

**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACION DE INVESTIGACIÓN Y ESTUDIOS AVANZADOS
DEPARTAMENTO DE ESTUDIOS AVANZADOS
COORDINACIÓN DE LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA
DEPARTAMENTO DE EVALUACIÓN PROFESIONAL**



**“VARIABILIDAD GLICÉMICA EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE
ENFERMO Y SU IMPACTO SOBRE LA MORTALIDAD EN LA UNIDAD
DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN
ISSEMYM SATÉLITE”**

**INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MÉXICO Y
MUNICIPIOS
HOSPITAL DE CONCENTRACIÓN SATÉLITE**

**T E S I S
PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA ESPECIALIDAD EN MEDICINA
INTERNA**

**P R E S E N T A
M.C. ENRIQUE ANTONIO MAGALLÓN DÍAZ**

**DIRECTOR DE TESIS
E. EN M.I. ANDRÉS DOMÍNGUEZ BORGÚA**

**REVISORES
E. EN M.I. JUAN MANUEL ARELLANO ESTRADA
M. EN I.C. CATALINA MIRANDA SAUCEDO
M. EN S.P. HÉCTOR L. OCAÑA SERVÍN
E. EN M.I. CÉSAR R. QUEZADA BURGOS**

TOLUCA, MÉXICO, 2013

ÍNDICE

Resumen	I
Abstract	II
Marco Teórico.....	1
Planteamiento del problema	15
Justificación	17
Hipótesis.....	19
Objetivos.....	20
Material y Método	22
Resultados.....	34
Discusión	55
Conclusiones	61
Anexo I	64
Bibliografía.....	69

RESUMEN

Introducción: La hiperglicemia aguda es frecuente en pacientes críticamente enfermos. Se refiere que aproximadamente 90% de todos los pacientes desarrollan concentraciones de glucosa en sangre mayores a 110 mg/dL. En pacientes críticamente enfermos existe un estado de hipermetabolismo, señalándose la activación de hormonas contrarreguladoras y respuesta de citoquinas como responsables de la hiperglicemia e incremento en la producción hepática de glucosa. De manera reciente, evidencia creciente indica que la Variabilidad Glicémica constituye un factor de riesgo independiente de mortalidad en pacientes críticamente enfermos, con igual o mayor importancia a episodios de hiperglicemia y, asociada con episodios de hipoglicemia.

Objetivo: Evaluar la utilidad de los Índices de Variabilidad Glicémica en el paciente críticamente enfermo, y determinar el impacto de la Variabilidad Glicémica sobre la morbimortalidad.

Material y Método: Durante el 30 de mayo 2012 al 30 de Octubre 2012 se incluyeron de manera prospectiva todos los pacientes adultos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos. Se registraron todas las determinaciones de glucosa en sangre que se efectuaron desde el ingreso de los pacientes hasta su egreso. Además de sus características generales, se registro el diagnóstico de ingreso, antecedente de diabetes mellitus, presión arterial media, requerimiento de apoyo ventilatorio, administración de aminos y resultados de laboratorio. Adicionalmente, se calcularon los siguientes índices de Variabilidad Glicémica: Glicemia promedio y desviación estándar durante las primeras 24 horas de estancia, glicemia promedio y desviación estándar durante toda su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y el Coeficiente de Variación de glicemia.

Resultados: Se evaluó un total de 41 pacientes. La desviación estándar de la glicemia durante estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos constituyó el Índice de Variabilidad Glicémica con mayor discriminación respecto la mortalidad, con una sensibilidad de 75% y especificidad de 73%. Además, la Variabilidad Glicémica determinada mediante este índice se relacionó significativamente con el antecedente de diabetes mellitus, apoyo ventilatorio, glucosa en sangre al ingreso y duración de estancia hospitalaria.

Conclusión: La desviación estándar de la glicemia en pacientes críticamente enfermos constituyó un índice de variabilidad glicémica altamente sensible y específico respecto la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos.

ABSTRACT

Background: Acute or stress hyperglycemia is common in critically ill patients. Approximately 90% of all patients develop blood glucose concentrations higher than 110 mg/dL during critical illness. In critically ill patients, there is a hypermetabolic stage, with the predominant cause being the intense activation of counterregulatory hormone and cytokine responses. This response to illness results in both hyperglycemia and central (increase hepatic glucose production) and peripheral insulin resistance. Recently, growing evidence suggests that glycaemic variability represents an independent risk factor of mortality in critically ill patients.

Objective: The aim of this study was to analyze the association of glycaemic variability with intensive care unit mortality and to assess the diagnostic accuracy of glycaemic variability measures in critically ill patients.

Material and Methods: During a five month period we prospectively included all adult patients admitted to intensive care unit. All blood glucose measurements were registered. In addition to demographic characteristics, history of diabetes mellitus, mean arterial pressure, mechanical ventilatory support and administration of sympathetic amines, were registered. Additionally, measures of glycaemic variability were calculated.

Results: A total of 41 patients were enrolled into the study. The standard deviation of blood glucose during intensive care unit stay was the best glycaemic variability index with a sensitivity of 75% and specificity of 73%. In addition, standard deviation of blood glucose was significantly associated with history of diabetes mellitus, mechanical ventilatory support and length of hospital stay.

Conclusion: The standard deviation of blood glucose in critically ill patients is a very sensitive and very specific index of glucose fluctuations in hospitalized patients.

MARCO TEÓRICO

Definición e importancia del tema

La hiperglicemia de estrés se caracteriza por un aumento en la concentración de glucosa en sangre, hiperinsulinemia con resistencia periférica ante la acción de la insulina y, mayor producción de glucosa que se presenta en el paciente críticamente enfermo o bien, hospitalizado por enfermedad no crítica y sin antecedentes de diabetes mellitus tipo I o tipo II. ¹ La génesis de este tipo de hiperglicemia aún no se encuentra completamente dilucidada; sin embargo, se refiere que es secundaria a: ²

Incremento en la gluconeogénesis hepática por aumento de hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagon, cortisol, catecolaminas y hormona de crecimiento) y, especialmente, por aumento en la relación glucagon/insulina a nivel del sistema porta.

Resistencia periférica ante la acción de la insulina por inhibición del transportador de glucosa dependiente de la insulina GLUT-4 en tejido adiposo, músculo esquelético y cardíaco.

El grado de la hiperglicemia de estrés se correlaciona de manera significativa con la intensidad de la reacción inflamatoria sistémica que es consecuencia de una respuesta neuroendocrina con hipersecreción de hormonas contrarreguladoras de la insulina y liberación de citoquinas pro-inflamatorias, factor de necrosis tumoral α (FTN- α) e

interleucinas (IL) 1 y 6. La respuesta neuroendocrina es causante del aumento en la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática. Tanto la adrenalina como la noradrenalina ocasionan incremento en la glucogenólisis hepática; sin embargo, únicamente la adrenalina explica la glucogenólisis a nivel de músculo esquelético.^{2,3}

La gluconeogénesis (síntesis de glucosa a partir de sustratos no glicídicos como piruvato, alanina, lactato, glutamina y glicerol) constituye uno de los principales determinantes de la hiperglicemia de estrés. En condiciones fisiológicas, como respuesta ante el aumento en la gluconeogénesis se produce incremento en la secreción de insulina con inhibición en la secreción de glucagon. Sin embargo, en los estados que cursan con inflamación sistémica, las catecolaminas (endógenas o exógenas) interfieren con este mecanismo de retroalimentación negativa, favoreciendo la persistencia de hiperglicemia.^{2,3}

Efectos de la hiperglicemia

Se considera la hiperglicemia como un trastorno de índole metabólico con efectos potencialmente tóxicos en el paciente críticamente enfermo. La hiperglicemia *per se* es capaz de inducir un estado pro-inflamatorio. En estudios recientes se indica que los eventos causantes de toxicidad atribuible a la hiperglicemia son producto de una excesiva sobrecarga celular de glucosa y de estrés oxidativo celular.^{1,4}

Sobrecarga celular de glucosa

La glucosa es transportada hacia el interior de la célula de manera independiente a la insulina en los hepatocitos, células de la inmunidad, epitelios y tejido nervioso, a través de

los transportadores de glucosa denominados GLUT-1, GLUT-2 (hepatocitos, mucosa de tubo digestivo, células β del páncreas y epitelio tubular renal) y GLUT-3 (neuronas). Se refiere que en los estados de inflamación sistémica existe una estimulación excesiva de los transportadores GLUT-1 y GLUT-3 que afecta particularmente a las células de endotelios, neuronas y músculo liso.^{3,4}

De acuerdo con los resultados de investigaciones recientes, se sabe que las citoquinas causantes de resistencia a la insulina son la IL-1, IL-6 y el FTN- α , así como también la proteína C reactiva (PCR).^{2,4}

Por otra parte, cabe señalar que el músculo esquelético y cardiaco captan glucosa por un mecanismo dependiente de la insulina mediante el transportador GLUT-4, y se encuentran protegidos de la sobrecarga de glucosa.^{4,5}

Estrés oxidativo celular

Se debe a la producción de radicales libres (RL) por excesiva glucólisis y fosforilación oxidativa. La sobrecarga citosólica de glucosa conlleva un incremento en la generación de piruvato y radicales libres, en particular superóxido y peroxinitrito, que ocasionan estrés oxidativo, nitrativo y apoptosis celular, eventos que son consecuencia directa de la hiperglicemia de estrés. Al respecto, se postula que el implementar un tratamiento intensivo con insulina evita la aparición o promueve la reversión de cambios estructurales que ocurren a nivel mitocondrial en los hepatocitos; asimismo, estos cambios celulares se

han correlacionado con alteraciones funcionales incluyendo una mayor actividad de los complejos I y IV de la cadena respiratoria mitocondrial.⁶

A nivel celular, la sobrecarga de glucosa promueve la activación y traslocación nuclear del factor de transcripción nuclear k-B con la consiguiente expresión de genes pro-inflamatorios (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, FNT- α y óxido nítrico).

Por otra parte, la hiperglicemia se vincula como causa de disfunción inmunitaria. En este sentido, la hiperglicemia afecta la inmunidad celular y provoca: a) menor activación de neutrófilos; b) disminución del quimiotactismo y, c) disminución de la fagocitosis, de la actividad bactericida intracelular y mayor producción de radicales libres. Adicionalmente, los efectos de la hiperglicemia sobre la inmunidad humoral incluyen inactivación de inmunoglobulinas por glucosilación y estimulación en la síntesis de IL-6 y FNT- α por monocitos periféricos.⁶

Control de glicemia en el paciente críticamente enfermo

Durante el transcurso de estos últimos años, el tratamiento de la hiperglicemia de estrés constituye uno de los aspectos más investigados y controvertidos respecto el cuidado del paciente críticamente enfermo.^{1, 3, 5}

La hiperglicemia aguda ocurre con mucha frecuencia en pacientes críticamente enfermos. Se refiere que aproximadamente 90% de todos los pacientes desarrollan concentraciones sanguíneas de glucosa (GS) superiores a 110 mg/dL durante la evolución de una enfermedad grave.³

Está demostrado que en pacientes críticamente enfermos existe un estado de hipermetabolismo, con intensa activación de hormonas contrarreguladoras y citoquinas pro-inflamatorias. Estos mecanismos participan en la respuesta ante la enfermedad y se caracterizan por causar hiperglicemia debido al incremento en la producción hepática de glucosa y resistencia periférica ante la acción de la insulina. Con frecuencia, también influyen algunos otros factores como la excesiva administración parenteral de soluciones con dextrosa, administración de corticosteroides y agentes simpaticomiméticos.⁷

Hasta hace poco tiempo, se consideró como un objetivo terapéutico primordial, mantener en los pacientes un control estricto en la concentración sanguínea de glucosa, principalmente por información derivada de resultados publicados en dos ensayos clínicos sobre la denominada Terapia Intensa con Insulina (TII).⁷

En el estudio denominado *Leuven I* que fue publicado en 2001, Van den Berghe *et al* evaluaron un total de 1,548 pacientes quirúrgicos críticamente enfermos y compararon los resultados derivados de implementar un control estricto de glicemia (80-110 mg/dL) frente a un objetivo de control convencional (180-200 mg/dL). Los autores refirieron que el control estricto de la glicemia se asoció con disminución significativa del 43% en la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), beneficio que fue más evidente en pacientes que requirieron permanecer internados en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por un lapso mayor a 5 días. Asimismo, Van den Berghe *et al* comunicaron que la Terapia Intensa con Insulina se asoció con reducción del 46% en la frecuencia de bacteriemia, 41% de reducción en insuficiencia renal aguda y, reducción del 44% en la frecuencia de polineuropatía del paciente críticamente enfermo.⁸

A nivel mundial, la comunicación *Leuven 1* recibió diversas e importantes críticas. Al respecto, la frecuencia de eventos hipoglicémicos graves fue 5 veces mayor en el grupo de pacientes con control glicémico intensivo (5.2% vs 0.85%) y, de manera particular en los pacientes que fallecieron. Además, 63% de los pacientes que se incluyeron en cada grupo se encontraban en el postoperatorio por cirugía cardíaca, registrándose una puntuación baja en el sistema de evaluación APACHE II cuando ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos (mediana: 9; rango= 7 - 13).^{1,7,8}

En el año 2006 se publicó el estudio *Leuven 2* que evaluó los resultados de mantener un control estricto de glicemia en pacientes críticamente enfermos, retomando la metodología que se había utilizado para el estudio *Leuven 1*. En un total de 1,200 pacientes no se demostró reducción significativa en la mortalidad ($p = 0.31$). Sin embargo, los resultados del estudio indicaron disminución significativa en relación con la frecuencia de casos nuevos de Infección Respiratoria Aguda (IRA), disminución significativa en la duración del apoyo ventilatorio mecánico y en la duración de estancia en Unidad de Cuidados Intensivos.⁹

Posteriormente, Krinsley *et al* evaluaron los efectos de mantener un control estricto de la glicemia (132 mg/dL) en pacientes críticamente enfermos por causas tanto médicas como quirúrgicas. El protocolo de control estricto redujo 29.3% la mortalidad hospitalaria y en 10.8% la duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.¹⁰

También en el año 2006, Van den Berghe *et al* publicaron los resultados derivados de realizar un análisis de manera conjunta sobre la información proporcionada por los estudios *Leuven I* y *2*. Los autores indicaron que la Terapia Intensa con Insulina se asoció con disminución importante en la morbilidad, especialmente cuando el tratamiento se mantuvo por un lapso mayor o igual a tres días. Al respecto, estudios adicionales sugirieron que el control metabólico, reflejado por el estado de normoglicemia, constituyó el factor responsable del efecto reportado y, no así la influencia del régimen de insulina. ⁹

Cuadro 1

Estudio	Control glicémico		Aplicación insulina		Mortalidad		valor p
	Convencional	TII	Convencional	TII	Convencional	TII	
Leuven I	8.5 ± 1.8	5.7 ± 1.1	307/783 (39.2%)	755/765 (98.7%)	63/783 (8.0%)	35/765 (4.6%)	<0.04
Leuven II	8.5 ± 1.7	6.2 ± 1.6	426/605 (70%)	580/595 (98%)	162/605 (26.8%)	144/595 (24.2%)	0.31
WISEP	8.4 ± 1.8	6.2 ± 1.0	215/290 (74.1%)	243/247 (98.4%)	75/289 (26.0%)	61/247 (24.7%)	0.74
NICE-SUGAR	8.0 ± 1.3	6.4 ± 1.7	2080/3014 (69.0%)	2931/3014 (97.2%)	751/3012 (24.9%)	829/3010 (27.5%)	0.02

Fuente: Egi M, Bellomo R. Reducing glycaemic variability in intensive care unit patients: A new therapeutic target? *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 1303-8.

Controversia sobre la Terapia Intensa con Insulina

Con objeto de confirmar el beneficio de la Terapia Intensa con Insulina en pacientes críticamente enfermos, se realizaron tres ensayos clínicos multicéntricos a nivel mundial:

- El estudio denominado “Eficacia en la Sustitución de Volumen y Terapia Insulínica en Pacientes con Sepsis” (VISEP, por sus siglas en inglés).
- El estudio “Glucontrol”.
- El estudio denominado “Evaluación de Normoglicemia en Cuidados Intensivos utilizando un Algoritmo para Control de Glucosa” (NICE-SUGAR, por sus siglas en inglés).

El estudio *VISEP* representó el primer ensayo clínico multicéntrico que se elaboró para investigar de manera específica la Terapia Intensa con Insulina en pacientes con diagnóstico de sepsis grave. En este estudio, la implementación de la Terapia Intensa con Insulina se asoció con un incremento significativo en la frecuencia de hipoglicemia, en comparación con el tratamiento insulínico convencional. Además, no se demostró diferencia significativa en la mortalidad (día 28 y día 90 de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos) registrándose 24.7% vs 26% (Terapia Intensa con Insulina vs *tratamiento* convencional; $p = 0.74$). En virtud de que la frecuencia de hipoglicemia grave definida por un nivel de concentración sanguínea de glucosa ≤ 40 mg/dL (17% vs 4.1%, $p= 0.001$) se consideró inaceptablemente elevada, el correspondiente Comité de Investigación y Seguridad procedió a recomendar la interrupción del estudio. ¹¹

En relación con el estudio multicéntrico *Glucontrol*, a la fecha sus resultados definitivos no han sido publicados, únicamente se han difundido de manera parcial en algunas comunicaciones breves.⁷

En el año 2009 se publicaron los resultados del estudio multicéntrico *NICE-SUGAR*, que es considerado por los expertos en la materia como el estudio clínico más relevante y con mayor solidez metodológica respecto al control de glicemia en pacientes críticamente enfermos. En este estudio se incluyeron un total de 6,104 pacientes con objeto de investigar el impacto entre dos rangos para control de glicemia (80-110 mg/dL y 140-180 mg/dL) sobre la mortalidad a 90 días. El análisis de sus resultados no demostró diferencia significativa entre ambos intervalos en cuanto a duración de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, duración de ventilación mecánica y requerimiento de diálisis. Se registró una frecuencia de hipoglicemia grave (≤ 40 mg/dL) de 6.8% en el grupo de Terapia Intensa con Insulina frente a 0.5% en el grupo de tratamiento insulínico convencional ($p < 0.001$). La mortalidad en el grupo de Terapia Intensa con Insulina fue significativamente mayor en comparación con el grupo de tratamiento convencional (27.5% vs 24.9%; $p = 0.02$). Además, no se evidenció diferencia significativa respecto la mortalidad entre los pacientes críticamente enfermos por condiciones médicas o quirúrgicas.¹²

Variabilidad de la Glicemia:

Predictor de mortalidad en el paciente críticamente enfermo

La Variabilidad Glicémica (VG) constituye un fenómeno complejo. Introduce la noción de que múltiples fluctuaciones en la concentración sanguínea de glucosa en el mismo

individuo pueden ocasionar un efecto más deletéreo que, incluso, un estado crónico de hiperglicemia o un episodio único de hiperglicemia.^{3,7}

El primer trabajo de investigación que llamó la atención sobre la Variabilidad Glicémica en pacientes críticamente enfermos, correspondió a un estudio de tipo observacional, retrospectivo y multicéntrico, publicado por Egi *et al*¹³ quienes reportaron los resultados de 168,337 determinaciones de glicemia, registradas a partir de una cohorte de 7,049 pacientes (diabéticos y sin diabetes). Encontraron que la concentración sanguínea de glucosa (media \pm de) fue significativamente diferente entre los pacientes que fallecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos y los que sobrevivieron (1.7 ± 1.3 mmol/L vs 2.3 ± 1.6 mmol/L, respectivamente; $p < 0.001$) con una razón de momios (OR) por 1 mmol de 1.23 y 1.27 respectivamente. El Coeficiente de Variación (CV) de la glicemia también fue significativamente distinto entre los pacientes que fallecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos y los que sobrevivieron ($20 \pm 12\%$ vs $26 \pm 13\%$, respectivamente; $p < 0.001$). Mediante la aplicación de un análisis de regresión logística encontraron que tanto el promedio como la desviación estándar de la glicemia se asociaron de manera significativa con la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos.¹³ Los autores concluyeron que la Variabilidad Glicémica constituyó un predictor significativo e independiente de mortalidad.

Posteriormente, Ali *et al* realizaron un estudio retrospectivo con el objeto de analizar el posible efecto de la Variabilidad Glicémica. En su estudio incluyeron pacientes sépticos que habían sido hospitalizados durante más de 24 horas en la Unidad de Cuidados Intensivos. Refirieron que los pacientes con un elevado Índice Glicémico (marcador de Variabilidad Glicémica) tuvieron mayor riesgo de mortalidad (OR = 4.73).¹⁴

En otro estudio también de tipo retrospectivo realizado en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica, Hirshberg *et al* reportaron una asociación significativa entre la Variabilidad Glicémica con el incremento en la mortalidad, mayor frecuencia de infecciones nosocomiales y duración de estancia intrahospitalaria. Estos autores consideraron la Variabilidad Glicémica cuando en un paciente ocurre hiperglicemia > 8.4 mmol/L e hipoglicemia < 3.4 mmol/L durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.¹⁵

Dosset *et al* publicaron los resultados de un estudio en el que demostraron que la Variabilidad Glicémica se asoció de manera significativa con el incremento en la mortalidad. En su estudio utilizaron la desviación estándar y los percentiles como marcadores de la Variabilidad Glicémica.¹⁶

Waeschle *et al* realizaron un estudio de índole observacional y prospectivo con el objetivo de evaluar la calidad en el control de la concentración sanguínea de glucosa mediante la aplicación de diferentes parámetros, así como para determinar el riesgo de hipoglicemia grave (≤ 40 mg/dL) en pacientes con sepsis, sepsis grave y choque séptico. Su estudio incluyó un total de 191 pacientes que fueron manejados mediante Terapia Intensa con Insulina para alcanzar un objetivo de concentración sanguínea de glucosa entre 80 a 140 mg/dL. Los autores utilizaron el valor correspondiente a la desviación estándar de todas las determinaciones de glicemia en la Unidad de Cuidados Intensivos como marcador de Variabilidad Glicémica. Reportaron una asociación significativa entre los valores que obtuvieron de la desviación estándar con el desarrollo de hipoglicemia grave,

particularmente en pacientes con choque séptico ($p= 0.0197$). Asimismo, refirieron que los valores de la desviación estándar mayores a 20 mg/dL se asociaron de manera estadísticamente importante con un incremento en la mortalidad en comparación con valores de desviación estándar menores de 20 mg/dL (24% vs 2.5%, $p= 0.1095$).¹⁷

Krinsley *et al* estudiaron una cohorte de 3,252 pacientes y comunicaron una asociación significativa entre la hiperglicemia con el incremento en la mortalidad. Estos autores señalaron que la relación entre la Variabilidad Glicémica y la mortalidad fue muy evidente en el rango de valores de euglicemia. En pacientes con glicemia promedio de 3.8 – 5.5 mmol/L, la mortalidad osciló desde 6% en pacientes con poca Variabilidad Glicémica, hasta 30% en pacientes con importante variabilidad. Los pacientes con glicemia promedio de 5.5 a 6.6 mmol/L tuvieron una mortalidad de 9.7% en casos de poca variabilidad, incrementándose hasta 31% en casos con elevada variabilidad. En la totalidad de la cohorte, la mortalidad en caso de poca variabilidad (primer cuartil) fue 12.1%, incrementándose a 19.1% en el segundo cuartil, 27.7% en el tercero y 37.8% en el cuarto cuartil. La duración de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos que se registró fue significativamente más breve en pacientes con variabilidad ubicada en el primer cuartil en comparación con los cuartiles restantes. Debido a esta diferencia observada, los autores concluyeron que el incremento en la Variabilidad Glicémica constituyó un importante factor de riesgo independiente para la mortalidad.¹⁰

Con el objeto de determinar los factores predictivos de la Variabilidad Glicémica y su asociación con la mortalidad en pacientes críticamente enfermos, Al-Dorzi *et al*¹⁸ (2010) evaluaron una cohorte anidada de 523 pacientes adultos críticamente enfermos, que

fueron divididos de manera aleatoria en un grupo con Terapia Intensa con Insulina y otro grupo con tratamiento convencional. Definieron la Variabilidad Glicémica como la diferencia promedio entre el valor mayor y el menor registrados en las determinaciones diarias de glicemia. Además, los pacientes fueron divididos en dos grupos de acuerdo con la presencia de amplias fluctuaciones o fluctuaciones menores, de acuerdo con la fluctuación glicémica mediana que se estimó en 6.0 mmol/L.

Encontraron como factores predictivos de la Variabilidad Glicémica la edad del paciente con un OR por cada año de 1.03 (IC 95%= 1.02 - 1.05), el diagnóstico de diabetes mellitus con un OR de 3.0 (IC 95%= 1.74 - 5.17) y la dosis diaria de insulina con un OR por cada unidad incrementada de 1.04 (IC 95%= 1.03 - 1.05). De manera adicional, los autores reportaron que el Índice de Masa Corporal (IMC) presentó una disminución en el OR de 0.92 (IC 95%= 0.89 - 0.96) y el ingreso calórico por día tuvo una asociación neutra, con un OR de 1.0 (IC 95%= 0.9 - 1.0). Por otra parte, se registraron cifras similares de fluctuación entre los grupos de tratamiento intensivo y convencional de insulina. La Variabilidad Glicémica se identificó como un factor predictivo independiente y significativo de mortalidad con un OR de 1.08 (IC 95%= 1.0 - 1.18). Las fluctuaciones amplias de glicemia se relacionaron de manera estadísticamente significativa con una mayor mortalidad (22.2% vs 8.4%; $p < 0.001$).¹⁸

Estudios de laboratorio

En algunos estudios de laboratorio se ha evaluado el efecto deletéreo ocasionado por las fluctuaciones de glucosa sobre el mesangio renal, sistema túbulo-intersticial, endotelio umbilical y células β del páncreas. De manera específica, se cultivan células mesangiales y túbulo-intersticiales y se someten a fluctuaciones periódicas de concentraciones

elevadas de glucosa, evidenciando un incremento en la producción de su matriz. En condiciones similares, las células β pancreáticas y las células endoteliales mostraron un aumento en la muerte celular por apoptosis. Además, los fibroblastos de la corteza renal mostraron un incremento en la expresión de marcadores de fibrogénesis.⁶

Por otra parte, Diversos autores postulan que el estrés oxidativo, especialmente el incremento en la producción de superóxido, constituye un mecanismo fundamental en la producción de los efectos dañinos derivados de las fluctuaciones en la glucosa.^{6, 19}

Los estudios de laboratorio, muestran de manera consistente que las fluctuaciones repetitivas de glucosa producen un incremento en los niveles circulantes de citoquinas inflamatorias, así como disfunción endotelial, tanto en controles sanos como en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo II.

A pesar de la información disponible, aún no está completamente definido el mecanismo preciso a través del cual la Variabilidad Glicémica produce efectos dañinos. Una probable explicación postula que en condiciones de Variabilidad Glicémica, las células son incapaces de incrementar sus propias defensas anti-oxidantes.¹⁹

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La hiperglicemia que se desarrolla en el paciente críticamente enfermo se asocia con un pronóstico adverso. Los diversos estudios realizados para evaluar el impacto de la prevención y tratamiento de la hiperglicemia en este tipo de pacientes han mostrado resultados contradictorios.^{7-9,20}

Investigaciones que se efectuaron en *Leuven*, Bélgica, dos realizadas en pacientes adultos y una con pacientes en edad pediátrica, indicaron que al mantener cifras de normoglicemia utilizando un tratamiento intensivo con insulina, obtuvieron como resultado una reducción del 3% en la mortalidad global. Sin embargo, en posteriores estudios multicéntricos que utilizaron una metodología diferente, así como distintas estrategias para la administración de insulina, no se demostró este efecto benéfico. Las razones para estas discrepancias permanecen sin dilucidarse.^{8,9,12}

Existe evidencia creciente, que se deriva de estudios efectuados con modelos animales, así como de estudios realizados en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y en pacientes críticamente enfermos, en relación con la importancia de las fluctuaciones en la concentración de glucosa sanguínea, que pueden incrementar las consecuencias del estrés oxidativo inducido por la hiperglicemia. Al respecto, diversos estudios recientes en pacientes críticamente enfermos, indican la asociación entre la exposición intermitente a niveles elevados de glucosa, denominados como Variabilidad Glicémica y una mayor mortalidad.^{19,21}

La exposición constante a la hiperglicemia de estrés puede inducir mecanismos protectores contra dicha toxicidad; sin embargo, estos mecanismos no se desarrollan o son insuficientes en caso de hiperglicemia intermitente. Además, evidencia reciente indica una estrecha asociación entre las fluctuaciones en la glicemia y el desarrollo o predisposición a desarrollar hipoglicemia grave, responsable de una importante mortalidad en los pacientes que se atienden en la Unidad de Cuidados Intensivos.²²

Por lo anterior, se formula el siguiente cuestionamiento:

¿Cuáles son los índices de Variabilidad Glicémica que con mayor utilidad discriminan su impacto sobre la mortalidad en el paciente críticamente enfermo que se atiende en la Unidad de Cuidados Intensivos?

JUSTIFICACIÓN

La hiperglicemia aguda constituye un trastorno muy frecuente en el paciente críticamente enfermo. Se refiere que aproximadamente 90% de todos los pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Intensivos desarrollan concentraciones sanguíneas de glucosa superiores a 110 mg/dL. Esta hiperglicemia de estrés en el paciente críticamente enfermo se asocia con un incremento en la morbilidad y mortalidad.^{3,7, 23}

En los pacientes críticamente enfermos, el desarrollo de hiperglicemia se verifica por que existe un estado de hipermetabolismo, que se asocia con intensa activación de hormonas contrarreguladoras y citoquinas pro-inflamatorias. Existe un incremento en la producción hepática de glucosa y resistencia periférica a la acción de la insulina. Adicionalmente, también influye la administración de soluciones glucosadas, administración de corticosteroides y agentes simpaticomiméticos.²⁴

La Variabilidad Glicémica corresponde a la presencia de múltiples fluctuaciones en la concentración de glucosa sanguínea en el mismo individuo. Se postula que la Variabilidad Glicémica puede influir en los diferentes resultados que se obtienen al implementar un régimen de tratamiento intensivo con insulina. Es decir, diversos estudios indican que la Variabilidad Glicémica representa una dimensión fundamental en el manejo glicémico del paciente y que las fluctuaciones en la glucosa son perjudiciales a través de mecanismos biológicos específicos, como el estrés oxidativo.^{25 - 27}

Desde el punto de vista administrativo, resulta importante caracterizar si la Variabilidad Glicémica en el paciente críticamente enfermo se asocia con un incremento en la morbilidad y mortalidad, ya que la frecuencia y severidad de las complicaciones resultan en elevados costos de la atención médica, así como en eventos adversos que impactan en la duración de la atención intrahospitalaria. La administración de recursos es muy importante ya que forma parte del compromiso de la alta dirección hospitalaria en relación con la reducción de la mortalidad a través de políticas, procedimientos y prácticas institucionales documentadas, así como brindar una mejora continua para el manejo de las complicaciones y una atención óptima a los pacientes que se atienden en este centro hospitalario.

La relevancia de la Variabilidad Glicémica es motivo de múltiples investigaciones y, al constituir un factor que puede ser modificable, justificó la realización del presente estudio para determinar su frecuencia, condiciones clínicas asociadas y, relación con el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos que se atienden en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Concentración ISSEMyM satélite, para implementar protocolos de manejo tendientes a impactar sobre la variabilidad en la concentración sanguínea de glucosa con objeto de brindar un manejo óptimo y de vanguardia.

HIPÓTESIS

Hipótesis Nula

La variabilidad en la concentración sanguínea de glucosa no se asocia con el riesgo de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos.

Hipótesis Alterna

La variabilidad en la concentración sanguínea de glucosa se asocia de manera independiente con mayor riesgo de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos.

OBJETIVOS DEL ESTUDIO

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia de la Variabilidad Glicémica en el paciente críticamente enfermo y su impacto sobre la mortalidad.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar la frecuencia con la que ocurre Variabilidad Glicémica en los pacientes críticamente enfermos.

- Determinar los niveles de Variabilidad Glicémica que presentaron los pacientes críticamente enfermos, mediante la desviación estándar y el coeficiente de variación.

- Evaluar los factores predictivos de Variabilidad Glicémica en los pacientes críticamente enfermos.

- Evaluar la asociación entre los factores considerados como de pronóstico desfavorable para el paciente, con la Variabilidad Glicémica.

- Determinar si existe algún rango en que la Variabilidad Glicémica se asocia con la duración de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos.

- Determinar si existe algún rango en que la Variabilidad Glicémica se asocia con la duración del apoyo ventilatorio en la Unidad de Cuidados Intensivos.
- Identificar el rango en que la Variabilidad Glicémica se asocia significativamente con la mortalidad de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos.

MATERIAL Y MÉTODO

UNIVERSO DEL ESTUDIO

Pacientes adultos que se atendieron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite del 30 de mayo 2012 al 30 de Octubre 2012.

LÍMITE DE ESPACIO

Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

TIPO DE ESTUDIO

Al presente trabajo se le clasificó de la siguiente forma:

- Observacional
- Descriptivo
- Longitudinal
- Prospectivo

PERÍODO DE TIEMPO DEL ESTUDIO

A partir del 30 de mayo del 2012 al 30 de septiembre del 2012.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión.

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años.
- Críticamente enfermos.
- Que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos entre el 30 de mayo de 2012 al 30 de septiembre de 2012.

Criterios de exclusión.

- Pacientes con estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos menor o igual a 24 horas.

Criterios de eliminación.

- No aplica.

MUESTRA

Se realizó un muestreo por conveniencia de todos los pacientes que cumplieron con los criterios de selección durante el período del estudio.

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variabilidad Glicémica.- La Variabilidad Glicémica (VG) se refiere a la presentación de múltiples fluctuaciones en la concentración de glucosa sanguínea en el mismo individuo, que ocurren durante el transcurso de un día. Se refiere un intervalo entre 81 mg/dL a 216 mg/dL. ²⁷

Operacionalización de Variables

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolectó la información del estudio	Años cumplidos	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Género	Concepto que distingue entre hombre y mujer	Masculino Femenino	Cualitativa dicotómica	Nominal

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Diagnóstico de Diabetes mellitus	Glicemia en ayuno ≥ 126 mg/dL ó niveles de glucosa plasmática no en ayuno ≥ 200 mg/dL	1.- Si 2.- No	Cualitativa	Nominal dicotómica

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Índice de Masa Corporal	Medida de asociación entre el peso y la talla de un individuo	Delgadez ≤ 18.4 Normal 18.5-24.9 Sobrepeso 25-29.9 Obesidad ≥ 30 en Kg/m ²	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Tensión arterial sistémica	Presión que ejerce la sangre contra la pared de las arterias	Hipertensión Hipotensión en mmHg	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Presión arterial media	<p><u>Presión</u> sanguínea promedio en un individuo durante un <u>ciclo cardíaco</u></p> <p>= PAD + 1/3 (PAS/PAD)</p>	<p>Disminuida ≤ 70</p> <p>Normal 70 -110</p> <p>en mmHg</p>	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
pH arterial	<p>Medida de la <u>acidez</u> o <u>alcalinidad</u> de una <u>disolución</u></p>	<p>Acidosis < 7.35</p> <p>Normal 7.35 – 7.45</p> <p>Alcalosis > 7.45</p>	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Bicarbonato sérico HCO ₃	<p>Refleja la concentración de CO₂ en sangre</p>	<p>Disminuido < 22</p> <p>Normal 22 -31.9</p> <p>Elevado > 31.9</p> <p>mEq/L</p>	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Sodio Sérico	Concentración del ion sodio en suero	Hiponatremia < 135 Normal 135 - 145 Hipernatremia > 145 mEq/L	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Potasio Sérico	Concentración del ion potasio en suero	Hipocalemia < 3.5 Normal 3.5 – 5.4 Hipercalemia > 5.4 mEq/L	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
PaO ₂ / FiO ₂	Índice que cuantifica el grado de hipoxemia	Normal > 200	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Glicemia	Concentración de glucosa libre en sangre , suero o plasma sanguíneo	Hipoglicemia ≤ 60 Normoglicemia 70-110 Hiperglicemia ≥ 110 en mg/dL	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Creatinina	Molécula derivada del metabolismo muscular. Proviene de la creatina, importante para la producción de energía muscular	Disminuida ≤ 0.5 Normal 0.6-1.4 Elevada ≥ 1.5 en mg/dL	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
INR International normalized ratio	Determina la tendencia de la sangre a coagularse ante la presencia de posibles trastornos de la coagulación	Normal 0.8 y 1.2 Elevado ≥ 1.3 en %	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Albúmina	Una de las principales proteínas de la sangre, producida en hígado	Hipoalbuminemia < 3.5 Normal 3.5 a 5.5 g/dL	Cuantitativa continua	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Estancia en UCI	Número de días que el paciente permaneció hospitalizado en UCI	Número de días	Cuantitativa discreta	Razón

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo de variable	Escala de medición
Estancia intrahospitalaria	Número de días que el paciente permaneció hospitalizado después de ser egresado de UCI	Número de días	Cuantitativa discreta	Razón

CONSIDERACIONES ÉTICAS

No se requirió de consentimiento informado por escrito ya que es un estudio de índole estrictamente observacional y no se desvía de la atención o cuidados rutinarios de la práctica médica en la Unidad de Cuidados Intensivos.

PROCEDIMIENTO

Una vez aprobado el protocolo y registrado en la Jefatura de Enseñanza del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite, se incluyeron los pacientes adultos de acuerdo con los criterios de selección que se atendieron en la Unidad de Cuidados Intensivos durante el período del estudio.

Al momento de ingresar a la Unidad de Cuidados Intensivos, de cada paciente se registró su edad, género, diagnóstico principal y signos vitales. Adicionalmente, se determinó la concentración de glicemia (muestra inicial) en sangre venosa y posteriormente se realizaron determinaciones cada 6 horas de glicemia en sangre capilar. Además, se registró la necesidad implementar apoyo ventilatorio.

Durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos diariamente se registró en la mañana el resultado de la determinación de glucosa en sangre venosa y, posteriormente cuantificaciones de glicemia en sangre capilar cada seis horas. Diariamente se documentó la dosis total y tipo de insulina, episodios de hipoglicemia y necesidad de cargas de glucosa. Se asentó la duración de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y motivo de egreso. Se documentó el seguimiento sobre la evolución de los pacientes que fueron egresados a hospitalización.

La información correspondiente se asentó en el formato específico para la recolección de datos (Anexo I). Los datos recolectados se capturaron en una hoja de cálculo electrónica. De manera posterior al procesamiento estadístico de los datos, se programaron tres reuniones de trabajo con la participación del ME Andrés Domínguez Borgúa y del MC Enrique Magallón Díaz. El producto derivado de dichas reuniones consistió en un informe por escrito conteniendo disquisiciones en relación con los resultados, selección de material gráfico y cuadros de resumen. En el informe también se registraron conclusiones emitidas de acuerdo con las implicaciones de los resultados y limitaciones del estudio. Finalmente, se procedió a la redacción del informe técnico definitivo.

ANALISIS DE DATOS Y ESTADISTICA

La información recolectada se analizó con estadística descriptiva de acuerdo con métodos convencionales. Los datos evaluados en escala nominal (observaciones cualitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones. Además, la información se resumió en tablas de frecuencia y se elaboraron gráficas fragmentarias (de pastel) o bien, gráficas de barras. Los datos evaluados en escala numérica (observaciones cuantitativas) se describieron en términos de porcentajes o proporciones, media aritmética (promedio) y desviación estándar, así como también mediana y rango intercuartil, según lo apropiado. La información se resumió en tablas de frecuencia y se representó visualmente con histogramas de frecuencia y gráficas de caja y líneas.

Las pruebas de contraste estadístico se realizarán con *t* de Student en caso de variables cuantitativas y, en caso de variables nominales se utilizó prueba de Chi² y prueba exacta de Fisher.

Se elaboraron curvas de características operacionales (ROC) para los siguientes índices de control glicémico: Glucosa promedio y desviación estándar el día de admisión, Glucosa promedio y desviación estándar durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, Glucosa máxima durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos y el Coeficiente de Variación de la glucemia durante su estancia en la Unidad de Cuidados intensivos.

Se realizó un análisis de regresión logística múltiple considerando como variables independientes la edad, género, y el mejor índice de Variabilidad Glicémica en la UCI como variable dependiente. Se consideró un valor $p < 0.05$ como indicativo de significancia estadística y la totalidad del análisis se realizó utilizando el programa estadístico Stata versión 10, Stata Corporation, College Station, TX, EE.UU.

RECURSOS

Humanos

MC. Enrique Antonio Magallón Díaz

Médico Residente de cuarto año de la especialidad de Medicina Interna.

ME Andrés Domínguez Borgúa

Jefe del Servicio de Medicina Interna.

Físicos

Unidad de Terapia Intensiva del Hospital de Concentración ISSEMyM Satélite.

Financieros

Sin costo alguno para los pacientes ya que forma parte del protocolo de manejo hospitalario.

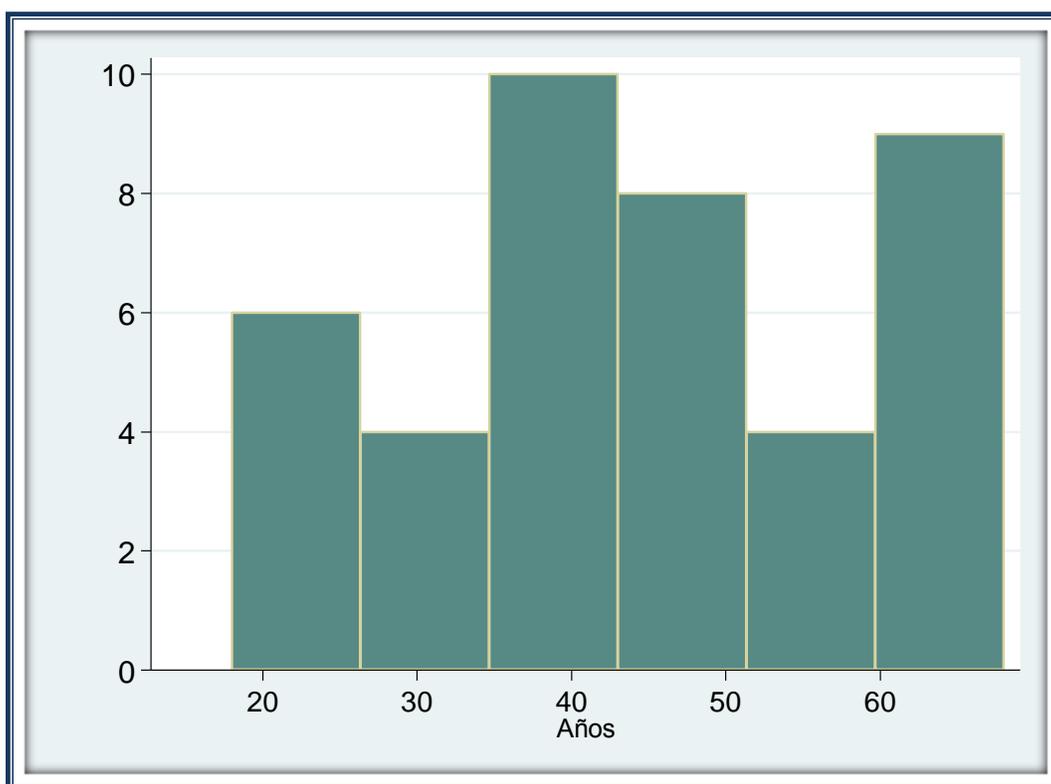
RESULTADOS

Características Generales

Durante el período de estudio se evaluaron 41 pacientes adultos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos. La edad de los pacientes osciló entre 18 – 68 años y su histograma por frecuencias de edad se muestra en la gráfica 1.

Gráfica 1

Histograma por frecuencias de edad

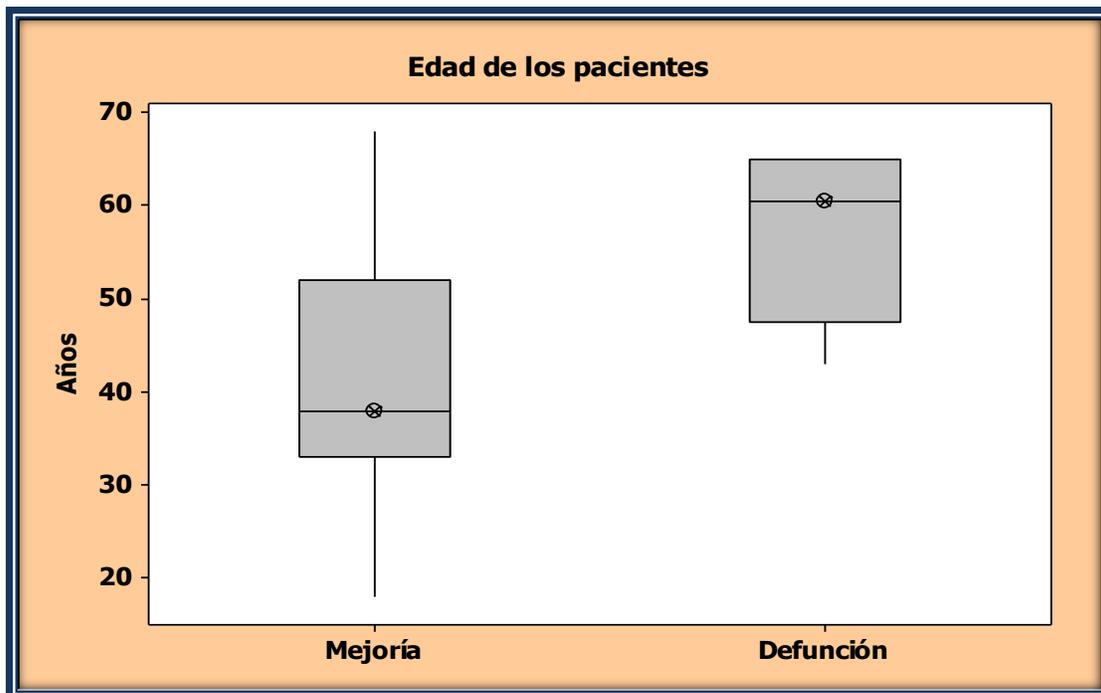


Edad media (\pm de) = 44.07 \pm 14.51 años.

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I).

De acuerdo con el motivo por el que egresaron los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos se conformaron dos grupos según los pacientes que egresaron por mejoría (35/41) y los pacientes que fallecieron (6/41). En la gráfica 2 se ilustra que los pacientes del grupo que fallecieron tuvieron una edad significativamente mayor ($p = 0.016$).

Gráfica 2
Comparación de los pacientes por edad según egreso de la UCI



⊕ Mediana
 Rango Intercuartil

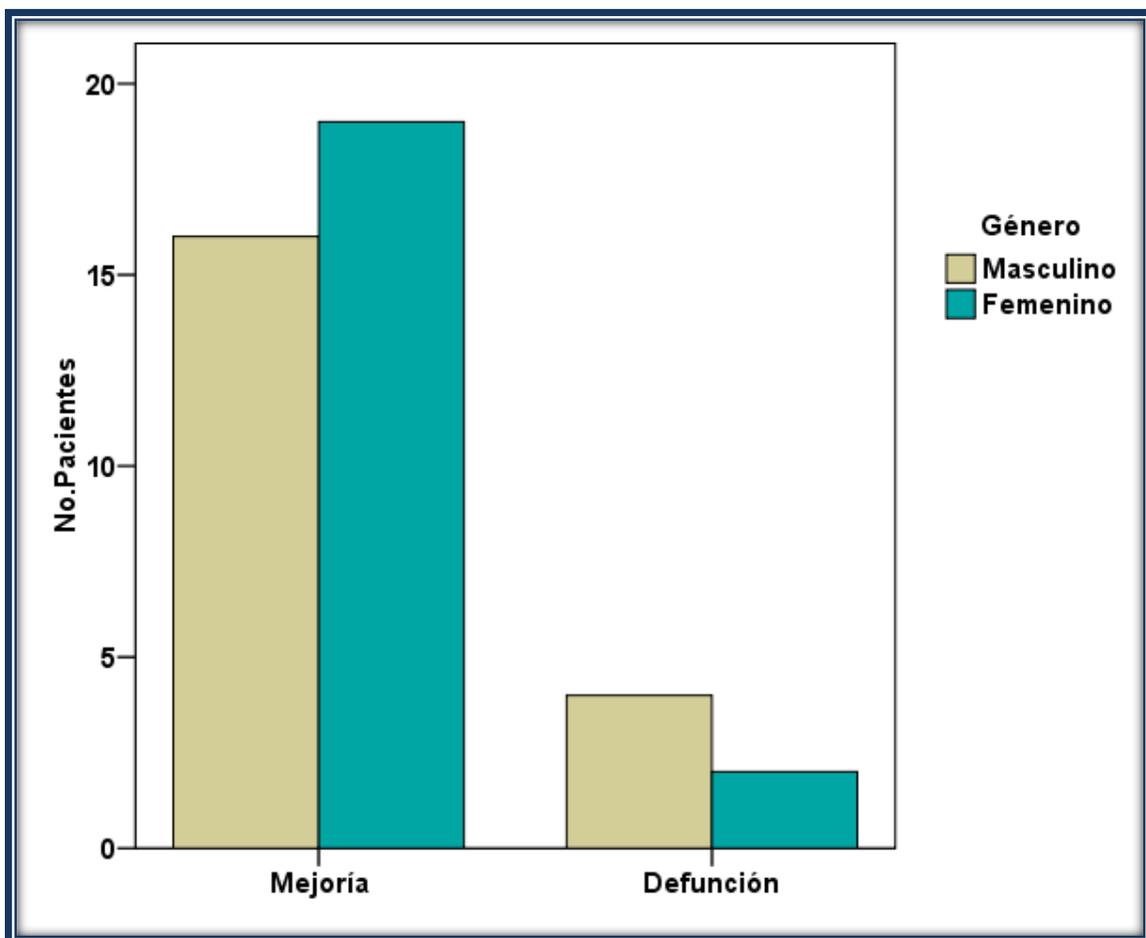
Edad	Mejoría	Defunción
Mediana (Rango Intercuartil)	38.00 años (52-33)	60.50 años (65-47.5)

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

En el grupo de pacientes que egresaron por mejoría 45.7% correspondieron al género masculino y 54.3% al femenino. El grupo de pacientes que fallecieron estuvo conformado por 66.6% pacientes del género masculino y 33.4% del femenino, sin encontrar diferencia significativa entre ambos grupos ($p = 0.70$), tal como se muestra en la gráfica 3.

Gráfica 3

Comparación de los pacientes por género según egreso de la UCI

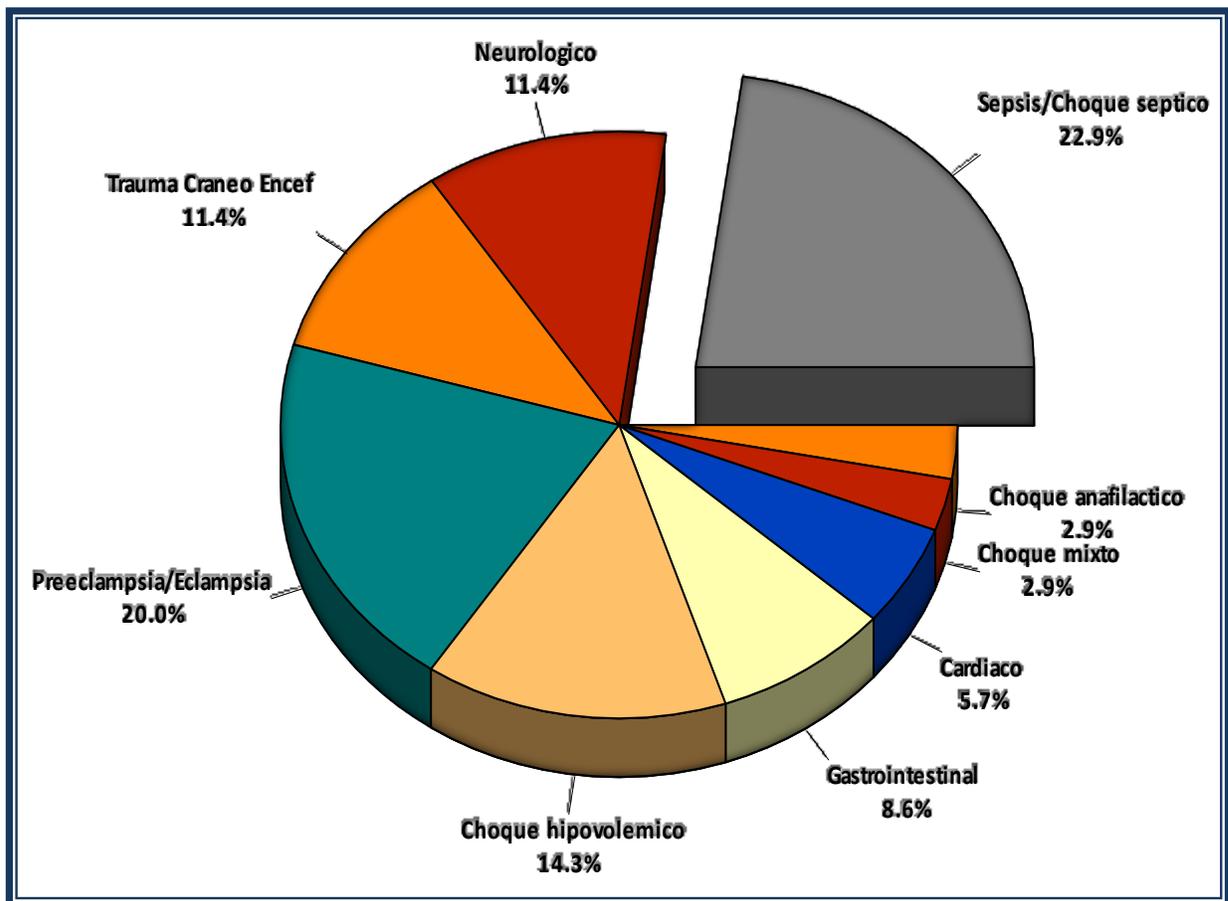


Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I).

Los diagnósticos principales que se registraron con mayor frecuencia en los pacientes que mejoraron incluyeron sepsis/choque séptico, diagnósticos de índole neurológico, traumatismo cráneo encefálico, seguidos por preeclampsia/eclampsia, así como también diagnóstico de choque hipovolémico (Véase gráfica 4).

Gráfica 4

Principales diagnósticos en los pacientes que egresaron de la UCI por mejoría

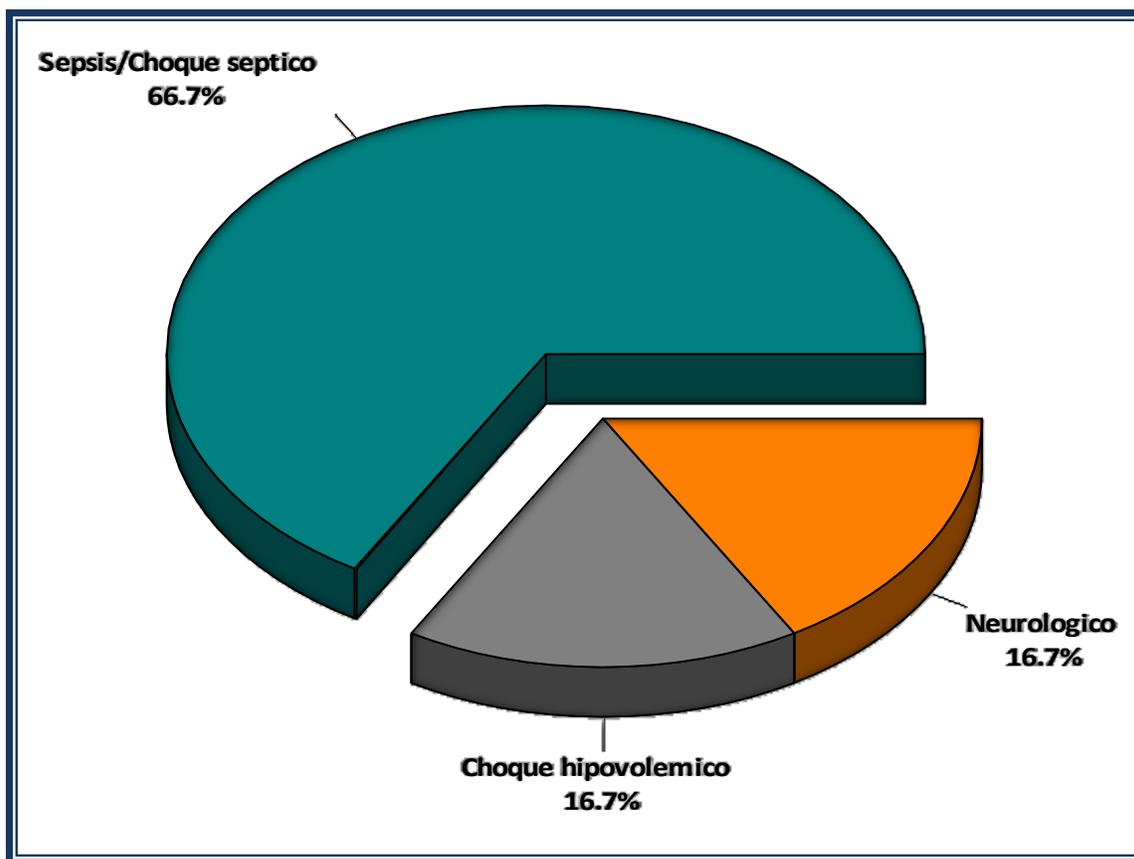


Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

Por otra parte, los diagnósticos principales que se registraron con mayor frecuencia en los pacientes que fallecieron incluyeron sepsis/choque séptico, neurológicos y diagnóstico de choque hipovolémico (Véase gráfica 5).

Gráfica 5

Principales diagnósticos en los pacientes que egresaron de la UCI por fallecimiento



Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

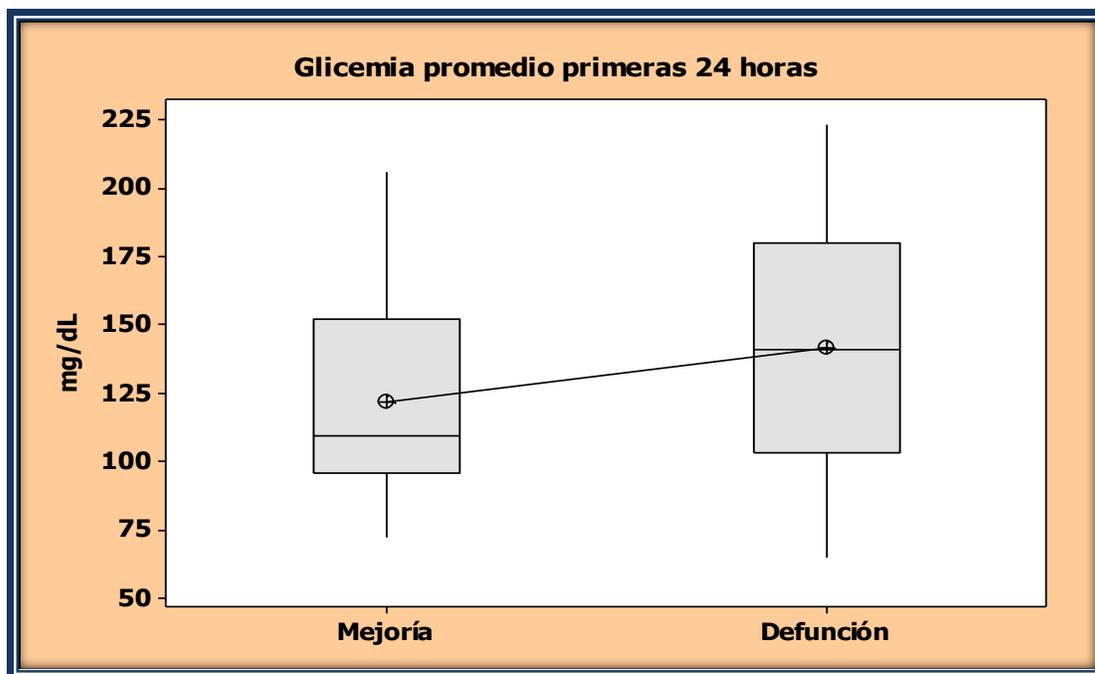
Índices de Variabilidad Glicémica

Glicemia promedio durante las primeras 24 horas en la UCI

En el grupo de pacientes que egresaron de la UCI por mejoría se obtuvo un valor medio de 121.8 ± 34.4 mg/dL respecto el promedio de todas las determinaciones de glicemia que se realizaron en el transcurso de las primeras 24 horas de ingreso a la UCI. Por otra parte, en el grupo de pacientes que egresaron de la UCI por fallecimiento, el valor medio se encontró en 141.7 ± 54.6 mg/dL sin evidenciarse diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.238$) entre ambos grupos (Véase Gráfica 6).

Gráfica 6

Comparación de la glicemia promedio en las primeras 24 horas de estancia según egreso de la UCI



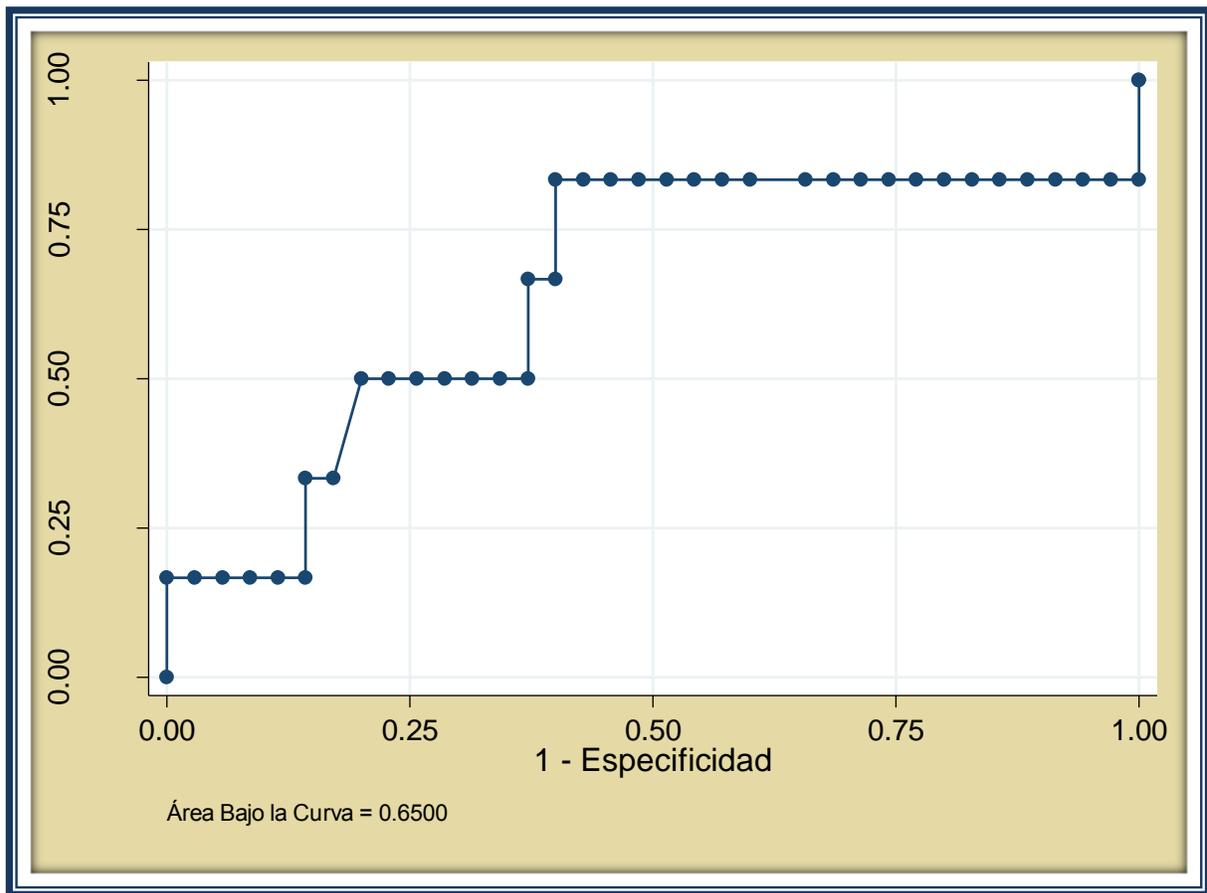
⊕ Media
---- Rango Intercuartil

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

En la gráfica 7 se muestra que este índice glicémico evidenció un Área Bajo la Curva de Características Operacionales correspondiente a 0.6500 con un IC95% = 0.494 – 0.799.

Gráfica 7

Curva de Características Operacionales de la Glicemia promedio durante las primeras 24 horas en la UCI



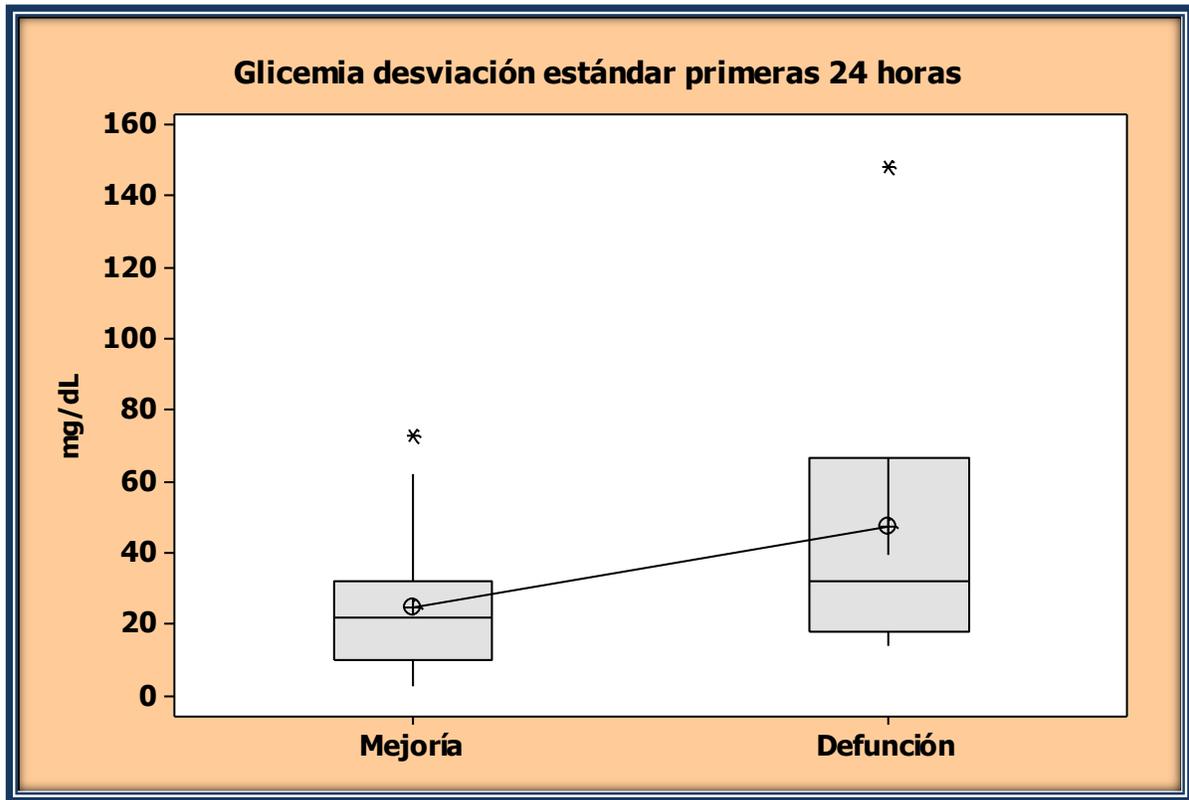
Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

Desviación Estándar de Glicemia durante las primeras 24 horas en la UCI

En la gráfica 8 se muestra que los pacientes egresados de la UCI por mejoraría, tuvieron un valor medio de desviación estándar incluyendo todas las determinaciones de glicemia que se realizaron durante las primeras 24 horas de 24.4 ± 18.0 mg/dL y, por otra parte, en los pacientes que fallecieron se encontró en 47.5 ± 50.2 mg/dL ($p = 0.040$).

Gráfica 8

Comparación de la Desviación Estándar de la Glicemia en las primeras 24 horas de estancia según egreso de la UCI



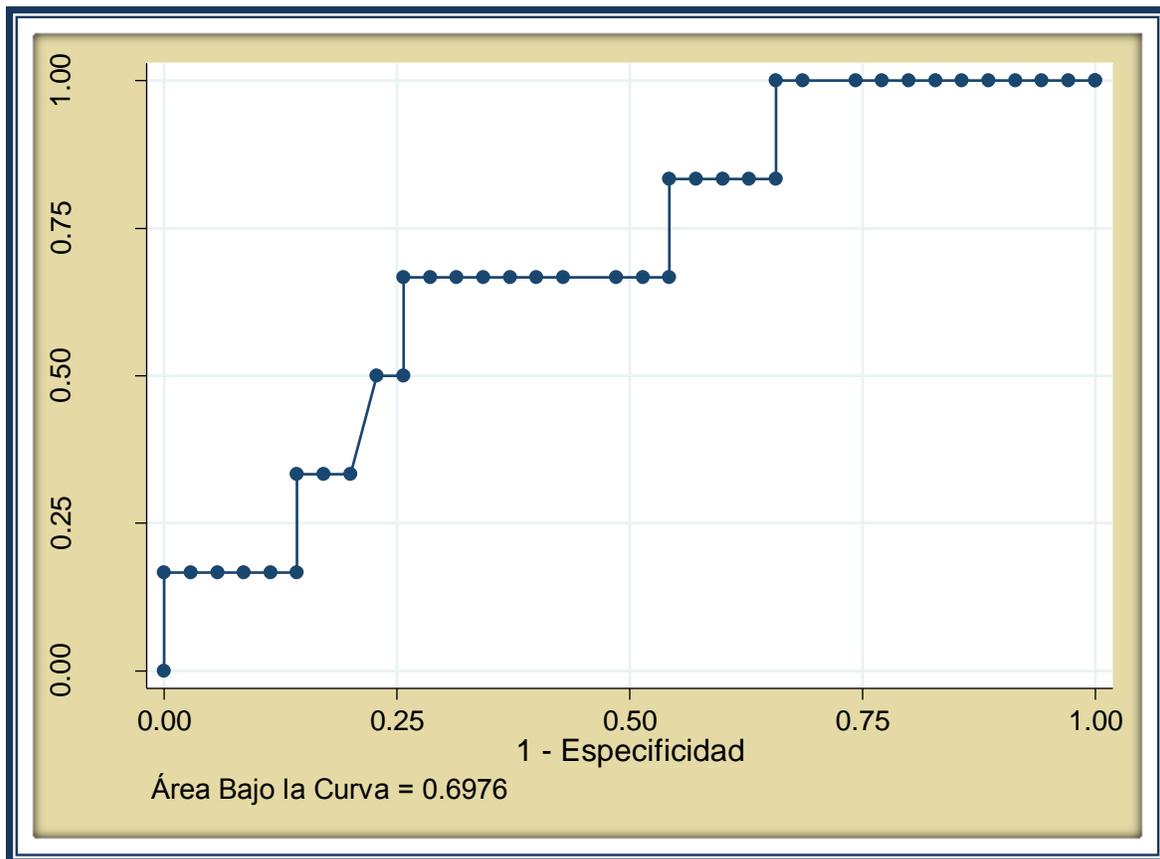
⊕ Media
---- Rango Intercuartil

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

Al trazar la Curva de Características Operacionales respecto este índice glicémico, se demostró un Área Bajo la Curva de 0.6976 con un IC95% = 0.544 – 0.838, como se muestra en la gráfica 9.

Gráfica 9

Curva de Características Operacionales de la Desviación Estándar de la Glicemia durante las primeras 24 horas en la UCI



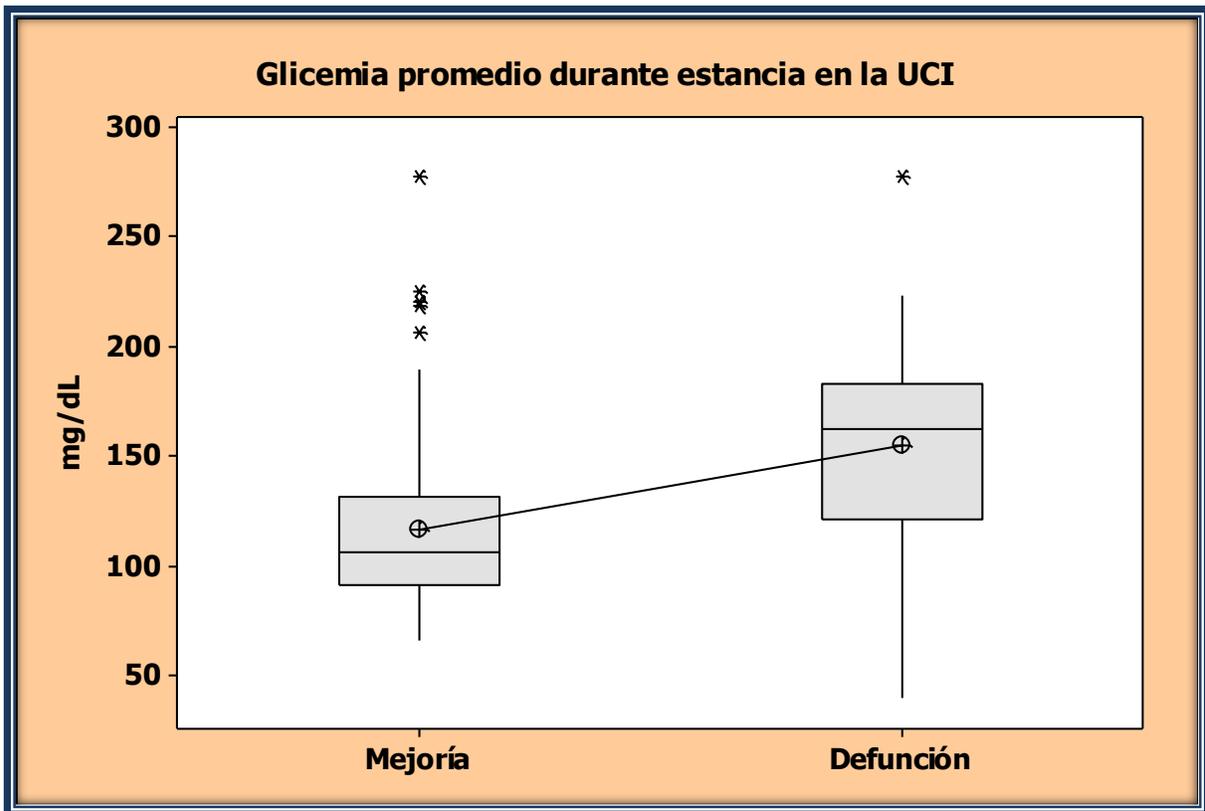
Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

Glicemia promedio durante estancia en la UCI

La gráfica 10 muestra en el grupo de pacientes que fallecieron un incremento estadísticamente significativo en el valor medio de la glicemia promedio de todas las determinaciones realizadas durante su estancia en la UCI, respecto del grupo de pacientes que egresaron de la UCI por mejoría (154.7 ± 49.8 mg/dL vs 116.1 ± 34.5 mg/dL; $p < 0.001$).

Gráfica 10

Comparación de la Glicemia Promedio durante la estancia según egreso de la UCI



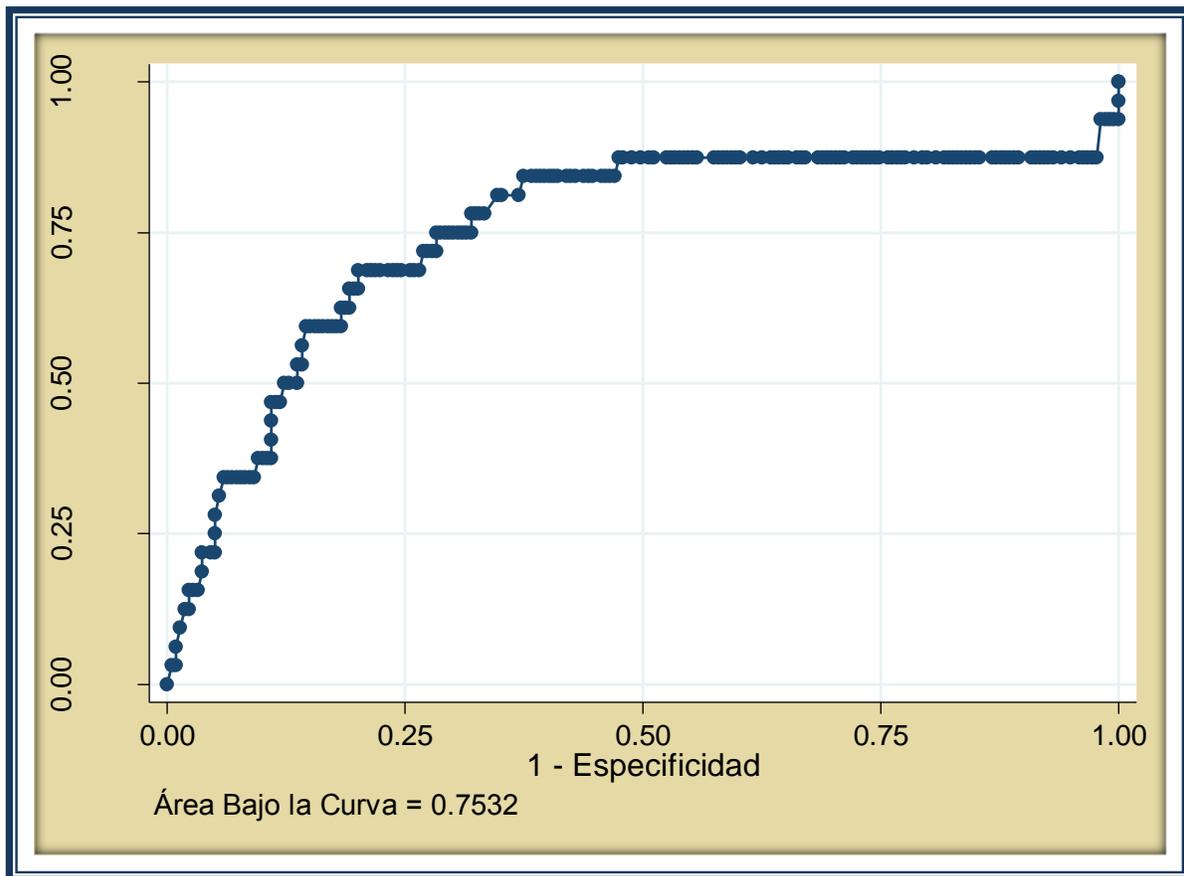
⊕ Media
---- Rango Intercuartil

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

La correspondiente Curva de Características Operacionales para este índice durante la estancia en la UCI evidenció un Área Bajo la Curva de 0.7532 (IC95% = 0.694 – 0.805), como se muestra en la gráfica 11.

Gráfica 11

Curva de Características Operacionales de la Glicemia Promedio durante la estancia en la UCI



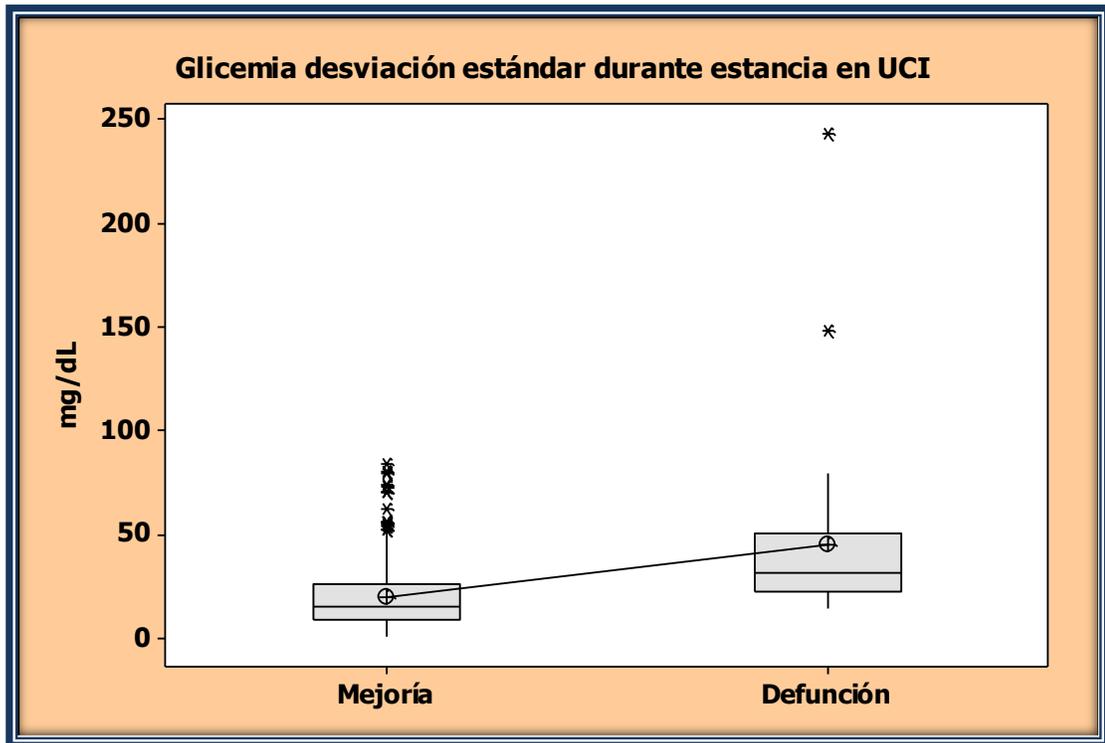
Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

Desviación Estándar de Glicemia durante estancia en la UCI

El valor medio de las desviaciones estándar obtenidas a partir de todas las determinaciones de glicemia durante la estancia en la UCI evidenció en el grupo de pacientes que fallecieron un incremento estadísticamente significativo respecto los pacientes que mejoraron (45.3 ± 44.2 mg/dL vs 19.9 ± 16.2 mg/dL; $p = 0.003$), como se ilustra en la gráfica 12.

Gráfica 12

Comparación de la Desviación Estándar de la Glicemia durante la estancia según egreso de la UCI



⊕ Media

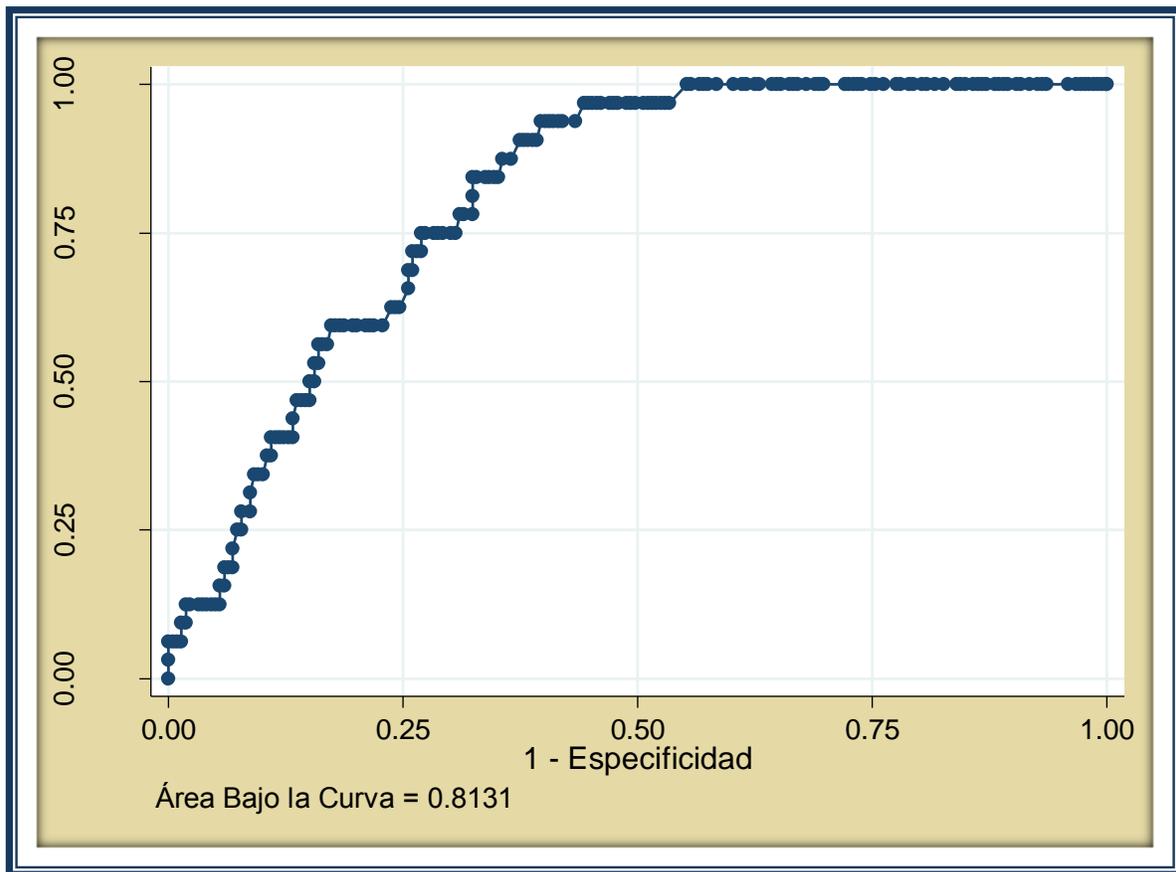
---- Rango Intercuartil

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

En la gráfica 13 se ilustra la Curva de Características Operacionales para la desviación estándar de glicemia durante la estancia en la UCI que evidenció un Área Bajo la Curva de 0.8131 (IC95% = 0.758 – 0.859).

Gráfica 13

Curva de Características Operacionales de la Desviación Estándar de la Glicemia durante estancia en la UCI



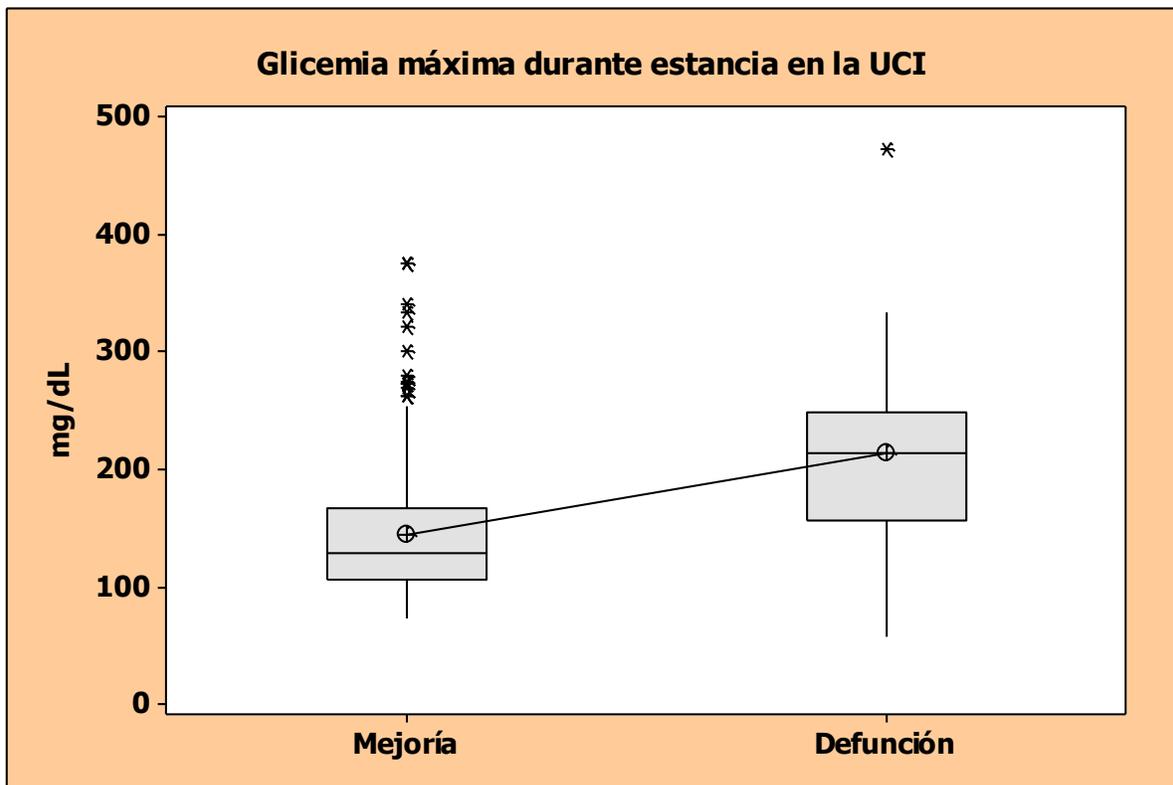
Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

Glicemia máxima durante estancia en la UCI

El valor medio de glicemia máxima obtenida a partir de todas las determinaciones realizadas durante estancia en la UCI evidenció en el grupo de pacientes que fallecieron un incremento estadísticamente significativo respecto los pacientes que mejoraron (213.2 ± 77.8 mg/dL vs 144.7 ± 55.9 mg/dL; $p < 0.001$), tal como se ilustra en la gráfica 14.

Gráfica 14

Comparación de la Glicemia Máxima durante la estancia según egreso de la UCI



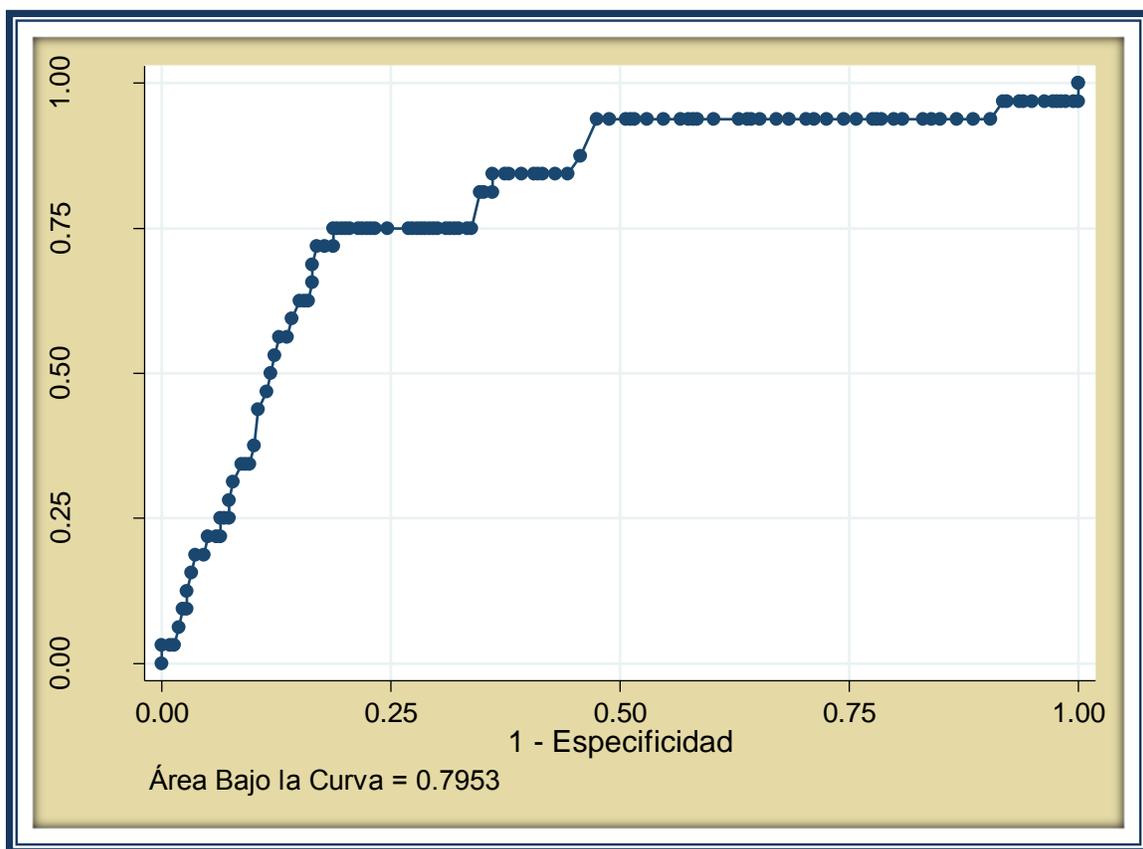
⊕ Media
---- Rango Intercuartil

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

El resultado del análisis de la Curva de Características Operacionales de la glicemia máxima de todas las determinaciones durante la estancia en la UCI evidenció un Área Bajo la Curva de 0.7953 (IC95% = 0.741 – 0.844), como se muestra en la gráfica 15.

Gráfica 15

Curva de Características Operacionales de la Glicemia Máxima durante estancia en la UCI



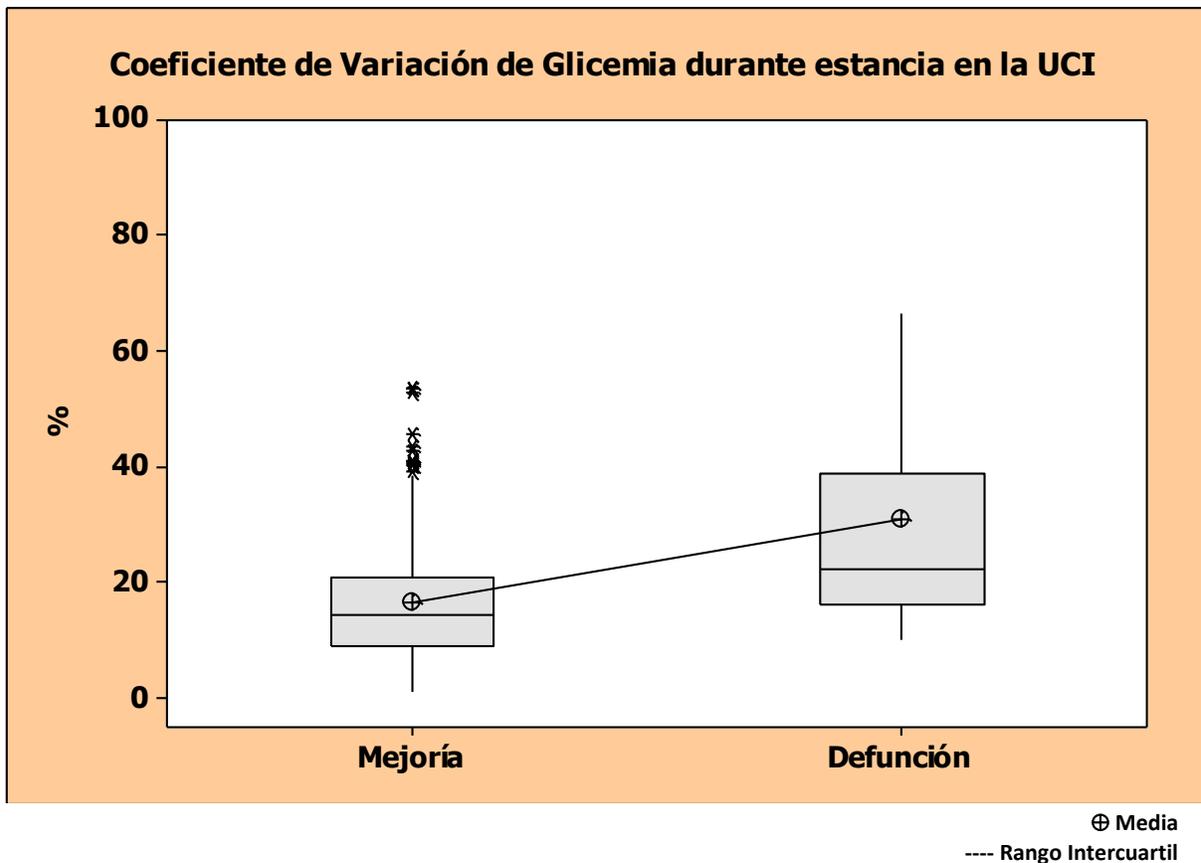
Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

Coeficiente de Variación de la Glicemia durante estancia en la UCI

El valor medio del Coeficiente de Variación de todas las determinaciones de glicemia durante la estancia en UCI fue de $31.0 \pm 28.8 \%$ en el grupo de pacientes que fallecieron y, en el grupo de pacientes que mejoraron se encontró un Coeficiente de Variación de $16.4 \pm 10.6 \%$ ($p = 0.008$) (Véase gráfica 16).

Gráfica 16

Comparación de Coeficiente de Variación de la Glicemia durante la estancia según egreso de la UCI

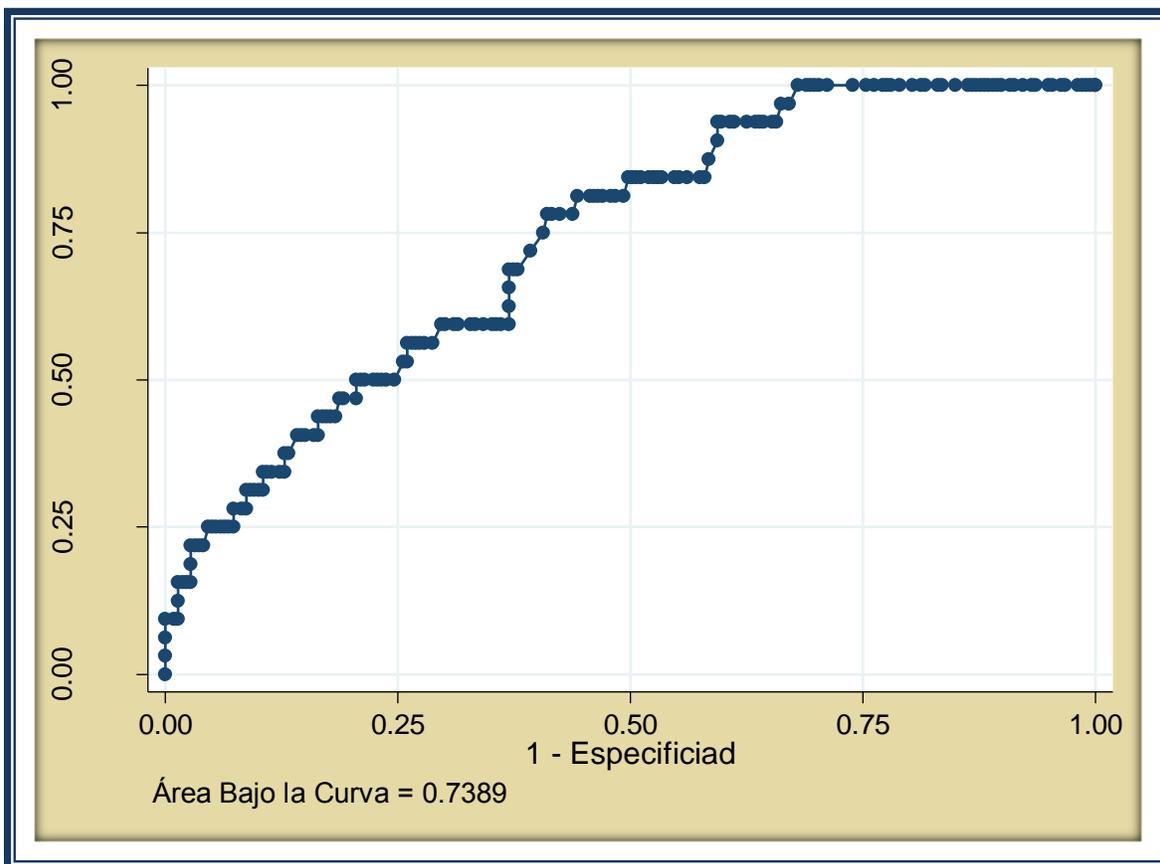


Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

El resultado del análisis de la Curva de Características Operacionales del coeficiente de variación de glicemia durante la estancia en la UCI evidenció un Área Bajo la Curva de 0.7389 (IC95% = 0.679 – 0.790) (Véase gráfica 17).

Gráfica 17

Curva de Características Operacionales del Coeficiente de Variación de la Glicemia durante estancia en la UCI



Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

Se calculó el Índice de Youden respecto la desviación estándar de glicemia durante la estancia en la UCI, que constituyó el índice glicémico con mayor Área Bajo la Curva de Características Operacionales, resultando en un valor de 24.7 mg/dL como punto de corte que optimiza los valores de sensibilidad y especificidad para este índice. Así en la tabla I se resumen las características de los pacientes en relación con este índice de variabilidad glicémica.

En la Tabla II se muestra el análisis de regresión logística binaria en donde se muestra la Razón de Predominio (OR) de los parámetros sobre el riesgo de presentar Variabilidad Glicémica.

Tabla I

Parámetros de acuerdo con la Variabilidad Glicémica según Desviación Estándar

	Poca variabilidad	Elevada variabilidad	Valor p	
	(31)	10		
	< 24.7 mg/dL	≥ 24.7 mg/dL		
Edad, años (media ± de)	42.5 ± 15.2	46.7 ± 11.0	-0.801	0.428 *
IMC, (Kg/m ²) (media ± de)	27.4 ± 5.1	28.9 ± 2.4	-0.868	0.391 *
Antecedente de Diabetes Mellitus (%)	4 (12.9)	6 (60)		0.0006 **
Sepsis (%)	9 (29)	2 (20)		0.700 **
Presión Arterial Media, mmHg (media ± de)	92.0 ± 19.1	88.0 ± 14.7	0.581	0.565 *
Apoyo Ventilatorio (%)	10 (32.2)	7 (70)		0.0416 **

Aminas (%)	7 (22.5)	5 (50)		0.124 **
PAO2/FiO2	256.9 ± 118.2	254.4 ± 121.5	0.054	0.957 *
pH (media ± de)	6.74 ± 1.94	7.31 ± 0.10	-0.924	0.361 *

Continúa...

Tabla I

	Poca variabilidad	Elevada variabilidad	Valor p	
	< 24.7 mg/dL	≥ 24.7 mg/dL		
HCO₃, mEq/L (media ± de)	13.8 ± 5.6	13.0 ± 4.1	0.422	0.676 *

Creatinina (mg/dL) (media ± de)	1.5 ± 1.5	1.6 ± 0.78	-0.149	0.883 *
Lactato, (mmol/L) (media ± de)	2.7 ± 2.9	3.5 ± 3.2	-0.725	0.473 *
INR (%)	1.42 ± 0.33	1.64 ± 0.60	-0.497	0.143 *
Albúmina, g/dL(media ± de)	2.84 ± 1.2	2.4 ± 1.0	0.916	0.366 *
Glicemia admisión, (mg/dL) (media ± de)	123.2 ± 40.3	208.6 ± 101.1	-3.860	< 0.001 *
Estancia UCI, días (media ± de)	5.8 ± 3.9	6.1 ± 4.0	-0.205	0.839 *
Estancia Hospitalaria, días (media ± de)	13.6 ± 9.8	8.1 ± 4.3	2.17	0.04 *

Mortalidad en UCI (%)* 3 (9.6) 3 (30) **0.0143 ****

Mortalidad Hospitalaria (%) 0 1 (14.2) 0.200 **

* t de Student

** Prueba exacta de Fisher

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

Tabla II

Tabla de Regresión Logística Binaria de la Desviación Estándar de la Glicemia

Predictor	Coeficiente	Z	P	Odds Ratio	Intervalo de Confianza 95%	
					Superior	Inferior
Constant	20.22	-0.27	0.788			
Apoyo ventilatorio	2.29	-1.2	0.23	2.75	1.99	5.7
Edad	0.07	0.19	0.848	1.01	0	1.17
Aminas	2.76264	0.76	0.448	8.12	1.2	9.25
Glicemia inicial	0.0147277	0.92	0.36	1.01	0.01	1.04
Género	2.01876	0.74	0.462	1.48	0.08	231.08
Diagnostico inicial	2.88908	-1.78	0.076	5.12	0	1.71
Indice de Masa Corporal	0.178705	1.57	0.116	1.91	1.1	1.88
Presión Arterial media	0.0554137	-0.08	0.938	1	0.89	1.11
PAO2	0.012765	0.05	0.963	1	0.98	1.03
pH	1.96276	0.26	0.799	0.1	0.04	77.32
HCO3	0.269756	-0.54	0.587	0.86	0.51	1.47
Creatinina	0.790069	-1.29	0.197	0.36	0.08	1.7
Lactato	0.4585	0.6	0.545	0.32	0.54	3.24

2LL = -8.984

G = 27.018, DF = 13, P-Value = 0.012

Fuente: Hoja de recolección de datos (Anexo I)

DISCUSIÓN

En la elaboración de este estudio se incluyó una muestra heterogénea de 60 pacientes con diferentes diagnósticos de los que 19 fueron excluidos del estudio: Cuatro de ellos por fallecer antes de transcurrir las primeras 24 horas de ingreso a la UCI, once pacientes fueron trasladados a otra unidad hospitalaria, y en cuatro pacientes algunas determinaciones de glicemia no eran legibles. De manera que se incluyeron un total de 41 pacientes cuyas edades fluctuaron entre 18 y 68 años, con edad promedio de 44 años.

Uno de los principales criterios de valoración fue la mortalidad. Al respecto, el grupo de pacientes que fallecieron estuvo conformado por 66.6% pacientes del género masculino y 33.4% del femenino, sin embargo no hubo diferencia significativa en ambos grupos.

Dentro de las causas de ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos destacaron las relacionadas con procesos infecciosos y sus complicaciones, la enfermedad vascular cerebral, los traumatismos, así como la enfermedad hipertensiva del embarazo y el choque hipovolémico. Es importante resaltar la importancia de la sepsis como motivo frecuente de admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos, que además de su elevada frecuencia constituye la principal causa de disfunción orgánica a nivel mundial.

La mayoría de los egresos de la Unidad de Cuidados Intensivos en nuestros pacientes fueron por mejoría, y ocurrieron seis defunciones en pacientes de edad avanzada, siendo esta última un factor considerado de mal pronóstico en los pacientes críticamente enfermos.

Una de las determinaciones que se llevaron a cabo consistió en la glicemia promedio durante las primeras 24 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, resultando más elevada en el grupo de pacientes que fallecieron, sin embargo no se encontró una diferencia estadística significativa asociada con este parámetro.

Asimismo, durante las primeras 24 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos encontramos que la desviación estándar de la glicemia fue significativamente mayor en el grupo de pacientes que fallecieron en comparación con los pacientes que egresados por mejoría.

En relación con la glicemia promedio durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, se encontró un valor significativamente más elevado en el grupo de pacientes

que fallecieron. El resultado de este parámetro se vincula con un mal pronóstico en los pacientes críticamente enfermos, como ha sido sugerido en estudios previos como el realizado por Egi *et al* quienes señalaron un OR de 1.27 (por 1 mmol) en pacientes con elevación de la glicemia promedio en pacientes que fallecieron y un OR de 1.23 en pacientes que egresaron de la Unidad Cuidados Intensivos por mejoría. En opinión de Egi *et al*, este parámetro representa un indicador importante de Variabilidad Glicémica.

El principal hallazgo en la realización del estudio fue la relación entre el incremento del valor en la desviación estándar de la glicemia a lo largo de la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos con la mortalidad, siendo significativamente mayor en el grupo de pacientes egresados por defunción a diferencia de los pacientes que mejoraron, concordando con los resultados de una publicación reciente realizada por Waeschle *et al*. La obtención de este parámetro se realiza mediante un cálculo sencillo por lo que consideramos resulta muy práctico; adicionalmente su asociación con mal pronóstico del paciente críticamente enfermo, lo posicionan como una herramienta de gran utilidad para la estratificación de riesgo en estos pacientes, ya que al encontrarse elevado, obliga al monitoreo estrecho de la glucosa, así como a la realización de las intervenciones necesarias para controlar dicha variación.

El fundamento fisiopatológico de los eventos adversos relacionados con la variabilidad glicémica no se conoce completamente, sin embargo múltiples estudios han encontrado una incidencia significativamente mayor de eventos adversos en pacientes con elevada variabilidad glicémica a diferencia de pacientes con hiperglicemia constante, incluyendo la producción elevada de especies reactivas de oxígeno, con el subsecuente daño

celular. A través de estos efectos, la variabilidad glicémica puede contribuir a la disfunción orgánica y al incremento en la mortalidad.

Por otra parte, se pudo observar además que los pacientes egresados por defunción presentaron un valor significativamente mayor en niveles máximos de glicemia, sugiriendo que los valores extremos superiores de glucosa pudieran relacionarse con un peor pronóstico.

Otro de los índices de variabilidad reportados en la literatura, es el denominado Coeficiente de Variación, que relaciona al promedio y variación en términos porcentuales. Al realizar el cálculo del mismo en la nuestros pacientes, se encontró un valor mayor en el grupo de pacientes que fallecieron en relación al grupo de pacientes que fueron egresados por mejoría. Sin embargo, para su estimación se requiere calcular la determinación de la desviación estándar, que por sí misma constituye un índice de variabilidad confiable.

En nuestros resultados, al analizar el desempeño de los parámetros señalados y, que en la literatura especializada se están evaluando de manera reciente, comunicando que se consideran los de mayor utilidad para estimar la Variabilidad Glicémica, destacó la desviación estándar de la glicemia durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos como el índice con mayor Área Bajo la Curva de Características Operacionales. Por lo que se realizó el cálculo del Índice de Youden para determinar el valor como punto de corte que pudiera optimizar la discriminación entre los pacientes que fallecen o egresan

por mejoría de acuerdo con este Índice de Variabilidad Glicémica. Dicho valor se registró en 24.7mg/dL.

Al clasificar a los pacientes de acuerdo con elevada Variabilidad Glicémica o baja Variabilidad Glicémica respecto la desviación estándar de la glicemia, pudimos evidenciar que los pacientes que presentaron un nivel de glucosa sérica más elevada al ingreso, cursaron con mayor Variabilidad Glicémica a lo largo de su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Lo anterior, sugiere la necesidad de monitorización estrecha de niveles de glucosa en pacientes que ingresan con mayor elevación de glucosa sérica pudiendo así indicarse tratamiento oportuno que evite dicha variabilidad.

Por otro lado, hubo factores que no pudieron ser relacionados de manera directa con la variabilidad glicémica, como la edad y el Índice de Masa Corporal. Se espera que los pacientes con mayor edad, tengan una menor capacidad para adaptarse a los cambios metabólicos, ya que la senectud se acompaña de una disminución de la masa muscular, con un incremento en la grasa visceral y de manera subsecuente con un aumento en la resistencia a la insulina además de la propia senescencia del sistema endocrino. No se encontró una variabilidad significativamente mayor en pacientes de mayor edad en relación al resto de la población estudiada. De igual manera, los pacientes con un elevado Índice de Masa Corporal no cursaron con una variabilidad glicémica significativamente mayor a pesar de que el IMC se ha relacionado de manera directa con la resistencia a la insulina y la génesis de diabetes mellitus.

Como se esperaba, se encontró una mayor variabilidad glicémica en pacientes con historia de diabetes mellitus, sin embargo no hubo diferencia significativa en la mortalidad en pacientes diabéticos. Lo anterior, probablemente pueda relacionarse a la escasa cantidad de pacientes ingresados al estudio que contaban con dicho antecedente. Deberán realizarse estudios ulteriores en los que puedan incluirse una mayor cantidad de pacientes con este diagnóstico para determinar si existe diferencia significativa. Si bien, la variabilidad glicémica se relaciona con la mortalidad en este grupo de pacientes que cuenta con una variabilidad significativa, resultaría lógico asociar a la diabetes mellitus como un factor de mal pronóstico, no demostrable en este estudio.

El diagnóstico más frecuente de ingreso a la unidad de cuidados intensivos fue la sepsis, sin embargo, resulta sorprendente que no se encontró una variabilidad mayor en el grupo de pacientes ingresados con este diagnóstico a pesar de los cambios metabólicos conocidos en los pacientes infectados. Lo anterior probablemente se deba a los avances logrados en el tratamiento del paciente con sepsis, a la difusión de guías del cuidado de pacientes con este diagnóstico, al establecimiento de metas del control de la glucemia así como al reconocimiento temprano de alteraciones metabólicas y a la oportuna instauración de tratamiento.

Por otro lado se encontró un incremento 8 veces mayor en el riesgo de cursar con variabilidad glicémica en los pacientes en los que se utilizaron aminas vasoactivas, probablemente resultado del efecto contrarregulador de la insulina que ejercen los adrenérgicos. Se deberán realizar análisis ulteriores de los resultados para evaluar el impacto de la variabilidad glicémica en el tiempo de uso de dichos fármacos hemodinámicos.

Destaca además, el incremento de la variabilidad glicémica en los pacientes con ventilación mecánica invasiva, reportándose que un 70% de pacientes con elevada

variabilidad requirieron apoyo mecánico ventilatorio. En el análisis de regresión logística se encontró un incremento 2 veces mayor en el riesgo de cursar con variabilidad glicémica en pacientes con VM. Lo anterior probablemente se deba a que los pacientes que requieren apoyo mecánico ventilatorio regularmente cursan con un mayor estado de gravedad y al estrés relacionado con el mismo. Se espera que el conocimiento de dicha asociación, influya en la monitorización estrecha de los niveles de glicemia en pacientes ventilados, así como en la intervención oportuna que limite la fluctuación de los niveles de glucosa sérica.

Respecto a la estancia intrahospitalaria, se reportó una menor estancia en los pacientes que cursaron con elevada variabilidad glicémica, sin embargo este fenómeno puede deberse a que los pacientes que fallecieron se incluyeron en el grupo con elevada variabilidad, afectando así los días de estancia intrahospitalaria.

CONCLUSIONES

- Durante las primeras 24 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, los pacientes que fallecieron tuvieron una glucosa promedio de 141.7 ± 54.6 mg/dL sin evidenciarse diferencia estadísticamente importante con la glucosa promedio registrada en los pacientes que egresaron por mejoría (121.8 ± 34.4 mg/dL).
- Durante las primeras 24 horas de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, la desviación estándar de las determinaciones de glicemia, constituyó un parámetro que indicó diferencia significativa entre los pacientes que fallecieron (47.5 ± 50.2 mg/dL) en comparación del valor de desviación estándar en los pacientes que egresaron por mejoría (24.4 ± 18 mg/dL).

- Durante la estancia de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos, tanto el promedio de todas las determinaciones de glucosa en sangre, como su valor de desviación estándar resultaron ser estadísticamente diferentes entre los pacientes que fallecieron y los que egresaron por mejoría (154.7 ± 49.8 mg/dL vs 116.1 ± 34.5 mg/dL; 45.3 ± 44.2 mg/dL vs 19.9 ± 16.2 mg/dL respectivamente).

- Durante la estancia de los pacientes en la Unidad de Cuidados Intensivos, se evidenció una glicemia máxima con niveles significativamente más elevados en los pacientes que fallecieron (213.2 ± 77.8 mg/dL vs 144.7 ± 55.9 mg/dL).

- El Coeficiente de Variación de la glicemia se encontró significativamente más elevado en pacientes que fallecieron (31.0 ± 28.8 % vs 16.4 ± 10.6 %).

- Respecto la Variabilidad Glicémica, se evidenció que la desviación estándar de la glicemia durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos constituyó el índice con mejor desempeño diagnóstico para discriminar la mortalidad, demostrando el mejor porcentaje del Área Bajo la Curva de Características Operacionales.

- En relación con la desviación estándar de glicemia durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, se estableció el valor de 24.7 mg/dL como punto de corte que reflejó de manera óptima el desempeño diagnóstico de este índice con una sensibilidad de 75% y especificidad de 73%.

■ Una elevada variabilidad glicémica obtenida mediante la desviación estándar de la glicemia durante la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, se asoció significativamente con el diagnóstico de diabetes mellitus, el requerimiento de apoyo ventilatorio mecánico, así como con menor duración en la estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos por mayor mortalidad.

■ La mayor Variabilidad Glicémica reflejada con la desviación estándar de la glicemia durante el internamiento en la Unidad de Cuidados Intensivos, se asoció significativamente con la concentración de la glicemia al ingreso de los pacientes. Por lo que la relación entre la concentración de glicemia al ingreso de los pacientes con mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos, referida en la literatura, probablemente consista en que los pacientes que ingresan con niveles elevados de glucosa, tiendan a persistir con Variabilidad Glicémica.

ANEXO I

CÉDULA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Fecha _____

Clave _____

Nombre del paciente _____

Edad _____ años

Diagnóstico principal: _____

Género: F M

IMC: _____

Paciente: Diabético

Sin Diabetes

Índices de control glicémico

Glicemia (mg/dL)	Media	Desviación Estándar	Máximo	Mínimo	Coefficiente de Variación
Día 1					
Día 2					
Día 3					
Día 4					
Día 5					
Día 6					
Día 7					
Día 8					
Día 9					
Día 10					
Día 11					
Día 12					
Día 13					
Día 14					
Día 15					

Día 17								
Día 18								
Día 19								
Día 20								
Día 21								
Día 22								
Día 23								
Día 24								
Día 25								
Día 26								
Día 27								
Día 28								

	Creatinina mg/dL	Lactato	Bilirrub ina mg/dL	INR %	Albúmina g/dL	Eventos Adversos
Día 1						
Día 2						
Día 3						
Día 4						
Día 5						
Día 6						
Día 7						
Día 8						
Día 9						
Día 10						
Día 11						
Día 12						
Día 13						
Día 14						
Día 15						
Día 16						

Día 17						
Día 18						
Día 19						
Día 20						
Día 21						
Día 22						
Día 23						
Día 24						
Día 25						
Día 26						
Día 27						
Día 28						

Días de estancia en UCI: _____

Diagnóstico de Egreso: _____

Egreso: Mejoría Defunción

Días de estancia intrahospitalaria: _____

Egreso: Mejoría Defunción

BIBLIOGRAFÍA

1. Fahy BG, Sheely AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. Crit Care Med 2009; 31: 1769-76.
2. Ceriello A, Ihnat MA. Glycaemia variability. A new therapeutic challenge in diabetes and the critical care setting. Diabet Med 2010; 27: 862-7.
3. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglicemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: Evidencia actual. Med Intensiva 2010; 34: 273-81.

4. Eslami S, Abu-Hanna A, Keizer NF, Bossman RJ, Spronk PE. Implementing glucose control in intensive care: A multicenter trial using statistical process control. *Intensive Care* 2010; 36: 1556-65.

5. Kilpatrick ES, Rigby AS, Atkin SL. Effect of glucose variability on the long-term risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care* 2009, 32: 1901-3.

6. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP. Activation of oxidation stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006; 295: 1681-7.

7. Egi M, Bellomo R. Reducing glycemc variability in intensive care unit patients: A new therapeutic target? *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3: 1303-8.

8. Van den Berghe G, Wouters P, Werkers F, Verwaest C. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.

9. Van der Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Mersseman W. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: 449-61.

10. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36: 3008-13.

11. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meir-Hellman A, Rogaller M, Weiler N, et al. German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation. *N Engl J Med* 2008; 358: 125-39.

12. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hebert 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: 1283-97.

13. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105: 244-52.

14. Ali NA, O'Brien JM, Dungan K, Phillips G. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care med* 2008; 36: 2316-21.

15. Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9: 361-6.

16. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortah MJ. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Sur* 2008; 74: 679-85.

17. Waeschle RM, Maerer O, Hitgers R, Herrman P. The impact of the severity on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care* 2008; 12(5): R129.

18. Al-dorzi HM, Tamim HM, Arabi YM. Glycaemic fluctuations predicts mortality in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care* 2010; 38: 695-702.

19. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells: The role of protein kinase C and NADP (P) H-oxidase activation. *Diabetes* 2003; 52: 2795-804.

20. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risk of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 933-44.

21. Chi A, Lissauer ME, Kirchoffner J, Sadea TM. Effect of glycemic state on hospital mortality in critically ill surgical patients. *Am Surg* 2011; 77: 1483-9.

22. Meynaar IA, Eslomi S, Abu HA, Van der Voort P, Lange DW. Blood glucose amplitude variability a predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: A multicenter cohort study. *J Crit Care* 2012; 27: 119-124.

23. Reed CH, Stewart RM, Sherman M, Myers J, Corneille M, et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Coll Surg* 2007; 204: 1048-55.

24. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK. Hypoglycemia and outcome in critically ill patients. *Mayo Clinic Proc* 2010; 85: 217-24.

25. Kauffman RM, Hayes RM, Buke BD, Norris PR, Camion TR. Increasing blood glucose variability heralds hypoglycemia in the critically ill. *J Surg Res* 2011; 170: 257-64.

26. Meyfroidt G, Keenar DM, Wang X, Wontus PJ. Dynamic characteristics of blood glucose time series during the course of critical illness: Effects of intensive therapy and relative association with mortality. *Crit Care Med* 2010; 38: 1021-9.

27. Yan-Yan Z, Yan K, Wan-Hong Y. The association of mean glucose level and glucose variability with intensive care unit mortality in patients with severe acute pancreatitis. *J Crit Care* 2012; 27: 146-52.

28. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13 : 818-29 .

29. Vincent JL, de Mendonca A, Cantraine F. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26: 1793-1800.

30. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 2008; 34: 17-60.

31. Mendenhall W, Sincich T. *Statistics for engineering and the sciences*. 4th ed. Prentice Hall, Inc. Toronto 2009. pp. 421-89.

