did not increase infection. Although the more critical clinical situation of patients in the intervention group could have favored infection²⁰, this did not occur. As also reported by Kaliffa et al³², duration of AC and ICU stay were significant factors in determining bacteriemia in the control group. The rate of blood culture contamination was similar to that reported by Halm et al³³.

We have no control group data to compare catheter colonization because, as recommended by the CDC²⁰, systematic culture of AC tip is not justified. Nonetheless, increasing the number of times connections are handled increases this risk, as we observed in the needleless arm with more connectors involved in blood withdrawal. The average AC colonization rate is similar to Khalifa et al³² and nearly double that of Traoré³⁰. We do not have data on connector access in either study, but connectors were not used to monitor glycemia and therefore access rates could be much lower than in our study. Although minimizing the number of connections is an effective strategy to avoid colonization²⁶, our results indicate that increased handling in a closed setup does not cause CR-BSI.

Manual flushing was also not associated with increased air embolism in the artery, coinciding with Murphy et al²⁵, even though the total number of reinfusions was markedly higher in our study. Both devices studied were equally effective.

Thrombosis was clearly linked to coagulopathy status, identified in a recent systematic review³⁴ as a contraindication to arterial catheterization. Our incidence rate was similar to Freeza et al¹⁵ and much lower than reported by Scheer⁹, despite many more device manipulations than in these studies that did not involve hourly blood draws. Probably due to sample size, our study did not confirm that female sex or number of catheter puncture attempts increased thrombosis incidence.

Although Scheer⁹ identifies frequent blood extraction as a risk factor of AC obstruction if accompanied by inadequate flushing, we observed no catheter

obstruction in any AC setup. The number of times blood is reintroduced to the arterial lines did not affect catheter permeability, in accordance with Kaye et al¹⁴, although this author describes AC obstruction of 29% between day 4 and 10. We would emphasize that the Luer activated needleless valves we used are neutral mechanical valves, which according to Btaiche et al³⁵ cause less catheter obstruction than a split-septum or negative mechanical valve.

Nonetheless, he reports an 11% AC obstruction rate using the same type of connector as in our study. In the present study, permeability was assessed almost hourly and this might have avoided obstructions. By contrast, connectors were frequently obstructed and required changing much more often than expected. Our patients also were under systematic administration of low-molecular-weight heparins to prevent deep vein thrombosis which, together with the use of heparinized flush solutions, may exert a further protection to AC permeability, as described by Brzezinski³⁶.

Adding a 3-way stopcock to the commercially available device did not affect the quality of the patient's pressure waveform, although the number of connections has been described as a determining factor in correctly reading invasive arterial pressure^{26,37}. Indeed, some commercial devices now offer arterial setups with two stopcocks³⁸.

With respect to glycemias, edema and vasopressors administration did not interfere with the arterial blood results, probably because –unlike fingerstick samples-- we analyzed blood from a large artery, not a hypoperfused zone³⁹. However, the hematocrit range clearly interferes with glycemia results, invalidating point-of-care analysis even with arterial blood in severe

anemia^{7,27,40}. We agree with Hoedemaekers⁴⁰ that in this situation glycemia is sometimes underestimated, and in our study the Mann²⁷ corrective formula did not effectively correct underestimation. In severe anemia, a frequent ICU situation secondary to blood transfusion recommendations⁴¹ requires alternative glycemia monitoring methods, primarily better glucometers (gas analyzers or last-generation point-of-care devices that diminish secondary biases at the hemoglobin range). This clinical status also precludes single-channel glucometers, especially to guide IIT, because these can impede detection of moderate hypoglycemias that can become severe⁴².

Both setups were equally effective for withdrawal of arterial blood samples, and increased handling of connections did not increase CR-BSI or local complications. Future studies, involving multiple centers to expand the sample pool, should assess which variables determine the various catheter complications that can occur during glycemia monitoring in IIT.

Given the impossibility of predicting the status of included patients, few glycemia determinations were made in clinical situations such as severe anemia or major edema.

In summary, use of blood drawn from an AC is safe and reliable for glucose monitoring in IIT patients. Despite frequent catheter manipulation and reintroduction of the clearing volume, there was no increase in the inherent complications of catheterization.

REFERENCES

1. Flower O, Finfer S. Glucose control in critically ill patients. *Intern Med J.* 2012; 42(1):4-6.
2. Slater-MacLean L, Cembrowski G, Chin D, et al. Accuracy of glycemic measurements in the critically ill. *Diabetes Technol Ther.* 2008; 10(3):169-77.
3. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, et al. Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc.* 2008; 83:400-5.
4. Cook A, Laughlin D, Moore M, et al. Differences in glucose values obtained from point-of-care glucose meters and laboratory analysis in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 2009; 18:65-72.
5. Kost GJ, Tran NK, Abad VJ, Louie RF. Evaluation of point-of-care glucose testing accuracy using locally-smoothed median absolute difference curves. *Clin Chim Acta.* 2008; 389(1-2):31-9.
6. Prinzing C, Rosenlund S, Sikeena V, Malinowski C, Wise LC. Precision-to-tolerance capability: an important consideration in tight glucose control. *Am J Crit Care.* 2009; 18(3):232-9.
7. Pidcoke HF, Wade CE, Mann EA, et al. Anemia causes hypoglycemia in intensive care unit patients due to error in single-channel glucometers: methods of reducing patient risk. *Crit Care Med.* 2010; 38(2):471-6.
8. Scales K. Arterial catheters: indications, insertion and use in critical care. *Br J Nurs.* 2010; 19(19):S16-21.

9. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ. Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care*. 2002; 6(3):199-204.
10. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care*. 2006; 10(5):R140.
11. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, et al. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med*. 2011; 171(18):1646-53.
12. Esteve F, Pujol M, Pérez XL, et al. Bacteremia related with arterial catheter in critically ill patients. *J Infect*. 2011; 63(2):139-43.
13. Lorente Ramos L, Galván García R, Martín Velasco MM, Mora Quintero ML. Trate of intravascular catheter infection line days. *Med Intensiva*. 2003; 27(4):224-8.
14. Kaye J, Heald GR, Morton J, Weaver T. Patency of radial arterial catheters. *Am J Crit Care*. 2001; 10(2):104-11.
15. Frezza EE, Mezgebe H. Indications and complications of arterial catheter use in surgical or medical intensive care units: analysis of 4932 patients. *Am Surg*. 1998; 64(2):127-31.
16. O'Hare D, Chilvers RJ. Arterial blood sampling practices in intensive care units in England and Wales. *Anaesthesia*. 2001; 56:568-84
17. Tinmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *CMAJ*. 2008; 178(1):49-57.

18. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, et al. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Crit Care*. 2010; 14(1):R7.
19. Tracy MF. Assessment of Critically Ill Patients and Families. In: Chulay M, Burns SM. *Essentials of Critical Care Nursing*. American Association of Critical-Care Nurses. USA: McGraw Hill; 2006. p.3-15.
20. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, et al. Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(9):e162-93.
21. Leonard A, Mermel LA, Allon M, et al. Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Management of Intravascular Catheter-Related Infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2009; 49(1):1-45.
22. Liácer Pérez M, González Jiménez JM, Jiménez Ruiz A. Pseudoaneurysm in the radial artery after catheterization. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2006; 53(2):119-21.
23. Gaertner WB, Santilli SM, Reil TD. Radial artery pseudoaneurysm in the intensive care unit. *Ann Vasc Surg*. 2010; 24(4):554.e13-6.
24. Valentine RJ, Modrall JG, Clagett GP. Hand ischemia after radial artery cannulation. *J Am Coll Surg*. 2005; 201(1):18-22.
25. Murphy GS, Szokol JW, Marymont JH, Avram MJ, Vender JS. Retrograde air embolization during routine radial artery catheter flushing in adult cardiac surgical patients: an ultrasound study. *Anesthesiology*. 2004; 101(3):614-9.

26. Miller LR. Hemodynamic monitoring. In: Chulay M, Burns SM. Essentials of Critical Care Nursing. American Association of Critical-Care Nurses. USA: McGraw Hill; 2006. p.65-109.
27. Mann EA, Salinas J, Pidcoke HF, Wolf SE, Holcomb JB, Wade CE. Error rates resulting from anemia can be corrected in multiple commonly used point-of-care glucometers. J Trauma. 2008; 64(1):15-20.
28. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, Gerberding JL, et al. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers of Disease Control and Prevention. MMWR Recomm Rep. 2002; 51(RR-10):1-29.
29. Lorente L, Santacreu R, Martín M, Jiménez A, Mora M. Arterial catheter-related infection of 2949 catheters. Critical Care 2006; 10(3):R83.
30. Traoré O, Liotier J, Souweine B. Prospective study of arterial and central venous catheter colonization and of arterial- and central venous catheter-related bacteremia in intensive care units. Crit Care Med. 2005; 33(6):1276-80.
31. Koh DB, Robertson IK, Watts M, Davies AN. A retrospective study to determine whether accessing frequency affects the incidence of microbial colonisation in peripheral arterial catheters. Anaesth Intensive Care. 2010; 38(4):678-84.
32. Khalifa R, Dahyot-Fizelier C, Laksiri L, et al. Indwelling time and risk of colonization of peripheral arterial catheters in critically ill patients. Intensive Care Med. 2008; 34(10):1820-6.

33. Halm M, Hickson T, Stein D, Tanner M, Van de Graaf S. Blood cultures and central catheters: is the "Easiest Way" best practice? *Am J Crit Care*. 2011; 20:335-338.
34. The Joanna Briggs Institute 2012 [database on Internet]. South Australia: The University of Adelaide; [accessed on 23 october 2012]. Kunde L. Arterial lines: management and monitoring. Systematic reviews. Available at: <http://es.connect.jbiconnectplus.org/ViewDocument.aspx?0=2483>
35. Btaiche IF, Kovacevich DS, Khalidi N, Papke LF. The effects of needleless connectors on catheter-related thrombotic occlusions. *J Infus Nurs*. 2011; 34(2): 89-96.
36. Brzezinski M, Luisetti T, London MJ. Radial artery cannulation: a comprehensive review of recent anatomic and physiologic investigations. *Anesth Analg*. 2009; 109(6): 1763-81. Review
37. French Society of Anesthesia and Intensive Care. Arterial catheterization and invasive measurement of blood pressure in anesthesia and intensive care in adults. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1995; 14(5):444-53.
38. Mescap [Internet]. New York: Susan B. Yox; august 1, 2011. Radial Artery Cannulation . Available at: <http://emedicine.medscape.com/article/80450-overview#showall>
39. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, 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.

40. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, et al. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36(11):3062-6.
41. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, et al. for the Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med.* 2012; 157(1):49-58.
42. Raurell Torredà M, Chirveches Pérez E, Domingo Aragón M, Martínez Ribé R, Puigoriol Juvanteny E, Foguet Boreu Q. Hypoglycemic event in intensive care patients: analysis by insulin administration method and sample type. *Am J Crit Care.* 2011; 20(5):e115-21.

Table 1: Demographic and clinical characteristics of patients studied.

	Control group (n = 724)	Intervention group (n = 90)	P value
Age, years (range)	68 [54-77]	68 [57-78]	0.3
Sex, male (n, %)	472 (65)	57 (63)	0.7
APACHE II score	18.6 ± 7.3	20.9 ± 6.5	0.02
Diagnostic category (medical/surgical: n, %)	504 (69.6)/ 220 (30.4)	76 (84.4)/ 14 (15.6)	0.003
Catheter days (median, range)	5 (3-9)	7 (7-7)	< 0.001
Number of times arterial catheter is accessed per day* mean ± SD)	2.5 ± 1.1	23.4 ± 1.5	< 0.001
ICU stay (days)	5 [3-9]	12 [8-24]	< 0.001
Hospital stay (days)	14 [8-23]	28 [17-43]	< 0.001
ICU mortality (n, %)	118 (16.3)	25 (27.8)	0.01

*For control group, number of times catheter is accessed is referenced for all days, but for intervention group only on the first 2 days when the catheter is used for hourly glycemic testing.

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. ICU: Intensive Care Unit. Quantitative variables with normal distribution are expressed as average and standard deviation, non-normal distribution as median and interquartile range [P25-P75]. Categorical variables are expressed as frequency and percentage.

Table 2: Demographic and clinical characteristics of patients randomized to two interventions.

	Syringe (n = 45)	Needleless (n = 45)	P value
Age, years (range)	68 [58-77]	69 [56-78]	0.8
Sex, male (n, %)	30 (66)	27 (60)	0.6
APACHE II score	21.4 ± 6.7	20.4 ± 6.4	0.4
Diagnostic category (medical/surgical; n, %)	36 (80)/ 9 (20)	40 (88.9)/ 5 (11.1)	0.3
Number of catheter puncture attempts (mean ± SD)	1.1 ± 0.3	1.2 ± 0.5	0.3
Hematoma at puncture point (n, %)	2 (4.5)	6 (13.3)	0.2
Coagulopathy (n, %)	5 (11.4)	2 (5.1)	0.4
Administration of anticoagulants (n, %)	45 (100)	45 (100)	1
ICU stay (days)	14 [8-24]	11 [7-22]	0.2
Hospital stay (days)	30 [20-45]	28 [15-42]	0.5
ICU mortality (n, %)	13 (28.9)	12 (26.7)	1

APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. ICU: Intensive Care Unit.

Coagulopathy is defined as prothrombin time >13 s, or activated partial thromboplastin time >40 s or platelet count <150 x10⁹/L.

Administration of anticoagulants refers to low-molecular-weight heparins.

Quantitative variables with normal distribution are expressed as average and standard deviation, non-normal distribution as median and interquartile range [P25-P75]. Categorical variables are expressed as frequency and percentage.

Table 3: Demographic and clinical characteristics of patients in the intervention group with and without arterial catheter colonization

	Patients with colonized catheter tip (n = 13)	Patients with non-colonized catheter tip (n = 64)	P value
Age, years (range)	69 [49-77]	67 [58-78]	0.5
Sex, male (n, %)	6 (46)	43 (67)	0.2
APACHE II score	20.1 ± 5.3	20.1 ± 6.4	0.9
Diagnostic category (medical/surgical; n, %)	10 (77) / 3 (23)	56 (87.5) / 8 (12.5)	0.3
Catheter days (median, range)	7 [7-7]	7 [7-7]	0.2
Number of times arterial catheter is accessed per day* (median, range)	24 [22-24]	24 [22-24]	0.9
ICU stay (days)	20 [16-27]	12 [8-24]	0.1
Hospital stay (days)	33 [24-43]	30 [21-45]	0.7
ICU mortality (n, %)	7 (53.8)	12 (18.8)	0.01

* For control group, number of times catheter is accessed is referenced for all days, but for intervention group only on the first 2 days when the catheter is used for hourly glycemetic testing.
 APACHE: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation. ICU: Intensive Care Unit.
 Quantitative variables with normal distribution are expressed as average and standard deviation, non-normal distribution as median and interquartile range [P25-P75]. Categorical variables are expressed as frequency and percentage.

Table 4: Blood glucose data by sample type and method of analysis

	Hematocrit					
	<25% n = 21	P	25 – 30% n = 75	P	> 30% n = 70	P value
Arterial	160 (120-197)	0.003	146(115-180)	0.37	150(127-184)	0.28
Venous	143 (118-181)		144(114-177)		155(136-181)	
Capillary	158 (127-185)	0.009	155(124-193)	<0.001	164(138-190)	0.001
Venous	143 (118-181)		144(114-177)		155(136-181)	
	Vasopressor drug administration					
	No drugs n = 67	P	Low dose n = 58	P	High dose n = 41	P value
Arterial	156(122-196)	0.49	144(120-173)	0.62	145(121-186)	0.07
Venous	160(128-194)		146(127-164)		146(117-182)	
Capillary	159(133-211)	<0.001	155(131-183)	<0.001	172(138-203)	<0.001
Venous	160(128-194)		146(127-164)		146(117-182)	
	Hand edema score					
	No edema n = 98	P	Score 1-2 n = 48	P	Score ≥3 n = 20	P value
Arterial	146(119-184)	0.72	148(122-175)	0.08	173(137-203)	0.89
Venous	148(124-179)		145(119-173)		179(147-198)	
Capillary	157(131-192)	<0.001	157(134-159)	<0.001	184(148-231)	0.01
Venous	148(124-179)		145(119-173)		179(147-198)	

Blood glucose is expressed in mg/dL (to convert to millimoles per liter, multiply by 0.055)

Arterial glycemia: blood sample obtained by arterial catheter and analyzed at point-of-care glucometer

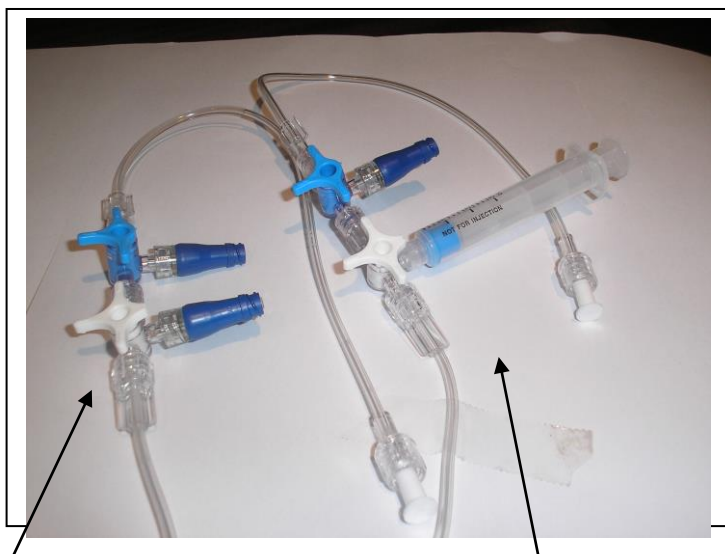
Venous glycemia: blood sample obtained by peripheral puncture in the same arm as the arterial catheter and analyzed using the hospital laboratory's standard protocol.

Capillary glycemia: blood sample obtained by fingerstick and analyzed at point-of-care glucometer

Edema rating scale¹⁹

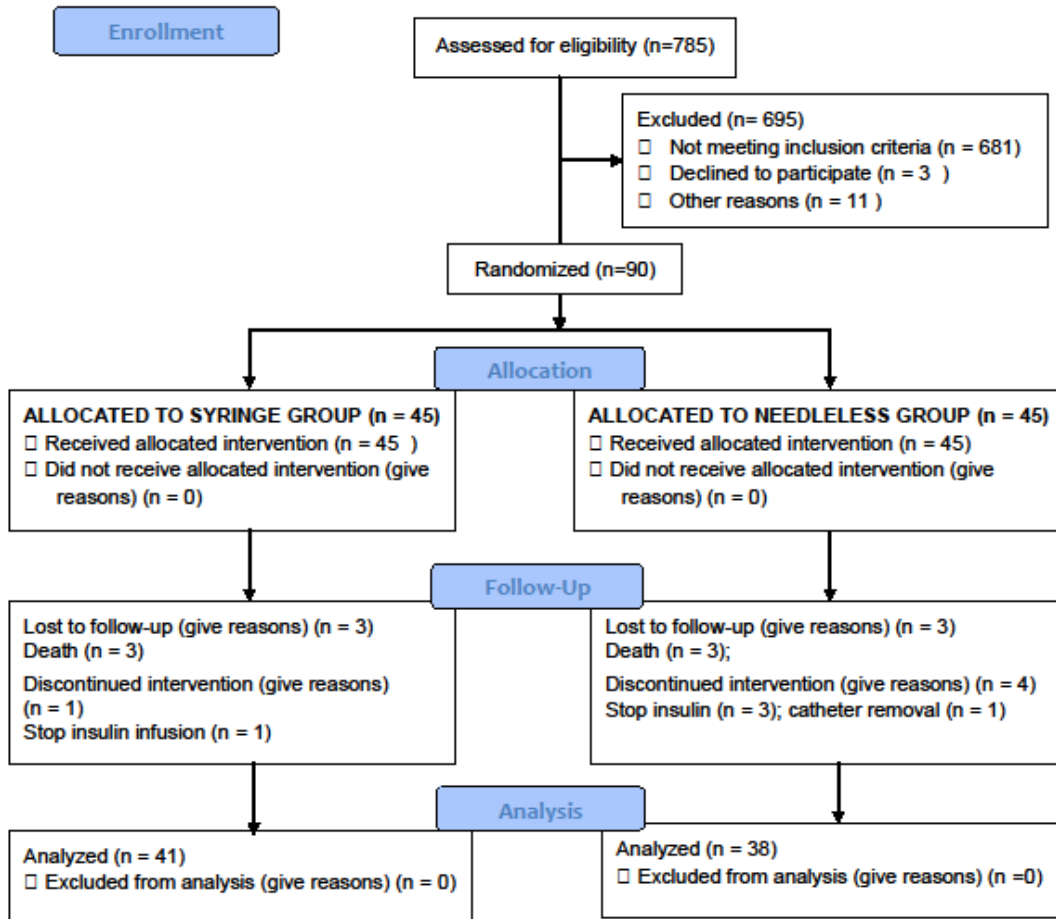
- 0: no tissue depression
- 1: small tissue depression that disappears within 1 second
- 2: tissue depression that disappears within 1-2 seconds
- 3: tissue depression that disappears within 2-3 seconds
- 4: issue depression that disappears within 4 or more seconds

Figure 1: Design and assembly of arterial lines setups



<p>Needless setup with Luer activated needle-free valve, single-use syringe and fast flush of the continuous flushing system</p>	<p>Syringe setup with Luer activated needle-free valve, permanent syringe and manual flushing</p>	<p>Control group setup: a stopcock with Luer activated needle-free valve for blood draws</p>
<p>Circuit assembly(options a & b randomly assigned):</p>		<p>Circuit assembly:</p>
<p>1- Place a Luer activated needle-free valve at the stopcock included in the standard kit</p>		<p>2- Assemble the arterial circuit according to manufacturer instructions.</p>
<p>2- Add a stopcock further from the insertion point, in addition to that contained in the standard kit.</p>		<p>2- Assemble the arterial circuit according to manufacturer instructions.</p>
<p>2a- Adapt a Luer activated needle-free valve</p>	<p>2b- Adapt a syringe with Luer-lock connection.</p>	<p>No second stopcock is used.</p>
<p>3- Proceed with hourly extraction of arterial blood for glycemia testing: non-waste method.</p>		<p>3- If glycemia monitoring is needed, blood is drawn by fingerstick, not by catheter sampling.</p>
<p>4- Disinfect with alcohol all Luer activated needle-free valve; this procedure must be done 3 times</p>		
<p>5- With the syringe connected to the stopcock furthest from the catheter insertion, aspirate 2 mL of blood and reserve.</p>		
<p>6- With a sterile syringe extract the needed sample of blood from the stopcock nearest the catheter insertion</p>		
<p>7- Once sample is obtained, return the reserved blood to the circulatory system (clearing volume).</p>		
<p>8a- Syringe is disconnected and lines are cleaned with fast flush of the continuous flushing system</p>	<p>8b- Syringe connected to the stopcock furthest from the catheter is cleaned with flush solution from the system and reinfused to the lines by manual flushing.</p>	

Figure 2: Flow chart of the patients in the study



IV - DISCUSSIÓ

D'aquests estudis es desprèn que els protocols de IIT són efectius per disminuir la variabilitat de la glicèmia i controlar la hiperglicèmia en comparació a la insulina subcutània intermitent (*sliding-scales*). Un rang òptim de 110-140 mg/dL és segur al no augmentar la incidència d'hipoglicèmia greu (< 50 mg/dL). El nombre d'hipoglicèmies moderades (entre 50-80 mg/dL) amb IIT és major respecte el tractament amb *sliding-scales*, però només es detecten quan s'utilitzen mostres de sang arterial per l'anàlisi de la glicèmia. Si només s'haguessin analitzat mostres per punció capil·lar la incidència hauria estat menor i similar en ambdós tipus de tractaments. Per aquest motiu, caldria utilitzar el catèter arterial per l'extracció horària de les mostres de sang arterial, ja que l'alta freqüència en la manipulació del catèter i la reintroducció del volum de rebuig per evitar l'anèmia iatrogènica, no incrementa les complicacions associades al catèter, com la bacterièmia, l'obstrucció i la trombosis. Malgrat utilitzar sang arterial, en pacients anèmics, l'anàlisi de la glicèmia mitjançant glucòmetres d'un únic canal no és fiable.

IV-A: HIPERGLICÈMIA, HIPOGLICÈMIA I VARIABILITAT DE LA GLICÈMIA

Segons el que han anat mostrant els diversos estudis^{21,22,68}, la morbimortalitat del pacient crític està estretament vinculada al control de la hiperglicèmia, la disminució de la variabilitat de la glicèmia i la prevenció de la hipoglicèmia, i per tant, aquestes tres variables no s'haurien d'analitzar de forma independent, ja que en el maneig de la hiperglicèmia del pacient crític tenen igual rellevància, malgrat que entre els professionals de la salut es tolera la hiperglicèmia però

s'evita la hipoglicèmia⁷ i només els darrers anys es mesura la variabilitat de la glicèmia²². És una conclusió a la que hem arribat després d'analitzar les tres variables de forma conjunta en el segon article de la tesi. Si només haguéssim contemplat la hipoglicèmia hauríem afirmat que el protocol IIT amb rang més lax, el de 140-180 mg/dL és més idoni que el més estricte de 110-140 mg/dL, però valorant-ho de forma conjunta amb la hiperglicèmia i la variabilitat, hem conclòs precisament el contrari, és a dir, que el rang òptim del protocol IIT és el de 110-140 mg/dL, a l'igual que recomana la guia clínica més recent²² i altres autors, alguns d'ells de forma pionera⁴⁶ i d'altres recentment^{44,45}. A més no es pot recomanar l'ús de les *sliding-scales* perquè encara causen més variabilitat i hiperglicèmia que la IIT, independentment del rang òptim aplicat. Al nostre coneixement, no hi ha estudis actuals que comparin els protocols IIT amb les *sliding-scales*, les quals segons l'evidència no s'haurien d'utilitzar en el pacient crític, però tal i com posa de relleu Pérez i cols⁷, en el nostre àmbit encara és molt elevat el seu ús.

Els estudis de Leuven^{15,23} van generar un canvi en el tractament de la hiperglicèmia, conscienciant els professionals de la necessitat de minimitzar els efectes deleteris de la hiperglicèmia mitjançant protocols de IIT, però estudis posteriors²⁴⁻²⁶ van qüestionar els resultats de Leuven i van ser causa de què es tornés enrere, a teràpies més conservadores pel tractament de la hiperglicèmia. Així, en la enquesta de Paddle et al¹¹⁷ en la que compara l'ús de la IIT l'any 2007 respecte l'any 2010, els protocols dinàmics de IIT no es van consolidar (37% vs 38%) i les UCI's que ja els havien aplicat, van canviar els rangs òptims

de glicèmia inicials per uns de més relaxats, de manera que al 2007 només un 4% pretenia rangs superiors a 150 mg/dL passant al 28% l'any 2010. Quan nosaltres ens vam plantejar dur a terme els estudis d'aquesta tesi, l'any 2007, ja s'havien publicat els resultats dels estudis VISEP²⁴ i Glucocontrol²⁵ en contra dels rangs estrictes dels protocols de IIT, els de 80-110 mg/dL, i per aquest motiu vam iniciar el nostre protocol a un rang de 110-140 mg/dL, que posteriorment a la publicació de l'estudi NICE-SUGAR²⁶, vam canviar pel de 140-180 mg/dL, seguint la tendència adoptada per moltes UCI's tal i com mostra Paddle et al¹¹⁷.

La hipoglicèmia ha estat la principal causa d'aquest fre a la difusió dels protocols de IIT, i estudis recents continuen vinculant la hipoglicèmia a un augment del risc de mortalitat²², però cada cop pren més força la relació entre hipoglicèmia i marcador de gravetat de la malaltia, essent la hipoglicèmia espontània la que més es relaciona amb mortalitat¹¹⁸, en la línia del que ja va observar Kosiborod⁶⁴ l'any 2009 i Finfer més recentment⁶⁵. En el nostre segon estudi hem observat que els pacients en estat més crític són els que fan més hipoglicèmia, malgrat ser tractats amb dos protocols IIT de rang glicèmic més laxa que els d'altres estudis^{26,65}, a l'igual que observen Lanspa i cols¹¹⁹. Sembla doncs, que hi ha un subgrup de pacients crítics, els més greus i de més edat, que fan hipoglicèmies greus malgrat ser tractats amb un rang de glicèmia més relaxat que l'inicial de Van den Berghe¹⁵, i que moren més¹¹⁹.

El que no es pot canviar només amb IIT és el curs de la malaltia tot i que el primer estudi de Leuven¹⁵ va prometre obrir una escletxa en aquest

sentit. El que actualment, més de 10 anys després, podem afirmar és que la IIT permet un adequat maneig de la hiperglicèmia⁷, minimitzant els riscos derivats d'aquesta, i molt important també, permet disminuir la variabilitat de la glicèmia, clarament vinculada a efectes adversos²¹. En el nostre 2on article, la variabilitat es relacionava amb augment de l'estada a UCI, sobretot en els pacients tractats amb *sliding-scales*. Per aconseguir aquests objectius hi ha determinants claus que cal tenir en compte:

- El rang òptim de glicèmia:

Bode⁴⁶ recomana un rang diferent en funció de la categoria diagnòstica del pacient: mèdic o quirúrgic. Podríem afegir més categories: traumàtics - alguns autors els tracten igual que els quirúrgics²²⁻, neurològics⁴⁷, post operats cirurgia cardíaca³⁰ i sèptics⁷³. Nosaltres creiem més adequat individualitzar el rang òptim de glicèmia a les característiques del pacient i no tant a la seva classificació diagnòstica, fonamentant aquesta hipòtesi en la resposta individual i única de les persones a la insulina⁵¹ i a la malaltia⁹.

Així com un adequat protocol de IIT ha de considerar algorismes de tractament en funció de la resistència del pacient a la insulina⁵¹, el nivell de glicèmia òptim del protocol IIT també s'hauria d'adaptar a les característiques individuals dels pacients. Així doncs, per pacients amb risc d'hipoglicèmia (sexe femení, severitat de la malaltia, comorbiditat associada, insuficiència renal crònica, insuficiència hepàtica, diagnòstic mèdic, ingrés no electiu, i el baix pes^{63,70,120}) caldria evitar els rang estrictes de glicèmia, com ara, l'inicial de 80-

110 mg/dL perquè amb mínimes oscil·lacions de la glicèmia, es pot produir hipoglicèmia greu²². El nostre 2on article ha identificat els mateixos factors de risc d'hipoglicèmia, àdhuc el baix pes que només l'ha relacionat recentment un autor¹²⁰.

Els pacients amb risc d'hiperglicèmia (els diabètics diagnosticats o els no coneguts, per això cribatge d'hemoglobina glicosilada a l'ingrés²) es poden beneficiar d'un bon control de la hiperglicèmia amb rangs moderats com el protocol 110-140 mg/dL o similar (90-140 mg/dL) de l'estudi de Lanspa et al¹¹⁹. Tal i com reflexa el nostre 2on article, la diabetis es relaciona amb variabilitat de la glicèmia, per tant, un protocol que comporti menys variabilitat, com el de 110-140 mg/dL comporta un bon control glicèmic d'aquesta població de pacients.

Per això, dels resultats del segon article observem que en pacients amb risc de variabilitat de la glicèmia (els diabètics ja comentats, els més greus, amb més comorbilitat associada, els de més edat i ingrés no electiu^{21,68,70}) és determinant el tipus de insulina administrada, essent les *sliding-scales* la que més variabilitat causen, junt amb el protocol IIT amb rang òptim més relaxat, de 140-180 mg/dL. El 2on article, a l'igual que Villet i cols.¹¹³, ha mostrat que és molt important també el suport nutricional que s'administra: la descoordinació entre la ingesta i la insulina és causa de variabilitat, per tant, en protocols de IIT cal assegurar l'administració regular i constant de carbohidrats. En aquests pacients també caldria evitar un rang molt estricte de

glicèmia, perquè a l'acompanyar-se de més incidència d'hipoglicèmia greu²² l'administració de glucosa per corregir aquesta provocaria més variabilitat de la glicèmia²¹. El maneig més difícil doncs, és el dels pacients més greus, amb més comorbiditat, de més edat i amb diagnòstic d'ingrés mèdic no electiu, és a dir, pacients amb tots els condicionants fisiopatològics per desenvolupar una hiperglicèmia d'estrès, la que pitjor respon al tractament amb IIT¹⁴.

Podríem concloure doncs, que evitar rangs estrictes de glicèmia és segur per evitar la hipoglicèmia i disminuir la variabilitat de la glicèmia, però que cal evitar rangs massa relaxats de glicèmia, com ara 140-180 mg/dL perquè causarien hiperglicèmia i variabilitat, sobretot en pacients diabètics. Serien òptims per a la població general rangs moderats de glicèmia com ara 110-140 mg/dL.

- El tipus de protocol IIT:

Determinant del temps necessari per assolir el rang òptim de glicèmia i mantenir-s'hi, essent imprescindible que es basi en diferents algoritmes en funció de la sensibilitat del pacient a la insulina⁵¹. Si tractem tots els pacients per igual, comentem el mateix error que amb les *sliding-scales*, assumir que la resposta dels pacients a la insulina és homogènia, i per tant, no preveiem els canvis individuals en la glicèmies^{7,19}.

Els protocols de IIT dels estudis objecte d'aquesta tesi, no contenien algoritmes. Aquesta pot haver estat una limitació important per aconseguir amb

menys temps el rang òptim de glicèmia, i evitar així els efectes tòxics de la hiperglicèmia⁹, així com també pot haver estat la causa del baix percentatge de glicèmies dins el rang desitjat. L'estudi de Salaverría¹²¹ mostra un protocol, que conté algorismes, i aconsegueix, amb el mateix rang òptim de 110-140 mg/dL que el nostre, que el 55,5% de les determinacions estiguin dins el rang desitjat i el 64,7% entre 80-140 mg/dL. El protocol també ha de contemplar un bolus inicial d'insulina, per disminuir de forma ràpida la glicèmia a l'ingrés i no demorar l'inici de la IIT més enllà de 6h de tractament amb insulina subcutània⁴⁶. Aquesta premissa no es va complir en tots els pacients del període 2, amb rang òptim 140-180 mg/dL, del segon article d'aquesta tesi, malgrat acordar com a criteri d'inclusió a IIT dues determinacions consecutives de glicèmia > 180 mg/dL per als pacients tractats amb insulina subcutània. Es van cometre violacions del protocol IIT, essent una altra limitació important del nostre segon article no haver avaluat el percentatge de violacions i les conseqüències d'aquestes en la incidència d'hiperglicèmia i hipoglicèmia⁵⁹.

De forma general però, podem concloure que la demora en la inclusió al protocol IIT dels pacients del període 2 tractats amb insulina subcutània, va provocar que aquests tinguessin més incidència d'hiperglicèmia que els pacients tractats amb insulina subcutània del període 1. L'explicació a aquesta demora en la inclusió per les violacions del protocol, podria ser multifactorial: no haver conscienciat prèviament l'equip assistencial, sobretot les infermeres, de la necessitat de controlar la hiperglicèmia pels efectes deleteris que provoca, menys coneguts que els de la hipoglicèmia⁷. Estudis que han valorat l'eficàcia

de programes que alerten informàticament del risc de hipo/hiperglicèmia han optimitzat el control de la hiperglicèmia⁵⁶, amb poca incidència en el de la hipoglicèmia, potser perquè la por a la hipoglicèmia està inserida en els professionals⁷, mentre que la hiperglicèmia és consentida. Probablement, amb formació prèvia podríem haver aconseguit més implicació en el canvi de tractament.

Un altre punt feble de l'estudi hauria estat que el mateix protocol IIT del 2on període, que va ser poc eficaç en el control de la hiperglicèmia. Un condicionant decisiu per l'adhesió de les infermeres al protocol d'IIT és que aquest demostrí que és apte per aconseguir un bon control glicèmic, ja que invariablement, qualsevol protocol de IIT, suposa per a les infermeres un augment de la seva càrrega de treball⁵⁹. El protocol IIT del 2on període, el de rang més relaxat, 140-180 mg/dL mantenia una taxa molt alta d'hiperglicèmia malgrat l'augment del número de glicèmies/dia a $20,8 \pm 3,1$ mentre que pels pacients amb insulina subcutània només era de $5,7 \pm 1,1$ (mitjana \pm SD).

Tenint en compte que el temps necessari per determinar la glicèmia segons Aragon⁶¹ pot ser d'entre 3 i 8 min, el protocol IIT podria haver suposat una càrrega de treball molt important per les infermeres, sense que observessin una millora en el control de la hiperglicèmia respecte els pacients tractats amb *sliding-scales*, que els suposaven molta menys dedicació.

- Freqüència del monitoratge de la glicèmia:

Tal i com es dedueix del punt anterior, la freqüència de controls de glicèmia és un condicionant de l'adhesió al protocol IIT. Cal que la sobrecàrrega que suposa el monitoratge de la glicèmia es tradueixi en un benefici observable en el pacient, sinó poden augmentar les violacions del protocol. El percentatge de compliment dels protocols IIT, segons Dickerson⁵⁹ és només del 50-70% en la majoria de protocols. Les causes poden ser la complexitat del protocol en sí mateix: ha de ser clar en el seu disseny, formar les infermeres en el seu ús i deixar un període finestra per l'entrenament abans d'aplicar-lo a pacient greus amb més risc de hipoglicèmia, i segons darrers estudis, que utilitzi mètodes de càlcul informatitzats que minimitzin l'error actual amb el paper¹²².

Estudis previs mostren que la sobrecàrrega de treball de les infermeres pot augmentar la incidència d'hipoglicèmia, sobretot quan s'acompanya d'errors en la interpretació del protocol¹²³. En els estudis d'aquesta tesi el número de determinacions en pacients tractats amb IIT és alt, tant en el protocol de 110-140 mg/dL com en el de 140-180 mg/dL. Com a fortalesa d'aquests estudis cal destacar que ambdós protocols IIT determinaven la freqüència del controls en la glicèmia, actuació a seguir en cas d'hipoglicèmia i que les infermeres estaven entrenades en el maneig d'aquests protocols, ambdós amb escales de funcionament molt similars i per tant, s'ha evitat el biaix secundari a la formació de l'equip assistencial.

IV-B: PROCEDIMENTS RELACIONATS AMB ELS PROTOCOLS DE IIT

La preparació de la insulina es va dur a terme en els diferents estudis segons descriuen la majoria d'articles²² però a més vam afegir 1 mL de solució de perfusions plasmàtiques (hidroxietil almidó o agents amb gelatina), per disminuir l'absorció d'insulina per part del contenidor i l'equip d'administració¹²⁴ tot i que també a més hauríem d'haver purgat uns 20 mL de la solució per estabilitzar aquestes pèrdues^{125,126}.

En relació al protocol IIT vam incorporar dues indicacions que creiem són importants: administrar la perfusió d'insulina per via venosa perifèrica, sempre i quan es garanteixi la permeabilitat del catèter, per no barrejar amb altres medicacions (tot i que la insulina no presenta gaires incompatibilitats, cal evitar bolus no desitjats per l'augment de dosi d'altres medicacions que s'administren per la mateixa via) . Només s'hauria de salinitzar i desconnectar la via de la insulina quan s'interromp el protocol d'insulinoteràpia intravenosa per transició a insulina subcutània. Caldria tenir en compte aquestes variables confusores en els dissenys de futurs estudis, perquè poden tenir repercussió en la incidència d'hipoglicèmia.

Una altra variable que pot haver emmascarat hipoglicèmies és el tipus de mostra utilitzada per l'anàlisi de la glicèmia, essent causa de conclusions totalment contradictòries ja que, en el primer estudi, hauríem afirmat que no hi havia més hipoglicèmia en el protocol IIT vs CIT si només haguéssim utilitzat la

punció capil·lar, en contra de l'evidència del moment, mentre que, el fet d'analitzar la glicèmia amb sang arterial, va permetre detectar una major incidència d'hipoglicèmia moderada en el protocol IIT respecte l'altre, conclouent que el protocol de IIT comporta més risc d'hipoglicèmia, tal i com han confirmat estudis posteriors²².

La limitació més important amb què ens vam trobar en el 2on article, fou la impossibilitat d'analitzar la hipoglicèmia segons tipus de mostra, emulant el que vam fer en el 1er article, degut a la baixa incidència d'hipoglicèmia en el protocol IIT amb rang òptim relaxat, de manera que hi havien moltes poques hipoglicèmies, tant de sang arterial com capil·lar.

Segons els nostres resultats, l'anàlisi de la glicèmia mitjançant punció capil·lar i POC no és fiable en els pacients crítics en concordança amb altres autors^{87,88,91}. Encara és motiu de debat actual si la glicèmia capil·lar sobreestima la glicèmia, com semblen opinar la majoria d'autors^{84,85}, o la infraestima, com opinen d'altres^{86,127}. El que l'evidència mostra és que la glicèmia capil·lar no és fiable per guiar els protocols de IIT en pacients en estat de xoc²² i cal buscar mètodes alternatius. Tot i això, a més del dolor per les punxades de repetició a les falanges distals, preferides pel seu fàcil accés, i els microhematomes que s'hi van formant, les 66 infermeres enquestades en l'estudi d'Aragon et al⁶¹ encara utilitzaven la punció capil·lar per determinar la glicèmia; el 44% combinaven la punció capil·lar amb les mostres de sang arterial a través de catèter i un altre 38% també obtenia sang venosa de catèter

venós central. El 18% feia servir exclusivament la punció capil·lar. Tal i com recomana la guia clínica del maneig de la hiperglicèmia²² cal obtenir mostres de sang venosa o arterial, mitjançant circuits que evitin la pèrdua innecessària de sang. Els circuits dissenyats en l'assaig clínic del 3er article d'aquesta tesi, tots dos tancats, fàcils de muntar i econòmics, han mostrat que l'extracció de sang a través del catèter arterial és segura i eficaç, perquè l'alta freqüència en la manipulació del catèter i la reintroducció del volum de rebuig no augmenta les complicacions pròpies de la cateterització (infecció i obstrucció catèter, trombosi i isquèmia arterial) sempre i quan l'accés al catèter es dugui a terme respectant els protocols d'inserció i manteniment de catèters segons descriuen les guies clíniques¹²⁸.

A més del que s'ha descrit anteriorment, cal conscienciar l'equip assistencial de la necessitat d'evitar l'anèmia iatrogènica derivada de les extraccions de sang. Segons Aragon⁶¹ el 59% de les infermeres prefereix el catèter arterial per evitar les puncions capil·lars, però no ho fan perquè els preocupa la pèrdua de sang. Malgrat això, segons mostra O'Hare¹⁰⁵ el 91% de les UCI's enquestades no retornen a la circulació sistèmica el volum de rebuig i les que ho fan (8%) utilitzen sistemes tancats d'extracció de sang (*closed blood sampling system*). Així, els circuits tancats de l'estudi del 3er article substitueixen i milloren aquests circuits comercials, perquè requereixen mobilitzar volums menors de retorn i són més econòmics.

Malgrat que l'ús dels POC ha estat qüestionat per la seva imprecisió^{80,82}, poden ser utilitzats de forma cautelosa en pacients amb IIT: d'elecció els glucòmetres que fan servir deshidrogenasa glucosa, Accu-Chek® (Roche) i Hemocue® (HemoCue Inc) perquè interfereixen amb menys substàncies. En pacients amb anèmia, un percentatge molt elevat a UCI, considerant que segons Mann et al⁸⁵ el punt de tall a partir del qual els POC donen falsos valors de glicèmia és per valors d'hematòcrit inferiors a 34%, l'ús dels POC d'un únic canal està contraindicat, independentment del tipus de mostra utilitzada per l'anàlisi. En base a aquesta nova evidència, cal utilitzar glucòmetres de nova generació o analitzadors de gasos, ja que segons les dades analitzades en el 3er article, les fórmules correctores proposades per Pidcoke⁸⁴ i Mann⁸⁵ per minimitzar el biaix de la glicèmia secundari a l'anèmia, no són òptimes, probablement per la convergència de més d'una causa d'error en la lectura de la glicèmia mitjançant POC en el pacient crític (anèmia, hipotensió, drogues vasoactives, edema).

IV-C: RECOMANACIONS PER A FUTURS ESTUDIS

Quan els estudis dels protocols IIT es realitzen en funció de la pràctica clínica habitual, malgrat l'evidència que generen és de menor qualitat que els assajos clínics, queda reflectida l'alta variabilitat en l'aplicació dels protocols per part de l'equip assistencial⁹⁷. El tractament de la hiperglicèmia en els pacients crítics no s'aplica de manera uniforme, amb criteris suportats per una guia clínica, perquè el balanç entre el benefici i perjudici dels protocols de IIT encara és motiu de debat científic actual, malgrat els 11 anys que ja han transcorregut investigant aquest aspecte de l'atenció al pacient crític.

Com mostren els resultats dels nostres estudis, la tendència a utilitzar *sliding-scales* afecta indiscutiblement a l'aplicació dels protocols de IIT. Ningú pot contradir amb l'evidència actual que el tractament de la hiperglicèmia amb *sliding-scales* no és adequat⁷, però és fàcil d'aplicar i suposa poca càrrega de treball. Per contra, els protocols de IIT, amb detractors i defensors a cada UCI, tenen un maneig difícil i impliquen més temps de dedicació a la hiperglicèmia⁶¹, només una de les moltes manifestacions de dependència que té un pacient crític, per tant, resta temps per atendre altres necessitats del malalt. Això fa que, si l'equip assistencial no ha adquirit consciència de la necessitat de controlar i evitar la hiperglicèmia, se senti còmode amb les *sliding-scales* i demori el temps d'inici de la IIT^{7,9}.

Per tant, s'hauria d'invertir temps, abans d'aplicar qualsevol protocol de IIT i estudiar-ne els resultats, a l'educació de l'equip assistencial vers la necessitat de controlar la hiperglicèmia pels seus efectes deleteris a mig-llarg plaç, donant-los-hi la mateixa importància que la prevenció de la hipoglicèmia, que té a favor que les seves conseqüències s'observen de forma immediata, i per tant, l'equip assistencial prioritza evitar aquesta més que controlar la hiperglicèmia⁷. A més, cal limitar l'ús de la punció capil·lar als pacients que no portin catèter arterial, que de fet impliquen un percentatge menor de pacients amb IIT perquè aquests es caracteritzen per estar més greus i per tant, hauran necessitat ja a l'ingrés, un catèter arterial pel monitoratge continu de la pressió sistèmica.

L'anàlisi de la glicèmia amb mostres de sang arterial i POC afavoreix els mals resultats en quant a incidència d'hipoglicèmia dels protocols IIT que tenen un rang òptim més estricte, i en canvi potencia l'ús de protocols més relaxats de IIT, com a mesura de seguretat enfront la tant temuda hipoglicèmia. Finalment, cal convèncer a les infermeres que utilitzar el catèter arterial per l'extracció de mostres horàries per anàlisi de la glicèmia és segur, perquè no augmenta les complicacions pròpies d'aquest catèter.

La reinfusió del volum de neteja és temuda pel risc d'infecció i per la formació de possibles bombolles d'aire o microqualls en la mostra de sang a reintroduir^{106,129}. Preocupa l'anèmia secundària a les extraccions repetides, la possibilitat de causar una bacterièmia per catèter i/o una isquèmia arterial⁶¹

però com mostra el 3er article, si l'accés a les connexions del catèter es porta a terme de forma correcta, l'augment en la freqüència de les extraccions no implica augment de les complicacions associades a la cateterització arterial. Així doncs, protocol·litzar el procediment de mostres de sang a través de catèter arterial, donaria seguretat a les infermeres per fer-ne un ús més eficient i anar oblidant la punció capil·lar.

Futurs estudis haurien d'analitzar la hiperglicèmia, la hipoglicèmia i la variabilitat de la glicèmia, utilitzant protocols IIT que reuneixin els requisits mínims per a ser aplicats sense implicar una càrrega de treball innecessària per les infermeres, és a dir, que continguin algorismes en funció de la sensibilitat a la insulina, bolus inicials d'insulina i que regulin la dosi de carbohidrats necessària, a ser possible informatitzats per disminuir l'error, discriminant els resultats entre pacients diabètics coneguts o diabètics diagnosticats durant l'episodi en funció del seu nivell d'HbA_{1c} vs pacients amb hiperglicèmia d'estrès.

Donat que diferents estudis han evidenciat que la hipoglicèmia espontània es relaciona amb la mortalitat²², no així la hipoglicèmia secundària a l'administració d'insulina^{64,65,119}, seria desitjable valorar l'eficàcia del protocol IIT diferenciant entre diabètics (pacients que responen bé al tractament¹¹⁹) vs no diabètics, pacients en estat crític que han desenvolupat hiperglicèmia per estrès i en els quals els efectes de la IIT no són tan prometedors. Caldria dur a terme aquests estudis controlant les variables confusores identificades fins al

present moment: formació de l'equip assistencial, sobretot infermeres, i proporció infermera-pacient adequada per disminuir la incidència en les violacions del protocol; sempre mostres de glicèmia de sang arterial i analitzada en POC d'última generació, a causa de l'alta prevalença d'anèmia en el pacient crític, i amb el protocol IIT que reuneixi els requisits ja comentats, amb infermeres i metges entrenats en el seu ús abans d'iniciar l'estudi; a més cal registrar el número de violacions de protocol que s'han produït i els efectes que tenen en la incidència d'hipoglicèmia o hiperglicèmia.

V: CONCLUSIONS

Article 1

El protocol IIT amb rang òptim 110-140 mg/dL s'acompanya d'una incidència d'hipoglicèmia greu similar a la de la insulina subcutània amb *sliding-scales*. La incidència hipoglicèmia moderada però, podria ser més alta si sempre s'utilitzés per a l'anàlisi de la glicèmia sang arterial, ja que l'anàlisi amb sang arterial permet detectar més hipoglicèmia que la punció capil·lar, ambdues analitzades amb glucòmetres a peu de llit.

Article 2

L'ús d'insulinització endovenosa amb rang òptim 110-140 mg/dL permet un control més estricte de la glicèmia, sense augmentar la hipoglicèmia greu, i és útil per evitar excursions exagerades de la glicèmia (variabilitat i hiperglicèmia), sempre i quan es garanteixi un adequat monitoratge de la glicèmia i ajust de la dosi d'insulina.

Article 3

L'ús del catèter arterial pel monitoratge de la glicèmia durant els protocols de IIT és segur i fiable. L'alta freqüència en la manipulació del catèter i la reintroducció del volum de rebuig no augmenten les complicacions pròpies de la cateterització arterial.

VI: VALIDESA I APLICABILITAT

Tal i com ha quedat reflexat al llarg de la discussió, els estudis d'aquesta tesi no poden descartar l'existència de variables confusores no identificades, donada la complexitat del pacient crític. Durant aquests 10 anys han anat sorgint noves variables que pretenien explicar els resultats dispars entre autors o societats científiques, sense haver aconseguit encara una conclusió final. Hem intentat controlar en els estudis duts a terme les variables confusores conegudes fins al moment: tipus de mostra i analitzador de glicèmia, formació de l'equip assistencial en el maneig dels protocols IIT i tipus de protocol IIT, igual en tots els estudis de la tesi, a excepció del rang de control glicèmic.

Malgrat això, el tipus de protocol IIT, com ja s'ha comentat, sense algorismes en funció de la sensibilitat del pacient a la insulina ni opció de bolus inicial de insulina, podria ser causa dels mals els resultats en quant a incidència d'hiperglicèmia sobretot, pel baix percentatge de glicèmies dins el rang de control glicèmic desitjat. Potser amb un protocol IIT que hagués contemplat aquestes premisses els resultats haurien estat més òptims, malgrat mantenir un rang glicèmic relaxat de 140-180 mg/dL.

En conseqüència cal ser cautelós amb la generalització de les conclusions d'aquesta tesi, ja que són pocs els pacients tractats amb IIT i provenen d'una sola UCI, amb unes característiques concretes, com ara que és medicoquirúrgica, però d'un hospital de nivell 2A, per tant, sense post operats

de cirurgia cardíaca ni pacients neurològics. Com hem vist en els diferents estudis, els resultats en el tractament de la hiperglicèmia són molt dependents dels tipus de pacient: mèdic, quirúrgic, neurològic, sèptic, post operat de cirurgia cardíaca i traumàtic.

Pel que fa al tercer article de la tesi, té a favor que es tracta d'un assaig clínic aleatoritzat, però pretén mesurar l'efecte de complicacions del catèter arterial que tenen una incidència molt baixa. Donat que el càlcul mostrat es va fer en funció de la variable principal, bacterièmia relacionada amb catèter arterial, la mostra resultant és petita per poder exportar a la població general l'impacte que té la manipulació del catèter sobre les variables secundàries com són la trombosi de l'artèria i el pseudoaneurisme.

Malgrat aquestes limitacions, les recomanacions derivades dels estudis permeten optimitzar la rendibilitat dels recursos humans i materials, i sobretot, millorar la qualitat de les cures infermeres, disminuint-ne la variabilitat actual per mitjà de la difusió de l'evidència. Seguir punxant dits freds i morats no es pot considerar monitoratge de la glicèmia, perquè l'anàlisi no és fiable i es fa un mal innecessari al pacient. Es pot utilitzar el mateix catèter arterial, inserit pel control hemodinàmic, per obtenir mostres de sang arterial, doncs no és cert, malgrat la creença generalitzada, que l'augment en la manipulació d'aquest causi més infecció o obstrucció. Els pacients ingressats a UCI, són sotmesos a diversos procediments invasius que causen molt de dolor, per tant és de justícia aplicar tècniques que minimitzin punxades innecessàries.

Per altra banda, cal analitzar les conseqüències que l'evidència científica implica en quant a recursos humans. Aquesta tesi posa de relleu que la IIT pot augmentar de forma innecessària la càrrega de treball de les infermeres, sense que això es tradueixi en un benefici pel pacient si el protocol IIT que s'aplica no respecta uns requisits mínims. Cal formació i comunicació entre l'equip multidisciplinari per avaluar i consensuar la manera d'aplicar la nova evidència a la pràctica assistencial.

CONSIDERACIONS FINALS

La formació universitària de les infermeres, fins l'any 2006 tenia un topall insalvable: no hi havia possibilitat d'accedir a formació postgraduada en el nostre àmbit de coneixement, les cures infermeres en les diferents especialitats, i per tant, comptem amb poca evidència científica en l'àmbit de les nostres cures. Tot i col·laborar històricament amb altres professionals de la salut (metges i psicòlegs) en la recollida de dades de diferents estudis de recerca, les infermeres no participàvem del disseny i interpretació dels resultats d'aquests estudis, perquè cal reconèixer-ho, no teníem la formació adequada, denegada pels propis plans d'estudis vigents abans de Bolonya.

Sortosament, ara tenim accés al doctorat en el nostre propi àmbit de coneixement, i podem analitzar la qualitat de les nostres cures, i en resposta a l'evidència generada, difondre els resultats per millorar l'atenció als pacients que cuidem.

VII - BIBLIOGRAFIA

1. Sender MJ, Vernet M, Larrosa P, Tor E, Foz M. Características sociodemográficas y clínicas de una población de pacientes con diabetes mellitus. *Aten Primaria*. 2002; 29(8):474-80.
2. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2012. *Diabetes Care*. 2012; 35 Suppl 1:S11-63. Review.
3. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, Genuth SM, Lachin JM, Orchard TJ, Raskin P, Zinman B; Diabetes Control and Complications Trial/Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications (DCCT/EDIC) Study Research Group. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *N Engl J Med*. 2005; 353(25):2643-53.
4. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care*. 2004; 27(11):2616-21.
5. Ferriz Villanueva G, Rojas Blanc M, Riera Nadal N, Riera Nadal C, Fernández Martínez FJ, Aguado Jodar A. What are the pharmacological costs of a well-controlled diabetic? *Aten Primaria*. 2011; 43(4):169-74.
6. González P, Faure E, Del Castillo A; Grupo de Trabajo para el Estudio del Coste de la Diabetes. Cost of diabetes mellitus in Spain. *Med Clin (Barc)*. 2006; 127(20):776-84.
7. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Martínez VB, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132:465-75.

8. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: A glyceemic survey of 126 US hospitals. *J Hosp Med.* 2009; 4:E7-E14.
9. Schultz MJ, Harmsen RE, Spronk PE. Clinical review: Strict or loose glyceemic control in critically ill patients--implementing best available evidence from randomized controlled trials. *Crit Care.* 2010; 14:223.
10. Faust AC, Attridge RL, Ryan L. How low should you go? The limbo of glyceemic control in intensive care units. *Crit Care Nurse.* 2011; 31(4):e9-e18.
11. Leite SA, Locatelli SB, Niece SP, Oliveira AR, Tockus D, Tosin T. Impact of hyperglycemia on morbidity and mortality, length of hospitalization and rates of re-hospitalization in a general hospital setting in Brazil. *Diabetol Metab Syndr.* 2010; 2:49.
12. Ramos M, Khalpey Z, Lipsitz S, Steinberg J, Panizales MT, Zinner M, Rogers SO. Relationship of perioperative hyperglycemia and postoperative infections in patients who undergo general and vascular surgery. *Ann Surg.* 2008; 248(4):585-91.
13. Falciglia M, Freyberg R, Almenoff PL, D'Allesio D, Rener M. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med.* 2009; 37(12):3001-9.
14. Kerby JD, Griffin RL, MacLennan P, Rue LW 3rd. Stress-induced hyperglycemia, not diabetic hyperglycemia, is associated with higher mortality in trauma. *Ann Surg.* 2012; 256(3):446-52.

15. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345(19):1359-67.
16. Reeds D. Near-normal glycemia for critically ill patients receiving nutrition support: fact or folly. *Curr Opin Gastroenterol.* 2010; 26(2):152-5.
17. Hassan E. Hyperglycemia management in the hospital setting. *Am J Health Syst Pharm.* 2007; 64(10 Suppl 6):S9-S14.
18. Moghissi ES. Reexamining the evidence for inpatient glucose control: new recommendations for glycemic targets. *Am J Health Syst Pharm.* 2010; 67(16 Suppl 8):S3-8.
19. Schmeltz LR. Management of Inpatient Hyperglycemia. *Lab Med.* 2011; 42(7):427-34.
20. Becker T, Moldoveanu A, Cukierman T, Gerstein HC. Clinical outcomes associated with the use of subcutaneous insulin-by-glucose sliding scales to manage hyperglycemia in hospitalized patients with pneumonia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2007; 78(3):392-7.
21. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med.* 2010; 38(3):838-42.
22. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, Freire AX, Geehan D, Kohl B, Nasraway SA, Rigby M, Sands K, Schallom L, Taylor B, Umpierrez G, Mazuski J, Schunemann H. 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.
23. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, VanWijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 354(5):449-61.
24. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert 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.
25. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, Lapichino G, Leverve X, Nitenberg G, Singer P, Wernerman J, Joannidis M, Stecher A, Chioléro R. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med.* 2009; 35(10):1738-48.
26. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. The NICE SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360(13):1283-97.

27. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Taori G, Hegarty C, Bailey M. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2010; 85(3):217-24.
28. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, Syed SJ, Giridhar HR, Rishu AH, Al-Daker MO, Kahoul SH, Britts RJ, Sakkijha MH. 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. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, Dhaliwal R, Henderson WR, Chittock DR, Finfer S, Talmor D. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMJA.* 2009; 180(8):821-7.
30. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, Floten HS, Starr A. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2003; 125(5):1007-21.
31. Leibowitz G, Raizman E, Brezis M, Glaser B, Raz I, Shapira O. Effects of moderate intensity glycemic control after cardiac surgery. *Ann Thorac Surg.* 2010; 90(6):1825-32.
32. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Thiyagarajan V, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Johnson D, Henske J, McCarthy PM, Gleason TG, McGee EC, Molitch ME. Reduction of surgical mortality and morbidity in diabetic patients undergoing cardiac surgery with a combined intravenous and

- subcutaneous insulin glucose management strategy. *Diabetes Care*. 2007; 30(4):823-8.
33. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79(8):992-1000.
34. De La Rosa G del 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 glycemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: A randomized clinical trial. *Crit Care* 2008; 12(5):R120.
35. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005; 26(7):650-61.
36. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss NS, Daniel S, Deem SA. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care*. 2008; 12(1):R29.
37. Staszewski J, Brodacki B, Kotowicz J, Stepień A. Intravenous insulin therapy in the maintenance of strict glycemic control in nondiabetic acute

- stroke patients with mild hyperglycemia. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2011; 20(2):150-4.
38. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001; 32(10):2426-32.
39. McClave SA, Martindale RG, Vanek VW et al. A.S.P.E.N. Board of directors; American College of Critical Care Medicine; Society of Critical Care Medicine. 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 (ASPEN). *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2009; 33(3):277-316.
40. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2008; 36(1):296-327.
41. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, Snow V, Shekelle P. Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med.* 2011; 154(4):260-7.

42. Moghissi E, Korytkowski M, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch, I. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2009; 32(6):1119-31.
43. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee; ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischemic attack. *Cerebrovasc Dis*. 2008; 25(5):457-507.
44. Al-Tarifi A, Abou-Shala N, Tamim HM, Rishu AH, Arabi YM. What is the optimal blood glucose target in critically ill patients? A nested cohort study. *Ann Thorac Med*. 2011; 6(4):207-11.
45. Siegelaar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM, van der Voort P, Bosman RJ, Zandstra DF, DeVries JH. Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care*. 2010; 14(6):R224.
46. Bode BW, Braithwaite SS, Steed RD, Davidson PC. Intravenous insulin infusion therapy: indications, methods, and transition to subcutaneous insulin therapy. *Endocr Pract*. 2004; 10 Suppl 2:71-80.
47. Kramer AH, Roberts DJ, Zygun DA. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2012; 16(5):R203.
48. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, Bouillon R, Schetz M. Intensive insulin therapy in mixed

- medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes*. 2006; 55(11):3151-9.
49. Hellman R. A systems approach to reducing errors in insulin therapy in the inpatient setting. *Endocr Pract*. 2004; 10 Suppl 2:100-8.
50. Garrouste-Orgeas M, Timsit JF, Vesin A, Schwebel C, Arnodo P, Lefrant JY, Souweine B, Tabah A, Charpentier J, Gontier O, Fieux F, Mourvillier B, Troché G, Reignier J, Dumay MF, Azoulay E, Reignier B, Carlet J, Soufir L; OUTCOMEREA Study Group. Selected medical errors in the intensive care unit: results of the IATROREF study: parts I and II. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 181(2):134-42.
51. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW. Intensive insulin therapy in critical care: a review of 12 protocols. *Diabetes Care*. 2007; 30(4):1005-11.
52. Kanji S, Singh A, Tierney M, Meggison H, McIntyre L, Hebert PC. Standardization of intravenous insulin therapy improves the efficiency and safety of blood glucose control in critically ill adults. *Intensive Care Med*. 2004; 30(5):804-10.
53. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care*. 2004; 27(2):461-7.
54. Shulman R, Finney SJ, O'Sullivan C, Glynn PA, Greene R. Tight glycaemic control: a prospective observational study of a computerised decision-supported intensive insulin therapy protocol. *Crit Care*. 2007; 11(4):R75.

55. Yatabe T, Yamazaki R, Kitagawa H, Okabayashi T, Yamashita K, Hanazaki K, Yokoyama M. The evaluation of the ability of closed-loop glycemic control device to maintain the blood glucose concentration in intensive care unit patients. *Crit Care Med.* 2011; 39(3):575-8.
56. Meyfroidt G, Wouters P, De Becker W, Cottem D, Van den Berghe G. Impact of a computer-generated alert system on the quality of tight glycemic control. *Intensive Care Med.* 2011; 37(7):1151-7.
57. Gunst J, Van den Berghe G. Blood glucose control in the intensive care unit: benefits and risks. *Semin Dial.* 2010; 23(2):157-62.
58. Krinsley JS. Understanding glycemic control in the critically ill: three domains are better than one. *Intensive Care Med.* 2011; 37(3):382-4.
59. Dickerson RN, Johnson JL, Maish GO 3rd, Minard G, Brown RO. Evaluation of nursing adherence to a paper-based graduated continuous intravenous regular human insulin infusion algorithm. *Nutrition.* 2012; 28(10):1008-11.
60. Cyrus RM, Szumita PM, Greenwood BC, Pendergrass ML. Evaluation compliance with paper-based, multiplication-factor, intravenous insulin protocol. *Ann Pharmacother.* 2009; 43(9):1413-8.
61. Aragon D. Evaluation of nursing work effort and perceptions about blood glucose testing in tight glycemic control. *Am J Crit Care.* 2006; 15(4):370-77.
62. Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med.* 2009; 37(9):2536-44.

63. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med.* 2007; 35(10):2262-7.
64. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, Spertus JA. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA.* 2009; 301(15):1556-64.
65. Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, McArthur C, Mitchell I, Foster D, Dhingra V, Henderson WR, Ronco JJ, Bellomo R, Cook D, McDonald E, Dodek P, Hébert PC, Heyland DK, Robinson BG. NICE-SUGAR Study Investigators. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012; 367(12):1108-18.
66. Dickerson RN, Swiggart CE, Morgan LM, Maish GO 3rd, Croce MA, Minard G, Brown RO. Safety and efficacy of a graduated intravenous insulin infusion protocol in critically ill trauma patients receiving specialized nutritional support. *Nutrition.* 2008; 24(6):536-45.
67. 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:R173.
68. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36(11):3008-13.
69. 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.

70. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care* 2009; 13:R91.
71. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med.* 2011; 37(4):583-93.
72. Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care.* 2008; 12(5):R129.
73. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, Connors AF Jr, Preiser JC. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008; 36(8):2316–21.
74. Meyfroidt G, Keenan DM, Wang X, Wouters PJ, Veldhuis JD, Van den Berghe G. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: effects of intensive insulin therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med.* 2010; 38(4):1021–9.
75. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM Jr, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg.* 2008; 74(8):679–85.
76. Wintergerst KA, Buckingham B, Gandrud L, Wong BJ, Kache S, Wilson DM. Association of hypoglycemia, hyperglycemia, and glucose variability with morbidity and death in the pediatric intensive care unit. *Pediatrics.* 2006; 118(1):173–9.

77. Pidcoke HF, Wanek SM, Rohleder LS, Holcomb JB, Wolf SE, Wade CE. Glucose variability is associated with high mortality after severe burn. *J Trauma*. 2009; 67(5):990–5.
78. Meynaar IA, Eslami S, Abu-Hanna A, Van der Voort P, De Lange DW, De Keizer N. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *J Crit Care*. 2012; 27(2):119-24.
79. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Kirkman MS, Lernmark A, Metzger BE, Nathan DM; National Academy of Clinical Biochemistry; Evidence-Based Laboratory Medicine Committee of the American Association for Clinical Chemistry. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2011; 34(6):e61-99.
80. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, Wians FH Jr, Kroll MH. The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med*. 2006; 130(10):1527-32.
81. Cohen M, Boyle E, Delaney C, Shaw J. A comparison of blood glucose meters in Australia. *Diabetes Res Clin Pract*. 2006; 71(2):113-8.
82. Kost GJ, Tran NK, Abad VJ, Louie RF. Evaluation of point-of-care glucose testing accuracy using locally-smoothed median absolute difference curves. *Clin Chim Acta*. 2008; 389(1-2):31-9.
83. Prinzing C, Rosenlund S, Sikeena V, Malinowski C, Wise LC. Precision-to-tolerance capability: an important consideration in tight glucose control. *Am J Crit Care*. 2009; 18(3):232-9.

84. Pidcoke HF, Wade CE, Mann EA, Salinas J, Cohee BM, Holcomb JB, Wolf SE. Anemia causes hypoglycemia in intensive care unit patients due to error in single-channel glucometers: methods of reducing patient risk. *Crit Care Med.* 2010; 38(2):471-6.
85. Mann EA, Salinas J, Pidcoke HF, Wolf SE, Holcomb JB, Wade CE. Error rates resulting from anemia can be corrected in multiple commonly used point-of-care glucometers. *J Trauma.* 2008; 64(1):15-20.
86. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, Willems JL, Van der Hoeven JG. Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36(11):3062-6.
87. Kanji S, Buffie J, Hutton B, Bunting PS, Singh A, McDonald K, Fergusson D, McIntyre LA, Hebert PC. Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med.* 2005; 33(12):2778-85.
88. Slater-Maclean L, Cembrowski G, Chin D, Shalabay C, Binette T, Hegadoren K, Newburn-Cook C. Accuracy of glycemic measurements in the critically ill. *Diabetes Technol Ther.* 2008; 10(3):169-77.
89. Petersen JR, Graves DF, Tacker DH, Okorodudu AO, Mohammad AA, Cardenas VJ Jr. Comparison of POCT and central laboratory blood glucose results using arterial, capillary, and venous samples from MICU patients on a tight glycemic protocol. *Clin Chim Acta.* 2008; 396(1-2):10-3.
90. Lacara T, Domagtoy C, Lickliter D, Quattrocchi K, Snipes L, Kuszaj J, Prasnikar MC. Comparison of point-of-care and laboratory glucose analysis in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 2007; 16(4):336-46.

91. Kulkarni A, Saxena M, Price G, O'Leary MJ, Jacques T, Myburgh JA. Analysis of blood glucose measurements using capillary and arterial blood samples in intensive care patients. *Intensive Care Med.* 2005; 31(1):142-45.
92. Critchell CD, Savarese V, Callahan A, Aboud C, Jabbour S, Marik P. Accuracy of bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2007. 33(2): 2079-84.
93. Dunka LJ. Glucose Monitoring in Settings Without Laboratory Support; Approved Guideline - Second Edition. Clinical and Laboratory Standards Institute.[Internet]. 2005 [accés 27 desembre 2012]. Accessible a: <http://www.clsi.org>.
94. Cook A, Laughlin D, Moore M, North D, Wilkins K, Wong G, Wallace-Scroggs A, Halvorsen L. Differences in glucose values obtained from point-of-care glucose meters and laboratory analysis in critically ill patients. *Am J Crit Care.* 2009; 18(1):65-72.
95. Scott MG, Bruns DE, Boyd JC, Sacks DB. Tight glucose control in the intensive care unit: are glucose meters up to the task? *Clin Chem.* 2009; 55(1):18-20.
96. Meijering S, Corstjens A, Tulleken J, Meertens J, Zijlstra J, Ligtenberg J. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2006; 10:R19.
97. Adams G, Hunter J, Langley J. Is nurse-managed blood glucose control in critical care as safe and effective as the traditional sliding scale method? *Intensive Crit Care Nurs.* 2009; 25(6):294-305.

98. Osburne R, Cook C, Stockton L, Baird M, Harmon V, Keddo A, Pounds T, Lowey L, Reid J, McGowan KA, Davidson PC. Improving hyperglycemia management in the intensive care unit: preliminary report of a nurse-driven quality improvement project using a redesigned insulin infusion algorithm. *Diabetes Educ.* 2006; 32(3):394-403.
99. Dilkhush D, Lannigan J, Pedroff T, Riddle A, Tittle M. Insulin infusion protocol for critical care units. *Am J Health Syst Pharm.* 2005; 62(21):2260-4
100. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Validation of an insulin infusion nomogram for intensive glucose control in critically ill patients. *Pharmacotherapy.* 2005; 25(3):352-9.
101. Orford N, Stow P, Green D, Corke C. Safety and feasibility of an insulin adjustment protocol to maintain blood glucose concentrations within a narrow range in critically ill patients in an Australian level III adult Intensive care unit. *Crit Care Resusc.* 2004; 6(2):92-8.
102. Zimmerman CR, Mlynarek ME, Jordan JA, Rajda CA, Horst HM. An insulin infusion protocol in critically ill cardiothoracic surgery patients. *Ann Pharmacother* 2004; 38(7-8):1123-9.
103. Laver S, Preston S, Turner D, McKinstry C, Padkin A. Implementing intensive insulin therapy: development and audit of the Bath insulin protocol. *Anaesth Intensive Care.* 2004; 32(3):311-6.
104. Braithwaite SS, Edkins R, Macgregor KL, Sredzienski ES, Houston M, Zarzaur B, Rich PB, Benedetto B, Rutherford EJ. Performance of a dose-

- defining insulin infusion protocol among trauma service intensive care unit admissions. *Diabetes Technol Ther.* 2006; 8(4):476-88.
105. O'Hare D, Chilvers RJ. Arterial blood sampling practices in intensive care units in England and Wales. *Anaesthesia.* 2001; 56(6):568-71.
106. Tinmouth AT, McIntyre LA, Fowler RA. Blood conservation strategies to reduce the need for red blood cell transfusion in critically ill patients. *CMAJ.* 2008; 178(1):49-57.
107. Carson JL, Grossman BJ, Kleinman S, Tinmouth AT, Marques MB, Fung MK, Holcomb JB, Illoh O, Kaplan LJ, Katz LM, Rao SV, Roback JD, Shander A, Tobian AA, Weinstein R, Swinton McLaughlin LG, Djulbegovic B; for the Clinical Transfusion Medicine Committee of the AABB. Red Blood Cell Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Ann Intern Med.* 2012; 157(1):49-58.
108. Chant C, Wilson G, Friedrich JO. Anemia, transfusion, and phlebotomy practices in critically ill patients with prolonged ICU length of stay: a cohort study. *Crit Care.* 2006; 10(5):R140.
109. Salisbury AC, Reid KJ, Alexander KP, Masoudi FA, Lai SM, Chan PS, Bach RG, Wang TY, Spertus JA, Kosiborod M. Diagnostic blood loss from phlebotomy and hospital-acquired anemia during acute myocardial infarction. *Arch Intern Med.* 2011; 171(18):1646-53.
110. Mukhopadhyay A, Yip HS, Prabhuswamy D, Chan YH, Phua J, Lim TK, Leong P. The use of a blood conservation device to reduce red blood cell transfusion requirements: a before and after study. *Crit Care.* 2010; 14(1):R7.

111. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, Gramlich L, Dodek P; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee. Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2003; 27(5):355-73.
112. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo Gd, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: Intensive care. *Clinical Nutrition.* 2009; 28(4):387-400.
113. Villet S, Chiolerio RL, Bollmann MD, Revelly JP, Cayeux MC, Delarue J, Berger MM. Negative impact of hypocaloric feeding and energy balance on clinical outcome in ICU patients. *Clin Nutr.* 2005; 24(4):502-9.
114. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, Wouters PJ, Schetz M, Meyfroidt G, Van Cromphaut S, Ingels C, Meersseman P, Muller J, Vlasselaers D, Debaveye Y, Desmet L, Dubois J, Van Assche A, Vanderheyden S, Wilmer A, Van den Berghe G. Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med.* 2011; 365(6):506-17.
115. Vaquerizo Alonso C, Grau Carmona T, Juan Díaz M. Recomendaciones para el soporte nutricional y metabólico especializado del paciente crítico. Actualización. Consenso SEMICYUC-SENPE: Hiperglucemia y diabetes mellitus. *Med Intensiva.* 2011; 35(Supl 1):48-52.
116. Ramos P, Childers D, Maynard G, Box K, Namba J, Stadalman K, Renvall M. Maintaining glycemic control when transitioning from infusion

- insulin: a protocol-driven, multidisciplinary approach. *J Hosp Med.* 2010; 5(8):446-51.
117. Paddle JJ, Eve RL, Sharpe KA. Changing practice with changing research: results of two UK national surveys of intensive insulin therapy in intensive care patients. *Anaesthesia.* 2011; 66(2):92-6.
118. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care.* 2012; en premsa.
119. Lanspa MJ, Hirshberg EL, Phillips GD, Holmen J, Stoddard G, Orme J. Moderate glucose control is associated with increased mortality compared to tight glucose control in critically ill non-diabetics. *Chest.* 2012; en premsa.
120. Elliott MB, Schafers SJ, McGill JB, Tobin GS. Prediction and prevention of treatment-related inpatient hypoglycemia. *J Diabetes Sci Technol.* 2012; 6(2):302-9.
121. Salaverría Garzón I, Cruz Acquaroni MM, Raigal Caño A, Alonso García A, Sánchez Rodríguez P. Implementation and evaluation of a protocol for continuous insulin perfusion in critical patients. *Med Intensiva.* 2007; 31(9):485-90.
122. Dumont C, Bourguignon C. Effect of a computerized insulin dose calculator on the process of glycemic control. *Am J Crit Care.* 2012; 21(2):106-15
123. Louie K, Cheema R, Dodek P, Wong H, Wilmer A, Grubisic M, Fitzgerald JM, Ayas NT. Intensive nursing work schedules and the risk of

- hypoglycaemia in critically ill patients who are receiving intravenous insulin. *Qual Saf Health Care*. 2010; 19(6):e42.
124. Semple P, Ratcliffe JG, Manderson WG. Letter: Carrier solutions for low-level intravenous insulin infusion. *Br Med J*. 1975; 4(5990):228-9.
125. Goldberg PA, Kedves A, Walter K, Groszmann A, Belous A, Inzucchi SE. "Waste not, want not": determining the optimal priming volume for intravenous insulin infusions. *Diabetes Technol Ther*. 2006; 8(5):598-601.
126. Thompson CD, Vital-Carona J, Faustino EV. The effect of tubing dwell time on insulin adsorption during intravenous insulin infusions. *Diabetes Technol Ther*. 2012; 14(10):912-6.
127. Lonjaret L, Claverie V, Berard E, Riu-Poulenc B, Geeraerts T, Genestal M, Fourcade O. Relative accuracy of arterial and capillary glucose meter measurements in critically ill patients. *Diabetes Metab*. 2012; 38(3):230-5.
128. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee (HICPAC). Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis*. 2011; 52(9):e162-93.
129. Koh DB, Robertson IK, Watts M, Davies AN. A retrospective study to determine whether accessing frequency affects the incidence of microbial colonisation in peripheral arterial catheters. *Anaesth Intensive Care*. 2010; 38(4):678-84.

VIII - Carta aprovació comitè d'ètica i investigació clínica per l'estudi del

3er article de la



HOSPITAL GENERAL DE VIC
COMITÈ ÈTIC D'INVESTIGACIÓ CLÍNICA
c/ Francesc Pla "El Vigatà", 1
08500 VIC (Barcelona)
Tel: 93 7027713
e-mail: lsolerdelcoll@hgv.es

Marta Raurell
Investigador

Benvolguda,

En data 22 de desembre de 2006 i reunit el nostre Comitè Ètic d'investigació Clínica ha estat avaluat l'assaig clínic "**Ensayo clínico sobre la eficacia de la extracción de muestras de sangre de un catéter arterial a través de un circuito cerrado, para la monitorización de la glucemia**" del qual n'ets l'investigador principal.

S'ha decidit l'aprovació de l'estudi encara que hem fet observacions (s'adjunta document) que en cas de concessió de la beca s'haurien de dur a terme. (S'envia còpia a la Unitat d'epidemiologia clínica, senyora Emi Chirveches, com a investigadora de l'esmentat estudi).

Si precisés de més informació, restem a la teva disposició

Cordialment,

Eduardo Kanterewicz
President del CEIC

10 de gener de 2007

L'EPIC del HGV és CEIC des del 2006. Competència: HGV/CEIC/2006/001

tesi:

Carta de l'editor de la revista Am J Crit Care conforme el 3er article està en procés de revisió.

