



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>



**Universitat Autònoma
de Barcelona**



**EFICACIA Y SEGURIDAD DE LA IMPLANTACIÓN
DE UN PROTOCOLO DE MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA
DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN Y AL ALTA**

Tesis presentada por
Analía. E. Ramos
para optar al grado de Doctor

Directores de Tesis
Dr. Antonio Pérez Pérez y Dr. Alberto de Leiva

Departamento de Medicina
Programa de Doctorado en Medicina
Servicio de Endocrinología y Nutrición
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
2019

AGRADECIMIENTOS

Al **Dr. Antonio Pérez**, que me enseñó con mucha paciencia el camino de la investigación. Me acompañó desde el inicio de la residencia, me ofreció continuar sobre esta línea de investigación y empezamos este proyecto de tesis que ahora finalizamos. Gracias Toni, por confiar en mí, enseñarme y darme la oportunidad de trabajar contigo. Espero que sigamos trabajando juntos en otros proyectos de investigación.

Al **Prof. Dr. Alberto de Leiva**, jefe servicio de Endocrinología y Nutrición en los años de mi formación como residente, por las aportaciones realizadas en la fase final de la elaboración de esta tesis.

A **mis padres** que me han dado todo en esta vida y más, y aunque finalmente el mar nos haya separado están muy cerca con su apoyo incondicional. Esto y todo lo que he logrado se los dedico a **mi madre Lili y mi padre Fermín**.

Ahora que ya soy madre los entiendo más que nunca, trataré de seguir los pasos que ustedes me enseñaron para educar a mis hijos. Se los debo todo a ellos. A **mis hermanas**, que desde la distancia me acompañaron en cada logro alcanzado. **Vivi y Liz**, la distancia nunca nos separará porque el amor que nos une es único.

A mi nueva familia española, mis niños **Leia y Marc**, que en los últimos meses tuvieron que estar unas horas SIN MAMÁ. A **Sergio**, que me ha apoyado siempre y ahora más en la etapa como padres. Gracias al apoyo incondicional, la paciencia y el cariño que me has dado he podido concretar esta tesis. Juntos hasta el final.

A mi familia política, gracias a mis suegros **Antonio y Ester** que son mis segundos padres, a los que quiero y les agradezco el cariño que he sentido desde que los conozco y gracias por brindarme apoyo continuo y querer tanto a sus nietos. Fueron una ayuda muy importante para terminar este proyecto.

A todos los que forman el **servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital De la Sant Creu i Sant Pau**, que me han acogido con cariño y han colaborado en que reciba una excelente formación y haber marcado mi vida de una forma muy especial. En especial a mi compi de residencia **Xisca**, que ha compartido conmigo los 4 años de la residencia y a la cual aprecio muchísimo y a **María José**, una compañera y que se ha convertido en una amiga, ha sido mi apoyo desde el inicio y ahora está unida a mi familia por nuevos lazos.

A **Miguel**, gran enfermero del servicio que ha colaborado con el desarrollo de una gran parte del proyecto de esta tesis y a la secretaria del servicio **Mariona** que me ha ayudado en los problemas logísticos y siempre con predisposición y una sonrisa.

Además, quiero agradecer al **servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Germans Trias i Pujol**, que me ha dado la oportunidad de iniciar una nueva etapa en mi carrera profesional. Gracias por haber contado conmigo, estoy muy a gusto trabajando con todos los que forman parte del mismo, especialmente a **Clara** que es una excelente compañera. Espero que sean años con importantes logros.

Y, por último, gracias a **los pacientes** que han participado en los estudios realizados, sin ellos no podríamos concluir nada.

ABREVIATURAS

DM: diabetes mellitus

IV: intravenosa

SC: subcutánea

NE: nutrición enteral

NP: nutrición parenteral

ADA: American Diabetes Association

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists

HbA1c: hemoglobina glucosilada

OR: odds ratio

UCI: unidad de cuidados intensivos

ECA: ensayo clínico aleatorizado

AGL: ácidos grasos libres

IAMCEST: infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST

SCA: síndrome coronario agudo

EC: ensayo clínico

RR: riesgo relativo

IAM: infarto agudo de miocardio

NAC: neumonía adquirida en la comunidad

EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica

HGO: hipoglucemiantes orales

HC: hidratos de carbono

NPH: Neutral Protamine Hagedorn

DTD: dosis total diaria

IDPP-IV: Inhibidor de Dipeptidil-Peptidasa-IV

ASPEN: Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral

ISCI: infusión subcutánea continua de insulina

INDICE

I. RESUMEN.....	1
II. INTRODUCCIÓN	5
1. EL PACIENTE CON HIPERGLUCEMIA EN EL HOSPITAL.....	7
1.1 DEFINICIÓN DE LA HIPERGLUCEMIA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN Y PREVALENCIA	7
1.2 FISIOPATOLOGÍA	9
1.3 CAUSAS DE MAL CONTROL.....	11
1.4 REPERCUSIONES DE LA HIPERGLUCEMIA DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN	12
1.4.1 Estudios en pacientes críticos	14
1.4.2 Estudios en pacientes no críticos	16
2. MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA HOSPITALIZACIÓN	17
2-1 DETECCIÓN Y ORIGEN DE LA HIPERGLUCEMIA	18
2.2 OBJETIVOS DE CONTROL EN PACIENTES CRÍTICOS Y NO CRÍTICOS	19
2.3 TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA. OPCIONES DE TRATAMIENTO.....	22
2.3.1 Manejo de la hiperglucemia en pacientes críticos	23
2.3.2 Transición a insulina intravenosa a insulina subcutánea.....	26
2.3.3 Manejo de la hiperglucemia en pacientes no críticos: terapias insulínicas	27
2.3.4 Manejo de la hiperglucemia en pacientes no críticos: tratamiento no insulínico.....	34
3. SITUACIONES ESPECIALES	36
3.1 PACIENTES CON NUTRICIÓN ARTIFICIAL	36
3.1.1 TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN LA NUTRICIÓN ARTIFICIAL	37
4. TRATAMIENTO AL ALTA HOSPITALARIA	40
III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	45
IV. OBJETIVOS.....	49
V. ARTÍCULOS PUBLICADOS	53
ORIGINAL 1	55
ORIGINAL 2	65
ORIGINAL 3	73
ORIGINAL 4	85
VI. RESUMEN GLOBAL DE LOS RESULTADOS	95
VII. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN	103
VIII. CONCLUSIONES	117
IX. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN.....	121
X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	125

I.RESUMEN

Resumen

La hiperglucemia es muy prevalente en los pacientes hospitalizados con y sin diabetes (DM) previa y se ha asociado a un aumento de la morbimortalidad y costes de la atención hospitalaria. Sin embargo, la evidencia sobre efectividad de las estrategias para el manejo de la hiperglucemia y su adaptación en diferentes escenarios clínicos es escasa.

El objetivo de los estudios desarrollados en esta tesis fue determinar la eficacia y seguridad de un programa para el manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado en diferentes escenarios clínicos habituales en la práctica clínica. Los resultados obtenidos muestran que el programa de manejo de la hiperglucemia hospitalaria basada en la terapia basal-bolo es eficaz y segura en la práctica clínica habitual, y que la enfermera consultora especializada en diabetes se valoró como elemento clave en la estrategia para su implantación. En la transición de insulina intravenosa (IV) a subcutánea (SC) en pacientes críticos con nutrición artificial, la estimación de la dosis inicial de insulina SC basal como el 50% de los requerimientos diarios de insulina IV en las 12 h previas a la transición, permitió un adecuado control de la hiperglucemia en los pacientes con nutrición enteral (NE), pero resultó insuficiente en los pacientes con nutrición parenteral (NP). El tratamiento con insulina SC, utilizando los componentes basal y corrector, permitió alcanzar y mantener un control adecuado de la hiperglucemia en los pacientes con y sin DM previa que reciben NP. La implementación de las recomendaciones del consenso español sobre el manejo al alta, incluyendo la conciliación de la medicación hipoglucemiante, de los pacientes con DM o hiperglucemia durante la hospitalización mejoró el registro de los indicadores de calidad en el informe de alta, y mejoró el control glucémico después del alta hospitalaria en los pacientes con deficiente control antes del ingreso.

En conclusión, un programa de tratamiento de la hiperglucemia en el hospital que incluye la enfermera consultora como elemento clave y la adaptación estandarizada en diferentes escenarios clínicos, facilita su implementación y mejora la calidad asistencial en los pacientes con DM y/o hiperglucemia durante la hospitalización y tras el alta.

Abstract

Hyperglycemia is prevalent in hospitalized people, even among those without a previous history of diabetes and is it has been associated with increase in hospital morbidity and mortality, as well as increase length of hospitalization in patients admitted through medical or surgical processes.

The objective of studies developed in this thesis was determined the efficacy and safe of the program for treatment inpatient hyperglycemia in different clinical situations. The results obtained show that the program of manage inpatient hyperglycemia based in basal-bolus regimen is safe and effective, and the presence of a consulting nurse expert in diabetes was valued as a key element in the strategy for its implementation. In the transition from intravenous to subcutaneous insulin in critically ill patients with artificial nutrition, the initial basal subcutaneous insulin dose estimate as 50% of daily intravenous insulin requirements within 12 hours prior to transition, allowed adequate control of hyperglycemia in patients with enteral nutrition, but was insufficient in patients with parenteral nutrition. The treatment with subcutaneous insulin, using the basal and corrective components, allowed to achieve and maintain adequate control of hyperglycemia in patients with and without previous diabetes who receive parenteral nutrition. The implementation of the recommendations of the spanish consensus on discharge management, including reconciliation of hypoglycemic medication, in patients with DM or hyperglycemia during hospitalization, increase registration of quality indicators in the discharge report, and improved glycemic control after hospital discharge in patients with poor control before admission.

In conclusion, a program of treatment hyperglycemia in the hospital that includes the consulting nurse as a key element and standardized adaptation in different clinical scenarios, facilitates its implementation and improves the quality of care in patients with DM and / or hyperglycemia during hospitalization and after discharge

II. INTRODUCCIÓN

1. EL PACIENTE CON HIPERGLUCEMIA EN EL HOSPITAL

1.1 Definición de la hiperglucemia durante la hospitalización y prevalencia

La prevalencia de DM en la población adulta española se ha duplicado en las dos últimas décadas, siendo en el estudio Di@bet.es del 13,8% (1). El riesgo global de morir entre las personas con DM es casi el doble que el de sus homólogas sin DM y más del 50% de los sujetos con DM mueren de enfermedad cardiovascular, principalmente por cardiopatía isquémica. Además, la DM es la principal causa de ceguera, insuficiencia renal terminal y amputación no traumática de extremidades inferiores. Por lo tanto, no resulta extraño que la DM constituya uno de los diagnósticos más frecuente y creciente en los pacientes hospitalizados.

Con el término hiperglucemia durante la hospitalización se describe a un paciente, con o sin DM previa, que en su ingreso actual presenta una hiperglucemia, uni o multifactorial. Siguiendo los criterios diagnósticos establecidos para el diagnóstico de DM, el criterio diagnóstico más útil en la hospitalización es el de la glucemia ≥ 200 mg/dl (10 mmol/l) en cualquier momento. Sin embargo, un criterio frecuentemente utilizado es el establecido en el consenso de la hiperglucemia en el hospital de la asociación americana de diabetes (ADA) y la asociación americana de endocrinólogos clínicos (AACE), que definen hiperglucemia de estrés o hiperglucemia relacionada con la hospitalización como cualquier valor de la glucemia >140 mg/dl (>7.8 mmol/l) (2). Los siguientes términos se utilizan para definir y categorizar la hiperglucemia en el hospital:

1. DM conocida previamente.
2. DM preexistente no conocida: Glucemia en ayunas ≥ 126 o glucemia al azar ≥ 200 mg/dl (ocurre durante la hospitalización y se confirma tras el alta).
3. Hiperglucemia relacionada con la hospitalización: glucemia en ayunas ≥ 126 o glucemia al azar ≥ 200 mg/dl (ocurre en la hospitalización, pero se normaliza tras el alta (2–5)).

La determinación de la hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ al ingreso sugiere una DM preexistente (3,6), mientras que un valor normal apoyaría la hiperglucemia transitoria relacionada con el estrés. En cualquier caso, el diagnóstico deberá verificarse tras el alta y la resolución de la situación de estrés.

Aunque la hiperglucemia de estrés generalmente es reversible al resolver la enfermedad aguda o el estrés quirúrgico, alrededor del 60% de estos pacientes tienen DM confirmada al año (7). Un estudio más reciente mostró que la odds ratio (OR) para desarrollar DM tipo 2 fue 1,32 (IC del 95%: 1,16-1,50) después de un episodio de enfermedad crítica en una cohorte de 19.000 pacientes seguidos durante más de 5 años después de la admisión inicial (8).

Los pacientes diabéticos suponen un 30-40% de los pacientes atendidos en urgencias y un 25% de los pacientes que ingresan en el hospital tanto en plantas médicas como quirúrgicas (9) y alrededor del 30% de los pacientes sometidos a cirugía de derivación aorto-coronaria. En un estudio realizado en 575 hospitales en los Estados Unidos mostró una prevalencia de hiperglucemia (definida como un nivel de glucosa >180 mg / dl [10 mmol / l]) del 32,2% en pacientes de la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en el 32,0% de los pacientes hospitalizados fuera de la UCI (10). Estas cifras incluyeron pacientes con hiperglucemia recientemente identificada, de estrés, así como con DM previa. Por las características del estudio, probablemente estas cifras subestiman la realidad ya que hasta un tercio de los pacientes con hiperglucemia durante el ingreso no tienen incluido ese diagnóstico en el informe de alta hospitalaria.

La estancia media de los sujetos con DM es superior a la de los sujetos sin DM, y el control glucémico durante la hospitalización tiene importantes consecuencias sobre la morbimortalidad (9,11–14). Datos de estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados (ECA) indican que la hiperglucemia hospitalaria, en pacientes con o sin diagnóstico previo de DM, se asocia con un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, una estancia hospitalaria más prolongada y una tasa de ingreso más alta a la UCI, y una mayor necesidad de atención después del alta

hospitalaria (15). Todo ello condiciona el alto impacto de la DM en la hospitalización y en los costes sanitarios (9,13,16,17).

También está bien establecido que optimizar el control de la glucemia con regímenes de insulina protocolizados reduce las complicaciones hospitalarias y la mortalidad en pacientes críticos, así como en los pacientes hospitalizados en salas de medicina general y cirugía (2,9,18–21). La hipoglucemia y la variabilidad glucémica se han relacionado con peores resultados clínicos en los pacientes con DM hospitalizados, y el alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia es una situación con alto riesgo de deterioro del control glucémico, reingresos y errores en la medicación. Todo ello explica el creciente interés en el manejo de la hiperglucemia durante la estancia del paciente en el hospital.

1.2 Fisiopatología

El balance de la glucosa se mantiene por una regulación endógena entre producción y la utilización periférica por los tejidos (22). Los posibles mecanismos implicados en la hiperglucemia y los efectos adversos de la misma en el paciente hospitalizado son múltiples. (Figura 1).

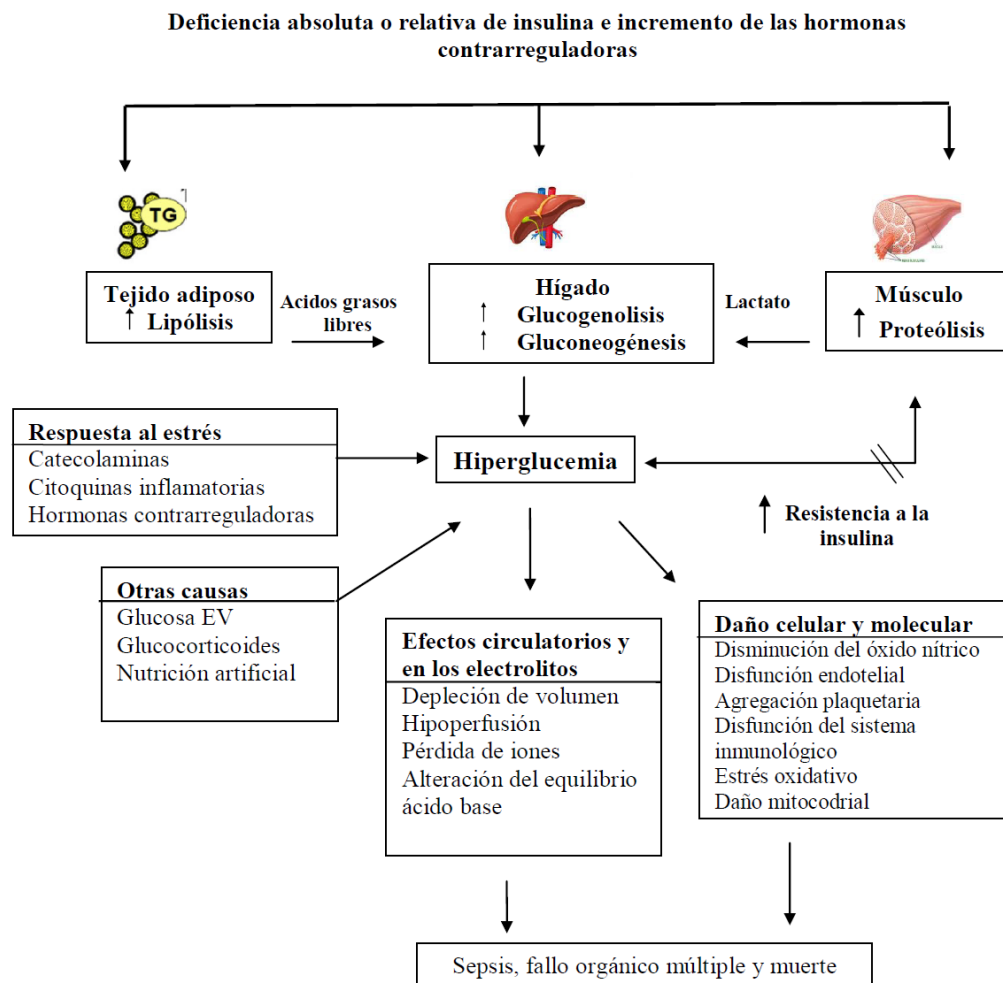


Figura 1. Mecanismos fisiopatológicos asociados a la hiperglucemia. Adaptado de la referencia 24.

El estrés médico o quirúrgico se traduce en un aumento de la resistencia a la insulina y una disminución de su secreción, que en parte es mediado por la mayor producción de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona de crecimiento). Otros factores que participan son la administración exógena de glucocorticoides, aporte de glucosa IV y la NE o la NP, entre otros.

La hiperglucemia, sumada al aumento de ácidos grasos libres (AGL), cuerpos cetónicos y lactato, desencadenaría la liberación de citocinas (interleucina-1, interleucina-6, factor de necrosis tumoral α , etc.) con el consiguiente efecto de la producción aumentada de factores proinflamatorios y la disminución de factores vasculoprotectores y citoprotectores como la prostaciclina y el óxido nítrico. Esta combinación de efectos fisiopatológicos conduciría a una respuesta inmunológica alterada, disfunción endotelial y situación protrombótica. Todos estos mecanismos se consideran los responsables finales de la morbimortalidad aumentada del paciente hospitalizado con hiperglucemia (4,5,23,24).

La administración de insulina puede prevenir varios de los efectos adversos asociados con la hiperglucemia, suprime la generación de especies de radicales libres de oxígeno, induce vasodilatación, inhibe la lipólisis, reduce los AGL, inhibe la agregación plaquetaria y disminuye la respuesta inflamatoria (24–26). Por lo tanto, la administración de insulina juega un papel primordial en la prevención de los riesgos asociados con la hiperglucemia.

1.3 Causas de mal control

Durante la hospitalización, el control de la glucemia puede ser de difícil manejo por distintas razones. Además del efecto hiperglucemiante de la liberación de hormonas de contrarregulación en respuesta al estrés y el uso de fármacos con efecto hiperglucemiante, existen diversos factores como los cambios en la alimentación (la necesidad de ayuno, presencia de vómitos o la nutrición artificial) y la existencia o desarrollo de comorbilidades (insuficiencia renal, hepática o cardíaca y desnutrición) que también pueden hacer variar los requerimientos de insulina, a menudo bruscamente(11). La hipoglucemia, aunque infrecuente, es un motivo de preocupación durante la hospitalización y motiva que los profesionales a menudo acepten una hiperglucemia relativa como medida de seguridad(27).

Finalmente, existen otros factores modificables que pueden condicionar la presencia de un mal control glucémico durante la hospitalización como la inercia clínica, el desconocimiento del tratamiento hipoglucemiante previo del paciente, la

infrautilización de bombas de insulina IV y, especialmente, la sobreutilización de las sliding scales o pautas móviles de insulina rápida sola (2,3,11).

1.4 Repercusiones de la hiperglucemia durante la hospitalización

La hiperglucemia en el ingreso es un indicador de mal pronóstico y está asociada a efectos adversos incluyendo mortalidad, infección, inadecuada cicatrización de heridas, complicaciones cardíacas y aumento de la estancia hospitalaria en diferentes grupos de pacientes. Estos efectos adversos se han demostrado en diferentes situaciones clínicas, incluyendo pacientes críticos (28–30), pacientes quirúrgicos (31–35) y en pacientes no críticos (2, 22,23). Además, existen cada vez más evidencias que indican un mayor riesgo de complicaciones y mortalidad en pacientes sin antecedentes de DM (inducidos por el estrés) en comparación con los pacientes con diagnóstico conocido de DM (31,36–38).

En un metaanálisis de 24 estudios observacionales Angeli et al.(39) observan que, en comparación con los pacientes con normoglucemia, los pacientes con hiperglucemia nueva mostraron un riesgo de muerte 3,6 veces [OR 3,62; IC del 95%: 3,09-4,24; p <0,0001] superior durante la hospitalización, y también fue superior durante el seguimiento a 30 días (OR 4,81, IC del 95% 2,18-10,61, p <0,0001) y a largo plazo (OR 2,02, IC del 95%: 1,62 - 2,51, p <0,0001). Por otra parte, también existen datos que indican que la glucemia en ayunas al día siguiente del ingreso es mejor predictora de mortalidad temprana que la glucemia en el momento del ingreso y que los pacientes con una glucemia elevada al ingreso y en ayunas al día siguiente tienen un riesgo más elevado de mortalidad (40). Del mismo modo, la falta de reducción de los niveles de glucosa en las primeras 24 h desde el ingreso se asocia con un exceso de mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) sin DM (41). La inclusión de la glucemia en la admisión en el modelo con puntuación de riesgo GRACE en el síndrome coronario agudo (SCA) ofrece un incremento del valor predictivo del modelo (42).

Por lo tanto, la relación entre la glucemia y la mortalidad es clara y parece lineal en pacientes con y sin diagnóstico previo de DM. Sin embargo, existe un debate sobre si la hiperglucemia contribuye directamente a los resultados adversos o si es simplemente un marcador de mayor riesgo. Hay tres hipótesis principales de por qué la hiperglucemia presagia una mayor mortalidad en los pacientes críticos (43). En primer lugar, la glucemia elevada puede ser una respuesta fisiológica secundaria a las hormonas contrarreguladoras liberadas por el elevado estrés sistémico y, por tanto, pueden indicar una mayor gravedad general de la enfermedad. En segundo lugar, la hiperglucemia puede ser un indicador de la desregulación metabólica sistémica y específica de órganos, especialmente la alteración de la señalización de la insulina. En este sentido, la resistencia a la insulina provoca no sólo hiperglucemia, sino que también puede conducir a una reducción de la producción de energía en el corazón y otros órganos, produciendo una menor tolerancia a la hipoperfusión. La reducción de la señalización de la insulina también puede aumentar la vulnerabilidad a la isquemia. En tercer lugar, la hiperglucemia aguda está implicada en la activación de otros procesos patológicos que podrían contribuir a la lesión celular y tisular, como aumento de la formación de radicales libres y estrés oxidativo, inducción de un estado protrombótico y empeoramiento de la función endotelial. En este sentido, existen estudios experimentales que sugirieron que el tratamiento con insulina reduce los mediadores inflamatorios y de coagulación en el plasma, mejora la función endotelial y fibrinólisis y reduce el tamaño del infarto en pacientes con SCA (44).

Entre los mecanismos implicados en los efectos deletereos de la hiperglucemia severa se incluyen la alteración de la función de los neutrófilos, el aumento de la concentración de AGL circulantes y la sobreproducción de citoquinas proinflamatorias y de radicales oxidativos que lleva a una alteración del sistema inmune, disfunción endotelial, y estado protrombótico (5,45,46).

1.4.1 Estudios en pacientes críticos

Numerosos estudios observacionales en pacientes críticos, con y sin DM, han demostrado consistentemente una relación casi lineal entre los niveles de glucemia y peor pronóstico (28,47,48). Sobre la base de esta hipótesis se han realizado numerosos ensayos clínicos (EC) con el propósito de demostrar los beneficios de un manejo más intensivo de la hiperglucemia con el objetivo de alcanzar la normoglucemia en pacientes con o sin DM. Los principales estudios diseñados para evaluar el objetivo de control glucémico en pacientes críticos están resumidos en la tabla 1.

Tabla 1. Principales estudios diseñados para evaluar el objetivo de control glucémico en pacientes críticos			
Estudio	Población	Objetivos	Resultados clínicos
Van den Berghe, 2001	UCI quirúrgica	80-110 mg/dl vs. 180-200 mg/dl	Disminución del 34% de mortalidad en rama intensiva
Van den Berghe, 2006	UCI médica	80-110 mg/dl vs. 180-200 mg/dl	No diferencias en mortalidad
WISEP, 2008	UCI médica	80-110 mg/dl vs. 180-200 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias en mortalidad a 28 y 90 días • Aumento de hipoglucemias en rama intensiva
Glucontrol, 2009	UCI médica y quirúrgica	80-110 mg/dl vs. 140-180 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • No diferencias en mortalidad a 28 días • Aumento de hipoglucemias severas en rama intensiva
NICE-SUGAR, 2009	UCI médica y quirúrgica	80-110 mg/dl vs. 140-180 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de mortalidad a 90 días en rama intensiva • Aumento de hipoglucemias severas en rama intensiva
GLUCO-CABG, 2015	Postoperados de cirugía cardíaca	100-140 mg/dl vs. 140-180 mg/dl	No diferencias en mortalidad ni complicaciones

Los primeros EC de tratamiento intensivo de la glucemia (objetivo de glucemia 80–110 mg/dl) han utilizado protocolos de insulina IV y han demostrado una reducción significativa de la morbimortalidad. Así, en el EC LEUVEN 1 (28) con 1.548 pacientes provenientes de UCI quirúrgicas y en el DIGAMI (48) con 620 pacientes de unidades coronarias, se logró una reducción de la mortalidad de 42% y 29%, respectivamente. En contraste con estos estudios iniciales, los resultados de EC controlados más recientes han planteado dudas sobre la seguridad y la eficacia del control intensivo de la glucemia para mejorar el pronóstico clínico, sin un aumento del riesgo de hipoglucemias graves (30,49,50). El EC prospectivo LEUVEN 2 (51), con 1.200 pacientes de una UCI médica, demostró una mejoría en la morbilidad, pero no en la mortalidad, con un incremento de 6 veces en el riesgo de eventos hipoglucémicos severos (< 40 mg/dl). El EC VISEP (29) con 537 pacientes sépticos provenientes de UCI médicas y quirúrgicas, demostró una leve reducción no significativa (5%) de la mortalidad. Tanto en LEUVEN 2 como en VISEP, la hipoglucemia severa se identificó como un factor de riesgo independiente para mortalidad (riesgo relativo (RR) 2,2).

El estudio DIGAMI 2, (52), un estudio prospectivo de 1.253 pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) y DM, tampoco pudo demostrar una disminución de la mortalidad con el tratamiento intensivo de la glucemia. En el estudio de De La Rosa (30), el control intensivo de glucemia en una UCI médico-quirúrgica no disminuyó la morbilidad o mortalidad; sin embargo, aumentó en 5 veces el número de hipoglucemias.

El EC NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation), evaluó el efecto del control glucémico estricto (80–110 mg/dl) frente al convencional (140–180 mg/dl) sobre la mortalidad a 90 días en más de 6.000 pacientes críticos. La mortalidad fue 10,4% mayor en el grupo de tratamiento intensivo (27,5% vs. 24,9%; $p = 0,02$); y el riesgo de hipoglucemia severa también fue mucho mayor en el primer grupo (6,8% vs. 0,5%; $p < 0,001$).

Un meta análisis de 26 estudios, incluyendo NICE-SUGAR, ha demostrado un incremento en las tasas de hipoglucemias severas y de la mortalidad en el

tratamiento intensivo (49). Finalmente, un estudio controlado en pacientes quirúrgicos ha demostrado que un tratamiento más intensivo no reduce las complicaciones comparada con el objetivo de 141 y 180 mg/dl (53).

1.4.2 Estudios en pacientes no críticos

La importancia del control glucémico no está limitada al paciente crítico, sino también a los hospitalizados en áreas generales médicas o quirúrgicas. Numerosos estudios observacionales señalan una fuerte asociación entre la hiperglucemia y peor pronóstico clínico, incluyendo: estancia hospitalaria más prolongada, infecciones, mayor discapacidad al alta hospitalaria y muerte (9,12,54,55).

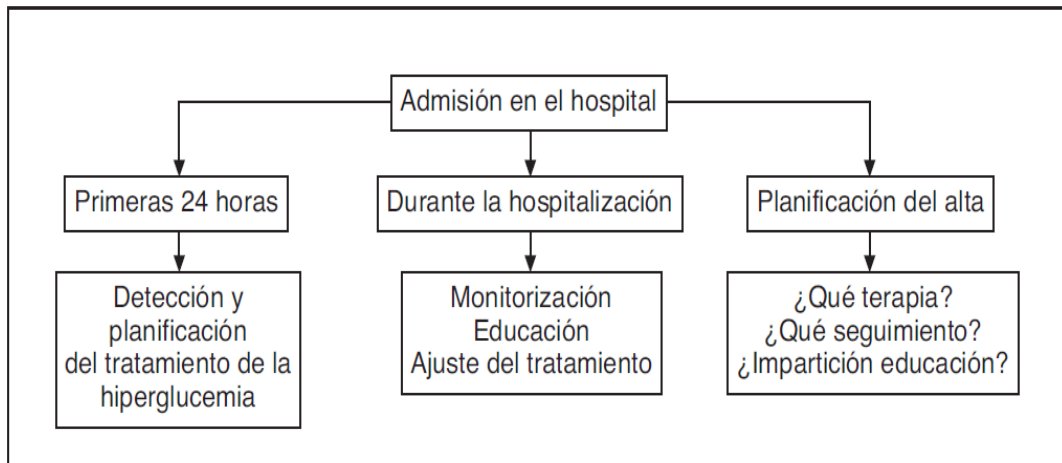
En un estudio retrospectivo de 1.886 pacientes ingresados, la mortalidad fue significativamente mayor en pacientes con hiperglucemia con o sin diagnóstico de DM en comparación con pacientes con valores normales de glucemia (10% vs. 1.7% vs. 0.8%, respectivamente, $p < 0.01$)(9). Otro estudio prospectivo de 2.471 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC), los pacientes con niveles de glucemia al ingreso > 198 mg / dl ($> 11,0$ mmol / l) tenían un mayor riesgo de mortalidad y complicaciones que aquellos con glucemia < 198 mg / dl ($< 11,0$ mmol / l)(36). En un estudio retrospectivo de 348 pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) e infección del tracto respiratorio, RR de muerte fue de 2,1 en los sujetos con una glucemia de 7-8,9 mmol/l (126-160mg/dl), y de 3,4 para aquellos con niveles de glucemia $> 9,0$ mmol/l (162mg/dl) en comparación con los que tenían una glucemia inferior a 6.0 mmol/l (108mg/dl)(12).

Estos mismos datos se repiten en pacientes quirúrgicos. Disponemos de evidencias sobre los efectos deletéreos de la hiperglucemia en el perioperatorio, como son el aumento de la tasa de infecciones, el retraso en el proceso de cicatrización de la herida quirúrgica y el aumento de acontecimientos cardiovasculares agudos(37,56,57). Un EC demostró que mejorar el control glucémico reduce las complicaciones en pacientes quirúrgicos (58).

2. Manejo de la hiperglucemia en la hospitalización

La relación de la hiperglucemia y la hipoglucemia con peores resultados clínicos en los pacientes con DM hospitalizados junto con los avances en la insulino terapia, impulsaron el interés en el manejo de la hiperglucemia durante la estancia del paciente en el hospital. La publicación del consenso de la hiperglucemia en el hospital de la ADA y la AACE (2) y los consensos españoles sobre el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital y sobre el manejo al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia (11,59) facilitaron la implantación en muchos centros de un protocolo para el manejo de la hiperglucemia en el hospital. En general, los protocolos contemplan el manejo en el momento de la admisión, durante la hospitalización y al alta, así como los ajustes en situaciones especiales frecuentes durante la hospitalización (figura 2).

Figura 2: esquema para la evaluación y manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización. Referencia 11.



2-1 Detección y origen de la hiperglucemia

En todos los pacientes hospitalizados, independientemente de la existencia de DM previa o no, hay que determinar la glucemia capilar tan pronto como sea posible. En los pacientes con DM previa, el diagnóstico, el tipo de diabetes y el tratamiento habitual deben ser claramente identificados y registrados en el momento del ingreso. En todos los pacientes con DM tipo 1, independientemente de la glucemia en el momento del ingreso, y en los pacientes con DM tipo 2 o sin DM previa conocida que presenten glucemias >250 mg/dl debe determinarse la cetonemia en sangre capilar o la cetonuria para valorar el tipo y grado de la descompensación hiperglucémica.

En las primeras 24 horas también es importante obtener información sobre el tiempo de evolución de la DM (es el parámetro clínico más útil como marcador de la capacidad secretora de la insulina), los fármacos hipoglucemiantes y la dosis y el grado de control previo de la DM, ya que son fundamentales para planificar el tratamiento al alta.

Para la valoración del control glucémico previo a la hospitalización, el valor de la HbA1c es indispensable, ya que, a diferencia de la glucemia, refleja el control de un periodo de 3 meses. Además, su determinación no requiere que el paciente esté en ayunas y los métodos de evaluación de la HbA1c están estandarizados en la mayoría de los centros. La determinación de la HbA1c, además de su utilidad para planificar el tratamiento al alta, es crítica para establecer el diagnóstico en los pacientes sin DM previamente conocida que presentan hiperglucemia durante la hospitalización. Una HbA1c $\geq 6,5\%$ sugiere que la DM ya existía previamente al ingreso, mientras que una HbA1c $<6,5\%$ sugiere hiperglucemia de estrés. Por lo tanto, en todos los pacientes hospitalizados con DM debe realizarse una determinación de HbA1c, especialmente si no se dispone de ella en los 2-3 meses previos. Es aconsejable realizar la determinación lo más precoz posible para evitar factores que pueden modificar el resultado durante la hospitalización.

2.2 Objetivos de control en pacientes críticos y no críticos

Los objetivos de control glucémico en pacientes hospitalizados han sido objeto de debate en los últimos años, especialmente en los pacientes críticos. En estos, los objetivos de glucemia han ido cambiando como respuesta a los resultados de los estudios diseñados para evaluar el objetivo de control glucémico. Aunque los estudios iniciales sugerían una mejoría del pronóstico con el control estricto de la hiperglucemia, publicaciones más recientes no han confirmado los beneficios del control glucémico intensivo que incluso puede asociarse a una mayor tasa de hipoglucemias graves y a un incremento de la mortalidad (2,6). Parece claro que establecer objetivos de glucemia < 110 mg/dl (6,1 mmol/l) conlleva mayores riesgos, dependientes del mayor riesgo de hipoglucemia o de otros mecanismos y, por tanto, debe abandonarse. Las recomendaciones actuales establecen para la mayoría de los pacientes tanto críticos como no críticos glucemias entre 140-180 mg/dl (7,8-10 mmol/l)(3,6). Objetivos más estrictos entre 110 y 140 mg/dl (6,1-7,8 mmol/l) se podrían considerar en pacientes seleccionados (6) con buen control glucémico antes del ingreso y sin riesgo de hipoglucemias. Un control menos estricto debería considerarse en pacientes terminales o con múltiples comorbilidades evitando sobre todo la hiperglucemia sintomática (3). En la tabla 2 se resumen los objetivos de control de AACE/ADA para el manejo de la hiperglicemia en el hospital.

Tabla 2: objetivos de control de AACE/ADA para el manejo de la glucemia en la hospitalización. Referencia (2)

Pacientes no críticos

- Mantener los niveles de glucemia < 140 mg/dl (7,8 mmol/l) y antes de las comidas y evitar niveles de glucemia al azar >180 mg/dl (10 mmol/l).
- Se considera hipoglucemia niveles de glucemia menores a 70 mg/dl (3,9 mmol/l) e hipoglucemia grave los niveles menores a 40 mg/dl (2,2 mmol/l).
- Para evitar las hipoglucemias se debe reevaluar la pauta de insulina si los niveles de glucemia son < 100 mg/dl (5,5 mmol/l)
- Mantener niveles mayores de glucemia en pacientes terminales y con comorbilidades severas.

Pacientes críticos

- Iniciar la terapia con insulina IV en pacientes con niveles de glucemia > 180 mg/dl (10 mmol/l).
- Mantener los niveles de glucemia entre 140 y 180 mg/dl (7,8-10 mmol/l).
- Niveles de glucemia entre 110-140 mg/dl (6,1-7,8 mmol/l) pueden ser apropiados en pacientes seleccionados (p.ej. pacientes quirúrgicos, pacientes con SCA, pacientes que reciben NP).
- Evitar niveles de glucemia < 110 mg/dl (6,1 mmol/l), o > 180 mg/dl (10 mmol/l).

Siguiendo estas recomendaciones, en los pacientes críticos la terapia con insulina debe iniciarse ante la persistencia de hiperglucemia > 180 mg/dl (10 mol /l). Este criterio consideramos que es adecuado para los pacientes sin DM previa o DM tratada únicamente con medidas no farmacológicas, pero no para los pacientes con DM previa tratada con fármacos hipoglucemiantes y muy especialmente los tratados con insulina. En estos, en ausencia de hipoglucemia, la

infusión de insulina IV debe iniciarse en el momento del ingreso de acuerdo con la glucemia, para evitar el desarrollo de la hiperglucemia como consecuencia del efecto del estrés en ausencia o insuficiente tratamiento hipoglucemiante.

Una vez iniciada la terapia con insulina, la mayoría de las guías y consensos recomiendan mantener glucemias <180 mg/dl (10,0 mmol/l) y evitar la hipoglucemia, pero existe más discrepancia con el límite inferior, que varía según las guías entre 110 y 150 mg/dl. Por la evidencia disponible, parece claro que establecer objetivos de glucemia < 110 mg/dl conlleva mayores riesgos, dependientes del mayor riesgo de hipoglucemia o de otros mecanismos, y por tanto debe abandonarse. En general se recomienda mantener un objetivo de 140-180 mg/dl, apoyado por los resultados del estudio NICE-SUGAR (49). A favor de mantener cifras <140 mg/dL, disponemos de abundante información de estudios observacionales y la amplia experiencia, seguridad y confortabilidad de muchos centros con glucemias < 140 mg/dl en diferentes situaciones clínicas bajo tratamiento con infusión de insulina IV. Además, debemos tener en cuenta que la glucemia media de los pacientes en el grupo de control convencional del NICE-SUGAR fue de 144 mg/dl, lo que indica que una proporción importante de pacientes mantenían glucemias <140 mg/dl, y que establecer el rango inferior del objetivo en 140 mg/dl favorecerá que un porcentaje importante de pacientes mantenga glucemias <180 mg/dl. Finalmente, el estudio GLUCO-CABG (53), en pacientes post-operados de cirugía cardiaca, no ha demostrado diferencias en la tasa de complicaciones ni en mortalidad comparando un control intensivo de 100-140 mg/dl frente a un control convencional con cifras de 140-180 mg/dl, pero si reducción de las complicaciones en los pacientes sin DM previa. En pacientes quirúrgicos y pacientes con patología neurológica, se puede intentar un objetivo más estricto (110-140 mg/dl y <150 mg/dl, respectivamente), siempre que sea posible alcanzar este objetivo sin hipoglucemias.

Por otra parte, el riesgo de hipoglucemia, además de con los objetivos de glucemia, está claramente relacionado con el protocolo de administración de la insulina y con la implementación de éste, variando en las ramas de control intensivo de diferentes estudios entre el 5,1 y el 28,6%; su principal causa son los errores y las violaciones

del protocolo. En la actualidad la hipoglucemia se define como cifras de glucosa < 70 mg/dl y en las últimas recomendaciones de la ADA (6) la hipoglucemia severa se definirse como aquella que requiere ayuda externa para su resolución (previamente <40 mg/dl) y se incluye la categoría de hipoglucemia clínicamente significativa, definida como cifras de glucosa < 54 mg/dl. Consideramos que tan importante como establecer un objetivo de la glucemia es disponer de un protocolo para el tratamiento de la hiperglucemia mediante la infusión IV de insulina funcional que facilite el ajuste de la infusión por parte de enfermería según la glucemia horaria y que incluyan las modificaciones a realizar en situaciones especiales (tratamiento con esteroides, interrupciones de la nutrición, etc.). Ello permite evitar el “todo o nada” y la consecuente hipo-hiperglucemia y la variabilidad de la glucemia que en pacientes críticos se ha asociado con peor pronóstico. En nuestra experiencia, establecer límites inferiores de objetivos de glucemia en 110-120 mg/dl son seguros y permiten mantener niveles de glucemia adecuados y estables en la mayoría de los pacientes.

2.3 Tratamiento de la hiperglucemia. Opciones de tratamiento

Aunque los hipoglucemiantes orales (HGO) o inyectables no insulínicos podrían ser una opción en un subgrupo de pacientes en situación clínica estable y DM no evolucionada, su uso durante la hospitalización frecuentemente supone un factor de riesgo de hipoglucemia o de efectos adversos, tanto por la necesidad de variación brusca del efecto hipoglucemiante (vómitos, ayuno no programado) como por la presencia de condiciones asociadas al desarrollo de acidosis láctica (insuficiencia renal o hipoxia tisular). Además, frecuentemente, la hiperglucemia durante la hospitalización requiere la utilización de fármacos con inicio de acción inmediata y con posibilidad de titulación de dosis hasta alcanzar el efecto hipoglucemiante adecuado, algo que no siempre es posible con el uso de los HGO o los inyectables no insulínicos. Por estos motivos la insulina administrada por vía IV o SC es la terapia de elección (3,6).

No debe olvidarse la importancia del papel de la nutrición en el paciente hospitalizado. Hay que asegurar una correcta nutrición en términos de aporte calórico y de la cantidad de hidratos de carbono (HC), así como la distribución de estos a lo largo del día de acuerdo con la pauta de administración de la insulina planificada (3,6,11,60).

2.3.1 Manejo de la hiperglucemia en pacientes críticos

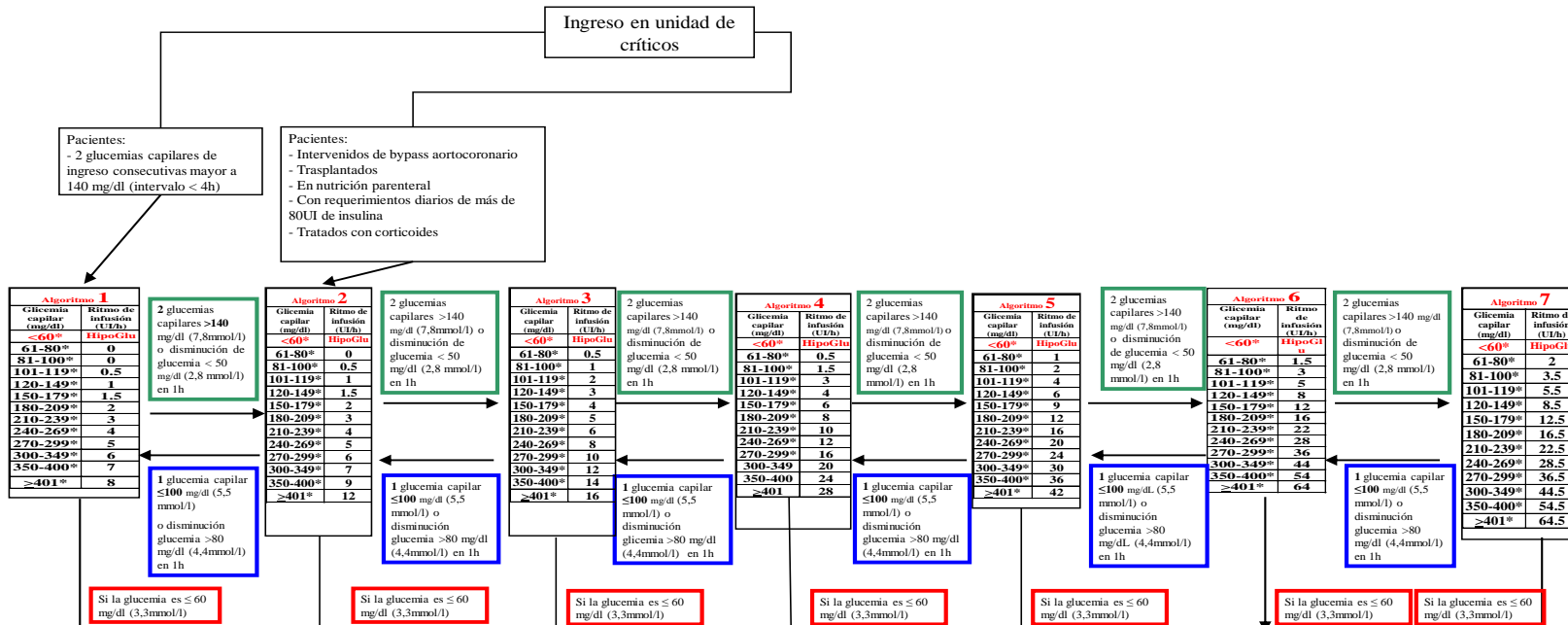
En los pacientes críticos, la infusión continua de insulina IV ha mostrado ser el método más eficaz para alcanzar los objetivos de glucemia (2,5). Dada la corta vida media de la insulina IV permite ajustes frecuentes de la perfusión según la glucemia que presente el paciente en ese momento, siendo el mayor inconveniente la necesidad de control horario de la glucemia capilar para ajuste de la pauta. Las situaciones en las que está indicado el tratamiento con insulina IV son aquellas en las que, independientemente de si el paciente se encuentra o no en un área de críticos, existe inestabilidad metabólica y tendencia a cambios bruscos e importantes de los requerimientos de insulina, y presencia o riesgo de desarrollar hipoperfusión hística. Las principales indicaciones incluyen las descompensaciones hiperglucémicas graves (cetoacidosis diabética y coma hiperosmolar no cetósico), el enfermo crítico, enfermedades o situaciones en las que el control glucémico sea importante para su evolución, perioperatorio de cirugía mayor, especialmente cirugía cardíaca y trasplante de órganos, utilización de altas dosis de glucocorticoides en las que no se logre controlar las glucemias y la NP.

Existen diferentes protocolos que han demostrado su efectividad en el control glucémico y seguridad en cuanto eventos hipoglucémicos (23,28,61–64). No hay estudios que los comparen cara a cara, pero los que utilizan escalas dinámicas para la administración de la insulina según las glucemias son los que suelen ofrecer mejores resultados en términos de control glucémico y baja frecuencia de hipoglucemias (65). El principal factor que contribuye a la seguridad del protocolo es la frecuencia de la monitorización de la glucemia, pero existen otros también importantes, como la utilización de tasas de infusión relativamente bajas en el rango

de las glucemias próximas a la euglucemia, establecer objetivos menos estrictos, al menos inicialmente, y contemplar la actuación en caso de hipoglucemia y las situaciones en las que se debe avisar al médico. El personal debe estar formado sobre su manejo, y la idoneidad del protocolo debe revisarse periódicamente. Otros aspectos importantes para establecer un protocolo en un determinado centro es considerar las características de cada hospital y adaptarlo a estas, indicar el momento de inicio, así como la cantidad de glucosa y la dosis o algoritmo de insulina inicial, permitir la adaptación a los requerimientos de cada paciente según la sensibilidad individual a la insulina e incluir mecanismos para cambiar la velocidad de infusión ante cambios importantes de la glucemia y/o situaciones en las que corticoides, vasopresores, NP, etc., sean retirados o añadidos. En la figura 3 se muestra el protocolo diseñado y establecido en el Hospital de Sant Pau de Barcelona, que está basado en el de Markovitz y las modificaciones y adaptaciones posteriores de este (11,66–68). El protocolo consiste en seis algoritmos o escalas que consideran el nivel de sensibilidad a la insulina del paciente. Cada algoritmo está formado por una tabla de decisión que indica la velocidad de infusión de la insulina según el nivel de la glucemia. Por seguridad se recomienda iniciar el algoritmo 1 en la mayoría de los pacientes o el algoritmo 2 en los pacientes en los que se prevén requerimientos elevados.

Posteriormente, según la respuesta glucémica, se mantendrá el mismo algoritmo o se cambiará a uno inferior o superior: a uno superior si la glucemia supera los objetivos establecidos (140 o 180 mg/dl) durante 2 h y disminuye menos de 50 mg en 1 h; a uno inferior si la glucemia está por debajo de los objetivos (<100 o 120 mg/dl) o disminución de la glucemia >80 mg/dl en 1h. Ante una hipoglucemia, se suspenderá la infusión de insulina, se administrará glucosa IV (25-50 ml de SG al 50%), y se repetirá su administración si a los 10-20 min persisten glucemias por debajo de 60 mg/dl. Cuando se alcance la glucemia adecuada, se restaurará la infusión de glucemia con un algoritmo inferior.

Figura 3: esquema de tratamiento en pacientes críticos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona (11,66–68).



Para iniciar glargina asegurar estabilidad hemodinámica y aporte calórico
 Cálculo dosis: administrar el total de insulina que ha recibido el paciente las 12 h previas (sumar de 0h a 11h)
 Administrar a las 12:00h y suspender BIC insulina a las 16:00h

*Valores de glucemia. Para convertir mg/dl a mmol/l, dividir entre 18 o multiplica por 0.05551. Ecuivalencias de los valores indicados en las columnas en mg/dl (mmol/l): <60 (3,3), 61-80 (3,4-4,4), 81-100 (4,4-5,5), 101-119 (5,6-6,6), 120-149 (6,7-8,3), 150-179 (8,3-9,9), 180-209 (9,9-11,6), 210-239 (11,7-13,3), 240-269 (13,3-14,9), 270-299 (14,9-16,6), 300-349 (16,7-19,4), 350-400 (19,4-22,2), ≥401 (22,3).

RECOMENDACIONES
 - Objetivo: glucemia entre 100 - 140 mg/dl
 - Bomba de insulina: 50 UI de insulina regular en 50 ml de suero fisiológico 1 UI/ml
 - Aporte glucosa adecuado: Suero glucosado 10%/8h, suero glucosado 30%/d, nutrición enteral, nutrición parenteral.
 - Monitorización: glucemia capilar horaria. Pacientes estables ampliar el intervalo a cada 2-3-4 horas a criterio médico/enfermería.
 - Si se inicia ingesta oral y se mantiene el aporte endovenoso: cambiar al algoritmo superior durante las 4 horas post-ingesta.
 - En caso de **reducción de aporte calórico** (suspensión de suero glucosado, dieta parenteral, dieta enteral) se **disminuirá** automáticamente **un algoritmo** la BIC de insulina, independientemente de la glucemia.

* Suspender infusión de insulina
 * Administración de glucosa ev (2 ampoules de Glucosón® 33%) y repetir/10-20 min si glucemia < 60 mg/dl
 * Restaurar la infusión de insulina con algoritmo inferior

TRANSFERENCIA A INSULINA SUBCUTANEA
 - Transferir cuando paciente y requerimientos de insulina estables-
 - Mantener la infusión al menos
 - 1-2 horas después de haber administrado insulina de acción rápida
 - 2-3 horas después de haber administrado insulina de acción lenta
 - Cálculo de la dosis total subcutánea en base a requerimientos en las últimas 4-8 horas
 - Distribución de la dosis
 No ingesta oral
 - Glucosado, enteral o parenteral
 - Insulina basal: 80-100 % de la dosis total
 - No insulina prandial
 - Pauta correctora
 Ingesta oral
 - Insulina basal (50% de la dosis total) y prandial (50% de la dosis total)
 - Pauta correctora

2.3.2 Transición a insulina intravenosa a insulina subcutánea

La duración de la infusión IV de insulina depende de la situación clínica del paciente, y se recomendará la transferencia a insulina SC cuando el paciente esté clínicamente estable y los requerimientos de insulina también sean estables. La transición de la insulina IV a la SC es una situación frecuente e importante en el manejo del paciente con hiperglucemia, que usualmente ocurre cuando mejora la situación clínica del mismo; y que suele asociarse a empeoramiento del control glucémico (69,70). Es una situación compleja que requiere la evaluación clínica del paciente, teniendo en cuenta el tipo de nutrición y la dosis de insulina IV que ha recibido el paciente en las últimas 24 horas.

La vida media de la insulina IV es de 4-5 min, la acción biológica es de unos 20 min y a los 30-60 min los niveles son indetectables. Por tanto, para mantener concentraciones de insulina adecuadas en plasma y evitar una posible descompensación hiperglucémica es imprescindible mantener la infusión IV al menos hasta 2 h después de haber administrado la insulina SC de acción rápida o hasta 2-4 h después de la insulina de acción intermedia Neutral Protamine Hagedorn (NPH) y las insulinas basales (71,72).

Existen escasas publicaciones sobre la estimación de la dosis de insulina SC (73–75), puede basarse en la cantidad de insulina IV administrada en las últimas 4-8 horas, administrando entre un 50-100% de la dosis total estimada, en función de la presencia de factores que puedan condicionar cambios en las necesidades de insulina en las horas siguientes, para lo cual la monitorización frecuente de la glucemia capilar es de suma importancia (63,74).

2.3.3 Manejo de la hiperglucemia en pacientes no críticos: terapias insulínicas

La mayoría de los pacientes hospitalizados con DM van a estar en situación no crítica, de manera que la insulina administrada por vía SC suele ser el tratamiento de elección por razones de eficacia y seguridad. Para garantizar su máxima aplicación y mantenimiento durante la hospitalización, la pauta de insulina SC idealmente debería ser instaurada desde el ingreso del paciente en urgencias o en la sala de hospitalización. Para iniciar el tratamiento con insulina, debemos tener en cuenta fundamentalmente la glucemia, el tipo de DM y el tratamiento previo al ingreso (11,76).

En España, siguiendo las recomendaciones de la ADA y la AACE (2), en el año 2009, se publicó un consenso sobre el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital (11), con el objetivo de facilitar y estandarizar la utilización de pautas de insulina más fisiológicas. El consenso recomienda la utilización de la pauta basal-bolo, que en estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados muestran la mayor eficacia y seguridad con respecto a las pautas móviles de insulina regular (58,77–80), pero sabemos que el porcentaje de utilización es bajo (81–86) en todos los ámbitos.

En la actualidad, disponemos de una amplia gama de insulinas (tabla 3) cuya combinación permite diseñar distintas pautas de tratamiento.

La ineficacia de las **pautas móviles** de insulina regular según la glucemia como única pauta está ampliamente demostrada y se justifica por su enfoque “reactivo” y que no considera los diferentes componentes de la secreción fisiológica de insulina (77,87–90). Tampoco se recomiendan en general las pautas con 2 o 3 dosis de insulinas premezcladas en el hospital ya que, aunque permiten un control adecuado en muchos pacientes, condicionan mayor variabilidad glucémica y 3 veces más hipoglucemias que las pautas basal-bolo (91). Ello se justifica por su perfil de acción que condiciona valores bajos de insulina antes de desayuno y cena, e hiperinsulinemia antes de la comida y en la madrugada, lo que obliga a que el aporte

de HC debe ser fijo y distribuido en general en 5 tomas con suplementos de a media mañana y antes de acostarse para reducir el riesgo de hiper-hipoglucemia. Todo ello confiere escasa flexibilidad en pacientes con necesidades cambiantes de los requerimientos de insulina y alteraciones en la ingesta como son los pacientes hospitalizados y, por lo tanto, no son pautas de preferencia durante la hospitalización, ni están recomendadas por la ADA en sus recomendaciones de 2019 (6).

Las pautas basal-bolo de administración SC de insulina permiten diferenciar claramente los requerimientos basales, prandiales y de corrección y, utilizando todos o alguno de los tres componentes, permite la adaptación a las diferentes situaciones clínicas en la hospitalización. Numerosos estudios prospectivos, multicéntricos y aleatorizados, muestran la mayor eficacia de estas pautas respecto a las pautas móviles de insulina regular (58,77), por lo cual se consideran las de elección para la mayoría de los pacientes en la hospitalización si la ingesta oral es segura (2,6,11,78,80,92).

La insulina basal evita la hiperglucemia durante los periodos de ayuno. En general se recomienda el uso de insulina basal (1 dosis de glargina o 2 dosis de detemir). Otra opción sería utilizar 2 o más dosis de insulina de acción intermedia NPH (93). En la actualidad no se dispone de información sobre la utilización de las nuevas insulinas basales Glargina U300 y Degludec en el hospital. La insulina prandial se administra en forma de insulina rápida antes de las comidas: análogos de rápida (aspart, lispro o glulisina), o insulina regular. Esta insulina es necesaria para favorecer la utilización de los nutrientes aportados por la ingesta, evitando la hiperglucemia postprandial. En general se prefieren los análogos por su menor duración de acción y menor riesgo de hipoglucemia. La insulina correctora (misma formulación que la insulina prandial) se administra para corregir la hiperglucemia cuando la glucosa está por encima de objetivos.

Una vez calculada la dosis total diaria (DTD), el principal factor que se debe considerar para su distribución en los componentes basal y prandial es la alimentación (tabla 4 y figura 4). Si el paciente está comiendo, la dosis de insulina

basal será el 50% de la dosis estimada y el otro 50% como insulina prandial (1/3 antes de cada comida). En el paciente en ayunas sin o con aporte de nutrición de forma continua (suero glucosado, NE o NP) únicamente se administrará el componente basal (insulina basal) que representará el 50% de la DTD sino recibe aporte de glucosa, o el 100% de la DTD calculada si recibe suero glucosado, NE o NP. Las dosis adicionales de corrección se administrarán como insulina de acción rápida.

No debemos olvidar que el ajuste de la dosis es importante para evitar la hipoglucemia que en el paciente hospitalizado se define como cifras de glucemia <70 mg/dl (3.9 mmol/l) (6,94), y que supone una complicación frecuente en estos pacientes. La incidencia de hipoglucemia en estudios realizados en pacientes críticos varía entre el 5 y el 28% (95), y entre el 1 y el 33% en pacientes no críticos (20,58,77,96), dependiendo de los objetivos de control glucémico y el tratamiento recibido. Algunos factores de riesgo de hipoglucemia en el paciente hospitalizado son: edad avanzada, insuficiencia renal, gravedad de la enfermedad, cambios en la ingesta, errores en las pautas de insulina, ajustes inadecuados del tratamiento al disminuir las necesidades de insulina, disminuir las dosis de corticoides o suspender la NP (97–99). La tabla 3 resume las diferencias farmacocinéticas de las insulinas disponibles.

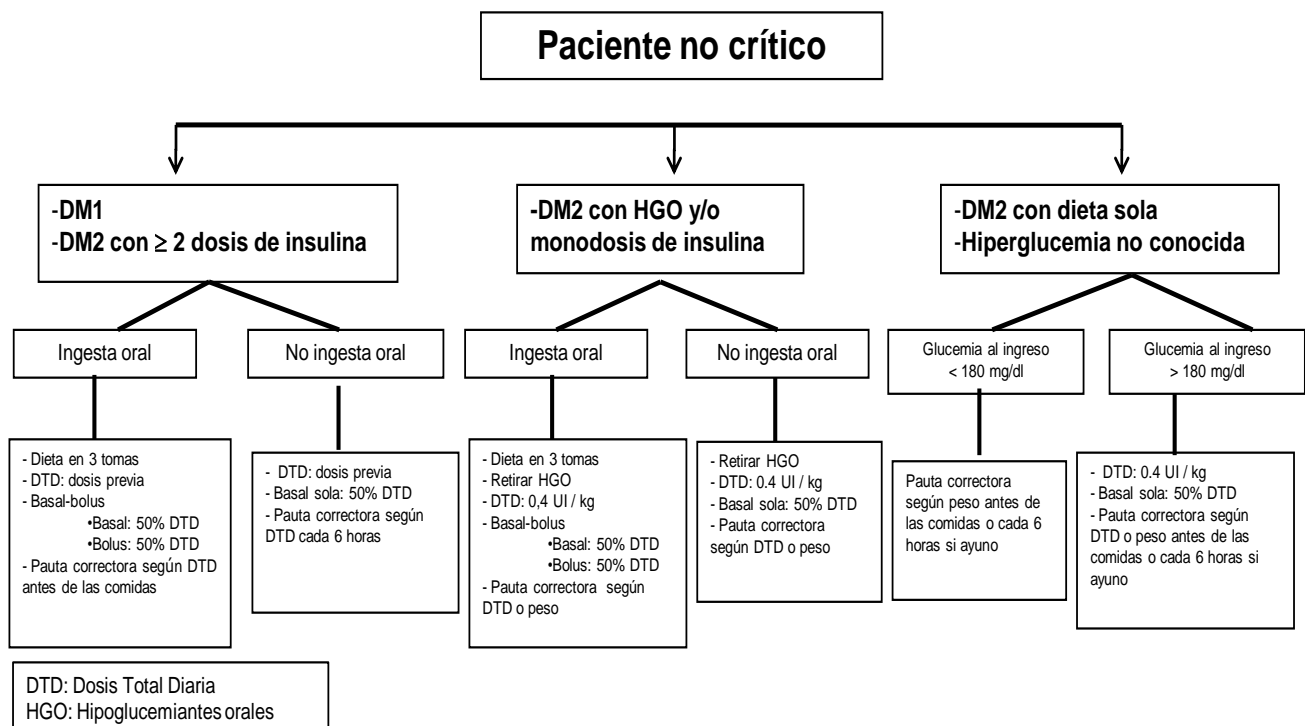
Tabla 3. Características de las principales insulinas

	Farmacocinética	Tipo de insulina		Presentaciones	Inicio de acción	Pico máx.	Duración de acción
PRANDIAL	Acción Ultrarrápida	Lispro		Humalog®	5-15 min	45-75 min	2-4 h
		Aspart		Novorapid®			
		Glulisina		Apidra®			
	Acción Rápida	Regular		Actrapid®	30 min aprox.	2-4 h	5-8 h
BASAL	Acción Intermedia	NPH		Insulatard®	2 h aprox.	4-8 h	12 h
	Acción Lenta	Detemir		Levemir®	2 h aprox.	Sin pico	12-18 h
		Glargina	U100	Lantus®		Sin pico	20 - 24 h
				Abasaglar®			
			U300	Toujeo®			
Degludec		Tresiba®	> 36 h				
				> 40 h			
MEZCLAS	Con insulina humana	Regular + NPH		Mixtard 30	30 min	Doble	12 h
		Aspart + NPA		Novomix 30, 50, 70			
	Con análogos de insulina	Lispro + NPL		HumalogMix 25, 50	10-15 min		

Como alternativa a las pautas basal-bolo, en pacientes que no reciben alimentación por vía oral o la ingesta es escasa; o en situación de ayuno por procedimientos diagnósticos o quirúrgicos; o con DM en tratamiento con dieta o HGO que presenten hiperglucemias leves (< 180 mg/dl) y en sujetos ancianos, se propone el uso de pautas de **insulina basal más insulina correctora**, eliminando el componente prandial de insulina, con la intención de minimizar las hipoglucemias. El Basal Plus Trial (79), ha demostrado que los resultados del control glucémico y la frecuencia de hipoglucemias son similares a la pauta basal- bolo convencional.

Tabla 4. Selección y adaptación de la pauta de insulina a la situación clínica del paciente		
Pauta	Cuando utilizar	Ejemplo
Correctora sola	Pacientes con hiperglucemia leve: -Sin diabetes previa o tratada solo con dieta. -No supresión del tratamiento previo con HGO/insulina	Aspart /Glulisina/Lispro
Basal + correctora	Pacientes que no toman alimentos vo Pacientes con hiperglucemia leve en tratamiento previo con dieta/hipoglucemiantes orales	Glargina/Levemir/NPH/NPL + Aspart/Glulisina/Lispro
Basal + prandial + correctora	Pacientes que toman alimentos vo	Glargina/Levemir/NPH/NPL + Aspart/ Glulisina/Lispro

Figura 4: esquema de manejo de la hiperglucemia del Hospital de la SantaCreu i Sant Pau de Barcelona para el paciente no crítico según el tipo de DM, el tratamiento previo, la situación clínica y la alimentación.



Pauta correctora. Según la sensibilidad individual, valorada por los requerimientos de insulina o el peso corporal

Glucemia preingesta	< 40 UI/día o < 60 kg	40-80 UI/día o 60-90 kg	> 80 UI/día o > 90 kg
130-149	0	1	1
150-199	1	1	2
200-249	2	3	4
250-299	3	5	7
300-349	4	7	10
>349	5	8	12

Finalmente, tras la instauración de la pauta basal-bolo inicial, es posible que sean necesarios ajustes en las dosis programadas en función del control glucémico observado. En la tabla 5 se muestra un esquema para realizar los ajustes de las dosis en situación de hiperglucemia e hipoglucemia. Además del tratamiento hipoglucemiante, no debe olvidarse la importancia del papel de la dieta en el paciente hospitalizado. Debe asegurarse una correcta nutrición en términos de aporte calórico y la cantidad de HC y su distribución a lo largo del día de acuerdo con la pauta de administración de la insulina planificada. Cuando se utiliza una pauta basal-bolo, los HC se distribuyen en tres tomas diarias ya que la toma de suplementos obligaría a la administración de dosis adicionales de insulina prandial.

Tabla 5. Esquema para el ajuste de la dosis de insulina según las glucemias	
Hiperglucemia	
Basal o en ayunas sin hipoglucemia nocturna	↑ 20% la insulina basal
Preprandial sin hipoglucemia desde la comida previa	
- Comida	↑ 10-20% la insulina prandial del desayuno
- Cena	↑ 10-20% la insulina prandial de la comida
- Post-cena o al acostarse	↑ 10-20% la insulina prandial de la cena
Hipoglucemia/glucemias bajas	
- Nocturna o basal	↓ 20% la insulina basal
- Durante la mañana	↓ 10-20% la insulina prandial del desayuno
- Durante la tarde	↓ 10-20% la insulina prandial de la comida
- Post-cena o al acostarse	↓ 10-20% la insulina prandial de la cena

2.3.4 Manejo de la hiperglucemia en pacientes no críticos: tratamiento no insulínico

El uso de HGO o inyectables no insulínicos en el hospital puede tener potenciales inconvenientes: un inicio lento de acción, que no permite adaptarse a las necesidades de una enfermedad aguda y la ingesta irregular de los pacientes, el riesgo de hipoglucemias con algunos HGO, contraindicaciones como la insuficiencia renal o hepática, o riesgo de efectos adversos (100,101) (tabla 6). Todo ello y la ausencia de datos de eficacia y seguridad, hace que en general no estén recomendados para el manejo de la hiperglucemia hospitalaria.

Tabla 6. Comparación de los tratamientos hipoglucemiantes no insulínicos para su uso en el hospital

	Potencia hipoglucemiante	Riesgo de hipoglucemia	Inconvenientes
Metformina	++	-	Riesgo de acidosis láctica Efectos adversos gastrointestinales
Sulfonilureas	++	+	Riesgo de hipoglucemia
Glitazonas	++	-	Inicio lento de acción Contraindicación en fallo cardiaco y disfunción hepática Retención hídrica
iDPP-4	+	-	Contraindicación en pancreatitis
GLP-1	++	-	Efectos adversos gastrointestinales Inyectable
iSGLT-2	++	-	Riesgo de infecciones genitourinarias y cetoacidosis Riesgo de deshidratación e hipotensión

Sin embargo, su uso en el hospital actualmente es un campo de investigación activa, en la búsqueda de pautas alternativas sencillas que puedan mejorar el control glucémico, minimizando el riesgo de hipoglucemia.

Dentro de los HGO, los únicos que han demostrado seguridad y eficacia para su uso en el medio hospitalario en ensayos randomizados son los Inhibidores de Dipeptidil-Peptidasa-IV (iDPP-IV) (102–107). Su tolerabilidad, perfil de seguridad y bajo riesgo de hipoglucemias, los sitúa como potenciales candidatos. Dos recientes estudios han evaluado el uso de Sitagliptina en el hospital. En el primero de ellos (102) aleatorizaron a 90 pacientes a 3 ramas: Sitagliptina, Sitagliptina + insulina basal y basal-bolo. No encontraron diferencias en el control glucémico entre los 3 grupos. Sin embargo, al estratificarlos según la glucemia al ingreso, aquellos con glucemias > 180 mg/dl alcanzaron peor control glucémico en el grupo que sólo recibió Sitagliptina. En el segundo de los estudios (103), aleatorizaron a 277 pacientes a dos ramas: Sitagliptina + insulina basal, frente a basal-bolo. El 54% de los pacientes recibía previamente tratamiento con dieta y/o HGO, la HbA1c media era de 8,7% (el 26% tenían una HbA1c <7%), y la glucemia media al ingreso de 216 mg/dl. No encontraron diferencias en el control glucémico entre ambos grupos, ni tampoco en el número de hipoglucemias, si bien la incidencia de las mismas fue baja en este estudio (12% en el grupo de basal-bolo y 9% en el grupo de basal-sitagliptina). Como cabría esperar, la dosis total de insulina y el número de pinchazos fue menor en el grupo de basal-sitagliptina. Por lo tanto, el uso de iDPP-IV podría asociarse o no a insulina basal en pacientes con hiperglucemias leves-moderadas y en sujetos ancianos, con el objetivo de minimizar las hipoglucemias. Sin embargo, la aplicación de esta aproximación, aunque atractiva, resulta difícil en la mayoría de las salas de hospitalización ya que conlleva la selección de los pacientes candidatos por médicos no familiarizados con el tratamiento de la diabetes. Con respecto a los agonistas del receptor de GLP-1, varias revisiones recientes los sitúan como otra alternativa prometedora para el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital, si bien los efectos adversos gastrointestinales pueden suponer una limitación (108).

3. SITUACIONES ESPECIALES

3.1 Pacientes con nutrición artificial

El estado nutricional del paciente que ingresa en un hospital incide de manera muy importante en su evolución, se estima que hasta un 30 % de las personas hospitalizadas reciben algún tipo de soporte nutricional artificial, para tratar o prevenir la desnutrición (109). La hiperglucemia es una complicación muy frecuente en pacientes hospitalizados que reciben soporte nutricional, descrito en hasta el 30% de los pacientes que reciben NE y más de la mitad de los pacientes que reciben NP (110–113). En España un estudio descriptivo transversal de 19 hospitales españoles, encontró que, de 605 pacientes incluidos con NP, el 80% presentaron hiperglucemia mayor a 140 mg/dl, de los cuales el 60% recibieron insulina (la mitad IV) (114).

Entre los diferentes tipos de nutrición artificial, la NP es la que se asocia con una hiperglucemia más intensa y más difícil de control. No obstante, el efecto de la NE tanto continua como administrada en bolos o cíclica, no es despreciable, observándose en el primer caso la aparición de una hiperglucemia mantenida y en el segundo, una hiperglucemia de predominio posprandial. Además, la presencia de hiperglucemia durante la nutrición artificial incrementa el riesgo de complicaciones y mortalidad (114–117), lo que justifica la necesidad de implementar protocolos de manejo adecuados ante esta situación.

La patogénesis de la hiperglucemia durante la nutricional artificial es compleja. Es el resultado de una mayor producción hepática de glucosa y una reducción de la utilización periférica durante el estrés de la hospitalización y del aumento de la producción de citoquinas y hormonas contrarreguladoras de insulina (catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento) que interfieren en el metabolismo de la glucosa y mantienen la hiperglucemia (118). Además, la glucosa y sustratos gluconeogénicos aportados por la nutrición artificial colaboran en gran medida al desarrollo de la hiperglucemia(119,120).

3.1.1 Tratamiento de la hiperglucemia en la nutrición artificial

En primer lugar, antes de iniciar la pauta de nutrición artificial, si es factible, debe priorizarse la ruta enteral en los pacientes con o sin DM, ya que los efectos sobre la glucemia son más leves por esta vía. En pacientes con DM de larga evolución, puede existir cierto grado de gastroparesia que dificulte la vía enteral, siendo en algunos casos necesaria la NE de acceso yeyunal o la NP. Además, se debe tener en cuenta que el paciente con NE continua o NP se encuentra en estado “postprandial”, ya que el aporte de los nutrientes es continuo.

En cuanto a la formulación de la NE, no existe consenso en cuanto a la composición idónea para pacientes con alteraciones en el metabolismo hidrocarbonado, aunque es preferible el uso de carbohidratos con bajo índice glucémico y se recomienda aumentar el contenido en fibra y en ácidos grasos monoinsaturados y disminuir los poliinsaturados (121–123).

En el caso de las fórmulas de NP, existen menos opciones, una medida posible sería la limitación de la cantidad de glucosa a 150g/día o al menos intentar no superar los 200g/día (124), nunca más de 6 g/kg y día (con lo que se superaría el límite para la oxidación de la glucosa en el organismo, aproximadamente 4-5 mg/kg/minuto) para evitar una intolerancia por sobrecarga con efectos secundarios severos (111,125).

A pesar de que la hiperglucemia secundaria al uso de nutrición artificial es un problema relativamente frecuente, las evidencias en cuanto al control glucémico óptimo en estas situaciones, así como el mejor tratamiento, son todavía escasas.

Al inicio del soporte nutricional se debe monitorizar la glucemia capilar cada 6 horas a todos los pacientes con DM o sin ella. En aquellos sin diabetes conocida, en ausencia de cifras de glucemia >140 mg/dl, se recomienda suspender los controles en 24-48 horas e indicar insulino terapia a todos los pacientes con hiperglucemias > 140mg/dl (7,8mmol/l) y que requieran corrección frecuente de las glucemias (3,120). En cuanto a los objetivos de control en los pacientes con soporte nutricional, la Sociedad Americana de Nutrición Parenteral y Enteral (ASPEN) recomienda como objetivo un rango de glucemia de 140 a 180 mg/dl (126), además

sobre las publicaciones se sabe que glucemias > 180mg/dl se han asociado a mayor frecuencia de complicaciones (117)

Para el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con NE en general se recomienda el uso de pautas basal-bolo, con componente basal, prandial y de corrección. Para el cálculo de la DTD se pueden utilizar las mismas directrices explicadas previamente para los pacientes con dieta oral: 0,2-0,5 U/Kg peso/día, en función de la glucemia al ingreso, o en función de la respuesta esperada a la insulina.

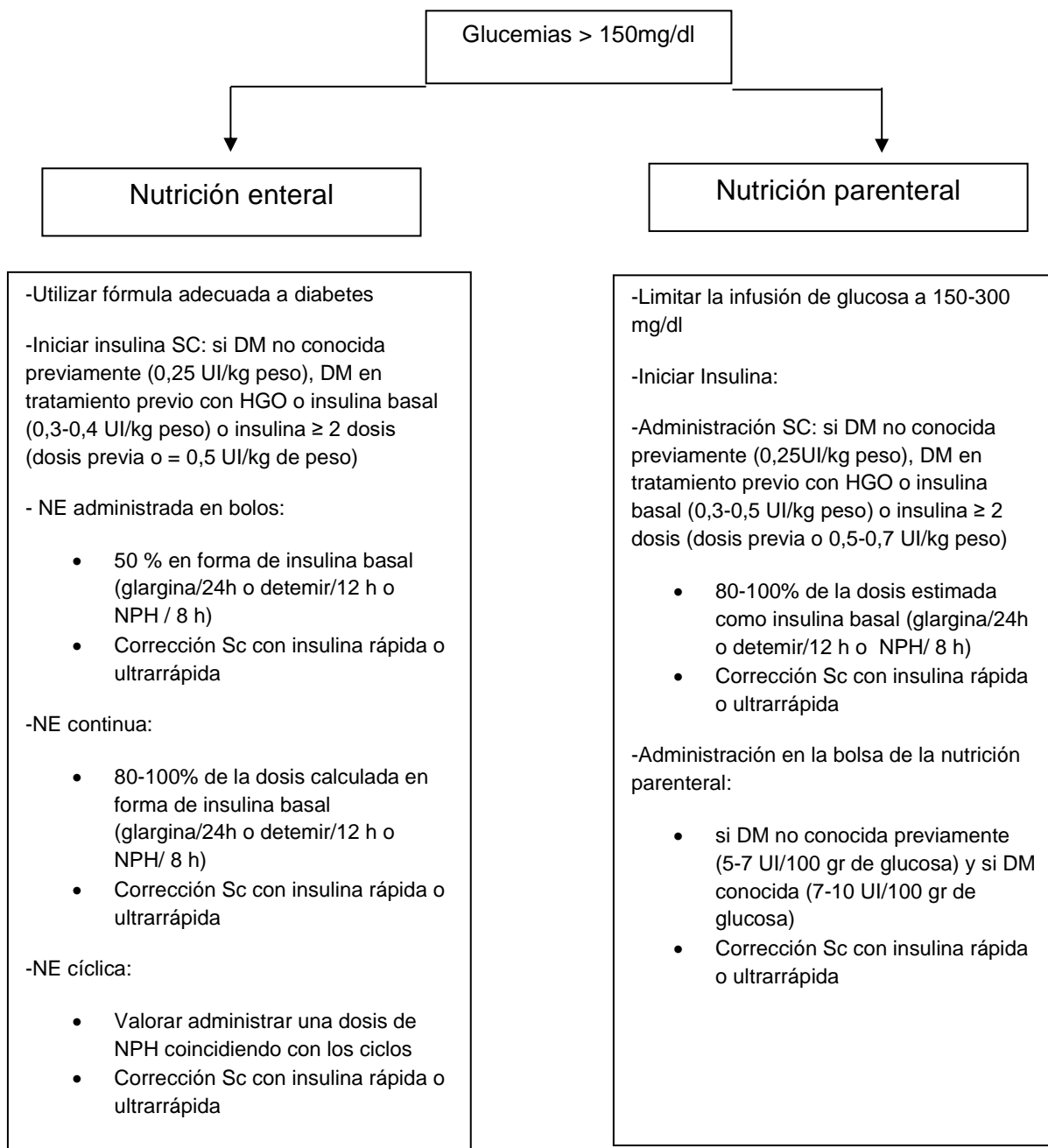
En los pacientes con NE(127–130) y NP (119,131–134) hay escasos estudios aleatorizados que hayan comparado la eficacia y efectividad de las diferentes pautas de insulinoterapia; que conlleva una heterogeneidad de las recomendaciones, siendo interesante destacar que se utilizan, según las preferencias de cada centro (135).

En los pacientes con NP, la situación de estrés del paciente y el aporte de HC por una vía poco fisiológica suele requerir la utilización de una perfusión de insulina IV. Cuando el paciente está estable, se suele controlar con insulinas de acción prolonga glargina o levemir más suplementos de insulina rápida SC o insulina regular en la bolsa de NP, siendo los resultados similares en varios estudios de reciente publicación (132–135) .

A destacar recientemente publicado, el ensayo INSUPAR trial (134), comparó la pauta de insulina regular en la bolsa de NP (50% de dosis total programada) + insulina glargina SC (50% de dosis total programada) + pauta correctora, vs insulina regular dentro de la bolsa (100% dosis total programada). No hubo diferencias en la DTI media diaria, programada o correctora ni tampoco en las glucemias capilares medias durante todo el tratamiento. El porcentaje de glucemias > 180 mg/dl, entre 70 a 180, así como la tasa de hipoglucemias fue similar en ambos grupos. No hubo diferencias entre grupos en estancia media, duración de la NP o en mortalidad hospitalaria.

En la figura 5, basándonos de nuevo en recomendaciones de diferentes grupos (136), guías de práctica clínica (3,120,137) y protocolos de actuación propios, presentamos un esquema para el manejo de la hiperglucemia asociada a nutrición artificial adaptado de las referencias (6,92,136,138).

Figura 5: esquema para el manejo de la hiperglucemia asociada a nutrición artificial.



4. TRATAMIENTO AL ALTA HOSPITALARIA

La planificación adecuada del alta es un proceso complejo en el cual, además de estar involucrados médicos y enfermeras responsables del cuidado directo de los pacientes, también están involucrados otros profesionales de la salud como farmacéuticos, enfermeras educadoras en diabetes, dietistas y médicos de otras áreas.

La transición del hospital al seguimiento ambulatorio es una situación de alto riesgo en términos de deterioro del control de la glucemia, incluso en pacientes con hiperglucemia detectada por primera vez en el ingreso, reingreso o errores de medicación (59,151). Los elementos más importantes para ser tenidos en cuenta cuando se decide el tratamiento al alta son la etiología y el tratamiento previo de la hiperglucemia, el estatus clínico del paciente y el grado de control de la glucemia.

Para mejorar los resultados, además de adaptar el tratamiento de forma apropiada y educar al paciente, un factor fundamental a considerar es que el personal del hospital pueda garantizar adecuadamente la monitorización del paciente diabético entre el alta y el seguimiento posterior sea en atención primaria o especializada. Otro aspecto esencial del seguimiento es la comunicación tanto con el equipo de atención primaria o el médico responsable del seguimiento (59).

La ADA (137) y el Consenso Español publicado en 2012 (59) consideran que todo plan de alta hospitalaria en un paciente con DM debe reunir los siguientes aspectos: 1) realizar una “conciliación de los medicamentos” para asegurar que la medicación habitual del paciente no se haya suspendido, así como la seguridad y compatibilidad de los nuevos medicamentos prescritos; 2) efectuar una comunicación estructurada del alta, informando de manera segura y rápida a los equipos de atención primaria de los cambios terapéuticos efectuados, las pruebas complementarias pendientes y las necesidades futuras de seguimiento; 3) es recomendable que todos los pacientes con hiperglucemia hospitalaria sean revisados en el mes posterior al alta por el equipo de atención primaria o especializada, y 4) para evitar vacíos asistenciales, es importante que se suministre

a los pacientes el equipamiento necesario para realizar el tratamiento y se les instruya en los aspectos esenciales para el manejo seguro.

La conciliación del tratamiento farmacológico es un elemento crítico de la transición hospital-seguimiento ambulatorio, pero la omisión del tratamiento y la inercia clínica para intensificar la terapia en el momento del alta hospitalaria son frecuentes. En un estudio retrospectivo de 1.359 sujetos mayores con DM y HbA1c superior al 8,0% (mediana de 8,7%), sólo el 22,4% de los pacientes tenían algún cambio en la medicación para la DM al alta y en casi un tercio tampoco hubo cambio en la terapia en seguimiento posterior (152).

En pacientes con DM después de un IAM, la omisión del tratamiento hipoglucemiante en el momento del alta se asocia con mayor mortalidad a 1 año, hospitalizaciones más frecuentes y mayor gasto sanitario (153).

Además, el ingreso es una oportunidad para valorar la necesidad de mejorar el control glucémico (154,155). La intensificación del tratamiento al alta no significa mantener al alta el tratamiento con insulina iniciado durante el ingreso. La insulina es el tratamiento de elección para controlar la hiperglucemia en pacientes hospitalizados, pero muchos de ellos no la requerirán al alta. Por lo tanto, para establecer el tratamiento al alta se deben considerar otros elementos distintos de los utilizados durante la hospitalización. Además, en cualquiera de los posibles escenarios clínicos, el tratamiento debe individualizarse, teniendo en cuenta las posibilidades y opinión del paciente, a la vez que se debe intentar que sea lo más simple posible. Los elementos más importantes para ser tenidos en cuenta cuando se decide el tratamiento al alta son la etiología y el tratamiento previo de la hiperglucemia, el estado clínico del paciente y el grado de control glucémico previo (Figura 6). Para ello es imprescindible registrar esta información en el momento del ingreso del paciente y determinar la HbA1c en los pacientes diabéticos en los que no se disponga de una determinación reciente y en los pacientes sin DM con que presenten hiperglucemia en el hospital (92,137,155).

De forma similar a la estrategia utilizada en el paciente ambulatorio, dependiendo del control previo al ingreso, se puede mantener el tratamiento que recibía, iniciar

tratamiento farmacológico, aumentar la dosis, añadir un segundo o tercer HGO, inyectables no insulínicos y/o insulina basal, o ajustar o cambiar la pauta de insulina. En pacientes con control metabólico previo muy deficiente, o situaciones que sugieran insulinopenia, deberá plantearse la insulinización completa con basal-bolo, o dos dosis de mezclas, dependiendo de las características del paciente. El cálculo de la dosis de insulina basal se puede realizar según el peso corporal (0,2-0,3 UI/kg/día) o en función de los requerimientos basales durante el ingreso, teniendo en cuenta la reducción de los mismos al reintroducir los fármacos no insulínicos y la resolución o mejoría de la situación de estrés. Para el cálculo de la dosis si se inicia insulinización completa se tienen en cuenta los requerimientos durante el ingreso, reduciéndolos en un 20% aproximadamente. Los estudios que han evaluado estas estrategias de tratamiento al alta en pacientes con diabetes confirman su seguridad y su eficacia en la optimización del control post-alta (78,155,156).

Figura 6: ajustes del tratamiento al alta según la medicación previa y la situación clínica al alta. Referencia 59.

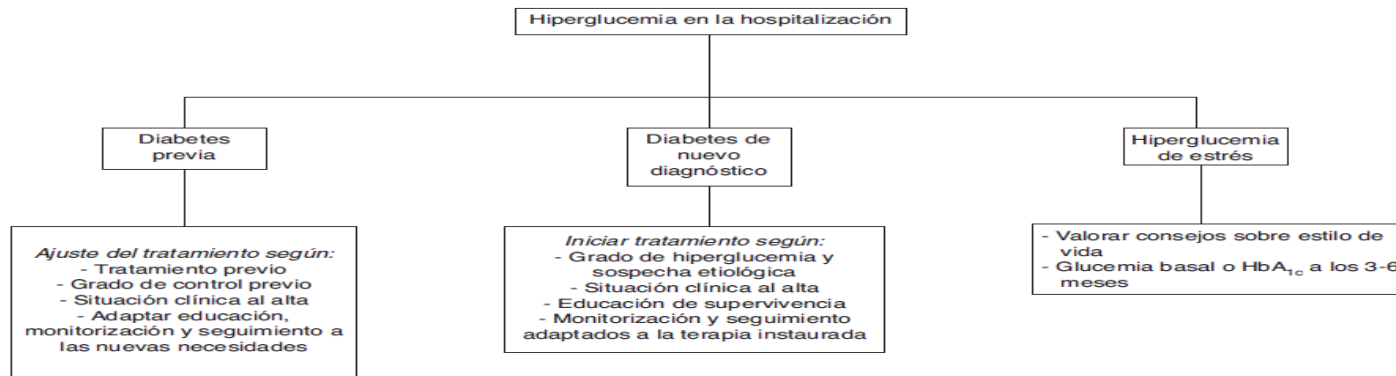
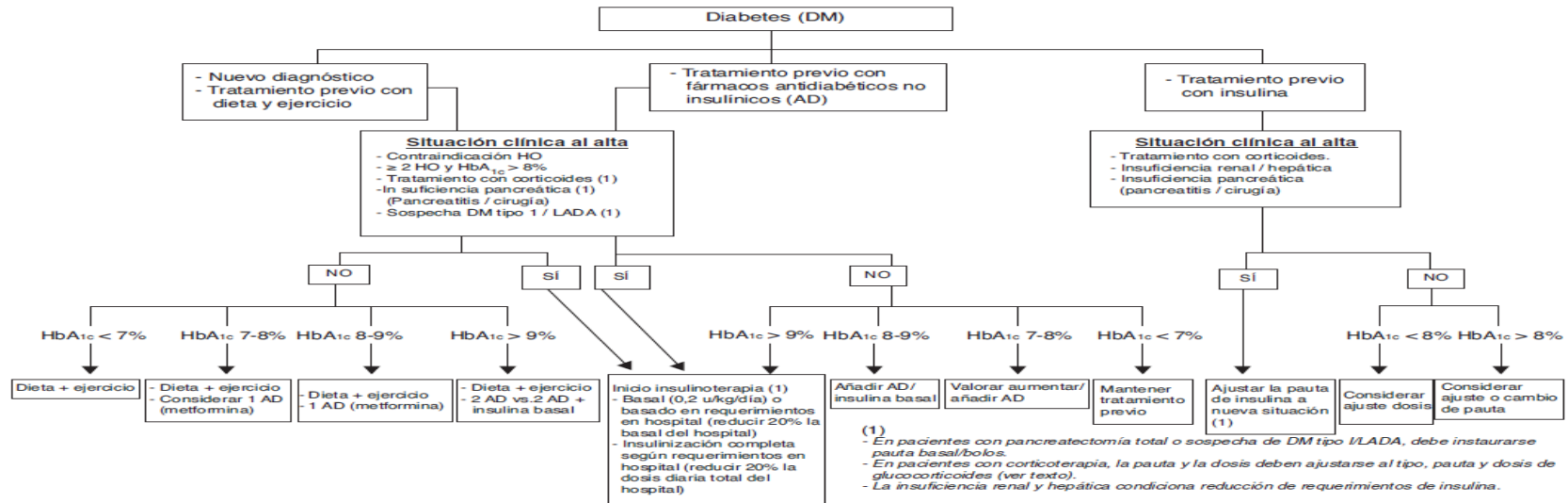


Figura 2. Plan de tratamiento al alta según la etiología de la hiper glucemia.



III. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

La DM constituye uno de los diagnósticos más frecuentes y creciente en los pacientes hospitalizados, tal como indica la duplicación en la tasa de hospitalización y un incremento del 34% en el consumo de recursos sanitarios por parte de la población con DM en España en el periodo 1993-2006. Por otra parte, estudios observacionales muestran que la hiperglucemia durante la hospitalización se asocia a mal pronóstico y la optimización del control glucémico mejora los resultados. Sin embargo, la evidencia disponible sobre la efectividad de las estrategias para el manejo de la hiperglucemia en el hospital y su adaptación es escasa, lo que probablemente contribuye a que en la actualidad no se ha conseguido una modificación global de la práctica clínica en la hospitalización.

Nuestra hipótesis es que la implementación de un protocolo para el manejo de la hiperglucemia que incluye la adaptación diferentes escenarios clínicos habituales en la práctica clínica mejora el control glucémico sin comprometer la seguridad. La confirmación de estos beneficios facilitará la implementación generalizada de estos protocolos, lo que contribuirá a mejorar la calidad asistencial en los pacientes con DM y/o hiperglucemia durante la hospitalización y al alta.

IV. OBJETIVOS

I. Objetivo general

Determinar la eficacia y seguridad de un programa para el manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado en diferentes escenarios clínicos habituales en la práctica clínica

II. Objetivos específicos

1. Evaluar la eficacia y seguridad de la implementación del protocolo del manejo de los pacientes con hiperglucemia durante la hospitalización con la incorporación de una enfermera consultora.
2. Evaluar la transición de infusión IV a insulina glargina SC en pacientes críticos que reciben nutrición continua (NE y NP).
3. Evaluar la eficacia de la pauta basal-corrección en los pacientes con y sin DM que reciben NP.
4. Valorar el impacto de la implementación de las recomendaciones del documento de consenso español sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia durante la hospitalización.

V. ARTÍCULOS PUBLICADOS

Original 1

Título:

Implantación de un programa para el manejo de la hiperglucemia en la hospitalización con la incorporación de la enfermera consultora.

Autores:

Miguel A. María, Analía Ramos, M^aJosé Martínez Roldán, Isabel Pujol Giménez, A. Pérez.

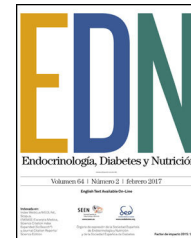
Revista:

Endocrinol Diabetes Nutr. 2019 Nov 6. pii: S2530-0164(19)30205-8.
doi: 10.1016/j.endinu.2019.07.010.



Endocrinología, Diabetes y Nutrición

www.elsevier.es/endo



ORIGINAL

Implantación de un programa para el manejo de la hiperglucemia en la hospitalización con la incorporación de la enfermera consultora

Miguel A. María María^a, Analía Ramos^a, M. José Martínez Roldán^a, Isabel Pujol Giménez^a y Antonio Pérez^{a,b,c,*}

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^b Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, España

^c CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), España

Recibido el 5 de mayo de 2019; aceptado el 25 de julio de 2019

PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus;
Hiperglucemia en la hospitalización;
Enfermera consultora;
Insulina;
Basal-bolo

Resumen

Introducción y objetivos: La eficacia y seguridad de los protocolos de manejo de la hiperglucemia hospitalaria con pautas basal-bolo están ampliamente demostradas, pero su implementación es insuficiente. El objetivo del estudio fue valorar la implantación y determinar la eficacia y seguridad de un protocolo de manejo de la hiperglucemia hospitalaria basado en la terapia basal-bolo y la incorporación de una enfermera consultora.

Material y métodos: La evaluación se realizó en 10 unidades de hospitalización. Se revisaron retrospectivamente los datos durante la hospitalización y a los 90 días tras el alta de 400 pacientes postimplantación y 200 pacientes preimplantación del protocolo. El grado de satisfacción de los profesionales se valoró mediante un cuestionario a los 12 meses de la implantación.

Resultados: La proporción de pacientes con pauta basal-bolo en el ingreso fue superior en el grupo postimplantación (58% frente a 9%, $p < 0,001$). La media de las glucemias preprandiales y al acostarse durante el ingreso fue menor en el grupo postimplantación (164 ± 41 mg/dl frente a 196 ± 50 mg/dl, $p < 0,001$). La proporción de pacientes con glucemias > 300 mg/dl fue menor (36,3% frente a 50,5%; $p < 0,001$) y con glucemias < 70 mg/dl fue superior (15% frente a 9%, $p = 0,040$) en el grupo postimplantación. La adición e intensificación de la insulina fue la principal modificación del tratamiento al alta y se observó reducción significativa de la HbA1c a los 3 meses del alta en la fase postimplantación ($p = 0,04$). La valoración del protocolo por parte de los profesionales fue de 4,5 en una escala de 1 a 5.

Conclusiones: La incorporación de una enfermera consultora experta en diabetes como elemento central del programa de manejo de la hiperglucemia consigue que la mayoría de los pacientes hospitalizados con hiperglucemia reciban tratamiento con una pauta basal-bolo y una mejora del control glucémico durante la hospitalización y tras el alta.

© 2019 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: aperez@santpau.cat (A. Pérez).

KEYWORDS

Diabetes mellitus;
Inpatient
hyperglycemia;
Nurse consultant;
Insulin;
Basal-bolus

Implementation of an inpatient hyperglycemia management program incorporating a nurse consultant

Abstract

Background and aims: The efficacy and safety of inpatient hyperglycemia management protocols using basal-bolus regimens have been widely demonstrated, but their implementation is insufficient. The aim of the study was to assess implementation and to establish the efficacy and safety of inpatient hyperglycemia management protocol based on a basal-bolus regimen and the incorporation of a nurse consultant.

Material and methods: Evaluation was performed at 10 hospital units. Data were retrospectively reviewed during hospital stay and 90 days after discharge in 400 patients after protocol implementation and 200 patients before implementation.

The degree of satisfaction of professionals was assessed using a questionnaire 12 months after implementation.

Results: The proportion of patients with basal-bolus regimens upon admission was higher in the postimplementation group (58% vs. 9%, $P < 0.001$). Mean pre-prandial and bedtime blood glucose levels during admission were lower in the postimplementation group (164 ± 41 mg/L vs. 196 ± 50 mg/dL, $P < 0.001$). After implementation, there were less patients with blood glucose levels > 300 mg/dL (36.3% vs. 50.5%, $P < 0.001$) and more patients with values < 70 mg/dL (15% vs. 9%, $P = 0.040$). Insulin addition and intensification was the main change in treatment at discharge, and a significant HbA1c reduction was seen three months after discharge in the postimplementation phase ($P = 0.04$). The professionals assigned the protocol a score of 4.5 on a 1 to 5 scale.

Conclusions: Incorporation of a nurse consultant expert in diabetes as key component of a hyperglycemia management program ensures that a majority of patients admitted to hospital for hyperglycemia receive treatment with a basal-bolus regimen and improves blood glucose control during hospital stay and after discharge.

© 2019 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

La hiperglucemia durante la hospitalización es una complicación relevante, creciente y frecuentemente infraestimada, en términos de prevalencia, morbilidad y costes¹⁻⁴. Estudios observacionales muestran que la hiperglucemia durante la hospitalización afecta del 35 al 40% de los pacientes y, además de ser un marcador de gravedad, tiene importantes efectos adversos que influyen en el pronóstico, incluyendo la morbilidad, el incremento de mortalidad y las tasas de infección^{4,5}. Además, los pacientes con diabetes mellitus (DM) permanecen en el hospital una media de 1-3 días más que los no diabéticos, es más probable que requieran la utilización de la unidad de cuidados intensivos (UCI)⁶, y la hospitalización genera el 50% de los costes sanitarios atribuidos a la DM⁷⁻⁹.

En España, la publicación de los consensos españoles sobre el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital⁶ y sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia⁷ condujo a la implantación progresiva en muchos centros de programas de manejo de la hiperglucemia basado en las pautas basal-bolo con éxito diverso⁸⁻¹¹. Dos estudios multicéntricos realizados en España confirman la eficacia y seguridad de las recomendaciones^{12,13}, pero la situación aún dista de la ideal^{8,14,15}.

En el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona, la estrategia para la implantación del protocolo de manejo de

la hiperglucemia basado en la terapia basal-bolo incorporó la figura de la enfermera consultora como elemento clave para su implantación y desarrollo. El objetivo del presente estudio fue determinar la eficacia y seguridad del protocolo de manejo de la hiperglucemia hospitalaria, comparándolo con el periodo preimplantación, y valorar el grado de satisfacción de los profesionales responsables de la atención en las unidades de hospitalización.

Material y métodos

Implantación del protocolo de manejo de la hiperglucemia

El protocolo de manejo de la hiperglucemia en el paciente no crítico se basa en las recomendaciones de los consensos españoles^{6,7}, que además de establecer la pauta de insulina basal-bolo como componente esencial, incluye instrucciones para la estimación de la dosis y distribución inicial de la insulina según las características del paciente, los ajustes según los controles de glucemia capilar, la adaptación a situaciones especiales y la conciliación del tratamiento al alta^{6,7}.

El protocolo se implantó de 3 en 3 unidades de hospitalización a la vez y durante un periodo de 3 meses hasta completar todas las unidades, excepto las de psiquiatría,

ginecología y obstetricia y pediatría. Para ello se planteó una primera fase de información e implicación de los estamentos directivos médicos y de enfermería, así como el departamento de formación continuada del hospital. A continuación, se realizó una intervención educativa para médicos y enfermeras, incluyendo la explicación del protocolo y resolución de casos prácticos, y la difusión del protocolo gráfico de actuación en todos los servicios y unidades asistenciales (anexo). Se realizaron un total de 45 sesiones formativas durante el año 2012, a las que asistieron 220 facultativos y 245 enfermeras. Las sesiones para los médicos eran de 45 minutos y fueron impartidas por el endocrinólogo responsable, mientras que las dirigidas a enfermería eran de 4 horas de duración y fueron impartidas por el enfermero consultor. Se iniciaba el programa en 3 unidades de hospitalización y cada 3 meses se iban añadiendo otras 3 nuevas unidades, sin dejar de actuar en las previas, hasta completar el total de especialidades en las que se ha intervenido. En cada una de las unidades, la enfermera consultora en diabetes supervisó, inicialmente diariamente y posteriormente a demanda, la puesta en marcha y desarrollo del protocolo; en caso necesario realizaba interconsulta al servicio de endocrinología y nutrición.

Evaluación del protocolo del manejo de la hiperglucemia

La evaluación se realizó durante los años 2013 y 2014 en 10 unidades de hospitalización con pacientes de especialidades médicas y quirúrgicas (cardiología, neumología, neurología, cirugía general y digestiva, cirugía ortopédica y traumatología, patología digestiva, hematología, medicina interna, oncología médica y unidad de curas paliativas, otorrinolaringología, neurocirugía y cirugía torácica). Para la evaluación, se revisó de forma retrospectiva los datos registrados de 400 sujetos con el primer episodio de hospitalización tras el inicio del protocolo (40 pacientes de cada unidad), y de 200 sujetos hospitalizados en las mismas unidades en los 12 meses previos al inicio del protocolo (20 pacientes de cada unidad). Se incluyeron pacientes con edad mayor de 18 años, con diagnóstico previo de DM o sin DM previa con alguna glucemia (> 140 mg/dl) persistente durante la hospitalización y con una duración mínima del ingreso de 4 días. Para evaluar el grado de satisfacción con el protocolo, al año de su instauración se realizó una encuesta a los médicos y enfermeras que incluía 7 ítems relacionados con la aplicación del protocolo y el papel de la enfermera consultora. Se entregaron en las diferentes unidades un total de 150 encuestas para su cumplimentación por parte de los médicos y enfermeras de las unidades. La entrega iba precedida de una breve presentación en la que se pedía la colaboración y se garantizaba la confidencialidad y el anonimato. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona.

Para cada paciente se recogieron las siguientes variables: 1) clínicas generales y las relacionadas con la diabetes previa al ingreso; 2) duración de la estancia hospitalaria y los ingresos en los 6 meses previos y en los 90 días posteriores a la hospitalización; 3) relacionadas con el tratamiento y el control glucémico durante la hospitalización y después

del alta, incluyendo la HbA1c obtenida durante el ingreso o en los 3 meses previos y a los 3 meses tras el alta, valores de glucemia obtenidos mediante monitorización de la glucemia capilar preprandial y al acostarse y la frecuencia de la hipoglucemia (glucemia < 70 mg/dl) e hiperglucemia (> 300 mg/dl). A partir de los valores de glucemia capilar se determinaron la glucemia media en las primeras 24 horas, la glucemia media durante el ingreso y la glucemia media las 24 horas previas al alta.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos, utilizamos el paquete informático SPSS V22.

Las variables cualitativas se expresaron como valores absolutos o porcentaje y las diferencias entre subgrupos se evaluaron mediante la prueba chi cuadrado.

Las variables cuantitativas fueron descritas usando medidas de tendencia central y dispersión (media, desviación estándar, mediana, mínimo y máximo) y la comparación entre los 2 grupos se realizó con la t de Student para muestras independientes o con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney. Se estableció la significación estadística en $p < 0,05$.

Resultados

Las características clínicas de los pacientes en el momento del ingreso se resumen en la [tabla 1](#). El grupo de pacientes preimplantación del protocolo tenían la glucemia al ingreso más elevada y mayor proporción de pacientes tratados con glucocorticoides durante la hospitalización, mientras que la proporción de pacientes que habían requerido ingresos en los 6 meses previos fue superior en el grupo postimplantación. No hubo diferencias significativas en la estancia media.

La proporción de pacientes que recibieron insulina programada con pauta basal-bolo durante el ingreso fue superior en el grupo postintervención respecto al grupo preintervención (58% frente a 9%, $p < 0,001$). Aunque la dosis de insulina fue algo superior en los pacientes del grupo postintervención ($0,36 \pm 0,27$ UI/kg/día frente a $0,31 \pm 0,30$ UI/kg/día), la diferencia no fue significativa ($p = 0,057$).

La media de las glucemias preprandiales y al acostarse durante todo el ingreso fue menor en el grupo postintervención (164 ± 41 mg/dl frente a 196 ± 50 mg/dl, $p < 0,001$). Respecto al grupo preintervención, la reducción fue significativa ($p < 0,001$) para las 3 glucemias preprandiales y la glucemia al acostarse ([fig. 1](#)).

La proporción de pacientes con valores de glucemia > 300 mg/dl fue menor (36,3% frente a 50,5%; $p < 0,001$), mientras que la de los que presentaron glucemias < 70 mg/dl fue superior (15% frente a 9%, $p = 0,040$) en el grupo de pacientes estudiados tras la instauración del protocolo.

La distribución de los diferentes tratamientos que recibían los pacientes antes del ingreso y tras el alta en ambos grupos de estudio se muestra en la [tabla 1](#). La principal modificación del tratamiento al alta fue la adición e intensificación de la insulina, especialmente en el grupo postintervención.

Tabla 1 Características de los pacientes al ingreso y tratamiento de la diabetes al alta hospitalaria en los grupos pre- y postimplantación del protocolo de manejo de la hiperglucemia

Variables	Grupo preimplantación (n = 200)	Grupo postimplantación (n = 400)	Valor de p*
Edad (años)	75,6 (10,8)	75(11,1)	0,521
Hombres/mujeres (%)	60/40	55/45	0,256
Tipo de diabetes (%)			
Tipo 2	87	89,3	0,723
Tipo 1	2	2,3	
Otros	2	2,4	
Hiperglucemia sin diabetes previa	9	6	
Tiempo de evolución de la diabetes (años)	14,2 (9,3)	12,4 (9,8)	0,224
Tratamiento previo (%)			
Dieta y/o antidiabéticos orales	55	58,4	
Insulina basal con/sin antidiabéticos orales	27,5	18,8	0,308
Premezclas/basal-bolo	17,5	22,8	
IMC (kg/m ²)	27,6 (5,8)	27,8 (5,7)	0,757
Glucemia al ingreso (mg/dl)	198 (88,8)	180 (84,1)	0,024*
HbA1c al ingreso/ 3 meses previos (%)	7,7 (1,5)	7,4 (1,6)	0,127
Tratamiento con glucocorticoides	38,5	27,5	0,007*
Ingresos en los 6 meses previos (%)	50,5	58	0,010*
Tratamiento al alta (%)			
Dieta y/o antidiabéticos orales	51,5	51,1	
Insulina basal con/sin antidiabéticos orales	30,3	17,7	0,053
Premezclas/basal-bolo	18,2	31,2	
Reingreso 90 días postalta relacionada con diabetes (%)	4,5	3,5	0,646

Datos expresados como porcentajes o medias (desviación estándar).

*Diferencias entre ambos grupos, p < 0,05.

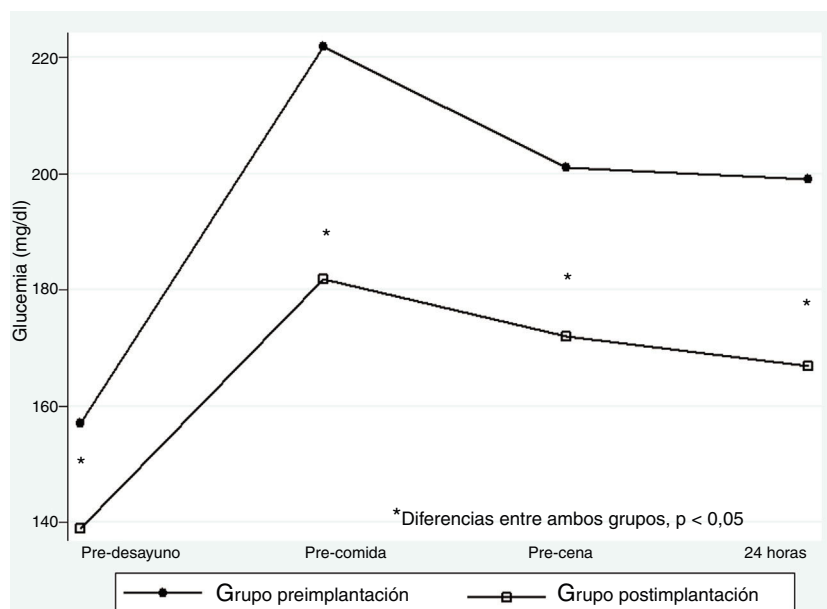


Figura 1 Control glucémico preprandial y a las 24 horas en el grupo preimplantación y en el grupo postimplantación. *Diferencias entre ambos grupos, p < 0,05.

La determinación de la HbA1c al ingreso o en los últimos 3 meses estaba disponible en 106 pacientes de los 200 del grupo preimplantación (58,3%) y en 289 de los 400 en el grupo postimplantación (72,3%) (p=0,006). A los

90 días postalta se disponía de la determinación de HbA1c en 57 pacientes (28,5%) en el grupo preimplantación y en 144 pacientes (36%) del grupo postimplantación del protocolo (p=0,05). Tal como se muestra en la figura 2, las

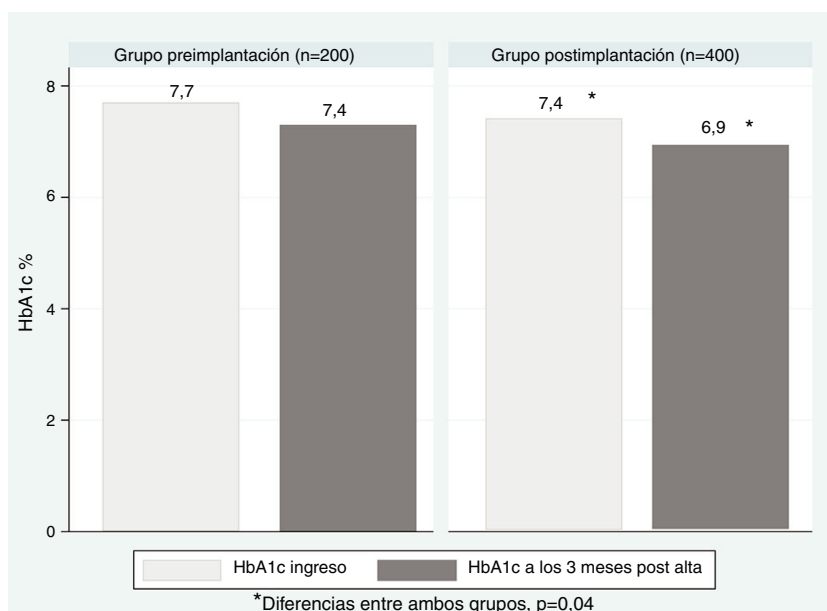


Figura 2 Evolución de la HbA1c antes del ingreso y a los 3 meses postalta en el grupo preimplantación y en el grupo postimplantación. *Diferencias entre ambos grupos, $p < 0,05$.

Tabla 2 Valoración del grado de satisfacción de los profesionales con el protocolo de manejo de la hiperglucemia (PMH) y el papel de la enfermera consultora

Preguntas	Valoración
¿Han sido adecuadas las acciones para llevar adelante el PMH?	4,57 (0,11)
El tríptico empleado ¿ha sido claro y útil?	4,86 (0,10)
¿Ha sido adecuada la información/formación realizada?	4,46 (0,13)
¿Considera que el personal médico está motivado en el manejo de la hiperglucemia?	3,21 (0,27)
¿Considera que las enfermeras están motivadas en el manejo de la hiperglucemia?	4,68 (0,09)
¿Cree que el protocolo es eficaz y seguro?	4,54 (0,96)
¿Considera que la enfermera consultora es necesaria para la implantación del PMH?	4,79 (0,79)

Puntuación del 1 al 5. Datos expresados como media (desviación estándar).

modificaciones del tratamiento se asociaron a una reducción significativa de la HbA1c a los 3 meses del alta en el grupo postimplantación ($p=0,04$), mientras que en el grupo preimplantación la reducción no fue significativa ($p=0,157$). La proporción de pacientes que reingresaron por complicaciones agudas relacionadas con la diabetes fue similar en los pacientes estudiados antes y después de la instauración del protocolo (4,5% frente a 3,5%, $p=0,646$).

Valoración del grado de satisfacción de los profesionales

Se cumplimentaron 80 encuestas de satisfacción de las 150 entregadas en las diferentes unidades a los 12 meses de la implantación del protocolo. Los resultados de las mismas se resumen en la [tabla 2](#). El aspecto mejor valorado por los profesionales fue la claridad y utilidad del tríptico y la necesidad de la enfermera consultora para la implementación del protocolo.

Discusión

En el presente estudio confirmamos que los protocolos de manejo de la hiperglucemia con pautas de insulina basal-bolo son seguros y eficaces. Además, aportamos información nueva que apoya la incorporación de la enfermera consultora como elemento clave en la estrategia para la implantación de los programas de manejo de la hiperglucemia en hospitalización.

A pesar de la amplia información disponible sobre la eficacia y seguridad de los protocolos de manejo de la hiperglucemia con pautas basal-bolo en la hospitalización, su implementación es insuficiente^{8,10,11,14,15} y, a pesar de su demostrada ineficacia^{16,17}, el uso de pautas móviles con insulina rápida aún es la única pauta de insulina en una proporción elevada de los pacientes hospitalizados^{14,18,19}. El miedo a la hipoglucemia junto con la falta de habilidades para el manejo y ajuste de las pautas de insulina por parte de otros médicos, así como la inercia clínica y la falta de pautas protocolizadas de manejo de la hiperglucemia⁶,

constituyen las principales barreras para el manejo efectivo de la hiperglucemia durante la hospitalización.

Nuestro protocolo se basa en las recomendaciones de los consensos españoles sobre el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital y sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia^{6,7} y cuya eficacia y seguridad ha sido demostrada en varios estudios multicéntricos^{16,20,21}. La aportación más novedosa tiene que ver con la estrategia seguida para su implementación. Además de involucrar a los diferentes estamentos organizativos de la institución relacionados con la asistencia y formación, el elemento que consideramos más relevante es la incorporación de la enfermera consultora como figura clave del programa. La enfermera de planta se considera esencial en el tratamiento de la hiperglucemia en la hospitalización y en el proceso del alta, especialmente en los servicios quirúrgicos, por su implicación en el tratamiento de la diabetes, siendo la responsable de la administración de la insulina, la monitorización de la glucemia, la alimentación, el tratamiento de la hipoglucemia y la educación terapéutica. En este contexto, resulta lógico asumir la relevancia de la enfermera consultora para los pacientes hospitalizados en su función de experta en el manejo de la diabetes y como modelo a seguir para las enfermeras de planta^{22,23}.

Por lo tanto, el efecto ejercido por la enfermera consultora sobre el manejo de la diabetes durante la hospitalización y en el proceso del alta sería a través de su influencia sobre las enfermeras y médicos responsables de la atención directa de los pacientes hospitalizados por otras condiciones diferentes de la diabetes.

Aunque el papel de la enfermera se considera esencial y central para implementar con éxito los protocolos de manejo de la hiperglucemia en el hospital^{7,24,25}, la evidencia disponible sobre su efectividad es muy limitada^{26,27}.

En el presente estudio, la estrategia utilizada para la implantación del protocolo mejoró de forma considerable la calidad de la atención durante la hospitalización y tras el alta. Durante la hospitalización, confirmando estudios previos^{10,14}, hubo un drástico incremento en la utilización de las pautas de insulina basal-bolo, que se acompañó de una clara mejora del control glucémico valorado por las glucemias medias preprandiales y al acostarse. Como era de esperar, la optimización del control glucémico se acompañó de la reducción de los episodios de hiperglucemia grave y un incremento en la frecuencia de episodios hipoglucémicos, siendo la frecuencia de las hipoglucemias similar a la descrita en la literatura en pacientes no críticos en los que osciló entre el 1 y 33% dependiendo de los objetivos de control glucémico y el tratamiento recibido^{12,16,20}. La intervención también permitió optimizar el control glucémico a los 3 meses del alta hospitalaria sin incrementar los ingresos relacionados con el control y tratamiento de la diabetes, lo que confirma estudios previos^{10,12,13,28} en que el ingreso hospitalario es una oportunidad para mejorar el control glucémico mediante la adecuada planificación y conciliación del tratamiento al alta. Por las características del estudio, la contribución específica de la enfermera a los resultados observados no puede establecerse por no poder diferenciarla de la aportada por el resto de los componentes que intervienen en el manejo de los pacientes. Sin embargo, dado el papel central atribuido a la enfermera consultora en nuestro programa y la valoración de su contribución por parte

de los médicos y enfermeras responsables de la atención de los pacientes, consideramos que los hallazgos proporcionan información que apoya la utilidad de la enfermera consultora experta en diabetes en la atención de pacientes hospitalizados con diabetes o hiperglucemia.

Los resultados obtenidos deben ser considerados teniendo en cuenta las limitaciones del estudio. No se trata de un estudio aleatorizado, sino de un estudio que incluye un grupo de control retrospectivo y un grupo prospectivo, ambos realizados como parte de la práctica clínica habitual, comparando el nuevo protocolo de manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización con datos históricos. Ello dificulta atribuir las diferencias encontradas a la intervención y determinar la contribución de los diferentes componentes de la intervención. Sin embargo, por reflejar la práctica clínica habitual, consideramos que puede ser aplicable en otros centros que pretenden mejorar la atención de la hiperglucemia en el hospital.

Conclusión

Las guías actuales recomiendan que los hospitales desarrollen protocolos estandarizados basados en las pautas de insulina basal-bolo para el tratamiento de la hiperglucemia durante la hospitalización, pero su implementación sigue siendo insuficiente. Los hallazgos del presente estudio muestran que un programa de manejo de la hiperglucemia basado en la pauta de insulina basal-bolo, y la incorporación de una enfermera consultora experta en diabetes como elementos centrales, consigue que la mayoría de los pacientes hospitalizados con hiperglucemia reciban tratamiento con una pauta basal-bolo y una mejora del control glucémico durante la hospitalización y tras el alta. Aunque para determinar la contribución específica de la enfermera consultora se requieren futuros estudios diseñados a tal efecto, los hallazgos proporcionan información que apoya la utilidad de la incorporación de la enfermera consultora en la atención de pacientes hospitalizados con diabetes, y que puede ser aplicable en otros centros que pretenden mejorar la atención de la hiperglucemia en el hospital.

Financiación

Para el análisis de los resultados contamos con el apoyo financiero proporcionado en parte por la beca «III Ayuda Guido Rufino de Investigación en Educación Terapéutica en Diabetes» de la Sociedad Española de Diabetes. Para la sustitución de las actividades asistenciales del enfermero consultor, se contrató una enfermera mediante una aportación económica de Sanofi mediante un convenio con el Institut de Recerca del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Conflicto de intereses

Los autores del manuscrito declaran los siguientes potenciales conflictos de interés. AP ha recibido honorarios personales por consultoría y/o conferencias o reembolso de viajes de Sanofi Aventis, Almirall, Novo Nordisk, Eli Lilly, MSD, Boehringer Ingelheim, Esteve, Novartis, Amgen, Menarini y Astra Zeneca.

El resto de los autores declara no tener potenciales conflictos de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecen a Borja María Marina, Gabriel Gargallo e Ignasi Gich el apoyo en la elaboración del estudio y el asesoramiento estadístico. Los autores agradecen a los varios cientos de médicos del registro de la clínica T1D Exchange y a las muchas personas con diabetes en los EE. UU. que fueron encuestadas con respecto al nombre más apropiado para la métrica que reemplaza a eA1C. Un agradecimiento especial a Amy Criego y Janet Davidson del Centro Internacional de Diabetes que reforzaron constantemente el valor de usar la palabra gestión en lugar del control. También agradecemos la colaboración de los miembros de los equipos médicos y de enfermería de las unidades de hospitalización del Hospital de Sant Pau, donde se ha desarrollado el Programa, y a los compañeros del Servicio de Endocrinología y Nutrición y los diferentes estamentos directivos del hospital por su colaboración y apoyo.

Anexo. Material adicional

Se puede consultar material adicional a este artículo en su versión electrónica disponible en [doi:10.1016/j.endinu.2019.07.010](https://doi.org/10.1016/j.endinu.2019.07.010).

Bibliografía

1. Valdés S, Rojo-Martínez G, Soriguer F. [Evolution of prevalence of type 2 diabetes in adult Spanish population]. *Med Clin (Barc)*. 2007;129:352–5, <http://dx.doi.org/10.1157/13109554>.
2. Narayan KMV, Ali MK, Koplan JP. Global noncommunicable diseases -where worlds meet. *N Engl J Med*. 2010;363:1196–8, <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMp1002024>.
3. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88–93, <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>.
4. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978–82, <http://dx.doi.org/10.1210/jcem.87.3.8341>.
5. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care*. 1998;21:246–9.
6. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:465–75, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2009.02.001>.
7. Pérez Pérez A, Gómez Huelgas R, Alvarez Guisasaola F, García Alegría J, Mediavilla Bravo JJ, Menéndez Torre E. Consensus document on the management after hospital discharge of patient with hyperglycaemia. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:666.e1–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2012.02.019>.
8. Botella M, Rubio JA, Percovich JC, Platero E, Tasende C, Alvarez J. [Glycemic control in non-critical hospitalized patients]. *Endocrinol Nutr*. 2011;58:536–40, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2011.07.011>.
9. Ena J, Casañ R, Lozano T, Leach A, Algado JT, Navarro-Díaz FJ. Long-term improvements in insulin prescribing habits and glycaemic control in medical inpatients associated with the introduction of a standardized educational approach. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85:159–65, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2009.05.011>.
10. Caimari F, González C, Ramos A, Chico A, Cubero JM, Pérez A. Efficacy of a hyperglycemia treatment program in a vascular surgery department supervised by endocrinology. *Cir Esp*. 2016;94:392–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cireng.2016.08.001>.
11. Martínez-Brocca MA, Morales C, Rodríguez-Ortega P, González-Aguilera B, Montes C, Colomo N, et al. Implementation of subcutaneous insulin protocol for non-critically ill hospitalized patients in Andalusian tertiary care hospitals. *Endocrinol Nutr*. 2015;62:64–71, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2014.09.006>.
12. Pérez A, Reales P, Barahona MJ, Romero MG, Miñambres I, HOSMIDIA Study Group. Efficacy and feasibility of basal-bolus insulin regimens and a discharge-strategy in hospitalised patients with type 2 diabetes - the HOSMIDIA study. *Int J Clin Pract*. 2014;68:1264–71, <http://dx.doi.org/10.1111/ijcp.12498>.
13. Pérez A, Ramos A, Reales P, Tobares N, Gómez-Huelgas R, Grupo de estudio AL ALTA. Indicator performance after the implementation of the Spanish Consensus Document for the control of hyperglycemia in the hospital and at discharge. *Rev Clin Esp*. 2019;219:18–25, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rce.2018.05.010>.
14. Amor AJ, Ríos PA, Graupera I, Conget I, Esmatjes E, Comallonga T, et al. [Management of inpatient glucose in non-critical care setting: impact of a proactive intervention based on a point-of-care of system with remote viewing of capillary blood glucose]. *Med Clin (Barc)*. 2014;142:387–92, <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2013.01.037>.
15. Biagetti B, Ciudin A, Portela M, Dalama B, Mesa J. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. Impresiones y conocimientos del médico residente. *Endocrinol Nutr*. 2012;59:423–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2012.05.008>.
16. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care*. 2007;30:2181–6, <http://dx.doi.org/10.2337/dc07-0295>.
17. Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med*. 2007;120:563–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2006.05.070>.
18. Torres-Torres N, Maldonado-Rodríguez MA, Pérez-López S, Sierra-Martínez K, García AJ. Glycemic control and the outcomes of hispanic patients with diabetes admitted to the general ward of a community hospital in Puerto Rico. *P R Health Sci J*. 2011;30:43–50.
19. Helmle KE, Dechant AL, Edwards AL. Implementation of a multidisciplinary educational strategy promoting basal-bolus insulin therapy improves glycaemic control and reduces length of stay for inpatients with diabetes. *Clin Diabetes*. 2019;37:82–5, <http://dx.doi.org/10.2337/cd17-0078>.
20. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34:256–61, <http://dx.doi.org/10.2337/dc10-1407>.
21. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, et al. Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type

- 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care*. 2013;36:2169–74, <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-1988>.
22. Rodríguez A, Magee M, Ramos P, Seley JJ, Nolan A, Kulasa K, et al. Best practices for interdisciplinary care management by hospital glycemic teams: results of a Society of Hospital Medicine Survey among 19 U.S. hospitals. *Diabetes Spectr*. 2014;27:197–206, <http://dx.doi.org/10.2337/diaspect.27.3.197>.
23. Muñoz C, Lowry C, Smith C. Continuous quality improvement: hypoglycemia prevention in the postoperative surgical population. *Medsurg Nurs*. 2012;21:275–80.
24. Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, Woo V, et al. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes*. 2018;42 Suppl. 1:S115–23, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cjcd.2017.10.014>.
25. Role of Nursing in the Continuum of Inpatient Diabetes Care | inpatient.aace.com [consultado 28 Mar 2019]. Disponible en: <http://inpatient.aace.com/role-of-nursing-in-the-continuum-of-inpatient-diabetes-care>
26. Sampson MJ, Crowle T, Dhatariya K, Dozio N, Greenwood RH, Heyburn PJ, et al. Trends in bed occupancy for inpatients with diabetes before and after the introduction of a diabetes inpatient specialist nurse service. *Diabet Med*. 2006;23:1008–15, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01928.x>.
27. Mackey PA, Boyle ME, Walo PM, Castro JC, Cheng M-R, Cook CB. Care directed by a specialty-trained nurse practitioner or physician assistant can overcome clinical inertia in management of inpatient diabetes. *Endocr Pract*. 2014;20:112–9, <http://dx.doi.org/10.4158/EP13201.OR>.
28. Wexler DJ, Beauharnais CC, Regan S, Nathan DM, Cagliero E, Larkin ME. Impact of inpatient diabetes management, education, and improved discharge transition on glycemic control 12 months after discharge. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98:249–56, <http://dx.doi.org/10.1016/j.diabres.2012.09.016>.

Original 2

Título:

Transition from intravenous insulin to subcutaneous long acting insulin in critical care patients with enteral or parenteral nutrition.

Autores:

Ramos A, Zapata LI; Vera P; Betbese A; Pérez A.

Revista:

Endocrinol Diabetes Nutr. 2017 Dec;64(10):552-556.

ORIGINAL ARTICLE

Transition from intravenous insulin to subcutaneous long-acting insulin in critical care patients on enteral or parenteral nutrition



Analía Ramos^a, Lluís Zapata^b, Paula Vera^b, Antoni J. Betbese^b, Antonio Pérez^{a,c,d,*}

^a Department of Endocrinology & Nutrition, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^b Department of Critical Care Medicine, Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^c Department of Medicine, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Spain

^d CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas Asociadas (CIBERDEM), Spain

Received 13 January 2017; accepted 1 August 2017

Available online 18 October 2017

KEYWORDS

Transition;
Artificial nutrition;
Glargine;
Intensive care unit

Abstract

Background and aims: The optimal initial dose of subcutaneous (SC) insulin after intravenous (IV) infusion is controversial, especially in patients receiving continuous enteral nutrition (EN) or total parenteral nutrition (TPN). The aim of this study was to evaluate the strategy used at our hospital intensive care unit (ICU) in patients switched from IV insulin to SC insulin glargine while receiving EN or TPN.

Design and methods: A retrospective analysis was made of 27 patients on EN and 14 on TPN switched from IV infusion insulin to SC insulin. The initial dose of SC insulin was estimated as 50% of the daily IV insulin requirements, extrapolated from the previous 12 h. A corrective dose of short-acting insulin (lispro) was used when necessary.

Results: Mean blood glucose (BG) level during SC insulin treatment was 136 ± 35 mg/dL in the EN group and 157 ± 37 mg/dL in the TPN group ($p=0.01$). In the TPN group, mean BG was >180 mg/dL during the first three days after switching, and a 41% increase in the glargine dose was required to achieve the target BG. In the EN group, mean BG remained <180 mg/dL throughout the days of transition and the dose of glargine remained unchanged.

Conclusions: In the transition from IV to SC insulin therapy, initial insulin glargine dose estimated as 50% of daily IV insulin requirements is adequate for patients on EN, but inadequate in those given TPN.

© 2017 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

* Corresponding author.

E-mail address: aperez@santpau.cat (A. Pérez).

PALABRAS CLAVE

Transición;
Nutrición artificial;
Glargina;
Unidad de cuidados
intensivos

Transición de insulina intravenosa a insulina de acción prolongada subcutánea en pacientes de cuidados críticos con nutrición enteral o parenteral

Resumen

Introducción y objetivo: La dosis óptima inicial de insulina subcutánea (SC) después de la infusión intravenosa (IV) es controvertida, especialmente en pacientes que reciben nutrición enteral continua (NE) o nutrición parenteral total (NPT). El objetivo de este estudio fue evaluar la estrategia utilizada en nuestra unidad de cuidados intensivos (UCI) en pacientes sometidos a transición de infusión IV a insulina glargina SC mientras recibían NE o NPT.

Diseño y métodos: Se analizaron retrospectivamente 27 pacientes con NE y 14 con NPT que cambiaron de infusión IV a insulina SC. La dosis inicial de insulina SC se estimó como el 50% de los requerimientos diarios de insulina IV, extrapolado de las 12 horas anteriores. Se utilizó dosis correctiva de insulina ultrarrápida (lispro), cuando fue necesaria.

Resultados: La media de glucemia plasmática (GP) con insulina SC fue de 136,35 mg/dl en el grupo NE y de 157,37 mg/dl en el grupo NPT, $p=0.01$. En el grupo de NPT la GP media fue > 180 mg/dL durante los tres primeros días después de la transición y fue necesario un aumento del 41% en la dosis de glargina para alcanzar la GP objetivo. En el grupo NE, la GP media permaneció < 180 mg/dl durante los días de transición y la dosis de glargina permaneció sin cambios.

Conclusiones: En la transición de la terapia de insulina IV a insulina SC, la dosis inicial de insulina glargina estimada como el 50% de los requerimientos diarios de insulina IV es adecuada para los pacientes que reciben NE, pero insuficiente para los que reciben NPT.

© 2017 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Introduction

Hyperglycemia is associated with an increase death and infection among patients hospitalized in ICU.^{1,2} Insulin is the preferred agent for glycemic control in hospitalized patients and, in the ICU setting, insulin is usually administered as IV continuous infusion, which is the most effective and safe method for achieving the glycemic targets.^{3,4} When a patient's condition improves many guidelines and recommendations suggest switching from IV insulin to SC insulin.⁵⁻⁸ The decision to transfer the patient from IV to SC insulin should be made carefully, evaluating the patient clinical situation, recognizing factors that influence a safe transition and calculation of proper SC insulin doses.⁹

Outside ICU setting, use of basal-prandial-correction therapy with SC insulin analogs constitutes the preferred regimen^{5-7,10} with careful monitoring of BG to achieve the target range and avoid hypoglycemia. In patients receiving continuous EN or TPN, basal-correction therapy constitutes a suitable method for managing hyperglycemia^{6,11,12} and the dose of insulin is normally higher for maintained target BG.

Few studies have focused on the optimal transition from IV insulin infusion to SC insulin therapy¹³⁻¹⁶ and the optimal dose of initial SC insulin is highly uncertain, particularly in patients in whom artificial nutrients are delivered continuously.^{12,17}

This study attempts to evaluate the strategy used in hospitalized patients in ICU undergoing transition from IV insulin infusion to SC long-acting insulin glargine while receiving EN or TPN, and has tried to determine the optimal dose of insulin needed to maintain glycemic goals.

Material and methods

We established a program of intensive insulin management for hyperglycemia, designed to achieve a glycemic target of 100–140 mg/dL in a 16-bed medical-surgical ICU. BG was measured on admission to the ICU, and IV insulin was begun for all patients whose glucose levels were greater than 140 mg/dL. During a period of 6 months, 120 patients requiring a continuous insulin infusion were included in this retrospective study. Transition to SC insulin occurred in 74 patients requiring >1 IU/h IV insulin when critical illness was resolved and nutritional status was stable. Patients receiving EN ($n=27$) or TPN ($n=14$) and treated with basal insulin glargine plus correction insulin lispro were eligible for inclusion in the study.

The insulin drip rate in the preceding 12 h was used to calculate initial SC insulin dose. The average rate was multiplied by 24 to calculate the total daily insulin requirements, and 50% was administered SC as the first daily injection of glargine. On the basis of capillary BG monitoring (Accu-Chek Sensor, Roche, Mannheim, Germany) every 6 h, correction doses of insulin lispro were administered if glycemia remained above 140 mg/dL. Glargine insulin dose was increased or decreased by 10–20% every day to achieve a glycemic goal of 100–140 mg/dL. Mean BG levels and mean insulin dose were evaluated during IV and SC insulin treatment.

The study was approved by the Ethics Committee of our institution.

Data are given as mean \pm SD. Group differences were analyzed by χ^2 test for categorical variables and t -test for continuous variables. The SPSS V 20.0 was used to

Table 1 Main baseline characteristics of the population (N = 41).

Characteristic	Enteral nutrition (N = 27)	Total parenteral nutrition (N = 14)	p-Value
Age (years)	74.29 ± 1.70	73.36 ± 5.46	NS
Sex (male, %)	75	73.8	NS
Simplified Acute Physiology Score (SAPS II)	22 ± 16	16 ± 6	NS
Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE II)	46 ± 17	58 ± 37	NS
History of diabetes before hospital admission (%)	22	27.6	NS
Diabetes treatment (%)			
Diet	16	50	–
Oral agents	50	50	
Insulin	34	0	
Days in ICU	20.5 ± 11	22.9 ± 8	NS
Days with artificial nutrition ^a	26.3 ± 7	19.6 ± 8	0.057
Days in hospital	32.8 ± 22	34.8 ± 16	NS

Data are mean ± standard deviation.

^a Outside ICU included.

analyze the data. Statistical significance was set at two-sided *p* value < 0.05.

Results

The baseline characteristics of patients with EN and TPN are displayed in [Table 1](#).

There were no significant differences between EN and PN groups in sex distribution, mean age, percentage of patients with previous diabetes (22.2% vs. 28.6%), severity of illness at ICU admission defined by APACHE II (22 ± 16 vs. 16 ± 6) or SAPS II (46 ± 17 vs. 58 ± 37) scores. The distribution of the most common admission diagnoses was also similar in both groups.

Mean BG during IV insulin treatment (113 ± 2 vs. 112 ± 2 mg/dL) was similar between groups. The average insulin drip rate in the 12 h prior to conversion to SC insulin was 2.0 U/h in the EN group and 2.8 U/h in the TPN group.

The initial glargine dose (23 ± 12 vs. 33 ± 15 IU, *p* < 0.05) was significantly higher in patients with TPN.

During SC insulin treatment, the mean BG was 136 ± 35 mg/dL vs. 157 ± 37 mg/dL in EN and TPN, respectively, *p* = 0.01. TPN was associated with a transient higher mean glucose in the first 3 days after the switch to glargine ([Fig. 1](#)), being > 180 mg/dL in 35–50% of patients, whereas, the mean BG remained < 180 mg/dL in the EN group. In patients receiving TPN, glargine dose needed to be increased by 41%, whereas in EN group in the transition period the dose of glargine was increased only about 5% ([Fig. 1](#)). Two episodes of blood glucose < 40 mg/dL occurred in the EN group due to protocol violations.

Discussion

In the present study we observed that basal-correction insulin therapy with insulin analogs was effective and safe in ICU patients receiving continuous EN or TPN. Estimating the initial glargine dose as 50% of the daily insulin requirements, extrapolated from the average IV insulin infused in

the previous 12 h, was suitable for patients with continuous EN, but insufficient for patients with TPN.

Use of basal-prandial-correction therapy with insulin analogs constitutes a suitable regimen for inpatient management of hyperglycemia.^{10,18} Patients receiving continuous EN or TPN require basal insulin therapy plus a correction dose every 4–6 h, but they do not need prandial doses since nutrients are delivered continuously. Our study confirms and extends reports that support the use of long-acting insulin glargine in patients with EN or TPN.^{12,17,19}

Switching from continuous IV insulin infusion to SC therapy is a complex matter that requires evaluation of the patient's condition, nutritional treatment and recent insulin dosage. In the present study, transition to a SC insulin regimen was undertaken once the critical illness had resolved, all patients received EN or TPN and insulin requirements were stable.

To avoid rebound hyperglycemia after transition from IV to SC insulin require adequate estimation of subcutaneous insulin dose, and sufficient duration of overlap of the insulin infusion with the subcutaneous insulin.¹³ Planned transition requires that the first dose of SC insulin is administered at least 1 h for short-acting SC insulin and ideally 3–4 h for long-acting SC insulin, prior to discontinuation of the infusion. Initial SC insulin requirements are usually extrapolated from the average infusion rate measured during a stable period of continuous IV insulin infusion and several dose algorithms has been proposed. However, there are no conclusive data about the optimal conversion factor to calculate the initial subcutaneous insulin dose.^{13,14,16,20} Our findings show that conversion to glargine at a dose based on the previous 12-h insulin requirements maintains the average BG targets, without need to increase glargine insulin dose in patients with EN. Nevertheless, in patients with TPN, a significant increase in glargine was needed, particularly in the first three days after the switch.

The higher dose of insulin needed in the TPN group can be explained by the higher hyperglycemic potential of TPN.^{21–23} Although data are scarce regarding the influence of the feeding route on insulin secretion, the higher insulin

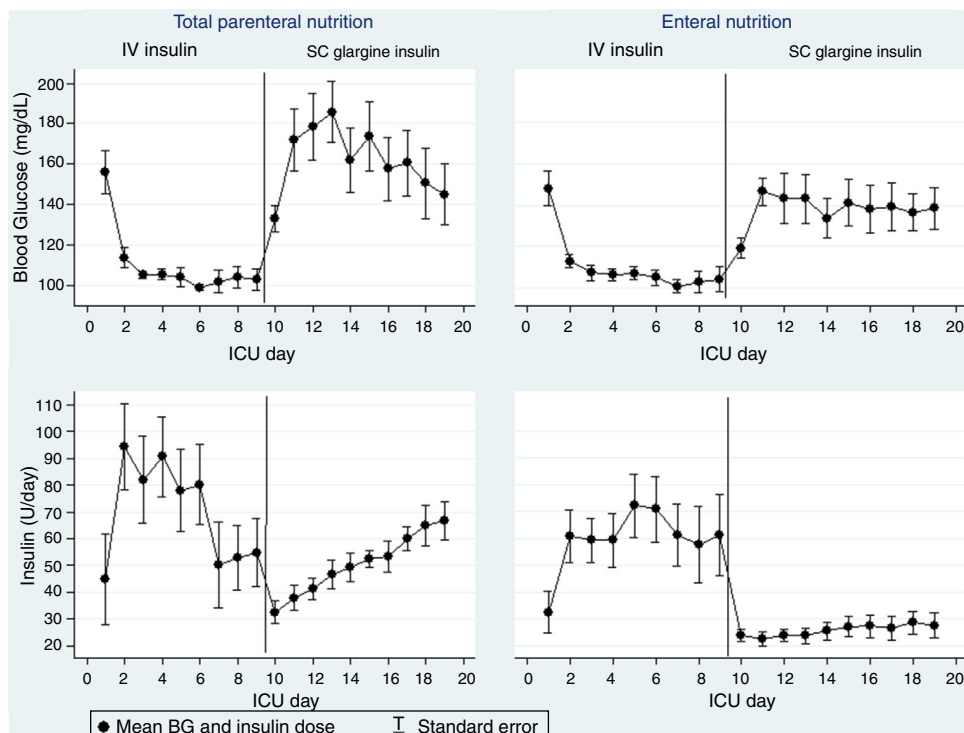


Figure 1 Evolution of blood glucose levels and insulin doses during intravenous and subcutaneous insulin treatment in patients with total parenteral nutrition and enteral nutrition.

requirements with TPN could be due, at least in part, to the lack of stimulation of the incretin system that determines lower beta-cell response to intravenous glucose and facilitates glucagon release.^{22,24–26} In critically ill patients, hyperglycemia it may also reflect the increase in insulin resistance.^{23,27}

Limitations of the present study are related to retrospective design, sample size, the inclusion of patients with and without DM, and that it was conducted at a single tertiary care center. However, it reflects the application of a management protocol for hyperglycemia in the usual clinical practice, patients are likely to be representative of the admitted to a medical-surgical ICU and our findings could help fill the gap in the literature on the transition from IV to SC insulin in patients with continuous artificial nutrition. Nevertheless, it would be helpful to conduct similar studies comparing different protocols at other institutions to obtain results that have greater generalizability.

On the basis of our findings, for patients receiving EN we recommend an initial SC insulin glargine dose equal to 50% of the overall daily insulin requirements extrapolated from the infusion rate 12 h before transition. Future studies could be conducted to determine the optimal dose of initial SC insulin in PN.

Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial or not-for-profit sectors.

Conflict of interest

APP has participated as a consultant for, or has received lecture fees or travel reimbursement from Sanofi-Aventis, Esteve, GSK, Almirall, Novo Nordisk, Eli Lilly, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Menarini, Janssen and Astra Zeneca. None of the other authors have any conflict of interest.

References

1. Bagshaw SM, Egi M, George C, Bellomo R, Australia New Zealand Intensive Care Society Database Management Committee. Early blood glucose control and mortality in critically ill patients in Australia. *Crit Care Med*. 2009;37:463–70.
2. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37:3001–9.
3. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, Agus M, Braithwaite SS, Deutschman C, et al. Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2012;40:3251–76.
4. Krikorian A, Ismail-Beigi F, Moghissi ES. Comparisons of different insulin infusion protocols: a review of recent literature. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2010;13:198–204.
5. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2009;15:353–69.
6. Pérez AP, Gutiérrez PC, Diosdado MA, Martínez VB, Anuncibay PG, de Casasola GG, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Endocrinol Nutr*. 2009;56:303–16.

7. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2015 abridged for primary care providers. *Clin Diabetes Publ Am Diabetes Assoc.* 2015;33:97–111.
8. Dickerson RN, Wilson VC, Maish GO, Croce MA, Minard G, Brown RO. Transitional NPH insulin therapy for critically ill patients receiving continuous enteral nutrition and intravenous regular human insulin. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37:506–16.
9. Kreider KE, Lien LF. Transitioning safely from intravenous to subcutaneous insulin. *Curr Diab Rep.* 2015;15:23.
10. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care.* 2011;34:256–61.
11. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diab Rep.* 2013;13:155–62.
12. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care.* 2009;32:594–6.
13. 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. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2006;12:641–50.
14. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, Busi G, Carbone S, Bellato L, et al. Transition from intravenous to subcutaneous insulin: effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care.* 2011;34:1445–50.
15. Jacobson LA, Jerguson K, Spiva L, Fraser D. Evaluation of an intensive insulin transition protocol in the intensive care unit setting: a before and after study. *Pharm Pract.* 2012;10:45–51.
16. Olansky L, Sam S, Lober C, Yared J-P, Hoogwerf B. Cleveland clinic cardiovascular intensive care unit insulin conversion protocol. *J Diabetes Sci Technol.* 2009;3:478–86.
17. Fatati G, Mirri E, Del Tosto S, Palazzi M, Vendetti AL, Mattei R, et al. Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition. *Acta Diabetol.* 2005;42:182–6.
18. Pérez A, Reales P, Barahona MJ, Romero MG, Miñambres I, HOSMIDIA Study Group. Efficacy and feasibility of basal-bolus insulin regimens and a discharge-strategy in hospitalised patients with type 2 diabetes – the HOSMIDIA study. *Int J Clin Pract.* 2014;68:1264–71.
19. Putz D, Kabadi UM. Insulin glargine in continuous enteral tube feeding. *Diabetes Care.* 2002;25:1889–90.
20. Braithwaite SS. The transition from insulin infusions to long-term diabetes therapy: the argument for insulin analogs. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18:366–78.
21. Jeejeebhoy KN. Enteral nutrition versus parenteral nutrition – the risks and benefits. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol.* 2007;4:260–5.
22. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med.* 2009;361:1088–97.
23. Llop JM, Leiva E, Mateu-de Antonio J, Berlana D, Badia M, Casasín T, et al. Study of hyperglycemia in non critically-ill patients receiving parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Nutr Hosp.* 2012;27:1521–6.
24. Nauck MA, Walberg J, Vethacke A, El-Ouaghli A, Senkal M, Holst JJ, et al. Blood glucose control in healthy subject and patients receiving intravenous glucose infusion or total parenteral nutrition using glucagon-like peptide 1. *Regul Pept.* 2004;118:89–97.
25. Davidson P, Kwiatkowski CA, Wien M. Management of hyperglycemia and enteral nutrition in the hospitalized patient. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2015;30:652–9.
26. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Medical nutrition therapy in hospitalized patients with diabetes. *Curr Diab Rep.* 2012;12:93–100.
27. Basi S, Pupim LB, Simmons EM, Sezer MT, Shyr Y, Freedman S, et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289:F259–64.

Original 3

Título:

Differences in glycemic control in diabetic and non-diabetic patients with parenteral nutrition using a basal plus correction insulin regimen: An Observational, Retrospective Study.

Autores:

Analía Ramos, Fernanda Rabasa, Lilian Mendoza, Joana Cardenete, Pedro Gil, Alba Morilla, Daniel Cardona, Antonio Pérez.

Revista:

Diabetes Ther. 2018 Jun;9(3):1359-1367.

BRIEF REPORT

Differences in Glycemic Control in Diabetic and Non-diabetic Patients with Parenteral Nutrition Using a Basal plus Correction Insulin Regimen: An Observational, Retrospective Study

Analía Ramos · Fernanda Rabasa · Lilian Mendoza · Joana Cardenete · Pedro Gill · Alba Morilla · Daniel Cardona · Antonio Pérez

Received: February 24, 2018 / Published online: May 3, 2018
© The Author(s) 2018

ABSTRACT

Introduction: Hyperglycemia is a frequent complication of parenteral nutrition (PN) in patients both with and without diabetes mellitus (DM). The aim of this study was to evaluate the quality of glucose control achieved with basal plus-correction insulin in surgical patients with and without a history of DM receiving PN.

Methods: Retrospective evaluation of a protocol applied during the period of January 2013–December 2015. The insulin dose was started at 0.4 and 0.3 IU/kg/day in patients with previous DM and without a history of DM,

respectively, and the target blood glucose (BG) was < 180 mg/dl. Mean BG levels, insulin total daily dose (TDD) and hypoglycemic (< 70 mg/dl) events on different days of PN were also evaluated.

Results: Forty-one patients with previous type 2 DM and 39 without DM were evaluated. Glycemic control in both groups was as follows: during the first 48 h (230.4 ± 67 vs. 189.4 ± 38 mg/dl, $p = 0.002$); at the midpoint (224.6 ± 58 vs. 181.3 ± 27 mg/dl, $p = 0.003$); 48 h before ending TPN (196.4 ± 43 vs. 169.8 ± 40 mg/dl, $p = 0.004$). Insulin TDD was 0.5 ± 0.3 U/kg/day in patients with DM and 0.37 ± 0.3 units/kg/day in those without DM ($p < 0.05$). A total of 18 patients experienced hypoglycemic events, without differences between the groups.

Conclusion: A basal-correction insulin regimen is an alternative method for managing hyperglycemia in non-critically ill surgical patients on PN.

Keywords: Diabetic patients; Hyperglycemia; Non-diabetic patients; Parenteral nutrition

Enhanced digital features To view enhanced digital features for this article go to <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.6139673>.

A. Ramos · F. Rabasa · L. Mendoza · P. Gill · A. Morilla · A. Pérez (✉)
Department of Endocrinology and Nutrition,
Hospital Santa Creu i Sant Pau, Barcelona,
Barcelona, Spain
e-mail: aperez@santpau.cat

J. Cardenete · D. Cardona
Department of Pharmacy Service, Hospital Santa
Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

A. Pérez
Department of Medicine, Universitat Autònoma de
Barcelona, Bellaterra, Spain

A. Pérez
CIBER de Diabetes y Enfermedades Metabólicas
Asociadas (CIBERDEM), Madrid, Spain

INTRODUCTION

Hyperglycemia is an important side effect in patients receiving parenteral nutrition [1] because of its high prevalence and has been associated with adverse outcomes [2].

The prevalence of hyperglycemia in patients receiving PN is high and reported in more than 40% of these patients [3–5]. Most studies refer to critically ill patients because their hypermetabolic state makes controlling glucose levels difficult, and there are few studies of non-critically ill patients, who are expected to have a better tolerance of the glucose load. PN-related hyperglycemia is associated with poor clinical outcomes in patients with and without DM as well as those who are either critically or non-critically ill [6–9]. In surgical patients, hyperglycemia increases risks of perioperative complications, length of stay and mortality [10, 11].

Both the consensus statement by the American Diabetes Association (ADA) and the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) as well the clinical practice guideline of the Endocrine Society recommend a pre-meal BG level < 140 mg/dl and random BG values < 180 mg/dl [12, 13]. Furthermore, the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition recommends a blood glucose goal of 140–180 mg/dl for hospitalized patients receiving nutritional support [14].

Insulin is the treatment of choice to control hyperglycemia during PN. Subcutaneous insulin administration, intravenous insulin infusion and addition of insulin to the PN bag have been shown to be effective in managing hyperglycemia in these patients [5, 13, 15, 16]. However, there are few data from clinical trials comparing different strategies [17], particularly in non-critically ill patients [18, 19]. Furthermore, insulin protocols vary widely between institutions.

In our hospital, a program for hyperglycemia management based on a published protocol was established [20]. For non-critically ill patients under continuous PN, a basal plus correction insulin regimen was set up. The aim of this study was to evaluate the quality of glucose control achieved by this strategy in surgical patients with and without a history of DM receiving PN.

METHODS

A retrospective study of surgical patients receiving PN during the period of January

2013–December 2015 was performed at the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau in Barcelona, Spain. Data were retrieved from the hospital's electronic medical records. Patients with or without a previous history of DM treated with a basal plus correction insulin regimen were included. In the diabetic patient group, those with no record of DM but a glycated hemoglobin (HbA1c) measurement $\geq 6.5\%$ or fasting plasma glucose ≥ 126 mg/dl were also included. Patients were excluded if they were transferred to intensive care units (ICUs), the duration of the PN was < 5 days or > 60 days, or they had received pharmacologic doses of corticosteroids. The study was approved by the Ethics Committee of our institution, the Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Parenteral Nutrition Administration

The TPN formula was provided as a total nutrient admixture solution containing carbohydrates, proteins and lipids, with daily adjustments according to the individual caloric and nutritional requirements of the patients. PN administration provides approximately 50–60% of the calculated daily carbohydrate caloric requirements during the first 24 h and was increased to the desired goal during the next 24 h. The glucose range administered was between 150 and 250 g.

Blood Glucose Monitoring and Insulin Therapy Protocol

In all patients receiving PN, capillary BG was monitored every 6 h and was discontinued in patients without a prior history of DM if glucose values were < 140 mg/dl without insulin therapy for 48 h with the desired caloric intake.

Insulin therapy was indicated for all patients with previous DM under pharmacologic therapy. In DM patients treated exclusively with a diet and in those without a history of DM, insulin therapy was indicated if blood glucose levels were > 180 mg/dl. Patients with previous replacement insulin therapy with a basal-bolus regimen or \geq two doses of intermediate-acting or premixed insulin were started at their

previous total daily dose (TDD), and in the remaining patients the initial TDD was estimated as 0.4 U/kg/day.

The TDD was administered as basal insulin glargine once daily, and correction doses of insulin lispro were administered every 6 h if glycemia remained above 180 mg/dl. The glargine insulin dose was increased or decreased by 10–20% every day to achieve a glycemic goal of 140–180 mg/dl.

The glycated hemoglobin (HbA1c) was determined in all patients with previous diabetes and in non-diabetic patients who required insulin therapy.

Outcome Measures

The primary outcome of this study was to determine the quality of glycemic control as measured by mean daily BG levels 48 h after initiation of PN treatment, at the midpoint of the treatment period and 48 h before ending PN. The number of hypoglycemic (< 70 mg/dl) events and TDD of insulin were also determined, and information on the demographics, DM characteristics, type of surgery, BG on admission and hospital length of stay (LOS) were collected.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with the STATA 13 statistical program.

A *p* value < 0.05 was set as statistically significant.

Descriptive statistics using frequencies to summarize categorical variables (percentage) and expressing quantitative variables as mean ± standard deviation (SD) were performed. Normal distribution of quantitative data was assessed using the Shapiro-Wilk test.

The univariate tests used were chi-square for categorical variables and Student's *t*-test for quantitative variables. Paired Student's tests were performed to search for statistical differences in the variables between DM and non-DM patients.

Compliance with Ethics Guidelines

All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

RESULTS

The baseline characteristics of the 80 patients who met the eligibility criteria are shown in Table 1. There were no significant differences in age, body mass index, weight, mean LOS, type of surgery or mean duration of PN between DM and non-DM patients. The most common reason for indicating PN was a paralytic ileus. Patients with a prior history of DM had significantly higher admission BG and HbA1c values (Table 2).

Glycemic Control

Mean daily BG concentrations during the hospital stay are shown in Fig. 1.

In all patients the mean BG levels during the first 48 h of PN, at the midpoint period of PN and 48 h before ending PN were 209.9 ± 58 , 201.1 ± 43 and 183.1 ± 44 mg/dl, respectively. Patients with previous DM had higher mean BG concentrations at the three study times (Fig. 1). There were no differences between DM patients with or without previous insulin therapy during the first 48 h of PN (230.5 ± 67 vs. 221.6 ± 70 mg/dl), at the midpoint of the period with PN (221.8 ± 58 vs. 233.0 ± 60 mg/dl) and 48 h before ending PN (196.4 ± 43 vs. 193.92 ± 43 mg/dl), *p* > 0.05. The proportion of patients who achieved BG < 180 mg/dl is shown in Fig. 2.

Eighteen (22.5%) patients experienced mild hypoglycemic events and six (7.5%) severe hypoglycemic events, with no differences between patients with or without previous DM.

Table 1 Clinical characteristics of the study patients ($n = 80$)

Variables	All patients ($n = 80$)	Diabetic patients ($n = 41$)	Non-diabetic patients ($n = 39$)	p value*
Age (years)	77.6 \pm 9.1	77.6 \pm 9.1	74.3 \pm 10.4	0.07
Gender				0.27
Male, n (%)	50 (62.5)	28 (68.3)	22 (56.4)	
Female, n (%)	30 (37.5)	13 (31.7)	17 (43.6)	
BMI (kg/m ²)	27.3 \pm 4.8	26.8 \pm 5.2	27.8 \pm 4.4	0.16
Body weight (kg)	73.5 \pm 14.2	74.8 \pm 13.5	72.1 \pm 14.9	0.19
HbA1c (%)	6.8 \pm 1.1	7.1 \pm 1.1	6.2 \pm 0.9	0.003
Previous diabetes treatment				
Diet, n (%)	–	9 (22)	–	–
Oral agents, n (%)	–	19 (46)	–	–
Basal insulin + oral agents, n (%)	–	4 (10)	–	–
Basal insulin, n (%)	–	7 (17)	–	–
Basal–bolus insulin, n (%)	–	2 (5)	–	–
Type of surgery				0.43
Non-neoplasia surgery, n (%)	24 (30)	14 (34.2)	10 (25.6)	
Colorectal cancer, n (%)	19 (23.8)	11 (26.8)	8 (20.5)	
Pancreatic cancer, n (%)	18 (22.5)	6 (14.6)	12 (30.8)	
Other cancer	14 (17.5)	6 (14.6)	8 (20.5)	
Vascular surgery, n (%)	2 (2.5)	2 (4.9)	–	
Gynecologic cancer, n (%)	3 (3.7)	2 (4.9)	1 (2.6)	
TPN indication				0.09
Ileus	73 (91.3)	40 (97.6)	33 (84.6)	
Fistula	3 (3.7)	–	3 (7.7)	
Wound breakdown	4 (5)	1 (2.4)	3 (7.7)	
Duration of PN (days)	12 \pm 8	13.2 \pm 8.5	10.9 \pm 7.6	0.89
Length of hospital stay (days)	30.7 \pm 14.5	30.8 \pm 14.3	30.7 \pm 14.9	0.52

Data are mean \pm standard deviation

*Difference between diabetic and non-diabetic patients

Table 2 Difference in glycemic control, hypoglycemic events and insulin treatment ($n = 80$)

Variables	All patients ($n = 80$)	Diabetic patients ($n = 41$)	Non-diabetic patients ($n = 39$)	<i>p</i> value*
Mean BG at admission (mg/dl)	165.9 ± 63	180.7 ± 66	146.3 ± 57	0.015
Total mean insulin dose, U/day	30.2 ± 20	35.1 ± 21	25.3 ± 19	0.02
Total mean insulin dose, U/kg/day	0.43 ± 0.3	0.50 ± 0.3	0.37 ± 0.2	0.05
48 h after start of PN				
Mean BG (mg/dl)	209.9 ± 58	230.5 ± 67	189.4 ± 38	0.002
Glargina insulin, U/day	11.5 ± 19	14.3 ± 20	8.5 ± 18	0.11
Lispro insulin, U/day	13.5 ± 20	16.9 ± 13	9.9 ± 8	0.007
Midpoint period of PN				
Mean BG (mg/dl)	201.1 ± 43	221.8 ± 58	180.1 ± 17	0.003
Glargina insulin, U/day	21.0 ± 26	26.0 ± 31	15.6 ± 18	0.03
Lispro insulin, U/day	15.4 ± 9	16.7 ± 11	14.0 ± 7	0.12
48 h before ending PN				
Mean BG (mg/dl)	183.1 ± 44	196.4 ± 43	169.8 ± 40	0.004
Glargina insulin, U/day	28.2 ± 28	28.2 ± 28	15.6 ± 18	0.02
Lispro insulin, U/day	13.3 ± 9	13.3 ± 9	7.8 ± 6	0.001
Hypoglycemic events				
BG < 70 mg/dl, <i>n</i> (%)	9 (22)	9 (22)	9 (23)	0.53
BG < 40 mg/dl, <i>n</i> (%)	2 (5)	2 (5)	4 (10)	

Data are mean ± standard deviation

BG blood glucose

*Difference between diabetic and non-diabetic patients

Most hypoglycemic episodes were due to unplanned discontinuation of PN.

Insulin Dose

Insulin requirements are shown in Table 2. The TDD of insulin during PN was 30.2 ± 20 units or 0.43 ± 0.3 U/kg/day. In patients with DM, the TDD was 0.5 ± 0.3 U/kg/day (35.1 ± 21 U/day) and, in those with no history of DM, 0.37 ± 0.3 U/kg/day (25.3 ± 19 U/day), $p < 0.05$. The insulin glargine dose increased while the correctional insulin lispro decreased from the start until 48 h before ending the PN.

Newly Diabetic Patients

We identified five newly diabetic patients, and the mean HbA1c was $7.2\% \pm 0.6\%$. At discharge, three patients received basal insulin and two oral agents.

DISCUSSION

This retrospective study aimed to evaluate the quality of glucose control achieved by a basal plus correction insulin regimen in surgical patients with and without a history of DM receiving PN. Our study confirms that

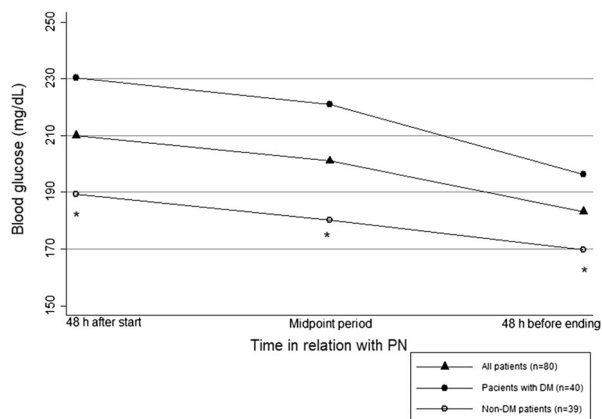


Fig. 1 Glycemic control in all patients, diabetic and non-diabetic patients in relation to the time of PN. *Difference between diabetic and non-diabetic patients. * $p < 0.05$

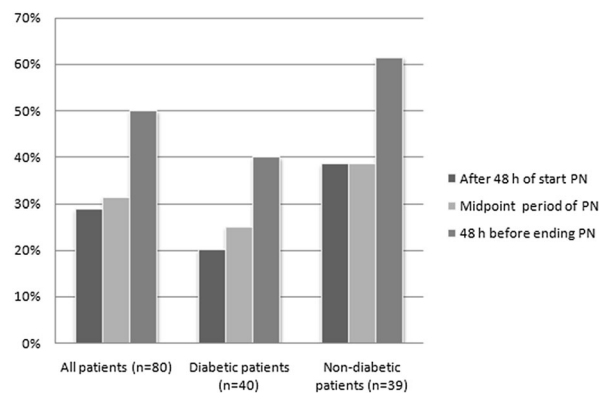


Fig. 2 Proportion of patients with BG < 180 mg/dl in the three study periods

subcutaneous insulin with basal and correction components is an adequate method for achieving and maintaining glucose control in non-critically ill hospitalized patients with PN and extends our knowledge as it was performed during regular clinical practice.

People with DM have a higher probability of requiring surgery during their lifetime than those without DM [21]. In addition, hyperglycemia is a frequent complication of PN in patients both with and without DM. Development of hyperglycemia during PN increases the risk of complications and mortality [7, 22, 23], and several studies have demonstrated that hyperglycemia treatment reduces rates of

infections and mortality in surgical patients with diabetes [10, 24, 25].

Studies that evaluate hyperglycemia treatment in patients receiving PN are scarce and include both critically ill and non-critically ill patients. Glycemic targets are heterogeneous, and intervention includes the incorporation of insulin with PN solution [16] and administration of long-acting insulin [19]. Only one study has compared these strategies in surgical patients receiving PN [18], and the results confirm that both glargine insulin and regular insulin in the PN are effective modalities for BG control. Moreover, a recent meta-analysis confirms that the most fitting insulin regimen to treat hyperglycemia in hospitalized patients on nutritional support has not been established [17]. Accordingly, there is a lack of standardized protocols for monitoring and therapy in this population, and strategies are those recommended for hospitalized non-critically ill patients [5, 12, 13, 20, 26].

Although there is no clear evidence for specific BG goals in non-critically ill patients, pre-meal BG targets < 140 mg/dl with random BG < 180 mg/dl are considered reasonable [12, 13, 20, 26]. Glucose management typically involves subcutaneous insulin administered as a basal/bolus/correction regimen with adequate adjustments as the patient's condition changes [12, 13, 20]. In patients on PN, as the rate of glucose infusion is expected to be flat and remain in a postprandial state, a basal plus correction insulin regimen and a BG target < 180 mg/dl were established.

The target BG < 180 mg/dl was achieved in only 50% of patients, equaling overall glycemic control rates obtained in a recent study with glargine insulin (52.24%) and regular insulin in the PN bag (47.76%) [18]. As expected, a high percentage of patients with a previous history of DM did not reach the glycemic target. The average TDD of insulin measured 0.5 U/kg/day in patients with previous DM and 0.37 U/kg/day in those with no history of DM, in accordance with current recommendations for hospitalized patients as initial insulin doses [13, 27, 28]. Therefore, an initial insulin dose estimated at 0.4 U/kg/day seems to be adequate for most patients, and perhaps the main reason for not

achieving reasonable glycemic control was the lack of dose adjustment.

The prevalence of hypoglycemia in patients receiving PN is not well known and has been related to an increase in complications and mortality [29]. The percentage ranges from a low of around 4% up to 40% [30]. In our report, 22.5% of patients experienced BG levels < 70 mg/dl and 7.5% < 40 mg/dl. Most episodes were due to unplanned discontinuation of PN and lack of communication with the endocrinology team, a common occurrence in hospital wards.

The limitations of the present study include a retrospective design that led to exclusion of subjects whose data were incomplete. As the study was performed during regular clinical practice, it provides information on the applicability of a basal-correction insulin regimen in this context. Since our study did not aim to compare different strategies, conclusions regarding the most appropriate method to manage hyperglycemia could not be reached based on this study. Larger studies are needed to determine the optimal glycemic control strategies in patients with PN.

CONCLUSIONS

The results of our study show that in regular clinical practice subcutaneous insulin with basal and correction components is an adequate method for management of hyperglycemia in non-critically ill hospitalized surgical patients with PN.

ACKNOWLEDGEMENTS

We thank the study participants.

Funding. No funding or sponsorship was received for this study or publication of this article. The article processing charges were funded by the authors. All authors had full access to all of the data in this study and take complete responsibility for the integrity of the data and accuracy of the data analysis.

Authorship. All named authors meet the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) criteria for authorship of this manuscript, take responsibility for the integrity of the work as a whole and have given final approval for the version to be published.

Disclosures. Antonio Pérez has served as a consultant for or received lecture fees or travel reimbursement from Sanofi-Aventis, Almirall, NovoNordisk, Eli Lilly, MSD, Boehringer Ingelheim, Esteve, Bristol-Myers Squibb, Novartis and Astra Zeneca. Analía Ramos, Fernanda Rabasa, Lilian Mendoza, Joana Cardenete, Pedro Gill, Alba Morilla and Daniel Cardona have nothing to disclose.

Compliance with Ethics Guidelines. All procedures performed in studies involving human participants were in accordance with the ethical standards of the institutional and/or national research committee and with the 1964 Helsinki Declaration and its later amendments or comparable ethical standards. Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

Data Availability. The data sets generated and/or analyzed during the current study are available from the corresponding author on reasonable request.

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>), which permits any non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

REFERENCES

1. Maroulis J, Kalfarentzos F. Complications of parenteral nutrition at the end of the century. Clin Nutr. 2000;19:295–304.

2. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med*. 2009;361:1088–97.
3. Pleva M, Mirtallo JM, Steinberg SM. Hyperglycemic events in non-intensive care unit patients receiving parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2009;24:626–34.
4. Rosmarin D, Wardlaw G, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract*. 1996;11:151–6.
5. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia during enteral and parenteral nutrition therapy. *Curr Diabetes Rep*. 2013;13:155–62.
6. Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol*. 2010;24:453–7.
7. Pasquel FJ, Smiley D, Spiegelman R, et al. Hyperglycemia is associated with increased hospital complications and mortality during parenteral nutrition. *Hosp Pract*. 2011;39:81–8.
8. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care*. 2005;28:2367–71.
9. Lin L-Y, Lin H-C, Lee P-C, et al. Hyperglycemia correlates with outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Am J Med Sci*. 2007;333:261–5.
10. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34:256–61.
11. Noordzij PG, Boersma E, Schreiner F, et al. Increased preoperative glucose levels are associated with perioperative mortality in patients undergoing noncardiac, nonvascular surgery. *Eur J Endocrinol*. 2007;156:137–42.
12. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2009;15:353–69.
13. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97:16–38.
14. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, et al. ASPEN clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2013;37:23–36.
15. Oliveira G, García-Luna PP, Pereira JL, et al. Recomendaciones del grupo GARIN para el manejo de pacientes no críticos con diabetes o hiperglucemia de estrés y nutrición artificial. *Nutr Hosp*. 2012;27:1837–49.
16. Valero MA, Alegre E, Gomis P, et al. Clinical management of hyperglycaemic patients receiving total parenteral nutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl*. 1996;15:11–5.
17. Viana MV, Viana LV, Tavares AL, de Azevedo MJ. Insulin regimens to treat hyperglycemia in hospitalized patients on nutritional support: systematic review and meta-analyses. *Ann Nutr Metab*. 2017;71:183–94.
18. Hakeam HA, Mulia HA, Azzam A, Amin T. Glargine insulin use versus continuous regular insulin in diabetic surgical noncritically ill patients receiving parenteral nutrition: randomized controlled study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2017;41:1110–8.
19. Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, et al. Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy*. 2015;35:148–57.
20. Pérez PA, Conthe GP, Aguilar DM, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc)*. 2009;132:465–75.
21. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553–91.
22. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, et al. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care*. 2013;36:1061–6.
23. Kumar PR, Crotty P, Raman M. Hyperglycemia in hospitalized patients receiving parental nutrition is associated with increased morbidity and mortality: a review. *Gastroenterol Res Pract*. 2011;10:1155.
24. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2004;10(Suppl 2):46–52.

25. Duncan AE. Hyperglycemia and perioperative glucose management. *Curr Pharm Des.* 2012;18:6195–203.
26. American Diabetes Association. 14. Diabetes care in the hospital. *Diabetes Care.* 2017;40:S120–7.
27. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care.* 2007;30:2181–6.
28. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, et al. Randomized study comparing a basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care.* 2013;36:2169–74.
29. Garg R, Hurwitz S, Turchin A, Trivedi A. Hypoglycemia, with or without insulin therapy, is associated with increased mortality among hospitalized patients. *Diabetes Care.* 2013;36:1107–10.
30. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, et al. Hypoglycemia in noncritically ill patients receiving total parenteral nutrition: a multicenter study. (Study group on the problem of hyperglycemia in parenteral nutrition; Nutrition area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition). *Nutrition.* 2015;31:58–63.

Original 4

Título:

Indicator performance after the implementation of the Spanish Consensus Document for the control of hyperglycemia in the hospital and at discharge.

Autores:

Antonio Pérez, Analía Ramos, Pedro Reales, Norma Tobares, Ricardo Gómez-Huelgas, on behalf of the AL ALTA Study Group.

Revista:

Rev Clin Esp. 2018 Jul 23. pii: S0014-2565(18)30183-8.



ORIGINAL ARTICLE

Indicator performance after the implementation of the Spanish Consensus Document for the control of hyperglycemia in the hospital and at discharge^{☆,☆☆}



A. Pérez^{a,b,c,*}, A. Ramos^{a,b}, P. Reales^d, N. Tobares^e, R. Gómez-Huelgas^{f,g,h,*},
on behalf of Grupo de estudio AL ALTA

^a Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, Spain

^b Departamento de Medicina, Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Campus de la UAB, Barcelona, Spain

^c Diabetes y Enfermedades Metabólicas CIBER (CIBERDEM), Barcelona, Spain

^d Servicio de Medicina Interna, Hospital Gutiérrez Ortega, Valdepeñas, Ciudad Real, Spain

^e Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, Spain

^f Servicio de Medicina Interna, Hospital Regional Universitario de Málaga, Málaga, Spain

^g Instituto de Investigación Biomédica de Málaga (IBIMA)

^h CIBER Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición (CIBEROBN), Instituto Carlos III, Madrid, Spain

Received 10 January 2018; accepted 12 May 2018

Available online 1 September 2018

KEYWORDS

Hospital discharge;
Type 2 diabetes;
Hyperglycemia;
Medication
reconciliation;
Quality indicators;
Glycaemic control

Abstract

Background and aims: Information for the adequate management of diabetic patients at hospital discharge is limited. We aimed to evaluate the impact of implementation of recommendations of the Spanish consensus for the management hospital discharge in patients with type 2 diabetes or hyperglycaemia during hospitalization.

Methods: Observational multicentric study with a prospective and a retrospective collection of patients with type 2 diabetes/hyperglycaemia (>140 mg/dl) during hospitalization from 19 Spanish hospitals. Quality indicators in discharge report, antidiabetic therapy, HbA_{1c} and adverse events were gathered at hospital admission, hospital discharge and 3 month post-discharge.

Results: 199 and 75 subjects in the prospective and retrospective group respectively were included. The indicators of quality in the hospital discharge reports was higher in the prospective group ($p < .001$). The proportion of patients with insulin, oral antidiabetic drugs (OADs), and insulin + OADs was modified at discharge in patients with HbA_{1c} < 7.5% ($p < .005$) and $\geq 7.5\%$

[☆] Please cite this article as: Pérez A, Ramos A, Reales P, Tobares N, Gómez-Huelgas R, en nombre del Grupo de estudio AL ALTA. Rendimiento de los indicadores tras la implementación del Documento de consenso español para el control de la hiperglucemia en el hospital y al alta. Rev Clin Esp. 2019;219:18–25.

^{☆☆} Consenso sobre la diabetes en España.

* Corresponding author.

E-mail addresses: aperez@santpau.cat (A. Pérez), ricardogomezhueltas@hotmail.com (R. Gómez-Huelgas).

($p < .001$) in the prospective group and in patients with $HbA_{1c} \geq 7.5\%$ ($p < .001$) in the retrospective group. At 3 month post-discharge HbA_{1c} levels decreased from $8.2 \pm 1.9\%$ to $7.3 \pm 1.2\%$ ($p < .001$) in the prospective group, and from $8.3 \pm 1.5\%$ to $7.2 \pm 1.2\%$ ($p < .001$) in the retrospective group. Hypoglycaemic and hyperglycaemic episodes and hospital readmissions were similar in both groups.

Conclusions: Implementation of Spanish consensus recommendations for the management of hospital discharge in patients with diabetes type 2 or hyperglycaemia considerably improved the registration of quality indicators in the discharge report. Reconciliation of antidiabetic medication at the time of hospital discharge, improves glycaemic control after hospital discharge.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). All rights reserved.

PALABRAS CLAVE

Alta hospitalaria;
Diabetes tipo 2;
Hiperglucemia;
Conciliación de medicamentos;
Indicadores de calidad;
Control glucémico

Rendimiento de los indicadores tras la implementación del Documento de consenso español para el control de la hiperglucemia en el hospital y al alta

Resumen

Antecedentes y objetivos: La información sobre el manejo de los pacientes diabéticos en el momento del alta hospitalaria es reducida. El objetivo del estudio fue evaluar el impacto de la implementación de las recomendaciones del Consenso español para el manejo del alta hospitalaria en pacientes con diabetes tipo 2 (DM2) o hiperglucemia durante la hospitalización.

Métodos: Estudio observacional con un grupo de recogida prospectiva y otra retrospectiva de pacientes con DM2/hiperglucemia (> 140 mg/dl) durante la hospitalización de 19 hospitales españoles. Se recopilaron indicadores de calidad en el informe de alta, terapia hipoglucémica, HbA_{1c} y eventos adversos al ingreso, en el momento del alta y a los 3 meses del alta.

Resultados: Se incluyó a 199 pacientes en el grupo prospectivo y 75 en el retrospectivo. Los indicadores de calidad del informe de alta hospitalaria fueron mayores en el grupo prospectivo ($p < 0,001$). La proporción de pacientes con tratamiento de insulina, fármacos antidiabéticos orales (ADO) e insulina + ADO sufrió modificaciones en el momento del alta hospitalaria de los pacientes del grupo prospectivo con $HbA_{1c} < 7,5\%$ ($p < 0,005$) y $\geq 7,5\%$ ($p < 0,001$), y en los pacientes del grupo retrospectivo con $HbA_{1c} \geq 7,5\%$ ($p < 0,001$). En el mes 3 tras el alta, los niveles de HbA_{1c} descendieron de $8,2 \pm 1,9\%$ a $7,3 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$) en el grupo prospectivo y desde $8,2 \pm 1,9\%$ a $7,3 \pm 1,2\%$ ($p < 0,001$) en el retrospectivo. Los episodios de hipoglucemia e hiperglucemia así como los de reingreso fueron semejantes en ambos grupos.

Conclusiones: La aplicación del documento español de consenso de las recomendaciones para el manejo del alta hospitalaria en pacientes con DM2 o hiperglucemia mejora de forma considerable el registro de indicadores de calidad en el informe de alta. La conciliación de la medicación antidiabética en el momento del alta hospitalaria mejora el control glucémico después del alta.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI). Todos los derechos reservados.

Background

Patients with diabetes have a considerably high rate of hospitalization due to causes related to the disease itself.¹⁻³ The most common problems among hospitalized patients are hyperglycemia due to decompensated diabetes mellitus, undiagnosed diabetes and hospital hyperglycemia,⁴ which are often linked to mediocre results.⁵⁻⁷ Improved glycemic control, however, translates into reduced morbidity and mortality.⁸⁻¹⁰

The patient's transition from hospital to outpatient is a vulnerable period, especially for patients with diabetes, during which there is the risk of treatment abandonment and adverse events.¹¹ Accordingly, proper planning of

the hospital discharge should be part of these patients' comprehensive management¹²⁻¹⁴; however, the available information on strategies for hospital discharges in diabetes is scarce.^{15,16}

In 2012, Spain adapted the general recommendations of 12 national scientific societies, supported by the National Patients Forum of Spain,¹² to the specific needs of hospitalized patients with diabetes.¹⁷ This document provided individual guidelines directed at therapeutic reconciliation, taking into account the etiology of hyperglycemia, the previous antidiabetic treatments, the patient's clinical condition and degree of glycemic control, glucose monitoring, diabetes education and follow-up after the hospital discharge. The aim of the AL ALTA (Spanish for "at discharge") study

was to assess the impact of implementing the recommendations of the Spanish consensus document for managing the hospital discharge of patients with type 2 diabetes (DM2) or hyperglycemia during hospitalization.

Materials and methods

Study design

AL ALTA is a prospective, observational and multicenter study conducted by the internal medicine departments of 19 hospitals in Spain. Following an initial training session (October 2013) on the Spanish consensus document,¹⁷ we proceeded to prospectively collect data for the following events: hospital admission, hospital discharge and 3 months after the discharge. For the retrospective group, the data collection was performed retrospectively based on prior medical records from the same hospitals and from the same events. To ensure the study's observational nature, the data was collected before the diagnosis or treatment, provided the data was included in the patient's medical history or when the data could be obtained during the interview visit.

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki, including all of its amendments, and was approved by the pertinent independent research ethics committee. All patients gave their written informed consent for use of their data prior to admission to the study.

Study population

The design of this study included 2 patient groups (prospective and retrospective), with a ratio of 2:1. The prospective group included men and women with noncritical disease, between the ages of 18 and 80 years, with DM2 or hyperglycemia (blood glucose levels > 140 mg/dL) undergoing treatment in a basal-bolus-correction insulin or basal-correction insulin regimen during the hospitalization period. We predicted a hospital stay of at least 5 days in a hemodynamically stable condition and planned a follow-up of 3 months after the discharge. The main exclusion criteria were other types of diabetes (e.g., type 1 diabetes, latent autoimmune diabetes in adults and pancreatic diabetes), drug addiction, alcoholism, hospitalization for diabetic ketoacidosis or hyperosmolar hyperglycemic syndrome, critical disease and any psychiatric or neurological disorder that could interfere with the follow-up. For the retrospective group, the selection criteria were the same as for the prospective group, with the addition of having been hospital discharged before the start of the study.

Study procedures

The primary objective of the AL ALTA study was to assess the effect of applying the recommendations of the Spanish consensus document¹⁷ for managing the hospital discharge of patients with DM2 or hyperglycemia during the hospitalization in terms of changes experienced in HbA1c levels, from hospital admission (start) to 3 months after the discharge. The study also analyzed the change during this period in the number of hypoglycemic (<70 mg/dL), severe

hypoglycemic (<40 mg/dL) and hyperglycemic (>250 mg/dL) events, as well as the number of emergency department and hospital readmissions and the number of complications that occurred during the 3-month follow-up period after the discharge.

Other secondary endpoints were (1) changes in the antidiabetic therapy occurring during the admission-to-discharge and discharge-to-3 months (of follow-up) periods, considering the proportion of patients undergoing therapy with insulin, oral diabetes drugs (ODDs) and insulin plus ODDs and (2) quality indicators in the discharge report, including diet and exercise recommendations, patient condition at discharge, expected clinical progress, diabetes education, frequency of glucose monitoring and other specifications to consider for the next follow-up visit.

Statistical analysis

Based on the HOSMIDIA study,¹⁵ the sample size needed to achieve an expected reduction of 0.7% in HbA1c levels is 200 individuals for the prospective group and 100 for the control group, for a ratio of 2:1, plus 10% for incomplete or inconsistent data.

In the descriptive statistical analysis of the quantitative variables, we employed measures of central tendency and dispersion (mean, median, standard deviation [SD] and 95% confidence interval [CI]). For the qualitative variables, we used valid frequencies and percentages.

The study of the statistically significant differences between the quantitative variables was conducted using the Mann-Whitney-Wilcoxon test for the continuous variables and with the chi-squared test (or Fischer's exact test) for the discrete variables.

For the endpoints directed at assessing changes in therapy, from the moment prior to hospitalization to the follow-up visit in month 3, we created contingency tables and employed McNemar's test. For this analysis, we created 2 groups: patients with an HbA1c level > 7.5% and patients with an HbA1c level < 7.5%. In the analysis, we did not consider the lost data and set the level of significance to a *p*-value < .05. All statistical analyses were conducted using the Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) version 22.0.

Results

Study participants

The study included 276 individuals between November 2013 and February 2015, 2 of whom were excluded for screening failures. The study population therefore consisted of 274 patients with diabetes (199 in the prospective group and 75 in the retrospective group). The initial clinical characteristics are shown in Table 1. There were no significant differences between the groups in terms of sex, age, body mass index, HbA1c or duration of hospital stay.

Table 1 Clinical characteristics of the study population.

	Prospective group (n = 199)	Retrospective group (n = 75)	p-Value
Age, years	68.7 ± 9.2	68.3 ± 10.0	.909
Sex			
Female	78 (39.2)	29 (38.7)	>.999
Male	121 (60.8)	46 (61.3)	
BMI, kg/m ²	30.9 ± 6.2	30.7 ± 5.5	.933
Previous diagnoses of diabetes	175 (87.9)	68 (90.7)	.525
HbA _{1c} during hospitalization, %	8.1 ± 1.8	8.3 ± 1.5	.512
HbA _{1c} <7.5%	79 (40.9)	25 (34.7)	.357
HbA _{1c} ≥7.5%	114 (59.1)	47 (65.3)	
Medical history			
Hypertension	198 (99.5)	63 (84.0)	>.999
Dyslipidemia	135 (67.8)	53 (70.7)	.417
Cardiovascular disease	98 (49.2)	37 (49.3)	>.999
Renal failure	68 (34.2)	19 (25.3)	.191
Obesity	95 (47.7)	33 (44.0)	.590
Tobacco use	30 (15.1)	15 (20)	.345
Reasons for hospital readmission ^a			.378
Cardiovascular disease	17 (42.5)	3 (21.4)	
Infection	8 (20.0)	2 (14.3)	
Exacerbation of the underlying disease	5 (12.5)	4 (28.6)	
Others	10 (25.0)	5 (35.7)	
Treatment with glucocorticoids	63 (31.7)	23 (30.7)	.875
Hospital stay, days	12.2 ± 9.5	15.9 ± 42.3	.584

The data are presented either as the mean ± SD or as the absolute number of individuals in each group and their percentage in parentheses, as necessary.

Abbreviations: BMI, body mass index; HbA_{1c}, glycated hemoglobin; SD, standard deviation.

^a Total number of hospital readmissions 54 (40 in the prospective cohort and 14 in the control cohort), for a total of 49 patients.

Quality indicators in the discharge report

The degree of adherence to the recommendations of the Spanish consensus document, measured by means of the quality indicators in the hospital discharge reports, was greater in the prospective group ($p < .001$), except in terms of the expected clinical progression after discharge (Table 2).

Treatment of diabetes

There was a significant change in the prospective group in the antidiabetic therapy between the hospital admission and discharge between the patients with HbA_{1c} levels <7.5% ($p < .005$) and the patients with HbA_{1c} levels ≥7.5% ($p < .001$). In the retrospective group, in contrast,

Table 2 Quality indicators in the discharge report.

Indicator	Prospective group (n = 199)	Retrospective group (n = 75)
Recommendation for the number of daily meals*	173 (86.9)	28 (37.3)
Exercise recommendation	122 (61.3)	23 (30.7)
Was the patient's clinical condition included at discharge?	143 (71.9)	30 (40.0)
Was the expected clinical progression included?	61 (30.7)	17 (22.7)
Diabetes education*	172 (86.4)	29 (38.7)
Was the frequency of glucose monitoring included?	165 (82.9)	31 (41.3)
Were other specifications for the next follow-up visit included?	196 (98.5)	51 (68.0)

The data are shown as the total number of individuals in each group and their percentage between parentheses.

* $p < .001$.

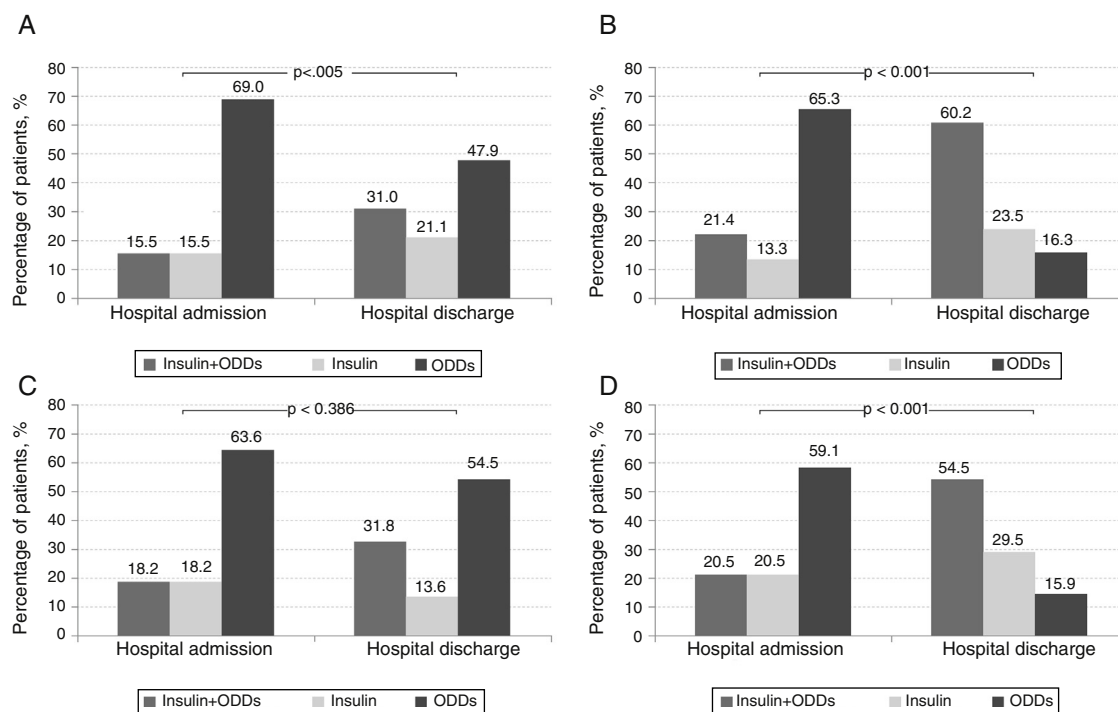


Figure 1 Progression of the antidiabetic therapy from hospital admission to hospital discharge, stratified by groups plus HbA1c at admission: prospective group with HbA1c < 7.5% (A), prospective group with HbA1c ≥ 7.5% (B), retrospective group with HbA1c < 7.5% (C), retrospective group with HbA1c ≥ 7.5% (D).

this change was only significant in the patients with HbA1c levels ≥ 7.5% ($p < .001$) (Fig. 1). The changes in antidiabetic therapy during the period from hospital discharge to month 3 of the follow-up were only significant in the prospective group (Fig. 2).

At discharge, 197 patients (71.9%) were treated with insulin (72.9% vs. 69.3% for the prospective and retrospective groups, respectively; $p = .651$) and 203 (74.1%) were treated with ODDs (74.4% vs. 73.3%, respectively; $p = .878$). The most commonly prescribed ODDs were metformin (77% vs. 72.7% for the prospective and retrospective groups, respectively; $p = .525$), dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (53.4% vs. 45.5%, respectively; $p = .315$) and sulfonylureas (10.1% vs. 9.1%, respectively; $p = .824$). At month 3 after discharge, 175 individuals (67.8%) were treated with insulin (66.7% vs. 70.7% for the prospective and retrospective groups, respectively; $p = .561$), and 208 (80.6%) were treated with ODDs, mainly metformin (76.5% vs. 78%, respectively; $p = .822$) and dipeptidyl peptidase-4 inhibitors (55.7% vs. 49.2%, respectively; $p = .393$).

Glycemic control

Three months after the hospital discharge, there was a statistically significant reduction in the mean HbA1c levels, both in the prospective group ($8.2 \pm 1.9\%$ to $7.3 \pm 0.2\%$; $p < .001$) and retrospective group ($8.3 \pm 1.5\%$ to $7.2 \pm 1.2\%$; $p < .001$) (Fig. 3).

In terms of mean blood glucose levels, there was a reduction from discharge to month 3 of follow-up in the

prospective cohort (174.3 ± 49.3 vs. 147.3 ± 33.8 mg/dL; $p = .028$) but not in the retrospective group (153.8 ± 32.8 vs. 153.8 ± 25.9 mg/dL; $p = .119$).

Safety

A total of 65 patients (25.2%) experienced hypoglycemic crises during the 3 months after discharge, with no differences between the 2 study cohorts (26.2% vs. 22.7% for the prospective and retrospective groups, respectively; $p = .637$). The mean number of hypoglycemic crises for the entire study population during the 3-month follow-up period was 3.0 ± 3.0 . Severe hypoglycemic events were reported in 2.2% of the prospective group and 4.0% of the retrospective group ($p = .418$). There were no differences in the mean number of severe cases between the groups (1.0 ± 0.0 vs. 1.7 ± 0.6 for the prospective and retrospective groups, respectively; $p = .229$). The frequency of hyperglycemic crises was similar in the 2 groups (28.4% vs. 31.1% for the prospective and retrospective groups, respectively; $p = .762$).

In all, 49 patients (19.0%) were readmitted, mainly in the emergency departments (71.8%), with no differences between the groups ($p = .729$). The main cause for emergency department readmission was respiratory infection; only 2 patients were treated for hypoglycemia, and 1 was treated for hyperglycemia. These 3 patients were part of the retrospective group.

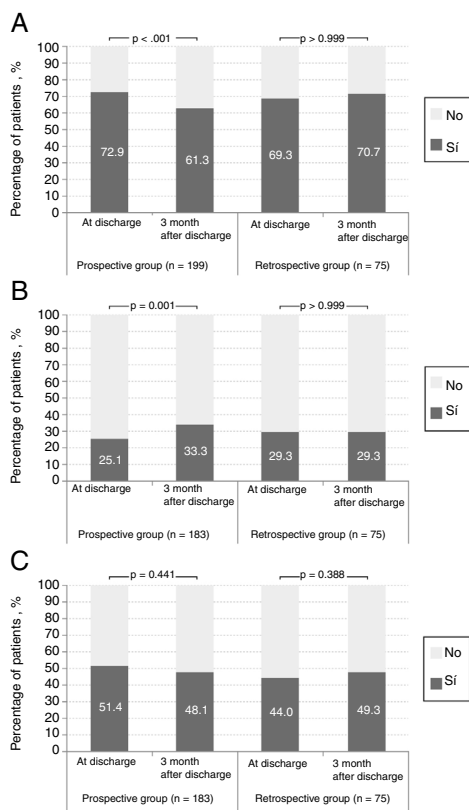


Figure 2 Progression of antidiabetic therapy from hospital discharge to the third month after discharge in the prospective and retrospective groups. Patients discharged with insulin with or without ODDs (A), only with ODDs (B), and with insulin plus ODDs (C). Abbreviation: ODDs, oral diabetes drugs.

Discussion

This observational prospective multicenter study sought to assess the impact of implementing the recommendations of the Spanish consensus document for managing the hospital discharge of individuals with DM2 or hyperglycemia during hospitalization. Our study shows that implementing these recommendations significantly improved the registration of the quality indicators in the discharge report and in the therapeutic reconciliation at the time of discharge.

The implementation also improved glycemic control at 3 months after the hospital discharge, if we consider the previous antidiabetic therapy, clinical condition and degree of glycemic control. This improvement appears to be independent of the quality indicators included in the discharge report.

A systematic Cochrane review revealed that a structured discharge plan adapted to the patient can reduce the length of the hospital stay and readmission rates and can increase patient satisfaction.¹⁸ However, the hospital discharge procedure is not generic and should consider all aspects related to the patient’s social and health needs. The Spanish consensus document for managing the hospital discharge of patients with DM2 or hyperglycemia focuses specifically on those aspects of diabetes care that should be considered in the discharge and include therapeutic reconciliation, patient education, follow-up assessments and the range of quality indicators of the discharge.¹⁷ In this study, we assessed the impact of implementing these recommendations and their efficacy in terms of glycemic control and readmission after the discharge. Providing information on the cause of the hyperglycemia, the expected progression and recommended antidiabetic therapies can help those responsible for primary care to understand the continuity of care after the hospital discharge. Conversely, a lack of communication in the discharge process can lead to medical errors and deficient glycemic control.¹⁹ The discharge report is the main form of communication between the hospital care team and those responsible for post-treatment care; thus, the importance of this document. In our study, the key information in the discharge report (quality indicators) related to the therapy (diet, exercise, education and glucose monitoring) and the subsequent follow-up after discharge were improved. However, based on a previous study,²⁰ the influence of this improvement in the discharge report values in our study appears to be limited. We found a similar improvement in the data regarding glycemic control, episodes of hypoglycemia/hyperglycemia and hospital readmission rates among the prospective and retrospective groups. Nevertheless, our findings are consistent with the lack of correlation observed between the readmission rates and the quality of the directives on the discharge report for patients with heart failure.¹⁸

Accurate therapeutic reconciliation is a critical element in the success of the transition after the discharge; most

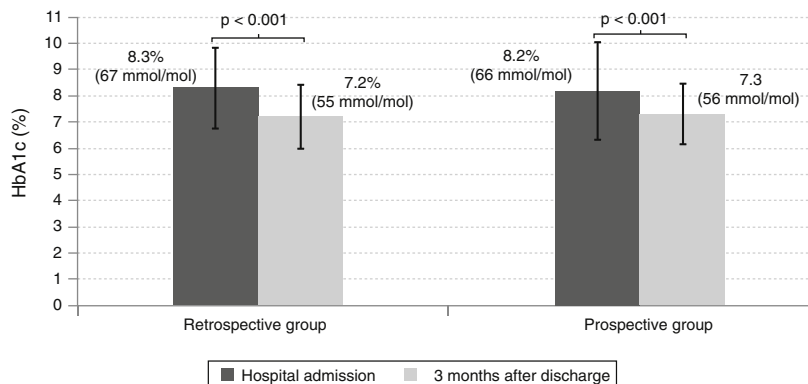


Figure 3 Progression of the HbA1c values from the hospital admission to month 3 after discharge.

studies have shown that its efficacy reduces the adverse effects of the drugs.⁵ In terms of the reconciliation's influence on emergency department visits and readmissions after discharge, the evidence is still inconclusive.²¹ There is evidence that patients with diabetes have clinical inertia toward intensifying the treatments at the time of discharge. In a retrospective study of 1359 elderly patients with diabetes and HbA1c levels >8.0% (median, 8.7%), only 22.4% of the patients changed their diabetes medication at discharge, and almost a third did not change the treatment or the subsequent follow-up regimen.²¹ As with previous studies,^{15,16} the most common change in our study (in both groups) in treatment from admission to discharge was the addition of basal insulin, especially in patients with an HbA1c level >7.5%. The changes in antidiabetic therapy performed in the retrospective group suggest that the therapy had already been reconciled adequately before the first training session. Although maintaining the treatment established at the discharge during the 3-month follow-up reinforces the therapeutic reconciliation strategy, an interesting aspect of our study on the follow-up after the discharge was that the proportion of patients in the prospective group treated with insulin was reduced, while the proportion of patients with insulin plus ODD showed no significant changes. This temporary insulinization agrees with the strategy established in the Spanish consensus document for selecting the treatment at discharge, in the need for considering the patients' clinical condition.¹⁷ By implementing these therapeutic changes at discharge, glycemic control could be optimized in both groups, a result that would be confirmed and broadened by the findings of the few studies that have been interested in the hospital discharge of patients with diabetes.^{10,15,16} Umpierrez et al.¹⁶ used a discharge algorithm based on HbA1c levels during hospitalization to adjust the treatment and observed that the mean HbA1c level decreased from 8.7% at admission to 7.3% 3 months after the discharge. In a prospective observational study conducted in 15 Spanish hospitals that also applied a simple therapeutic algorithm based on HbA1c levels during hospitalization, the mean HbA1c level decreased from 8.7% at admission to 7.6% 3 months after the discharge.¹⁵ Lipska et al.²² reported that omitting antidiabetic therapy at discharge was associated with increased mortality in the first year, more frequent hospitalizations and increased healthcare expenditures. Considering these data, the discharge program would improve adherence and results, as well as represent greater savings for the health system.

Our study had a number of limitations when interpreting the results. Since this was an observational study, we cannot completely rule out some biases; however, the patient selection in each center was conducted by the same researcher. All researchers knew the importance of reducing the selection bias, and the patients' clinical characteristics and inclusion criteria were similar in the 2 groups. Another limitation was the follow-up duration, which might have been too short to determine the long-term efficacy of implementing the Spanish consensus recommendations. We should also consider the Hawthorne effect, in which individuals can change their behavior due to the singular attention provided by the researcher, which could explain the improved results.²³ Finally, it is worth recognizing that our study's

objective was not to compare the efficacy and safety of various antidiabetic therapies but rather to assess the impact of the general recommendations of the Spanish consensus document for improving glycemic control following hospital discharge. Given that the study was conducted with Spanish populations, these results are applicable to patients treated in internal medicine departments with similar characteristics.

Conclusions

Our study indicated that implementing the recommendations of the Spanish consensus document for managing the hospital discharge of patients with DM2 or hyperglycemia dramatically improved the registration of quality indicators in the discharge report. The reconciliation of the antidiabetic medication at hospital discharge (taking into account the previous treatment for hyperglycemia, the patient's clinical condition and degree of glycemic control) improved the glycemic control after the hospital discharge.

Funding

This study was financially supported by Sanofi-Aventis. The study sponsor did not participate in the data collection, analysis or interpretation of the results or in the preparation of the manuscript.

Authorship

All authors collaborated in designing the study, recruiting patients, critically reviewing the content of the manuscript and participating in the final approval of the presented version.

Conflicts of interest

APP has participated as a consultant for or has received lecture fees or travel reimbursement from Sanofi-Aventis, Esteve, GSK, Almirall, Novo Nordisk, Eli Lilly, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Menarini, Janssen and Astra Zeneca. RGH has participated as a consultant for or has received lecture fees or travel reimbursement from Sanofi-Aventis, Esteve, Novo Nordisk, Eli Lilly, MSD, Boehringer Ingelheim, Novartis, Menarini, Janssen and Astra Zeneca. APP and RGH, as study coordinators, were remunerated by Sanofi-Aventis. The other authors declare that they have no conflicts of interest.

Acknowledgements

The authors would like to thank the other researchers of the AL ALTA Study Group for their valuable contributions: José M. Suriñach (University Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, Spain), Rafael Castillo (University Hospital Arnau de Vilanova, Valencia, Spain), Emilio Casariego (University Hospital Lucus Augusti, Lugo, Spain), Cristina Ligorria (District Hospital Sant Jaume de Calella, Barcelona, Spain), Emilio Uriarte (Hospital San Eloy, Vizcaya, Spain), Javier Ena (Hospital Marina Baixa, Alicante, Spain), Mónica

Romero (University General Hospital of Elda, Alicante, Spain), José Arribas (University General Hospital Morales Meseguer, Murcia, Spain), Joaquín Morís (University Hospital of Cabueñes, Gijón, Spain), Fermín Jiménez (Hospital Complex of Navarra, Navarra, Spain), Albert Lecube (University Hospital Arnau de Vilanova, Lérida, Spain), Iria Pinal (Hospital of Verín, Ourense, Spain).

We are very grateful to Cristina Romera-López of Dynamic Science for her assistance in collecting and managing the data and extend our thanks to Ana López-Ballesteros and Antonio Torres-Ruiz of Dynamic Science for their support in the medical editing and editorial assistance. The responsibility for the opinions, conclusions and interpretation falls entirely upon the authors of the article.

References

- Ahmad R, Cherry RA, Lendel I, Mauger DT, Service SL, Texter LJ, et al. Increased hospital morbidity among trauma patients with diabetes mellitus compared with age- and injury severity score-matched control subjects. *Arch Surg.* 2007;142:613–8.
- Cubbon RM, Abbas A, Wheatcroft SB, Kilcullen N, Das R, Morrell C, et al. Diabetes mellitus and mortality after acute coronary syndrome as a first or recurrent cardiovascular event. *PLoS ONE.* 2008;3:e3483.
- Khalid JM, Raluy-Callado M, Curtis BH, Boye KS, Maguire A, Reaney M. Rates and risk of hospitalisation among patients with type 2 diabetes: retrospective cohort study using the UK General Practice Research Database linked to English Hospital Episode Statistics. *Int J Clin Pract.* 2014;68:40–8.
- McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012;41:175–201.
- Ables AZ, Bouknight PJ, Bendyk H, Beagle R, Alsip R, Williams J. Blood glucose control in noncritically ill patients is associated with a decreased length of stay readmission rate, and hospital mortality. *J Healthc Qual.* 2016;38:e89–96.
- Palermo NE, Gianchandani RY, McDonnell ME, Alexanian SM. Stress hyperglycemia during surgery and anesthesia: pathogenesis and clinical implications. *Curr Diab Rep.* 2016;16:33.
- Terzioglu B, Ekinçi O, Berkman Z. Hyperglycemia is a predictor of prognosis in traumatic brain injury: tertiary intensive care unit study. *J Res Med Sci.* 2015;20:1166–71.
- Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest.* 2006;129:644–50.
- Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87:978–82.
- Caimari F, Gonzalez C, Ramos A, Chico A, Cubero JM, Perez A. Efficacy of a hyperglycemia treatment program in a Vascular Surgery Department supervised by Endocrinology. *Cir Esp.* 2016;94:392–8.
- Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97:16–38.
- Conthe Gutierrez P, Garcia Alegria J, Pujol Farriols R, Alfageme Michavilla I, Artola Menendez S, Barba Martin R, et al. Consensus for hospital discharge reports in medical specialities. *Med Clin (Barc).* 2010;134:505–10.
- Cook CB, Seifert KM, Hull BP, Hovan MJ, Charles JC, Miller-Cage V, et al. Inpatient to outpatient transfer of diabetes care: planning for an effective hospital discharge. *Endocr Pract.* 2009;15:263–9.
- Perez Perez A, Conthe Gutierrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martinez V, Galdos Anuncibay P, Garcia de Casasola G, et al. Hospital management of hyperglycemia. *Med Clin (Barc).* 2009;132:465–75.
- Perez A, Reales P, Barahona MJ, Romero MG, Minambres I. Efficacy and feasibility of basal-bolus insulin regimens and a discharge-strategy in hospitalised patients with type 2 diabetes – the HOSMIDIA study. *Int J Clin Pract.* 2014;68:1264–71.
- Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA_{1c} for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care.* 2014;37:2934–9.
- Perez Perez A, Gomez Huelgas R, Alvarez Guisasaola F, Garcia Alegria J, Mediavilla Bravo JJ, Menendez Torre E. Consensus document on the management after hospital discharge of patient with hyperglycaemia. *Med Clin (Barc).* 2012;138:666e1–10.
- Goncalves-Bradley DC, Lannin NA, Clemson LM, Cameron ID, Shepperd S. Discharge planning from hospital. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;27.
- Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO, Williams MV, Basaviah P, Baker DW. Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA.* 2007;297:831–41.
- Ena J, Gómez-Huelgas R, Zapatero-Gaviria A, Vázquez-Rodríguez P, González-Becerra C, Romero-Sánchez M, et al. Effect of an intervention on quality indicators for improving the treatment of hyperglycemia in patients hospitalized in noncritical areas. *Rev Clin Esp.* 2016;216:352–60.
- Christensen MLA. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016;20:CD008986.
- Welschen LM, Bloemendal E, Nijpels G, Dekker JM, Heine RJ, Stalman WA, et al. Self-monitoring of blood glucose in patients with type 2 diabetes who are not using insulin: a systematic review. *Diabetes Care.* 2005;28:1510–7.
- Lipska KJ, Wang Y, Kosiborod M, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM, et al. Discontinuation of antihyperglycemic therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in older patients with diabetes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes.* 2010;3:236–42.

VII. RESUMEN GLOBAL DE LA DISCUSIÓN

La hiperglucemia es muy prevalente y se asocia con un aumento en la morbilidad y mortalidad en pacientes hospitalizados, y la mejoría del control glucémico puede reducir las complicaciones asociadas con la hiperglucemia. La insulina es el agente farmacológico más apropiado para controlar eficazmente la glucemia en el hospital, y la infusión IV continua de insulina y la pauta de insulina basal-bolo-corrección, por su flexibilidad para adaptarse a diferentes situaciones clínicas, son las modalidades preferidas para el control glucémico en pacientes hospitalizados críticos y no críticos, respectivamente. Sin embargo, en la actualidad su implementación sigue siendo deficiente y no se ha conseguido una modificación global de la práctica clínica en la hospitalización. A ello probablemente contribuye la insuficiente evidencia sobre su eficacia y seguridad, especialmente en lo que hace referencia a determinadas situaciones clínicas habituales durante la hospitalización.

En los trabajos incluidos en esta tesis, además de evaluar la estrategia general utilizada en nuestro hospital para la implementación del programa de tratamiento de la hiperglucemia en el paciente no crítico, valoramos las adaptaciones del protocolo previstas para situaciones clínicas frecuentes en el paciente hospitalizado como son la transición de insulina IV a SC, la alimentación artificial continua y el alta hospitalaria. Los resultados obtenidos en cada uno de estos escenarios clínicos se discutirán por separado a continuación, pero globalmente confirman que la implantación de un protocolo para el manejo de la hiperglucemia, que incluye la enfermera consultora como elemento clave y la adaptación estandarizada en diferentes escenarios clínicos, facilita su implementación y mejora el control glucémico sin comprometer la seguridad. Consideramos que los resultados de estos estudios contribuirán a mejorar la implementación generalizada de estos protocolos y a mejorar la calidad asistencial en los pacientes con DM y/o hiperglucemia durante la hospitalización y al alta.

Tratamiento de la hiperglucemia durante la hospitalización

Se trata de un estudio no aleatorizado, sino de un estudio que incluye un grupo de control retrospectivo y un grupo prospectivo, ambos realizados como parte de la práctica clínica habitual, comparando un nuevo protocolo de manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización con datos históricos. Por lo tanto, los resultados obtenidos deben ser considerados teniendo en cuenta las limitaciones del estudio en lo que se refiere a atribuir las diferencias encontradas a la intervención y a determinar la contribución de los diferentes componentes de la intervención. Sin embargo, por reflejar la práctica clínica habitual, consideramos que puede ser aplicable en otros centros que pretenden mejorar la atención de la hiperglucemia en el hospital.

Los resultados de nuestro estudio confirman que los protocolos de manejo de la hiperglucemia con pautas de insulina basal-bolo son seguros y eficaces. Además, aportamos información nueva que apoya la incorporación de la enfermera consultora experta en diabetes como elemento clave en la estrategia para la implantación de los programas de manejo de la hiperglucemia en hospitalización.

Nuestro protocolo se basa en las recomendaciones de los consensos españoles sobre el tratamiento de la hiperglucemia en el hospital y sobre el tratamiento al alta hospitalaria del paciente con hiperglucemia (11,59) y cuya eficacia y seguridad ha sido demostrada en varios estudios multicéntricos (58,77–79). La estrategia utilizada para la implantación del protocolo mejoró de forma considerable la calidad de la atención durante la hospitalización y tras el alta. Durante la hospitalización, confirmando estudios previos (85,144) hubo un drástico incremento en la utilización de las pautas de insulina basal-bolo, que se acompañó de una clara mejora del control glucémico valorado por las glucemias medias preprandiales y al acostarse. Como era de esperar, la optimización del control glucémico se acompañó de la reducción de los episodios de hiperglucemia grave y un incremento en la frecuencia de episodios hipoglucémicos, siendo la frecuencia de las hipoglucemias similar a la descrita en la literatura en pacientes no críticos en los que oscila entre el 1 y 33% dependiendo de los objetivos de control glucémico y el tratamiento recibido (58,77,78). En nuestro estudio la tasa de eventos hipoglucémicos fue del 15%.

Comparando con otros estudios que utilizaron pauta basal-bolo, en el RABBIT 2, el 3% de los pacientes presentaron glucemias menores a 60 mg/dl y ningún paciente menor a 40 mg/dl (77); en el RABBIT 2 Surgery, 12% de los pacientes tratados tuvieron glucemias menores a 60 mg/dl y 4% menores a 40 mg/dl (58). El estudio Hosmidia refleja similares resultados 19,3% de los pacientes presentaron hipoglucemias con la pauta basal-bolo (78). La intervención también permitió optimizar el control glucémico a los tres meses del alta hospitalaria sin incrementar los reingresos relacionados con el control y tratamiento de la diabetes, lo que confirma estudios previos (78,144–146) que el ingreso hospitalario es una oportunidad para mejorar el control glucémico mediante la adecuada planificación y conciliación del tratamiento al alta.

La aportación más novedosa del estudio tiene que ver con la estrategia seguida para su implementación. Además de involucrar a los diferentes estamentos organizativos de la institución relacionados con la asistencia y formación, el elemento que consideramos más relevante es la incorporación de la enfermera consultora experta en diabetes como figura clave del programa. Aunque la evidencia disponible sobre su efectividad es muy limitada (147,148), el papel de la enfermera se considera esencial y central para implementar con éxito los protocolos de manejo de la hiperglucemia (59,100,149) especialmente en los servicios quirúrgicos; por su implicación en el tratamiento de la diabetes, siendo la responsable de la administración de la insulina, la monitorización de la glucemia, la alimentación, el tratamiento de la hipoglucemia y la educación terapéutica. En este contexto, resulta lógico asumir la relevancia de la enfermera consultora para los pacientes hospitalizados en su función de experta en el manejo de la diabetes y como modelo a seguir para las enfermeras de planta (150,151). Por lo tanto, el efecto ejercido por la enfermera consultora sobre el manejo de la diabetes durante la hospitalización y en el proceso del alta sería a través de su influencia sobre las enfermeras y médicos responsables de la atención directa de los pacientes hospitalizados por otras condiciones diferentes de la diabetes. Por las características del estudio, la contribución específica de la enfermera a los resultados observados no puede establecerse por no poder diferenciarla de la aportada por el resto de los componentes que intervienen en el manejo de los

pacientes. Sin embargo, dado el papel central atribuido a la enfermera consultora en nuestro programa y la valoración de su contribución por parte de los médicos y enfermeras responsables de la atención de los pacientes, consideramos que los hallazgos proporcionan información que apoya la utilidad de la enfermera consultora experta en diabetes en la atención de pacientes hospitalizados con DM o hiperglucemia.

Transición de insulina intravenosa a subcutánea

La transición de insulina IV a SC es una fase crítica que debe programarse de manera adecuada para evitar empeorar el control glucémico logrado con la infusión IV. Normalmente se realiza cuando el paciente se encuentra estable, con requerimientos de insulina IV no muy elevados y con glucemias en rango en las últimas horas (2,69,74,152). Sin embargo, son escasos los estudios centrados en la transición de la infusión de insulina IV a insulina SC (73–75,153) y, por lo tanto, la dosis óptima de insulina SC inicial es todavía altamente incierta, particularmente en pacientes en los que reciben nutrición artificial continua (127,128). Por lo tanto, este estudio se diseñó para evaluar la estrategia utilizada en nuestro centro en pacientes hospitalizados en UCI y que recibían NE continua o NP. En el presente estudio, la estimación de la dosis inicial de insulina basal glargina como 50% de los requerimientos diarios de insulina, extrapolada del promedio de insulina IV infundida en las 12 h previas, fue adecuada para pacientes con NE, pero insuficiente para pacientes con NP.

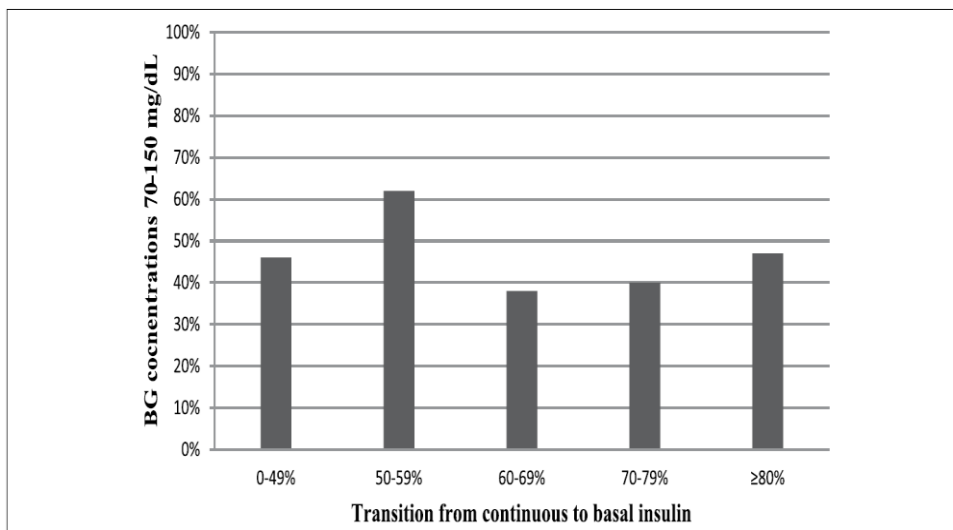
El cálculo de la dosis de insulina es un tema controvertido y, como ya hemos indicado, existen escasas publicaciones sobre la estimación de la dosis de insulina y que porcentaje administrar en forma de insulina basal.

Así en 2006, Schmeltzet al. (73) realizan un EC para lograr determinar la dosis óptima de insulina en la transición IV a SC. Incluyeron pacientes quirúrgicos con ingesta oral escasa o en dieta absoluta. La dosis de la insulina se calculaba de las últimas 6 horas de la infusión IV y el porcentaje de insulina glargina que correspondía al 80% de la dosis total, fue la que lograba un mejor control glucémico en las primeras 24 horas, alcanzando el 48% de pacientes objetivos de glucemia

entre 80 y 140 mg/dl. En 2011, Dungan et al. (154), realizaron un EC similar en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Fueron asignados aleatoriamente a insulina detemir con el 60, 65 y 80% de la dosis total y recibían insulina aspart ajustada a la ingesta de HC. El porcentaje de pacientes con glucemias basales entre 80-130mg/dl fue de 36%, 63%, y 56% para las dosis del 50%, 65% y 80%, respectivamente ($p=0,12$).

Doolin et al. (155) realizan un estudio observacional retrospectivo, estratificando a los pacientes según el porcentaje inicial de insulina basal (grupos: 0-49%, 50-59%, 60-69%, 70-79%, $\geq 80\%$) extrapolada de los requerimientos de las últimas 6 horas de insulina IV. Incluyen pacientes con diferentes tipos de nutrición, incluida NE o NP. Como se observa en la figura 6 el grupo con el 50-59% de la dosis inicial de insulina basal es la que logra mayor porcentaje de pacientes en objetivo en las primeras 48 horas de la transición.

Figura 8: Glucemias en objetivos a las 48 horas de la transición.



Así que según las publicaciones actuales, parece seguro realizar la suma total de la dosis de insulina IV en las últimas 6-8 horas, extrapolarlo a las 24 h; y administrar entre 50-80% en forma de insulina basal (73,154,156).

Finalmente, en un estudio prospectivo y aleatorizado que compara la dosis del 50% de los requerimientos de las últimas 6 horas de la insulina IV frente a la dosis de 0,5 U/Kg no muestra diferencias en el porcentaje de pacientes que lograron objetivos de glucemia entre 80-140mg/dl (66% vs 64%, $p = 0,75$; respectivamente) (157). Por lo tanto, nuestro estudio confirma los hallazgos de estos estudios sobre el factor de conversión para calcular la dosis inicial de insulina SC como el 50% de los requerimientos IV de las 12 horas previas en los pacientes con NE. Sin embargo, en pacientes con NP fue necesario un aumento significativo de las dosis de insulina glargina, particularmente en los primeros tres días después de la transición. La justificación de estos mayores requerimientos en el grupo con NP probablemente está en relación con el mayor potencial hiperglucémico de la misma (158–160). Aunque los datos sobre la influencia de la ruta de alimentación en la secreción de insulina son escasos, los mayores requerimientos de insulina con la NP podrían deberse, al menos en parte, a la falta de estimulación del sistema incretina con la glucosa IV y la mayor liberación de glucagón (60,159,161,162). Además, en pacientes críticos, la hiperglucemia también puede reflejar el aumento de la resistencia a la insulina (160,163).

Tratamiento de la hiperglucemia en pacientes con nutrición parenteral

La nutrición artificial es una de las causas más reconocidas de hiperglucemia en el medio hospitalario, tanto en pacientes con DM previa como en pacientes sin DM (164). Aproximadamente un 30% de los pacientes que reciben NE y un 50% de los que reciben NP desarrollan hiperglucemia (136,138,159) y se asocia a un aumento del riesgo de infecciones, sepsis, fallo renal y muerte. Estos datos reflejan la importancia de la monitorización de la glucemia capilar en todos los pacientes que reciben NP, independientemente de su estado del metabolismo hidrocarbonado previo (3,11,124,138,164,165), y la instauración de tratamiento adecuado de forma

precoz (38,114–116,166). Sin embargo, los estudios que evalúan el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes que reciben NP son escasos, incluyen tanto pacientes críticos como no críticos y no se ha establecido el régimen de insulina más adecuado.

En este estudio retrospectivo realizado en práctica clínica habitual confirmamos que el régimen de insulina SC con los componentes basal y corrector es un método adecuado para lograr y mantener un control glucémico aceptable en pacientes hospitalizados no críticos que reciben NP, y ofrece información que puede resultar de utilidad para la estimación de la dosis inicial de insulina basal en los pacientes con y sin DM previa.

Aunque no hay evidencia clara de objetivos específicos de glucemia en pacientes con NP, generalmente se establece en < 180 mg/dl por considerarse situación postprandial continua (2,92,126) y valores de glucemia >180 mg/dl en pacientes con NP se asocia a mayor frecuencia de eventos adversos (114,115,126,134,136,167). Este objetivo se logró en solo el 50% de los pacientes, igualando las tasas generales de control glucémico obtenidas en el estudio de Hakeam et al. (133) con insulina glargina (52,24%) e insulina regular en la bolsa de PN (47,76%) en una población de pacientes quirúrgicos no críticos con diagnóstico de DM. Oghazian et al.(132) obtuvieron resultados similares de control glucémico con insulina añadida a NP y el uso de insulina glargina SC. Un metaanálisis publicado en 2017 por VerÇoza et al. (135), no mostró diferencias entre la utilización de insulina SC o la insulina añadida dentro la bolsa de NP. Finalmente, el ensayo INSUPAR trial (134) comparó la pauta de insulina regular en la bolsa de NP (50% de dosis total programada) + insulina glargina SC (50% de dosis total programada) + pauta correctora frente a insulina regular dentro de la bolsa (100% dosis total programada). No hubo diferencias en la DTD media de insulina, programada o correctora ni tampoco en las glucemias capilares medias durante todo el tratamiento. El porcentaje de glucemias > 180 mg/dl, entre 70 y 180, así como la tasa de hipoglucemias fue similar en ambos grupos. Tampoco hubo diferencias en la estancia media, duración de la NP o en la mortalidad.

La prevalencia de hipoglucemias < 70mg/dl fue del 22% y < 40 mg/dl del 7,5%, oscilando en la literatura entre el 4 y 40% (168,169), siendo las causas más frecuentes la discontinuación brusca de la NP o la disminución de su ritmo de infusión sin cambios paralelos en las dosis de insulina (2,98,138).

A pesar de no haberse demostrado superioridad de un régimen frente al otro, la adición de insulina en la bolsa de NP es el método recomendado por la ADA y por la Endocrine Society (3,6). Por lo tanto, en espera de nuevos estudios, la adición de insulina en la bolsa de la NP o la utilización de pautas de insulina SC debería basarse en la experiencia y preferencias de cada centro.

En cuanto a la dosis inicial de insulina fue similar a la descrita en las recomendaciones actuales sobre el manejo de la hiperglucemia hospitalaria (2,6,92). Así, las dosis medias empleadas durante los días de NP fueron de 0,5 UI/kg de peso en los diabéticos y 0,37 UI/Kg de peso en los pacientes sin historia previa de DM, logrando un control aceptable en los pacientes sin DM previa. Por lo tanto, una dosis inicial de insulina estimada en 0.4 UI / kg / día parece ser adecuada para la mayoría de los pacientes. Sin embargo, en los pacientes con DM previa, como ya se ha descrito en publicaciones previas, la dosis debería ser mayor (136,170,171). Se sugiere que la dosis inicial para la administración SC se estime según el peso corporal, y para la administración en la bolsa de NP según el contenido en HC, considerando en ambos casos la existencia previa de DM y el tratamiento recibido (6,126,138,172,173).

Tratamiento al alta del paciente con diabetes o hiperglucemia

La transición en la atención del paciente hospitalizado al nivel ambulatorio es un período vulnerable, que conlleva riesgo de interrupción del tratamiento y posibles eventos adversos, especialmente en pacientes con DM (92). Así, un estudio retrospectivo de 24,953 pacientes con DM hospitalizados tras un IAM mostró que en más del 10% de los pacientes se había suspendido el tratamiento para la DM al alta (141) , y en otro estudio retrospectivo con 1,359 pacientes con DM y HbA1c > 8% al ingreso, solo en el 22,4% se modificó el tratamiento al alta (174). En consecuencia, la planificación adecuada del alta hospitalaria debe ser parte del

manejo integral de estos pacientes (59,175,176), pero la información sobre las estrategias para el alta hospitalaria de los pacientes con DM o hiperglucemia es escasa (78,143).

En España, en 2012 se publicó el documento de consenso español sobre el manejo al alta de los pacientes con DM o hiperglucemia durante la hospitalización, donde se establecen pautas individualizadas para la conciliación de medicamentos, considerando la etiología de la hiperglucemia, tratamientos hipoglucémicos previos, el estado clínico del paciente y el grado de control glucémico, monitorización de la glucemia, educación sobre diabetes y seguimiento al alta hospitalaria. En este estudio prospectivo multicéntrico diseñado para evaluar las recomendaciones del consenso, demostramos que la implementación de las recomendaciones de consenso mejoró considerablemente el registro de los indicadores de calidad en el informe de alta y que la conciliación de la medicación hipoglucemiante en el momento del alta hospitalaria, considerando el tratamiento previo para la hiperglucemia, el estado clínico del paciente y el grado de control glucémico, permite optimizar el control glucémico después del alta hospitalaria en los pacientes con deficiente control de la DM antes del ingreso.

En nuestro estudio, se mejoró el registro de información clave en los informes de alta hospitalaria (indicadores de calidad) relacionados con el tratamiento (dieta, ejercicio, educación y monitorización de glucemia) y el seguimiento posterior al alta. Existen diversos estudios que relacionan los indicadores de calidad asistencial (educación, registro del diagnóstico de DM, planificación del seguimiento, etc.) con mejor control glucémico y reducción del riesgo de reingresos (177–179). Robbins y Webb (177) muestran que no codificar o incluir el diagnóstico de DM al alta aumenta el riesgo de reingresos al hospital, y que la educación y la planificación del seguimiento al alta disminuye el riesgo de reingreso. Dungan et al. (179) evaluaron los factores predictivos de los resultados asociados con una educación diabetológica durante el ingreso en pacientes con DM con HbA1c > 9%. Muestran que los factores predictivos de mayor descenso de la HbA1c fueron la edad, un valor HbA1c mayor, la educación temprana y el inicio de la insulina basal. Healy et al. (178) muestran que los pacientes que realizan un programa educativo de

diabetes ingresan menos que los que no realizan dicha educación (16 vs.11%, $p=0,001$). La falta de codificación del diagnóstico de DM se asocia con mayor frecuencia en reingresos a los 30 días del alta (177) y la suspensión del tratamiento con insulina al alta con incremento de los reingresos y los costos asociados (180). En nuestro estudio, el impacto en los resultados de mejorar la información en el informe de alta parece ser limitado. Encontramos una mejora similar del control glucémico, los episodios de hipo / hiperglucemia y la tasa de reingreso hospitalario entre las cohortes prospectiva y de control. Aunque las características del estudio no permiten excluir otras causas, existen dos posibles explicaciones como es que los factores relevantes relacionados con los resultados no se incluyeron en los indicadores de calidad y también que, a pesar de aplicarlos, hubiera un bajo registro de los indicadores de calidad en el informe de alta en el grupo de control. Sin embargo, nuestros hallazgos no son una excepción y son coincidentes con la falta de correlación observada entre las tasas de reingreso y la calidad de las instrucciones en los informes de alta en pacientes con insuficiencia cardíaca (181).

La conciliación precisa de los medicamentos es un elemento crítico al alta hospitalaria y la mayoría de los estudios han demostrado su eficacia para reducir los eventos adversos del fármaco (182), pero el efecto sobre las visitas a urgencias y los reingresos después del alta aún no es concluyente (183). Confirmando los hallazgos de estudios previos (78,140,143) la modificación más frecuente del tratamiento desde el ingreso hasta el alta en nuestro estudio fue la adición de insulina basal, especialmente en pacientes con $HbA1c > 7,5\%$, tanto en el grupo prospectivo como en el grupo control. Las modificaciones del tratamiento hipoglucemiante realizadas en el grupo control sugieren que los tratamientos ya se habían conciliado adecuadamente antes de la sesión de formación a los investigadores al tratarse de profesionales con especial interés en el tratamiento de la diabetes. Aunque la continuación del tratamiento establecido al alta después de tres meses de seguimiento refuerza la estrategia de conciliación de medicamentos al alta, un aspecto interesante de nuestro estudio sobre el seguimiento posterior al alta es la reducción de la proporción de pacientes tratados con insulina en el grupo prospectivo sin cambios significativos en la proporción de pacientes con insulina

más HGO. Esta insulinización transitoria podría reflejar la consideración de la condición clínica de los pacientes en la estrategia establecida en el consenso español para la selección del tratamiento al alta (59).

En cuanto al control glucémico a los tres meses post-alta, observamos un descenso significativo de la HbA1c y de la glucemia media. Estos datos son concordantes con otras publicaciones. Caimari et al. (144), en un programa supervisado por el servicio de endocrinología en el manejo de la hiperglucemia de los pacientes hospitalizados por enfermedad vascular periférica, mostraron un descenso significativo de la HbA1c ($8,2 \pm 1,6$ a $6,8 \pm 1,6\%$, a los 2-6 meses post-alta ($p = 0,019$) en los pacientes en los que se había modificado el tratamiento al alta. Umpierrez et al. (143), aplicando un algoritmo de tratamiento al alta basado en la HbA1c (no modificación del tratamiento si HbA1c al ingreso $<7\%$, HGO previos y 50% de la insulina basal recibida durante el ingreso si HbA1c entre 7 y 9%, y HGO previos y 80% de la insulina basal recibida durante el ingreso o pauta basal-bolo si HbA1c $>9\%$).

A las 12 semanas, hubo una reducción de la HbA1c de 0,1% en el grupo de HbA1c $< 7\%$, de 0,8% en el grupo de HbA1c de 7-9%, y de 3,2% en el grupo con HbA1c basal $> 9\%$. El porcentaje de hipoglucemias (definida como glucemia <70 mg/dl) fue distinto en función del tratamiento: 22% en los tratados con HGO, 25% en aquellos con insulina basal sola, 30% en el grupo de HGO + insulina y 44% en el grupo con basal-bolo. En el estudio Hosmidia (78), donde la modificación del tratamiento más frecuente al alta fue la adición de insulina basal, mostró mejorías similares del control glucémico a los tres meses del alta. Recientemente, se presentó el estudio COBALTA (184) en el congreso de la Sociedad Española de Diabetes, diseñado para valorar la eficacia y seguridad de la insulina Glargina-300 durante la hospitalización y en los 6 meses post-alta en pacientes con DM 2 mal controlados con insulina basal y/o antidiabéticos no insulínicos. Los resultados muestran que la optimización del tratamiento al alta con insulina Glargina-300 reduce la HbA1c media en $> 1,5\%$ en pacientes mal controlados con insulina basal y/o antidiabéticos no insulínicos, lo que permitió alcanzar objetivos de control adecuados en la mayoría de los pacientes. Por el contrario, Lipska et al. (141) demostraron que la omisión del tratamiento hipoglucemiante al alta se asocia con una mayor mortalidad

a un año, hospitalizaciones más frecuentes y un mayor gasto en atención médica. Todos estos datos, además de apoyar el ingreso en el hospital como oportunidad para identificar e iniciar el tratamiento en pacientes con DM previamente no conocida, y para intensificarlo en aquellos con un control metabólico subóptimo (6,59,143,185) (19,139–141,197), sugiere que un programa de alta estructurado podría conducir a una mejor adherencia y resultados del paciente, así como a una reducción de los costes para el sistema de salud.

VIII.CONCLUSIONES

GENERAL

Un programa de tratamiento de la hiperglucemia en el hospital que incluye la enfermera consultora como elemento clave y la adaptación estandarizada en diferentes escenarios clínicos, facilita su implementación y mejora la calidad asistencial en los pacientes con DM y/o hiperglucemia durante la hospitalización y tras el alta.

ESPECÍFICAS

1. Un programa de manejo de la hiperglucemia hospitalaria basada en la terapia basal-bolo es eficaz y segura en la práctica clínica habitual. La incorporación de una enfermera consultora especializada en diabetes es un elemento clave en la estrategia para la implantación de los programas de manejo de la hiperglucemia en la hospitalización.
2. En la transición de insulina IV a SC en pacientes críticos con nutrición artificial, la estimación la dosis inicial de insulina SC como el 50% de los requerimientos diarios de insulina IV en las 12 h previas a la transición, es adecuada para pacientes con NE, pero insuficiente para pacientes con NP.
3. La pauta de insulina SC con los componentes basal y corrector es un método adecuado para el control de la hiperglucemia en los pacientes hospitalizados con y sin diabetes previa que reciben NP.
4. La implementación de las recomendaciones del consenso español sobre el manejo al alta de los pacientes con DM o hiperglucemia durante la hospitalización mejora el registro de los indicadores de calidad en el informe de alta.

IX. FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Los trabajos desarrollados en esta Tesis y los resultados obtenidos, dan pie a un amplio abanico de posibles trabajos como futuras líneas de investigación. A continuación, se destacan algunas de estas futuras líneas:

- Determinar la contribución específica de la enfermera consultora experta en diabetes en los programas de manejo de la hiperglucemia durante la hospitalización y al alta, comparando de manera prospectiva la aplicación de un protocolo de manejo con y sin la supervisión de la enfermera consultora.
- Evaluar el impacto sobre la implementación y eficiencia de nuevos protocolos y algoritmos de decisión computarizados para el manejo de la hiperglucemia en el hospital, utilizando las nuevas tecnologías relacionadas con la monitorización de la glucemia y la administración de la insulina.
- Determinar la eficacia y seguridad en los pacientes hospitalizados de los nuevos preparados de insulinas basales y prandiales, que por sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas pueden ofrecer ventajas relacionadas con menor variabilidad menor riesgo de hipoglucemias (insulinas basales) y mayor flexibilidad en administración periprandial (insulinas prandiales).
- Determinar el factor de conversión para calcular la dosis inicial de insulina SC según los requerimientos IV previos a la transición en los pacientes con nutrición enteral y oral.
- Comparar en ensayos aleatorizados y en estudios en práctica clínica habitual la administración exclusiva de insulina dentro de la bolsa de NP frente a la administración de insulina SC en pauta basal-corrección.
- Evaluar la adaptación de la pauta basal-bolo-corrección en otros escenarios clínicos frecuentes en el paciente hospitalizado como es el tratamiento con glucocorticoides.

X. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93. DOI: 10.1007/s00125-011-2336-9
2. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2009;15(4):353-69. DOI: 10.4158/EP09102.RA
3. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38. DOI: 10.1210/jcem.97.1.zeg16a
4. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser J-C. Stress hyperglycaemia. *Lancet Lond Engl*. 2009;373(9677):1798-807. DOI: 10.1016/S0140-6736(09)60553-5
5. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27(2):553-91.
6. Association AD. 15. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2019. *Diabetes Care*. 2019;42(Supplement 1):S173-81. DOI: 10.2337/dc19-S015
7. Van Ackerbroeck S, Schepens T, Janssens K, Jorens PG, Verbrugghe W, Collet S, et al. Incidence and predisposing factors for the development of disturbed glucose metabolism and Diabetes mellitus AFter Intensive Care admission: the DIAFIC study. *Crit Care Lond Engl*. 2015;19:355. DOI: 10.1186/s13054-015-1064-9
8. Hsu C-W, Lin C-S, Chen S-J, Lin S-H, Lin C-L, Kao C-H. Risk of type 2 diabetes mellitus in patients with acute critical illness: a population-based cohort study. *Intensive Care Med*. 2016;42(1):38-45. DOI: 10.1007/s00134-015-4044-2
9. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87(3):978-82. DOI: 10.1210/jcem.87.3.8341
10. Swanson CM, Potter DJ, Kongable GL, Cook CB. Update on inpatient glycemic control in hospitals in the United States. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2011;17(6):853-61. DOI: 10.4158/EP11042.OR

11. Pérez AP, Gutiérrez PC, Diosdado MA, Martínez VB, Anuncibay PG, de Casasola GG, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(6):303-16. DOI: 10.1016/S1575-0922(09)71945-X
12. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006;61(4):284-9. DOI: 10.1136/thx.2005.051029
13. 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.
14. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg.* 1997;63(2):356-61.
15. Jiang HJ, Stryer D, Friedman B, Andrews R. Multiple hospitalizations for patients with diabetes. *Diabetes Care.* 2003;26(5):1421-6.
16. Sleiman I, Morandi A, Sabatini T, Ranhoff A, Ricci A, Rozzini R, et al. Hyperglycemia as a predictor of in-hospital mortality in elderly patients without diabetes mellitus admitted to a sub-intensive care unit. *J Am Geriatr Soc.* 2008;56(6):1106-10. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2008.01729.x
17. Oliva J, Lobo F, Molina B, Monereo S. Direct health care costs of diabetic patients in Spain. *Diabetes Care.* 2004;27(11):2616-21.
18. American Diabetes Association. Economic costs of diabetes in the U.S. in 2012. *Diabetes Care.* 2013;36(4):1033-46. DOI: 10.2337/dc12-2625
19. 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. DOI: 10.7326/0003-4819-154-4-201102150-00007
20. Cook CB, Kongable GL, Potter DJ, Abad VJ, Leija DE, Anderson M. Inpatient glucose control: a glycemic survey of 126 U.S. hospitals. *J Hosp Med.* 2009;4(9):E7-14. DOI: 10.1002/jhm.533
21. Kosiborod M, Inzucchi SE, Spertus JA, Wang Y, Masoudi FA, Havranek EP, et al. Elevated admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with heart failure. *Circulation.* 2009;119(14):1899-907. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.821843
22. Corssmit EP, Romijn JA, Sauerwein HP. Review article: Regulation of glucose production with special attention to nonclassical regulatory

- mechanisms: a review. *Metabolism*. 2001;50(7):742-55. DOI: 10.1053/meta.2001.24195
23. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med*. 2006;355(18):1903-11. DOI: 10.1056/NEJMcp060094
24. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(1):175-201. DOI: 10.1016/j.ecl.2012.01.001
25. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED, Clark NG, Clement S, Cobin RH, et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2004;10 Suppl 2:4-9. DOI: 10.4158/EP.10.S2.4
26. Stentz FB, Umpierrez GE, Cuervo R, Kitabchi AE. Proinflammatory cytokines, markers of cardiovascular risks, oxidative stress, and lipid peroxidation in patients with hyperglycemic crises. *Diabetes*. 2004;53(8):2079-86.
27. Cook CB, Jameson KA, Hartsell ZC, Boyle ME, Leonhardi BJ, Farquhar-Snow M, et al. Beliefs about hospital diabetes and perceived barriers to glucose management among inpatient midlevel practitioners. *Diabetes Educ*. 2008;34(1):75-83. DOI: 10.1177/0145721707311957
28. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67. DOI: 10.1056/NEJMoa011300
29. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358(2):125-39. DOI: 10.1056/NEJMoa070716
30. De La Rosa GDC, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González LG, Saldarriaga NE, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care Lond Engl*. 2008;12(5):R120. DOI: 10.1186/cc7017
31. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C, et al. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care*. 2010;33(8):1783-8. DOI: 10.2337/dc10-0304
32. Kwon S, Thompson R, Dellinger P, Yanez D, Farrohi E, Flum D. Importance of perioperative glycemic control in general surgery: a report from the Surgical Care and Outcomes Assessment Program. *Ann Surg*. 2013;257(1):8-14. DOI: 10.1097/SLA.0b013e31827b6bbc

33. Buehler L, Fayfman M, Alexopoulos A-S, Zhao L, Farrokhi F, Weaver J, et al. The impact of hyperglycemia and obesity on hospitalization costs and clinical outcome in general surgery patients. *J Diabetes Complications*. 2015;29(8):1177-82. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2015.07.027
34. McAlister FA, Man J, Bistritz L, Amad H, Tandon P. Diabetes and coronary artery bypass surgery: an examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care*. 2003;26(5):1518-24.
35. Murad MH, Coburn JA, Coto-Yglesias F, Dzyubak S, Hazem A, Lane MA, et al. Glycemic control in non-critically ill hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):49-58. DOI: 10.1210/jc.2011-2100
36. McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28(4):810-5.
37. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokhi ET, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Ann Surg*. 2015;261(1):97-103. DOI: 10.1097/SLA.0000000000000688
38. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3001-9. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181b083f7
39. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Del Pinto M, Repaci S, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(2):102-10.
40. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 2005;111(6):754-60. DOI: 10.1161/01.CIR.0000155235.48601.2A
41. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006;27(11):1289-97. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi884
42. Timóteo AT, Papoila AL, Rio P, Miranda F, Ferreira ML, Ferreira RC. Prognostic impact of admission blood glucose for all-cause mortality in patients with acute coronary syndromes: added value on top of GRACE risk score. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2014;3(3):257-63. DOI: 10.1177/2048872614528858

43. Wei CH, Litwin SE. Hyperglycemia and adverse outcomes in acute coronary syndromes: is serum glucose the provocateur or innocent bystander? *Diabetes*. 2014;63(7):2209-12. DOI: 10.2337/db14-0571
44. Wong VW, Mardini M, Cheung NW, Mihailidou AS. High-dose insulin in experimental myocardial infarction in rabbits: protection against effects of hyperglycaemia. *J Diabetes Complications*. 2011;25(2):122-8. DOI: 10.1016/j.jdiacomp.2010.01.001
45. Kitabchi AE, Freire AX, Umpierrez GE. Evidence for strict inpatient blood glucose control: time to revise glycemic goals in hospitalized patients. *Metabolism*. 2008;57(1):116-20. DOI: 10.1016/j.metabol.2007.08.014
46. Rains JL, Jain SK. Oxidative stress, insulin signaling, and diabetes. *Free Radic Biol Med*. 2011;50(5):567-75. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2010.12.006
47. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*. 2003;290(15):2041-7. DOI: 10.1001/jama.290.15.2041
48. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation*. 1999;99(20):2626-32.
49. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY-S, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97. DOI: 10.1056/NEJMoa0810625
50. Preiser J-C, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot 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(10):1738-48. DOI: 10.1007/s00134-009-1585-2
51. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61. DOI: 10.1056/NEJMoa052521
52. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, 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(7):650-61. DOI: 10.1093/eurheartj/ehi199
53. Umpierrez G, Cardona S, Pasquel F, Jacobs S, Peng L, Unigwe M, et al. Randomized Controlled Trial of Intensive Versus Conservative Glucose

- Control in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft Surgery: GLUCO-CABG Trial. *Diabetes Care*. 2015;38(9):1665-72. DOI: 10.2337/dc15-0303
54. Evans NR, Dhatariya KK. Assessing the relationship between admission glucose levels, subsequent length of hospital stay, readmission and mortality. *Clin Med Lond Engl*. 2012;12(2):137-9.
55. Bruno A, Gregori D, Caropreso A, Lazzarato F, Petrinco M, Pagano E. Normal Glucose Values Are Associated With a Lower Risk of Mortality in Hospitalized Patients. *Diabetes Care*. 2008;31(11):2209-10. DOI: 10.2337/dc08-0672
56. Buchleitner AM, Martínez-Alonso M, Hernández M, Solà I, Mauricio D. Perioperative glycaemic control for diabetic patients undergoing surgery. Dans: *The Cochrane Collaboration*, directeur. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. [En ligne]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2012 [cité le 26 septembre 2015]. Disponible: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD007315.pub2>
57. Pomposelli JJ, Baxter JK, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, et al. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 1998;22(2):77-81.
58. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Mulligan P, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes undergoing general surgery (RABBIT 2 surgery). *Diabetes Care*. 2011;34(2):256-61. DOI: 10.2337/dc10-1407
59. Pérez Pérez A, Gómez Huelgas R, Alvarez Guisasola F, García Alegría J, Mediavilla Bravo JJ, Menéndez Torre E. [Consensus document on the management after hospital discharge of patient with hyperglycaemia]. *Med Clínica*. 2012;138(15):666.e1-666.e10. DOI: 10.1016/j.medcli.2012.02.019
60. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Medical nutrition therapy in hospitalized patients with diabetes. *Curr Diab Rep*. 2012;12(1):93-100. DOI: 10.1007/s11892-011-0236-5
61. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookin SO, et al. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2003;125(5):1007-21. DOI: 10.1067/mtc.2003.181
62. George S, Dale J, Stanisstreet D, Joint British Diabetes Societies (JBDS) for Inpatient Care, JBDS Medical VRIII Writing Group. A guideline for the use of variable rate intravenous insulin infusion in medical inpatients. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2015;32(6):706-13. DOI: 10.1111/dme.12756

63. Furnary AP, Braithwaite SS. Effects of outcome on in-hospital transition from intravenous insulin infusion to subcutaneous therapy. *Am J Cardiol.* 2006;98(4):557-64. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.02.065
64. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, et al. Implementation of a Safe and Effective Insulin Infusion Protocol in a Medical Intensive Care Unit. *Diabetes Care.* 2004;27(2):461-7. DOI: 10.2337/diacare.27.2.461
65. Wilson M, Weinreb J, Hoo GWS. Intensive Insulin Therapy in Critical Care A review of 12 protocols. *Diabetes Care.* 2007;30(4):1005-11. DOI: 10.2337/dc06-1964
66. Markovitz LJ, Wiechmann RJ, Harris N, Hayden V, Cooper J, Johnson G, et al. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing heart surgery. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2002;8(1):10-8. DOI: 10.4158/EP.8.1.10
67. Zapata L, Vera Artazcoz P, Betbese AJ, Pérez A. Effects of an IIT protocol in critically ill patients. *IntensiveCareMed.* 2007;33:190.
68. Paniagua P, Pérez A. Repercusiones y manejo de la hiperglucemia peroperatoria en cirugía cardíaca. *Rev Esp Anesthesiol Reanim.* 2009;56(5):299-311. DOI: 10.1016/S0034-9356(09)70399-8
69. Kreider KE, Lien LF. Transitioning safely from intravenous to subcutaneous insulin. *Curr Diab Rep.* 2015;15(5):23. DOI: 10.1007/s11892-015-0595-4
70. Dickerson RN, Wilson VC, Maish GO, Croce MA, Minard G, Brown RO. Transitional NPH insulin therapy for critically ill patients receiving continuous enteral nutrition and intravenous regular human insulin. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(4):506-16. DOI: 10.1177/0148607112458526
71. Houlden R, Capes S, Clement M, Miller D. In-hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes.* 2013;37:S77-81. DOI: 10.1016/j.jcjd.2013.01.024
72. Noschese M, Donihi AC, Koerbel G, Karslioglu E, Dinardo M, Curll M, et al. Effect of a diabetes order set on glycaemic management and control in the hospital. *Qual Saf Health Care.* 2008;17(6):464-8. DOI: 10.1136/qshc.2006.021790
73. 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. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2006;12(6):641-50. DOI: 10.4158/EP.12.6.641

74. Avanzini F, Marelli G, Donzelli W, Busi G, Carbone S, Bellato L, et al. Transition from intravenous to subcutaneous insulin: effectiveness and safety of a standardized protocol and predictors of outcome in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2011;34(7):1445-50. DOI: 10.2337/dc10-2023
75. Jacobson LA, Jerguson K, Spiva L, Fraser D. Evaluation of an intensive insulin transition protocol in the intensive care unit setting: a before and after study. *Pharm Pract*. 2012;10(1):45-51.
76. Leahy JL. Insulin management of diabetic patients on general medical and surgical floors. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2006;12 Suppl 3:86-90. DOI: 10.4158/EP.12.S3.86
77. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized Study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the Inpatient Management of Patients With Type 2 Diabetes (RABBIT 2 Trial). *Diabetes Care*. 2007;30(9):2181-6. DOI: 10.2337/dc07-0295
78. Pérez A, Reales P, Barahona MJ, Romero MG, Miñambres I, HOSMIDIA Study Group. Efficacy and feasibility of basal-bolus insulin regimens and a discharge-strategy in hospitalised patients with type 2 diabetes - the HOSMIDIA study. *Int J Clin Pract*. 2014;68(10):1264-71. DOI: 10.1111/ijcp.12498
79. Umpierrez GE, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, Newton C, et al. Randomized study comparing a Basal-bolus with a basal plus correction insulin regimen for the hospital management of medical and surgical patients with type 2 diabetes: basal plus trial. *Diabetes Care*. 2013;36(8):2169-74. DOI: 10.2337/dc12-1988
80. Christensen MB, Gotfredsen A, Nørgaard K. Efficacy of basal-bolus insulin regimens in the inpatient management of non-critically ill patients with type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(5). DOI: 10.1002/dmrr.2885
81. Moreira ED, Silveira PCB, Neves RCS, Souza C, Nunes ZO, Almeida M da CC, et al. Correction: Glycemic control and diabetes management in hospitalized patients in Brazil. *Diabetol Metab Syndr*. 2013;5(1):78. DOI: 10.1186/1758-5996-5-78
82. Wexler DJ, Meigs JB, Cagliero E, Nathan DM, Grant RW. Prevalence of Hyper- and Hypoglycemia Among Inpatients With Diabetes: A national survey of 44 U.S. hospitals. *Diabetes Care*. 2007;30(2):367-9. DOI: 10.2337/dc06-1715
83. Botella M, Rubio JA, Percovich JC, Platero E, Tasende C, Alvarez J. [Glycemic control in non-critical hospitalized patients]. *Endocrinol Nutr*

- Organo Soc Espanola Endocrinol Nutr. 2011;58(10):536-40. DOI: 10.1016/j.endonu.2011.07.011
84. Allende-Vigo MZ, González-Rosario RA, González L, Sánchez V, Vega MA, Alvarado M, et al. Inpatient Management of Diabetes Mellitus among Noncritically Ill Patients at University Hospital of Puerto Rico. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2014;20(5):452-60. DOI: 10.4158/EP13199.OR
85. Amor AJ, Ríos PA, Graupera I, Conget I, Esmatjes E, Comallonga T, et al. [Management of inpatient glucose in non-critical care setting: impact of a proactive intervention based on a point-of-care of system with remote viewing of capillary blood glucose]. *Med Clínica*. 2014;142(9):387-92. DOI: 10.1016/j.medcli.2013.01.037
86. Ena J, Casañ R, Lozano T, Leach A, Algado JT, Navarro-Diaz FJ. Long-term improvements in insulin prescribing habits and glycaemic control in medical inpatients associated with the introduction of a standardized educational approach. *Diabetes Res Clin Pract*. 2009;85(2):159-65. DOI: 10.1016/j.diabres.2009.05.011
87. Baldwin D, Villanueva G, McNutt R, Bhatnagar S. Eliminating inpatient sliding-scale insulin: a reeducation project with medical house staff. *Diabetes Care*. 2005;28(5):1008-11.
88. Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Sliding scale insulin use: myth or insanity? *Am J Med*. 2007;120(7):563-7. DOI: 10.1016/j.amjmed.2006.05.070
89. Lee Y-Y, Lin Y-M, Leu W-J, Wu M-Y, Tseng J-H, Hsu M-T, et al. Sliding-scale insulin used for blood glucose control: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2015;64(9):1183-92. DOI: 10.1016/j.metabol.2015.05.011
90. Gearhart JG, Duncan JL, Replogle WH, Forbes RC, Walley EJ. Efficacy of sliding-scale insulin therapy: a comparison with prospective regimens. *Fam Pract Res J*. 1994;14(4):313-22.
91. Bellido V, Suarez L, Rodriguez MG, Sanchez C, Dieguez M, Riestra M, et al. Comparison of Basal-Bolus and Premixed Insulin Regimens in Hospitalized Patients With Type 2 Diabetes. *Diabetes Care*. 2015;38(12):2211-6. DOI: 10.2337/dc15-0160
92. Umpierrez GE, Hellman R, Korytkowski MT, Kosiborod M, Maynard GA, Montori VM, et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(1):16-38. DOI: 10.1210/jc.2011-2098

93. Bueno E, Benitez A, Rufinelli JV, Figueredo R, Alsina S, Ojeda A, et al. BASAL-BOLUS REGIMEN WITH INSULIN ANALOGUES VERSUS HUMAN INSULIN IN MEDICAL PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES: A RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL IN LATIN AMERICA. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2015;21(7):807-13. DOI: 10.4158/EP15675.OR
94. Cryer PE, Axelrod L, Grossman AB, Heller SR, Montori VM, Seaquist ER, et al. Evaluation and management of adult hypoglycemic disorders: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(3):709-28. DOI: 10.1210/jc.2008-1410
95. Seaquist ER, Anderson J, Childs B, Cryer P, Dagogo-Jack S, Fish L, et al. Hypoglycemia and Diabetes: A Report of a Workgroup of the American Diabetes Association and The Endocrine Society. *Diabetes Care*. 2013;36(5):1384-95. DOI: 10.2337/dc12-2480
96. Rajendran R, Kerry C, Rayman G, Group on behalf of the M study. Temporal patterns of hypoglycaemia and burden of sulfonylurea-related hypoglycaemia in UK hospitals: a retrospective multicentre audit of hospitalised patients with diabetes. *BMJ Open*. 2014;4(7):e005165. DOI: 10.1136/bmjopen-2014-005165
97. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes*. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2262-7. DOI: 10.1097/01.CCM.0000282073.98414.4B
98. Smith WD, Winterstein AG, Johns T, Rosenberg E, Sauer BC. Causes of hyperglycemia and hypoglycemia in adult inpatients. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm*. 2005;62(7):714-9. DOI: 10.1093/ajhp/62.7.714
99. Maynard G, Lee J, Phillips G, Fink E, Renvall M. Improved inpatient use of basal insulin, reduced hypoglycemia, and improved glycemic control: effect of structured subcutaneous insulin orders and an insulin management algorithm. *J Hosp Med*. 2009;4(1):3-15. DOI: 10.1002/jhm.391
100. Malcolm J, Halperin I, Miller DB, Moore S, Nerenberg KA, Woo V, et al. In-Hospital Management of Diabetes. *Can J Diabetes*. 2018;42:S115-23. DOI: 10.1016/j.jcjd.2017.10.014
101. Magee M, Larsen K, O'Connell, Malley C, Wesorick D, Wesorick D, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in the hospital: A practical guide to subcutaneous insulin use in the non-critically ill, adult patient<link href="#fn3".> J Hosp Med. 2008;3(5). DOI: 10.1002/jhm.353
102. Umpierrez GE, Gianchandani R, Smiley D, Jacobs S, Wesorick DH, Newton C, et al. Safety and efficacy of sitagliptin therapy for the inpatient management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes:

- a pilot, randomized, controlled study. *Diabetes Care*. 2013;36(11):3430-5. DOI: 10.2337/dc13-0277
103. Pasquel FJ, Gianchandani R, Rubin DJ, Dungan KM, Anzola I, Gomez PC, et al. Efficacy of sitagliptin for the hospital management of general medicine and surgery patients with type 2 diabetes (Sita-Hospital): a multicentre, prospective, open-label, non-inferiority randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2017;5(2):125-33. DOI: 10.1016/S2213-8587(16)30402-8
104. Garg R, Schuman B, Hurwitz S, Metzger C, Bhandari S. Safety and efficacy of saxagliptin for glycemic control in non-critically ill hospitalized patients. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2017;5(1):e000394. DOI: 10.1136/bmjdr-2017-000394
105. Seggelke SA, Lindsay MC, Hazlett I, Sanagorski R, Eckel RH, Low Wang CC. Cardiovascular Safety of Antidiabetic Drugs in the Hospital Setting. *Curr Diab Rep*. 2017;17(8):64. DOI: 10.1007/s11892-017-0884-1
106. Pérez-Belmonte LM, Osuna-Sánchez J, Millán-Gómez M, López-Carmona MD, Gómez-Doblas JJ, Cobos-Palacios L, et al. Glycaemic efficacy and safety of linagliptin for the management of non-cardiac surgery patients with type 2 diabetes in a real-world setting: Lina-Surg study. *Ann Med*. 2019;51(3-4):252-61. DOI: 10.1080/07853890.2019.1613672
107. Pérez-Belmonte LM, Gómez-Doblas JJ, Millán-Gómez M, López-Carmona MD, Guijarro-Merino R, Carrasco-Chinchilla F, et al. Use of Linagliptin for the Management of Medicine Department Inpatients with Type 2 Diabetes in Real-World Clinical Practice (Lina-Real-World Study). *J Clin Med*. 2018;7(9). DOI: 10.3390/jcm7090271
108. Mustafa OG, Whyte MB. The use of GLP-1 receptor agonists in hospitalised patients: An untapped potential. *Diabetes Metab Res Rev*. 2019;e3191. DOI: 10.1002/dmrr.3191
109. Klek S, Krznaric Z, Gundogdu RH, Chourdakis M, Kekstas G, Jakobson T, et al. Prevalence of malnutrition in various political, economic, and geographic settings. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2015;39(2):200-10. DOI: 10.1177/0148607113505860
110. Pleva M, Mirtallo JM, Steinberg SM. Hyperglycemic events in non-intensive care unit patients receiving parenteral nutrition. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2009;24(5):626-34. DOI: 10.1177/0884533609339069
111. Rosmarin D, Wardlaw G, Mirtallo J. Hyperglycemia associated with high, continuous infusion rates of total parenteral nutrition dextrose. *Nutr Clin Pract*. 1996;11(4):151-6. DOI: 10.1177/0115426596011004151

112. Arinzon Z, Shabat S, Shuval I, Peisakh A, Berner Y. Prevalence of diabetes mellitus in elderly patients received enteral nutrition long-term care service. *Arch Gerontol Geriatr.* 2008;47(3):383-93. DOI: 10.1016/j.archger.2007.09.001
113. Pancorbo-Hidalgo PL, García-Fernandez FP, Ramírez-Pérez C. Complications associated with enteral nutrition by nasogastric tube in an internal medicine unit. *J Clin Nurs.* 2001;10(4):482-90.
114. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in non-critically ill inpatients increases the risk of in-hospital mortality (multicenter study). *Diabetes Care.* 2013;36(5):1061-6. DOI: 10.2337/dc12-1379
115. Pasquel FJ, Spiegelman R, McCauley M, Smiley D, Umpierrez D, Johnson R, et al. Hyperglycemia during total parenteral nutrition: an important marker of poor outcome and mortality in hospitalized patients. *Diabetes Care.* 2010;33(4):739-41. DOI: 10.2337/dc09-1748
116. Cheung NW, Napier B, Zaccaria C, Fletcher JP. Hyperglycemia is associated with adverse outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Diabetes Care.* 2005;28(10):2367-71.
117. Kumar PR, Crotty P, Raman M. Hyperglycemia in hospitalized patients receiving parental nutrition is associated with increased morbidity and mortality: a review. *Gastroenterol Res Pract.* 2011;2011. DOI: 10.1155/2011/760720
118. McCowen KC, Bistrian BR. Hyperglycemia and nutrition support: theory and practice. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2004;19(3):235-44. DOI: 10.1177/0115426504019003235
119. Valero MA, León-Sanz M, Escobar I, Gomis P, de la Cámara A, Moreno JM. Evaluation of nonglucose carbohydrates in parenteral nutrition for diabetic patients. *Eur J Clin Nutr.* 2001;55(12):1111-6. DOI: 10.1038/sj.ejcn.1601274
120. Gosmanov AR, Goorha S, Stelts S, Peng L, Umpierrez GE. Management of hyperglycemia in diabetic patients with hematologic malignancies during dexamethasone therapy. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2013;19(2):231-5. DOI: 10.4158/EP12256.OR
121. Ojo O, Brooke J. Evaluation of the role of enteral nutrition in managing patients with diabetes: a systematic review. *Nutrients.* 2014;6(11):5142-52. DOI: 10.3390/nu6115142
122. Mori Y, Ohta T, Shiozaki M, Yokoyama J, Utsunomiya K. The effect of a low-carbohydrate/high-monounsaturated fatty acid liquid diet and an isoleucine-containing liquid diet on 24-h glycemic variability in diabetes patients on tube

- feeding: a comparison by continuous glucose monitoring. *Diabetes Technol Ther.* 2012;14(7):619-23. DOI: 10.1089/dia.2011.0288
123. Sanz-Paris A, Álvarez Hernández J, Ballesteros-Pomar MD, Botella-Romero F, León-Sanz M, Martín-Palmero Á, et al. Evidence-based recommendations and expert consensus on enteral nutrition in the adult patient with diabetes mellitus or hyperglycemia. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2017;41:58-67. DOI: 10.1016/j.nut.2017.02.014
124. Roehl KA, Lach K, Coltman AE, Bacon CA, Singh S, Peterson SJ, et al. Predictors of insulin requirements among hospitalized adults receiving parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(6):755-62. DOI: 10.1177/0148607113492927
125. Martí-Bonmatí E, Ortega-García MP, Cervera-Casino P, Lacasa C, Llop JL, Villalobos JL, et al. [Multicenter study on the prevalence of hyperglycemia among hospitalized patients with parenteral nutrition]. *Farm Hosp Órgano Of Expr Científica Soc Esp Farm Hosp.* 2006;30(1):12-9.
126. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher C, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (A.S.P.E.N.) Board of Directors, et al. A.S.P.E.N. clinical guidelines: nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2013;37(1):23-36. DOI: 10.1177/0148607112452001
127. Fatati G, Mirri E, Del Tosto S, Palazzi M, Vendetti AL, Mattei R, et al. Use of insulin glargine in patients with hyperglycaemia receiving artificial nutrition. *Acta Diabetol.* 2005;42(4):182-6. DOI: 10.1007/s00592-005-0200-4
128. Korytkowski MT, Salata RJ, Koerbel GL, Selzer F, Karslioglu E, Idriss AM, et al. Insulin therapy and glycemic control in hospitalized patients with diabetes during enteral nutrition therapy: a randomized controlled clinical trial. *Diabetes Care.* 2009;32(4):594-6. DOI: 10.2337/dc08-1436
129. Cook A, Burkitt D, McDonald L, Sublett L. Evaluation of glycemic control using NPH insulin sliding scale versus insulin aspart sliding scale in continuously tube-fed patients. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2009;24(6):718-22. DOI: 10.1177/0884533609351531
130. Hsia E, Seggelke SA, Gibbs J, Rasouli N, Draznin B. Comparison of 70/30 biphasic insulin with glargine/lispro regimen in non-critically ill diabetic patients on continuous enteral nutrition therapy. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2011;26(6):714-7. DOI: 10.1177/0884533611420727
131. Hongsermeier T, Bistrrian BR. Evaluation of a practical technique for determining insulin requirements in diabetic patients receiving total parenteral nutrition. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 1993;17(1):16-9.

132. Oghazian MB, Javadi MR, Radfar M, Torkamandi H, Sadeghi M, Hayatshahi A, et al. Effectiveness of regular versus glargine insulin in stable critical care patients receiving parenteral nutrition: a randomized controlled trial. *Pharmacotherapy*. 2015;35(2):148-57. DOI: 10.1002/phar.1546
133. Hakeam HA, Mulia HA, Azzam A, Amin T. Glargine Insulin Use Versus Continuous Regular Insulin in Diabetic Surgical Noncritically Ill Patients Receiving Parenteral Nutrition: Randomized Controlled Study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2016; DOI: 10.1177/0148607116644710
134. Oliveira G, Abuín J, López R, Herranz S, García-Almeida JM, García-Malpartida K, et al. Regular insulin added to total parenteral nutrition vs subcutaneous glargine in non-critically ill diabetic inpatients, a multicenter randomized clinical trial: INSUPAR trial. *Clin Nutr*. 2019; DOI: 10.1016/j.clnu.2019.02.036
135. Verçoza Viana M, Verçoza Viana L, Tavares AL, de Azevedo MJ. Insulin Regimens to Treat Hyperglycemia in Hospitalized Patients on Nutritional Support: Systematic Review and Meta-Analyses. *Ann Nutr Metab*. 2017;71(3-4):183-94. DOI: 10.1159/000481355
136. Oliveira G, García-Luna PP, Pereira JL, Rebollo I, García-Almeida JM, Serrano P, et al. Recomendaciones del grupo GARIN para el manejo de pacientes no críticos con diabetes o hiperglucemia de estrés y nutrición artificial. *Nutr Hosp*. 2012;27(6):1837-49. DOI: 10.3305/nh.2012.27.6.6076
137. Association AD. 14. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care*. 2018;41(Supplement 1):S144-51. DOI: 10.2337/dc18-S014
138. Gosmanov AR, Umpierrez GE. Management of Hyperglycemia During Enteral and Parenteral Nutrition Therapy. *Curr Diab Rep*. 2013;13(1):155-62. DOI: 10.1007/s11892-012-0335-y
139. Budnitz DS, Lovegrove MC, Shehab N, Richards CL. Emergency Hospitalizations for Adverse Drug Events in Older Americans. *N Engl J Med*. 2011;365(21):2002-12. DOI: 10.1056/NEJMsa1103053
140. Christensen M, Lundh A. Medication review in hospitalised patients to reduce morbidity and mortality. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2:CD008986. DOI: 10.1002/14651858.CD008986.pub3
141. Lipska KJ, Wang Y, Kosiborod M, Masoudi FA, Havranek EP, Krumholz HM, et al. Discontinuation of antihyperglycemic therapy and clinical outcomes after acute myocardial infarction in older patients with diabetes. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2010;3(3):236-42. DOI: 10.1161/CIRCOUTCOMES.109.887620

142. Roman SH, Chassin MR. Windows of opportunity to improve diabetes care when patients with diabetes are hospitalized for other conditions. *Diabetes Care*. 2001;24(8):1371-6.
143. Umpierrez GE, Reyes D, Smiley D, Hermayer K, Khan A, Olson DE, et al. Hospital discharge algorithm based on admission HbA1c for the management of patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2014;37(11):2934-9. DOI: 10.2337/dc14-0479
144. Caimari F, González C, Ramos A, Chico A, Cubero JM, Pérez A. Efficacy of a Hyperglycemia Treatment Program in a Vascular Surgery Department Supervised by Endocrinology. *Cir Esp Engl Ed*. :392-8. DOI: 10.1016/j.cireng.2016.08.001
145. Pérez A, Ramos A, Reales P, Tobares N, Gómez-Huelgas R, en nombre del Grupo de estudio AL ALTA. Indicator performance after the implementation of the Spanish Consensus Document for the control of hyperglycemia in the hospital and at discharge. *Rev Clin Esp*. 2019;219(1):18-25. DOI: 10.1016/j.rce.2018.05.010
146. Wexler DJ, Beauharnais CC, Regan S, Nathan DM, Cagliero E, Larkin ME. Impact of inpatient diabetes management, education, and improved discharge transition on glycemic control 12 months after discharge. *Diabetes Res Clin Pract*. 2012;98(2):249-56. DOI: 10.1016/j.diabres.2012.09.016
147. Sampson MJ, Crowle T, Dhatariya K, Dozio N, Greenwood RH, Heyburn PJ, et al. Trends in bed occupancy for inpatients with diabetes before and after the introduction of a diabetes inpatient specialist nurse service. *Diabet Med J Br Diabet Assoc*. 2006;23(9):1008-15. DOI: 10.1111/j.1464-5491.2006.01928.x
148. Mackey PA, Boyle ME, Walo PM, Castro JC, Cheng M-R, Cook CB. Care directed by a specialty-trained nurse practitioner or physician assistant can overcome clinical inertia in management of inpatient diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2014;20(2):112-9. DOI: 10.4158/EP13201.OR
149. [En ligne]. Role of Nursing in the Continuum of Inpatient Diabetes Care | inpatient.aace.com [cité le 28 mars 2019]. Disponible: <http://inpatient.aace.com/role-of-nursing-in-the-continuum-of-inpatient-diabetes-care>
150. Rodriguez A, Magee M, Ramos P, Seley JJ, Nolan A, Kulasa K, et al. Best Practices for Interdisciplinary Care Management by Hospital Glycemic Teams: Results of a Society of Hospital Medicine Survey Among 19 U.S. Hospitals. *Diabetes Spectr*. 2014;27(3):197-206. DOI: 10.2337/diaspect.27.3.197

151. Munoz C, Lowry C, Smith C. Continuous quality improvement: hypoglycemia prevention in the postoperative surgical population. *Medsurg Nurs Off J Acad Med-Surg Nurses*. 2012;21(5):275-80.
152. Braithwaite SS. The transition from insulin infusions to long-term diabetes therapy: the argument for insulin analogs. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18(4):366-78. DOI: 10.1053/j.semtcvs.2007.01.005
153. Olansky L, Sam S, Lober C, Yared J-P, Hoogwerf B. Cleveland Clinic cardiovascular intensive care unit insulin conversion protocol. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(3):478-86.
154. Dungan K, Hall C, Schuster D, Osei K. COMPARISON OF THREE ALGORITHMS FOR BASAL INSULIN IN TRANSITIONING STABLE POST-CARDIOTHORACIC SURGERY PATIENTS FROM INTRAVENOUS TO SUBCUTANEOUS INSULIN. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2011;17(5):753-8. DOI: 10.4158/EP11027.OR
155. Doolin MK, Walroth TA, Harris SA, Whitten JA, Fritschle-Hilliard AC. Transition From Intravenous to Subcutaneous Insulin in Critically Ill Adults. *J Diabetes Sci Technol*. 2016;10(4):932-8. DOI: 10.1177/1932296816629985
156. Lansang MC, Umpierrez GE. Inpatient hyperglycemia management: A practical review for primary medical and surgical teams. *Cleve Clin J Med*. 2016;83(5 Suppl 1):S34-43. DOI: 10.3949/ccjm.83.s1.06
157. Silinskie KM, Kirshner R, Hite MS. Converting continuous insulin infusion to subcutaneous insulin glargine after cardiac surgery using percentage-based versus weight-based dosing: a pilot trial. *Ann Pharmacother*. 2013;47(1):20-8. DOI: 10.1345/aph.1Q698
158. Jeejeebhoy KN. Enteral nutrition versus parenteral nutrition--the risks and benefits. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2007;4(5):260-5. DOI: 10.1038/ncpgasthep0797
159. Ziegler TR. Parenteral nutrition in the critically ill patient. *N Engl J Med*. 2009;361(11):1088-97. DOI: 10.1056/NEJMct0806956
160. Llop JM, Leiva E, Mateu-de Antonio J, Berlana D, Badia M, Casasín T, et al. Study of hyperglycemia in non critically-ill patients receiving parenteral nutrition: incidence and risk factors. *Nutr Hosp*. 2012;27(5):1521-6. DOI: 10.3305/nh.2012.27.5.5880
161. Nauck MA, Walberg J, Vethacke A, El-Ouaghliidi A, Senkal M, Holst JJ, et al. Blood glucose control in healthy subject and patients receiving intravenous glucose infusion or total parenteral nutrition using glucagon-like peptide 1. *Regul Pept*. 2004;118(1-2):89-97. DOI: 10.1016/j.regpep.2003.11.003

162. Davidson P, Kwiatkowski CA, Wien M. Management of Hyperglycemia and Enteral Nutrition in the Hospitalized Patient. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr.* 2015;30(5):652-9. DOI: 10.1177/0884533615591057
163. Basi S, Pupim LB, Simmons EM, Sezer MT, Shyr Y, Freedman S, et al. Insulin resistance in critically ill patients with acute renal failure. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005;289(2):F259-264. DOI: 10.1152/ajprenal.00002.2005
164. Herranz Antolín S, Álvarez De Frutos V, Blasco Guerrero M, García Martínez M del C, Gimeno Fernández M del C. Soporte nutricional con nutrición parenteral. Evolución y complicaciones asociadas. *Endocrinol Nutr.* 2013;60(6):287-93. DOI: 10.1016/j.endonu.2012.12.010
165. der Voort PHJ, Feenstra RA, Bakker AJ, Heide L, Boerma EC, van der Horst ICC. Intravenous glucose intake independently related to intensive care unit and hospital mortality: an argument for glucose toxicity in critically ill patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2006;64(2):141-5. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2006.02437.x
166. Lin L-Y, Lin H-C, Lee P-C, Ma W-Y, Lin H-D. Hyperglycemia correlates with outcomes in patients receiving total parenteral nutrition. *Am J Med Sci.* 2007;333(5):261-5. DOI: 10.1097/MAJ.0b013e3180536b26
167. Sarkisian S, Fenton TR, Shaheen AA, Raman M. Parenteral nutrition-associated hyperglycemia in noncritically ill inpatients is associated with higher mortality. *Can J Gastroenterol J Can Gastroenterol.* 2010;24(7):453-7.
168. Oliveira G, Tapia MJ, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar MD, Vidal-Casariago A, et al. Hypoglycemia in noncritically ill patients receiving total parenteral nutrition: a multicenter study. (Study group on the problem of hyperglycemia in parenteral nutrition; Nutrition area of the Spanish Society of Endocrinology and Nutrition). *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif.* 2015;31(1):58-63. DOI: 10.1016/j.nut.2014.04.023
169. Farrokhi F, Chandra P, Smiley D, Pasquel FJ, Peng L, Newton CA, et al. Glucose variability is an independent predictor of mortality in hospitalized patients treated with total parenteral nutrition. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol.* 2014;20(1):41-5. DOI: 10.4158/EP13131.OR
170. Valero MA, Alegre E, Gomis P, Moreno JM, Miguelez S, Leon-Sanz M. Clinical management of hyperglycaemic patients receiving total parenteral nutrition. *Clin Nutr Edinb Scotl.* 1996;15(1):11-5.
171. Study Group of Hyperglycemia in Par, Oliveira G, Tapia M, Ocón J, Cabrejas-Gómez C, Ballesteros-Pomar M, et al. Prevalence of Diabetes, Prediabetes, and Stress Hyperglycemia: Insulin Therapy and Metabolic

- Control in Patients on Total Parenteral Nutrition (Prospective Multicenter Study). *Endocr Pract*. 2015;21(1):59-67. DOI: 10.4158/EP13441.OR
172. McMahon MM. Management of parenteral nutrition in acutely ill patients with hyperglycemia. *Nutr Clin Pract Off Publ Am Soc Parenter Enter Nutr*. 2004;19(2):120-8. DOI: 10.1177/0115426504019002120
173. Jakoby MG, Nannapaneni N. An insulin protocol for management of hyperglycemia in patients receiving parenteral nutrition is superior to ad hoc management. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36(2):183-8. DOI: 10.1177/0148607111415628
174. Griffith ML, Boord JB, Eden SK, Matheny ME. Clinical inertia of discharge planning among patients with poorly controlled diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(6):2019-26. DOI: 10.1210/jc.2011-3216
175. Conthe Gutiérrez P, García Alegría J, Pujol Farriols R, Alfageme Michavilla I, Artola Menéndez S, Barba Martín R, et al. [Consensus for hospital discharge reports in medical specialities]. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(11):505-10. DOI: 10.1016/j.medcli.2009.12.002
176. Cook CB, Seifert KM, Hull BP, Hovan MJ, Charles JC, Miller-Cage V, et al. Inpatient to outpatient transfer of diabetes care: planning for an effective hospital discharge. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2009;15(3):263-9. DOI: 10.4158/EP.15.3.263
177. Robbins JM, Webb DA. Diagnosing diabetes and preventing rehospitalizations: the urban diabetes study. *Med Care*. 2006;44(3):292-6. DOI: 10.1097/01.mlr.0000199639.20342.87
178. Healy SJ, Black D, Harris C, Lorenz A, Dungan KM. Inpatient diabetes education is associated with less frequent hospital readmission among patients with poor glycemic control. *Diabetes Care*. 2013;36(10):2960-7. DOI: 10.2337/dc13-0108
179. Dungan K, Lyons S, Manu K, Kulkarni M, Ebrahim K, Grantier C, et al. An Individualized Inpatient Diabetes Education and Hospital Transition Program for Poorly Controlled Hospitalized Patients with Diabetes. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2014;1-24. DOI: 10.4158/EP14061.OR
180. Wu EQ, Zhou S, Yu A, Lu M, Sharma H, Gill J, et al. Outcomes associated with insulin therapy disruption after hospital discharge among patients with type 2 diabetes mellitus who had used insulin before and during hospitalization. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2012;18(5):651-9. DOI: 10.4158/EP11314.OR

181. Gonçalves-Bradley DC, Lannin NA, Clemson LM, Cameron ID, Shepperd S. Discharge planning from hospital. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(1):CD000313. DOI: 10.1002/14651858.CD000313.pub5
182. Ables AZ, Bouknight PJ, Bendyk H, Beagle R, Alsip R, Williams J. Blood Glucose Control in Noncritically Ill Patients Is Associated With a Decreased Length of Stay, Readmission Rate, and Hospital Mortality. *J Healthc Qual Off Publ Natl Assoc Healthc Qual*. 2016;38(6):e89-96. DOI: 10.1097/JHQ.000000000000023
183. Ena J, Gómez-Huelgas R, Zapatero-Gaviria A, Vázquez-Rodríguez P, González-Becerra C, Romero-Sánchez M, et al. Efecto de una intervención sobre indicadores de calidad para mejorar el tratamiento de la hiperglucemia en pacientes hospitalizados en áreas no críticas. *Rev Clínica Esp*. 2016;216(7):352-60. DOI: 10.1016/j.rce.2016.05.006
184. [En ligne]. Comunicación CO8: DIABETES Y HOSPITALIZACIÓN | Endocrinología, Diabetes y Nutrición | Endocrinología, Diabetes y Nutrición [cité le 19 juillet 2019]. Disponible: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-congresos-xxix-congreso-nacional-sociedad-espanola-71-sesion-co8-diabetes-y-hospitalizacion-3941-comunicacion-eficacia-y-seguridad-de-la-47896>
185. Wei NJ, Grant RW, Nathan DM, Wexler DJ. Effect of hospital admission on glycemic control 1 year after discharge. *Endocr Pract Off J Am Coll Endocrinol Am Assoc Clin Endocrinol*. 2012;18(4):456-63. DOI: 10.4158/EP11309.OR

