

INSULINOTERAPIA PARA EL CONTROL DE LA HIPERGLICEMIA EN EL  
PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

MARIO ANDRÉS QUINTERO CÁRDENAS

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
POPAYÁN –CAUCA

2013

INSULINOTERAPIA PARA EL CONTROL DE LA HIPERGLICEMIA EN EL  
PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

MARIO ANDRÉS QUINTERO CÁRDENAS

Revisión narrativa con rigor metodológico.

Tutor: Dr. Hernando Vargas Uricoechea

Especialista en Medicina Interna, Especialista en Endocrinología, Msc en  
Epidemiología. Doctor en Ciencias Biomédicas. Docente Departamento Medicina  
Interna Universidad del Cauca

UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
ESPECIALIZACIÓN EN MEDICINA INTERNA  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
POPAYÁN –CAUCA

2013

## NOTA DE ACEPTACIÓN

---

---

---

## JURADOS:

---

---

---

---

Popayán, Junio 07 de 2013

## CONTENIDO

1.	TITULO.....	4.1
2.	RESUMEN.....	4.2
3.	ANTECEDENTES.....	4.4
3.1	DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO .....	4.4
3.2	DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN.....	4.4
3.3	¿CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN?.....	4.4
3.4	¿POR QUÉ ES IMPORTANTE REALIZAR ESTA REVISIÓN NARRATIVA? .....	4.5
4.5		
4	OBJETIVOS.....	4.6
4.1	GENERAL.....	4.6
4.2	ESPECÍFICOS.....	4.6
5	MÉTODOS.....	5.7
5.1	CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS DE LA REVISIÓN .....	5.7
5.1.1	TIPOS DE ESTUDIOS .....	5.7
5.1.2	TIPOS DE PARTICIPANTES .....	5.7
5.1.3	TIPOS DE INTERVENCIÓN .....	5.7
5.1.4	TIPOS DE MEDICIÓN DE RESULTADOS .....	5.8
5.2	ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA .....	5.8
5.3	RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS.....	5.8
5.3.1	SELECCIÓN DE ESTUDIOS .....	5.8
5.3.2	EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS .....	5.9
5.3.3	EXTRACCION DE DATOS .....	18
5.3.4	ANALISIS DE DATOS.....	18
6	RESULTADOS .....	6.19
6.1	DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS.....	6.19
6.1.1	RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA.....	6.19
6.1.2	CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.....	6.19
6.2	EFFECTO DE LAS INTERVENCIONES.....	6.26
6.2.1	EFFECTO DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LA MORTALIDAD.....	6.26
6.2.2	EFFECTO DE LA INTERVENCION SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA CON INSULINA .....	6.27
6.2.3	EFFECTO DE LA INTERVENCION SOBRE LA DURACIÓN DE LA ESTADÍA EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO.....	6.28

7	DISCUSIÓN.....	7.29
8	CONCLUSIONES .....	8.32
8.1	IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA.....	8.32
8.2	IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN.....	8.32
9	REFERENCIAS .....	9.33

## 1. TITULO

Insulinoterapia para el control de la hiperglicemia en el paciente críticamente enfermo

## 2. RESUMEN

### INSULINOTERAPIA PARA EL CONTROL DE LA HIPERGLICEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

**ANTECEDENTES:** La hiperglicemia asociada a enfermedad crítica es la consecuencia de muchos factores que derivan en complicaciones intrahospitalarias. Se cree que el control de la hiperglicemia en las unidades de cuidado intensivo (UCI) impacta positivamente en los desenlaces como mortalidad y estadía en UCI. Existen discrepancias respecto a la estrategia de insulino terapia que debe ser utilizada en esta clase de pacientes. Esta revisión realiza una puesta al día de la evidencia de la insulino terapia sobre la mortalidad, efectos adversos y estadía en UCI.

**OBJETIVOS:** Determinar la eficacia de terapia con insulina sobre la mortalidad en los pacientes críticamente enfermos con hiperglicemia.

**ESTRATEGIA DE BUSQUEDA:** La búsqueda se hizo en la base de datos MEDLINE, desde enero de 1980 hasta febrero de 2013, incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados.

**EXTRACCIÓN Y ANALISIS DE LOS DATOS:** La selección de los estudios se realizó por parte de dos revisores independientemente. Para evaluación de sesgos se evitó el uso de escalas con puntuación resumen.

**RESULTADOS:** No hubo diferencia significativa en la mortalidad a 28, a 90 o 180 días en los grupos estudiados. Se observó un aumento de la tasa de hipoglicemia severa en el grupo de TII comparado con el grupo de TIC. En relación a la estadía en UCI no hubo diferencias significativas en los 2 grupos.

**CONCLUSIONES:** En esta revisión encontramos que la insulino terapia intensiva en el paciente crítico no redujo la mortalidad ni estadía en UCI, pero está asociada con un aumento significativo del riesgo de hipoglicemia.

**PALABRAS CLAVE:** HIPERGLICEMIA, CUIDADO CRÍTICO, INSULINA.

## ABSTRACT

### INSULIN THERAPY FOR THE CONTROL OF HYPERGLYCEMIA IN THE CRITICALLY ILL

**BACKGROUND:** Hyperglycemia associated with critical illness is the result of many factors that result in hospital complications. It is believed that the control of hyperglycemia in intensive care units (ICU) positively impacts outcomes such as mortality and ICU stay. There are discrepancies regarding insulin strategy that should be used in this class of patients. This review makes an update of the evidence of insulin therapy on mortality, adverse effects and ICU stay.

**OBJECTIVE:** Determine the efficacy of insulin therapy on mortality in critically ill patients with hyperglycemia.

**SEARCH STRATEGY:** A search was conducted in MEDLINE database from January 1980 to February 2013, including randomized controlled trials.

**EXTRACTION AND DATA ANALYSIS:** The selection of studies was performed by two reviewers independently. For assessment of bias using scales with scoring summary was avoided.

**RESULTS:** There was no significant difference in mortality at 28, 90 or 180 days in the groups studied. An increase in the rate of severe hypoglycemia in the IIT group compared with the group of CIT. Regarding ICU stay did not differ significantly in the 2 groups.

**CONCLUSIONS:** In this review we found that intensive insulin therapy in critically ill patients does not reduce mortality or ICU stay, but is associated with a significantly increased risk of hypoglycemia.

**KEYWORDS:** HYPERGLYCEMIA, CRITICAL CARE, INSULIN.



### 3. ANTECEDENTES

#### 3.1 DESCRIPCIÓN DE LA CONDICIÓN EN ESTUDIO

La hiperglicemia es un problema de salud frecuente y costosa en los pacientes hospitalizados. La hiperglicemia intrahospitalaria es definida como un valor de glucosa en sangre mayor a 140mg/dL. El riesgo de complicaciones hospitalarias se relaciona con la severidad de la hiperglicemia, con un riesgo mayor en pacientes sin historia previa de diabetes comparados con diabéticos ya conocidos(1).

La hiperglicemia asociada a enfermedad crítica (también llamada hiperglicemia de estrés) es una consecuencia de muchos factores, incluyendo cortisol elevado, catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento, gluconeogénesis y glucogenolisis(2). La resistencia a la insulina puede ser un factor contribuyente, ya que se ha demostrado en más del 80% de pacientes críticamente enfermos(3).

La hiperglicemia se ha considerado previamente como una respuesta adaptativa para la supervivencia y no era controlado de forma rutinaria en las Unidades de Cuidado Intensivo (UCI)(4, 5). Sin embargo hay evidencia reciente que indica que la hiperglicemia no controlada está asociada con aumento de la mortalidad y las complicaciones, situación que ha llevado a corregir rutinariamente la hiperglicemia en pacientes críticamente enfermos.

#### 3.2 DESCRIPCIÓN DE LA INTERVENCIÓN

La insulina es el agente terapéutico preferido para el manejo de la hiperglicemia en el paciente hospitalizado(6). Administrada por vía intravenosa (IV) es benéfica para los pacientes críticamente enfermos.

#### 3.3 ¿CÓMO PUEDE FUNCIONAR LA INTERVENCIÓN?

Debido a su vida media corta permite ajustes rápidos en su dosificación. Su administración IV es más predecible y efectiva en el control de la hiperglicemia que la administración subcutánea (SC)(7). Sin embargo esto tiene una labor intensiva y requiere ingreso a la UCI. Una vez estabilizada la condición del paciente puede realizarse una transición de infusión a administración SC(8).

### 3.4 ¿POR QUÉ ES IMPORTANTE REALIZAR ESTA REVISIÓN NARRATIVA?

La hiperglicemia es frecuente en los pacientes críticamente enfermos y estudios observacionales y controlados aleatorizados indican que una mejora en el control glicémico resulta en un impacto positivo sobre la tasa de mortalidad y estadía en UCI, así como también implica un incremento de los efectos adversos relacionados con el uso de la terapia con insulina.

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 GENERAL

- Determinar la eficacia sobre la mortalidad de la terapia con insulina en el paciente críticamente enfermo con hiperglicemia.

### 4.2 ESPECÍFICOS

- Determinar los efectos de la terapia con insulina sobre la estadía hospitalaria en el paciente críticamente enfermo con hiperglicemia.
- Determinar los efectos adversos relacionados con la terapia con insulina en el paciente críticamente enfermo con hiperglicemia.

## 5 MÉTODOS

### 5.1 CRITERIOS PARA CONSIDERAR ESTUDIOS DE LA REVISIÓN

#### 5.1.1 TIPOS DE ESTUDIOS

Se incluyeron ensayos clínicos controlados aleatorizados con cegamiento.

#### 5.1.2 TIPOS DE PARTICIPANTES

Se incluyeron adultos críticamente enfermos hospitalizados en UCI con hiperglicemia al ingreso. La hiperglicemia en el paciente hospitalizado es definida por la Asociación Americana de Diabetes (ADA), como todo nivel de glucosa en sangre mayor a 140mg/dL.

#### 5.1.3 TIPOS DE INTERVENCIÓN

##### 5.1.3.1 INTERVENCIÓN

Se tomó como intervención terapéutica, el uso de terapia intensiva con insulina que busca como objetivo mantener al paciente críticamente enfermo hospitalizado en UCI con normoglicemia (glucosa en sangre: 80 – 110mg/dL).

El punto de corte que se ha establecido en la literatura como definición de hiperglicemia en el paciente hospitalizado es un nivel de glucosa en sangre mayor 140mg/dL y de hipoglicemia un nivel de glucosa en sangre menor a 40mg/dL.

##### 5.1.3.2 CONTROL

Todos los esquemas de terapia con insulina con objetivos de glucosa en sangre diferentes a los establecidos en la terapia intensiva con insulina en el paciente críticamente enfermo.

## 5.1.4 TIPOS DE MEDICIÓN DE RESULTADOS

### 5.1.4.1 RESULTADO PRIMARIO

- Mortalidad por cualquier causa.

### 5.1.4.2 RESULTADOS SECUNDARIOS

- Eventos adversos.
- Duración de la estadía en la UCI.

## 5.2 ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

La búsqueda de estudios primarios se hizo por la base de datos electrónica MEDLINE por medio de la herramienta de búsqueda PUBMED, para humanos adultos, desde enero de 1980 hasta febrero de 2013, incluyendo ensayos clínicos controlados aleatorizados utilizando los términos MeSH:

- CRITICAL CARE
- CRITICAL ILLNESS
- ICU
- HYPERGLYCEMIA/THERAPY
- HYPERGLYCEMIA/MORTALITY
- INSULIN/ADVERSE EFFECTS
- INSULIN/THERAPEUTIC USE

Con los nexos OR y AND requeridos.

## 5.3 RECOLECCIÓN Y ANÁLISIS DE DATOS

### 5.3.1 SELECCIÓN DE ESTUDIOS

A partir de los títulos y resúmenes identificados, se realizó una primera selección o cribado de los potenciales artículos elegibles. Para ello se diseñó una hoja de selección de estudios con criterios explícitos y comprensibles.

Criterios de selección de artículo:

Pacientes

¿Se estudia a pacientes adultos con hiperglicemia definida por la Asociación Americana de Diabetes (ADA) que toma como nivel de glucosa en sangre mayor a 140mg/dL críticamente enfermos que requieren ser hospitalizados en una UCI? Sí/No

¿Se incluye a pacientes mayores de 18 años? Sí/No

#### Intervención

¿El paciente definido como críticamente enfermo con hiperglicemia, recibió cualquier esquema de terapia con insulina? Sí/No

¿La terapia con insulina fue intensiva (glucosa en sangre objetivo: 80 – 110mg/dL)? Sí/No

#### Control

¿Recibió al menos algún esquema de terapia con insulina diferente al esquema intensivo en pacientes críticamente enfermos con hiperglicemia? Sí/No

#### Eventos

¿Se incluye alguno de los siguientes eventos como variables de resultado: Mortalidad por cualquier causa, eventos adversos, duración de la estadía en la UCI? Sí/No

#### Diseño

¿Es un ensayo clínico aleatorizado? Sí/No

#### ACCIÓN

Incluir SÓLO en el que caso de que la respuesta a TODAS las anteriores haya sido: Sí.

Incluido.

Excluido.

### 5.3.2 EVALUACIÓN DE LA CALIDAD DE LOS ESTUDIOS

Se utilizó la herramienta validada de la colaboración Cochrane para evaluar el riesgo de sesgo con base en dominios, versión 2010, donde cada uno de ellos busca la efectiva detección de algún tipo de sesgo.

Los estudios tomados para la revisión una vez aplicados los criterios de selección y exclusión serán detallados en DESCRIPCIÓN DE LOS ESTUDIOS, pero con el fin dar claridad al proceso de evaluación de sesgos se mencionan a continuación:

### 5.3.2.1 VAN DEN BERGHE 2001.(9)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“patients were randomly assigned to receive either intensive or conventional insulin therapy.”

Ocultamiento de la asignación.

“Assignments to the treatment groups were made with the use of sealed envelopes, with stratification according to the type of critical illness and were balanced with the use of permuted blocks of 10.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“The dose was adjusted according to a strict algorithm by a team of intensive care nurses, assisted by a study physician who was not involved in the clinical care of the patients.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“It was not feasible to conduct the study in a strictly blinded fashion because adjustment of the insulin dose requires blood glucose monitoring. To minimize bias, we assigned responsibility for adjustment of the insulin dose to a team of nurses and to a study physician who was not taking part in clinical decisions, with strictly blinded analysis of important outcome measures.”

ALTO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Only 14 patients were excluded: 5 who were participating in other trials, and 9 who were moribund or for whom there were do-not-resuscitate orders. The protocol was approved by the institutional review board.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“Thirty-five patients in the intensive-treatment group (4.6 percent) died during intensive care, as compared with 63 patients (8.0 percent) in the conventional treatment group, representing an apparent risk reduction of 42 percent (95 percent confidence interval, 22 to 62 percent).”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados  
BAJO RIESGO.

#### 5.3.2.2 VAN DEN BERGH 2006. (10)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“On admission to the ICU, patients were randomly assigned to receive either intensive insulin treatment (intensive-treatment group) or conventional insulin treatment (conventional-treatment group).”

Ocultamiento de la asignación.

“Treatment assignment was performed with the use of sealed envelopes, stratified according to diagnostic category (Table 1), and balanced with the use of permuted blocks of 10.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

“The dose of insulin was adjusted according to whole-blood glucose levels, measured at one-to-four- hour intervals in arterial blood or, when an arterial catheter was not available, in capillary blood, with the use of a point-of-care glucometer”

RIESGO POCO CLARO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“Results were interpreted by an investigator blinded to the treatment assignment.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“We excluded surgical ICU patients and medical patients able to receive oral nutrition, because such patients usually need less than three days of intensive care, and patients with do-not-resuscitate orders on admission.”

BAJO RIESGO

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“For all patients, mortality in the ICU at day 3 (2.8 percent vs. 3.9 percent,  $P = 0.31$ ) and in-hospital mortality at day 3 (3.6 percent vs. 4.0 percent,  $P = 0.72$ ) were not significantly different in the two treatment groups..”

BAJO RIESGO.



- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados  
BAJO RIESGO.

### 5.3.2.3 ARABI 2008. (11)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“The study was conducted as a randomized controlled clinical trial”

Ocultamiento de la asignación.

“Enrolled patients were then referred to the nurse coordinator who performed the randomization to IIT or conventional insulin therapy (CIT) based on computer-generated random permuted blocks of 20 patients each.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“Insulin protocols were implemented by the bedside nurses. In the IIT group, insulin infusion was adjusted to maintain a blood glucose level of 4.4 to 6.1 mmol/L (80–110 mg/dL). If the blood glucose levels fell below 4.4 mmol/L (80 mg/dL), insulin infusion was reduced or stopped. In the CIT, insulin infusion was adjusted to maintain a blood glucose level of 10.0 –11.1 mmol/L (180–200 mg/dL). If the blood glucose level fell below 10.0 mol/L (180 mg/dL), insulin was reduced or stopped”

ALTO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

No se informa si los evaluadores fueron cegados

RIESGO POCO CLARO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Exclusion criteria included: type I diabetes, diabetic ketoacidosis, documented hypoglycemia on ICU admission or in the same hospitalization, brain death, do-not-resuscitate status, terminal illness defined as expected survival of <4 wks as judged by the treating physician, postcardiac arrest, seizures within past 6 months, pregnancy, liver transplantation, burn victims, readmission to ICU within the same hospitalization, expected ICU length of stay (LOS) of <24 hrs, inability to obtain consent within the randomization window of 24 hrs of ICU admission, and enrollment in a competing trial..”

BAJO RIESGO

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“No interim analysis was planned nor was a stopping rule set. The analysis was designed on intention-to-treat principle.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

#### 5.3.2.4 DE LA ROSA 2008.(12)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“Patients were randomly assigned to receive either standard insulin therapy or intensive insulin therapy”

Ocultamiento de la asignación.

“Patients were randomly assigned into study groups with a 1:1 ratio according to a computer-generated random number list with permuted blocks of six”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“A protocol (see additional data files 1 and 2), managed by the ICU nurses, was used for the adjustment of the insulin dose. The standard insulin therapy had been the usual treatment during the past 12 months, and a training period of three months in the intensive insulin therapy was implemented before starting the trial.”

ALTO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“...diagnosis criteria applied by three different physicians blinded to the treatment assignment.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Of the 812 patients who met the inclusion criteria, 308 were excluded for the following reasons: 221 had a terminal illness, 42 refused to participate, 40 had a second admission to the ICU and five had diabetic ketoacidosis or hyperosmolar coma.”

BAJO RIESGO

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“ICU mortality was similar for patients of the standard insulin group and in those from the intensive insulin group: 78 of 250 patients (31.2%) and 84 of 254 (33.1%), respectively.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SEGSOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

#### 5.3.2.5 PREISER 2009.(13)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“Upon ICU admission, patients were randomised to a BG target of 7.8–10.0 mmol/L (group 1), or to a BG target 4.4–6.1 mmol/L (group 2)”

Ocultamiento de la asignación.

“The central computerised randomisation (blocks of eight patients) was stratified by centre and concealed.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“No lo mencionan”

RIESGO POCO CLARO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“The central data manager and the statistician were blinded to treatment assignment.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“Exclusion criteria included a life expectancy lower than 24 h, and the absence of consent..”

BAJO RIESGO

- DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.

Notificación selectiva de los resultados.

“...were deemed as a high rate of unintended protocol violation rate. The increased rate of hypoglycaemia in the IIT group was not considered as a safety concern by the DSMB.”

ALTO RIESGO.

- DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.

No encontrados

BAJO RIESGO.

#### 5.3.2.6 NICE-SUGAR Study Investigators 2009.(14)

- DOMINIO 1 - SESGO DE SELECCIÓN.

Generación de la secuencia.

“We conducted a parallel-group, randomized, controlled trial involving adult medical and surgical patients admitted to the ICUs of 42 hospitals:”

Ocultamiento de la asignación.

“Randomization was stratified according to type of admission (operative or nonoperative)

and region (Australia and New Zealand or North America). Patients were randomly assigned to a treatment group by the clinicians treating them or by local study coordinators, with the use of a minimization algorithm<sup>26</sup> accessed through a secure Web site.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 2 - SESGO DE REALIZACIÓN.

Cegamiento de los participantes y del personal

“The treatment assignments were concealed before randomization, but subsequently, clinical staff were aware of them.”

ALTO RIESGO.

- DOMINIO 3 - SESGO DE DETECCIÓN.

Cegamiento de los evaluadores del resultado

“The central data manager and the statistician were blinded to treatment assignment.”

BAJO RIESGO.

- DOMINIO 4 - SESGO DE DESGASTE.

Datos de resultado incompletos

“At the completion of the trial, data on vital status 90 days after randomization were unavailable for 82 of 6014 patients (1.4%), 44 in the intensive- control group and 38 in the conventional- control group. For 74 of these patients, the vital-status data were missing because consent had been withheld or withdrawn”

BAJO RIESGO

- **DOMINIO 5 - SESGO DE NOTIFICACIÓN.**

Notificación selectiva de los resultados.

“The primary outcome measure was death from any cause within 90 days after randomization, in an analysis that was not adjusted for baseline characteristics. Secondary outcome measures were survival time during the first 90 days, cause-specific death (see Appendix C in the Supplementary Appendix for more information), and durations of mechanical ventilation, renal-replacement therapy, and stays in the ICU and hospital.”

BAJO RIESGO.

- **DOMINIO 6 - OTROS SESGOS.**

No encontrados

BAJO RIESGO.

Tabla 1. Resumen de riesgo de sesgo.

	Van den Berghe (2001)	Van den Berghe (2006)	Arabi (2008)	De La Rosa (2008)	Preiser (2009)	NICE-SUGAR Study Investigators (2009)
<b>DOMINIO 1</b>	+	+	+	+	+	+
<b>DOMINIO 2</b>	-	-	-	-	-	-
<b>DOMINIO 3</b>	+	+	?	+	+	+
<b>DOMINIO 4</b>	+	+	+	+	+	+
<b>DOMINIO 5</b>	+	+	+	+	-	+
<b>DOMINIO 6</b>	+	+	+	+	+	+

Tabla 2. Características de estudios incluidos.

ESTUDIO	TITULO	POBLACION	DISEÑO	INTERVENCION	RESULTADOS
VAN DEN BERGHE 2001	Intensive insulin therapy in the critically ill patients.	1548 adultos admitidos en una UCI predominantemente quirúrgica con necesidad de ventilación mecánica.	Ensayo prospectivo, controlado, aleatorizado.	Un grupo recibió insulino terapia intensiva y el otro grupo insulino terapia convencional	Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.
VAN DEN BERGHE 2006	Intensive insulin therapy in the medical ICU.	1200 adultos admitidos en una UCI medica quienes se espera que estén hospitalizados al menos 3 días.	Ensayo controlado, aleatorizado.	Un grupo recibió insulino terapia intensiva y el otro grupo insulino terapia convencional	Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.
ARABI 2008	Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients.	1781pacientes adultos admitidos en una UCI médica y quirúrgica	Ensayo controlado, aleatorizado.	Un grupo recibió insulino terapia intensiva y el otro grupo insulino terapia convencional	Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.
DE LA ROSA 2008	Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients.	1643 pacientes con una estancia en UCI esperada de al menos dos días.	Ensayo controlado, aleatorizado.	Un grupo recibió insulino terapia intensiva y el otro grupo insulino terapia convencional	Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.
PREISER 2009	A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study.	1101 pacientes mayores de 18 años	Ensayo controlado, aleatorizado.	Un grupo recibió insulino terapia y el otro grupo insulino terapia convencional	Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.
NICE-SUGAR 2009	Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.	6104 pacientes adultos con estadía esperada de al menos 3 días.	Ensayo controlado, aleatorizado, grupo paralelo.	Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente a control de la glucosa intensivo, o una convencional	Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.

### 5.3.3 EXTRACCIÓN DE DATOS

Se procuró derivar a partir de la pregunta de investigación y los criterios para evaluar si los estudios tenidos en cuenta eran definitivamente elegibles. Asimismo el formulario sirvió como un registro histórico de las distintas decisiones que finalmente llevaron a la selección o exclusión de diferentes artículos obtenidos inicialmente. El formulario estaba estructurado inicialmente con el título de la revisión, fecha de revisión, nombre de quien realizaba la revisión, espacio para notas generales sobre la revisión, identificador único del estudio (que es el mismo con el cual se denomina el estudio a lo largo de toda la revisión), la evaluación de la elegibilidad del estudio para la revisión especificando por qué era un estudio viable para la revisión, la relación de las fuentes principales del estudio, la concordancia de los datos descritos con las tablas del artículo, los tamaños de muestra, como se manejó la población, sus exclusiones, y un nuevo espacio de notas generales para uso por parte de cada uno de los revisores.

### 5.3.4 ANALISIS DE DATOS

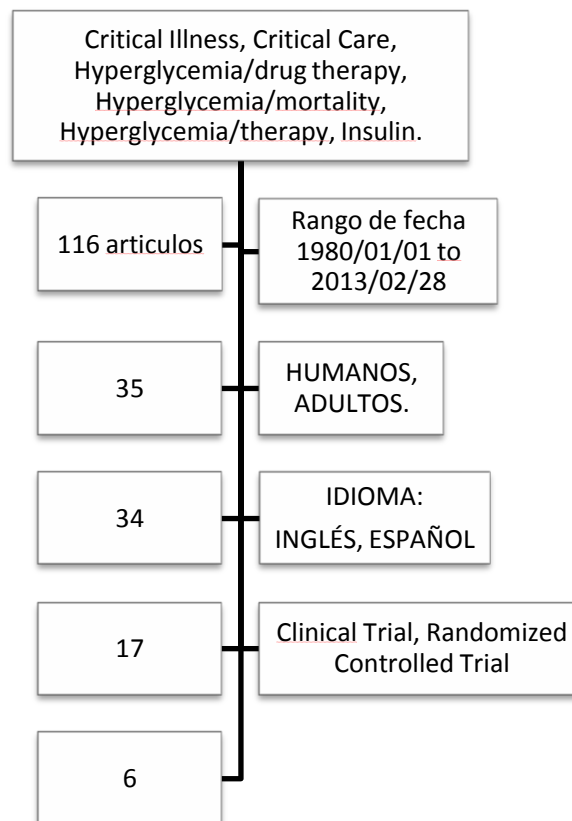
Se expresaron los resultados como riesgo relativo (RR) para aquellos resultados que eran dicotómicos y diferencia de medias para aquellos resultados que eran continuos, como se detalló en el apartado INTERVENCION.

## 6 RESULTADOS

### 6.1 DESCRIPCION DE LOS ESTUDIOS

#### 6.1.1 RESULTADOS DE LA BÚSQUEDA

Gráfico 1. Resultados de búsqueda.



#### 6.1.2 CARACTERÍSTICAS DE LOS ESTUDIOS INCLUIDOS.

La estrategia de búsqueda arrojó 116 estudios potencialmente elegibles en la actual revisión. De estos, 99 fueron excluidos luego de aplicar los filtros ilustrados en el gráfico de los resultados de la búsqueda. De los 17 estudios restantes se excluyeron 11 por falta de rigidez metodológica. Se incluyeron entonces 6 estudios en la presente revisión.



#### 6.1.2.1 VAN DEN BERGHE 2001. (9)

##### TITULO

Intensive insulin therapy in the critically ill patients.

##### REVISTA

New England Journal of Medicine.

##### AÑO

2001.

##### AUTORES

Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al..

##### OBJETIVO

Determinar si la normalización de los niveles de glucosa en sangre con la insulino terapia intensiva reduce la mortalidad y la morbilidad de los pacientes críticamente enfermos.

##### DISEÑO

Ensayo prospectivo, controlado, aleatorizado.

##### SITIOS DE ESTUDIO

1 UCI localizada en Bélgica.

##### PARTICIPANTES

1548 adultos con promedio de 63 años admitidos en una UCI predominantemente quirúrgica con necesidad de ventilación mecánica.

##### INTERVENCIONES

Un grupo recibió insulino terapia intensiva (glucosa objetivo: 80-110mg/dL) y el otro grupo insulino terapia convencional (glucosa objetivo: 180-200mg/dL). La duración de la intervención existió hasta que el paciente egresara de la UCI.

##### RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.

#### 6.1.2.2 VAN DEN BERGHE 2006. (10)

##### TITULO

Intensive insulin therapy in the medical ICU.

##### REVISTA

New England Journal of Medicine.

##### AÑO

2006.

##### AUTORES

Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al.

#### OBJETIVO

Determinar si la normalización de los niveles de glucosa en sangre con la insulino terapia intensiva reduce la mortalidad y la morbilidad de los pacientes críticamente enfermos.

#### DISEÑO

Ensayo controlado, aleatorizado.

#### SITIOS DE ESTUDIO

1 UCI localizada en Bélgica.

#### PARTICIPANTES

1200 adultos con promedio de 64 años admitidos en una UCI medica quienes se esperan que estén hospitalizados al menos 3 días.

#### INTERVENCIONES

Un grupo recibió insulino terapia intensiva (glucosa objetivo: 80-110mg/dL) y el otro grupo insulino terapia convencional (glucosa objetivo: 180-200mg/dL). La duración de la intervención existió hasta que el paciente egresara de la UCI.

#### RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.

#### 6.1.2.3 ARABI 2008. (11)

#### TITULO

Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients.

#### REVISTA

Critical Care of Medicine.

#### AÑO

2008.

#### AUTORES

Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al.

#### OBJETIVO

Examinar si TII es beneficiosa en la reducción de la mortalidad en pacientes médicos y quirúrgicos ingresados en la UCI.

#### DISEÑO

Ensayo controlado, aleatorizado.

#### SITIOS DE ESTUDIO

1 UCI localizada en Arabia Saudita.

#### PARTICIPANTES

1781pacientes adultos con promedio de 54 años admitidos en una UCI médica y quirúrgica.

#### INTERVENCIONES

Un grupo recibió insulino terapia intensiva (glucosa objetivo: 80-110mg/dL) y el otro grupo insulino terapia convencional (glucosa objetivo: 180-200mg/dL). La duración de la intervención existió hasta que el paciente egresara de la UCI.

#### RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.

#### 6.1.2.4 DE LA ROSA 2008.(12)

##### TITULO

Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients.

##### REVISTA

Critical Care of Medicine.

##### AÑO

2008.

##### AUTORES

De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, Gonzalez LG, Saldarriaga NE, et al.

##### OBJETIVO

Evaluar si el efecto de la terapia intensiva con insulina, en comparación con el tratamiento estándar, disminuye la morbilidad y la mortalidad en pacientes hospitalizados en una UCI mixta.

##### DISEÑO

Ensayo controlado, aleatorizado.

##### SITIOS DE ESTUDIO

1 UCI localizada en el Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

##### PARTICIPANTES

1643 pacientes de 15 años o más con una estancia en UCI esperada de al menos dos días fueron elegibles para el estudio.

##### INTERVENCIONES

Un grupo recibió insulino terapia intensiva (glucosa objetivo: 80-110mg/dL) y el otro grupo insulino terapia convencional (glucosa objetivo: 180-200mg/dL). La duración de la intervención existió hasta que el paciente egresara de la UCI.

#### RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.

#### 6.1.2.5 PREISER 2009.(13)

##### TITULO

A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study.

##### REVISTA

Intensive Care of Medicine.

AÑO

2009.

AUTORES

Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot C, Annane D, Groeneveld J, et al.

OBJETIVO

Probar la hipótesis de que La TII mejora la supervivencia de los pacientes tratados en UCIs médico-quirúrgicas, en comparación con un objetivo de control de la glucosa de 7,8 a 10,0 mmol/L.

DISEÑO

Ensayo controlado, aleatorizado.

SITIOS DE ESTUDIO

21 UCIs.

PARTICIPANTES

1101 pacientes mayores de 18 años

INTERVENCIONES

Un grupo recibió insulino terapia intensiva (glucosa objetivo: 80-110mg/dL) y el otro grupo insulino terapia convencional (glucosa objetivo: 140-180mg/dL). La duración de la intervención existió hasta que el paciente egresara de la UCI.

RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.

#### 6.1.2.6 NICE-SUGAR Investigators 2009.(14)

TITULO

Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.

REVISTA

New England Journal of Medicine.

AÑO

2009.

AUTORES

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.

OBJETIVO

Probar la hipótesis de que el control intensivo de la glucosa reduce la mortalidad a los 90 días.

DISEÑO

Ensayo controlado, aleatorizado, grupo paralelo.

SITIOS DE ESTUDIO

42 hospitales.

PARTICIPANTES

6104 pacientes mayores de 18 años con estadía esperada de al menos 3 días.

## INTERVENCIONES

Los participantes del estudio fueron asignados aleatoriamente a control de la glucosa con uno de dos rangos de objetivos: el objetivo intensivo (es decir, ajustado) de control de 81 a 108 mg/dL (de 4,5 a 6,0 mmol/L), o una convencional objetivo de control de 180 mg/dL o menos (10,0 mmol o menos por litro). La duración de la intervención existió hasta que el paciente egresara de la UCI o 90 días.

## RESULTADOS APLICABLES A LA REVISION

Mortalidad por cualquier causa, estancia en UCI, efectos adversos.

Tabla 2. Resumen de los estudios excluidos.

ESTUDIO	MOTIVO DE EXCLUSIÓN
Mojtahedzadeh M (2012)(15)	Compara los efectos metabólicos de la metformina y la insulina sobre la hiperglicemia en pacientes de UCI sin reportar impacto alguno sobre mortalidad o posibles eventos adversos.
Schultz MJ (2012)(16)	Guía aplicada de estudios previos. No tiene ningún tipo de aleatorización.
Meyfroidt G (2010)(17)	Se trata de análisis retrospectivo de 2 bases de datos de 2 estudios previamente publicados.
Whyte MB (2010)(18)	Su objetivo era investigar los efectos de control de la glucemia y la concentración de insulina en la lipólisis, la glucosa, y el metabolismo de las proteínas. Carece de proceso de aleatorización.
Hirshberg E (2008)(19)	No había aleatorización alguna, Se trata de cuestionario autoadministrado basado en la web, se realizó una encuesta a nivel nacional de Norte América en UCI pediátrica y de adultos.
Chase J (2007)(20)	Su objetivo era presentar un nuevo protocolo para el control glucémico estricto basado en el uso variable de la insulina y administración de la nutrición.
Shaw GM (2006)(21)	Su objetivo fue examinar las dificultades prácticas en el manejo de la hiperglucemia en la enfermedad crítica y presentar protocolos de manejo de glucemia recientemente desarrollados para proporcionar un control estricto.
Lonergan T (2006)(22)	Compara protocolo que emplea insulina y módulo de alimentación. No cumple con objetivos establecidos en la revisión.
Wong XW (2006)(23)	Su objetivo fue desarrollar un modelo de control glucémico con insulina y nutrición enteral. No cumple con objetivos establecidos en la revisión.
Wong XW (2006)(24)	Su objetivo fue desarrollar un algoritmo de control con insulina y nutrición para el control de glucémico en el paciente crítico. No cumple con objetivos establecidos en la revisión.
Grey NJ (2004)(25)	Su objetivo fue investigar si la hiperglucemia en pacientes con intolerancia a la glucosa sin diabetes podría conducir a un aumento de las infecciones nosocomiales en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos.

## 6.2 EFECTO DE LAS INTERVENCIONES

### 6.2.1 EFECTO DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LA MORTALIDAD.

En el estudio realizado por Van den Berghe et al. En el 2001 fueron asignados aleatoriamente 1.548 pacientes de una UCI quirúrgica para recibir tratamiento con insulino terapia intensiva (TII) o manejo convencional de la glucosa en sangre. TII se definió como una infusión de insulina apuntando a una glucosa en sangre de 80 a 110 mg/dL (4.4 a 6.1 mmol/L). La Terapia con Insulina Convencional (TIC) tuvo como objetivo un nivel de glucosa sanguínea 180 a 200 mg/dL (10 a 11,1 mmol/L) y se usó una infusión de insulina sólo si la glucosa en sangre era mayor a 215 mg / dL (11.9 mmol/L). La mortalidad en la UCI fue 4,6% en el grupo TII frente a 8,0% del grupo TIC con una reducción en la mortalidad estimada en 32% (95% IC, 2-55%;  $P < 0.04$ ). La magnitud del beneficio fue mayor entre los pacientes que estuvieron en la UCI durante cinco días o más. La mortalidad hospitalaria fue de 7,2% el grupo TII frente a 10,9% en el grupo TIC.

En un estudio posterior realizado por los mismos investigadores en el 2006, buscando reproducir los hallazgos del estudio del 2001 en pacientes no quirúrgicos, se aleatorizaron 1200 pacientes de una UCI médica a recibir TII (nivel de glucosa en sangre objetivo de 80 a 110 mg/dl [4.4 a 6.1 mmol/L]) o TIC (objetivo de glucosa en sangre de 180 a 200 mg/dl [10 a 11,1 mmol/L]). Los protocolos de infusión de insulina y estrategias nutricionales eran los mismos que el en el estudio realizado por los mismos investigadores en 2001. Para todos los pacientes, la mortalidad en la UCI al día 3 (2,8% vs 3,9%,  $P = 0,31$ ) y la mortalidad intrahospitalaria al día 3 (3,6% vs 4,0%,  $P = 0,72$ ) no fueron significativamente diferentes en los dos los grupos de tratamiento. Más allá del tercer día de tratamiento intensivo con insulina, la mortalidad hospitalaria se redujo desde 52,5 hasta 43,0% ( $P = 0,009$ ).

En 2008, Arabi et al. Condujo un estudio donde aleatorizó 1871 pacientes a recibir TII y TIC con los mismos objetivos de glucosa en sangre que los 2 estudios previos realizados por Van den Bergh et al. No hubo diferencia significativa en la mortalidad en la UCI entre el TII y grupos TIC (13,5% frente a 17,1%,  $p = 0,3$ ). Después del ajuste de las características iniciales, la terapia TII tampoco se asoció con la diferencia de mortalidad (AHR 1,09, CI 0,70 a 1,72,  $p = 0.70$  95%).

En el mismo año De la Rosa et al. Presentó los resultados de un estudio realizado en una UCI mixta en el cual aleatorizó a 1643 pacientes a recibir TII o TIC con los mismos objetivos de glucosa en sangre que los estudios previamente mencionados y encontró que la mortalidad por todas las causas a los 28 días fue similar en los dos grupos, del 32,4% (81 de 250) en el grupo de TIC y el 36,6% (93 de 254) en el grupo de TII (RR 1.1, IC 95%; 0.85 - 1.42). La Mortalidad en UCI tuvo resultados parecidos para los pacientes del grupo de TIC y en los del grupo de TIC: 78 de 250 pacientes (31,2%) y 84 de 254 (33,1%), respectivamente (RR 1.05, IC 95%; 0.82 - 1.37). La mortalidad hospitalaria también fue similar entre el

grupo de TIC y el grupo de TII: 96 de 250 (38,4%) y 102 de 254 (40,2%), respectivamente (RR 1.05, IC 95%; 0.84 - 1.3).

Preise et al. En el 2009 presenta el estudio llamado the glucocontrol study que es parado tempranamente por violación al protocolo. En este ensayo se aleatorizaron 1101 pacientes en dos grupos, el grupo 1 tuvo como meta un nivel de glucosa en sangre de 80 – 110mg/dL (4.4 – 6.1mmol/L) y el grupo 2 que tuvo como meta un nivel de glucosa en sangre de 140-180mg/dL (7.8 – 10mmol/L). La mortalidad a 28 días, en UCI e intrahospitalaria fueron similares en ambos grupos. La tasa de mortalidad en la UCI de los pacientes no fue diferente entre los pacientes que estaban " en el objetivo" y de los que no estaban: para el grupo 1, la mortalidad de los pacientes" en el objetivo" (221/542) fue de 14,5 vs . 15,9% (p = 0,655); para el grupo 2 la mortalidad de los pacientes" en el objetivo" (139/536) fue de 12,9 frente a 18,6% (p = 0,126).

Por último, en el estudio con muestra poblacional más grande a la fecha de este tipo es el realizado en 42 hospitales denominado NICE-SUGAR que incluyó 6104 participantes que se aleatorizaron en dos grupos. Uno a control de la glucosa con objetivo intensivo de 81 a 108 mg/dL (de 4.5 a 6,0 mmol/L), y el otro llamado convencional con objetivo de control de 180 mg/dL o menos (10,0 mmol o menos por litro). Noventa días después de la aleatorización, 829 de los 3.010 pacientes (27,5%) en el grupo de control intensivo habían muerto, en comparación con los 751 de 3012 pacientes (24,9%) en el grupo de control convencional (IC 95%; 0.4 – 4.8). y el OR para muerte con el control intensivo fue de 1,14 (IC 95%; 1.2 - 1.28, p = 0.02). La mediana de supervivencia fue menor en el grupo de control intensivo que en el grupo de control convencional (razón de riesgo, 1.11; IC 95%, 01.01 - 01.23, p = 0.03).

## 6.2.2 EFECTO DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LOS EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS CON LA TERAPIA CON INSULINA

En el estudio de Van den Bergh et al. La hipoglucemia ocurrió con más frecuencia en el grupo de tratamiento intensivo que el grupo de tratamiento convencional. La mayoría de los pacientes que tenían hipoglicemia tuvieron un solo episodio. La gravedad de la hipoglicemia fue similar en los dos grupos. Sin deterioro hemodinámico, convulsiones, u otros eventos fueron observados en asociación con cualquier evento hipoglicémico. La mortalidad de los pacientes en la UCI que tuvieron hipoglicemia fue del 66,7% en el grupo de tratamiento convencional, en comparación con 46,4% en el grupo de tratamiento intensivo (P = 0,1).

En el estudio realizado por Arabi et al. La TII se asoció con un aumento significativo en la prevalencia de hipoglicemia. Por lo menos un episodio de hipoglicemia se produjo en 28,6% de los pacientes en TII y 3,1% en el grupo TIC (p = 0,0001). Los pacientes con hipoglucemia tuvieron mayor mortalidad en la UCI de los que no lo hicieron (20/84, 23,8% frente a 60/439 en el 13,7%, p = 0.02). La mortalidad de los pacientes que desarrollaron hipoglicemia fue de 19/76 (25,0%) en el grupo de TII en comparación con 1/8 (12,5%) en el grupo de TIC.



En el estudio de De la Rosa et al. La proporción de pacientes con al menos un episodio de un nivel de glucosa de 40 mg/dL o menos fue mayor en el grupo de TII (8,3% vs.0.8%,  $p < 0,001$ ). Seis pacientes en el grupo de TII tenían dos o más eventos hipoglicémicos. Un paciente presentó un episodio de convulsión tónico-clónica generalizada asociada con hipoglicemia sin dejar secuelas neurológicas.

En el estudio de Praise et al. La tasa de hipoglicemia fue mayor en el grupo 2 que tuvo como objetivo glucosa en sangre 80 – 110mg/dL (8,7%) que en el grupo 1 que tenía como objetivo glucosa en sangre 140 – 180mg/dL (2,7%) ( $P = 0.0001$ ).

En el estudio NICE-SUGAR, la hipoglicemia severa (definida como un nivel de glucosa en sangre  $\leq 40$  mg/L [2,2 mmol/L]) se registró en 206 de 3.016 pacientes (6,8%) sometidos a control intensivo de la glucosa, en comparación con los 15 de 3014 pacientes (0,5%) sometidos a convencional control (OR, 14.7; IC del 95%: 9,0 – 25.9,  $p < 0,001$ ).

### 6.2.3 EFECTO DE LA INTERVENCIÓN SOBRE LA DURACIÓN DE LA ESTADÍA EN LA UNIDAD DE CUIDADO INTENSIVO

En el estudio de Van den Bergh et al. Realizado en pacientes hospitalizados en una UCI médica se encontró que entre los 386 pacientes en el grupo de tratamiento intensivo, la terapia intensiva con insulina durante al menos tres días, en comparación con la terapia convencional, hubo una reducción significativa sobre la estadía UCI (razón de riesgo 1,34, intervalo de confianza del 95%, 1,12 a 1,61,  $p = 0,002$ ) y duración de la hospitalización (razón de riesgo 1,58, IC 95%; 1.28 – 1.95,  $P < 0.001$ ).

En el estudio de Arabi et al. No se observó diferencias significativas sobre la estadía en UCI ( $9.6 \pm 8.5$  versus  $10.8 \pm 11.3$ ,  $P = 0.18$ ).

En el estudio de De la Rosa et al. La duración media de la estadía en la UCI no se redujo significativamente. 6 días en el grupo de TIC (3 - 11) versus 6 días en el grupo e TII (3 - 12) ( $P = 0.351$ ).

La duración de la estadía hospitalaria encontrada en el estudio de Praise et al. Fue en promedio de 6 días para ambos grupos que no fue significativa ( $P = 0.238$ ).

En el estudio NICE-SUGAR realizado en 2009 también evidencio que no hubo diferencias significativas entre los dos grupos en la mediana de duración de la estancia en la UCI o en el hospital.

## 7 DISCUSIÓN

En los estudios de Van den Berghe et al, se observó un efecto benéfico del control intensivo, por lo tanto, fijar unos niveles de glucosa en sangre por debajo de 110 mg/dL con la terapia de insulina disminuyó la morbilidad pero no redujo significativamente la mortalidad entre todos los pacientes en la UCI médica. Sin embargo, la terapia intensiva de insulina en los pacientes que permanecieron en la UCI durante al menos tres días se asoció con una reducción de la morbilidad y la mortalidad.

En el estudio glucocontrol realizado en pacientes médicos y quirúrgicos críticamente enfermos fueron la falta de beneficios clínicos de TII dirigidos a un nivel de glucosa en sangre de 80mg/dL a 110mg/dL, estuvo asociado a un aumento de la frecuencia de hipoglicemia, en comparación con un control de la glucosa menos estricto dirigidas a un nivel de glucosa en sangre de 140mg/dL a 180mg/dL.

En el estudio NICE-SUGAR se encontró que el control intensivo de la glucosa, en comparación con el control de la glucosa convencional, aumentaba el riesgo absoluto de mortalidad a los 90 días en 2,6 puntos porcentuales, lo que representa un número necesario para dañar de 38. La diferencia de la mortalidad se mantuvo significativa después de ajustes para posibles factores de confusión. La hipoglucemia severa fue significativamente más común con el control intensivo de la glucosa.

El manejo de los niveles de glucosa en sangre fue estandarizado, casi todos los pacientes recibieron su tratamiento asignado, los niveles medios de glucosa en sangre diferían significativamente entre los dos grupos de tratamiento durante el período de estudio de 90 días, y la tasa de hipoglucemia severa fue baja en comparación con la las tasas en otros ensayos.

Estos resultados difieren de los de un reciente meta-análisis que muestra que el control intensivo de la glucosa no alteró significativamente la mortalidad de los pacientes críticos. De acuerdo con los ensayos incluidos en el meta-análisis, los pacientes del estudio que fueron asignados al control intensivo de la glucosa, en comparación con los asignados al control convencional, tenían niveles de glucosa en la sangre más bajos, recibieron más insulina, y tenían más episodios de hipoglicemia severa. Además, los pacientes recibieron predominantemente nutrición enteral, en consonancia con las directrices actuales de alimentación basadas en la evidencia, mientras que una proporción sustancial de los pacientes incluidos en el meta-análisis recibieron predominantemente nutrición parenteral.

El estudio tuvo un mayor poder estadístico que los estudios realizados previamente, así como un período de seguimiento más largo de todos, excepto dos ensayos en el meta-análisis. Por lo tanto, nuestros resultados pueden deberse a un efecto específico de nuestro algoritmo de tratamiento, pueden ser más generalizables a los pacientes que reciben predominantemente nutrición enteral, o puede reflejar daño no aparente en los estudios con seguimiento más corto y menor poder estadístico. En este estudio, más pacientes en el grupo de control intensivo que en el grupo de control convencional fueron tratados con corticosteroides y el exceso de muertes en el grupo de control intensivo eran en su mayoría por causas cardiovasculares. Estas diferencias podrían sugerir que la reducción de los niveles de glucosa en la sangre por la administración de la insulina tiene efectos adversos sobre el sistema cardiovascular. Sin embargo, este estudio no fue diseñado para examinar estos mecanismos.

Dado que el estudio original por Van den Berghe et al., el control intensivo de la glucosa ha sido ampliamente recomendado en el supuesto de que el tratamiento dirigido a la normoglicemia beneficiaría a los pacientes. Estos resultados sugieren que el objetivo de la normoglicemia para el control de la glucosa no necesariamente beneficia a pacientes críticamente enfermos y puede ser perjudicial. En conclusión, este estudio mostró que un nivel de glucosa en sangre de menos de 180 mg por decilitro resultó en una mortalidad menor que un objetivo de 81 a 108 mg por decilitro. Sobre la base de estos resultados, no se recomienda el uso de la meta más baja en adultos críticamente enfermos.

En esta revisión hemos encontrado que el control intensivo de la glucosa no tuvo impacto en el riesgo general de la mortalidad. El análisis de subgrupos estratificados por UCI mostró que el control intensivo de la glucosa incluso aumentó el riesgo de muerte en los pacientes de la UCI mixta. Aunque el control intensivo de la glucosa puede beneficiar a los pacientes en la UCI quirúrgica. Por otra parte, la terapia intensiva de insulina en general se asoció con un aumento del riesgo de hipoglicemia grave en comparación con la terapia convencional.

Los efectos perjudiciales asociados con la hiperglicemia en condiciones de enfermedad crítica están bien estudiados, incluyendo el aumento de la producción de especies reactivas del oxígeno, exacerbación de las vías inflamatorias, disminución de la actividad del complemento, la modificación en el inmune innato sistema, daño en la función endotelial, y la glicosilación de proteínas. Múltiples estudios observacionales han demostrado que la hiperglicemia se asocia con resultados clínicos pobres en varias poblaciones de pacientes y el control eficaz de la glucosa puede mejorar los resultados clínicos.

La hipoglucemia se asocia con el daño neuronal irreversible, arritmias cardíacas y el compromiso del miocardio. Es biológicamente posible que la hipoglicemia contribuya a la mortalidad en pacientes críticamente enfermos con tratamiento intensivo con insulina.

No fue posible reproducir los hallazgos encontrados por Van den Berghe et al en el primer estudio. Es posible que las características locales de la población de pacientes y el enfoque distintivo de cuidados críticos en este ensayo solo centro puede haber influido en los resultados que no pueden ser replicados en otros estudios.

## 8 CONCLUSIONES

En esta revisión encontramos que el control intensivo de la glucosa en adultos en estado crítico no redujo la mortalidad ni la estadía en UCI, pero se asocia con un aumento significativo del riesgo de la hipoglicemia.

### 8.1 IMPLICACIONES PARA LA PRÁCTICA

De acuerdo a la evidencia actual no se recomienda la terapia intensiva de insulina dirigida a obtener una concentración de glucosa en sangre por debajo de 110mg/dL en los pacientes críticos, y se recomienda un rango de glucosa en sangre de 140 – 180mg/dL para la mayoría de los pacientes críticos.

### 8.2 IMPLICACIONES PARA LA INVESTIGACIÓN

Hay evidencia suficiente que indica que el control intensivo con insulina es más deletéreo que beneficioso en los pacientes críticamente enfermos, pero hay escasa evidencia aun en relación a cuál es el rango óptimo de glucosa en sangre para estos pacientes ya que la hiperglicemia como bien está documentado también tiene impacto negativo en los desenlaces de estos pacientes.

## 9 REFERENCIAS

1. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet*. 2009 May 23;373(9677):1798-807. PubMed PMID: 19465235. Pubmed Central PMCID: 3144755.
2. McCowen KC, Malhotra A, Bistran BR. Stress-induced hyperglycemia. *Critical care clinics*. 2001 Jan;17(1):107-24. PubMed PMID: 11219223.
3. Saberi F, Heyland D, Lam M, Rapson D, Jeejeebhoy K. Prevalence, incidence, and clinical resolution of insulin resistance in critically ill patients: an observational study. *JPEN Journal of parenteral and enteral nutrition*. 2008 May-Jun;32(3):227-35. PubMed PMID: 18443133.
4. Chinsky K. The evolving paradigm of hyperglycemia and critical illness. *Chest*. 2004 Sep;126(3):674-6. PubMed PMID: 15364740.
5. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN clinical issues*. 2004 Jan-Mar;15(1):45-62. PubMed PMID: 14767364.
6. Rodbard HW, Blonde L, Braithwaite SS, Brett EM, Cobin RH, Handelsman Y, et al. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2007 May-Jun;13 Suppl 1:1-68. PubMed PMID: 17613449.
7. Ichai C, Preiser JC, Societe Francaise dA-R, Societe de Reanimation de langue F, Experts g. International recommendations for glucose control in adult non diabetic critically ill patients. *Critical care*. 2010;14(5):R166. PubMed PMID: 20840773. Pubmed Central PMCID: 3219261.
8. Schmeltz LR, DeSantis AJ, Schmidt K, O'Shea-Mahler E, Rhee C, Brandt S, et al. Conversion of intravenous insulin infusions to subcutaneously administered insulin glargine in patients with hyperglycemia. *Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists*. 2006 Nov-Dec;12(6):641-50. PubMed PMID: 17229660.
9. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2001 Nov 8;345(19):1359-67. PubMed PMID: 11794168.
10. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *The New England journal of medicine*. 2006 Feb 2;354(5):449-61. PubMed PMID: 16452557.
11. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Critical care medicine*. 2008 Dec;36(12):3190-7. PubMed PMID: 18936702.
12. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, Gonzalez LG, Saldarriaga NE, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed

- medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Critical care*. 2008;12(5):R120. PubMed PMID: 18799004. Pubmed Central PMCID: 2592751.
13. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Melot 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 medicine*. 2009 Oct;35(10):1738-48. PubMed PMID: 19636533.
  14. Investigators N-SS, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *The New England journal of medicine*. 2009 Mar 26;360(13):1283-97. PubMed PMID: 19318384.
  15. Mojtahedzadeh M, Jafarieh A, Najafi A, Khajavi MR, Khalili N. Comparison of metformin and insulin in the control of hyperglycaemia in non-diabetic critically ill patients. *Endokrynologia Polska*. 2012;63(3):206-11. PubMed PMID: 22744627.
  16. Schultz MJ, Harmsen RE, Korevaar JC, Abu-Hanna A, Van Braam Houckgeest F, Van Der Sluijs JP, et al. Adoption and implementation of the original strict glycemic control guideline is feasible and safe in adult critically ill patients. *Minerva anesthesiologica*. 2012 Sep;78(9):982-95. PubMed PMID: 22531562.
  17. 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. *Critical care medicine*. 2010 Apr;38(4):1021-9. PubMed PMID: 20124887.
  18. Whyte MB, Jackson NC, Shojaee-Moradie F, Treacher DF, Beale RJ, Jones RH, et al. Metabolic effects of intensive insulin therapy in critically ill patients. *American journal of physiology Endocrinology and metabolism*. 2010 Mar;298(3):E697-705. PubMed PMID: 20028969.
  19. Hirshberg E, Lacroix J, Sward K, Willson D, Morris AH. Blood glucose control in critically ill adults and children: a survey on stated practice. *Chest*. 2008 Jun;133(6):1328-35. PubMed PMID: 18339779.
  20. Chase JG, Shaw GM, Lotz T, LeCompte A, Wong J, Lin J, et al. Model-based insulin and nutrition administration for tight glycaemic control in critical care. *Current drug delivery*. 2007 Oct;4(4):283-96. PubMed PMID: 17979649.
  21. Shaw GM, Chase JG, Wong J, Lin J, Lotz T, Le Compte AJ, et al. Rethinking glycaemic control in critical illness--from concept to clinical practice change. *Critical care and resuscitation : journal of the Australasian Academy of Critical Care Medicine*. 2006 Jun;8(2):90-9. PubMed PMID: 16749873.
  22. Lonergan T, Le Compte A, Willacy M, Chase JG, Shaw GM, Wong XW, et al. A simple insulin-nutrition protocol for tight glycemic control in critical illness: development and protocol comparison. *Diabetes technology & therapeutics*. 2006 Apr;8(2):191-206. PubMed PMID: 16734549.
  23. Wong XW, Singh-Levett I, Hollingsworth LJ, Shaw GM, Hann CE, Lotz T, et al. A novel, model-based insulin and nutrition delivery controller for glycemic regulation in critically ill patients. *Diabetes technology & therapeutics*. 2006 Apr;8(2):174-90. PubMed PMID: 16734548.
  24. Wong XW, Chase JG, Shaw GM, Hann CE, Lotz T, Lin J, et al. Model predictive glycaemic regulation in critical illness using insulin and nutrition input: a

pilot study. Medical engineering & physics. 2006 Sep;28(7):665-81. PubMed PMID: 16343972.

25. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. Endocrine practice : official journal of the American College of Endocrinology and the American Association of Clinical Endocrinologists. 2004 Mar-Apr;10 Suppl 2:46-52. PubMed PMID: 15251640.