



UNIVERSIDAD  
NACIONAL  
AUTÓNOMA DE  
NICARAGUA,  
MANAGUA

UNAN - MANAGUA

*Recinto Universitario Rubén Darío  
Facultad de Ciencias Médicas*

*TESIS PARA OPTAR AL TÍTULO DE MÉDICO ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA*

***“BRECHA GLUCÉMICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES  
DIABÉTICOS INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS, HOSPITAL  
ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ, JULIO –DICIEMBRE 2018”.***

***Autor:***

*Dr. Yader Enrique Altamirano Ramírez  
Médico residente III año de Medicina Interna*

***Tutor(a) clínica:***

*Dra. Rosa Natalia Fonseca Latino  
Médico Internista- Intensivista- Diabetóloga*

***Tutor(a) Metodológica***

*Dra. Sayonara Sandino López  
Médico Internista – Reumatóloga  
MSC. (Máster en Ciencias Médicas)*

**Managua, Nicaragua 2019**

## **OPINIÓN DEL TUTOR METODOLÓGICO**

Por medio de la presente, en calidad de Tutor(a) metodológico manifiesto mi conocimiento y aprobación para la tesis de grado, titulado:

**BRECHA GLUCÉMICA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN PACIENTES DIABÉTICOS INGRESADOS EN UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS, HOSPITAL ROBERTO CALDERÓN GUTIÉRREZ, JULIO –DICIEMBRE 2018.**

Elaborado por el Doctor: Dr. Yader Enrique Altamirano Ramírez (Residente III año de medicina interna)

Informo que dicho trabajo reúne los requisitos mínimos exigidos para ser sometido a la evaluación y presentación pública y oral ante el Jurado Examinador que se designe.

Cordialmente,

Firma: \_\_\_\_\_

Dra. Sayonara Sandino López  
Médico Internista – Reumatóloga  
MSC. (Máster en Ciencias Médicas)

---

## OPINIÓN DEL TUTOR CLÍNICO

En la actualidad con el gran impacto socioeconómico que genera la Diabetes Mellitus a nivel mundial, el adquirir nuevos conocimientos con inestimable valor pronóstico nos permitirá en un futuro proponer nuevas conductas terapéuticas en pacientes diabéticos que ingresan a la unidad de cuidado intensivo y lograr así disminuir su morbilidad intrahospitalaria.

Por lo anterior, el Dr. Yader Altamirano en el interés de su estudio, logró demostrar la importancia del análisis de la brecha glicémica como factor pronóstico en los pacientes diabéticos que sufren enfermedades críticas, permitiendo aportar un nuevo enfoque sobre la evolución clínica y metabólica de estos pacientes.

Por lo que considero que dicho estudio reúne todos los requerimientos académicos y científicos necesarios, según los parámetros establecidos por la universidad para ser revisado.

Cordialmente,

Firma: \_\_\_\_\_

Dra. Rosa Natalia Fonseca Latino  
Médico Internista- Intensivista- Diabetóloga

---

## **AGRADECIMIENTO**

*En primer lugar quiero agradecer a Dios por haberme guiado por el buen camino, darme fuerza para seguir adelante y no desmayar en los problemas que se presentaban, enseñándome a afrontar las adversidades sin perder nunca la dignidad, ni desfallecer en el intento.*

*Gracias a mi familia quienes por ellos soy lo que soy. A mis padres por su apoyo incondicional, consejos, comprensión, amor y ayuda en los momentos difíciles.*

*A nuestros grandes maestros, gracias por su tiempo, su apoyo, los conocimientos transmitidos en el desarrollo de mi formación profesional, en especial a mis tutoras por su paciencia al guiarme en la realización de este trabajo y llegar a la culminación del mismo.*

*Gracias también al personal del servicio de la unidad de cuidado intensivo quienes gracias a su apoyo fue posible su realización.*

*A las autoridades y personal del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez, por su valiosa colaboración en la realización de este estudio.*

### ***DEDICATORIA***

*Dedico este trabajo a Dios por darme la fuerza llegar hasta este punto y haberme dado salud para lograr mis objetivos.*

*A mis padres, a quienes les debo la vida, la educación y la persona que hoy soy.*

*En especial a mi hija **Zairie Xilonem Altamirano Urrutia** quien es mi base y fortaleza para siempre seguir adelante buscando ser mejor cada día, sin importar las dificultades y obstáculos.*

## RESUMEN

**Objetivo:** La hiperglucemia aguda es un hallazgo frecuente en pacientes que acuden al servicio de urgencias considerándose un factor independiente de mortalidad en paciente no diabéticos, representando un marcador de la gravedad de la enfermedad, sin embargo también es necesario tener en cuenta hiperglucemia preexistente cuando se investiga su relación en pacientes diabéticos. El objetivo del siguiente estudio fue analizar la brecha glicémica como factor pronóstico en pacientes diabéticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos.

**Material y método:** Se realizó un estudio de cohorte prospectiva, en el que se estudiaron 91 paciente diabéticos que ingresaron en la UCI del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante julio – diciembre 2018.

**Resultados:** se incluyeron 72 pacientes, los que se distribuyeron en 36 pacientes para el grupo de expuestos y no expuesto, se encontró una mediana de edad 60.5 años, siendo en mayor porcentaje del sexo masculino 59.7%, con mayor prevalencia en diabéticos conocidos 76.4%. El choque séptico represento ser el principal diagnóstico de ingreso a UCI, además que el presentar una brecha glicémica  $\geq 80$  mg/dl se asoció con una mayor estancia en UCI, a un mayor riesgo de progresión y/o persistencia de fallas orgánicas, descompensación metabólica y riesgo de mortalidad tanto en UCI como a los 30 días en comparación a presentar una brecha  $< 80$  mg/dl. Se encontró que la brecha glicémica fue un mejor marcador de mortalidad en comparación a la HbA1c y glucosa venosa al ingreso, con un punto de corte  $\geq 78$  mg/dl más discriminatorio para predecir mortalidad.

**Conclusión:** se determinó que la brecha glicémica es un buen predictor pronóstico de la evolución clínica, metabólica y de mortalidad en UCI y a los 30 días en paciente diabéticos.

**Palabras claves:** Brecha glicémica, unidad de cuidado intensivo, mortalidad en UCI, predictor pronóstico, Diabetes Mellitus.

## ÍNDICE

<b>AGRADECIMIENTO.....</b>	<b>i</b>
<b>DEDICATORIA.....</b>	<b>ii</b>
<b>RESUMEN.....</b>	<b>iii</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>1</b>
<b>II. ANTECEDENTES .....</b>	<b>3</b>
<b>III. JUSTIFICACIÓN.....</b>	<b>7</b>
<b>IV. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA.....</b>	<b>8</b>
<b>V. OBJETIVOS .....</b>	<b>9</b>
<b>VI. MARCO TEÓRICO.....</b>	<b>10</b>
<b>VII. HIPÓTESIS.....</b>	<b>22</b>
<b>VIII. DISEÑO METODOLÓGICO .....</b>	<b>23</b>
<b>IX. RESULTADOS.....</b>	<b>33</b>
<b>X. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS .....</b>	<b>37</b>
<b>XI. CONCLUSIONES .....</b>	<b>43</b>
<b>XII. RECOMENDACIONES .....</b>	<b>44</b>
<b>XIII. BIBLIOGRAFÍA .....</b>	<b>45</b>
<b>XIV. ANEXOS .....</b>	<b>47</b>

## I. INTRODUCCIÓN

Desde hace décadas en múltiples estudios se ha observado que la hiperglucemia en departamento de emergencia es un fuerte predictor de los resultados intrahospitalarios tanto en su morbilidad como en su mortalidad. (Liao y cols., 2015).

Considerándose que la hiperglucemia aguda al ingreso ocurre frecuentemente en pacientes con enfermedades críticas (traumas, cirugías, infarto de miocardio, sepsis, etc.), siendo esto secundario a un aumento de hormonas contra reguladoras (glucagón, hormona del crecimiento, catecolaminas y glucocorticoides) y citoquinas antiinflamatorias, así como gluconeogénesis y resistencia a la insulina hepática causada por el estrés físico y metabólico presentado en ese momento. (Liao y cols., 2013)

Los niveles elevados de glucosa en sangre pueden indicar una enfermedad grave con una mayor respuesta al estrés. Sin embargo, existe una paradoja en los hallazgos discordantes en la correlación entre la hiperglucemia y los resultados adversos en pacientes agudos con diabetes preexistente. (Liao y cols., 2013)

Tomando en cuenta que en el paciente diabético que sufre una enfermedad aguda, el epifenómeno de hiperglucemia en este contexto pueda ser una combinación del estrés fisiológico agudo y su valores basales o solamente un nivel basal más alto, conllevando que sus niveles de estrés hemodinámicos y metabólicos sean diferentes, produciendo así que los resultados clínicos no sean los esperados. (Liao y cols., 2013)

Con lo que recientemente en estudios observacionales se han evaluado diferentes pruebas con el objetivo de valorar la influencia metabólica en la evolución de pacientes diabéticos, los cuales lograron determinar el valor pronóstico de la denominada brecha glucémica (BG) o “gap glucémico” en poblaciones heterogéneas de pacientes diabéticos críticos como un predictor de resultados adversos con neumonía comunitaria, infarto de miocardio y abscesos hepáticos, considerándose que la brecha glicémica la cual se calcula como una diferencia entre la glucosa media derivada de la hemoglobina glucosilada (ADAG) y la glucosa de admisión siendo así un mejor índice de exposición global a la glucemia. (Aramendi, Burghi, & Manzanares, 2017; Liao y cols., 2015)

Esto siendo respaldado en un estudio multicéntrico internacional el cual demostró una fuerte correlación entre la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y los niveles medios de glucosa plasmática a largo plazo en los 3 meses anteriores, caracterizada por una menor variabilidad biológica, estabilidad a factores ambientales, y relativamente poco afectado por el estrés agudo o la sepsis. (Luethi y cols., 2016)

Por lo que la determinación de HbA1c al ingreso a UCI puede ser de inestimable valor a la hora de diseñar protocolos de control de la glucemia y predictores pronósticos, considerando que aun que actualmente existen numerosos marcadores y escores utilizados para predecir la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos, ninguno incluye, los niveles de glucosa; a pesar de la creciente evidencia del efecto negativo de la hiperglucemia en la mortalidad en la UCI. (Aramendi y cols., 2017; Liao y cols., 2015)

## II. ANTECEDENTES

### A nivel internacional

En un estudio realizado por Chang y cols (2012) en el que se intentó examinar si la diabetes tipo 2 aumenta el riesgo de disfunción orgánica aguda y de mortalidad hospitalaria después de una sepsis grave que requiere ingreso en una unidad de cuidados intensivos basado en la población de 16,497 sujetos con sepsis grave que habían sido ingresados por primera vez en una unidad de cuidados intensivos (UCI) de Taiwán, durante el período 1998–2008. Se encontró que los pacientes diabéticos con sepsis tenían un mayor riesgo de desarrollar lesión renal aguda con un riesgo relativo (RR) de 1.54; intervalo de confianza (IC) del 95%, (1.44-1.63) y tenían más probabilidades de someterse a hemodiálisis (15.55% frente a 7.24%) en la UCI. En términos de riesgo RR ajustada para la mortalidad hospitalaria durante 90 días, a los pacientes diabéticos con sepsis grave no les fue significativamente peor cuando padecían disfunción orgánica, respiratoria, hepática, renal y / o neurológica del órgano y por el número de disfunciones orgánicas. El análisis de regresión logística múltiple para predecir la ocurrencia de mortalidad mostró que ser diabético no fue un factor predictivo con un odds ratio (OR) de 0.972, IC = 0.890 a 1.061,  $p = 0.5203$ . (Chang y cols., 2012)

Krinsley y cols (2013), publicó un estudio multicéntrico en el que se analizó los datos recopilados prospectivamente de 44,964 pacientes ingresados en 23 UCI de nueve países de Europa, entre febrero de 2001 y mayo de 2012 en el que se pudo objetivar que los pacientes con diabetes pueden beneficiarse de mayores niveles objetivo de glucosa que aquellos sin diabetes además que un incremento en la variabilidad glicémica (estimada como un coeficiente de variación  $> 20\%$ ) se asociaba de forma independiente con mayor riesgo de mortalidad entre los pacientes no diabéticos. Sin embargo, esta variabilidad glucémica no incrementó el riesgo de mortalidad entre los pacientes con diabetes, e incluso la diabetes se comportó como factor protector frente a dicha variabilidad. (Krinsley y cols., 2013)

Liao y cols (2013), publicó un estudio donde se evaluó si el control glucémico crónico y la hiperglucemia inducida por el estrés, determinada por la brecha entre los niveles de glucosa en la admisión y los niveles de glucosa promedio derivados de la hemoglobina glucosilada,

afectan adversamente los resultados de 329 pacientes diabéticos con absceso hepático piógeno en un centro médico en el norte de Taiwán durante el periodo 2004-2010, donde reveló que una brecha glucémica de  $\geq 72$  mg / dL era el valor de corte óptimo para predecir resultados adversos y mostró un aumento relativo del 22,3% en los resultados adversos en comparación con una brecha glucémica  $<72$  mg / dL, además que un control glucémico crónico más deficiente en pacientes con diabéticos se asocia con una alta incidencia de infección, hipoalbuminemia y una estancia hospitalaria más prolongada. (Liao y cols., 2013)

Liao y cols (2015), publica otro estudio evaluando si la brecha glicémica podría ser un predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos con diabetes incluyendo datos de 529 pacientes con diabetes ingresados en 4 diferentes UCI médicas de Taiwán, entre el 1 de enero 2011 y el 31 de diciembre 2014, de los cuales 87 (17.0%) murieron durante su estadía en la UCI. Los no sobrevivientes tuvieron puntuaciones APACHE-II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) y brechas glucémicas significativamente más altas que los sobrevivientes ( $P < 0,001$ ). Los pacientes críticamente enfermos con diabetes y una brecha glucémica  $\geq 80$  mg/dl tuvieron una mortalidad UCI significativamente mayor y resultados adversos que aquellos con una brecha glucémica  $<80$  mg/dL ( $P < 0,001$ ) con lo que se concluyó que la brecha glucémica se puede usar para evaluar la gravedad y el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos con diabetes. (Liao y cols., 2015)

Por lo que ante los hallazgos evidenciados Luethi y cols (2016), publica un estudio en el cual se analizaron datos 69 pacientes en estado crítico con diabetes ingresados en dos UCI terciarias en Australia, con el objetivo de evaluar si los niveles de hemoglobina glucosilada se ven afectados por enfermedades críticas encontrándose que niveles de hemoglobina glucosilada no se alteran por el inicio de una enfermedad crítica, por lo tanto, usarse para estimar de manera confiable el control glucémico crónico y guiar la terapia glucémica aguda (Luethi y cols., 2016)

Liao y cols (2016) publicó nuevamente un estudio de cohorte retrospectivo de 331 pacientes que ingresaron con diagnóstico de infarto agudo al miocardio, en dos unidades terciarias de Taiwán, entre el 1 de junio de 2011 y el 31 de junio de 2015. De estos pacientes, 43 (13.0%) murieron durante la hospitalización y 61 (18.4%) experimentaron complicaciones cardiovasculares. En comparación con los sobrevivientes, los no sobrevivientes tuvieron una edad avanzada estadísticamente significativa, mayor brecha glucémica, glucemia máxima durante las

primeras 48 horas y el nivel de péptido natriurético tipo B (BNP) más alto, y una estadía hospitalaria más prolongada. (Liao y cols., 2016)

Sandeep Donagaon y Mala Dharmalingam (2018), publicaron un estudio ambispectivo el cual tenía el objetivo de correlacionar la brecha glucémica y los resultados adversos en pacientes con Diabetes Mellitus (DM) tipo 2 ingresados en la UCI de Karnataka - India en el que se incluyeron 200 pacientes con DM tipo 2 ingresados en UCI de julio de 2015 a junio de 2016 los cuales presentaron una edad media  $\pm$  desviación estándar de  $62 \pm 11.24$  años, y el 64,5% eran hombres. La duración media de la estancia hospitalaria y la estancia en la UCI, fue de 8 días y 4 días, respectivamente. El diagnóstico primario más común fue cardiovascular (39.5%) seguido de neurológico (16.5%), infección al momento del diagnóstico (16.5%), respiratorio (14%), gastrointestinal (7.5%) y otros (6%). Una brecha glucémica más alta se asoció con la aparición de síndrome de disfunción multiorgánica ( $p < 0.01$ ), síndrome de dificultad respiratoria aguda ( $p = 0.026$ ), shock ( $p = 0.043$ ), sangrado digestivo alto ( $p = 0.013$ ), lesión renal aguda ( $p = 0.01$ ) e insuficiencia respiratoria aguda ( $p < 0.01$ ). Se encontró que los valores de corte de la brecha glucémica de 43.31 mg/dl, 45.26 mg/dl y 39.12 mg/dl eran discriminatorios para predecir la mortalidad en la UCI (Sandeep Donagaon, 2018)

Otro estudio publicado por Shebl y cols (2018), el cual evaluó el papel de la brecha glucémica como biomarcador de la gravedad y el resultado de la embolia pulmonar en pacientes diabéticos que ingresaron a Hospitales universitarios, Zagazig (Egipto) durante el período entre enero de 2016 y junio de 2018. Se encontró una correlación positiva significativa entre la brecha glucémica y la gravedad de la embolia pulmonar y la duración de la estancia hospitalaria. Hubo una diferencia significativa de la brecha glucémica entre los no sobrevivientes y los sobrevivientes ( $110.3 \pm 35.6$  vs  $48.8 \pm 31.3$ ;  $p < 0.001$ ), pacientes con y sin deterioro clínico ( $108 \pm 34.1$  vs  $48.1 \pm 31.1$ ;  $p < 0.001$ ), y pacientes que necesitaron ingreso en la UCI y pacientes que no lo necesitaron ( $107.3 \pm 31.9$  vs  $46.2 \pm 29.7$ ;  $p < 0.05$ ). A un valor de corte de la brecha glucémica mayor o igual a 79, la sensibilidad, la especificidad, el valor predictivo positivo y el valor predictivo negativo fueron 100, 82, 23 y 100%, respectivamente. La regresión logística multivariable de los predictores potenciales de mortalidad identificó dos predictores independientes: índice de gravedad de la embolia pulmonar (PESI) ( $p < 0,001$ ) y brecha glucémica ( $p = 0,042$ ). Concluyendo que una brecha glucémica elevada entre los niveles de glucosa sérica en el momento del ingreso y la glucosa

promedio derivada de HbA1c se asoció con una mayor gravedad y mortalidad en pacientes diabéticos con embolia pulmonar. (Shebl & Abbas, 2018)

Sivakumar y cols publicaron (2018) un estudio realizado en 3 unidades hospitalarias de la india, con objetivo de determinar la utilidad de la brecha glucémica en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 que ingresaron por crisis hiperglicémicas, durante el periodo de mayo 2017 a octubre 2017. Observo que los casos de Diabetes Mellitus tipo 2 con estado hiperosmolar (HHS) presentaron alteraciones sustanciales en los parámetros bioquímicos de referencia. La brecha glucémica también fue muy elevada en los casos de HHS que en los otros. Concluyendo que la brecha glucémica elevada que indica hiperglucemia inducida por estrés (HIS) ocurre en las emergencias hiperglucémicas de los pacientes diabéticos. (Sivakumar, Moonishaa, & George, 2018)

### **A nivel nacional**

En nuestro país no se encontraron estudio donde se valore la brecha glicémica como factor pronóstico en pacientes con Diabetes Mellitus.

### III. JUSTIFICACIÓN

La diabetes mellitus en la actualidad es considerada a nivel mundial como un problema de salud pública debido al constante aumento de su prevalencia. Detallándose en el último reporte mundial de diabetes de la OMS, que en el 2014 aproximadamente 422 millones de adultos en todo el mundo tenían diabetes y estimándose que para el 2025 este valor se duplique, produciéndose así un mayor impacto socioeconómico tanto en países desarrollados como subdesarrollados.

Actualmente en Nicaragua las personas con Diabetes Mellitus representan aproximadamente 9% de la población total, la cual en el último año ha presentado un incremento desmesurado en la tasa de mortalidad en las unidades hospitalarias, ubicándose como 3 causa de muerte y en segundo lugar en causas de ingresos hospitalarios en el país.

Por lo que el enfoque de este estudio nos permitirá obtener por medio de la brecha glicémica información de inestimable valor pronóstico lo que en un futuro nos permitirá proponer nuevas conductas terapéuticas en pacientes diabéticos que ingresan a la UCI logrando así reducir la morbimortalidad intrahospitalaria.

#### IV. PLANTEAMIENTO DE PROBLEMA

Por lo que ante el gran impacto socioeconómico de la Diabetes en la población y la discordancia en los hallazgos científicos, el lograr definir la utilidad de un mejor marcador pronóstico en nuestra población con Diabetes mellitus nos permitirá ofrecer una mejor la estratificación de la gravedad al ingreso de los pacientes críticos, lo que nos lleva a plantearnos la siguiente pregunta:

**¿Cuál es la utilidad de la brecha glicémica como factor pronóstico en pacientes diabéticos ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivo del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el período comprendido de julio – diciembre 2018?**

## V. OBJETIVOS

### **Objetivos generales**

Analizar la Brecha glicémica (GAP) como factor pronóstico en pacientes diabéticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el período comprendido de julio – diciembre 2018.

### **Objetivos específicos**

1. Describir las características sociodemográficas y condición clínica de los pacientes con Diabetes Mellitus que ingresaron en UCI.
2. Determinar la asociación entre el Gap glicémico y la evolución clínica y metabólica de los pacientes diabéticos que ingresaron a UCI durante el período de estudio.
3. Asociación entre la Brecha glicémica y la morbilidad hospitalaria y a los 30 días de los paciente diabéticos que ingresan a UCI.

## VI. MARCO TEÓRICO

### Hiperglicemia de estrés - Definición

La hiperglucemia inducida por estrés (HIS) es un hallazgo frecuente entre los pacientes críticamente enfermos, particularmente entre los pacientes cardiovasculares, los pacientes neurocríticos y los pacientes sometidos a procedimientos quirúrgicos, incluso en ausencia de diabetes mellitus (DM) preexistente siendo definida en pacientes no diabéticos por un nivel de glucemia en ayuno mayor a 126 mg/dL medido en dos oportunidades o un registro mayor a 200 mg/dL determinado en cualquier momento de la evolución. (Aramendi y cols., 2017) En pacientes diabéticos, la HIS se define como niveles de glucosa en sangre superiores a 180-220 mg / dL. (Silva-Pérez y cols., 2017)

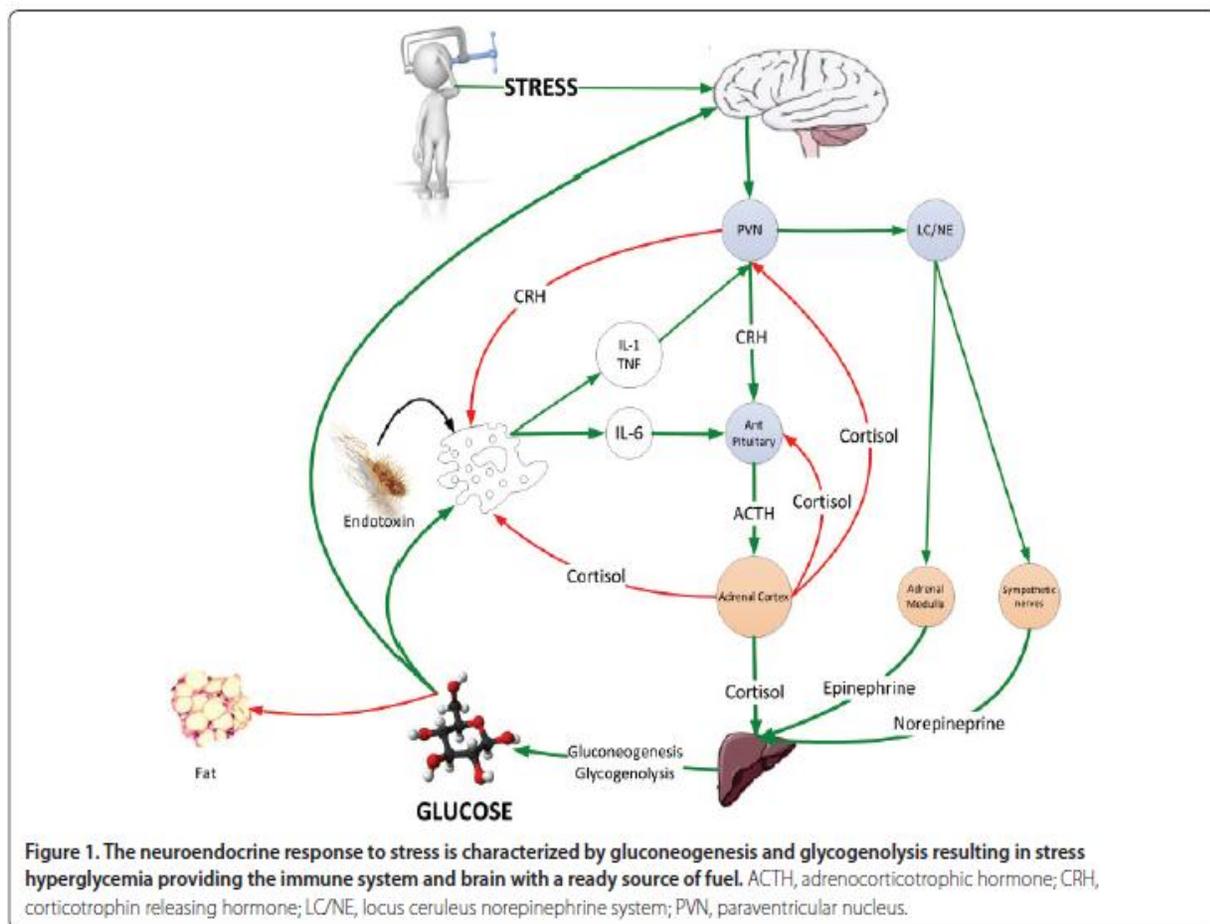
En su base etiológica subyacen una serie de eventos que van desde una respuesta endógena al estrés hasta la consecuencia de intervenciones terapéuticas tales como la infusión de catecolaminas y el uso de dextrosa parenteral y glucocorticoides. Asimismo, esta forma de hiperglucemia es la consecuencia de una serie de alteraciones inmunoinflamatorias y hormonales que caracterizan a la enfermedad crítica con inflamación sistémica tales como la presencia de citoquinas proinflamatorias y el incremento de las hormonas contra reguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento). Estos cambios determinan un aumento de la generación hepática de glucosa (gluconeogénesis y glucogenólisis) así como una resistencia periférica a la acción de la insulina. (Aramendi y cols., 2017)

### Enfermedad aguda, respuesta al estrés e hiperglucemia del estrés.

La respuesta al estrés está mediada en gran medida por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HPA) y el sistema simpático adrenal. En general, hay una respuesta gradual al grado de estrés. Los niveles de cortisol y catecolamina se correlacionan con el tipo de cirugía, la gravedad de la lesión, la escala de coma de Glasgow y la puntuación APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II). La producción de cortisol suprarrenal aumenta hasta diez veces con

estrés severo (aproximadamente 300 mg de hidrocortisona por día). En pacientes con shock, las concentraciones plasmáticas de epinefrina aumentan 50 veces y los niveles de norepinefrina aumentan 10 veces. La médula suprarrenal es la fuente principal de estas catecolaminas liberadas. La suprarrenalectomía elimina la respuesta de epinefrina y reduce la respuesta de norepinefrina al shock hemorrágico. El aumento de la liberación de hormonas del estrés produce múltiples efectos (metabólicos, cardiovasculares e inmunitarios) dirigidos a restaurar la homeostasis durante el estrés. El eje HPA, el sistema simpático y las citosinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF), interleucina (IL) 1 y 6 actúan de forma colectiva y sinérgica para inducir la hiperglucemia del estrés. (Preiser, Thoof, & Tironi, 2016)

La respuesta neuroendocrina al estrés se caracteriza por la gluconeogénesis excesiva, la glucogenólisis y la resistencia a la insulina. Sin embargo, la hiperglucemia por estrés parece ser causada predominantemente por el aumento de la producción hepática de glucosa en lugar de la extracción de glucosa en los tejidos deteriorada. Los efectos metabólicos del cortisol incluyen un aumento en la concentración de glucosa en la sangre a través de la activación de enzimas clave involucradas en la gluconeogénesis hepática y la inhibición de la captación de glucosa en tejidos periféricos como los músculos esqueléticos. Tanto la epinefrina como la norepinefrina estimulan la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis; La norepinefrina tiene el efecto agregado de aumentar el suministro de glicerol al hígado a través de la lipólisis. Los mediadores inflamatorios, específicamente las citoquinas TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6, y la proteína C-reactiva, también inducen resistencia a la insulina periférica. Además, se cree que la liberación alterada de adipocinas (aumento de la glucoproteína zinc-alfa2 y adiponectina disminuida) del tejido adiposo durante una enfermedad aguda desempeña un papel clave en el desarrollo de la resistencia a la insulina. El grado de activación de la respuesta al estrés y la gravedad de la hiperglucemia están relacionados con la intensidad del factor estresante y las especies involucradas. Hart y sus colegas demostraron que la hemorragia, la hipoxia y la sepsis se encontraban entre los actores estresantes que causaron los niveles más altos de epinefrina y norepinefrina. (Figura 1). (Preiser y cols., 2016)



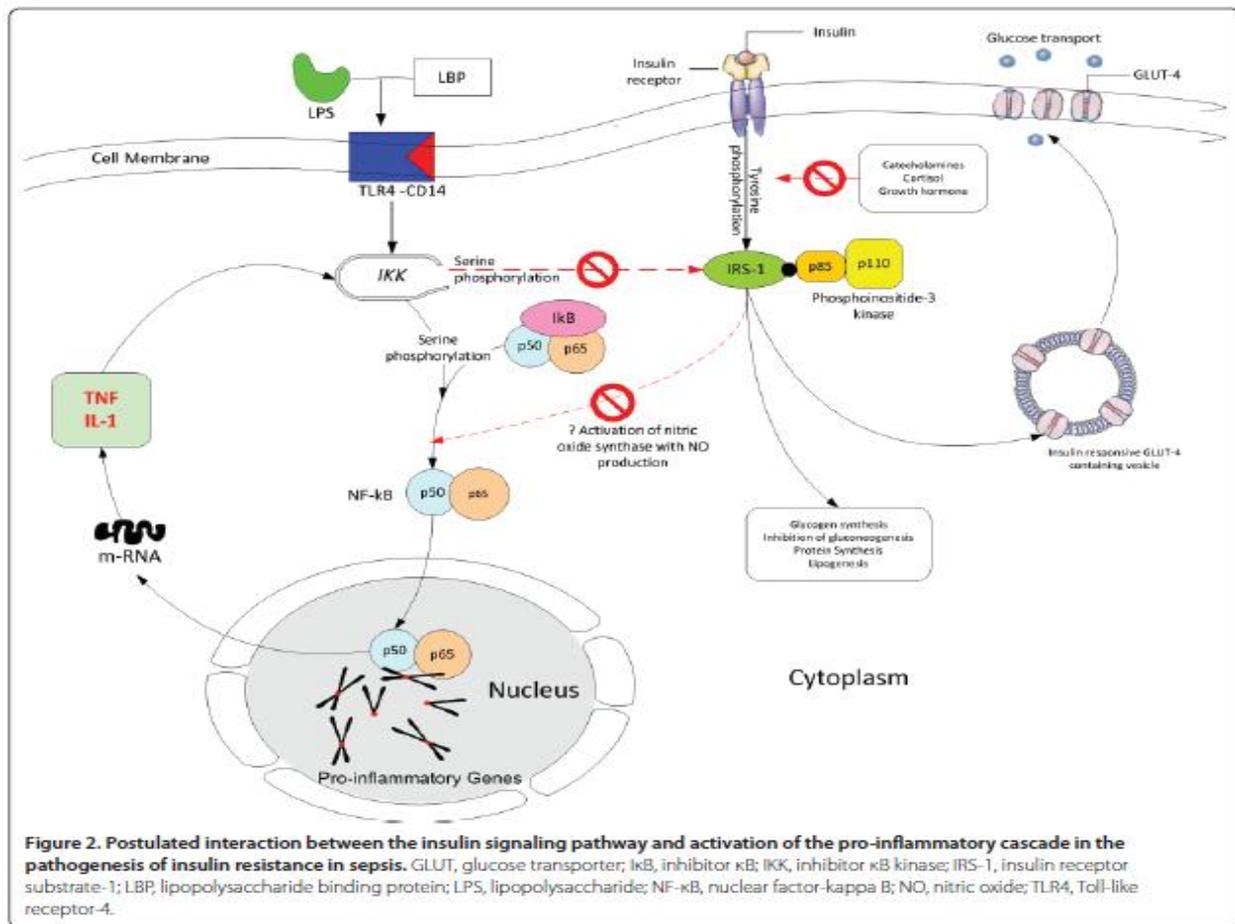
## La hiperglucemia por estrés de leve a moderada es protectora durante el estrés y las enfermedades críticas

La hiperglucemia por estrés y la resistencia a la insulina son respuestas preservadas evolutivamente que permiten que el huésped sobreviva durante períodos de estrés severo. Los insectos, gusanos y todos los vertebrados, incluidos los peces, desarrollan hiperglucemia por estrés cuando se exponen al estrés. En modelos animales de shock hemorrágico, la administración de una solución hipertónica de glucosa aumentó el gasto cardíaco, la presión arterial y mejoró la supervivencia. En estos experimentos, dosis osmolar similares de solución salina o manitol, con mayores volúmenes de líquido acompañante, no produjeron los cambios sostenidos de la presión arterial ni mejoraron la supervivencia. (Preiser y cols., 2016)

La glucosa es ampliamente utilizada por los tejidos que no son dependientes de la insulina, entre los que se incluyen el sistema nervioso central y periférico, la médula ósea, los glóbulos blancos y rojos y el sistema reticuloendotelial. Se ha estimado que, en reposo, la captación de glucosa no mediada por insulina representa del 75 al 85% de la tasa total de eliminación total de glucosa.

La glucosa es la principal fuente de energía metabólica para el cerebro. La captación celular de glucosa está mediada por transportadores de glucosa de membrana plasmática (GLUT, por sus siglas en inglés), que facilitan el movimiento de la glucosa a través de un gradiente de concentración a través de la membrana celular lipídica no polar. Estos transportadores son miembros de una familia de transportadores de glucosa facilitadores estructuralmente relacionados que tienen una distribución de tejido distinta pero superpuesta. Aunque 14 isoformas GLUT se han identificado en el genoma humano, la captación de glucosa per se es facilitado por GLUT-1, GLUT-3 y GLUT-4 en diversos tejidos. La insulina aumenta el transporte de glucosa mediado por GLUT-4 al aumentar la translocación de GLUT-4 desde las reservas intracelulares a la membrana celular. Se ha demostrado que la lesión térmica y la sepsis aumentan la expresión del ARNm de GLUT-1 y los niveles de proteína en el cerebro y los macrófagos. Concomitantemente, el estrés y la respuesta inflamatoria dan como resultado una disminución de la translocación de GLUT-4 a la membrana celular.

Es probable que los mediadores proinflamatorios, en particular TNF- $\alpha$  y la IL-1, son responsables de los efectos recíprocos en la expresión en la superficie de estos transportadores de glucosa. El TNF- $\alpha$  elevado interfiere directamente con la transducción de señales de insulina a través de la fosforilación de varias moléculas a lo largo de la vía de señalización de insulina. Durante la infección, la regulación positiva de GLUT-1 y la regulación negativa de GLUT-4 pueden jugar un papel en la redistribución de la glucosa desde los tejidos periféricos hacia las células inmunes y el sistema nervioso. (figura 2)(Preiser y cols., 2016)



Para que la glucosa alcance una célula con flujo sanguíneo reducido (isquemia, sepsis), debe difundir un gradiente de concentración desde el torrente sanguíneo, a través del espacio intersticial y hacia la célula. El movimiento de la glucosa depende totalmente de este gradiente de concentración, y para que se produzca un suministro adecuado a través de una distancia mayor, la concentración en el origen (sangre) debe ser mayor. (Preiser y cols., 2016)

La hiperglucemia del estrés da como resultado un nuevo equilibrio de glucosa, lo que permite un mayor "gradiente de difusión de la glucosa" en la sangre que maximiza la captación de glucosa celular ante el flujo microvascular mal distribuido. Estos datos sugieren que la hiperglucemia moderada (glucosa en sangre de 140 a 220 mg / dL) maximiza la captación de glucosa celular mientras evita la hiperosmolaridad. Además, la hiperglucemia aguda puede proteger contra la muerte celular después de la isquemia al promover las vías antiapoptóticas y favorecer la angiogénesis. En un modelo murino de infarto de miocardio, Malfitano et al

demonstraron que la hiperglucemia aumentaba los factores de supervivencia celular (factor inducible por hipoxia-1 $\alpha$ , factor de crecimiento endotelial vascular), disminución de la apoptosis, reducción del tamaño del infarto y mejora de la función sistólica. En este estudio, la hiperglucemia produjo un aumento de la densidad capilar y una reducción de la fibrosis. In vitro e in vivo los estudios han demostrado que los cardiomiocitos expuestos a un medio sin insulina suplementado con altas concentraciones de glucosa son resistentes a ataques patológicos como la isquemia, la hipoxia y la sobrecarga de calcio. (Preiser y cols., 2016)

Los macrófagos desempeñan un papel central en la respuesta del huésped a las lesiones, infecciones y sepsis. Las actividades de macrófagos incluyen presentación de antígenos, quimiotaxis, fagocitosis, actividad bactericida, secreción de citoquinas y reparación de heridas. La glucosa es el sustrato metabólico primario para los macrófagos y la afluencia eficiente de glucosa es esencial para la función óptima de los macrófagos. Los macrófagos y los neutrófilos requieren nicotinamida adenina dinucleótido fosfato (NADPH) para la formación de las especies reactivas de oxígeno, el óxido nítrico y el superóxido, así como muchas vías biosintéticas. (Preiser y cols., 2016)

El metabolismo de la glucosa a través de la ruta de la pentosa proporciona los intermediarios metabólicos necesarios para la generación de NADPH. Después de las lesiones térmicas, traumas y sepsis, aumenta la captación de glucosa no mediada por insulina. La mayor parte del aumento de la captación de glucosa se produce en tejidos ricos en macrófagos. Estos datos sugieren que el aumento de los requisitos energéticos de los macrófagos y neutrófilos activados durante la infección y la lesión tisular, están regulados por una mayor captación celular de glucosa relacionada con el aumento del gradiente de difusión de la glucosa y la mayor expresión de los transportadores de glucosa. Además, estos mecanismos aseguran una adecuada captación de glucosa por parte del tejido neuronal frente a la disminución del flujo microvascular. La normalización iatrogénica de la glucosa en sangre puede, por lo tanto, perjudicar la función inmunológica y cerebral en un momento de crisis. De hecho, dos grupos independientes de investigadores que utilizan microdiálisis y relaciones de piruvato / lactato en el cerebro demostraron que los intentos de normalización de la glucosa en sangre en pacientes críticos con lesión cerebral se asociaron con un mayor riesgo de reducciones críticas en los niveles de glucosa

en el cerebro y la crisis energética cerebral. De manera similar, Duning y colegas demostraron que la hipoglucemia empeoró la disfunción neurocognitiva inducida por la enfermedad crítica. Múltiples estudios han demostrado que incluso la hipoglucemia moderada es perjudicial y aumenta la mortalidad de los pacientes críticos. (Preiser y cols., 2016)

En resumen, estos datos sugieren que la hiperglucemia por estrés es una fuente de combustible para el sistema inmunológico y el cerebro en un momento de estrés y que los intentos de interferir con esta respuesta adaptativa conservada evolutivamente probablemente sean perjudiciales. (Preiser y cols., 2016)

### **Los efectos perjudiciales de la hiperglucemia crónica y el beneficio de la hiperglucemia aguda: equilibrar lo bueno con lo malo**

La hiperglucemia crónica en pacientes con diabetes se asocia con una gran cantidad de complicaciones dañinas. Los resultados adversos asociados con la hiperglucemia crónica se atribuyen a los efectos proinflamatorios, trombóticos y prooxidantes que se observan al aumentar los niveles de glucosa. Brownlee ha sugerido un mecanismo unificador para explicar la patobiología de las complicaciones a largo plazo de la diabetes: la sobreproducción de superóxido por la cadena de electrones mitocondrial. La duración y el grado de hiperglucemia parecen ser críticos para determinar si la hiperglucemia es protectora o perjudicial. Este argumento es apoyado por una serie de modelos experimentales. La hiperglucemia aguda limita la lesión miocárdica después de la hipoxia; sin embargo, el tratamiento crónico de cardiomiocitos con un medio de alto contenido de glucosa aumentó la tasa de muerte celular. (Preiser y cols., 2016)

Este problema fue abordado específicamente por Xu y colegas, que midió el tamaño del infarto después de una lesión coronaria izquierda / lesión por reperfusión después de una hiperglucemia a corto plazo (4 semanas) y a largo plazo (20 semanas). En este estudio, el número de miocitos muertos disminuyó con la hiperglucemia a corto plazo, mientras que el número de miocitos muertos aumentó notablemente en el grupo de 20 semanas de hiperglucemia en comparación con el grupo de control emparejado en el tiempo. Además, la quinasa 1/2 regulada por señal extracelular (ERK 1/2), que desempeña un papel importante en la proliferación celular y

la síntesis de proteínas, aumentó con la hiperglucemia a corto plazo, pero se redujo con la hiperglucemia a largo plazo. En un estudio similar, Ma y colegas demostraron que 2 semanas de diabetes inducida por estreptoquinasa redujeron las señales proapoptóticas y el tamaño del infarto de miocardio en comparación con los controles normoglucémicos o ratas que habían sido diabéticas durante 6 semanas. En este estudio, la fosforilación de la proteinquinasa (AKT), una señal de pro supervivencia, aumentó significativamente después de 2 semanas de diabetes. (Preiser y cols., 2016)

Sin embargo, después de 6 semanas de diabetes, la peroxidación lipídica aumentó y los niveles de factor de crecimiento endotelial vascular y óxido nítrico en plasma se redujeron en comparación con los controles o ratas diabéticas durante 2 semanas. Estos estudios difieren de los de Van den Berghe y colegas, quienes en modelos experimentales han demostrado que la hiperglucemia aguda induce disfunción mitocondrial y orgánica. Sin embargo, debe reconocerse que, de forma similar a su estudio "de referencia" en pacientes en estado crítico. La nutrición parenteral resulta en una sobrecarga de glucosa celular y es un predictor independiente del aumento de la morbilidad y la mortalidad. (Preiser y cols., 2016)

Estos datos sugieren que la hiperglucemia aguda puede ser protectora y puede resultar en una mayor plasticidad y resistencia celular a los ataques isquémicos e hipóxicos. Es posible, aunque no está probado, que la hiperglucemia severa por estrés (glucosa en sangre > 220 mg / dL) pueda ser dañina. Debido a sus efectos sobre la osmolaridad sérica, la hiperglucemia por estrés severo puede provocar cambios de líquidos. Además, la hiperglucemia grave supera el umbral renal, lo que resulta en una diuresis osmótica y un agotamiento del volumen. Sin embargo, no está claro en qué umbral la hiperglucemia puede volverse desventajosa. Es probable que la hiperglucemia por estrés severo pueda ocurrir con mayor frecuencia en pacientes con tolerancia subyacente a la tolerancia a la glucosa. (Preiser y cols., 2016)

### **Importancia de la diabetes mellitus: “La paradoja de la Diabetes”**

Un hecho relevante puesto de manifiesto desde en el primer trabajo del grupo de Leuven, fue la observación que el tratamiento intensivo con insulina tenía un beneficio mayor en los pacientes sin DM conocida. Estos hallazgos coinciden con un volumen de evidencia creciente

derivado de estudios observacionales que señalan a la DM como un factor protector en el paciente crítico. (31,32) En tal sentido, en una revisión sistemática de la literatura y metanálisis publicado en el año 2011, Siegelaar y cols. Evaluaron el impacto de la DM (18,6% de los pacientes estudiados) en la mortalidad hospitalaria y a los 30 días en una población de 12.489,574 pacientes críticos. Sin embargo, este análisis no mostró una asociación entre ambas variables con excepción del grupo de pacientes de cirugía cardíaca. Este hallazgo, contrasta con el hecho de que la DM está asociada a un aumento de la morbimortalidad en los pacientes ambulatorios. En tal sentido, en la enfermedad crítica este efecto aparentemente protector de la DM se ha dado en llamar “paradoja de la diabetes”. (Aramendi y cols., 2017)

Por otro lado estudios observacionales han demostrado la relación existente entre la presencia de DM, los tres dominios del control glucémico y la mortalidad. En 2013 Krinsley y cols. Demostraron que el diagnóstico de DM se correlacionaba con una disminución del riesgo de muerte. Por su parte, la hiperglucemia se asoció en forma significativa a un aumento de la mortalidad en el grupo de pacientes no diabéticos pero no así en los que padecían DM. Finalmente, los autores demostraron que el aumento de la variabilidad glicémica (VG) se asociaba en forma significativa con un aumento de la mortalidad en aquellos pacientes no diabéticos pero no así en los pacientes con DM. (Aramendi y cols., 2017)

En un análisis retrospectivo (n = 3529) comparando un protocolo de control estricto (80 – 110 mg/dL) versus control moderado (90 – 140 mg/dL) mostró que el control moderado se asociaba a un mayor riesgo de muerte en pacientes sin DM ( $p < 0,05$ ) pero a una disminución de riesgo de muerte en los pacientes diabéticos ( $p = 0,01$ ). (Aramendi y cols., 2017)

Estos hallazgos sugieren que la presencia de DM podría modular el efecto que las diferentes variables del control de la glucemia tendrían en los pacientes críticos. Aun no existe evidencia determinante que explique dicha paradoja. Sin embargo, diferentes autores como Klip y cols. Han postulado que la hiperglucemia crónica es capaz de generar un acondicionamiento celular el cual sería protectoro contra el daño mediado por la hiperglucemia aguda durante la enfermedad crítica. (Aramendi y cols., 2017)

El mecanismo subyacente a dicho acondicionamiento sería una Down regulación de los transportadores GLUT 1 y GLUT 3 durante la exposición crónica a la hiperglucemia, los cuales están estimulados durante la fase aguda de la enfermedad crítica, favoreciendo la toxicidad por sobrecarga celular de glucosa. Asimismo, factores no vinculados al control glucémico tales como la existencia de la DM y los potenciales efectos beneficiosos de la insulina (efecto antiinflamatorio y protección endotelial) podrían explicar en parte la denominada paradoja de la diabetes. En tal sentido, estudios clínicos y de experimentación animal indican a la DM como un factor protector contra el desarrollo del síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), fenómeno mediado entre otros factores por un aumento en la expresión del Peroxisome Proliferator-Activated Receptor gamma (PPAR- $\gamma$ ), el cual podría estar sobre expresado en pacientes con DM.(Aramendi y cols., 2017)

Por otro lado existe evidencia contundente que demuestra la relación existente entre control de glucemia premórbido y disglucemia. En un análisis retrospectivo de 415 pacientes diabéticos ingresados a UCI se buscó el valor de hemoglobina glucosilada (Hb A1c) en los 3 meses previos al ingreso. Los autores observaron que en los pacientes con peor control previo (HbA1c mayor de 6,8%), la mortalidad era mayor cuando el tiempo medio ponderado de glucemia plasmática (GLUtw) y por consiguiente el control glucémico fue mejor durante la estadía en UCI. El análisis multivariado encontró una correlación significativa entre HbA1c y GLUtw, señalando que la relación entre HbA1c y mortalidad se modificó de acuerdo a los cambios en GLUtw ( $p = 0,008$ ). Estos resultados señalan que los pacientes con peor control metabólico previo al ingreso a UCI tuvieron una sobrevida mayor cuando los valores de glucemia en UCI eran más elevados y la sobrevida fue menor cuando dichos valores se acercaban a niveles de euglicemia. Por otra parte, en los pacientes diabéticos con mejor control metabólico previo al ingreso a UCI la sobrevida fue mayor cuando los valores de glucemia fueron más bajos. (Aramendi y cols., 2017)

Más recientemente, en un interesante estudio de cohortes publicado por Plummer y cols, en el año 2014, se analizaron en forma prospectiva 1000 pacientes críticos. Los autores analizaron la relación entre la mortalidad y el control glicémico premórbido a través de la determinación de HbA1c al ingreso a UCI y la glucemia pico en las primeras 48 horas del ingreso. Estos pacientes se clasificaron en 4 categorías (diabéticos conocidos con base en su historial

clínico, DM no conocida pero actualmente definida por una HbA1c mayor de 6,5%, pacientes con hiperglucemia de estrés y normogluceémicos). En los pacientes con hiperglucemia de estrés y en aquellos con DM con muy buen control metabólico (HbA1c < 6%) y adecuado control metabólico previo (HbA1c entre 6 - 7%), el aumento de la glucemia pico en las primeras 48 horas en UCI se asoció en forma significativa a un aumento de la mortalidad. Sin embargo en los pacientes diabéticos conocidos o no con mal control metabólico previo (HbA1c > 7%) al aumento de la glucemia pico en las primeras 48 horas de evolución no se asoció con mayor mortalidad. En un análisis retrospectivo de 1.569 pacientes diabéticos publicado recientemente por el mismo grupo, la variabilidad de la glucemia se asoció en forma significativa a un aumento de la mortalidad ( $p = 0,001$ ), sin embargo esta asociación no observó en pacientes diabéticos con mal control metabólico (HbA1c > 8,5%). En el mismo sentido, un estudio retrospectivo demostró que el peor control metabólico premórbido se asoció en forma significativa a mayor mortalidad en pacientes diabéticos con hipoglucemia severa durante la internación en UCI. (Aramendi y cols., 2017)

Estos hallazgos sugieren que los niveles de glucemia que pueden ser seguros y deseables para algunos grupos de pacientes, pueden no serlo en los pacientes diabéticos con mal control metabólico o con hiperglucemia crónica. En virtud de lo expuesto, el control glucémico previo a UCI podría ser un factor clave a la hora de desarrollar protocolos de control de la glucemia. (Aramendi y cols., 2017)

### **Hemoglobina glucosilada: importancia en el paciente crítico**

La HbA1c es un marcador de control glicémico a largo plazo en pacientes diabéticos el cual refleja el control glucémico en los 3 meses previos a la determinación de la misma. Por otro lado la American Diabetes Association (ADA) introdujo un valor de corte de 6,5% como criterio diagnóstico de diabetes y las guías de manejo de la diabetes sugieren un valor menor de 7,0% como indicador de adecuado control glucémico. (Aramendi y cols., 2017)

En el ámbito de la medicina intensiva, la determinación de HbA1c al ingreso ha demostrado valor pronóstico. En una población heterogénea de pacientes críticos sin historia previa de DM una HbA1c mayor de 6,5 se asoció a mayor severidad y mortalidad en UCI. (Aramendi y cols., 2017)

Por otra parte, el diagnóstico de DM en la UCI se realiza comúnmente basándose en los antecedentes clínicos pero sin duda hay un número importante de pacientes con DM desconocida al momento del ingreso a UCI. En un interesante estudio prospectivo observacional que incluyó 15.737 pacientes críticos realizado por Carpenter y cols., se observó, a través de la determinación de HbA1c, que un 9% de los pacientes analizados tenían DM desconocida al momento del ingreso. En dicho subgrupo de pacientes se demostró no solamente un aumento significativo de la disglucemia sino también una mayor mortalidad (13.8% versus 11.4%;  $p = 0.01$ ) en comparación con los pacientes sin DM. (Aramendi y cols., 2017)

Por otro lado la determinación de la HbA1c al ingreso permite discriminar aquellos pacientes con hiperglucemia de estrés de los que presentan DM e hiperglucemia. En tal sentido, diferentes estudios observacionales han determinado el valor pronóstico de la denominada brecha glucémica (BG) o “gap glucémico” en poblaciones heterogéneas de pacientes diabéticos críticos. La BG se define por la diferencia entre de la glucemia a la admisión a UCI y la glucemia promedio estimada determinada a partir del valor de HbA1c ( $BG = 28.7 \times HbA1c - 46.7$ ). (49) La BG ha surgido como un predictor de resultados adversos en pacientes diabéticos con neumonía comunitaria, infarto de miocardio y abscesos hepáticos. Por otra parte, valores de  $BG > 80\text{mg/dL}$  se han asociado a un aumento de la mortalidad hospitalaria en pacientes críticos diabéticos y su incorporación al score APACHE II ha logrado aumentar su performance como predictor de mortalidad. En el mismo sentido se ha utilizado el denominado “Stress Hyperglycemia Ratio” (SHR), definido como la relación entre la glucemia al ingreso/glucemia promedio a partir de HbA1c; este índice ha sido postulado como un marcador de estrés metabólico con mayor precisión que la hiperglucemia absoluta. (Aramendi y cols., 2017)

En relación con lo expuesto, la determinación de HbA1c al ingreso a UCI puede ser de inestimable valor a la hora de diseñar protocolos de control de la glucemia, considerando que los niveles de HbA1c no se alteran durante el inicio de la enfermedad crítica como fuera recientemente demostrado. (Aramendi y cols., 2017)

## VII. HIPÓTESIS

### **Hipótesis de investigación**

Los pacientes con un GAP de glicemia  $< 80$  mg/dl determinado al momento de su ingreso presentan mejor evolución clínica, metabólica y menor riesgo de complicaciones al ingresar a UCI por diferentes causas en comparación con los paciente diabéticos con un GAP de glicemia  $\geq 80$  mg/dl.

## VIII. DISEÑO METODOLÓGICO

### Tipo de Estudio

El presente estudio es observacional, de cohorte prospectiva

### Área de Estudio

El área de estudio de la presente investigación se realizó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo de Julio a Diciembre 2018, situada en la ciudad de Managua, Nicaragua.

### Población de estudio

El universo del estudio lo conforman 91 pacientes con antecedentes de Diabetes mellitus (DM) y / o pacientes sin antecedentes previos de DM que presentan un nivel de HbA1c de  $\geq 6.5\%$  al momento de su ingreso a la UCI del hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante el periodo de julio- diciembre 2018.

### Criterios de Inclusión

- Paciente mayor de 15 años
- Pacientes con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo 1 o 2 que ingresan a UCI.
- Ingresados del mes de Julio - Diciembre 2018.

### Criterios de Exclusión

- Paciente menores de 15 años
- Pacientes no diabéticos establecidos por ausencia de antecedentes y por pruebas metabólicas realizadas al momento de su ingreso.
- Pacientes con diagnósticos de shock hipovolémico de diferentes etiologías.
- Haber ingresado en otro periodo en un periodo diferente al del estudio.
- Pacientes embarazadas.
- Pacientes con enfermedad renal crónica en estadios G4 y G5 determinados previamente por las guías KDIGO
- Pacientes que fallecen en las primeras 48 horas.
- Pacientes trasladados a otra unidad.
- Pacientes con estancia en la unidad menor de 48 horas.

## Muestra

El cálculo muestral aproximado de los sujetos pertenecientes a la cohorte se realizó con la fórmula para dos grupos independientes con censura, contenida dentro del software tamaño de la muestra V 1.1®, la cual se relaciona a continuación:

$$n = \frac{\left[ Z_{\alpha} * \sqrt{2p(1-p)} + Z_{\beta} * \sqrt{p_1(1-p_1) + p_2(1-p_2)} \right]^2}{(p_1 - p_2)^2}$$

- $n$  = sujetos necesarios en cada una de las muestras
- $Z_{\alpha}$  = nivel de error  $\alpha$ , probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando esta es verdadera, al 5% su valor es 1.96.
- $Z_{\beta}$  = nivel de error  $\beta$ , probabilidad de no rechazar la hipótesis nula cuando esta es falsa, al 20% su valor es 0.84.
- $p_1$  = Valor de la proporción en el grupo de expuestos.
- $p_2$  = Valor de la proporción en el grupo no expuestos.
- $p$  = Media de las dos proporciones  $p_1$  y  $p_2$

$$p = \frac{p_1 + p_2}{2}$$

Para tal cálculo se utilizaron los datos del estudio de (Liao y cols., 2015) en donde el 10% de los no expuestos desarrollaron el evento en comparación con el 30% de los expuestos.

Dando como resultado un tamaño muestral de 60 personas a la cual al conocer tamaño de población se aplica fórmula de corrección para muestras finitas, siendo  $n$  la muestra calculada y  $N$  el tamaño de la población conocido

$$n = \frac{n_0}{1 + \frac{n_0}{N}}$$

De este modo, el tamaño muestral asumiendo un  $\alpha$  de 0.05, un  $\beta$  de 0.2, una relación 1:1 de expuestos y no expuestos con una prueba a dos colas fue de 72 personas, de las cuales 36 conformaron cada una de las cohortes.

El muestreo realizado fue estratificado simple.

### **Definición de la Exposición**

La exposición se define según (Aramendi y cols., 2017) como brecha (GAP) glicémica  $> 80$  mg/dl calculada por la diferencia entre de la glucemia venosa a la admisión a UCI y la glucemia promedio estimada determinada a partir del valor de HbA1c ( $BG = 28.7 \times HbA1c - 46.7$ ) el cual ha surgido como un predictor de resultados adversos en pacientes diabéticos.

### **Expuestos:**

La cohortes de expuestos está conformada por individuos adultos (mayores de 15 años de edad) diabéticos ingresados en la unidad de cuidado intensivo, a quienes se les calculó una brecha (GAP) glicémica  $\geq 80$  mg/dl calculada por la diferencia entre de la glucemia a la admisión a UCI y la glucemia promedio estimada determinada a partir del valor de HbA1c ( $BG = 28.7 \times HbA1c - 46.7$ ) y que cumplan con los criterios de selección establecidos dentro del protocolo de investigación.

### **No Expuestos:**

La cohortes de los no expuestos está conformada por individuos adultos (mayores de 15 años de edad) diabéticos ingresados en la unidad de cuidado intensivo a quienes se les calculó una brecha (GAP) glicémica  $< 80$  mg/dl calculada por la diferencia entre de la glucemia a la admisión a UCI y la glucemia promedio estimada determinada a partir del valor de HbA1c ( $BG = 28.7 \times HbA1c - 46.7$ ) y que cumplan con los criterios de selección establecidos dentro del protocolo de investigación.

### **Método y técnica de recolección de la información**

Se trató de una fuente de información primaria y secundaria, lo cual correspondió a los individuos y a los registros de atención en salud (sus respectivos expedientes clínicos) durante la hospitalización.

En los individuos de ambas cohortes, el método utilizado fue la encuesta, la cual permitió establecer una relación directa entre el investigador y el investigado de modo que mediante una serie de preguntas aplicadas a la unidad de información, se obtuvieron respuestas concretas sobre las variables de interés.

La técnica que se aplicó correspondió a la revisión del expediente clínico cuando el paciente se encontraba hospitalizado y a la entrevista de tipo estructurada cuando se presentó el egreso de los sujetos de la investigación. Los datos recolectados durante la investigación fueron registrados en un instrumento que identificaba al individuo y relacionaba las variables de interés al inicio y durante el seguimiento.

### **Seguimiento de las cohorte**

Los pacientes en las cohortes fueron seguidos diario durante su estancia intrahospitalaria y luego cada 7 días después de su egreso por medio de por medio de cita a consulta externa y/o llamadas telefónicas hasta completar un seguimiento total de 30 días a partir de la fecha de reclutamiento.

### **Instrumento de recolección de la información**

La información se obtuvo mediante un formulario creado con el fin de cumplir con los objetivos de dicho estudio al momento de su estancia hospitalaria y posteriormente por medio de su seguimiento en consulta externa o por información obtenida por vía telefónica.

## OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

<b>1. Describir las características sociodemográficas y condición clínica de los pacientes con Diabetes Mellitus que ingresaron en UCI.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valor</b>	<b>Escala</b>
Edad	Tiempo que ha vivido una persona u otro ser vivo contando desde su nacimiento	# edad de los pacientes	15-100 años	Continua
Sexo	Es el conjunto de características física, biológicas, anatómicas y fisiológicas de los seres humanos	# de pacientes según sexo	Masculino Femenino	Nominal
Procedencia	Es el origen de algo o el principio de donde nace	# de pacientes según procedencia	Rural Urbano	Nominal
Diagnóstico de diabetes	Diagnóstico de diabetes mellitus al momento de su ingreso hospitalario, determinado por antecedentes previos y/o uso de fármacos hipoglucemiantes. Pacientes que cumplen criterios de diabetes mellitus según ADA	# de pacientes según diagnóstico de diabetes	Diabéticos conocidos Diabéticos reciente diagnóstico	Nominal
Hemoglobina glucosilada	Es el valor de la fracción de hemoglobina (glóbulos rojos) que tiene glucosa adherida, medida por métodos biológicos para determinar los valores de glicemia en los últimos 3 meses.	# HbA1c	5 - 30	Continua
Glicemia venosa al ingreso	Cantidad de glucosa o azúcar en la sangre determinada por métodos de laboratorio al	# glicemia venosa al ingreso	0-600 mg/dl	Continua

Brecha glucémica como factor pronóstico en pacientes diabéticos ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante Julio – Diciembre 2018.

	momento del ingreso a la unidad hospitalaria			
Glucemia promedio estimada por la hemoglobina glucosilada	Glicemia promedio determinada a partir de la hemoglobina glucosilada según la siguiente fórmula (BG = 28.7 x HbA1c - 46.7)	# glicemia promedio a partir de la hemoglobina glucosilada	0-600 mg/dl	Continua
Comorbilidades asociadas	Presencia de una o más trastornos (o enfermedades) además de la enfermedad o trastorno primario	# de paciente con comorbilidades	Hipertensión arterial Cardiopatía Enfermedad renal crónica Neoplasias Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) Enfermedad cerebrovascular	Nominal
Complicaciones crónicas micro y macro vasculares	Presencia de trastornos anatomopatológicos secundario a la hiperglicemia en pacientes diabéticos	# de paciente con complicaciones Micro y/o macro vasculares	Retinopatía Nefropatía Neuropatía Artropatía Artropatía	Nominal
Brecha glicémica	Diferencia entre de la glucemia a la admisión a UCI y la glucemia promedio estimada determinada a partir del valor de HbA1c	# Brecha glicémica	0-600 mg/dl	Continua
Diagnóstico de ingreso a UCI	Diagnostico con el cual el paciente ingreso a UCI	# de pacientes	Shock séptico Insuficiencia respiratoria Enfermedad cerebrovascular (EVC) Pancreatitis Cetoacidosis (CAD)	Nominal

			Insuficiencia cardíaca Síndrome de distres respiratorio agudo (SDRA) Infarto agudo al miocardio (IAM) Postquirúrgico	
APACHE II	Escala de gravedad de una enfermedad para pacientes admitidos en UCI, el cual mide probabilidad de muerte	# de pacientes	1-70 pts.	Continua
SOFA	Escala para clasificación de la gravedad de una persona durante su estadía en UCI, determinado por el grado de disfunción orgánica	# de pacientes	0-24 pts.	Continua
SOFA > o igual a 11 pts.	Predictor de mortalidad	# de pacientes	SOFA $\geq$ 11 pts. SOFA < 11 pts.	Ordinal
APACHE > o igual a 33 pts.	Predictor de mortalidad	# de pacientes	APACHE II $\geq$ 33 pts. APACHE II < 33 pts.	Ordinal
<b>2. Determinar la asociación entre el Gap glicémico y la evolución clínica y metabólica de los pacientes diabéticos que ingresaron a UCI durante el período de estudio.</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición</b>	<b>Indicador</b>	<b>Valor</b>	<b>Escala</b>
Estancia en UCI	Días de estancia en la unidad de cuidado intensivo desde su ingreso hasta su egreso por diferentes causas	# de Días	2-30 días	Continua
Estancia hospitalaria	Días de estancia hospitalaria desde su ingreso hasta su egreso	# de Días	2-30 días	Continua

Uso de vasopresores y/o inotrópicos	Utilización de soporte de aminos vasopresoras y/o inotrópicos según guías internacionales del manejo de SHOCK	# de pacientes	Si No	Nominal
Días con aminos	Días con uso de aminos desde su inicio hasta su finalización por diferentes causas	# de Días	1-30 días	Continua
Soporte ventilatorio	Utilización de ventilación mecánica asistida	# de pacientes	Si No	Nominal
Días con soporte ventilatorio	Días con uso de ventilación mecánica asistida desde su inicio hasta su finalización por diferentes causas	# de Días	1-30 días	Continua
Delta SOFA	Diferencia de los valores de score SOFA hrs al ingreso a UCI y a las 48 hrs de su estancia en UCI	# del Delta SOFA	< 0 pts. ≥ 0 pts.	Nominal
Meta glicémica	Valor glicemia entre 140-180 mg/dl mantenida durante su estancia hospitalaria establecido como meta según guías ADA 2019 para pacientes críticos	# de pacientes	Si No	Nominal
<b>3. Asociación entre el GAP glicémico y la morbilidad hospitalaria y a los 30 días de los paciente diabéticos que ingresan a UCI.</b>				
Mortalidad a los 30 días	Fallecimiento del paciente durante los 30 días de seguimiento	# de pacientes	Si No	Nominal
Mortalidad en UCI	Fallecimiento del paciente durante su estancia en UCI.	# de pacientes fallecidos en UCI	Si No	Nominal
Estancia prolongada en UCI	Estancia en UCI > de 14 días.	# de pacientes	Si No	Nominal

Brecha glucémica como factor pronóstico en pacientes diabéticos ingresados en Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roberto Calderón Gutiérrez durante Julio – Diciembre 2018.

Fallo a la extubación	Resultado fallido al retiro de soporte ventilatorio	# de pacientes	Si No	Nominal
Hipoglicemia	Presencia de valores de glicemia < 70 mg/dl con datos clínicos de síntoma neuroglucopenicos	# de pacientes	Si No	Nominal
Ventilación mecánica prolongada	Es la necesidad de ventilación mecánica invasiva por 7 días o mas	# de pacientes	Si No	Nominal
Traqueostomía	Procedimiento quirúrgico en el que se realiza incisión en la tráquea secundario a ventilación mecánica prolongada	# de pacientes	Si No	Nominal
Infecciones sanguíneas asociadas a vías venosas centrales	Infecciones sanguíneas secundarias a vías venosas centrales	# de pacientes	Si No	Nominal
Neumonía asociada a ventilador	Proceso neumónico presente en paciente con ventilación mecánica invasiva según criterios de guías IDSA y/o ATS	# de pacientes	Si No	Nominal
Delirium	Es la alteración cognitiva fluctuante evidenciada en pacientes sin un daño estructural en encéfalo definido según escala CAM-ICU (Confusión Assessment Method for the ICU)	# de pacientes	Si No	Nominal
Debilidad del paciente critico	Afectación neuromuscular presente en paciente con enfermedades criticas determinado por el score de MRC	# de pacientes	Si No	Nominal

## Plan de Tabulación

Se realizó el análisis de los datos en el programa estadístico IBM SPSS (International Business Machine Statistical Package for the Social Sciences) VR22, Microsoft Acces 2015 & Ms Excel 2015 y se plasmó en tablas de distribución de frecuencias y porcentajes.

El levantamiento de texto se realizó en los programas de Word y Excel 2015.

## Análisis estadístico

- Los datos continuos se expresaron como la media  $\pm$  desviación estándar y/o mediana rango intercuartilico en dependencia de la simetría de sus valores
- Los datos categóricos se expresan como frecuencias (porcentaje).
- Los análisis se realizaron mediante la prueba t de Student de 2 colas y la prueba de Chi-cuadrado, según corresponda.
- Para evaluar la relación entre las diferentes variables y la mortalidad, se realizaron análisis univariados y multivariados utilizando el modelo de riesgos proporcional con el índice de riesgo correspondiente (HR).
- Se trazó una curva característica operativa del receptor (ROC) para analizar la potencia discriminativa de las herramientas de predicción, y se calculó el área bajo la curva (AUC). El índice de Youden, se usó para calcular el mejor valor posible de la brecha glicémica que puede predecir los resultados adversos.
- Se evaluara la supervivencia total utilizando las curvas de Kaplan-Meier y las diferentes curvas se compararan con la prueba de log-rank para determinar la significación estadística en las curvas de supervivencia.
- Las pruebas estadísticas serán consideradas significativas a un valor  $p < 0.05$ , así mismo cuando fue pertinente se utilizaron intervalos de confianza del 95%.

## Aspectos éticos

Se solicitó la autorización de las autoridades del hospital Roberto Calderón Gutiérrez la revisión del expediente clínico de los pacientes que ingresaron a UCI, así como autorización los familiares y/o paciente para el llenado de las encuestas.

Toda la información recolectada solo se ocupara para fines académicos.

## IX. RESULTADOS

En la unidad de terapia intensivo (UCI) del Hospital Escuela Dr. Roberto Calderón Gutiérrez ingresaron un total de 91 pacientes diagnosticados con Diabetes Mellitus (DM) durante el periodo de Julio a diciembre 2018, de estos 19 pacientes presentaron criterios de exclusión para este estudio, quedando una población de 72 pacientes elegibles, de los cuales 36 presentaron una brecha glicémica (Gap)  $\geq 80$  mg/dl conformando el grupo de cohorte expuesta y 36 un Gap glicémico  $< 80$  mg siendo el grupo de cohorte no expuesto lográndose obtener una relación de exposición/no expuestos de 1:1.

En el estudio se encontró que la mediana de la edad de la población fue de 60.5 años (RIQ 34.5-86.5), en relación al sexo el masculino prevaleció con un 59.7% (RR=1.34, IC=0.81-2.24, p=0.23) y el 40.3% femenino (RR=0.75, IC=0.47-1.18, p=0.23), siendo el mayor porcentaje de paciente de procedencia urbana con 75% y el 25% rural, sin evidenciarse diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes reclutados en la cohorte de expuestos y no expuestos. (Ver tabla #1)

La mayoría de la población de estudio eran diabéticos conocidos en 76.4% (RR=1.28, IC=0.68-2.38, p=0.40) y el 23.6% (RR=0.80, IC=0.49-1.30, p=0.40) diabéticos recién diagnosticado sin diferencia estadísticamente en ambos grupos. (Ver tabla #1)

En relación con las comorbilidades asociadas que presentaban dichos paciente al ingreso del estudio el 23.6% no presentó ninguna y el 76.4% presento al menos una, predominando en mayor proporción la hipertensión arterial con 47.2% (RR=0.79, IC=0.49-1.28, p=0.34), seguido de enfermedad obstructiva crónica (EPOC) con el 6.9% (RR=1.21, IC=0.57-2.59, p=0.64) sin encontrarse asociación estadísticamente significativa con la exposición. (Ver tabla #1)

Se encontró que el 56% presentó alguna complicación micro y/o macrovasculares siendo la enfermedad cardiovascular con 23.6% (RR=0.78, IC=0.41-1.45, p=0.4) y la artropatía con el 15.3% (RR=0.89, IC=0.44-1.78, p=0.74), las más frecuentes y en menor proporción la neuropatía, nefropatía, sin evidenciarse asociación con respecto a la exposición. (Ver tabla #1)

Acerca del diagnóstico de ingreso, el shock séptico represento ser el 47.2% (RR=1.24, IC=0.78-1.98, p=0.34), seguido de la insuficiencia respiratoria con 16.7% (RR=1, IC=0.53-1.05, p=1), siendo las principales causas de hospitalización a UCI de los pacientes diabéticos en ambos grupos de exposición. (Ver tabla #2)

Con relación a los valores metabólicos se encontró que la mediana de la hemoglobina glucosilada fue de 8.2 (RIQ 4.4-12), de glucosa venosa al ingreso de 285.3 mg/dl (RIQ 125.2-445.4), de glucosa promedio 188.6 mg/dl (RIQ 76.6-297.6) y de brecha glicémica 80 mg/dl (RIQ 15.5-175.5) de la población total, siendo significativamente mayor en el grupo de exposición en comparación al grupo de no exposición; sin embargo al momento de valorar la gravedad de la enfermedad medida a las 24 hrs del reclutamiento del paciente con la escala APACHE II se encontró una media (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) de 17.6 (DE  $\pm$ 6.8) y un puntaje SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) de 6.51 (DE  $\pm$ 2.27) sin presentar diferencia estadísticamente significativa en entre ambos grupos. (Ver tabla #2)

Al valorar la evolución clínica que tuvieron los pacientes diabéticos que ingresaron a UCI se encontró que el grupo de exposición presento mayor tiempo de estancia en UCI con una media de 8.3 días (DE  $\pm$ 5.8), de soporte con vasopresores y/o inotrópicos con 5 días (DE  $\pm$ 3.4) y ventilatorio con 5.11 días (DE  $\pm$ 5.5), en relación con grupo de no exposición los cuales presentaron una estancia en UCI con una media de 6.9 días (DE  $\pm$ 5.3), de soporte con vasopresores y/o inotrópicos con 3.94 días (DE  $\pm$ 3.39) y ventilatorio de 3.98 días (DE  $\pm$ 4.1). Además de encontrar en el grupo de exposición un RR 1.2 (IC=1.05-1.45, p=0.005) veces más riesgo requerir vasopresores y/o inotrópicos y un RR 7 (IC=1.79-27.23, p=0.002) veces más de presentar un delta SOFA  $\geq$  0 pts. en 48 hrs. Sin embargo no se encontró asociación estadísticamente significativo entre el uso de soporte ventilatorio y los grupos de cohorte. (Ver tabla #3)

Con respecto al control glicémico se evidenció que el 41.7% de la población no logro mantener los valores de glicemia dentro de rango metas en los primeros 7 días de su ingreso a UCI, encontrándose un RR 2.33 (IC=1.24-4.37, p=0.004) veces más significativo en el grupo de expuestos en relación con los no expuestos. (Ver tabla #3)

Se encontró un RR 3.44 (IC=0.63-18.32, p=0.13) veces más riesgo de hipoglicemia en el grupo de expuesto en comparación a los no expuestos sin embargo esta asociación no fue estadísticamente significativa. (Ver tabla #3)

En relación a las complicaciones clínicas se encontró el grupo de expuestos presento mayor porcentaje complicaciones en UCI en comparación con el grupo de no expuestos, encontrando un porcentaje de estancia prolongada en UCI de 13.9% en expuestos vrs 11.1% en no expuestos (RR: 1.29, IC: 0.31-5.5, p:0.72), fallo a la extubación 25% vrs 8.3% (RR: 3, IC: 0.67-13.4, p:0.12), ventilación mecánica prolongada 16.7% vrs 5.6% (RR: 3.44, IC: 0.89-4.45, p:0.07), infecciones sanguíneas secundarios a vías venosas centrales en un 2.8% vrs 8.3% (RR: 0.31, IC: 0.03-3.17, p:0.60), neumonía asociada a ventilación mecánica 62.5% vrs 50% (RR: 1.25, IC: 0.75-2.07, p:0.38), el delirium 8.3% vrs 8.3% (RR: 1, IC: 0.18-5.32, p: 1) y la debilidad del paciente en un 11.1% vrs 5.6% (RR: 2.12, IC: 0.36-12.40, p:0.67), sin ser una asociación estadísticamente significativa entre la exposición y el riesgo de complicaciones, sin embargo al valorar mortalidad tanto en UCI y a los 30 días se encontró que el grupo expuesto presentó hasta 7 veces más riesgo de fallecer en comparación al de no expuesto.(Ver tabla #4)

El poder discriminatorio de la brecha glicémica para la mortalidad en UCI fue mayor que la de los niveles de Hemoglobina glucosilada y glucosa venosa al ingreso, con AUC de 0.68 (IC 95%: 0.54-0.82), 0.41 (IC 95%: 0.41-0.73) y 0.49 (IC 95%: 0.34-0.64), siendo estos resultados estadísticamente significativo (p: 0.02). El punto de corte óptimo para la brecha glicémica para predecir la mortalidad en UCI en pacientes con diabetes fue  $\geq 80$  mg / dL (usando el índice de Youden), que proporcionó una sensibilidad 83.3% y especificidad de 62% respectivamente. (Ver gráfica #2 y tabla #5)

Al valorar el poder discriminatorio de la brecha glicémica para la mortalidad a los 30 días fue mayor que la de los niveles de Hemoglobina glucosilada y glucosa venosa al ingreso, con AUC de 0.676 (IC 95%: 0.54-0.81), 0.588 (IC 95%: 0.44-0.73) y 0.506 (IC 95%: 0.36-0.65), siendo estos resultados estadísticamente significativo (p: 0.02). El punto de corte óptimo para la brecha glicémica para predecir la mortalidad en UCI en pacientes con diabetes fue  $\geq 78$  mg / dL (usando el índice de Youden), que proporcionó una sensibilidad 81% y especificidad de 61% respectivamente. (Ver gráfica #3 y tabla #6)

La tasa de mortalidad en UCI en los pacientes con una brecha glicémica  $\geq 80$  mg/dl fue mayor que los pacientes con una brecha glicémica  $<80$  mg/dl. Con un tiempo de sobrevida en UCI de los pacientes con brecha glicemia  $\geq 80$  promedio menor que el de los pacientes con una brecha glicémica  $< 80$  mg/dl, con un media de 15.25 días y 27.19 días respectivamente para ambos grupos siendo estos resultados estadísticamente significativos (p: 0.001). (Ver gráfico #4 y tabla #7)

La tasa de mortalidad a los 30 días en los pacientes con una brecha glicémica  $\geq 80$  mg/dl fue mayor que los pacientes con una brecha glicémica  $<80$  mg/dl. Con un tiempo de sobrevida en los pacientes con brecha glicemia  $\geq 80$  promedio menor que el de los pacientes con una brecha glicémica  $< 80$  mg/dl, con un media de 12.92 días y 19.19 días respectivamente para ambos grupos siendo estos resultados estadísticamente significativos. (p: 0.001) (Ver gráfico #5 y tabla #8)

Tras el análisis multivariante se observó que la supervivencia no se modificó según la edad (p = 0,96,  $x^2 = 0.02$ ), el sexo (p = 0,26,  $x^2 = 1.25$ ), el diagnóstico de diabetes al ingreso (p = 0,64,  $x^2=0.20$ ), hemoglobina glucosilada (p = 0.99,  $x^2=0.00$ ), la glucosa venosa al ingreso (p = 0,0.26,  $x^2 = 1.24$ ), de la escala SOFA (p = 0,50,  $x^2 = 0.45$ ), además de anularse el valor pronóstico de la escala de APACHE II (p=0.07) (Ver tabla #8)

Por lo tanto en el modelo de riesgos proporcionales de Cox crudo y ajustado, se encontró que el presentar una brecha glicémica  $\geq 80$  mg/dl en pacientes diabéticos que ingresan a UCI tienen mayor riesgo de mortalidad. (Ver tabla #8)

## X. DISCUSIÓN Y ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

Desde hace décadas la hiperglucemia se ha postulado como un marcador de gravedad en pacientes críticos. Si bien es cierto, que según autores previos (Krinsley y cols., 2013), los efectos de la hiperglucemia en estos enfermos parecían mitigarse en aquellos que eran diabéticos con respecto a los no diabéticos (por la posibilidad teórica de cierta protección otorgada por una mayor tolerancia a la hiperglucemia en el paciente diabético), (Preiser y cols., 2016).

Se encontró que dentro de las características basales de la población de estudio la mediana de edad fue de 60.5 años sin encontrarse diferencias estadísticamente significativas en ambos grupos, siendo similar a la reportada por de Sandeep Donagaon, 2018 y menor que la de Liao y cols., 2015. Considerándose que este hallazgo es secundario a las diferencias entre los grupos poblacionales en los que se les realizaron los estudios, tomando en cuenta que la esperanza de vida en Taiwán es mayor que en Nicaragua y la India.

Respecto al sexo, predominó el masculino con un 59.7% del total de pacientes diabéticos que ingresaron a UCI, siendo estos resultados similares a los reportados en otros estudios (Liao y cols., 2016, 2015; Sandeep Donagaon, 2018; Sivakumar, Moonishaa, & George, 2018) Considerando, que aunque la prevalencia de diabetes en Nicaragua es en el género femenino, el mayor riesgo de presentar enfermedades críticas se observa en el sexo masculino debido al mayor número de factores y conductas de riesgo que presentan y conllevan a mayor predisposición de desarrollar estos eventos. (World Health Organization, 2016).

A cerca de la procedencia, la mayoría son de áreas urbanas, esto puede deberse a que el hospital se encuentra en la zona urbana de la capital, lo que permite atender a personas aledañas.

Con relación al diagnóstico de diabetes, el grupo de diabéticos conocidos y el de recién diagnóstico representó el 76.4% y el 23.6% respectivamente, por lo que nos lleva a considerar que los datos estadísticos nacionales puedan ser subvalorados ante el importante número poblacional de pacientes diabéticos que no son diagnosticados previamente.

Con respecto a las comorbilidades asociadas, se encontró que la hipertensión arterial predominó en más del 40 % de los pacientes en ambos grupos; además de ser las afecciones cardiovasculares la principal complicación micro y macro vascular de la diabetes evidenciada en nuestra población, resultando estos hallazgos similares a los reportados por Liao y cols., 2016, 2015. Esto debido al estrecho vínculo entre la diabetes y la hipertensión, donde la presencia de los múltiples mecanismos vasculares predisponen a ambas afecciones, así mismo los productos finales de glicación avanzada, estrés oxidativo, inflamación, el sistema inmunológico y microRNAs, conllevan al desarrollo de disfunción endotelial y remodelación arterial, resultando en el desarrollo de complicaciones micro y macrovasculares. (Petrie, Guzik, & Touyz, 2018).

En los pacientes diabéticos que ingresaron a unidad de cuidados intensivos (UCI), el choque séptico secundario a diferentes procesos infecciosos resultó ser el principal diagnóstico de ingreso con un 52.8% en grupo de expuestos y el 41.7% en los no expuesto, aun siendo menor este hallazgo en el contexto de otro estudio.(Liao y cols., 2015), esto a expensas del menor tamaño de la población del presente estudio, aun así se logró constatar la predisposición de la diabetes con el desarrollo de procesos infecciosos, ocasionados por la disfunción inmunológica la cual se caracteriza por alteraciones de la función de los neutrófilos, actividad antioxidante e inmunidad humoral disminuida, secundaria a la hiperglicemia persistente en dichos pacientes. (Machado-villarreal, Montano-candia, & Dimakis-ramírez, 2017).

Con relación a las variables metabólicas se encontró que la hemoglobina glucosilada se presenta alterada en ambos grupos, siendo mayor en el de los expuestos con una mediana de 8.65 en comparación a 7.5 del grupo de no expuestos, con lo consiguiente mayores niveles de glucosa promedio, determinada por la hemoglobina glucosilada y con valores de glucosa venosa al ingreso, mayor en el grupo de expuestos con una mediana de 329.5 mg/dl y 213.6 mg/dl en el de no expuestos, siendo similares a los resultados reportados por Sivakumar y cols., 2018. Observando así la asociación de resultados adversos con la hiperglucemia crónica debido a los efectos proinflamatorios, trombóticos y prooxidantes que se encuentran al aumentar los niveles de glucosa; así mismo podemos ver el probable efecto protector que la hiperglicemia por estrés leve a moderada (glucosa de 140 a 220 mg / dL) proporciona al dar un nuevo equilibrio de glucosa, lo que permite mayor "gradiente de difusión de la glucosa" en sangre que maximiza la captación de glucosa celular

ante el flujo microvascular mal distribuido y a la vez evitando el efecto hiperormolar, proporcionando mejor adaptación en el metabolismo celular. (Preiser y cols., 2016).

Con respecto a las escalas de predicción de mortalidad, se encontró que la media de puntaje de APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II) es de  $17.6 \pm 6.8$  y la media de SOFA (Sequential Organ Failure Assessment)  $6.5 \pm 2.27$ , sin diferencias estadísticamente en ambos grupos, resultando estos valores por debajo de los puntajes encontrados en otro estudio (Liao y cols., 2015). Lo cual se considera puede ser debido a que la proporción de pacientes > de 65 años y los que ingresaron a UCI por procedimiento quirúrgicos de emergencia, fue menor en este estudio en comparación a los otros, siendo estos parámetros algunos de los que proporcionan  $\geq$  de 5 pts. en la escala de APACHE II.

Según los resultados de este estudio, se encontró que la brecha glicémica  $\geq 80$  mg/dl está asociada con peor evolución clínica, determinado por mayor riesgo de requerir uso de vasopresores y/ o inotrópicos al momento del ingreso o durante la estancia en UCI, de persistencia y/o progresión de falla orgánicas determinado por un delta SOFA a las 48 hrs  $\geq 0$  pts., conllevando así a requerir más días de soporte ventilatorio y con vasopresores, por lo tanto mayor tiempo ingresado en dicha unidad con la media de  $8.3 \pm 5.8$  días y mayor descontrol metabólico durante los primeros 7 días del ingreso y mayor riesgo de mortalidad en UCI y a los 30 días, en comparación con los pacientes diabéticos con una brecha glicémica  $< 80$  mg/dl. Siendo estos resultados similares a los encontrados en otros contextos. (Liao y cols., 2015; Sandeep Donagaon, 2018), considerando que por el diseño del estudio prospectivo del estudio permitió mejor evolución de los parámetros clínicos, metabólicos e incidencia de eventos en comparación a los otros estudios de características retrospectivas.

Estos hallazgos son compatibles con los sugeridos por otros investigadores donde la hiperglicemia por estrés (HIS) podría predecir los resultados en pacientes críticos debido a que los niveles de la HIS se correlaciona con la gravedad de la enfermedad, tomando en cuenta que esto representa una respuesta adaptativa a la enfermedad crítica, en la que la liberación excesiva de citoquinas y hormonas contra reguladoras produce aumento de la gluconeogénesis y resistencia a la insulina. (Liao y cols., 2015; Preiser y cols., 2016); por otro lado al valorar este contexto en los

pacientes diabéticos se debe considerar que la hiperglucemia es una característica cardinal de esta patología endocrina, conllevando a que los valores de glicemia al ingreso puedan ser una combinación del estrés fisiológico agudo y su valores basales o solamente un nivel basal más alto, produciendo un estado adaptativo celular variante, en el cual al momento en dependencia puede producir un efecto protector al daño agudo.(Aramendi, Burghi, & Manzanares, 2017; Liao y cols., 2015; Preiser y cols., 2016; Sandeep Donagaon, 2018; Shebl & Abbas, 2018).

Contrario a lo esperado en nuestro estudio no se logró encontrar una asociación estadísticamente significativa entre la brecha glicémica y otras complicaciones en UCI, a diferencia de lo observado en otros estudios (Liao y cols., 2015; Sandeep Donagaon, 2018). Lo cual puede ser debido al pequeño tamaño de la población estudiada, que es considerada una de las principales limitaciones de este estudio, lo que al superarse en futuras investigaciones permitirá la construcción de mejores modelos predictivos que el presentado en esta investigación.

Se logró determinar que la brecha glicémica en comparación con otros parámetros basados en la glucosa fue un buen predictor independiente de mortalidad en pacientes con diabetes que ingresan a UCI. Además de encontrarse que un punto de corte  $\geq 78$  mg / dL se asoció a mayor probabilidad de mortalidad en dicha unidad, similar a los puntos de cortes encontrados en estudios previos. (Liao y cols., 2015).Confirmándose así que la brecha glicémica es un buen predictor pronóstico en la evolución clínica y metabólica de los paciente diabéticos, considerando que es calculada a partir de la hemoglobina glucosilada siendo el mejor determinante del estado metabólico previo del paciente y el cual no presenta influencia por el estado de estrés y/o infeccioso que inducen el estado mórbido agudo en los pacientes diabéticos. (Luethi y cols., 2016)

Además que al analizar la información con un modelo de riesgos proporcionales de Cox permitió aportar a la comprensión de esta clase de evento al demostrar su asociación que el riesgo varía en función a la exposición y abordar el problema con esta metodología no utilizada con anterioridad en este interrogante resulta pertinente.

### **Limitantes**

1. En el estudio no fue posible reclutar mayor cantidad de pacientes, debido a varias limitaciones que se presentaron en la unidad de salud donde se realizó el estudio se limitó el ingreso de un mayor número de pacientes a la UCI, lo cual pudiera subestimar los resultados adversos en los pacientes diabéticos.
2. Por tratarse de un estudio observacional, factores de confusión desconocidos y algunos conocidos no contemplados dentro de la investigación (hábitos tóxicos de los pacientes, criterios de intubación en emergencia, entre otros) pudieron estar distribuidos de manera desequilibrada entre los pacientes expuestos y no expuestos constituyendo una limitación relacionada con el diseño.
3. Debido a ciertas limitantes no se logró mantener el seguimiento de los pacientes por más tiempo, ocasionando que no se logre determinar la asociación con otros resultados adversos a largo plazo.

### **Fortalezas**

1. Es el primer estudio realizado con un diseño prospectivo en relación al tema permitiendo determinar el verdadero valor predictivo de la brecha glicémica con respecto a la evolución clínica y metabólica de los pacientes diabéticos con enfermedades críticas, además de que permite evitar las limitaciones metodológicas encontradas en otros estudios con diseño retrospectivos.
2. El seguimiento se realizó de forma continua durante su estancia en UCI permitiendo determinar la verdadera asociación entre el factor de exposición y las reacciones adversas presentadas en UCI.
3. Se logró dar seguimiento a la totalidad de pacientes que se incluyeron en el estudio, valorando adecuadamente su seguimiento clínico y metabólico durante el periodo de seguimiento.

## XI. CONCLUSIONES

- Nuestra población se caracterizó por ser predominantemente del sexo masculino, edad entre el rango de 34.5-86.5 años, con mayor prevalencia en diabéticos conocidos, además de ser la hipertensión arterial la comorbilidad más asociada, y los cuales en su mayoría no presentaban ninguna complicación micro, ni macrovasculares. Con respecto a la condición metabólica de ingreso se encontró diferencia significativa en ambos grupos tanto en hemoglobina glucosilada, glicemia venosa al ingreso y brecha glicémica; Además de ser choque séptico el principal diagnóstico de ingreso a UCI en los pacientes diabéticos.
- Una brecha glicémica  $\geq 80$  mg/dl, presentó asociación de riesgo entre el uso de vasopresores y/o inotrópicos, de persistencia y/o progresión en las falla orgánicas a las 48 hrs de su ingreso determinado por un delta SOFA  $\geq 0$  pts, además de asociarse a un mayor descontrol metabólico durante los primeros 7 días de su ingreso a UCI y un riesgo significativamente mayor de mortalidad tanto en UCI como a los 30 días.
- Concluyendo ser la brecha glicémica un buen predictor pronóstico de la evolución clínica, metabólica y de mortalidad en UCI y a los 30 días en paciente diabéticos.

## XII. RECOMENDACIONES

- Realizar hemoglobina glucosilada a los pacientes diabéticos que ingresan a UCI para determinar estado metabólico previo.
- Incluir la brecha glicemia como factor pronóstico en paciente diabéticos que ingresan a la UCI.
- Realizar nuevo estudio prospectivo con una mayor muestra y tiempo de seguimiento.

### XIII. BIBLIOGRAFÍA

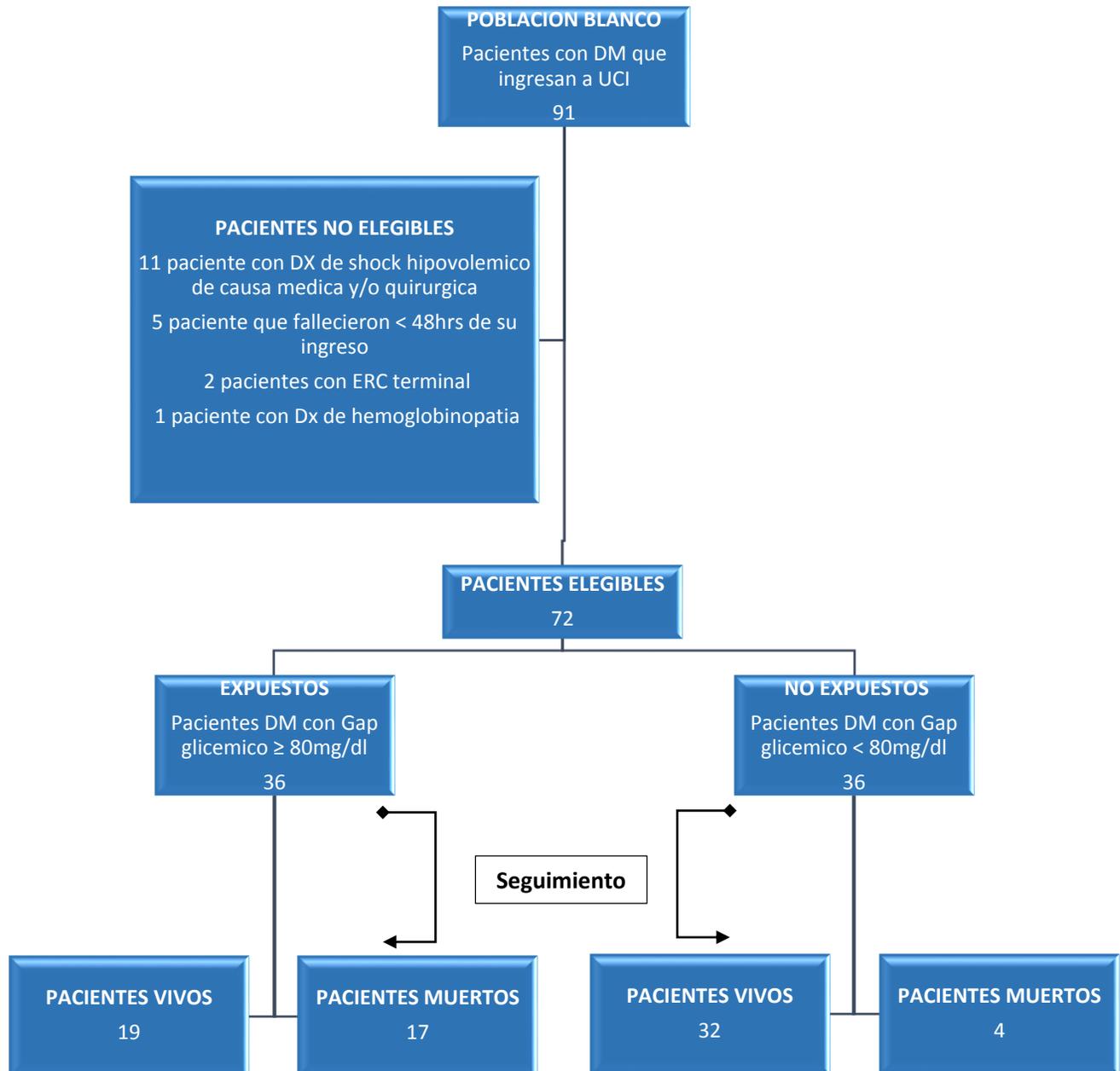
- Aramendi, I., Burghi, G., & Manzanares, W. (2017). Dysglycemia in the critically ill patient: Current evidence and future perspectives. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 29(3), 364–372. <https://doi.org/10.5935/0103-507X.20170054>
- Chang, C. W., Kok, V. C., Tseng, T. C., Horng, J. T., Liu, C. E., & Seguro, A. C. (2012). Diabetic Patients with Severe Sepsis Admitted to Intensive Care Unit Do Not Fare Worse than Non-Diabetic Patients: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *PLoS ONE*, 7(12). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0050729>
- Krinsley, J. S., Egi, M., Kiss, A., Devendra, A. N., Schuetz, P., Maurer, P. M., ... Bellomo, R. (2013). Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: An international multicenter cohort study. *Critical Care*, 17(2), R37. <https://doi.org/10.1186/cc12547>
- Liao, W. I., Lin, C. S., Lee, C. H., Wu, Y. C., Chang, W. C., Hsu, C. W., ... Tsai, S. H. (2016). An Elevated Glycemic Gap is Associated with Adverse Outcomes in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction. *Scientific Reports*, 6(June), 1–11. <https://doi.org/10.1038/srep27770>
- Liao, W. I., Sheu, W. H. H., Chang, W. C., Hsu, C. W., Chen, Y. L., & Tsai, S. H. (2013). An Elevated Gap between Admission and A1C-Derived Average Glucose Levels Is Associated with Adverse Outcomes in Diabetic Patients with Pyogenic Liver Abscess. *PLoS ONE*, 8(5), 1–8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0064476>
- Liao, W. I., Wang, J. C., Chang, W. C., Hsu, C. W., Chu, C. M., & Tsai, S. H. (2015). Usefulness of glycemic gap to predict ICU mortality in critically ill patients with diabetes. *Medicine (United States)*, 94(36), 1–7. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000001525>
- Luethi, N., Cioccarri, L., Tanaka, A., Kar, P., Giersch, E., Deane, A. M., ... Bellomo, R. (2016). Glycated Hemoglobin A1c Levels Are Not Affected by Critical Illness. *Critical Care Medicine*, 44(9), 1692–1694. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000001656>
- Machado-villarroel, L., Montano-candia, M., & Dimakis-ramírez, D. A. (2017). Diabetes mellitus y su impacto en la etiopatogenia de la sepsis, (3), 4–5.
- Petrie, J. R., Guzik, T. J., & Touyz, R. M. (2018). Diabetes , Hypertension , and Cardiovascular Disease : Clinical Insights and Vascular Mechanisms. *Canadian Journal of Cardiology*, 34(5), 575–584. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2017.12.005>
- Preiser, J. C., Thooft, A., & Tironi, R. M. (2016). Stress hyperglycemia. The Stress Response of Critical Illness: Metabolic and Hormonal Aspects, 89–94. [https://doi.org/10.1007/978-3-319-27687-8\\_8](https://doi.org/10.1007/978-3-319-27687-8_8)
- Sandeep Donagaon, M. D. (2018). Association between Glycemic Gap and Adverse Outcomes in Critically Ill Patients with Diabetes. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 22(2), 208–211. [https://doi.org/10.4103 / ijem.IJEM\\_580\\_17](https://doi.org/10.4103 / ijem.IJEM_580_17)
- Shebl, E., & Abbas, A. (2018). Assessment of glycemic gap as a biomarker of severity and outcome of pulmonary embolism in diabetic patients, 406–412. <https://doi.org/10.4103/ejcdt.ejcdt>
-

- Silva-perez, L. J., Benitez-lopez, M. A., Varon, J., Surani, S., Silva-perez, L. J., & Benitez-lopez, M. A. (2017). Management of critically ill patients with diabetes Stress-Induced Hyperglycemia, 8(3), 89–96. <https://doi.org/10.4239/wjd.v8.i3.89>
- Sivakumar, P., Moonishaa, T. M., & George, N. (2018). Study of glycemic gap in hyperglycemic emergencies of type 2 diabetes mellitus, 6(4), 1151–1155.
- World Health Organization. (2016). Informe mundial sobre la diabetes. World Report on Diabetes, 1–84. <https://doi.org/10.1073/pnas.161294698>

## XIV. ANEXOS

### Tablas y gráficos

**Grafico #1 DIAGRAMA GENERAL DEL ESTUDIO**



Fuente: Encuestas y expediente clínico

**Tabla #1 Características basales de los pacientes con Diabetes Mellitus que ingresaron en UCI.**

Características basales	Población total (n=72)	Expuestos (n=36)	No expuestos (n=36)	RR	IC 95%	Valor p
<b>Edad, mediana (RIQ)</b>	60.5(86.5-34.5)	59(89-29)	61(85-37)			0.76
<b>Sexo</b>						
1. Masculino	59.7%(43)	66.7%(24)	52.8%(19)	1.34	0.81-2.24	0.23
2. Femenino	40.3%(29)	33.3%(14)	47.2%(17)	0.75	0.47-1.18	0.23
<b>Procedencia, % (n)</b>						
1. Urbana	75%(54)	77.8%(28)	72.2%(26)	0.70	0.70-1.89	0.58
2. Rural	25%(18)	22.2%(8)	27.8%(10)	0.85	0.48-1.52	0.58
<b>Diagnóstico de diabetes, % (n)</b>						
1. DM conocido	76.4%(55)	80.6%(29)	72.2%(26)	1.28	0.68-2.38	0.40
2. DM recién diagnóstico	23.6%(17)	19.4%(7)	27.8%(10)	0.80	0.49-1.30	0.40
<b>Comorbilidades asociadas, % (n)</b>						
1. Ninguna	23.6%(17)	22.2%(8)	25%(9)	0.90	0.52-1.62	0.78
2. HTA	47.2%(34)	41.7%(15)	52.9%(19)	0.79	0.49-1.28	0.34
3. EPOC	6.9%(5)	8.3%(3)	5.6%(2)	1.21	0.57-2.59	0.64
4. Cardiopatía	5.6%(4)	8.3%(3)	2.8%(1)	1.54	0.83-2.86	0.30
5. ERC	5.6%(4)	5.6%(2)	5.6%(2)	1	0.36-2.74	1
6. Neoplasia	5.6%(4)	5.6%(2)	5.6%(2)	1	0.36-2.74	1
7. EVC	2.8%(2)	5.6%(2)	0%(0)	2.05	1.61-2.62	0.15
8. Hepatopatía	2.8%(2)	2.8%(1)	2.8%(1)	1	0.24-4.07	1
<b>Complicaciones micro y macrovasculares, % (n)</b>						
1. Ninguna	44%(32)	52.8%(19)	36.1%(13)	1.39	0.88-2.21	0.15
2. Enfermedad cardiovascular	23.6%(17)	19.4%(7)	27.8%(10)	0.78	0.41-1.78	0.40
3. Artropatía	15.3%(11)	13.9%(5)	16.7%(6)	0.89	0.44-1.78	0.74
4. Retinopatía	4.2%(3)	5.6%(2)	2.8%(1)	1.35	0.58-3.11	0.55
5. Neuropatía	8.3%(6)	5.6%(2)	11.1%(4)	0.64	0.20-2.05	0.39
6. Nefropatía	4.2%(3)	2.8%(1)	5.6%(2)	0.65	0.13-3.31	0.55
<b>RIQ: Rango intercuartil, n: frecuencia, IC: intervalo de confianza, RR: riesgo relativo, RR: resgo relativo, DE: desviación estándar HTA: hipertensión arterial, EVC: enfermedad cerebrovascular, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ERC: enfermedad renal crónica</b> <b>Fuente: Encuestas y expedientes clínicos</b>						

**Tabla #2 Condición clínica de los pacientes con Diabetes Mellitus que ingresaron en UCI.**

Condición clínica	Población total (n=72)	Expuestos (n=36)	No expuestos (n=36)	RR	IC 95%	Valor p
<b>Diagnóstico de ingreso a UCI, % (n)</b>						
1. Shock séptico	47.2%(34)	52.8%(19)	41.7%(15)	1.24	0.78-1.98	0.34
2. Insuficiencia respiratoria	16.7%(12)	16.7%(6)	16.7%(6)	1	0.53-1.05	1
3. Postquirúrgico	12.5%(9)	8.3%(3)	16.7%(6)	0.63	0.24-1.65	0.28
4. CAD	11.1%(8)	11.1%(4)	11.1%(4)	1	0.47-2.00	1
5. Pancreatitis	6.9%(5)	5.6%(2)	8.3%(3)	0.78	0.26-2.36	0.64
6. IAM	5.6%(4)	5.6%(2)	5.6%(2)	1	0.36-2.74	1
<b>HbA1c, mediana (RIQ)</b>	8.2(12-4.4)	8.65(13.25 - 4.05)	7.5(10.7- 4.3)			0.04
<b>Glucosa venosa al ingreso, mediana (RIQ)</b>	285.3(445.4 -125.2)	329.5(548.8-110.2)	213.6(323.2 -103.6)			<0.001
<b>Glucosa promedio a partir de la HbA1c, mediana (RIQ)</b>	188.6(297.6 -79.6)	201.5(333.7-69.2)	168.5(259-78)			0.04
<b>Gap Glicémica, mediana (RIQ)</b>	80(175.5-15.5)	141.5(208.5-74.5)	46.5(91.5-1.5)			<0.001
<b>Score APACHE II, media (DE)</b>	17.6(±6.8)	18.5(±6.5)	16.6(±7)			0.26
<b>Score SOFA, media (DE)</b>	6.51(±2.27)	6.67(±2)	6.36(±2.5)			0.57
<b>Score APACHE II ≥ 33 pts. % (n)</b>	6.9%(5)	8.3%(3)	5.6% (2)	1.21	0.57-2.59	1
<b>Score SOFA ≥ 11 pts. % (n)</b>	9.3%(7)	8.3%(3)	11.1%(4)	0.84	0.34-2.05	1
<p><b>RIQ: Rango intercuartil, n: frecuencia, IC: intervalo de confianza, RR: riesgo relativo, RR: resgo relativo, DE: desviación estándar, CAD: cetoacidosis, IAM: infarto agudo al miocardio, APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, Gap: brecha.</b>  <b>Fuente: Encuestas y expedientes clínicos</b></p>						

**Tabla #3 Evolución clínica y metabólica según él la brecha glicémica de los pacientes diabéticos que ingresaron a UCI durante el período de estudio.**

Evolución clínica y metabólica	Expuestos (n=36)	No expuestos (n=36)	RR	IC 95%	Valor p
Estancia en UCI, media (DE)	8.3(±5.8)	6.9(±5.3)			0.29
Uso de Vasopresores y/o inotrópicos, % (n) Si	100%(36)	80.6%(29)	1.24	1.05-1.45	0.005
Días de Vasopresores y/o inotrópicos, media (DE)	5(±3.4)	3.94(±3.39)			0.19
Uso de soporte ventilatorio, %(n) Si	66.7%(24)	66.7%(24)	1	0.37-2.66	1
Días con soporte ventilatorio, media (DE)	5.11(±5.5)	3.98(±4.1)			0.29
Delta SOFA a las 48 hrs ≥ 0 pts., % (n)	38.9%(14)	8.3%(3)	7	1.79-27.23	0.002
Control glucémico, % (n)					
No	58.3%(21)	25%(9)	2.33	1.24-4.37	0.004
Si	41.7%(15)	75%(27)	0.55	0.26-0.85	0.004
Hipoglicemia, % (n) Si	16.7%(6)	5.6%(2)	3.44	0.63-18.32	0.13

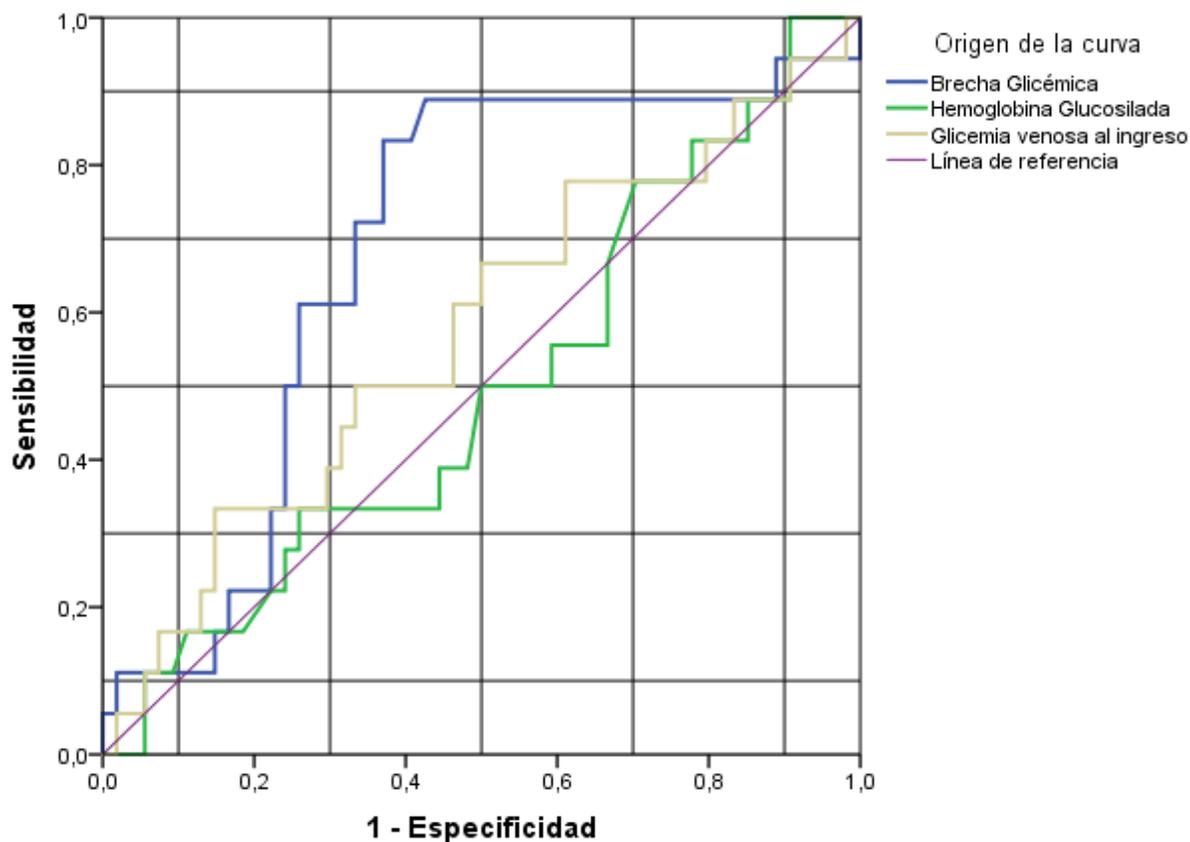
n: frecuencia, IC: intervalo de confianza, RR: riesgo relativo, DE: desviación estándar APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, Gap: brecha, UCI: unidad de cuidados intensivos Fuente: Encuestas y expedientes clínicos

**Tabla #4 Complicaciones clínicas relacionadas a la brecha glicémica de los pacientes diabéticos que ingresaron a UCI durante el período de estudio.**

Complicaciones	Expuestos (n=36)	No expuestos (n=36)	RR	IC 95%	Valor p
Muerte en UCI, % (n) Si	41.7%(15)	8.3%(3)	7.8	2.02-30.45	<b>0.001</b>
Muerte en 30 días, % (n) Si	47.2%(17)	11.1%(4)	7.1	2.09-24.44	<b>0.001</b>
Estancia prolongada en UCI, %(n) Si	13.9%(5)	11.1%(4)	1.29	.031-5.5	0.72
Fallo a la extubación, % (n) Si	25%(6)	8.3%(2)	3.00	0.67-13.4	0.12
Ventilación mecánica prolongada, % (n) Si	16.7%(6)	5.6%(2)	3.44	0.89-4.45	0.07
Infecciones sanguíneas secundario a vías venosas centrales, % (n)	2.8%(1)	8.3%(3)	0.31	0.03-3.17	0.60
Neumonía asociada a ventilación mecánica, % (n)	62.5%(15)	50%(12)	1.25	0.75-2.07	0.38
Delirium, % (n)	8.3%(3)	8.3%(3)	1	0.18-5.32	1
Debilidad del paciente crítico, %(n)	11.1(4)	5.6(2)	2.12	0.36-12.40	0.67

n: frecuencia, IC: intervalo de confianza, RR: riesgo relativo, DE: desviación estándar APACHE II: Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, Gap: brecha, UCI: unidad de cuidados intensivos, Fuente: Encuestas y expedientes clínicos

**Gráfica #2 Curva ROC de la Brecha glicémica, hemoglobina glucosilada y glicemia venosa al ingreso para predecir mortalidad en UCI**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

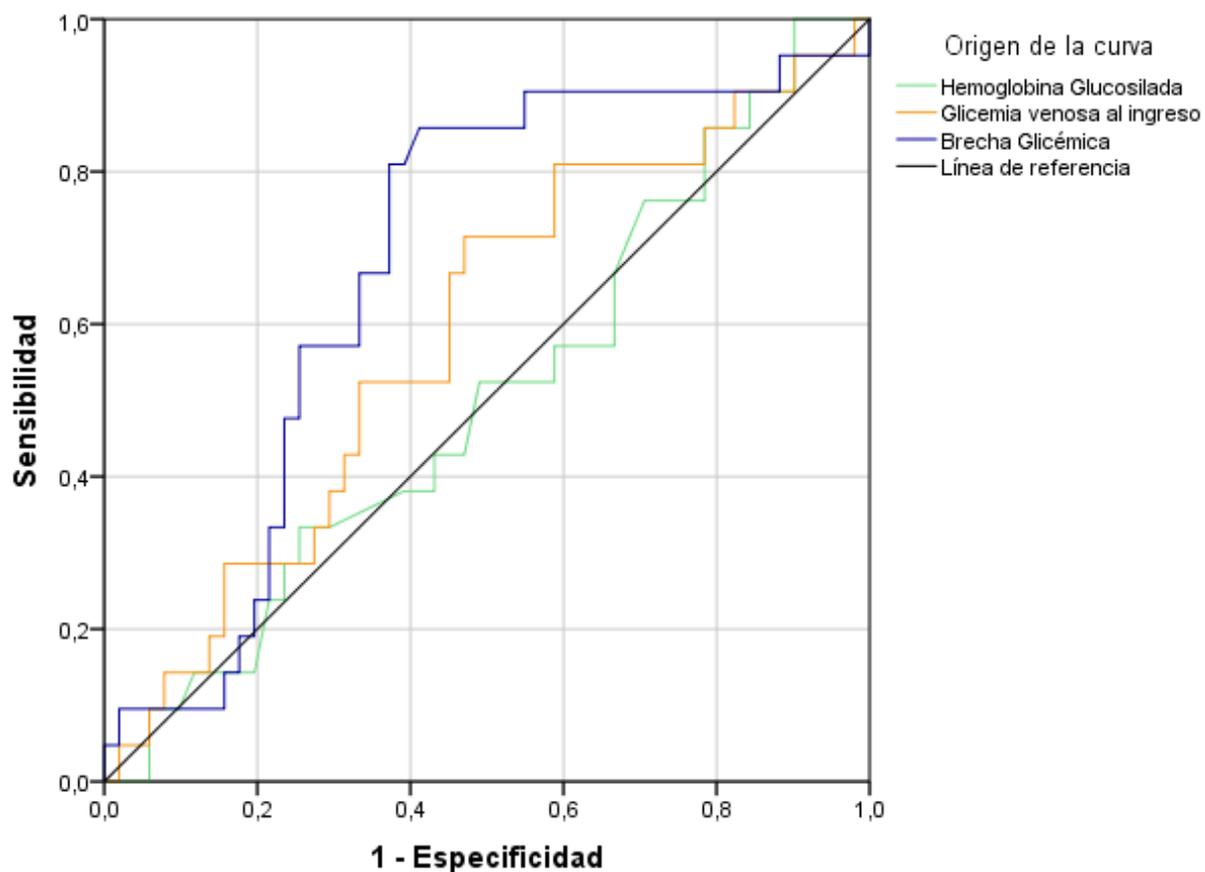
Fuente: Encuestas y expedientes clínicos

**Tabla #5 Área bajo la curva de la brecha glicemia para mortalidad en UCI**

Variables de resultado de prueba	Área	95% de intervalo de confianza		Valor p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Brecha Glicémica</b>	0.682	0.540	0.824	0.022
<b>Hemoglobina Glucosilada</b>	0.495	0.341	0.649	0.953
<b>Glicemia venosa al ingreso</b>	0.573	0.415	0.731	0.356

Fuente: Encuestas y expedientes clínicos

**Gráfica #3 Curva ROC de la Brecha glicémica, hemoglobina glucosilada y glicemia venosa al ingreso para predecir mortalidad en 30 días**



Los segmentos de diagonal se generan mediante empates.

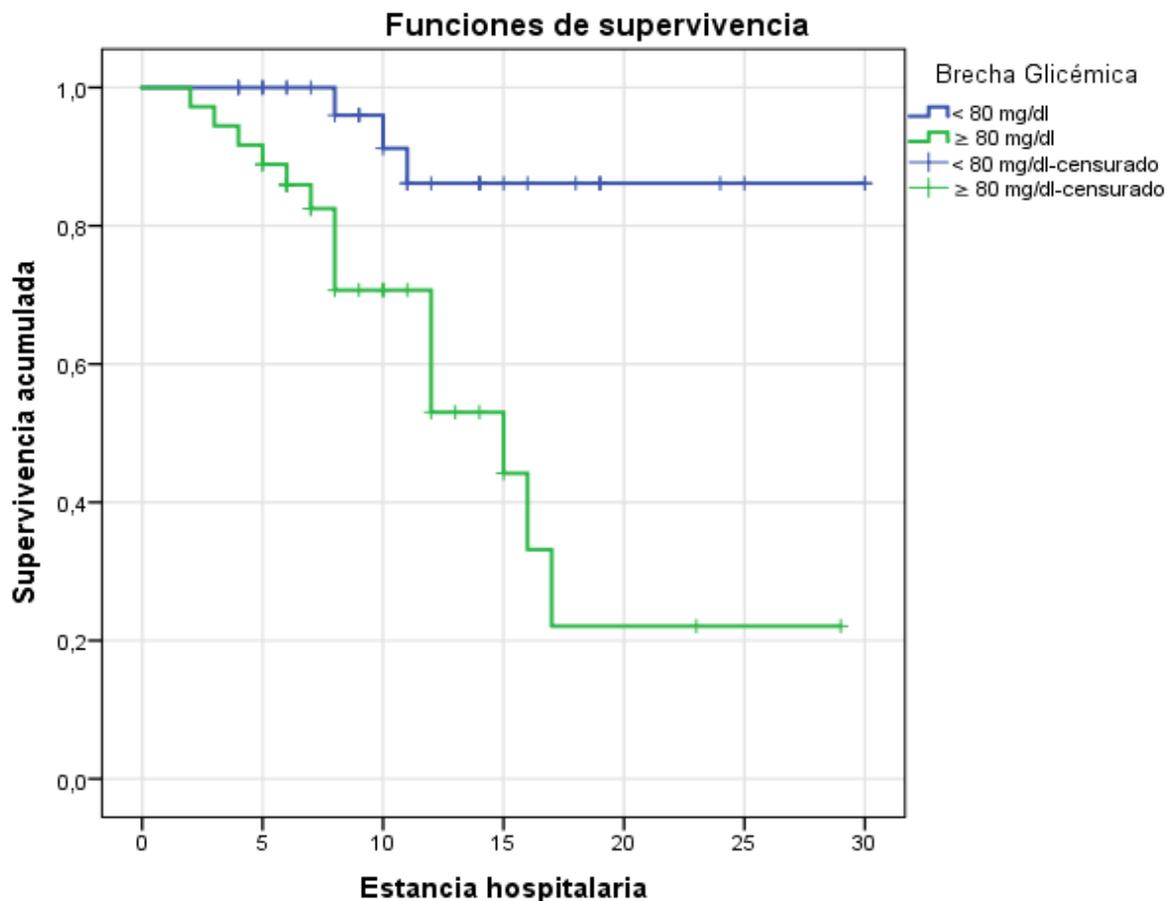
Fuente: Encuestas y expedientes clínicos

**Tabla #6 Área bajo la curva de la brecha glicémica para la mortalidad a los 30 días**

Variables de resultado de prueba	Área	95% de intervalo de confianza		Valor p
		Límite inferior	Límite superior	
<b>Hemoglobina Glucosilada</b>	0.506	0.360	0.652	0.936
<b>Glicemia venosa al ingreso</b>	0.588	0.444	0.732	0.242
<b>Brecha Glicémica</b>	0.676	0.541	0.810	0.020

Fuente: Encuestas y expedientes clínicos

**Gráfica #4 Curva de supervivencia de Kaplan Meier en UCI según la brecha glicémica en paciente con Diabetes Mellitus**

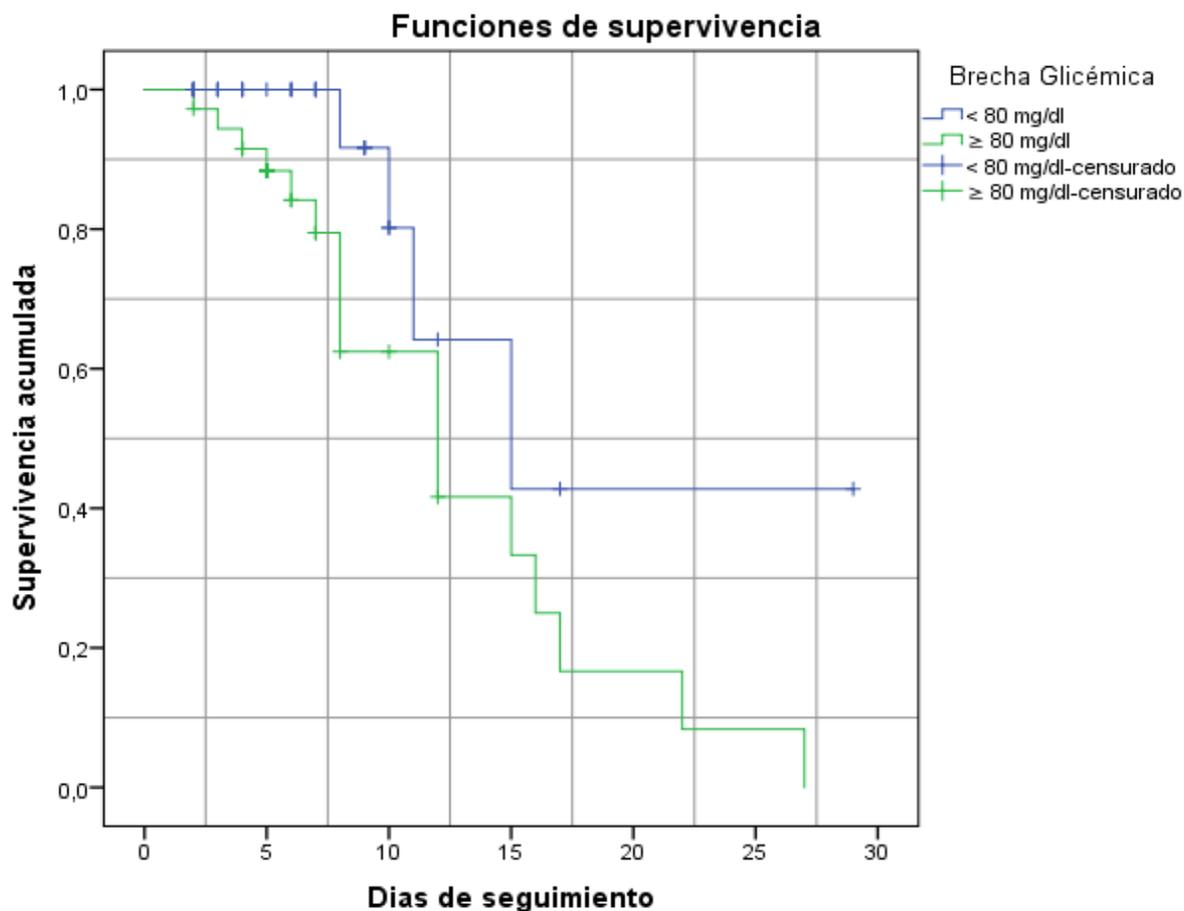


Fuente: Encuestas y expedientes clínicos

**Tabla #7 Medias para el tiempo de supervivencia en UCI**

Exposición	Estimación	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
≥ 80 mg/dl	15,250	11,231	19,269
< 80 mg/dl	27,197	24,241	30,154
<b>Global</b>	21,375	18,156	24,594
<b>Log Rank (Mantel-Cox) P: 0.001</b>			
Fuente: Encuestas y expedientes clínicos			

**Gráfica #5 Curva de supervivencia de Kaplan Meier a los 30 días según la brecha glicémica en paciente con Diabetes Mellitus**



Fuente: Encuestas y expedientes clínicos

**Tabla #8 Medias para el tiempo de supervivencia a los 30 días**

Exposición	Estimación	Intervalo de confianza de 95 %	
		Límite inferior	Límite superior
≥ 80 mg/dl	12,928	9,778	16,079
< 80 mg/dl	19,191	12,359	26,023
Global	14,994	11,963	18,025
<b>Log Rank (Mantel-Cox) P :0.031</b>			
Fuente: Encuestas y expedientes clínicos			

**Tabla # 8 Coeficiente de variables incluidas en modelo de riesgos proporcionales de Cox. Análisis multivariante**

Variables	Coeficiente	RR	IC 95%		Valor p
			Inferior	Superior	
<b>Brecha Glicémica</b>	2,276	9,739	2,900	32,703	0,000
<b>Hipoglicemia</b>	1,936	6,929	2,604	18,434	0,000
<b>APACHE II <math>\geq</math> 33 pts.</b>	3.197	3,197	1,024	9,986	0,074
<b>Delta SOFA a las 48 hrs</b>	4.28	6.814	1.858	32.69	0.002
<b>Fuente: Encuestas y expedientes clínicos</b>					

## Ficha de recolección de datos

Nombre del paciente: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_ Expediente: \_\_\_\_\_

Procedencia: \_\_\_\_\_

Dirección:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Número de teléfono Convencional: \_\_\_\_\_ Celular: \_\_\_\_\_

Antecedentes patológicos personales:

- HTA NO\_\_\_\_ SI\_\_\_\_ desde hace cuánto\_\_\_\_\_ tratamiento: \_\_\_\_\_
- DM NO\_\_\_\_ SI\_\_\_\_ desde hace cuánto\_\_\_\_\_ tratamiento: \_\_\_\_\_  
tipo 1:\_\_\_\_\_ tipo 2:\_\_\_\_\_

Complicaciones de la DM:

- Retinopatía \_\_\_\_\_ desde hace cuánto\_\_\_\_\_ tratamiento: \_\_\_\_\_
- IRC NO\_\_\_\_ SI\_\_\_\_ según KDIGO G2\_\_\_\_, G3a\_\_\_\_, G3b\_\_\_\_ desde hace cuánto: \_\_\_\_\_ tratamiento: \_\_\_\_\_ ultima creatinina:\_\_\_\_\_
- Artropatía de charcot \_\_\_\_\_
- Amputaciones por pie diabético \_\_\_\_\_
- Neuropatía periférica \_\_\_\_\_ desde hace cuánto\_\_\_\_\_ tratamiento: \_\_\_\_\_
- Neuropatía autonómica\_\_\_\_\_
- Cardiopatía isquémica NO\_\_\_\_ SI\_\_\_\_ desde hace cuánto\_\_\_\_\_ tratamiento: \_\_\_\_\_
- Otras:

Cual: \_\_\_\_\_ desde hace cuánto\_\_\_\_\_ tratamiento: \_\_\_\_\_

Cual: \_\_\_\_\_ desde hace cuánto\_\_\_\_\_ tratamiento: \_\_\_\_\_

Cual: \_\_\_\_\_ desde hace cuánto\_\_\_\_\_ tratamiento: \_\_\_\_\_

Fecha de ingreso: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Complicaciones crónicas de la diabetes encontradas al examen de ingreso

Retinopatía si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Evidenciada en el fondo de ojo

Nefropatía diabética si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Evidenciada por

- Hallazgos clínicos y de laboratorios ( facie renal, incremento de cuerpos azoados)
- Hallazgos ultrasonográficos (disminución de la relación seno parénquima renal)
- Presencia de microalbuminuria o proteinuria en orina recolectada en 24 horas

Neuropatía diabética si \_\_\_\_\_ no: \_\_\_\_\_

Evidenciada por

- Test de monofilamento
- Historia clínica de alteración de la sensibilidad de predominio distal ( guante y calcetín)
- Presencia de artropatía de charcot

Enfermedad arterial periférica si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Evidenciada por

- Hallazgos ultrasonograficos al doppler arterial (alteración del flujo arterial en miembros inferiores o superiores)
- Historia clínica de claudicación
- Índice brazo tobillo

Enfermedad arterial central si \_\_\_\_\_ no \_\_\_\_\_

Evidenciada por datos de enfermedad aterosclerótica cardiovascular

- Diagnóstico de ingreso a UCI:

---

---

---

---

---

---

**Diagnóstico metabólico:**

Diabetes debutante tipo 1 \_\_\_\_ Diabetes debutante tipo 2 \_\_\_\_

Diabetes conocido tipo 1 \_\_\_\_ Diabetes conocido tipo 2 \_\_\_\_

- Glicemia venosa de ingreso: \_\_\_\_\_
- Hemoglobina glucosilada tomada al ingreso: \_\_\_\_\_
- Glicemia promedio estimada por la hemoglobina glucosilada: \_\_\_\_\_  
**(Glucosa Promedio:  $28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7$ )**
- GAP glucémico: \_\_\_\_\_ **(glucemia de ingreso – glicemia promedio determinada por hemoglobina glucosilada)**
- Score SOFA ingreso : \_\_\_\_\_
- Score APACHE II al ingreso: \_\_\_\_\_

**Variables clínicas y metabólicas**

Días		Día 0	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	Día 29	Día 30
Aminas	sí																															
	no																															
Ventilación mecánica	sí																															
	no																															

Días		Día 0	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	Día 29	Día 30
Glicemia AM	<140 mg/dl																															
	140-180 mg/dl																															
	>180 mg/dl																															
Glicemia PM	<140 mg/dl																															
	140-180 mg/dl																															
	>180 mg/dl																															

Días de aminas: \_\_\_\_\_ Días de ventilación mecánica: \_\_\_\_\_ Fecha de la extubación: \_\_\_\_\_

Fallo a la extubación: Si \_\_\_ No \_\_\_ Delta SOFA a las 48 horas  $\geq 0$  pts. \_\_\_  $< 0$  pts. \_\_\_

Hipoglicemia presentada: sí \_\_\_ No \_\_\_

Días de estancia en UCI: \_\_\_\_\_

Días de estancia hospitalaria: \_\_\_\_\_

Tipo de egreso:

Muerte: \_\_\_\_ Alta: \_\_\_\_\_

Fecha de egreso: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Fecha de la muerte: \_\_\_\_\_

Causa directa: \_\_\_\_\_

Causa intermedia: \_\_\_\_\_

Causa intermedia: \_\_\_\_\_

Causa básica: \_\_\_\_\_

Ventilación mecánica prolongada: NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_

Traqueostomía: Si \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Infecciones sanguínea por vía venosa central NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_

Neumonía asociada a ventilación mecánica NO \_\_\_\_\_ SI \_\_\_\_\_

Delirium adquirido en la UCI SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Debilidad adquirida en UCI SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Fecha de seguimiento: \_\_\_\_\_

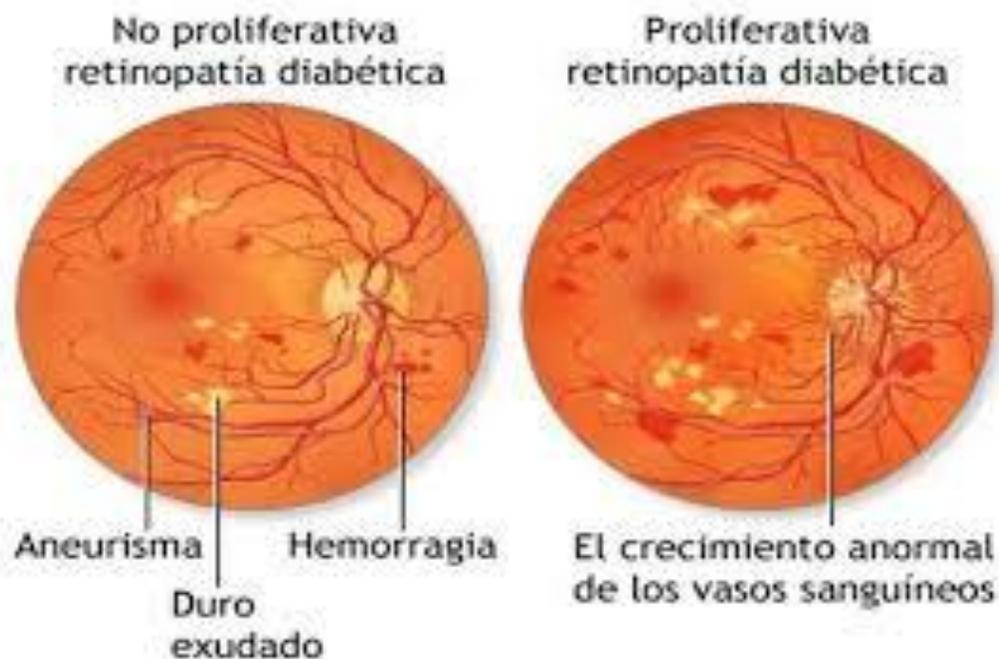
Condición clínica ambulatoria: \_\_\_\_\_

### Escalas

**Cuadro 1.** Clasificación Clínica Internacional de la retinopatía diabética

Clasificación	Hallazgos en la oftalmoscopia bajo midriasis
Sin retinopatía aparente	Sin anomalías
RDNP leve	Solo microaneurismas
RDNP moderada	Más microaneurismas, pero menos que los hallazgos de la grave
RDNP grave	Algunos de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 20 o más hemorragias en 4 cuadrantes.</li> <li>▪ Arrosariamiento venoso en 2 o más cuadrantes.</li> <li>▪ AMIR prominentes en 1 o más cuadrantes.</li> </ul> No se evidencian signos de RDP
RDP	Uno o más de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Neovascularización definitiva.</li> <li>▪ Hemorragia vítrea o prerretiniana.</li> </ul>

RDNP: retinopatía diabética no proliferativa; RDP: retinopatía diabética proliferativa.



**Tabla 1. Criterios diagnósticos de la enfermedad renal crónica**

La ERC se define por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante más de 3 meses

Criterios de ERC (cualquiera de los siguientes durante > 3 meses)	
Marcadores de daño renal	Albuminuria elevada
	Alteraciones en el sedimento urinario
	Alteraciones electrolíticas u otras alteraciones de origen tubular
	Alteraciones estructurales histológicas
	Alteraciones estructurales en pruebas de imagen
	Trasplante renal
FG disminuido	FG < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>

Grado de recomendación: sin grado.

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular.

**Tabla 2. Pronóstico de la enfermedad renal crónica por filtrado glomerular y albuminuria**

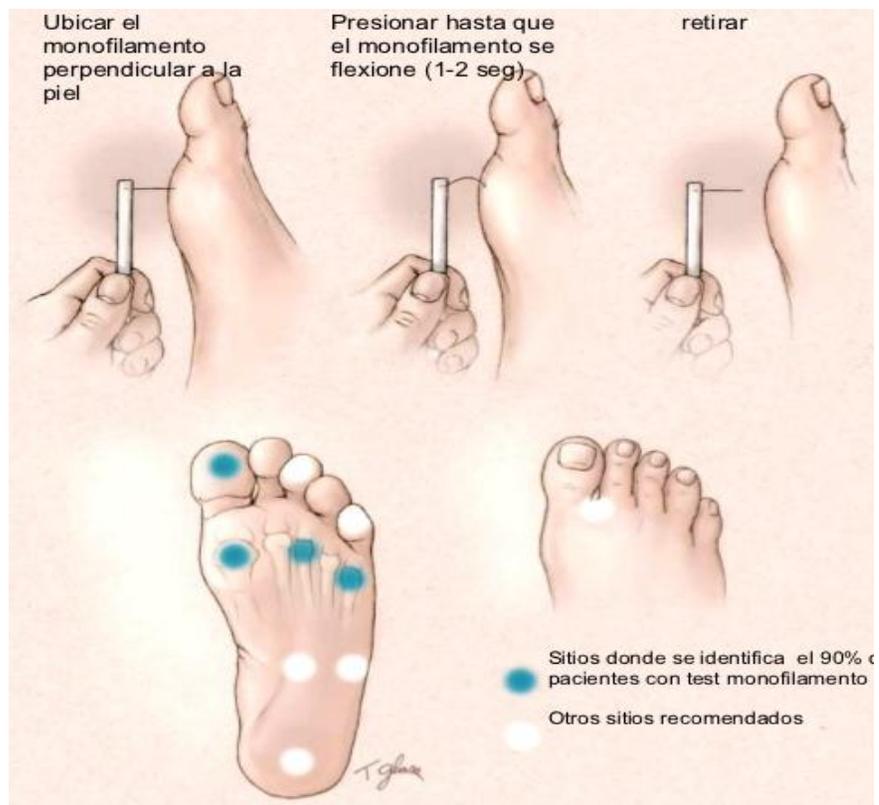
Pronóstico de la ERC según el FG y la albuminuria: KDIGO 2012				Categorías por albuminuria, descripción e intervalo		
				A1	A2	A3
				Normal o aumento leve	Aumento moderado	Aumento grave
				< 30 mg/g < 3 mg/mmol	30-299 mg/g 3-29 mg/mmol	≥ 300 mg/g ≥ 30 mg/mmol
Categorías por FG, descripción y rango (ml/min/1,73 m <sup>2</sup> )	G1	Normal o alto	> 90			
	G2	Levemente disminuido	60-89			
	G3a	Descenso leve-moderado	45-59			
	G3b	Descenso moderado-grave	30-44			
	G4	Descenso grave	15-29			
	G5	Fallo renal	< 15			

ERC: enfermedad renal crónica; FG: filtrado glomerular; KDIGO: Kidney Disease Improving Global Outcomes.

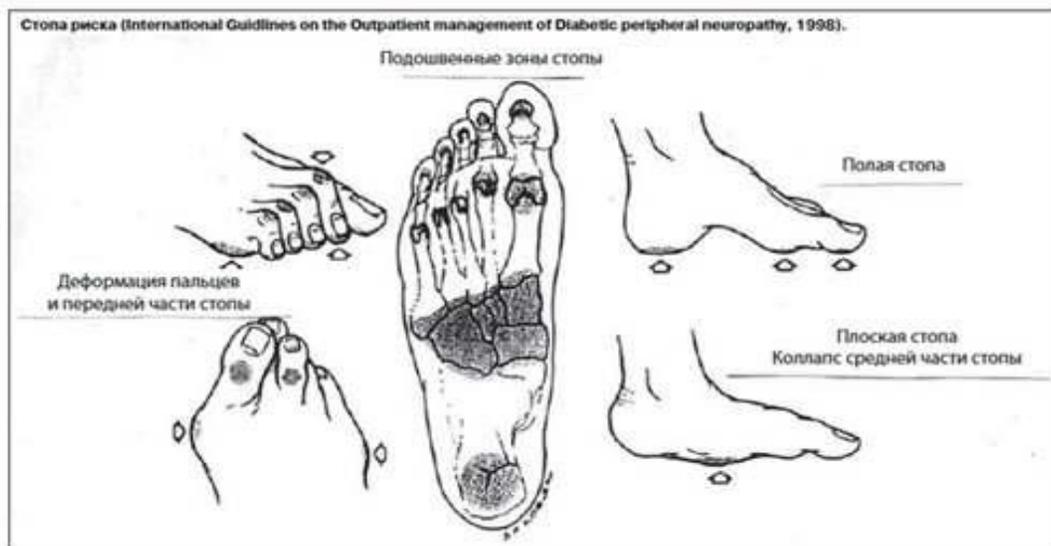
Recientemente, a partir de los resultados de distintos estudios clínicos que incluyen a individuos sanos o sin ERC, individuos con riesgo de desarrollar ERC y pacientes con ERC, la organización internacional KDIGO ha establecido una nueva clasificación pronóstica de la ERC basada en estadios de FG y albuminuria. Esta clasificación contempla una división de seis categorías de riesgo en función del FG (G1-G5), que se complementan con tres categorías de riesgo según la albuminuria medida como cociente albúmina/creatinina: A1 para valores óptimos o normales-altos (< 30 mg/g o < 3 mg/mmol); A2 para valores moderadamente aumentados (30-299 mg/g o 3-29 mg/mmol) y A3 para valores muy aumentados (≥ 300 mg/g o ≥ 30 mg/mmol), respectivamente.

Los colores mostrarían el riesgo relativo ajustado para cinco eventos (mortalidad global, mortalidad cardiovascular, fracaso renal tratado con diálisis o trasplante, fracaso renal agudo y progresión de la enfermedad renal) a partir de un metaanálisis de cohortes de población general. El riesgo menor corresponde al color verde (categoría «bajo riesgo») y si no hay datos de lesión renal no se puede catalogar siquiera como ERC, seguido del color amarillo (riesgo «moderadamente aumentado»), naranja («alto riesgo») y rojo («muy alto riesgo»), que expresan riesgos crecientes para los eventos mencionados. Reproducido con permiso de KDIGO<sup>32</sup>.

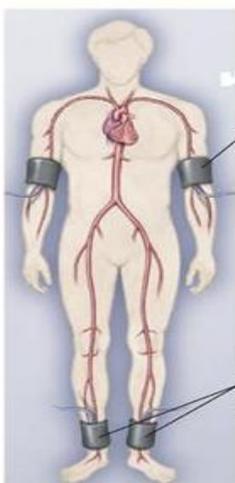
Cociente albúmina/creatinina en orina: 1 mg/g = 0,113 mg/mmol. 30 mg/g (3,4 mg/mmol).



*Artropatía de charcot*



**CLAUDICACIÓN INTERMITENTE**  
**ÍNDICE TOBILLO-BRAZO: MEDICIÓN Y SIGNIFICADO**



**Fórmula**

Índice T-B derecho = TAS tobillo dcho/TAS brazo dcho  
 Índice T-B izqdo = TAS tobillo izqdo/TAS brazo izqdo

**Interpretación del índice**

- >0.90 Normal
- >0.71-0.90 Obstrucción leve
- >0.41-0.70 Obstrucción moderada
- >0.00-0.40 Obstrucción severa

Las mediciones de la TAS (tensión arterial sistólica) se efectúan con Doppler.

**ESCALA SOFA**

Table 1. Sequential [Sepsis-Related] Organ Failure Assessment Score<sup>a</sup>

System	Score				
	0	1	2	3	4
<b>Respiration</b>					
Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> , mm Hg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
<b>Coagulation</b>					
Platelets, ×10 <sup>3</sup> /μL	≥150	<150	<100	<50	<20
<b>Liver</b>					
Bilirubin, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (20)	1.2-1.9 (20-32)	2.0-5.9 (33-101)	6.0-11.9 (102-204)	>12.0 (204)
<b>Cardiovascular</b>					
MAP ≥70 mm Hg	MAP <70 mm Hg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose) <sup>b</sup>	Dopamine 5.1-15 or epinephrine ≤0.1 or norepinephrine ≤0.1 <sup>b</sup>	Dopamine >15 or epinephrine >0.1 or norepinephrine >0.1 <sup>b</sup>	
<b>Central nervous system</b>					
Glasgow Coma Scale score <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
<b>Renal</b>					
Creatinine, mg/dL (μmol/L)	<1.2 (110)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171-299)	3.5-4.9 (300-440)	>5.0 (440)
Urine output, mL/d				<500	<200

Abbreviations: Fio<sub>2</sub>, fraction of inspired oxygen; MAP, mean arterial pressure; Pao<sub>2</sub>, partial pressure of oxygen.

<sup>b</sup> Catecholamine doses are given as μg/kg/min for at least 1 hour.

<sup>c</sup> Glasgow Coma Scale scores range from 3-15; higher score indicates better neurological function.

<sup>a</sup> Adapted from Vincent et al.<sup>27</sup>

ESCALA QSOFA

**Table 2** Quick Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score

qSOFA (Quick SOFA) Criteria	Points
Respiratory rate $\geq 22$ /min	1
Change in mental status	1
Systolic blood pressure $\leq 100$ mmHg	1

ESCALA APACHE II

Puntuación APACHE II									
APS	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Tª rectal (°C)	> 40,9	39-40,9		38,5-38,9	<b>36-38,4</b>	34-35,9	32-33,9	30-31,9	< 30
Pres. arterial media	> 159	130-159	110-129		<b>70-109</b>		50-69		< 50
Frec. cardíaca	> 179	140-179	110-129		<b>70-109</b>		55-69	40-54	< 40
Frec. respiratoria	> 49	35-49		25-34	<b>12-24</b>	10-11	6-9		< 6
Oxigenación: Si FiO2 $\geq 0.5$ (AaDO2)	> 499	350-499	200-349		< 200				
Si FiO2 $\leq 0.5$ (paO2)					> 70	61-70		56-60	< 56
pH arterial	> 7,69	7,60-7,69		7,50-7,59	<b>7,33-7,49</b>		7,25-7,32	7,15-7,24	< 7,15
Na plasmático (mmol/l)	> 179	160-179	155-159	150-154	<b>130-149</b>		120-129	111-119	< 111
K plasmático (mmol/l)	> 6,9	6,0-6,9		5,5-5,9	<b>3,5-5,4</b>	3,0-3,4	2,5-2,9		< 2,5
Creatinina * (mg/dl)	> 3,4	2-3,4	1,5-1,9		<b>0,6-1,4</b>		< 0,6		
Hematocrito (%)	> 59,9		50-59,9	46-49,9	<b>30-45,9</b>		20-29,9		< 20
Leucocitos (x 1000)	> 39,9		20-39,9	15-19,9	<b>3-14,9</b>		1-2,9		< 1
<b>Suma de puntos APS</b>									
<b>Total APS</b>									
<b>15 - GCS</b>									
<b>EDAD</b>	<b>Puntuación</b>	<b>ENFERMEDAD CRÓNICA</b>		<b>Puntos APS (A)</b>	<b>Puntos GCS (B)</b>	<b>Puntos Edad (C)</b>	<b>Puntos enfermedad previa (D)</b>		
$\leq 44$	0	Postoperatorio programado	2						
45 - 54	2	Postoperatorio urgente o Médico	5	<b>Total Puntos APACHE II (A+B+C+D)</b>					
55 - 64	3			Enfermedad crónica:					
65 - 74	5			Hepática: cirrosis (biopsia) o hipertensión portal o episodio previo de fallo hepático					
				Cardiovascular: Disnea o angina de reposo (clase IV de la NYHA)					
				Respiratoria: EPOC grave, con hipercapnia, policitemia o hipertensión pulmonar					
				Renal: diálisis crónica					
$\geq 75$	6			Inmunocomprometido: tratamiento inmunosupresor inmunodeficiencia crónicas					