



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

Guia Catalana del maneig de la glucèmia a urgències

**Artur Juan (1), Anna Palau (2), Mireia Cramp (2), Carme Escamilla (1),
Juanjo Cara (3), Núria Illamola (2), M^a. Isabel Tortosa (4), Verónica
Fernández (4), Tatiana González (2), Maria Jesús López Casanova (5),
Ivan Agra (6), Gràcia Zapata (1), Carles Regordosa (7), Andrés Gadea (8),
Xènia Campá (6), Ruxandra Donea (9), Pablo Espín (2), Marta Sanz (3),
Mar Sánchez (8), Carmen Padilla (8), Anna Alonso (10), Maria Dolores
López (11), Gerard Mora (2), Daniela Otilia (11)**

(1) Hospital Sant Jaume de Calella, Barcelona. (2) Hospital Joan XXIII de Tarragona(3). (3) Hospital Mútua de Terrassa. (4) Hospital de Sant Pau i Santa Tecla de Tarragona. (5) Hospital del Mar, Barcelona. (6) Hospital Santa Creu i Sant Pau de Barcelona. (7) Servei d'Emergències Mèdiques. (8) Hospital Parc Taulí de Sabadell, Barcelona. (9) Hospital de Terrassa, Barcelona. (10) Hospital de Mataró. (11) Hospital Germans Trias i Pujol.

Els autors i els revisors declaren no tenir conflicte d'interès en l'elaboració/revisió d'aquest protocol.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

ÍNDEX

1. JUSTIFICACIÓ.....	2
2. COM TRACTEM LA HIPERGLUCÈMIA A URGÈNCIES?.....	5
3. CONCEPTES BÀSICS EN DIABETIS.....	7
3.1.Criteris diagnòstics de diabetis.....	7
3.2.Hiperglucèmia d'estrés.....	7
3.3.Insulinopènia.....	8
4. OBJECTIUS DEL CONTROL GLUCÈMIC.....	9
5. MONITORITZACIÓ DE LA GLUCÈMIA.....	9
6. MESURA DE L'HEMOGLOBINA GLICOSILADA.....	10
7. TRACTAMENT DE LA DIABETIS EN EL PACIENT HOSPITALITZAT.....	10
7.1.Insulina en pauta bolus-basal.....	10
7.2.Com elaborar la pauta bolus-basal.....	12
7.3.Càlcul de la dosi total d'insulina diària (DTID).....	12
7.4.Distribució de la DTID en les fraccions basal i prandial (bolus).....	14
8. CONSIDERACIONS IMPORTANTS.....	16
9. AJUSTAMENTS SUCCESSIUS DE LES DOSIS.....	17
10. TRACTAMENT DE LA HIPERGLUCÈMIA SIMPLE.....	18
11. TRACTAMENT DE LA HIPOGLUCÈMIA.....	19
12. TRACTAMENT DE LA HIPERGLUCÈMIA EN EL PACIENT CRÍTIC.....	23
13. PAS D'INSULINA ENDOVENOSA A INSULINA SUBCUTÀNIA.....	28
14. ANNEXES.....	29
14.1.Annex 1. Taula d'incompatibilitats de la perfusió d'insulina endovenosa amb altres fàrmacs.....	29
14.2.Annexe 2. Respecte a les insulines biosimilars.....	30
14.3.Annexe 3. Abreviacions.....	31
15. BIBLIOGRAFIA.....	32



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

1. JUSTIFICACIÓ.

Un 30-40% dels pacients atesos a urgències (1) i un 25% dels hospitalitzats (mèdics i quirúrgics) són diabètics (2,3). Dels pacients amb hiperglucèmia que ingressen en un hospital, només dos terços tenen antecedents de diabetis coneguda, però el terç restant no es coneix diabètic (4). En realitat d'aquest terç restant, un 11,1% acaben sent diabètics que es diagnostiquen durant l'assistència i 22,2% presenten hiperglucèmia d'estrès, generada per la pròpia patologia o per les medicacions administrades per fer-hi front (corticoides, vasopressors, nutricions enterals o parenterals, sèrums glucosats...) i es normalitzarà després de la fase aguda.

L'estança mitja hospitalària dels pacients diabètics, i sobretot dels pacients amb hiperglucèmia sense diabetis coneguda que arriben a urgències, és superior a la resta de pacients (5). A més, tenen major risc d'ingressar a la UCI, major mortalitat global (4,5) i major risc de complicacions hospitalàries (6), sobretot pel que fa a la taxa d'infeccions(7,8). L'estudi DIGAMI va mostrar que un control molt estricte de la glucèmia en pacients amb infart agut de miocardi millorava la mortalitat (9). Posteriorment altres estudis, entre ells la continuació d'aquest (DIGAMI-2) (10) i un metanàlisi (11) no va poder demostrar aquest fet degut a que l'excés d'hipoglucèmies, factor independent de mortalitat, ho impedia. En els pacients amb ICTUS els nivells de glucèmia >110mg/dL s'associen a més mortalitat i pitjor recuperació (12) i en pacients amb hemorràgia subaracnoïdal, la hiperglucèmia s'ha associat a un major deteriorament cognitiu i dèficits neurològics més extensos (13)

Pel que fa als pacients quirúrgics, el risc d'infeccions postoperatòries greus (sèpsia, pneumònia, infeccions de ferides, etc...) és 5,7 vegades més elevat quan la glucèmia és >220mg/dL, encara que sigui només en una sola determinació (14). En el cas de malalts amb lesions traumàtiques severes, el risc de mortalitat també és 2 vegades superior en pacients no diabètics coneguts amb glucèmies >200mg/dL (15).

En el cas dels pacients crítics, diversos estudis demostren que la hiperglucèmia s'associa a un augment del risc de mortalitat (12,13). D'altra banda, la milloria del seu control comporta una reducció de múltiples complicacions: fracàs multiorgànic, infeccions sistèmiques, temps de respiració assistida, requeriment de diàlisi, estada tant a UCI com hospitalària i mortalitat intra-UCI (<43%) i intra-hospitalària (<34%) (16-23).



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

El motiu pel qual la hiperglucèmia empitjora el pronòstic dels pacients hospitalitzats està condicionat pels següents fenòmens:

1. Immunosupressió ([24,25](#)).
2. Increment de l'àrea d'infart en el miocardi per diversos mecanismes ([26-34](#)).
3. Hiperagregació i hiperactivació plaquetària i, per tant, augment de fenòmens trombòtics ([35-36](#)).
4. Activació dels mecanismes pro-inflamatoris a l'elevat múltiples mitjancers (IL, TNF,etc) ([37-40](#)).
5. Increment del dany neuronal durant l'ictus, sobretot de l'àrea de penombra, dificultant la recuperació d'aquesta àrea ([41](#)).

El tractament dels pacients diabètics coneguts i dels pacients amb diabetis no coneguda que presenten hiperglucèmia al moment d'acudir a urgències és un "handicap" per al metge, degut a una sèrie de factors: l'aparició contínua de nous fàrmacs antidiabètics no insulínics (ADNI) i noves insulines, el mal control previ d'alguns pacients que arriben a l'hospital, els canvis en l'hàbit nutricional durant l'ingrés (dejú, nutrició parenteral...), la por a les hipoglucèmies, la prioritització del tractament de la patologia que motiva l'ingrés i, sobretot, la inèrcia terapèutica que prioritza pautes obsoletes. El metge d'urgències (i la majoria a l'hospital) tendeix a infrautilitzar la insulina i a prescriure ADNI, o a abusar de les pautes mòbils, que tenen més de 80 anys d'antiguitat ([42](#)) i cap evidència científica al darrera. La manca de protocols estandarditzats i fàcils de seguir, és una limitació evident.

En resum, la hiperglucèmia en el malalt hospitalitzat és un marcador de gravetat i de mal pronòstic independentment de la patologia que motiva l'ingrés i implica suficients conseqüències clíniques i econòmiques per a que ens replantegem seriosament un millor control.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

2. COM TRACTEM LA HIPERGLUCÈMIA A URGÈNCIES?

En primer lloc cal tenir clar que no s'han d'utilitzar els ADNI i els motius són els següents:

1. Són poc flexibles: molts tenen un inici d'acció lent i una vida mitja llarga i, per tant, escassa eficàcia davant les grans variacions de la glucèmia que pateix el pacient hospitalitzat (alteracions de la nutrició, milloria/empitjorament de la seva malaltia de base, fàrmacs hiperglucemians, etc).
2. Tenen moltes intoleràncies digestives.
3. Molts ADNI tenen un alt risc d'hipoglucèmies, que poden ser greus i perllongades.
4. Tenen baix efecte hipoglucemiant en comparació amb la insulina.
5. Molts estan contraindicats en situacions d'hipòxia tissular o augment del volum intravascular (insuficiència cardíaca, insuficiència respiratòria, insuficiència renal, sèpsia...).
6. En el cas de la Metformina, està contraindicat l'ús concomitant amb contrastes radiològics.
7. No existeix evidència científica del seu ús en el pacient hospitalitzat.

Avui en dia també es desaconsella l'ús de pautes mòbils d'insulina (evidència A) ([43-45](#)) donat que:

1. No són fisiològiques. Mai cobreixen les necessitats d'insulina durant el dejú i son reactives doncs només intenten corregir la hiperglucèmia un cop ha esdevingut, però mai la prevenen (Figura 1). Això condueix a una variabilitat en el perfil de glucèmia que està demostrat que empitjora el pronòstic dels pacients ([46,47](#)).

GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

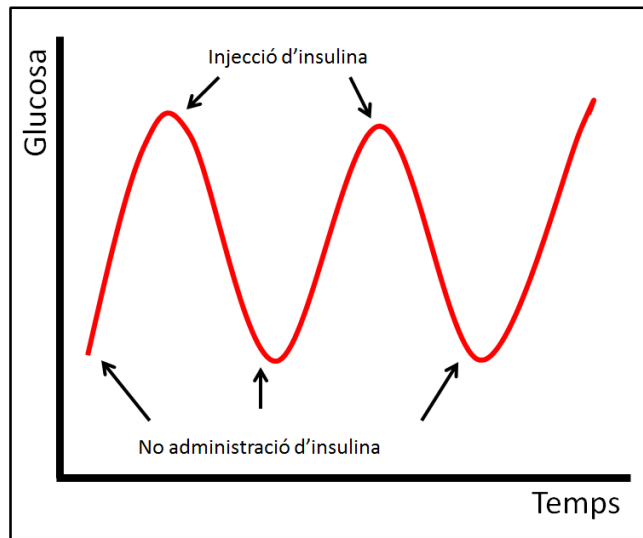


Figura 1

2. Són ineficaces i potencialment perilloses, ja que podem deixar d'administrar insulina en pacients insulino-dependents.
3. No tenen en compte la sensibilitat del pacient a la insulina, el seu pes ni la seva alimentació.
4. Produeixen una falsa i perillosa sensació de seguretat respecte a les hipoglucèmies: o mantenen al pacient hiperglucèmic o l'aboquen a fer hipoglucèmies.

Actualment existeix evidència suficient com per recomanar l'ús de pautes bolus-basal en l'abordatge dels malalts diabètics hospitalitzats ([19](#), [45](#), [48-49](#)). En el cas del pacient crític la pauta aconsellada és la infusió d'insulina intravenosa, però també pot ser adequada la via subcutània.

Aquesta guia, elaborada pels membres del grup de diabetis de la Societat Catalana de Medicina d'Urgències i Emergències (GT SOCMUE Diabetis), ofereix un protocol, dirigit a metges/metgesses i infermers/infermeres, per donar suport i optimitzar el maneig de la diabetis i de la hiperglucèmia en pacients diabètics o que presenten hiperglucèmia durant la seva atenció als serveis d'urgències hospitalàries. Està basada fonamentalment en el document de consens



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

espanyol "tratamiento de la hiperglucemia en el hospital (3), elaborat per diverses societats científiques (SED, SEMI, SEIC, SEMICYUC, grupo de urgències de la SEMI i SEEN), i adaptat pel nostre grup de treball a l'àmbit d'urgències.

3. CONCEPTES BÀSICS EN DIABETIS

3.1. Criteris diagnòstics de diabetis (45) (Taula 1)

Diagnostiquem un pacient de diabetis quan presenta almenys un dels següents criteris:

Taula 1: Criteris diagnòstics de diabetis

	Glucèmia normal	DM
Glucèmia en dejú de 8h	< 100 mg/dL	≥ 126 mg/dL *
Glucèmia a les 2 h de TTOG (test de tolerància oral a la glucosa)	< 140 mg/dL	≥ 200 mg/dL *
Glucèmia a l'atzar	-	≥ 200 mg/dL + símptomes (polidípsia, poliúria o pèrdua de pes)
HbA1c	<5,7%	≥ 6,5% *

* En absència d'una hiperglucèmia evident cal confirmar el valor amb una segona determinació.

3.2. Hiperglucèmia d'estrès

La hiperglucèmia d'estrès, també denominada diabetis d'estrès o diabetis per lesió aguda, és aquella hiperglucèmia (>126mg/dL en dejú o >200mg/dL a l'atzar) que apareix en un pacient crític o hospitalitzat per malaltia no crítica, sense antecedents previs de diabetis mellitus tipus 1 o 2 (50). Aquest tipus d'hiperglucèmia és conseqüència d'una sèrie d'alteracions hormonals caracteritzades per l'increment de les hormones contra-reguladores de la insulina (glucagó, cortisol, catecolamines i l'hormona del creixement) i de la



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

resposta inflammatòria sistèmica. Aquests canvis condicionen un augment de la gluconeogènesis i la glucogenòlisis hepàtica i també de la resistència perifèrica a l'acció de la insulina i fan augmentar els nivells de glucosa sanguínia durant l'estrès (51). Com a tret diferencial respecte la diabetis mellitus, la hiperglucèmia d'estrès desapareix una vegada controlada la situació estressant i no es relaciona amb xifres elevades d'HbA1c, però és un predictor pronòstic que actua com un marcador de morbimortalitat durant la malaltia crítica, fins i tot més que la diabetis.

3.3. Insulinopènia

El concepte d'insulinopènia fa referència a un dèficit absolut o quasi absolut d'insulina pancreàtica. En un diabètic hospitalitzat és molt important detectar les característiques clíniques que ens permeten reconèixer els pacients amb insulinopènia o amb alt risc de la mateixa, ja que són pacients susceptibles de patir tant descompensacions amb cetoacidosis diabètica com hipoglucèmies. Pensarem en malalts amb insulinopènia en els següents casos:

1. Tots els DM tipus 1
2. DM2 que, a més, presenten:
 - Oscil·lacions amples de glucèmies (inestabilitat en el control)
 - HbA1c >8,5%, tot i rebre tractament a dosis màximes amb ADNI.
 - Antecedents de cetoacidosis diabètica.
 - Tractament amb insulina durant més de 5 anys.
 - Evolució de la diabetis de més de 10 anys.
3. Diabetis per disfunció o resecció pancreàtica

En aquests casos el tractament amb la insulina és imprescindible i inexcusable.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

4. OBJECTIUS DE CONTROL GLUCÈMIC

En els pacients en estat crític s'aconsella mantenir valors de glucèmia entre 140-180 mg/dL ([11-45](#)), ja que s'ha objectivat que l'excés d'hipoglucèmies augmenta la mortalitat ([11,38](#)).

En els pacients no crítics no hi ha evidència que estableixi uns valors objectius, però sí que hi ha evidència que demostra que l'atenció a la hiperglucèmia des d'urgències millora el control glucèmic durant l'hospitalització. Per tant, s'aconsella el mateix objectiu de glucèmia que pel pacient ambulatori, en dejú o pre-prandial d'entre 80 i 140 mg/dL i a l'atzar d'entre 80 i 180 mg/dL ([3, 45,52](#)).

Aquests objectius s'han d'adaptar a les característiques clíniques dels pacients: hem d'intentar ser més estrictes en pacients joves, poc evolucionats, amb bon control previ i situació estable, i menys estrictes en pacients evolucionats, amb mal control crònic, multimorbiditat, fragilitat, en situació terminal, amb risc d'hipoglucèmies o aquells en els que les hipoglucèmies poden tenir conseqüències més greus.

5. MONITORITZACIÓ DE LA GLUCÈMIA

1. Cal realitzar glucèmia capil·lar des del triatge:
 - a. Davant la sospita d'un debut o descompensació diabètica.
 - b. Quan sigui necessari per adjudicar un nivell de triatge.
2. Es recomana fer una glucèmia amb la primera extracció analítica de qualsevol especialitat a fi de detectar alteracions rellevants de la glucèmia des del primer moment.
3. Sol·licitarem controls periòdics de glucèmia a:
 - a. Tots els pacients diabètics.
 - b. Tots els pacients no diabètics coneguts amb glucèmies a l'atzar > 180 mg/dL, ja que es tractaran de la mateixa manera que els diabètics coneguts en cas de persistir la hiperglucèmia.
 - c. Tots els pacients que rebin tractament amb corticoides, nutrició enteral o parenteral, octeòtrid o alguns immunosupressors.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

d. Tots els pacients crítics i sèptics.

Els controls de glucèmia a realitzar són si:

- Dieta oral: abans dels àpats i a la nit.
 - Dieta absoluta: cada 6h.
- Les necessitats mínimes de glucosa diària per persona són d'entre 100 i 150g. En el cas de dieta absoluta o dejuni, s'haurà d'administrar sèrum glucosat en quantitat i concentració adequada per cobrir aquestes necessitats. SG 10% 1000-1500mL cada 24h ó SG 5% 2000 - 3000mL cada 24h.

6. MESURA DE L'HEMOGLOBINA GLICOSILADA (HbA1c)

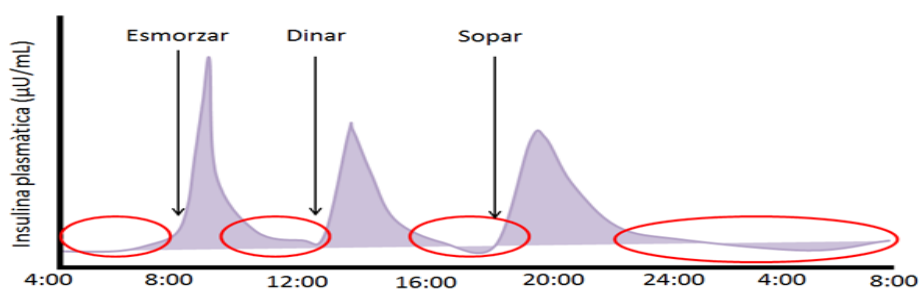
Cal demanar l'HbA1c des d'urgències a tots els pacients diabètics que no tinguin un control els 2-3 mesos previs. També cal demanar-la en pacients no diabètics coneguts a qui es detecta hiperglucèmia $>126\text{mg/dL}$ en dejú o $>180\text{mg/dL}$ a l'atzar, a fi de diferenciar si aquesta és secundària a l'estrès de la malaltia o es tracta d'un diabètic no diagnosticat prèviament (3,52). Si no es disposa del valor d'HbA1c en el moment de l'alta del pacient, cal recomanar acudir al metge de capçalera per que li faci.

7. TRACTAMENT DE LA DIABETIS EN EL PACIENT HOSPITALITZAT (3)

7.1. Insulina en pauta bolus-basal

Com s'ha explicat abans, en el medi hospitalari s'utilitzarà la insulina per tractar i controlar el pacient diabètic. L'estratègia més fisiològica és la insulina en pauta bolus-basal (Figura 1).

Figura 1: Secreció fisiològica d'insulina



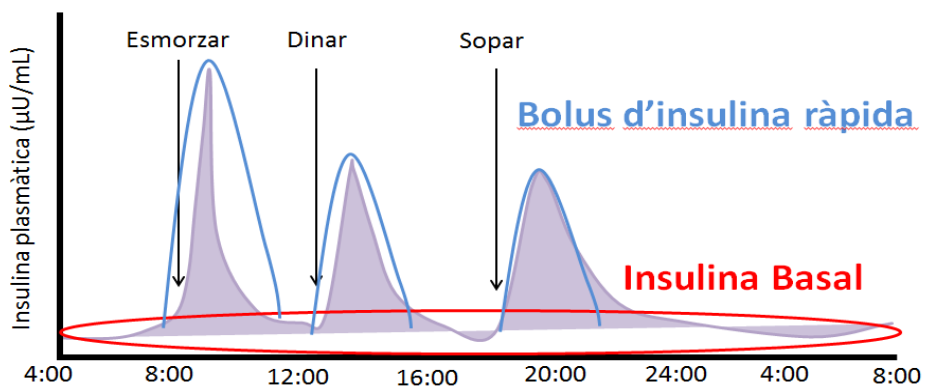


GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

En condicions normals, l'individu presenta una secreció basal constant d'insulina (per tal de que els teixits utilitzin la glucosa procedent de la gluconeogènesi i la glicogenòlisi que tenen lloc durant el dejú) que suposa un 50% de la producció total diària. El 50% restant es secreta a pics segons els nivells d'hidrats de carboni aportats amb la dieta durant la ingesta, per metabolitzar aquesta glucosa.

Per tal que la pauta de tractament amb insulina sigui el més fisiològica possible ([Figura 2](#)), farem servir dos tipus d'insulina: una insulina de llarg efecte hipogluceciant pla i llarg que simuli la secreció basal (insulina basal) i una altra d'efecte intens i curt que simuli els pics prandials (insulina prandial o bolus) pel que es farà servir una insulina ràpida o ultra ràpida ([Taula 2](#)). Es recomana utilitzar insulines basals amb una única dosi diària.

Figura 2: Pauta bolus-basal d'insulina



Taula 2: Insulines comercialitzades actualment a Espanya.

Insulina BASAL
Degludec (Tresiba®) 1 dosi
Detemir (Levemir®) 1-2 dosis
Glargina (Lantus®, Abasalgar®, Toujeo®) 1 dosi
NPH* (Insulatard®, Humulina®). 2-3 dosis



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

Insulina RÀPIDA o ULTRARÀPIDA
Fast Aspart (Fiasp®)
Aspart (Novorapid®)
Glulisina (Apidra®)
Lispro (Humalog®)
Regular (Actrapid®, Humulina®)
<i>* NPH insulina isòfana/**NPL insulina lispro protamina</i>

7.2. Com elaborar una pauta basal i bolus?

El procés d'elaboració de la pauta bolus-basal és fàcil, ràpid i es divideix en dues parts:

- Càlcul de la Dosi Total d'Insulina Diària (DTID)
- Distribució de la DTID en la fracció basal i la prandial o bolus.

7.3. Càlcul de la DTID

El càlcul es basarà en la glucèmia de l'ingrés (la que té el pacient a l'arribar a urgències) i el tractament que porta de base (com a una estimació senzilla de la seva sensibilitat a la insulina). En tots els casos es retiraran els ADNI. En funció del tractament de base es distingeixen 4 situacions ([Figura 3](#)):

a. Pacients tractats prèviament només amb dieta o dieta + 1 ADNI:

- Glucèmia a l'ingrés **<150mg/dL**: deixar una pauta correctora subcutània segons pes i glucèmies (taula 2) i revalorar a les 24 hores.
- Glucèmia a l'ingrés entre **150-200 mg/dL**: DTID = 0,3UI/kg de pes/dia.
- Glucèmia a l'ingrés **>200 mg/dL**: DTID = 0,4UI/kg de pes/dia.

b. Pacients tractats amb 2 o més ADNI:



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

- Glucèmia a l'ingrés **<150mg/dL** : DTID = 0,3UI/kg de pes/dia.
- Glucèmia a l'ingrés entre **150-200 mg/dL**: DTID = 0,4UI/kg de pes/dia.
- Glucèmia a l'ingrés **>200 mg/dL**: DTID = 0,5UI/kg de pes/dia.

c. Pacients en tractament amb insulina basal sola i amb ADNI associats:

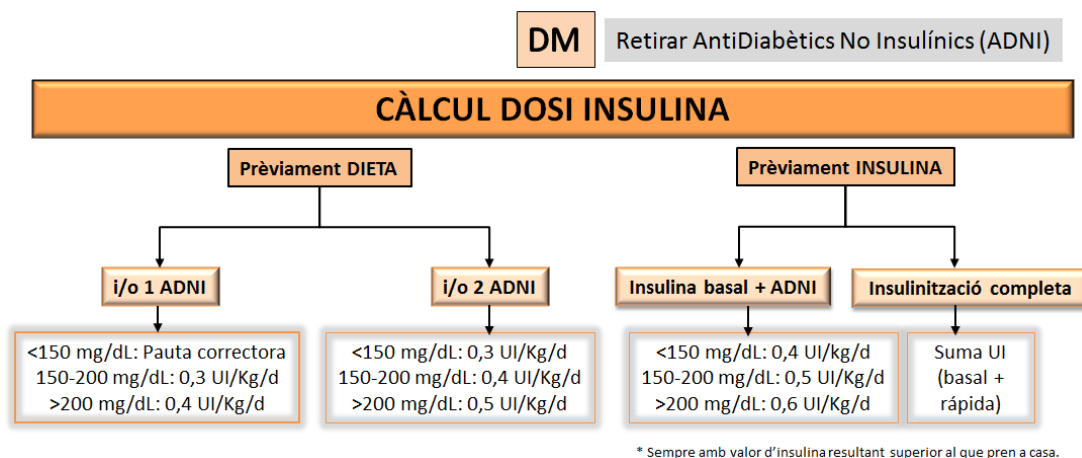
- Glucèmia a l'ingrés **<150 mg/dL**: DTID = 0,4UI/kg de pes/dia.
- Glucèmia a l'ingrés entre **150-200 mg/dL**: DTID = 0,5UI/kg de pes/dia.
- Glucèmia a l'ingrés **>200 mg/dL** : DTID = 0,6UI/kg de pes/dia.

En cap cas la DTID resultant no pot ser inferior a la dosi d'insulina basal que el pacient requeria al domicili. Si el calcul dona aquesta circumstància, es mantindrà com a DTID, la dosis d'insulina basal habitual del pacient.

d. Pacients tractats amb insulina: pautes complexes (bolus-basal, barreges...).

En aquest cas poden o no associar mefformina. La DTID és la suma del total d'unitats que requeria el pacient al domicili.

Figura 3: Càlcul de la dosi total d'insulina diària.





GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

7.4. Distribució de la DTID en la fracció basal i la prandial (bolus).

Amb l'estratègia terapèutica bolus-basal, es pretén imitar el comportament fisiològic de la insulina en l'individu sa, i per això s'administra de manera diferent en funció de si el pacient menja o està en dieta absoluta ([Figura 4](#)).

a. Pacients amb dieta oral

En un pacient que tolera ingesta i menja 3 vegades al dia, s'administra el 50% de la DTID en forma d'insulina basal, en 1, 2 o 3 dosis en funció del tipus d'insulina que utilitzem com a basal. Es recomana l'ús d'insulines basals amb cobertura diària amb una sola dosi.

El 50% restant s'administra en forma d'anàlegs d'insulina ràpida repartida en parts iguals abans dels 3 àpats principals. Per corregir possibles excessos o defectes d'aquest bolus, segons l'àpat, s'afegeixen o es resten unitats d'insulina d'acord amb la pauta correctora ([Taula 3](#)), que té en compte la glucèmia preprandial d'aquell moment. S'aplica l'algoritme adequat al pes o a la dosi habitual d'insulina del pacient, prioritzant aquesta darrera en cas de no concordància. Al quart control, a la nit, es pot administrar únicament la dosi correctora si el pacient ho requereix.

b. Pacients en dieta absoluta o famis

En el cas que el pacient no pugui menjar, s'administra el 70% de la DTID calculada en forma d'insulina basal, en 1, 2 o 3 dosis en funció del tipus d'insulina que utilitzem com a basal.

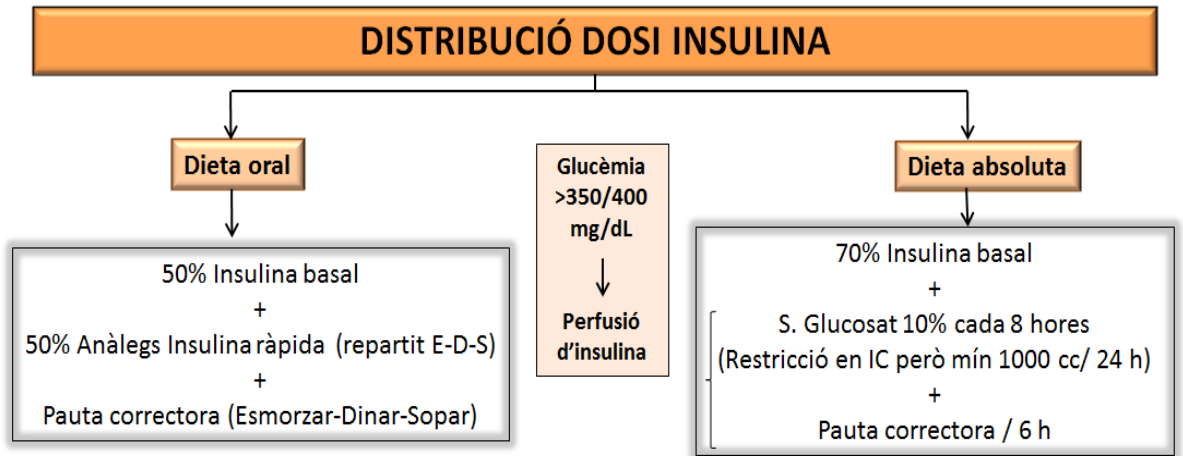
En aquest cas no s'administra insulina prandial (ja que el pacient no menja), però sí s'aplica la taula de les dosis correctores cada 6 hores, per a corregir possibles defectes de la dosi d'insulina basal administrada ([Taula 3](#)).

És molt important garantir l'aport d'entre 100 i 150 grams de glucosa al dia mitjançant la infusió de sèrums glucosats (SG10% 1500mL al dia, 1000mL en cas de restricció hídrica; SG 5% 2000 - 3000mL al dia).



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

Figura 4: Distribució de la dosi total d'insulina.



Taula 3: Pauta correctora.

Dosi addicional d'anàleg d'insulina ràpida correctora			
Glucèmia pre-ingesta mg/dL	Algoritme 1 <40UI/dia Pes < 60kg	Algoritme 2 40-80UI/dia Pes 60-90kg	Algoritme 3 >80UI/dia Pes > 90kg
<80	-1	-1	-2
80-129	0	0	0
130-149	1	1	1
150-199	1	2	2
200-249	2	3	4
250-299	3	5	7
300-349	4	7	10
≥350	5	8	12



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

8. CONSIDERACIONS IMPORTANTS

1. La insulina basal en una dosi diària es pot administrar a qualsevol hora del dia i és independent dels àpats. S'aconsella fer-ho a l'hora de sopar per raons pràctiques d'administració i de control dels seus efectes. És important que cada hospital pacti un horari fix, consensuat en tots els serveis, per evitar distorsions en els efectes de la insulina basal i errors d'interpretació. Si el metge prescriu la insulina a una hora allunyada de l'hora pactada es poden administrar les unitats d'insulina basal proporcionals a les hores que faltin per a administrar la dosi completa.
2. Totes les insulines poden intercanviar-se en funció de la oferta de cada hospital però es recomana mantenir el pacient amb les mateixes insulines, especialment les basals, donat que tenen diferent durada d'acció i no sempre hi ha equivalència exacta de dosis entre elles.

En concret, s'ha de tenir en compte que:

- El estàndard de les insulines basals és glargina U-100.
- La insulina detemir té una vida mitja inferior a la glargina U-100, i sovint es necessiten 2 dosis al dia per a mantenir nivells durant 24 hores.
- La insulina glargina U-300 té una durada superior a 24 hores (unes 36 hores) i pot precisar dosis un 10-20% més altes que de glargina U-100.
- La insulina degludec té una durada superior a 24 hores (unes 40 hores o més) i pot precisar un 20% menys de dosis que de glargina U-100.

És aconsellable, per garantir la continuïtat terapèutica, que els hospitals tinguin estoc dels diversos tipus d'insulina basal, sobretot degludec i glargina 300, que són les que tenen una alliberació retardada. De no ser així, s'aconsella demanar al pacient que porti la seva insulina de casa a l'hospital.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

En cas de no poder obtenir la glargina U-300, si s'ha d'administrar glargina U-100 cal reduir un 20% la DTID.

En el cas de no poder obtenir degludec si el pacient s'ha administrat aquesta insulina en les darreres 24 hores, es farà correcció de la hiperglucèmia només amb bolus d'insulina ràpida. Si el pacient és alta abans de 40 hores de la darrera administració de insulina degludec, es pot administrar la propera dosi a l'arribar a casa seva i al seu horari habitual. Si es preveu un ingrés superior s'aconsella controlar la glucèmia i no utilitzar una nova insulina basal fins que la glucèmia basal sigui $>140\text{mg/dL}$.

3. Si partim de pacients amb glucèmies molt elevades, per sobre de $350\text{-}400\text{mg/dL}$, començar amb el tractament de la hiperglucèmia simple ([veure l'apartat 10](#)), i posteriorment aplicar la pauta bolus basal.

9. AJUSTAMENTS SUCCESSIUS DE LES DOSIS.

Els dies successius s'han d'ajustar les dosis d'insulina en funció dels controls de glucèmia.

9.1. **Pacient amb dieta oral:**

- En el cas que el pacient mengi i presenti **hiperglucèmies** (glucèmies $>140\text{mg/dL}$ **sense hipoglucèmies**)
 - a. Si la glucèmia en dejú o nocturna/matinada (més de 3h després del sopar) és $>140\text{ mg/dL}$, s'ha d'augmentar un 20% la insulina basal.
 - b. Si la glucèmia pre-prandial abans de dinar o sopar o 2-3 hores després de sopar és $>140\text{ mg/dL}$, s'ha d'augmentar 10-20% la dosi prandial (bolus) de l'àpat previ.
- En el cas de que el pacient mengi i hagi presentat **hipoglucèmia**:



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

- a. Si la hipoglucèmia és nocturna o presenta xifres < 80 mg/dL en dejú (primera hora del matí), s'ha de disminuir un 20% la insulina basal.
- b. Si la glucèmia pre-prandial abans de dinar o sopar, o 2-3 hores després de sopar és < 80 mg/dL s'ha de disminuir un 10-20% la dosis prandial (bolus) de l'àpat previ.

9.2. Pacient en dieta absoluta o famis:

- Si presenta **hiperglucèmia** (glucèmies > 140 mg/dL sense hipoglucèmies) s'ha d'augmentar un 10-20% la dosi d'insulina basal.
- Si presenta **hipoglucèmia** (< 80 mg/dL) s'ha de disminuir un 10-20% la dosi d'insulina basal.

10. TRACTAMENT DE LA HIPERGLUCÈMIA SIMPLE ([figura 5](#)) ([52](#))

Definim hiperglucèmia simple com aquell valor de glucèmia per sobre de 140mg/dL en dejú o 180 post-prandial, sense que hi hagi dades de cetoacidosi diabètica ni síndrome hiperosmolar. El seu maneig dependrà tant del valor de glucèmia que presenti el pacient com de la seva situació clínica (individualitzar segons pacient). Sempre s'ha de buscar la causa desencadenant.

- En cas que el pacient presenti cetosis, es podria plantejar iniciar la perfusió amb valors a partir de 300mg/dL.
- Cal tenir en compte d'ajustar la perfusió segons l'algoritme abans explicat, i que, almenys 2 hores abans de retirar la perfusió, s'haurà hagut d'administrar insulina subcutània.
- Cal vigilar sempre la kalèmia.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

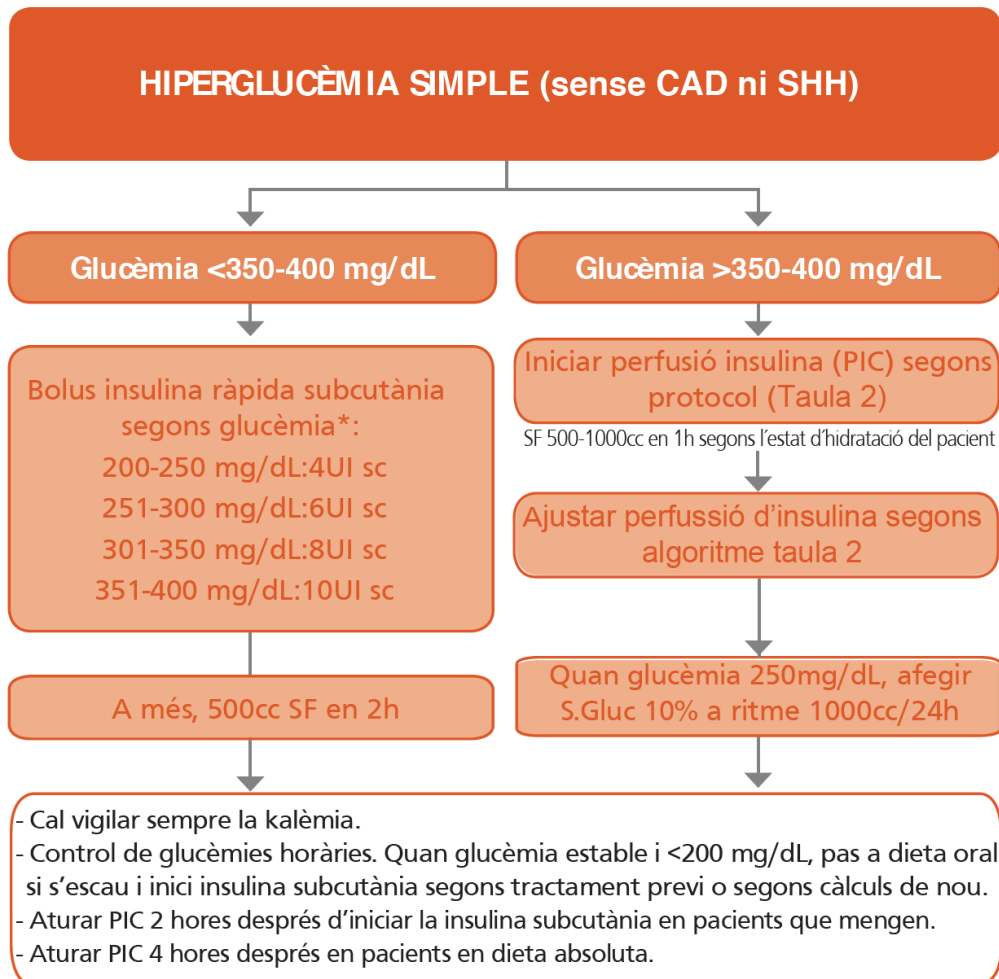


Figura 5: Tractament de la hiperglucèmia simple

11. TRACTAMENT DE LA HIPOGLUCÈMIA ([Figura 6](#))

a. Definició d'hipoglucèmia

La hipoglucèmia bé definida per aquells valors de glucèmia anormalment baixos i que posen en risc a l'individu. El llindar de glucèmia que desencadena les respostes del les hormones contra reguladores i els símptomes d'hipoglucèmia en els pacients diabètics és variable i depèn de diversos factors. Per exemple, els pacients amb mal control poden patir símptomes amb glucèmies més elevades i les hipoglucèmies recurrents poden donar lloc a més hipoglucèmies inadvertides.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

En pacients no diabètics el valor de glucèmia que defineix la hipoglucèmia és 55mg/dL (53).

b. Classificació de les hipoglucèmies.

Taula 4: Classificació de les hipoglucèmies (54)

Nivell 1	Nivell d'alerta de glucèmia	≤ 70 mg/dL	Suficientment baix per tractar amb carbohidrats i ajustar el tractament
Nivell 2	Hipoglucèmia clínicament significativa	≤ 54 mg/dL	Hipoglucèmia important
Nivell 3	Hipoglucèmia severa	Sense nivell específic	Hipoglucèmia amb deteriorament sever del sensor i que requereix assistència externa per a la seva recuperació

c. Causes

- Errors en la medicació
- Augment d'utilització de glucosa (exercici...)
- Ingesta insuficient d'hidrats de carboni
- Disminució de la glucosa endògena (alcohol, fàrmacs, hiperinsulinèmia, insuficiència renal, hepàtica, suprarenal o cardíaca...)
- Sèpsia greu

d. Simptomatologia.

Síntomes autonòmics adrenèrgics: tremolor, ansietat, palpitations.

Síntomes autonòmics colinèrgics: sudoració, gana, parestèsies.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

Síntomes neuroglucopènics: cefalea, confusió, debilitat, somnolència, visió borrosa, labilitat emocional, canvis de comportament, convulsions, coma.

e. Protocol de tractament de les hipoglucèmies

El tractament de la hipoglucèmia pot ser iniciat de manera autònoma per infermeria.

Si el pacient pot ingerir, cal administrar 15 g. de carbohidrats d'absorció ràpida (1 got Suc fruites o 2 sucres o 2 cullerades mel). Als 15 minuts cal fer un control. Si persisteix hipoglucèmic cal repetir el pas previ i només si passats 15 minuts persisteix hipoglucèmic, cal administrar glucosa ev. Si als 15 minuts el pacient ja està normoglucèmic és el moment d'administrar 15 g. d'hidrats de carboni d'absorció lenta (2 galetes o 2 torrades o 20g. pa o 200ml llet).

Si el pacient no pot ingerir o en el cas d'hipoglucèmies mantingudes després de 2 intents de reposició glucèmica oral, cal administrar 10-20 g. de glucosa ev (20-40 ml de glucosa al 50% ev) o glucagó (1 mg) sc o im (quan el pacient no disposa de via ev). Cal controlar la glucèmia als 10-15 minuts, i repetir el tractament mentre la glucèmia sigui <80 mg/dL. Si després de dos cicles no es corregeix, cal avisar al metge. Aquest podrà prescriure hidrocortisona 100mg ev o adrenalina 0.5mg sc. En el moment en que el pacient estigui normoglucèmic cal administrar, si el pacient està conscient i pot ingerir, 15 g. d'hidrats de carboni d'absorció lenta (2 galetes o 2 torrades o 20g pa o 200ml llet).

Punts a tenir en compte:

- Quan la hipoglucèmia està recuperada cal seguir amb el tractament pautat, sense necessitat d'administrar més aliments ni sèrums glucosats (si el pacient està amb dieta; si el pacient no menja sí caldrà mantenir l'administració de glucosa requerit per dia mitjançant l'administració de sèrums glucosats).
- Cal investigar la causa de la hipoglucèmia.
- En hipoglucèmies per antidiabètics no insulínics o insulines d'acció perllongada cal mantenir el pacient en observació de 12-24 hores, fins



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

garantir la fi de l'efecte del fàrmac o la insulina. En sulfonilurees, es pot valorar utilitzar l'Octreotide (50µg per via subcutània) (55). En hipoglucèmies per ADNI o insulines d'acció curta el pacient restarà menys hores en observació segons vida mitja del fàrmac.

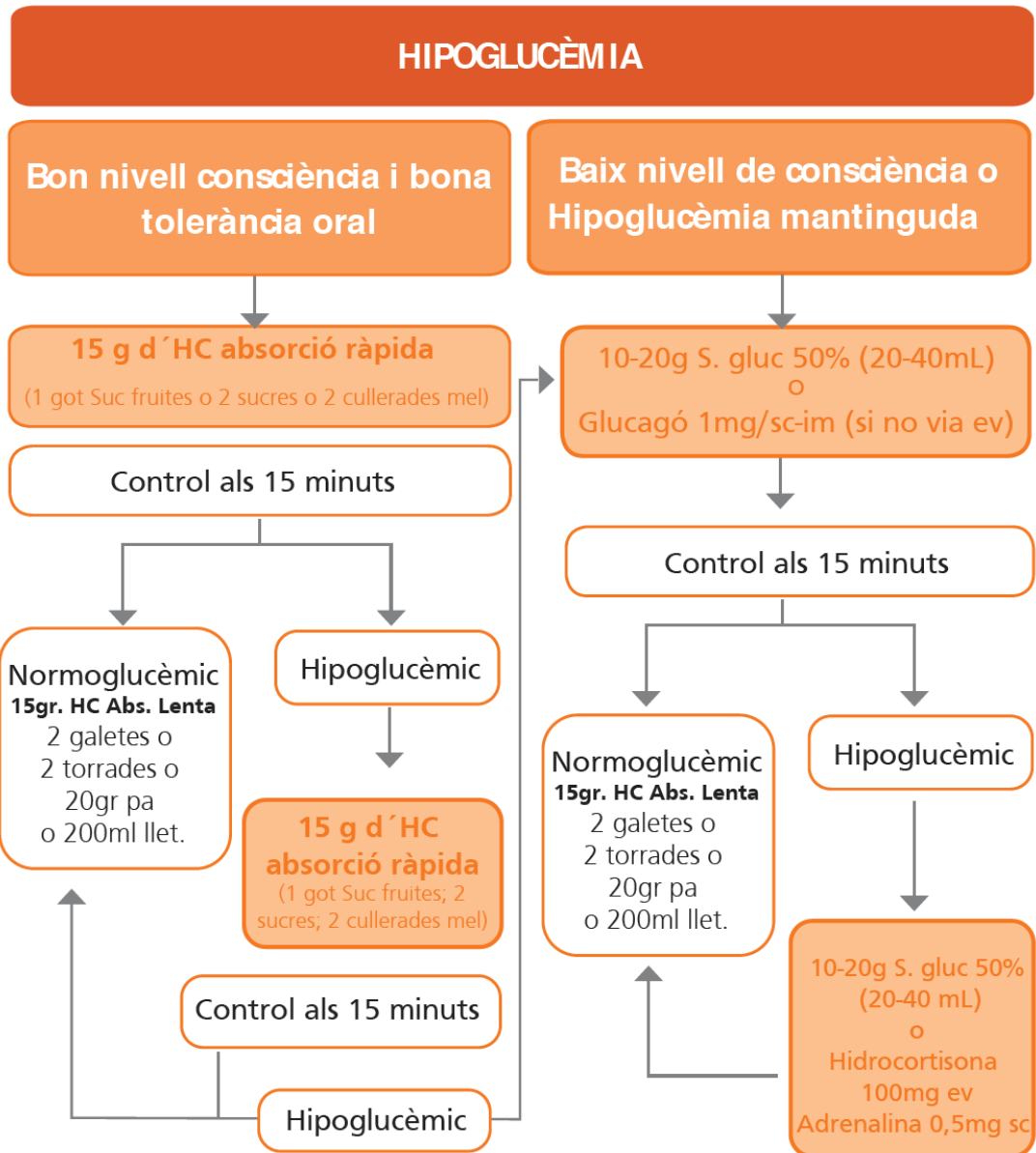


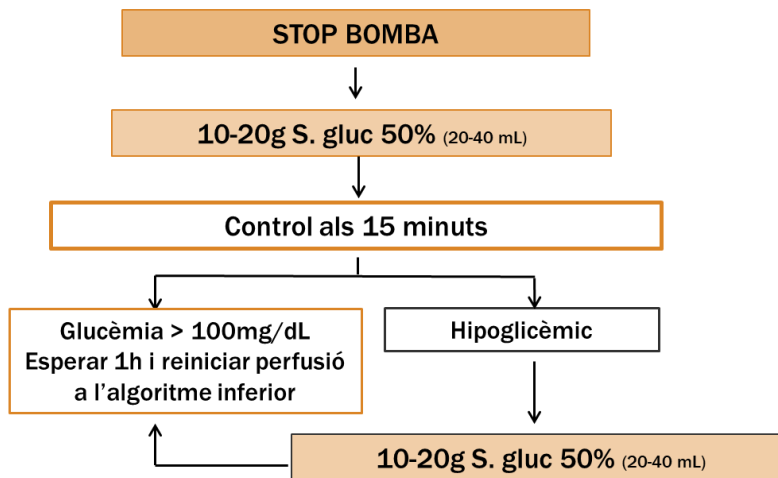
Figura 6: Tractament de la hipoglucèmia

g. Situacions especials:



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

a) Hipoglucèmia durant la perfusió d'insulina:



b) Hipoglucèmia en ISCI (infusió subcutània contínua d'insulina)

Els diabètics coneixen més que ningú com manipular la bomba. Davant hipoglucèmies greus: stop bomba i retirada catèter. Iniciar protocol habitual.

c) Intoxicació etílica

L'alcohol s'absorbeix i metabolitza al fetge i no deixa aquest transformi el glucogen en glucosa (igual que les hepatopaties). Les hipoglucèmies greus NO es poden corregir amb Glucagó, només amb hidrats de carboni per via oral o amb glucosa per via ev.

L'alcohol interfereix en la percepció de les hipoglucèmies a igualtat de símptomes.

Existeixen hipoglucèmies tardanes, fins a 36h post ingesta.

d) Exercici físic

Efecte hipoglucemiant pot durar fins les 12-24 h post finalització de l'exercici

12. TRACTAMENT DE LA HIPERGLUCÈMIA EN EL PACIENT CRÍTIC (3,56)

El malalt crític presenta inestabilitat metabòlica i risc de hipoperfusió tissular, amb tendència a canvis sobtats i importants en els requeriments d'insulina, això



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

limita la utilitat de la insulina subcutània. El tractament més aconsellable en aquestes situacions és la insulina regular en perfusió contínua endovenosa.

En general, la perfusió d'insulina regular endovenosa està indicada en pacients crítics amb glucèmia > 150mg/dL, siguin o no diabètics coneguts.

Veure taules 5 i 6 per altres indicacions de la perfusió d'insulina endovenosa, en cas d'hiperglucèmia o diabetis.

Taula 5: Indicacions absolutes de la perfusió d'insulina endovenosa.

Indicacions absolutes:
Cetoacidosi diabètica i estat hiperosmolar no cetòsic.
Maneig del peri-operatori durant la cirurgia major.
Malalt en situació crítica que requereix ventilació mecànica.
Infart de miocardi.
Xoc, especialment cardiogènic i sèptic.
Transplantament.
Dejú perllongat (més de 12 hores) en pacient amb DM1 sense ingesta oral.
Estratègia per al càlcul de la dosi abans del tractament amb insulina sc en la DM tipus 1 i 2.
Durant el part.
En totes aquelles malalties agudes en les quals el control glucèmic estricte pot ser important per la seva evolució i no es pugui controlar directament amb altres pautes.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

Taula 6: Indicacions relatives de la perfusió d'insulina endovenosa.

Indicacions relatives:
Hiperglucèmia severa associada a malalties agudes (veure apartat 10).
Tractament inicial de la hiperglucèmia severa per esteroides.
Nutrició parenteral

Control de les glucèmies capil·lars: cada hora fins assolir les glucèmies dins de l'objectiu previst de manera estable durant 2 o 3 hores. Posteriorment cada 2 hores.

Administració de glucosa: el pacient crític no menja, per tant o està amb nutrició enteral (NE) o parenteral (NPE) o s'ha d'administrar glucosa per via ev (entre 100 i 150g al dia):

- SG 5% 2000 - 3000 ml al dia
- SG 10% 1000-1500 ml/ al dia
- SG 20% 500-750 ml al dia

Bomba d'infusió d'insulina:

1. Preparar la dilució amb insulina regular (ràpida) 100UI en 99ml de S. Fisiològic 0.9%, quedant una dilució de 1 UI /ml. També es pot preparar amb anàlegs d'insulina ràpida (glulisina, aspart, lispro).
2. Purgar l'equip de sèrum amb la preparació i muntar-la.
3. La durada de la preparació, perquè es mantingui estable, és de 24h per a la insulina actrapid i de 48h per la insulina lispro.
4. Cal canviar l'equip de sèrum a la caducitat del preparat.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

5. Si es pot es recomana via única. En cas de no poder cal comprovar incompatibilitats amb altres fàrmacs ([Annex 1](#))

S'inicia la perfusió segons els algoritmes que es mostren en la [Taula 7](#). Aquests algoritmes o pautes consideren el nivell de sensibilitat a la insulina de cada pacient. Cada algoritme està format per una taula de decisió que indica la velocitat d'infusió de la insulina segons el nivell de glucèmia, i que permet a infermeria portar de manera fàcil i autònoma el maneig de la perfusió.

La perfusió d'insulina s'inicia segons l'algoritme 1, excepte en aquells pacients que prèviament estaven rebent > 80 UI d'insulina al dia. En aquest cas, l'algoritme d'inici és el 2.

Taula 7: Algoritmes d'infusió d'insulina endovenosa

Glucèmia (mg/dL)	Infusió UI/h			
	Algoritme 1 (Inicial)	Algoritme 2	Algoritme 3	Algoritme 4
<70 o símptomes	Protocol hipoglucèmia			
71-89 (sense símptomes)	0	0	1	1
89-139	1	1	2	3
140-179 (objectiu)	1	2	3	5
180-219	2	3	5	7
220-259	3	5	7	11
260-299	4	6	9	13
300-349	5	8	12	16
350-399	7	10	15	20
>400	9	12	18	24



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

Cada hora s'haurà d'ajustar la velocitat d'infusió en funció de la glucèmia d'aquell moment seguint el mateix algoritme. Ens certs casos però, s'haurà de canviar d'algoritme.

Canvis d'algoritme:

- Es recomana passar a un algoritme superior si la glucèmia és $> 180\text{mg/dL}$ durant 2 hores seguides i, a més, no baixa més de 50mg/dL durant aquestes dues hores (s'han de complir ambdues condicions).
- Es recomana passar a algoritme inferior si la glucèmia es manté entre $81-120\text{mg/dL}$ durant 2 hores seguides o si es produeix una hipoglucèmia.

Protocol d'hipoglucèmia ([veure hipoglucèmia durant la perfusió d'insulina](#))

1. Suspendre la infusió d'insulina.
2. Administrar glucosa ev: $20-40\text{ml}$ de glucosa al 50% i repetir als $10-20$ minuts si la glucèmia no ha superat els 70mg/dL .
3. Quan la glucèmia $>100\text{mg/dL}$ esperar 1 hora i reiniciar la infusió en l'algoritme inferior.
4. Si no es recupera després de repetir 2 vegades el protocol, avisar al metge.

Caldrà que infermeria avisi el metge en els següents casos:

- Augment de glucèmia $> 100\text{mg/dL}$ en 1 hora.
- Dues glucèmies seguides $>350\text{mg/dL}$
- Hipoglucèmia mantinguda.



GUIA CATALANA DEL MANEIG DE LA GLUCÈMIA A URGÈNCIES

13. PAS D'INSULINA ENDOVENOSA A INSULINA SUBCUTÀNIA

Es realitzarà quan la malaltia de base i els requeriments d'insulina siguin estables i/o s'iniciï l'alimentació oral. Es comença amb un 75-85% de la dosi estimada i es distribuirà segons la pauta bolus-basal referida a la figura 5.

La DTID es pot calcular de 2 maneres:

1. Mitjançant la [Figura 4](#), explicat en l'[apartat 7.2](#).
2. En base als requeriments intravenosos de les últimes 4-12 hores amb el pacient amb glucèmies estables (3). Es fa una estimació de les unitats administrades per hora en aquestes 4-12 últimes hores d'estabilitat i es multiplica per 24 per calcular la DTID. (Exemple: si la dosi mitjana en les últimes 6 hores va ser 1,5 U/h, la dosi total en 24 hores (DTID) serà: $1,5 \times 24 \text{ h} = 36 \text{ U}$).

Donat que la vida mitja de la Insulina endovenosa és de 4-5 minuts, per a mantenir nivells adequats d'insulina en plasma caldrà mantenir la perfusió endovenosa entre 2 i 4 hores després d'administrar la insulina subcutània.

Quan iniciem el pas a insulina subcutània:

- Si el pacient **menjarà** cal iniciar la dieta, administrar la insulina prandial i la insulina basal de manera concomitant, i mantenir la perfusió 2 hores més.
- Si el **pacient no menjarà** cal administrar la insulina basal i mantenir la perfusió 4 hores més. Recordar administrar la suficient quantitat de glucosa de manteniment.

Si l'administració d'insulina basal s'inicia a una hora distant de la pactada a nivell de cada hospital, cal administrar les unitats d'insulina basal proporcionals a les hores que faltin per a administrar la dosi completa.



14. ANNEXES

Annex 1. Taula de incompatibilitats de la perfusió d'insulina ev amb altres fàrmacs

ÀCIDS	pH 7	BÀSICS
Amiodarona	Albúmina	Barbitúrics
Atracuri	Digoxina	Bicarbonat ²
Atropina	Diazepam	Dexametasona
Clorur Potàssic	Ranitidina	Fenitoina
Dobutamina	Antibiòtics* ¹	Furosemida
Dopamina		Heparina
Flumazenil		Insulina
Haloperidol		Propofol
Manitol		
Midazolam		
Morfina		
Noradrenalina		
Nutrició Parenteral		
Solinitrina		

¹ Alguns antibiòtics es comporten com a àcids i altres com a bàsics. No barrejar aminoglucòsids amb cefalosporines. Fer canvis d'equips, respectar dil·lucions i temps d'administració.

² Bicarbonat Na 1M té una osmolaritat de 1000 mOsm/L. Bicarbonat 1/6M té una osmolaritat de 333 mOsm/L. Atenció amb les vies perifèriques.



Annex 2. Respecte a les insulines biosimilars.

- a. Els medicaments biosimilars, són productes biològics obtinguts normalment per laboratoris diferents dels propietaris originals amb patents ja extintes. Són sintetitzats per processos diferents a l'original, i tenen un perfil de qualitat, seguretat i eficàcia similar, però en cap cas idèntic ([57](#)). Les agències de medicaments, els obliguen a demostrar que són comparables al producte original (les diferències no han de tenir significació clínica), però no estan obligats a realitzar estudis d'eficàcia i seguretat a llarg termini com han fet els originals. Per aquest motiu estan subjectes a un seguiment de farmacovigilància de 5 anys, per a detectar la incidència dels efectes adversos ja detectats al fàrmac original o d'altres nous no detectats prèviament en aquest. La substitució automàtica, sense el consentiment del metge prescriptor, està prohibida per la llei i els acords públics per a l'adquisició de fàrmacs biosimilars, tant en oficines de farmàcia com a les farmàcies hospitalàries, s'ha de respectar la legislació en termes de no substitució ([58,59](#)). A més, les insulines originals i les biosimilars poden tenir diferents dispositius d'autoadministració, la qual cosa pot donar lloc a confusions al intercanviar-les i a errors d'administració per part dels pacients.
- b. Així doncs, el nostre grup està totalment d'acord amb el document de posicionament de la "Sociedad Española de Diabetes" (SED) i "Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición" (SEEN), i el de la "Fundación Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación" al considerar que les insulines originals i biosimilars es poden fer servir indistintament en els pacients en que estan indicades, s'han de prescriure per nom comercial per a facilitar-ne la traçabilitat però aquests dos tipus d'insulines no són intercanviables pels farmacèutics sense el consentiment del metge prescriptor i sense informar al pacient ([60,61](#)). Actualment només hi ha al mercat el biosimilar d'insulina Glargina.



Annex 3. Abreviacions.

↓: disminuir; ↑: augmentar

ADNI: antidiabètics no insulínics

ADO: antidiabètics orals

cc: centímetres cúbics

dL: decilitres

DM: diabetis Mellitus

DTID: dosi total d'insulina diària

ev: endovenós

FG: filtrat glomerular

g: grams

GIP: *glucose-dependent insulintropic polypeptide*

GLP: glucagon-like peptide

GLP 1: glucagon-like peptide-1

Gluc: glucosa

GT: grup de treball

HbA1C: hemoglobina glicosilada

HC: hidrats de carboni

im: intramuscular

kg: quilograms

mcg: micrograms

mg: mil·ligrams

min: minuts

mL: mil·lilitres

sc: subcutani

SF: suero fisiològic

S.Gluc 10%: suero glucosat al 10%

S.Gluc 50%: suero glucosat al 50%

SOCMIUE: societat catalana de Medicina d'Urgències i Emergències

TTOG: test de tolerància oral a la glucosa

UCI: unitat de cures intensives

UI: unitats d'insulina



15. BIBLIOGRAFIA

1. Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines Expert Committee. In-hospital management of diabetes. *Can J Diabetes*. 2013;37:S77-S81. [https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671\(13\)00025-7/fulltext](https://www.canadianjournalofdiabetes.com/article/S1499-2671(13)00025-7/fulltext).
2. Hernández MC, Bustamante Carreño Femosel A, Fernández Ballesteros A, García Polo I, Guillén Camargo V, López Rodríguez M, Sabán Ruiz J, Sánchez Ramos JA. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 339-348. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-71992005000700010.
3. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, García de Casasola G, Gomide Bàrbara R, Palma Gamiz JL, Puig Domingo M, Sánchez Rodríguez A. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Med Clin (Barc)*. 2009; 132: 465–475. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-linkresolver-tratamiento-hiperglucemia-el-hospital-S157509220971945X>.
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: 978-982. <https://academic.oup.com/jcem/article/87/3/978/2846522>.
5. Falguera M, Pifarre R, Martin A, Sheikh A, Moreno A. Etiology and outcome of community-acquired pneumonia in patients with diabetes mellitus. *Chest*. 2005; 128(5): 3233-9. [https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692\(15\)52883-3/fulltext](https://journal.chestnet.org/article/S0012-3692(15)52883-3/fulltext)
6. McAlister FA1, 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 Apr;28(4):810-5. <https://care.diabetesjournals.org/content/28/4/810.long>.



7. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553–597. <https://care.diabetesjournals.org/content/27/2/553>.

8. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, Inzucchi SE, Ismail-Beigi F, Kirkman MS, Umpierrez GE; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care*. 2009; 32:1119-1131. <http://care.diabetesjournals.org/content/32/6/1119.long>.

9. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden 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: 2626-2632. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/full/99/20/2626>.

10. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, Efendic S, Fisher M, Hamsten A, Herlitz J, Hildebrandt P, MacLeod K, Laakso M, Torp-Pedersen C, Waldenström A; DIGAMI 2 Investigators. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes Mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005; 26: 650-66. <http://eurheartj.oxfordjournals.org/content/26/7/650.long>.

11. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360: 1283-1297. <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0810625>.



12. Capes SE1, 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. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/hs1001.096194>.
13. Kiers L, Davis SM, Larkins R, Hopper J, Tress B, Rossiter SC. et al. Stroke topography and outcome in relation to hyperglycaemia and diabetes. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1992;55:263–70. <https://jnnp.bmj.com/content/55/4/263.long>.
14. Pomposelli JJ, Baxter Jk, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistran BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr*. 1998; 22:77-81. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1177/014860719802200277>.
15. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;59:80-83. <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005373-200507000-00012>.
16. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Evans TWV: Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290: 2041-2047. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/290/15/2041>
17. Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc*. 2003;78:1471–1478. <http://inpatient.ace.com/sites/all/pdf/Krinsley-2003-78-1471-1478.pdf>
18. Goldberg PA. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 461-467. <https://care.diabetesjournals.org/content/27/2/461.long>.



19. Inzucchi SE. Clínical practice: management of hyperglycemia in the hospital setting. N Engl J Med 2006; 355:1903-1911. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMcp060094>.
20. Umpierrez GE, Kitabchi AE: ICU Care for patients with diabetes. Current Opinions Endocrinol 2004; 11:75-81.
21. Van den Berghe, M.D., Ph.D., Pieter Wouters, M.Sc., Frank Weekers, M.D., Charles Verwaest, M.D., Frans Bruyninckx, M.D., Miet Schetz, M.D., Ph.D., Dirk Vlasselaers, M.D., Patrick Ferdinande, M.D., Ph.D., Peter Lauwers, M.D., and Roger Bouillon, M.D., Ph.D. Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients. N Engl J Med 2001; 345:1359-1367. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa011300>.
22. Van den Berghe, M.D., Ph.D., Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., Greet Hermans, M.D., Wouter Meersseman, M.D., Pieter J. Wouters, M.Sc., Ilse Milants, R.N., Eric Van Wijngaerden, M.D., Ph.D., Herman Bobbaers, M.D., Ph.D., and Roger Bouillon, M.D., Ph.D. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. N Engl J Med 2006; 354:449-461. <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa052521>.
23. Furnary AP, Gao G, Grunkemeier GL, Wu Y, Zerr KJ, Bookim SO, Floten HS, Star A: Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125: 1007-1021. <https://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1924733>.
24. McManus LM, Bloodworth RC, Prihoda TJ, Blodgett JL, Pinckard RN. Agonist-dependent failure of neutrophil function in diabetes correlates with extent of hyperglycemia. J Leukoc Biol. 2001;70: 395-404. <https://jlb.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1189/jlb.70.3.395?sid=nlm%3Apubmed>.
25. MacRury SM, Gemmell CG, Paterson KR, MacCuish AC. Changes in phagocytic function with glycaemic control in diabetic patients. J Clin Pathol. 1989;42:1143-1147. <https://jcp.bmj.com/content/42/11/1143.long>.



26. Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, Pagel PS, Warttier DC. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am. J. Physiol.* 1998;275:H721–H725. https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.1998.275.2.H721?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org&rfr_dat=cr_pub%3Dpubmed.
27. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warttier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;281(5):H2097–H2104. <https://www.physiology.org/doi/full/10.1152/ajpheart.2001.281.5.H2097>.
28. Ceriello A, Quagliaro L, D'Amico M, Di Filippo C, Marfella R, Nappo F, Verrino L, Rossi F, Giugliano D. Acute hyperglycemia induces nitrotyrosine formation and apoptosis in perfused heart from rat. *Diabetes* 2002 Apr; 51(4): 1076-1082. <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/51/4/1076.long>.
29. Verma S, Maitland A, Weisel RD, Li SH, Fedak PW, Pomroy NC, Mickle DA, Li Rk, Ko L, Rao V. Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte injury: reversal with endothelin antagonism. *J Thorac Cardiovasc Surg* 123:1120–1124, 2002. [https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223\(02\)00013-2/fulltext](https://www.jtcvs.org/article/S0022-5223(02)00013-2/fulltext).
30. D'Amico M, Marfella R, Nappo F, Di Filippo C, De Angelis L, Berrino L, Rossi F, Giugliano D. High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia.* 2001;44:464–470. https://www.researchgate.net/publication/11981457_High_glucose_induces_ventricular_instability_and_increases_vasomotor_tone_in_rats.
31. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Paolisso G, Tagliamonte MR, Giugliano D: Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care.* 2000. 23: 658–663. <https://care.diabetesjournals.org/content/23/5/658>.



32. Marfella, R, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000. 101:2247-2251. <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.CIR.101.19.2247>.
33. Çinar Y, Senyol AM, Duman K. Blood viscosity and blood pressure: role of temperature and hyperglycemia. *American J Hypertens* 2001. 14:433–438. <https://academic.oup.com/ajh/article/14/5/433/205476>.
34. McKenna; D. Smith; Tormey and C. j. Thompson. Acute hyperglycemia causes elevation in plasma atrial natriuretic peptide concentration in type 1 diabetes mellitus. *Diabetic Medicine* 2000; 17, 512–517. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1046/j.1464-5491.2000.00318.x>.
35. Knobler H, Savion N, Shenkman B. Shear-induced platelet adhesion and aggregation on subendothelium are increased in diabetic patients. *Thromb Res* 1998. 90:181–190. [https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848\(98\)00050-4/fulltext](https://www.thrombosisresearch.com/article/S0049-3848(98)00050-4/fulltext).
36. Gresele P, Guglielmini G. Acute, short-term hyperglycemia enhances shear stress-induced platelet activation in patients with type II diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 41:1013–1020, 2003. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109702029728>.
37. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliari L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002. 106:2067–2072. <https://ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.0000034509.14906.ae>.
38. Schiekofer S, Andrassy M, Chen J, Rudofsky G, Schneider J, Wendt T, Stefan N, Humpert P, Fritsche A, Stumvoll M, Schleicher E, Häring HU, Nawroth PP, Bierhaus A. Acute hyperglycemia causes intracellular formation of CML and activation of ras, p42/44 MAPK, and nuclear factor- B in PBMCs. *Diabetes*. 2003 May;52(5):621-633. <https://diabetes.diabetesjournals.org/content/52/3/621>.



39. Beckman J. Goldfine AB. Gordon MB. Creager MA. Ascorbate restores endothelium- dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation* 2001. 103:1618–1623. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.cir.103.12.1618>.
40. Giardino I, D Edelstein, and M BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation endproducts in bovine endothelial cells. *J Clin Invest*. 1996 Mar 15; 97(6): 1422–1428. <https://dm5migu4zj3pb.cloudfront.net/manuscripts/118000/118563/cache/118563.1-20140626150549-covered-253bed37ca4c1ab43d105aefdf7b5536.pdf>.
41. Anderson RE, Tan WK, Martin HS, Meyer FB. Effects of glucose and PaO₂ modulation on cortical intracellular acidosis, NADH redox state, and infarction in the ischemic penumbra. *Stroke* 1999. 30: 160–170. <https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/01.str.30.1.160>.
42. Joslin EP. *A Diabetic Manual for the Mutual Use of Doctor and Patient*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1934. p. 108. <https://archive.org/details/adiabeticmanual00unkngoog/page/n9>.
43. Umpierrez GE, Palacio A, Smiley D. Slidin scale Insuline Use: Myth or Insanity. *Am J Med* 2007; 120:563-67. [https://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(06\)01072-2/fulltext](https://www.amjmed.com/article/S0002-9343(06)01072-2/fulltext).
- 44 Umpierrez GA, Maynard G. Glycemic Chaos (not Glycemic Control). Still the Rule for Inpatient. How Do We Stop the Insanity?. *J Hosp Med* 2006;1(3):141-144. https://www.researchgate.net/publication/227594433_Glycemic_chaos_not_glycemic_control_still_the_rule_for_inpatient_care_How_do_we_stop_the_insanity.
45. Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care* 2019; 42 (suppl. 1): S1-S193. https://care.diabetesjournals.org/content/42/Supplement_1.



46. Kilpatrick ES, Rigby AS, Goode K, Atkin SL. Relating mean blood glucose and glucose variability to the risk of multiple episodes of hypoglycaemia in type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2007 Dec;50(12):2553-2561. <https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00125-007-0820-z>.
47. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of Oxidative Stress by Acute Glucose Fluctuations Compared With Sustained Chronic Hyperglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. *JAMA*. 2006. 295(14):1681-1687. https://www.researchgate.net/publication/7171252_Activation_of_Oxidative_Stress_by_Acute_Glucose_Fluctuations_Compared_With_Sustained_Chronic_Hyperglycemia_in_Patients_With_Type_2_Diabetes.
48. Umpierrez G, Smiley D, Zistan LM, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, Puig A, Mejía R. Randomized study of basal bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes Care* 2007; 30: 2181-2186. <http://care.diabetesjournals.org/content/30/9/2181.long>.
49. Umpierrez GE, Smiley D, Jacobs S, Peng L, Temponi A, Millugan P, Umpierrez D, Newton C, Olson D, Rizzo M. 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; 34:256–261. <https://care.diabetesjournals.org/content/34/2/256.long>.
50. Fahy B.G., Sheehy A.M., Courson D.B. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009; 31:1769-1776. <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/acem.13777>.
51. Manzanares W, Aramendi I. Stress hyperglycemia and its control with insulin in critically ill patients. *Med. Intensiva* vol.34 no.4 may. 2010. <http://www.medintensiva.org/es-linkresolver-hiperglucemia-estres-su-control-con-S0210569109001120>.



52. Alvarez-Rodríguez E, Agud Fernández M, Caurel Sastre Z, Gallego Mínguez I, Carballo Cardona C, Juan Arribas A, Piñero Panadero, Rubio Casas O, Sáenz Abad D, Cuervo Pinto R. Recomendaciones de manejo de la diabetes, de sus complicaciones metabólicas agudas y de la hiperglucemia relacionada con corticoides en los servicios de urgencias. *Emergencias*, 2016;28:400-417.

<http://emergencias.portalsemes.org/numeros-anteriores/volumen-28/numero-6/recomendaciones-de-manejo-de-la-diabetes-de-sus-complicaciones-metabolicas-agudas-y-de-la-hiperglucemia-relacionada-con-corticoides-en-los-servicios-de-urgencias/>

53. Mezquita-Raya P, Reyes-García R, Moreno-Pérez O, Muñoz-Torres M, Francisco Merino-Torres J, Gorgojo-Martínez JJ, Jódar-Gimeno E, Escalada San Martín J, Gargallo-Fernández M, Soto-Gonzalez A, González Pérez de Villar N, Becerra Fernández A, Bellido Guerrero D, Botella-Serrano M, Gómez-Peralta F, López de la Torre Casares M y Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN). Documento de posicionamiento: evaluación y manejo de la hipoglucemia en el paciente con diabetes mellitus. Grupo de Trabajo de Diabetes Mellitus de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. *Endocrinol Nutr.* (2013);60(9):517.e1—517.e18. <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-documento-posicionamiento-evaluacion-manejo-hipoglucemia-S157509221300171X>.

54. International Hypoglycaemia Study Group. Glucose concentrations of less than 3.0 mmol/L (54 mg/dL) should be reported in clinical trials: a joint position statement of the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care* 2017; 40:155–157. <https://care.diabetesjournals.org/content/40/1/155>.

55. Fleseriu M, Skugor M, Chinnappa P, Siraj ES. Successful treatment of Sulfonylurea-Induced Prolonged Hypoglycemia With Use Of Octreotide. *Endocr Pract.* 2006;12(6):635-640. https://journals.aace.com/doi/10.4158/EP.12.6.635?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%3dpubmed.



56. De La Rosa GD, Donado JH, Restrepo AH, Qintero AM, González LG, Saldarriaga NE, Bedoya M, Toro JM, Velásquez JB, Valencia JC, Arango CM, Alemán PH, Vasquez EM, Chavarriaga JC, Yepes A, Pulido W, Cadavid CA, y Grupo de Investigación en Cuidado Intensivo [GICIHPTU]). Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. Crit Care. 2008; 12: R120. <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/cc7017>.
57. White J. Goldman J. Biosimilar and Follow-on Insulin: The Ins, Outs, and Interchangeability. J. Pharm Tech. 2019; 35(1):25-35. doi: [10.1177/8755122518802268](https://doi.org/10.1177/8755122518802268)<http://europepmc.org/article/PMC/PMC6313268>
58. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Nota informativa de 24/4/2019. Medicamentos que no deben ser objeto de sustitución por otros medicamentos con el mismo principio activo sin la autorización expresa del médico prescriptos. <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/2009/NI-medNoSustituibles.htm>
59. Ministerio de Sanidad y Consumo. 17420 Orden SCO/2874/2007, de 28 de septiembre, por la que se establecen los medicamentos que constituyen excepción a la posible sustitución por el farmacéutico con arreglo al artículo 86.4 de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. BOE num .239. Viernes 5 octubre 2017. Pag. 40495. <https://www.boe.es/buscar/doc.php?id=BOE-A-2007-17420>
60. Documento de posicionamiento SED-SEEN en relación a la entrada de biosimilares en España. [https://www.seen.es/docs/apartados/1219/POSICIONAMIENTO%20SED-SEEN%20BIOSIMILARES%20DE%20INSULINA%20\(11-3-16\)_def.pdf](https://www.seen.es/docs/apartados/1219/POSICIONAMIENTO%20SED-SEEN%20BIOSIMILARES%20DE%20INSULINA%20(11-3-16)_def.pdf)
61. Documento de posición sobre la sustitución en medicamentos biológicos en hospitales de la Fundación Centro de Estudios para el Fomento de la Investigación. <http://cefi.es/es/page.cfm?news=71&title=documento-de-posicion-cefi-sobre-la-sustitucion-de-medicamentos-biologicos-en-hospitales#.XfDjy0-8UE>