

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO

**HIPERGLUCEMÍA DE ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON MORBIMORTALIDAD EN  
EL PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS CRITICOS**

**CARLOS GEOVANY TAPIA MORALES**

Tesis  
Presentada ante las autoridades de la  
Escuela de Estudios de Postgrado de la  
Facultad de Ciencias Médicas  
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en  
Medicina Interna  
Para obtener el grado de  
Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en  
Medicina Interna  
Enero de 2016



# Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

## LA FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

### HACE CONSTAR QUE:

El Doctor: Carlos Geovany Tapia Morales

Carné Universitario No.: 100022873

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el trabajo de tesis "HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS"

Que fue asesorado: Dr. Juan Pablo Moreira Díaz

Y revisado por: Dra. Vivian Karina Linares Leal MSc.

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para enero 2016.

Guatemala, 22 de septiembre de 2015

  
Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes  
Director  
Escuela de Estudios de Postgrado



  
Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc. \*  
Coordinador General  
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

Guatemala, 22 de junio de 2015

*Dr. Henry Edmundo Briones Alvarado MSc*  
*Docente Responsable*  
*Postgrado de Medicina Interna*  
*Universidad San Carlos de Guatemala*  
*Hospital Roosevelt*  
*Presente*

*Estimado Dr. Briones:*

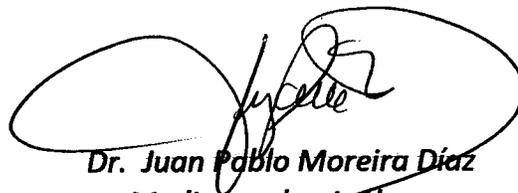
*Atentamente me dirijo a usted, deseándole éxitos en sus labores cotidianas, el motivo de la presente es para informarle que he sido ASESOR del trabajo de tesis titulado:*

**HIPERGLUCEMÍA DE ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON MORBIMORTALIDAD EN EL  
PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS CRITICOS**

*Realizado por el estudiante Carlo Geovany Tapia Morales, de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, el cual ha cumplido con todos los requerimientos para su aval.*

*Sin otro particular por el momento, me suscribo de usted,*

*Atentamente,*



**Dr. Juan Pablo Moreira Díaz**  
**Médico endocrinólogo**  
**Docente de Investigación**  
**Hospital Roosevelt**  
**ASESOR**

Guatemala, 22 de junio de 2015

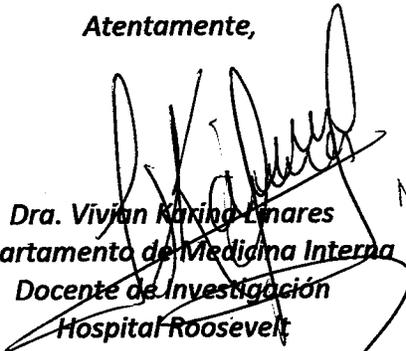
Dr. Henry Briones MSc  
Docente Responsable  
Postgrado de Medicina Interna  
Universidad San Carlos de Guatemala  
Hospital Roosevelt  
Presente

Estimado Dr. Briones:

Por este medio le informo que he revisado el trabajo titulado: **“HIPERGLUCEMÍA DE ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS CRITICOS”** el cual corresponde al estudiante **Carlos Geovany Tapia Morales** de la Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Medicina Interna, por lo que le doy mi aval para continuar con los procesos correspondientes.

Sin otro particular, me suscribo de usted.

Atentamente,

  
Dra. Vivian Karina Linares MSc.  
Departamento de Medicina Interna  
Docente de Investigación  
Hospital Roosevelt  
**REVISOR**



## ÍNDICE DE CONTENIDOS

	RESUMEN	i
I.	INTRODUCCIÓN	1
II.	ANTECEDENTES	2
III.	OBJETIVOS	20
IV.	MATERIALES Y MÉTODOS	21
V.	RESULTADOS	26
VI.	ANÁLISIS Y DISCUSIÓN	34
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	39
VIII.	ANEXOS	42

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLAS</b>	<b>Página</b>
Tabla 2.1	7
Tabla 2.2	13
Tabla 4.6	22
Tabla 5.1	26
Tabla 5.2	26
Tabla 5.3	27
Tabla 5.4	27
Tabla 5.5	28
Tabla 5.6	28
Tabla 5.7	29
Tabla 5.8	30
Tabla 5.9	32

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

<b>GRAFICAS</b>	<b>Página</b>
Gráfica 5.1	29
Gráfica 5.2	30
Gráfica 5.3	31
Gráfica 5.4	33

## RESUMEN

**ANTECEDENTES:** La hiperglucemia de estrés es un predictor pronóstico que actúa como marcador de morbimortalidad durante la enfermedad crítica, existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia con el pronóstico de la enfermedad. **OBJETIVO:** Determinar la asociación entre hiperglucemia de estrés y mortalidad en los pacientes ingresados a UTIA del hospital Roosevelt en el periodo enero a julio de 2014 **DISEÑO:** estudio observacional, analítico. **MATERIALES Y METODOS:** Se incluyeron a los pacientes con hiperglucemia de estrés ingresado a UTIA y los pacientes diabéticos como controles, utilizando un instrumento de recolección de datos según los objetivos. **RESULTADOS:** Se encontró una correlación positiva entre cursar con hiperglucemia de estrés y mortalidad dentro de la unidad de cuidados críticos del hospital Roosevelt, presentando un O.R de 8.3 lo cual muestra que los pacientes que ingresan al área crítica con hiperglucemia de estrés muestran un riesgo 8.3 veces más elevado de fallecer que aquellos que son diabéticos. **CONCLUSIONES:** existe una relación entre cursar con hiperglucemia de estrés y mayor riesgo de morir dentro de la unidad de cuidados críticos del hospital Roosevelt, así mismo como con presentar infecciones nosocomiales, no se demostró relación entre hiperglucemia de estrés y aumento de la estancia hospitalaria.

**Palabras Clave:** *hiperglucemia de estrés, morbimortalidad, unidad de terapia intensiva de adultos (UTIA), Hospital Roosevelt (HR).*

## I. INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia de estrés, también denominada diabetes del estrés o diabetes por lesión aguda, es aquella hiperglucemia que aparece en un paciente crítico u hospitalizado por enfermedad no crítica sin antecedentes previos de diabetes mellitus de tipo 1 o 2. <sup>(1)</sup>

Esta forma de hiperglucemia es la consecuencia de una serie de alteraciones hormonales caracterizada por: a) incremento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento) y b) respuesta inflamatoria sistémica. Estos cambios son los causantes del incremento de la gluconeogenia y glucogenólisis hepática y de la resistencia periférica a la acción de la insulina que caracterizan el metabolismo glucídico durante el estrés. <sup>(2)</sup>

La hiperglucemia de estrés es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbilidad durante la enfermedad crítica. Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y la duración de ésta al pronóstico de la enfermedad crítica. Así, por ejemplo, en pacientes traumatizados, la hiperglucemia precoz se ha asociado a un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento de la estancia en la UCI y de la estancia hospitalaria. Recientemente, en una serie retrospectiva (n=555), Kreutziger et al han demostrado que la hiperglucemia al ingreso a la UCI (>125mg/dl) es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria (p<0,0001). <sup>(3)</sup>

La hiperglucemia es un trastorno metabólico que se caracteriza por ser potencialmente más tóxico en el paciente crítico con relación a los pacientes con diabetes mellitus previa. La hiperglucemia per se es capaz de inducir un estado pro inflamatorio. Evidencia creciente permite afirmar que las razones causantes de la toxicidad atribuible a la hiperglucemia son la excesiva sobrecarga celular de glucosa y el estrés oxidativo celular. <sup>(1)</sup>

El tratamiento de la hiperglucemia de estrés ha sido uno de los aspectos más estudiados y controvertidos en medicina intensiva en los últimos años. Es de importancia notable estudiar los efectos que tiene la hiperglucemia de estrés en pacientes que ingresan a la unidad de cuidados críticos del Hospital Roosevelt, y observar las morbilidades que los pacientes pueden desarrollar en comparación con aquellos que no sufren hiperglucemias de estrés.

## II. ANTECEDENTES

La hiperglucemia de estrés, también denominada diabetes del estrés o diabetes por lesión aguda, es aquella hiperglucemia  $>1,26\text{g/l}$  medido en cualquier momento que aparece en un paciente crítico u hospitalizado por enfermedad no crítica sin antecedentes previos de diabetes mellitus de tipo 1 o 2. (2)

Esta forma de hiperglucemia es la consecuencia de una serie de alteraciones hormonales caracterizada por:

- incremento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento)
- b) respuesta inflamatoria sistémica.

Estos cambios son los causantes del incremento de la gluconeogenia y glucogenólisis hepática y de la resistencia periférica a la acción de la insulina que caracterizan el metabolismo glucídico durante el estrés. De acuerdo con Sakarova et al la hiperglucemia de estrés es el resultado de la contraposición de efectos entre las hormonas contrarreguladoras de la insulina y la reserva funcional de las células b del páncreas.

La hiperglucemia de estrés es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbilidad durante la enfermedad crítica. Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y la duración de ésta al pronóstico de la enfermedad crítica. (3)

Así, por ejemplo, en pacientes traumatizados, la hiperglucemia precoz se ha asociado a un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento de la estancia en la UCI y de la estancia hospitalaria, así como a una mayor mortalidad. Recientemente, en una serie retrospectiva (n=555), Kreutziger et al han demostrado que la hiperglucemia al ingreso a la UCI ( $>135\text{mg/dl}$ ) es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria ( $p<0,0001$ ). (3)

Por su parte, entre los pacientes con infarto agudo de miocardio, la aparición de hiperglucemia se asocia a riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca congestiva, *shock* cardiogénico y mortalidad hospitalaria.

En los pacientes con accidentes cerebrovasculares, la hiperglucemia permite predecir una pobre recuperación funcional y riesgo aumentado de muerte, en tanto que en el

traumatismo craneoencefálico grave la hiperglucemia se ha asociado a mal control de la hemodinámica intracraneal, mal pronóstico funcional, mayor estancia hospitalaria y mayor mortalidad.

## **METABOLISMO DE LA GLUCOSA EN LA INFLAMACIÓN SISTÉMICA**

La hiperglucemia de estrés se define por la existencia de hiperglucemia, hiperinsulinemia con resistencia periférica a la acción de la insulina e hiperproducción de glucosa. Esta hiperglucemia del estrés es secundaria a:

- Incremento de la gluconeogenia hepática por aumento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento) y, en particular, al aumento de la relación glucagón/insulina a nivel portal.
- Resistencia periférica a la acción de la insulina por inhibición del transportador de glucosa dependiente de la insulina transportador de glucosa 4 (GLUT-4) en el tejido adiposo, músculo estriado esquelético y cardíaco. El grado de la hiperglucemia de estrés guarda una correlación positiva con la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica. Esto se debe a que ésta es secundaria a una respuesta neuroendocrina con hipersecreción de las hormonas contrarreguladoras de la insulina y a la liberación de citoquinas pro inflamatorias, factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (FNT- $\alpha$ ) y las interleucinas (IL) 1 y 6. Esta respuesta neuroendocrina es causante del aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogenia hepática. Ambas catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) son causantes directas del incremento de la glucogenólisis hepática, en tanto que la adrenalina explica la respuesta glucogenolítica en el músculo estriado esquelético. Esta respuesta glucogenolítica es de corta duración y se agota en un período de tiempo no mayor a las 36h.

Por su parte, la gluconeogenia (síntesis de glucosa a partir de sustratos no glucídicos, piruvato, alanina, lactato, glutamina y glicerol) es uno de los mayores determinantes de la hiperglucemia de estrés. En condiciones fisiológicas, ante el aumento de la gluconeogenia se produce un incremento en la secreción de insulina con inhibición de la secreción pancreática de glucagón. Sin embargo, en los estados de inflamación sistémica las catecolaminas endógenas o exógenas son capaces de interferir con esta respuesta de retroalimentación negativa, lo que favorece la persistencia de la

hiperglucemia. Los sustratos neoglucogénicos más importantes son los siguientes: a) piruvato; b) lactato (secundario al incremento del flujo glucolítico y a la inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa por acción de las citoquinas pro inflamatorias de IL-1 y de FNT-a) c) alanina, derivada del catabolismo muscular, la que es convertida en glucosa vía el ciclo de Cori, y d) glicerol, producto final de la lipólisis, explica hasta el 20% de la producción hepática de glucosa.(4)

En los estados de inflamación sistémica, la captación total de glucosa está aumentada y es más ostensible en el sistema nervioso central y periférico y en las células sanguíneas.

Por otra parte, la resistencia hepática a la acción de la insulina se caracteriza por un aumento de los niveles plasmáticos de la proteína ligadora del *insulin like growth factor binding-1*; estudios recientes permiten afirmar que este incremento guarda una relación directa con el riesgo de mortalidad. (5)

## **EFFECTOS TÓXICOS SECUNDARIOS DE LA HIPERGLUCEMIA**

La hiperglucemia es un trastorno metabólico que se caracteriza por ser potencialmente más tóxico en el paciente crítico con relación a los pacientes con diabetes mellitus previa. La hiperglucemia per se es capaz de inducir un estado pro inflamatorio. Evidencia creciente permite afirmar que las razones causantes de la toxicidad atribuible a la hiperglucemia son la excesiva sobrecarga celular de glucosa y el estrés oxidativo celular. (5)

- *Excesiva sobrecarga celular de glucosa.*

La glucosa es transportada hacia el interior celular independientemente de la insulina en hepatocitos, inmunocitos, epitelios y tejido nervioso, a través de los transportadores: GLUT-1, GLUT-2 (hepatocitos, epitelio de la mucosa del tracto intestinal, células b de los acinos pancreáticos y epitelio tubular renal) y GLUT-3 (neuronas). En los estados de inflamación sistémica se asiste a una sobre estimulación de los transportadores GLUT-1 y GLUT-3, fenómeno que afecta particularmente a los endotelios, las neuronas, la astrogía y el músculo liso. De acuerdo con los conocimientos actuales, las citoquinas causantes de la resistencia a la insulina son la IL-1, IL-6 y el FNT-a, así como la proteína C reactiva. Por otra parte, el músculo esquelético y cardíaco que captan la glucosa por un mecanismo dependiente de la insulina mediante el transportador GLUT-4 se encuentran

protegidos de la sobrecarga de glucosa. (6)

- *Estrés oxidativo celular.*

Se debe a la generación de radicales libres (RL) por excesiva glucólisis y fosforilación oxidativa. La sobrecarga citosólica de glucosa conlleva a un incremento de la generación de piruvato y RL, en particular superóxido y peroxinitrito, que son la causa de estrés oxidativo, nitrativo y de apoptosis celular, eventos éstos que son consecuencia directa de la hiperglucemia de estrés. Van den Berghe et al han demostrado que el tratamiento intensivo con insulina evita la aparición o promueve la reversión de los cambios estructurales a nivel mitocondrial en los hepatocitos, estos cambios celulares se han correlacionado con alteraciones funcionales, tales como una mayor actividad de los complejos I y IV de la cadena respiratoria mitocondrial. (6)

En la célula la sobrecarga de glucosa promueve la activación y translocación nuclear del factor de transcripción nuclear  $\kappa$ -B con la consiguiente expresión de genes pro inflamatorios (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, FNT-a y óxido nítrico [NO] sintasa inducible). Por otra parte, la hiperglucemia es causa de disfunción inmunitaria. En tal sentido, la hiperglucemia afecta la inmunidad celular y provoca: a) reducción de la activación de neutrófilos; b) disminución del quimiotactismo, y c) disminución de la fagocitosis, de la actividad bactericida intracelular e hiperproducción de RL. Finalmente, los efectos de la hiperglucemia sobre la inmunidad humoral incluyen la inactivación de las inmunoglobulinas por glucosilación y el estímulo de la síntesis de IL-6 y FNT-a por los monocitos periféricos.

## **EFFECTOS METABÓLICOS PROTECTORES DE LA INSULINA**

La infusión de insulina es capaz de revertir la resistencia periférica a ésta en el músculo esquelético mediante el aumento de la captación celular de glucosa actuando sobre el ARNm del transportador GLUT-4 y de la enzima hexoquinasa.

La insulina ejerce sus efectos protectores mediante 2 mecanismos diferentes: a) directos (vinculados a sus propiedades antiinflamatorias por acción directa sobre el factor de transcripción nuclear  $\kappa$ -B) y b) indirectos, mediante el control de la glucemia.

Sobre el metabolismo lipídico, Messoten et al han demostrado que la insulina es capaz de controlar la hipertrigliceridemia ( $p < 0,0001$ ), así como también es capaz de reducir los niveles de ácidos grasos libres e incrementar los valores de colesterol-HDL ( $p = 0,005$ ) y colesterol-LDL ( $p = 0,007$ ). Por su parte, el análisis de regresión logística multivariada, realizado por el mismo grupo, demostró que el control de los lípidos plasmáticos antes que el control de la glucemia fue causante de la disminución significativa de la mortalidad

y del desarrollo de disfunción orgánica múltiple. (5)(6)

A nivel del metabolismo proteico la insulina exhibe sus propiedades anabólicas, atenúa el hipercatabolismo y promueve la síntesis proteica en el músculo esquelético. Por último, la insulina ayuda a revertir la disfunción endotelial en el choque séptico. En efecto, la infusión de insulina es capaz de inhibir la producción de NO vía inhibición de la enzima NO sintasa inducible y mediante la inhibición indirecta de la enzima constitutiva NO sintasa endotelial y, por consiguiente, de la síntesis de NO endotelial.

Evidencia actual sobre control de la glucemia en el paciente crítico: tratamiento intensivo frente al tratamiento convencional

El tratamiento de la hiperglucemia de estrés ha sido uno de los aspectos más estudiados y controvertidos en medicina intensiva en los últimos años. Diferentes estrategias se han desarrollado para lograr el control de la glucemia en el paciente crítico (infusión intravenosa de insulina en función del perfil glucémico, administración de bolos de insulina subcutánea en pacientes con hemodinamia estable y combinación de estas estrategias). Sin embargo, a partir del primer estudio Leuven la normo glucemia (independientemente del valor considerado como tal) en el paciente crítico se ha obtenido mediante la infusión intravenosa de insulina, excepto en algunos ejemplos de pacientes críticos crónicos donde estrategias menos agresivas deben emplearse.

Van den Berghe et al en 1.548 pacientes quirúrgicos críticos compararon el control estricto de la glucemia (0,80-1,10g/l) frente a un objetivo convencional (1,80-2,00g/l) y demostraron que el control estricto se asociaba a una reducción de la mortalidad en la UCI del 43% (el 8,0 al 4,6%;  $p < 0,04$ ), este beneficio era más notable en los pacientes que requerían estancia en la UCI superior a 5 días en los que la reducción de la mortalidad fue del 20,2 al 10,6% ( $p = 0,005$ ). Por su parte, los autores demostraron una reducción de la mortalidad hospitalaria del 10,9 al 7,2% ( $p = 0,01$ ) y del 26,3 al 16,8% ( $p = 0,01$ ) en los pacientes con estancia prolongada en la UCI a los que se les realizó control estricto.

El tratamiento intensivo con insulina se asoció a una reducción del 46% en la incidencia de bacteriemia, el 41% de insuficiencia renal aguda (IRA) que requería hemofiltración, el 44% de polineuropatía del paciente crítico y el 50% de transfusión de glóbulos rojos. Sin embargo, el estudio Leuven 1 ha recibido importantes críticas. Así, por ejemplo, la administración de una importante carga de glucosa parenteral (8-12g/h, 200-300g/día) el día uno de ingreso a la UCI es una práctica inusual, que no está indicada y que por se es capaz de agravar la hiperglucemia. Por su parte, la incidencia de hipoglucemia grave fue 5 veces mayor en el grupo de tratamiento intensivo (5,2 vs. 0,85%) y, en particular, en

pacientes que no sobrevivieron a la enfermedad crítica lo cual significó una crítica mayor a la estrategia de control estricto de la glucemia. Finalmente, el 63% de los participantes en cada grupo eran pacientes de cirugía cardíaca, en tanto que la puntuación APACHE II al ingreso fue baja (mediana: 9, rango entre 7 y 13).

Tabla 2.1

Tabla 1 Estudios más importantes publicados sobre control de la glucemia y tratamiento intensivo con insulina en pacientes críticos				
Estudio	Número de pacientes	Población de estudio	Nivel de glucemia (mg/dl)	Resultados
Van den Berghe et al, 2001 <sup>11</sup>	1.548	Quirúrgicos	153-103	↓ mortalidad ↓ morbilidad ↓ IRA ↓ polineuropatía del paciente crítico ↓ necesidad de VM ↓ requerimiento de transfusiones ↓ costos
Krinsley et al, 2006 <sup>12</sup>	1.600	Médico-quirúrgicos	152-131	↓ mortalidad ↓ IRA ↓ estadía en la UCI
Van den Berghe et al, 2006 <sup>19</sup>	1.200	Médicos	160-105	↓ mortalidad ↓ morbilidad ↓ IRA ↓ polineuropatía del paciente crítico ↓ necesidad de VM
Reed et al, 2003 <sup>29</sup>	7.261	Quirúrgicos	141-129	↓ abscesos abdominales ↓ días de VM
NICE-SUGAR, 2009 <sup>30</sup>	6.100	Médico-quirúrgicos	140-108	↑ riesgo de hipoglucemia ↑ mortalidad
Brunkhorst et al, 2008 <sup>31</sup>	488	Sepsis/shock séptico	151-112	↑ riesgo de hipoglucemia ↑ mortalidad
Devos et al, 2008 <sup>32</sup>	855	Médico-quirúrgicos	147 (127-163)-118 (109-131)	Suspendido precozmente ↑ riesgo de hipoglucemia
Arabi et al 2008 <sup>33</sup>	523	Médico-quirúrgicos	115 vs. 171	Suspendido precozmente ↑ hipoglucemia Sin diferencias en la mortalidad

IRA: insuficiencia renal aguda; NICE-SUGAR: Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation; UCI: unidad de cuidados intensivos; VM: ventilación mecánica.

Fuente: Miranda-Ruiz R., Castañón-González JA. Hiperglucemia en pacientes graves y en estado crítico. Implicaciones clínicas para su tratamiento, Cir Ciruj 2004; 72: 517-524.

Posteriormente, Krinsley et al evaluaron los efectos del control estricto de la glucemia (valor promedio de glucemia de 132mg/dl) en pacientes críticos médicos y quirúrgicos. La implementación del protocolo de control estricto redujo en un 29,3% la mortalidad hospitalaria, un 10,8% la estancia en la UCI, un 75% la IRA y en un 18,7% los requerimientos de transfusión de glóbulos rojos.

El estudio Leuven 2 publicado en el año 2006 evaluó los efectos del control estricto de la glucemia en pacientes críticos médicos mediante la aplicación del protocolo del estudio Leuven 1. El análisis por intención de tratar de los 1.200 pacientes enrolados no demostró una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria (40 vs. 37,3% [p=0,33] en los grupos control y terapéutico, respectivamente). Sin embargo, la incidencia

de nueva IRA se redujo del 8,9 al 5,9%;  $p=0,04$ ), así como también se redujeron los tiempos de ventilación mecánica ( $p=0,03$ ) y la estancia en la UCI ( $p=0,04$ ). Este estudio demostró una reducción significativa de la mortalidad entre aquellos pacientes que estaban durante más de 3 días en la UCI (52,5 vs. 43,0%;  $p=0,009$ ); por su parte, en este grupo de estancia prolongada en la UCI también se apreció una reducción de la incidencia de nueva IRA (12,6 vs. 8,3%;  $p=0,05$ ), duración de la ventilación mecánica ( $p<0,001$ ), días de UCI ( $p=0,02$ ) y estancia hospitalaria ( $p<0,001$ ).

En el año 2006 Van den Berghe et al publicaron los resultados del análisis por intención de tratar en la población mixta de pacientes críticos y quirúrgicos de los 2 estudios Leuven. Los resultados de este análisis revelan que el tratamiento intensivo con insulina reduce la morbimortalidad de la enfermedad crítica en especial cuando el tratamiento se mantiene por un período de tiempo no menor a 3 días. Asimismo, este análisis concluyó que dichos beneficios eran independientes de la carga de glucosa parenteral y que dicha terapéutica no era nociva en aquellos pacientes tratados durante menos de 3 días. Por su parte, todos los grupos de pacientes críticos exhibieron los beneficios del tratamiento intensivo con excepción de aquellos pacientes previamente diabéticos.

Reed et al han evaluado la aplicación de un protocolo de tratamiento intensivo con insulina entre los años 2003-2006 en una UCI de trauma ( $n=3.536$ ). En dicha serie, los autores demostraron que la aplicación del protocolo fue capaz de reducir temporalmente la mortalidad ( $p<0,01$ ), así como la incidencia de abscesos abdominales ( $p=0,002$ ) y los días de ventilación mecánica ( $p=0,03$ ).

Sin embargo, evidencia reciente se contrapone a lo anteriormente establecido. En el año 2009 se han publicado los resultados del estudio multicéntrico Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR), hasta el momento actual el estudio más importante sobre el control de la glucemia en pacientes críticos realizado por la Australia and New Zealand Intensive Care Society y por los Canadian Critical Care Groups. Este estudio enroló 6.104 pacientes con el objetivo de evaluar el impacto de 2 rangos de glucemia (0,80-1,10g/l y 1,40-1,80g/l) sobre la mortalidad a los 90 días. El análisis de los resultados revela que no existieron diferencias entre ambos grupos en cuanto a estancia en la UCI ( $p=0,84$ ), estancia hospitalaria ( $p=0,86$ ), días de ventilación mecánica ( $p=0,56$ ) y uso de técnicas de reemplazo renal ( $p=0,39$ ). Por su parte, la incidencia de hipoglucemia grave (glucemia  $\leq 0,40$ g/l) se constató en 206/3.016 pacientes (6,8%) del grupo de tratamiento intensivo

frente a 15/3.014 pacientes (0,5%) en el grupo de tratamiento convencional ( $p < 0,001$ ). Finalmente, la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo fue significativamente mayor que en el grupo de tratamiento convencional (27,5 vs. 24,9%;  $p = 0,02$ ). Asimismo, no hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes críticos quirúrgicos y médicos (OR en los grupos intensivo y convencional fue de 1,31 y de 1,07, respectivamente;  $p = 0,1$ ). Los resultados del NICE-SUGAR permiten concluir que un objetivo convencional de glucemia ( $< 1,80\text{g/l}$ ) se asocia a una menor mortalidad que un objetivo intensivo. (7)(8) El estudio multicéntrico alemán Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis realizado por el grupo SepNet aleatorizó pacientes para mantener normo glucemia con tratamiento intensivo o tratamiento convencional con insulina asociado a Pentastarch (hidroxietil almidón) al 10%. Este estudio se interrumpió precozmente luego de haber reclutado 537 pacientes debido a la idéntica mortalidad a los 28 días en ambos grupos y a la mayor incidencia de hipoglucemia grave en el grupo de control estricto (17,0 vs. 4,1%;  $p < 0,001$ ) y de episodios adversos graves vinculados a hipoglucemia (10,9 vs. 5,2%;  $p = 0,01$ ). (9)(10)

Por su parte, el estudio multicéntrico europeo GluContro se interrumpió precozmente debido a la inaceptablemente elevada incidencia de hipoglucemia en el grupo de tratamiento intensivo (8,7 vs. 2,7;  $p < 0,0001$ ) y una mortalidad semejante (15,3 vs. 17,2%). Arabi et al aleatorizaron y asignaron 523 pacientes críticos a un objetivo de tratamiento intensivo (0,80-1,10g/l) o convencional (1,80-2,00g/l). Los resultados demuestran que no existen diferencias entre ambos grupos en la mortalidad ( $p = 0,30$ ), aunque la incidencia de hipoglucemia fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento intensivo (28,6 vs. 3,1%;  $p < 0,0001$  o 6,8/100 días de tratamiento vs. 0,4/100;  $p < 0,0001$ ). (12) (13)

Las últimas recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign 2008 recomendaron mantener un nivel de glucemia por debajo de 1,50g/l (recomendación grado 2C), además las referidas guías recomiendan administrar glucosa parenteral mientras se infunde insulina, se monitoriza con glucemias seriadas cada 1 o 2h hasta la estabilización del perfil glucémico y se continúa luego con controles seriados cada 4h (recomendación grado 1C). (15) (11) (14)

Krinsley et al han indicado una estrategia *stepwise* para controlar la glucemia, la que se ha denominado "control efectivo y seguro de la glucemia" (*safe, effective glucose control*). Esta estrategia persigue como objetivo el control de la incidencia de hiperglucemia y reduce los efectos adversos de la hipoglucemia. Para lograr dicho

objetivo se indica como máximo nivel de glucemia 1,50g/l; este objetivo está basado en estudios retrospectivos que describen un incremento de la mortalidad con niveles de glucemia superiores a dicha cifra.

Un meta análisis recientemente publicado, que incluye los resultados del estudio NICE-SUGAR ha concluido que en una UCI médica el tratamiento intensivo con insulina no es capaz de disminuir la mortalidad (RR: 1,00; IC 95%: 0,78-1,28), en tanto que en una UCI quirúrgica la referida estrategia podría ser de utilidad (RR: 0,63; IC 95%: 0,44-0,91). El análisis de los resultados de este meta análisis permite concluir que el tratamiento intensivo con insulina no parece tener impacto positivo sobre la mortalidad del paciente crítico e incrementa de modo significativo la incidencia de hipoglucemia. (16) Las actuales recomendaciones de la American Diabetes Association y de la American Association of Endocrinologists se basan en los siguientes puntos para el control de la glucemia en el paciente crítico:

- Iniciar la infusión de insulina cuando la glucemia sea >180 mg/dl
- El nivel óptimo de glucemia debe ser de 140-180 mg/dl
- La insulina intravenosa en infusión continua es el método de elección para controlar la glucemia;
- Es necesaria la realización e implementación de protocolos de control de la glucemia en cada UCI,
- La monitorización de la glucemia es esencial para minimizar el riesgo de hipoglucemia y optimizar el perfil glucémico.

Así pues, de acuerdo con la evidencia actual el rango óptimo de glucemia en pacientes críticos debería ser de 140-180 mg/dl. (17) (20) (21)

Numerosos estudios observacionales en pacientes críticos, con y sin diabetes, han demostrado consistentemente una relación casi lineal entre los niveles de glucosa y peor pronóstico. El estudio multicéntrico DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) demostró que una intervención agresiva para controlar los niveles de glucosa redujo la morbilidad y mortalidad independientemente del diagnóstico previo de diabetes. En este estudio, un total de 620 pacientes con infarto agudo de miocardio y niveles de glucosa mayor a 198 mg/dl al ingreso, fueron distribuidos aleatoriamente a un manejo convencional de la diabetes o a la infusión de glucosa-insulina-potasio (GIK), con el objetivo de mantener niveles de glucosa menores a 210 mg/dl, seguidos de terapia intensiva de insulina subcutánea por 3 o más meses. En

este estudio, los valores de glucosa durante las primeras 24 horas de ingreso hospitalario fueron en promedio de 211 mg/dl en el grupo control vs. 173 mg/dl en el grupo experimental; al momento del alta los valores de glucosa fueron de 173 mg/dl vs. 148 mg/dl, respectivamente. Sin embargo, las tasas de mortalidad en el hospital (11% en el grupo control vs. 9% en el grupo de infusión de glucosa- insulina) o a los 3 meses (1% vs. 12%) no fueron significativamente diferentes. (18)

Al año, los valores disminuyeron de 26% (grupo control) a 19% (GIK), una reducción del 28% en la mortalidad ( $P = 0.01$ ). El Proyecto de Diabetes de Portland (*The Portland Diabetic Project*), un estudio prospectivo, no aleatorizado, de 3554 pacientes diabéticos consecutivos que recibieron un *bypass* coronario, informó que la terapia intensiva de insulina dl comparados con insulina subcutánea y niveles de glucosa de  $213 \pm 4$  mg/dl dio lugar a una tasa de mortalidad significativamente más baja (2.5% [65 de 2612] vs. 5.3% [59 de 942]). Simultáneamente, la tasa de infección de la herida esternal profunda, la estancia hospitalaria y los costos de la hospitalización fueron reducidos significativamente.

En los pacientes tratados con insulina intravenosa. En otro estudio, no-controlado, en una sola unidad de terapia intensiva médico-quirúrgica, Krinsley et al informaron que la aplicación de un protocolo de infusión de insulina diseñado para mantener niveles de glucosa menores a 140 mg/dl redujo la mortalidad hospitalaria de 20.9% antes de la implementación del protocolo a 14.8% con el protocolo, con una reducción correspondiente del 29.3%. Por otro lado, en el ya clásico estudio de Van den Berghe, un estudio prospectivo aleatorizado en pacientes quirúrgicos de cuidados intensivos, la terapia intensiva de insulina (TII) con un objetivo de glucosa entre 80 y 110 mg/dl redujo la mortalidad hospitalaria en 34%, la sepsis en 46%, la insuficiencia renal aguda hemodiálisis-requiere en un 41% y la necesidad de transfusiones sanguíneas en un 50%. Además, en los pacientes que recibieron TII, tanto la neuropatía de enfermedad crítica, la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI), como la duración de la ventilación mecánica fueron menores, comparados con la terapia convencional. (18)

En contraste con estos estudios iniciales positivos, los resultados de estudios clínicos controlados (ECC) recientes han planteado preguntas sobre la seguridad y la eficacia del control estricto de la glucosa (80 a 110 mg/dl) para mejorar el pronóstico clínico (disminución de complicaciones y mortalidad hospitalaria) sin un aumento del riesgo de hipoglucemia grave. El estudio DIGAMI 232 que incluyó a 1253 pacientes con infarto agudo de miocardio, con historia de diabetes o valores de glucosa al ingreso

mayores a 198 mg/dl, demostró que no hubo ninguna diferencia en el índice de mortalidad entre los pacientes distribuidos aleatoriamente a terapia intensiva con infusión de insulina-glucosa en comparación con el manejo local convencional. Además, no hubo diferencias significativas en la morbilidad expresada como casos de re-infarto, de insuficiencia cardíaca congestiva o de accidente cerebrovascular entre los grupos de tratamiento.

El ensayo de Van den Berghe en la unidad de cuidados intensivos médicos no pudo reproducir los resultados observados en los pacientes quirúrgicos. En este estudio, 1200 pacientes adultos que se consideraba que necesitaban por lo menos 3 días de cuidados intensivos, fueron asignados aleatoriamente para recibir TII (80 y 110 mg/dl) o tratamiento convencional de insulina (180 a 200 mg/dl) que empezó con niveles de glucosa mayores a 215 mg/dl. En el análisis de intención a tratar, a pesar de la reducción en la glucosa sanguínea, no hubo diferencias en la mortalidad hospitalaria (40% en el grupo de tratamiento convencional contra 37.3% en el grupo de TII,  $p = 0.33$ ). Entre el subgrupo de 433 pacientes que permanecieron en la UCI por menos de tres días, la mortalidad fue mayor en los pacientes tratados con TII. Sin embargo, entre los pacientes que permanecieron en la UCI por tres o más días, el tratamiento intensivo de insulina redujo la mortalidad hospitalaria (de 52.5 a 43.0%,  $p = 0.009$ ). Los eventos hipoglucémicos graves (glucosa  $< 40$  mg/dl) fueron 6 veces más frecuentes en el grupo de TII (18.7 contra 3.1%). La hipoglucemia fue identificada como un factor de riesgo independiente para la mortalidad. El estudio Glucontrol, un ECC prospectivo en una población mixta de pacientes críticamente enfermos, comparó los efectos de dos regímenes de terapia con insulina, dirigidos para alcanzar un nivel de glucosa entre 80 y 110 mg/dl (TII) y entre 140 y 180 mg/dl (terapia convencional). El estudio anticipó reclutar a 3500 pacientes; sin embargo, fue suspendido prematuramente (reclutaron a 1082 pacientes) por una alta tasa de violaciones del protocolo y por preocupaciones en la seguridad y bienestar de los pacientes. Durante el tratamiento, la glucosa promedio fue de 118 mg/dl (TII) contra 144 mg/dl (terapia convencional). No hubo diferencias en: la mortalidad en la UCI (16.97 contra 15.20%), mortalidad hospitalaria (24.6 contra 20.7%), mortalidad a los 28 días (19.8 contra 16.1%), o en la estancia en cuidados críticos (6 contra 6 días). La hipoglucemia grave fue mayor en el régimen de TII (8.6% contra 2.4%) y se asoció independientemente con la mortalidad en el análisis multivariado. El estudio VISEP, un ECC en 537 sujetos con sepsis, aleatorizados a manejo convencional (BG 180-220 mg/l) o terapia intensiva de insulina (BG 80-110 mg/dl) no encontró una disminución en la mortalidad a los 28 días (el 26% contra 24.7%) o 90 días (35.4% contra 39.7%), pero señaló índices más altos de hipoglucemia severa (nivel de glucosa  $< 40$

mg/dl) con la TII (17% contra 4.1%;  $P < 0.001$ ). La hipoglucemia grave fue también identificada como un factor de riesgo independiente para la mortalidad (RR 2.2 a los 28 días; IC del 95%, 1.6-3.0). (22) (23)

En un estudio similar, De La Rosa señaló que el control intensivo de glucosa en una UCI médico-quirúrgica no disminuyó la morbilidad o mortalidad; sin embargo, aumentó el índice de hipoglucemia en cinco veces. El estudio NICE-SUGAR (*Normoglycemia in Intensive Care Evaluation Survival Using Glucose Algorithm Regulation*), el ECC más grande hasta el momento (6104 pacientes), comparó el pronóstico clínico de un grupo de control intensivo de glucosa (81-108 mg/dl) contra un grupo de tratamiento convencional (BG 144-180 mg/dl) 28. Los dos grupos de tratamiento mostraron una buena separación del nivel de glucosa con una diferencia absoluta promedio de 29 mg/ dl (118 mg/dl contra 145 mg/dl). Los autores señalaron un aumento absoluto en la mortalidad a los 90 días, objetivo principal del estudio, en el grupo de tratamiento intensivo (27.5% contra 24.9%, *odds ratio*, 1.14;  $P = 0.02$ ). El índice de hipoglucemia grave (glucosa  $< 40$  mg/dl) fue significativamente más alto en el grupo de tratamiento intensivo comparado con el grupo de tratamiento convencional (6.8% contra 0.5%,  $P < 0.001$ ).

Tabla 2.2

Table 1. Summary Data from Randomized Clinical Trials of Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients.*										
Trial Name (Source)†	No. of Patients	Type of ICU	Blood Glucose Level Targeted		Blood Glucose Level Achieved‡		Primary Outcome	Rate of Outcome		Odds Ratio (95% CI)
			Intensive Glucose Control	Conventional Glucose Control	Intensive Glucose Control	Conventional Glucose Control		Intensive Glucose Control	Conventional Glucose Control	
			milligrams per deciliter				percent			
Leuven 1 (Van den Berghe et al. <sup>3</sup> )	1548	Surgical	80–110	180–200	103	153	Death in ICU	4.6	8.0	0.58 (0.38–0.78)
Leuven 2 (Van den Berghe et al. <sup>4</sup> )	1200	Medical	80–110	180–200	111	153	Death in hospital	37.3	40.0	0.94 (0.84–1.06)
Glucontrol (Devos et al., <sup>5</sup> Preiser J.C.: personal communication)	1101	General	80–110	140–180	118	144	Death in ICU	16.7	15.2	1.10 (0.84–1.44)
WISEP (Brunkhorst et al. <sup>6</sup> )§	537	General	80–110	180–200	112	151	Death at 28 days	24.7	26.0	Not reported
NICE-SUGAR <sup>7</sup>	6104	General	81–108	144–180	118	145	Death at 90 days	27.5	24.9	1.14 (1.02–1.28)

\* To convert the values for blood glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. ICU denotes intensive care unit.

† ClinicalTrials.gov numbers are NCT00115479 for the Leuven 2 study, NCT00135473 for the Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (WISEP) study, NCT00107601 for the Glucontrol study, and NCT00220987 for the Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) study. The Leuven 1 study was not registered.

‡ The achieved blood glucose levels reported are the mean morning levels, except for those for the Glucontrol study, which are mean overall blood glucose levels.

§ The patients in the WISEP study were patients with sepsis. Although the odds ratio was not reported, it was reported that the two groups did not differ significantly in the rate of death at 28 days ( $P=0.74$ ).

Fuente: tabla Tomada de Inzucchi SE., Siegel M. Glucose Control in the ICU — How Tight Is Too Tight? N Eng J Med 2009; 360:1346-1349 (8)

Variabilidad de la glucemia: predictor independiente de mortalidad en la enfermedad crítica

La variabilidad de la glucosa (VG) es un factor de riesgo emergente y constituye un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes críticos y, en particular, en aquéllos con sepsis grave/shock séptico. Esta VG refleja las fluctuaciones de la glucemia durante la enfermedad crítica y se considera actualmente un factor de relevancia semejante al mantenimiento de la glucemia dentro de un rango normal o "próximo a lo normal". La serie retrospectiva de Krinsley ha demostrado que el efecto deletéreo de la VG es más ostensible en aquellos pacientes previamente no diabéticos y en los que mantienen niveles medios de glucemia dentro del rango de euglucemia (70-99mg/dl) donde la mortalidad pasa del 5,9 al 30,1% (entre los cuartiles 1 y 4). Por otra parte, la VG incrementa el riesgo de hipoglucemia grave (<40mg/dl), la que ha demostrado ser un predictor de mortalidad en el paciente crítico. (18)

Estrategias de control de la glucemia en grupos específicos de pacientes críticos Infarto agudo de miocardio

Las infusiones de glucosa-insulina-potasio en el curso de un IAM con la finalidad de controlar la glucemia han demostrado tener un impacto positivo sobre su pronóstico; sin embargo, los resultados existentes son controvertidos.

En el estudio Diabetes Insuline-Glucose in Acute Myocardium Infarction se incluyeron 620 pacientes para comparar la insulina frente al placebo con la finalidad de reducir la glucemia por debajo de 200mg/dl en el período post-IAM. El estudio reveló que la insulino terapia redujo la mortalidad en un porcentaje superior al 50%, este hecho fue más ostensible en los pacientes diabéticos que previamente al episodio coronario no requerían insulina. Sin embargo, el estudio Diabetes Insuline-Glucose in Acute Myocardium Infarction-2 no fue capaz de confirmar estos hallazgos, aunque el análisis post permitió concluir que la hiperglucemia era un predictor independiente de mortalidad en el IAM. Este hecho permitió inferir que el control de la glucemia en la etapa aguda del IAM mejora el pronóstico a largo plazo.

Por su parte, el estudio CREATE-ECLA no demostró resultados beneficiosos con la infusión de glucosa-insulina-potasio en el curso de un IAM con supra desnivel del segmento ST.

### **Postoperatorio de cirugía cardíaca**

Existe amplia evidencia que avala el control de la glucemia en el postoperatorio de

cirugía cardíaca (POCC). En tal sentido, en el estudio Leuven 1 el 63% de los pacientes en el grupo de tratamiento convencional y el 62% en el grupo de tratamiento intensivo eran POCC. Por su parte, Gandhi et al aleatorizaron 2 grupos de pacientes, los que recibieron insulina durante la cirugía para mantener niveles de glucemia entre 80-110mg/dl (n=199) y un grupo de tratamiento convencional (n=201), los que recibieron insulina cuando la glucemia fue mayor a 200mg/dl. Ambos grupos recibieron insulina para mantener la normo glucemia durante el POCC. El análisis de los resultados demuestra una mayor incidencia de accidente cerebrovascular (ACV) isquémico (8 vs. 1; p=0,02) y mortalidad (p=0,061) en el grupo de tratamiento intensivo. Finalmente, el control de la glucemia con insulina intravenosa en los primeros 3 días del POCC se ha asociado a una menor incidencia de mediastinitis anterior (60%) e infección de la esternotomía (2,4 a 1,5%), así como con un descenso significativo de la mortalidad.

### **Enfermedad neurológica aguda grave**

En la enfermedad neurológica grave traumática o vascular, la hiperglucemia es un predictor independiente de resultados negativos, por lo que el control de la glucemia se recomienda ampliamente en la lesión encefálica estructural o metabólica. En el ACV isquémico la hiperglucemia se ha asociado a un incremento de la morbimortalidad; en tal sentido, estudios de experimentación animal han mostrado una expansión en el tamaño del área de isquemia y de penumbra isquémica en presencia de hiperglucemia. Baird et al evaluaron el perfil glucémico mediante monitorización continua de la glucemia plasmática y capilar en 25 pacientes con ACV isquémico. El análisis de regresión múltiple demostró que la hiperglucemia (evaluada por ambos métodos) estuvo independientemente asociada a un mayor tamaño del área de infarto y a peor resultado funcional.

Por su parte, en la hemorragia subaracnoidea, Frontera et al demostraron que la hiperglucemia se asocia a una estancia más prolongada en la UCI, mayor número de complicaciones neurológicas (infarto o hidrocefalia) y complicaciones extra neurológicas (infecciosas o insuficiencia cardíaca), así como a riesgo de muerte o deterioro funcional. En el año 2007 Bilotta et al en 78 pacientes con hemorragia subaracnoidea constataron una reducción en la incidencia de infecciones en el grupo de pacientes a los que se les realizó tratamiento intensivo con insulina, en tanto que no existieron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones neurológicas, en particular, vaso espasmo (p=0,7) y resultados globales a los 6 meses (mortalidad: 15 vs. 18%; p=0,9).

En el año 2005 Van den Berghe et al publicaron los resultados del análisis de los

63 pacientes con lesión encefálica aislada extraídos de los 1548 pacientes del estudio Leuven 1. En dicha serie los pacientes a los que se les realizó control estricto de la glucemia presentaron un mejor control de la hemodinámica cerebral con valores óptimos de presión intracraneana, menores requerimientos de fármacos vasopresores, así como una menor incidencia de convulsiones y de diabetes insípida central. Finalmente, los pacientes a los que se les realizó tratamiento intensivo con insulina presentaban menor incidencia de polineuropatía del paciente crítico y mejor recuperación funcional evaluada por *score* de Karnofsky al año del episodio neurológico.

Sin embargo, Vespa et al en un estudio retrospectivo compararon 30 controles históricos a los que se les realizó control convencional frente a 14 pacientes a los que se les realizó control estricto de la glucemia. Los autores observaron en este grupo signos de sufrimiento energético cerebral traducido en un incremento de los niveles de glutamato y de la relación lactato/piruvato y una reducción en los niveles de glucosa en la microdiálisis cerebral. Por otra parte, la estrategia de tratamiento intensivo no estuvo asociada a una mejoría de resultados clínicos ni de la mortalidad (14 vs. 15%;  $p=0,9$ ). En la actualidad existe suficiente evidencia que permite afirmar que el tratamiento intensivo con insulina en pacientes con enfermedad neurológica aguda grave conduce a neurogluopenia relativa con disfunción energética neuronal, que es causa de lesión encefálica secundaria, en particular cuando el nivel de glucemia sistémica es inferior a 0,80g/l. Así pues, de acuerdo con estudios clínicos y de experimentación animal es posible afirmar que el control estricto de la glucemia en el paciente neurocrítico es deletéreo, por lo que el rango de glucemia óptima en esta categoría de pacientes críticos debe ser de 1,10-1,80g/l.

## **HIPOGLUCEMIA COMO COMPLICACIÓN DEL CONTROL DE LA GLUCEMIA EN PACIENTES CRÍTICOS**

Existen diferentes valores de corte para definir hipoglucemia, los más comúnmente utilizados son 40mg/dl o 45mg/dl. La incidencia de hipoglucemia descrita en los diferentes estudios es ampliamente variable y esto obedece a la definición utilizada y al valor objetivo de glucosa definido en el protocolo de estudio. En tal sentido, cuando la hipoglucemia se define por un valor inferior a 40mg/dl su incidencia oscila entre el 2-19%, en tanto que cuando el criterio diagnóstico es menos estricto (<60mg/dl), su incidencia es del 30%.

El cuadro clínico traduce la disfunción energética neuronal secundaria a neuroglucopenia; en el ámbito de la UCI, éste es variable, según los valores de glucemia y de las medidas terapéuticas previamente instauradas. Vriesendorp et al han establecido como factores de riesgo para la hipoglucemia: tratamiento con insulina, diabetes mellitus previa, sepsis grave, uso de vasopresores, detención no programada de la nutrición sin ajuste de la insulino terapia, infusión de soluciones bicarbonatadas, insuficiencia renal y uso de técnicas de reemplazo renal continuo.

Por su parte, Krinsley et al en una revisión retrospectiva analizaron los episodios de hipoglucemia de 102 pacientes críticos. El análisis de regresión logística multivariada reveló como factores de riesgo para la hipoglucemia grave: diabetes previa, *shock* séptico, insuficiencia renal, gravedad de la enfermedad crítica, puntuación del *score* APACHE II y la existencia de ventilación mecánica. La mortalidad fue del 55,9% entre los 102 pacientes que desarrollaron hipoglucemia grave, en tanto que en los 306 pacientes del grupo control la mortalidad fue del 39,5% ( $p=0,0057$ ). Asimismo, se identificó a la hipoglucemia grave como un predictor independiente de mortalidad (OR: 2,28; IC 95%: 1,41-3,70;  $p=0,008$ ).

Mechanick et al en el año 2007 publicaron los resultados de su meta análisis referente al riesgo relativo de hipoglucemia ( $<40\text{mg/dl}$ ) en los pacientes que recibían tratamiento intensivo con insulina. El análisis de los estudios incluidos (7 estudios,  $n=3.728$ ) permite concluir que el riesgo de hipoglucemia es superior al 25% entre los pacientes a los que se les realizó tratamiento intensivo (RR=4,97; IC 95%: 3,65-6,76;  $p<0,001$ ). (25)

Más recientemente, Arabi et al han establecido en 523 pacientes que la hipoglucemia ocurrió en el 16%, es un factor de riesgo mayor el tratamiento intensivo con insulina (OR: 50,65; IC 95%: 17,36-147,78;  $p<0001$ ). Por su parte, otras variables consideradas como factores de riesgo para hipoglucemia fueron sexo femenino, diabetes, ventilación mecánica, estancia prolongada en la UCI y técnicas de reemplazo renal continuo.

El tratamiento de la hipoglucemia debe evitar la administración excesiva de glucosa parenteral, puesto que la sobre corrección en las cifras de glucemia es potencialmente deletérea. En efecto, Suh et al en un modelo experimental en ratas confirmaron que la excesiva corrección con glucosa (período de reperfusión) y la generación de RL ( $\text{O}_2\cdot^-$ ) vía activación de la NADPH (del inglés Nicotinamide Adenine

Dinucleotide Phosphate) oxidasa neuronal con liberación masiva de cinc hacia el espacio extracelular provocan lesión y muerte neuronal, fenómenos que explican el daño neurológico persistente e irreversible.

Los riesgos atribuibles a la hipoglucemia secundaria al tratamiento con insulina pueden evitarse o minimizarse con la implementación de algoritmos terapéuticos adecuados, minimizar los errores de monitorización y evitar la sobre corrección de la hipoglucemia con la finalidad de prevenir el daño neuronal secundario a la hipoglucemia "per se" y a la hiperglucemia de reperfusión. (20)

Las causas posibles incluyen:

- Estrés metabólico relacionado a la propia enfermedad crítica
- La nutrición parenteral
- Farmacoterapia.

En diferentes trabajos publicados, la hiperglucemia se asocia con distintas complicaciones durante la internación como mayor riesgo de infección nosocomial postoperatoria necesidad de admisión a UTI, duración de estadía hospitalaria, porcentaje de mortalidad, al igual que los costos.

Numerosos estudios durante la última década intentaron relacionar la hiperglucemia de ingreso a la UTI con el subsecuente riesgo de mortalidad. La evidencia es clara para la población de pacientes con infarto de miocardio, accidente cerebro vascular, postoperatorio, y politraumatismo.

El efecto observado parece ser independiente al diagnóstico previo de diabetes mellitus; más aún, algunos investigadores sugieren que la mortalidad podría ser mayor dentro de los pacientes con hiperglucemia sin diagnóstico previo de diabetes comparado con los diabéticos conocidos.

Castellanos y cols publicaron, dentro de los pacientes internados por neumonía, donde la hiperglucemia se comporta como un predictor independiente de eventos adversos, Messadi y cols, dentro de los pacientes internados por quemaduras y Zerr y cols en postoperatorio.

En contraposición, el estudio de Ishihara y cols no encontró diferencias significativas en los porcentajes de mortalidad a los 30 días dentro de los pacientes con coronariopatía

e HG de ingreso, al igual que Kosiborod en los pacientes con insuficiencia cardíaca. En una meta análisis, Whitcomb y cols demostraron que la asociación entre hiperglucemia de ingreso y la mortalidad intrahospitalaria, no presenta una distribución uniforme. La misma se presenta como un factor de riesgo independiente para mortalidad, sólo en pacientes diabéticos en las unidades cardíacas o neurointensivas de la mortalidad en la población de pacientes críticos internados por causas neurológicas y respiratorias. (18)  
(20)

### **III. OBJETIVOS**

#### **3.1 OBJETIVO GENERAL:**

Determinar la asociación entre hiperglucemia de estrés y mortalidad en los pacientes ingresados en la unidad de cuidados críticos del Hospital Roosevelt durante el periodo de enero a julio del año 2014

#### **3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS:**

- 3.2.1 Cuantificar la mortalidad de los pacientes que cursan con hiperglucemia de estrés en pacientes ingresados a la unidad de cuidados críticos del Hospital Roosevelt
- 3.2.2 Cuantificar la frecuencia de pacientes que ingresan a unidad de cuidados críticos que cursan con hiperglucemia por estrés.
- 3.2.3 Comparar la evolución clínica de pacientes con hiperglucemias por estrés con aquellos que presenten hiperglucemia con antecedente de Diabetes tipo I o II en cuanto a sus complicaciones o comorbilidades.
- 3.2.4 Determinar si existe relación entre los días de estancia hospitalaria y cursar con hiperglucemia de estrés o diabetes mellitus.

## IV. MATERIALES Y METODOS

- 4.1 Tipo de Estudio: Estudio casos y controles.
- 4.2 Población: La población estuvo conformada por 56 pacientes.
- 4.3 Selección y Tamaño de muestra: La población que quedó bajo estudio fue aquella que al ingreso a área de cuidados críticos tenía una glucemia sérica mayor de 125 mg/dl en los cuales se procedió a realizar con posterioridad niveles de hemoglobina glucosilada para poder colocar al paciente en la categoría de casos (hiperglucemia de estrés) y controles (diabetes mellitus).
- 4.4 Unidad de análisis: Los pacientes ingresados en el área de cuidados intensivos durante los meses de enero a julio del 2014, que presenten dos valores séricos de glucosa mayores de 126 mg/dl a su ingreso.
- 4.5 Criterios de Inclusión y Exclusión
  - 4.5.1. Criterios de Inclusión
    - 4.5.1.1. Ingresar a la unidad de cuidados intensivos de adultos del Hospital Roosevelt durante el periodo de enero a Julio del año 2014.
    - 4.5.1.2. Presentar glucemia sérica por encima de 126 mg/dl al momento de ingreso a UTIA.
    - 4.5.1.3. Presentar hemoglobina glucosiladas por debajo de 6.5%
    - 4.5.1.4. Pacientes mayores de 18 años de edad.
    - 4.5.1.5. Pacientes de ambos sexos.
  - 4.5.2. Criterios de Exclusión
    - 4.5.2.1. Haber sido sometido a cirugía durante su ingreso actual.
    - 4.5.2.2. Cetoacidosis diabética.
    - 4.5.2.3. Estado hiperosmolar no cetósico.
    - 4.5.2.4. Negarse a participar en el estudio.
    - 4.5.2.5. Utilización de esteroides previo al ingreso a UTIA.
    - 4.5.2.6. Utilización de soluciones dextrosadas en infusión continua a su ingreso a UTIA.

4.6. Operacionalización de las variables

VARIABLE	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	UNIDAD DE MEDIDA
<b>Diagnóstico de ingreso</b>	Es la ocurrencia de una o más patologías en la misma persona y que aumentan el riesgo de muerte del paciente.	Una o más de las siguientes patologías: - Diabetes mellitus - Hipertensión arterial - Anemia - Cardiopatía - Asma - Artropatías - ECV - EPOC	Cualitativa politómica	Nominal	SI/NO
<b>Mortalidad</b>	Tasa de muertes producidas en una población durante un tiempo dado, en general o por una causa determinada	Fallecimiento del paciente	Cuantitativa	Razón	Tasa de mortalidad  (defunciones/total de pacientes) x 100
<b>Edad</b>	Tiempo transcurrido desde el nacimiento a la fecha.	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta la fecha de la entrevista.	Cuantitativa Discreta	Razón	Años
<b>Sexo</b>	Características físicas o constitutivas que diferencian un hombre de una mujer	Masculino/ Femenino	Cualitativa	Nominal	Masculino /Femenino
<b>Hiperglucemia de estres</b>	Hiperglucemia inducida por exceso de liberación de hormonas contra reguladoras sin	Glucemia por encima de valores de 125 mg/dl en ausencia de hemoglobina glucosilada anómala al	Cualitativa	nominal	Si/no

	cursar con Diabetes mellitus.	ingreso a UTIA			
<b>Mortalidad</b>	indicador demográfico que señala el número de defunciones de una población por cada 1.000 habitantes	Total de casos de pacientes que fallezcan que cursen con hiperglucemia de estrés o diabetes mellitus	Cualitativa	nominal	Si/no
<b>Diabetes Mellitus</b>	conjunto de trastornos metabólicos, que afecta a diferentes órganos y tejidos, dura toda la vida y se caracteriza por un aumento de los niveles de glucosa en la sangre: hiperglucemia	hiperglucemia en presencia de valores de hemoglobina glucosilada por arriba de 6.5% (no se utilizara valores de glicemia para diferenciar a aquellos con antecedente de DM de los que no lo presentaban)	Cualitativa	Nominal	Si/no
<b>Infección nosocomial</b>	Penetración y desarrollo de gérmenes patógenos en el organismo durante el ingreso a un hospital	Neumonía nosocomial Infección urinaria nosocomial Flebitis	Cualitativa.	Nominal	TIPO DE INFECCION Infección de tracto urinario Neumonía Flebitis vasculitis
<b>Estancia en intensivo</b>	Periodo de tiempo de ingreso en Unidad de Cuidados intensivos	Días que el paciente estuvo en intensivo	Cuantitativa	Razón	Días.

4.7. Instrumentos utilizados para la recolección de información: Se procedió a elaborar una ficha de recolección de datos con la cual se pueda llevar un control sobre los niveles de glicemia manejados por el paciente y las comorbilidades que se puedan desarrollar en él, así mismo se dará seguimiento a corto, mediano y 30 días post egreso del paciente con hiperglucemia por estrés para determinar si esta fue un predictor de la morbimortalidad durante la enfermedad crítica.

4.8. Procedimientos para la recolección de la información

4.8.1. Obtención del aval de autorización: Se obtuvo el primer aval de autorización por parte del comité de investigación del departamento de Medicina Interna, luego del departamento de docencia del Hospital Roosevelt, y finalmente autorización del jefe de la unidad de endocrinología.

4.8.2. Preparación y estandarización del recurso humano e instrumentos: Recurso humano: se capacito a los residentes de segundo año de medicina que turnaban en UTIA para detectar y recolectar los datos de los pacientes de reciente ingreso según la ficha de recolección de datos.

Instrumento: antes de su utilización se validó con pacientes que características semejantes a la población estudiada. Se evaluaron dificultades, mediciones de tiempo de llenado del instrumento y se corrigieron los errores.

4.8.3. Recolección de datos mediante ficha: Se procedió a llevar un grupo de control y un grupo de casos en los cuales los pacientes que cursen con hiperglucemia de estrés y aquellos que cursen con diabetes mellitus serán seguidos en cuanto a su desenlace de mortalidad para lograr establecer una correlación entre variables de hiperglucemia por estrés y mortalidad. La mortalidad será media tanto la que durante su estancia en utia, se medirán los días de estancia hospitalaria.

Se procedió a elaborar una ficha de recolección de datos con la cual se pueda llevar un control sobre los niveles de glicemia manejados por el paciente y las comorbilidades que se puedan desarrollar en él.

Se analizaron los resultados de los pacientes para determinar si la hiperglucemia por estrés produce o predispone a sufrir de mayor tipo de complicaciones en el paciente crítico y de esta manera se procederá a crear protocolos propios de manejo de pacientes que cursen con hiperglucemia por estrés.

4.9. Procedimientos para garantizar aspectos éticos de la investigación

A los familiares de los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, se les informó de forma verbal y escrita la descripción de los objetivos, procedimiento, riesgos, beneficios y su autonomía para continuar o retirarse del estudio cuando lo consideraran pertinente, así como la confidencialidad y privacidad de la información recolectada. Estos aspectos se registraron en el consentimiento informado el cual fue firmado o bien colocando la huella de cada pacientes en donde autorizaba formar parte del estudio.

4.10. Procedimientos de análisis de la información:

4.10.1. Se elaboró una plantilla para el ingreso de los datos del instrumento hacia una base de datos en Excel.

4.10.2. Se ordenaron los datos y se trasladaron al software SPSS para realizar las tablas y gráficos según el tipo de variable.

4.10.3 Posteriormente se procedió a analizar en tablas de 2X2 para determinar la relación entre un evento y un desenlace y determinar los valores correspondientes de intervalos de confianza y valores P, y para las pruebas no paramétricas se utilizaron bisagras de tuckey, usando herramientas electrónicas como lo son Excel, IBM SPSS

## V. RESULTADOS

Tabla 5.1

Relación de condición de egreso e hiperglucemia de estrés vs diabetes mellitus

	Condición de egreso		
	Muerto	Vivo	Total
Hiperglicemia de estrés	13	18	31
	41.9%	58.1%	100.0%
Diabetes mellitus	2	23	25
	8.0%	92.0%	100.0%
Total	15	41	56
	26.8%	73.2%	100.0%

Valor P	0.004
O.R	8.3
intervalo de confianza	1.66 - 41.61

Fuente: base de datos

Tabla 5.2

Relación de infecciones nosocomiales e hiperglucemia de estrés vs diabetes mellitus

	infecciones nosocomiales		
	No	Sí	Total
Hiperglicemia de estrés	9	22	31
	29.0%	71.0%	100.0%
Diabetes mellitus	21	4	25
	84.0%	16.0%	100.0%
Total	30	26	56
	53.6%	46.4%	100.0%

Valor P	0.001
O.R	12.83
intervalo de confianza	3.42 – 48.08

Fuente: base de datos

Tabla 5.3

Relación de neumonía e hiperglucemia de estrés vs diabetes mellitus

	neumonía		Total
	No	Sí	
Hiperglicemia de estrés	21	10	31
	67.7%	32.3%	100.0%
Diabetes mellitus	23	2	25
	92.0%	8.0%	100.0%
Total	44	12	56
	78.6%	21.4%	100.0%

Valor P	0.028
O.R	5.47
intervalo de confianza	1.07 – 27.93

Fuente: base de datos

Tabla 5.4

Relación de infecciones endovasculares e hiperglucemia de estrés vs diabetes mellitus

	Infección endovascular		Total
	No	Sí	
Hiperglicemia de estrés	29	2	31
	93.5%	6.5%	100.0%
Diabetes mellitus	25	0	25
	100.0%	0.0%	100.0%
Total	54	2	56
	96.4%	3.6%	100.0%

Valor P	0.196
O.R	4.32
intervalo de confianza	0.20 – 94.26

Fuente: base de datos

Tabla 5.5

Relación de infecciones de sitio de catéter e hiperglucemia de estrés vs diabetes mellitus

	Infección de sitio de catéter		
	No	Sí	Total
Hiperglicemia de estrés	24	7	31
	77.4%	22.6%	100.0%
Diabetes mellitus	23	2	25
	92.0%	8.0%	100.0%
Total	47	9	56
	83.9%	16.1%	100.0%

Valor P	0.140
O.R	3.35
intervalo de confianza	0.63 – 17.86

Fuente: base de datos

Tabla 5.6

Relación de ITU asociado a sonda foley e hiperglucemia de estrés vs diabetes mellitus

	ITU Sonda Foley		
	No	Sí	Total
Hiperglicemia de estrés	28	3	31
	90.3%	9.7%	100.0%
Diabetes mellitus	24	1	25
	96.0%	4.0%	100.0%
Total	52	4	56
	92.9%	7.1%	100.0%

Valor P	0.412
O.R	2.57
intervalo de confianza	0.25 – 26.37

Fuente: base de datos

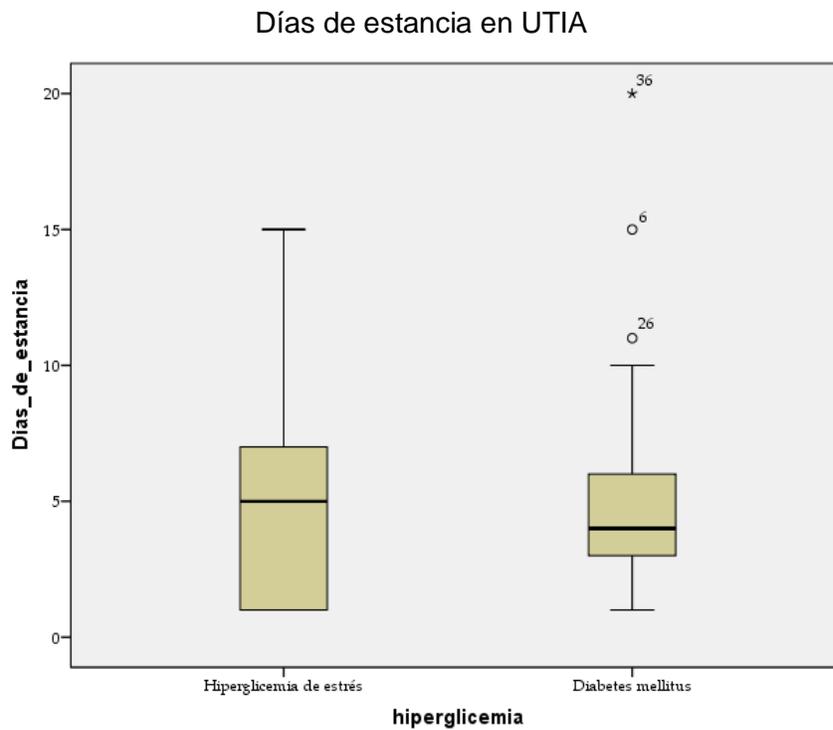
Tabla 5.7

Percentiles de días de estancia en UTIA en hiperglicemia de estrés vs diabetes mellitus

Días de estancia	Percentiles							
		5	10	25	50	75	90	95
Hiperglicemia de estrés		1.00	1.00	1.00	5.00	7.00	12.80	13.80
Diabetes mellitus		1.00	1.60	2.50	4.00	6.50	12.60	18.50

Fuente: base de datos

Grafica 5.1



Fuente: base de datos

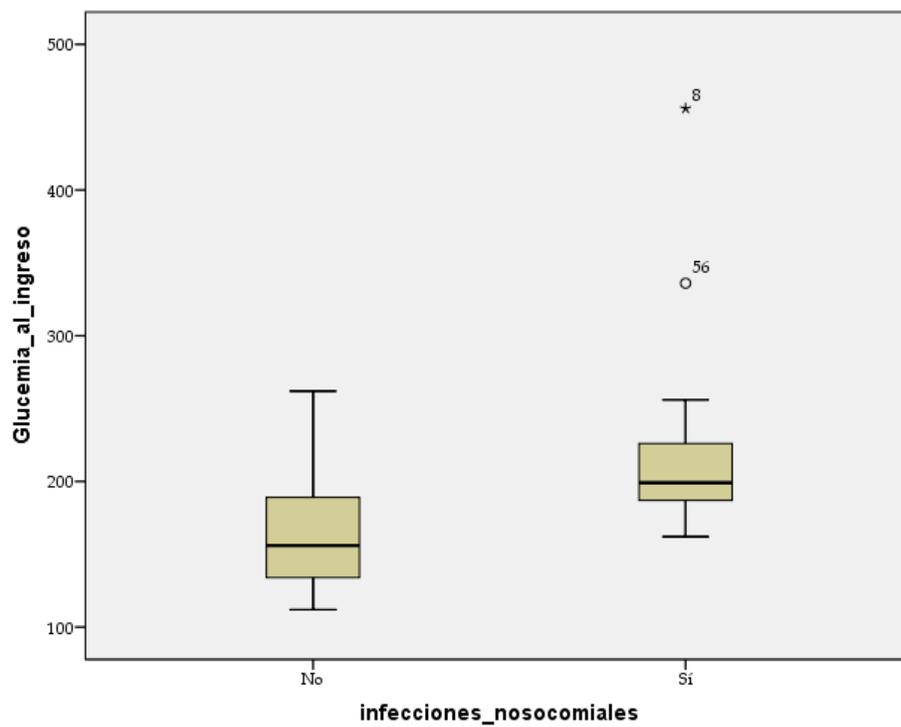
Tabla 5.8

		Percentiles						
		5	10	25	50	75	90	95
infecciones nosocomiales								
Glucemia al ingreso	No	118.05	130.20	134.00	156.00	190.75	231.00	255.40
	Sí	167.95	180.40	187.00	199.00	226.00	280.00	414.00
HbA1c	No	4.00	4.00	5.00	7.00	8.00	8.00	8.00
	Sí	4.00	4.00	5.00	5.00	6.00	9.00	9.00

Fuente: base de datos

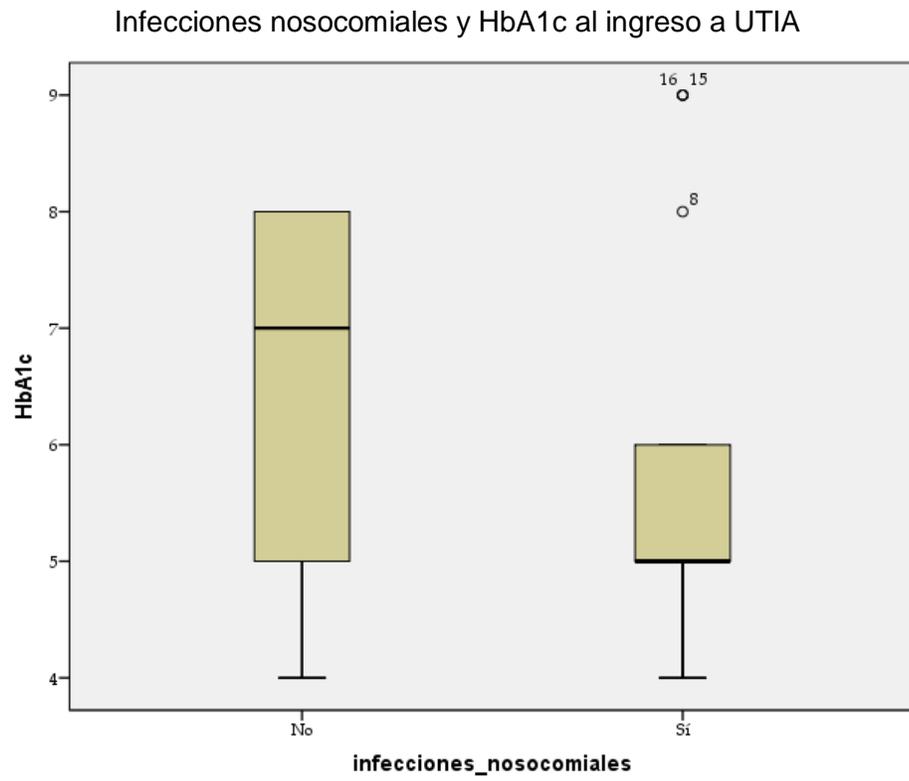
Gráfica 5.2

Infecciones nosocomiales y niveles de glucemia al ingreso a UTIA



Fuente: base de datos

Grafica 5.3



Fuente: base de datos

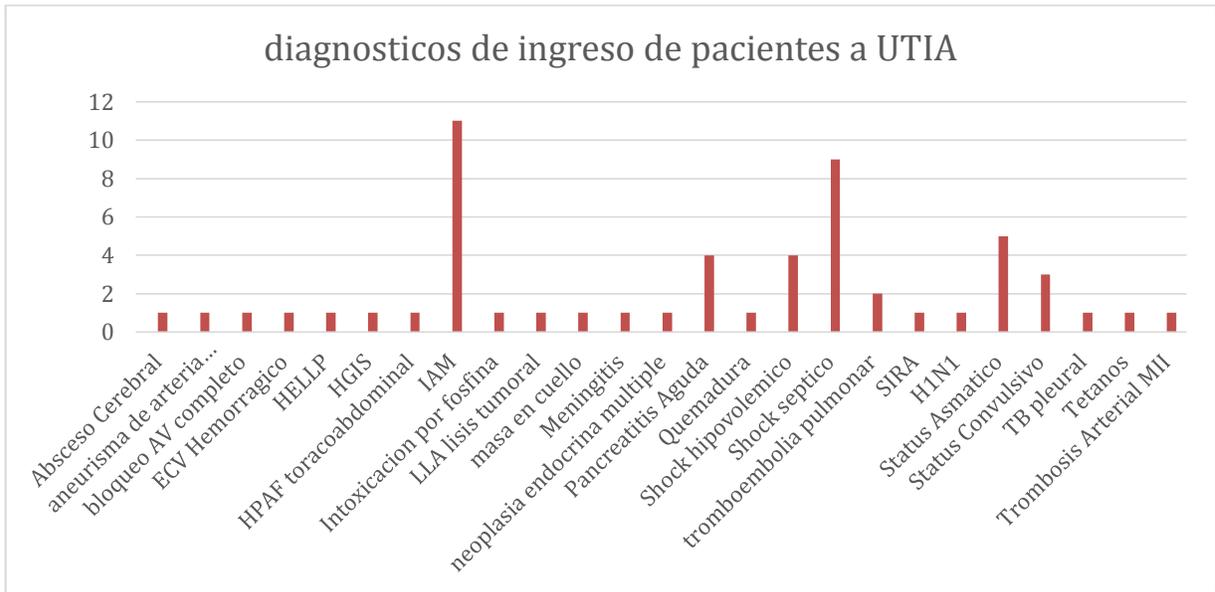
Tabla 5.9

Diagnóstico de ingreso a UTIA de pacientes incluidos en el estudio

Diagnóstico de ingreso a UTIA				
		Frecuencia	Porcentaje	Porcentaje acumulado
Absceso Cerebral		1	1.8	1.8
aneurisma de arteria vertebral		1	1.8	3.6
bloqueo Auriculo ventricular completo		1	1.8	5.4
Evento cerebrovascular Hemorrágico		1	1.8	7.1
HELLP		1	1.8	8.9
Hemorragia gastrointestinal superior		1	1.8	10.7
Herida por arma de fuego torácica		1	1.8	12.5
Infarto agudo del miocardio		11	19.6	32.1
Intoxicación por fosfina		1	1.8	33.9
Leucemia linfocítica aguda, lisis tumoral		1	1.8	35.7
masa en cuello		1	1.8	37.5
Meningitis		1	1.8	39.3
neoplasia endocrina múltiple		1	1.8	41.1
Pancreatitis Aguda		4	7.1	48.2
Quemadura		1	1.8	50.0
Shock hipovolémico		4	7.1	57.1
Shock séptico		9	16.1	73.2
Tromboembolia pulmonar		2	3.6	76.8
Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda		1	1.8	78.6
Infleunza H1N1		1	1.8	80.4
Status Asmático		5	8.9	89.3
Status Convulsivo		3	5.4	94.6
Tuberculosis pleural		1	1.8	96.4
Tétanos		1	1.8	98.2
Trombosis Arterial MII		1	1.8	100.0
Total		56	100.0	

Fuente: base de datos

Gráfica 5.4



Fuente: Instrumento de recolección de datos del estudio “HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y SU RELACION CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS”. Guatemala. Enero de 2014 a Junio 2014.

## VI. ANALISIS Y DISCUSION

El Hospital Roosevelt es un centro de referencia nacional de tercer nivel en el cual se atiende todo tipo de patologías, actualmente cuenta área para el manejo de pacientes en estado crítico el cual actualmente cuenta con 14 camas, siendo 7 para medicina y 7 para cirugía; para la realización del presente trabajo se documentaron todos los pacientes que desarrollaron hiperglucemia de estrés y al grupo de pacientes con diabetes mellitus como control en el periodo de enero a junio de 2014 en la unidad de cuidados intensivos de adultos.

En total se incluyeron dentro del estudio un total de 56 pacientes los cuales cumplieron los criterios de ingreso para el estudio, y se subdividieron en dos grupos: siendo el grupo de los casos aquellos pacientes que ingresaron con glucemias arriba de 125 mg/dl y hemoglobinas glucosiladas por debajo de 6.5%, los cuales se clasificaron como “hiperglucemia de estrés” siendo un total de 31 pacientes y un grupo de control los cuales ingresaron con glucemias arriba de 125 mg/dl pero con valores de hemoglobina glucosiladas mayor de 6.5% clasificándose dentro del grupo “diabetes mellitus” siendo un total de 25 pacientes.

Se monitorizaron en estos pacientes la condición de egreso la cual pudo ser vivo o muerto, y si durante su estancia en el área de cuidados críticos desarrollaron o no algún tipo de infección nosocomial, también se cuantificaron los valores de glucemia al ingreso y los niveles de hemoglobina glucosiladas. Se observó que de los pacientes que cursaban con hiperglucemia de estrés el 41% falleció a diferencia del grupo de diabéticos en los cuales falleció el 8% de los pacientes, se realizó un test de

Se procedió a observar la condición de egreso de los dos grupos y establecer una relación entre las variables de hiperglucemia de estrés, diabetes mellitus y condición de egreso, siendo estas vivo o muerto, con los hallazgos se procedió a realizar un análisis con el programa SPSS versión 20.0.0 realizándose una estimación del riesgo con un intervalo de confianza del 95% con un valor inferior de 1.66 y un valor superior de 41.61; se realizó la prueba de chi cuadrado de Pearson obteniendo un valor de p 0.004 lo cual es

estadísticamente significativo y un O.R de 8.3 lo cual muestra que los pacientes que ingresan al área crítica con hiperglucemia de estrés muestran un riesgo 8.3 veces más elevado de fallecer que aquellos que son diabéticos.

La relación de las variables de hiperglucemia de estrés, diabetes mellitus e infecciones nosocomiales mostraron al ser analizadas que existe entre ellas una estimación del riesgo con un intervalo de confianza del 95% con un valor inferior de 1.07 y un valor superior de 27.93; se realizó la prueba de chi cuadrado de Pearson obteniendo un valor de  $p$  0.001 lo cual es estadísticamente significativo y un O.R de 12.08 lo cual muestra que los pacientes que ingresan al área crítica con hiperglucemia de estrés muestran un riesgo 12.08 veces más elevado de desarrollar infecciones nosocomiales.

Es interesante observar la relación entre las variables de hiperglucemia de estrés, diabetes mellitus y neumonías nosocomiales, en donde se procedió a realizar un análisis realizándose una estimación del riesgo con un intervalo de confianza del 95% con un valor inferior de 3.42 y un valor superior de 48.98; se realizó la prueba de chi cuadrado de Pearson obteniendo un valor de  $p$  0.028 lo cual es estadísticamente significativo y un O.R de 5.47 lo cual muestra que los pacientes que ingresan al área crítica con hiperglucemia de estrés muestran un riesgo 5.47 veces más elevado de desarrollar neumonía nosocomial.

Se apreció una relación entre las variables de hiperglucemia de estrés, diabetes mellitus e infección endovascular, los hallazgos mostraron una estimación del riesgo con un intervalo de confianza del 95% con un valor inferior de 0.20 y un valor superior de 94.26; se realizó la prueba de chi cuadrado de Pearson obteniendo un valor de  $p$  0.196 lo cual es no estadísticamente significativo, se necesitara una muestra mayor para poder demostrar una relación entre estas variables.

Al buscar una relación entre las variables de hiperglucemia de estrés, diabetes mellitus e infección de sitio de catéter, se encontro una estimación del riesgo con un intervalo de confianza del 95% con un valor inferior de 0.63 y un valor superior de 17.86; se realizó la prueba de chi cuadrado de Pearson obteniendo un valor de  $p$  0.140 lo cual es no

estadísticamente significativo, se necesitara una muestra mayor para poder demostrar una relación entre estas variables.

Se evaluó una relación entre las variables de hiperglucemia de estrés, diabetes mellitus e ITU asociado a sonda foley, con los hallazgos se procedió a realizar un análisis realizándose una estimación del riesgo con un intervalo de confianza del 95% con un valor inferior de 0.25 y un valor superior de 26.37; se realizó la prueba de chi cuadrado de Pearson obteniendo un valor de p 0.412 lo cual es no estadísticamente significativo, se necesitara una muestra mayor para poder demostrar una relación entre estas variables.

Al evaluar la relación de las pruebas no paramétricas que conformaban las variables días de estancia hospitalaria e hiperglucemia de estrés y diabetes mellitus mediante bisagras de tuckey no se encontró una relación significativa entre las mismas, no mostrando diferencia relevante entre los días de estancia hospitalaria.

La relación no paramétrica entre las variables infección nosocomial y los niveles de glucemia al ingreso a UTIA tanto como con los niveles de hemoglobina glucosiladas mostraron al ser analizadas por medio de bisagras de tuckey que existe una relación entre pertenecer al grupo que presenta glucemias altas pero hemoglobinas glucosiladas menores de 6.5 con presentar infecciones nosocomiales.

La causa más común de ingreso a UTIA fue infarto agudo de miocardio y choque séptico, no fue posible realizar más análisis entre estas variables debido al número limitado de la muestra.

## 6.1. CONCLUSIONES

- 6.1.1 Se encontró una correlación positiva y estadísticamente significativa ( $p: 0.004$ ) entre cursar con hiperglucemia de estrés y mortalidad dentro de la unidad de cuidados críticos del hospital Roosevelt, presentando un O.R de 8.3 lo cual muestra que los pacientes que ingresan al área crítica con hiperglucemia de estrés muestran un riesgo 8.3 veces más elevado de fallecer que aquellos que son diabéticos.
- 6.1.2 El 41.92 % de los pacientes que ingresaron con hiperglucemia de estrés a unidad de cuidados críticos del hospital Roosevelt fallecieron, lo cual muestra una alta mortalidad dentro de este grupo.
- 6.1.3 El 55.38% de los pacientes incluidos en el estudio que ingresaron a área de cuidados críticos presentaron hiperglucemia de estrés.
- 6.1.4 Los pacientes que cursaron con hiperglucemia de estrés mostraron más mortalidad comparada con los pacientes que mostraban diagnóstico de diabetes mellitus cursando con un riesgo 8.3 veces mayor que aquellos con diabetes.
- 6.1.5 No se demostró diferencia relevante entre los días de estancia hospitalaria dentro de los grupos de hiperglucemia de estrés y diabetes mellitus

## **6.2. RECOMENDACIONES**

- 6.2.1 La hiperglucemia de estrés es una condición que aumenta la mortalidad y la frecuencia de las infecciones nosocomiales dentro de la unidad de cuidados críticos del hospital Roosevelt, motivo por el cual se debe de buscar activamente por esta condición, haciendo glucometrías al ingreso del paciente al servicio y correlacionando los resultados con valores de hemoglobinas glucosiladas.
  
- 6.2.2 Se debe de realizar la creación de un protocolo de manejo del paciente con hiperglucemia de estrés para poder estandarizar la manera adecuada de tratar a los pacientes que cursen con esta condición y mantener niveles de glucemia en valores de 140 – 180 mg/dl para evitar complicaciones relacionadas tanto a la hiperglucemia como a la hipoglucemia.
  
- 6.2.3 Debe de involucrarse a la unidad de endocrinología activamente en el manejo y sugerencias de pacientes que cursen con hiperglucemia de estrés dentro del área crítica del hospital Roosevelt.

## VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fahy B.G., Sheehy A.M., Coursin D.B. Glucose control in the intensive care unit. Crit Care Med. 2009; 31:1769-76
2. Evelyne Van Etten, Paul Herijgers, Chantal Mathieu, and Greet Van den Berghe. Survival Benefits of Intensive Insulin Therapy in Critical Illness, Impact of Maintaining Normoglycemia Versus Glycemia-Independent Actions of Insulin
3. Kreutziger J., Wenzel V., Kurz A., Constantinescu M.A. Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatized patients. Intensive Care Med. 2009; 35:1234-9
4. Miranda-Ruiz R., Castañón-González JA. Hiperglucemia en pacientes graves y en estado crítico. Implicaciones clínicas para su tratamiento, Cir Ciruj 2004; 72: 517-524.
5. Van den Berghe G, Wilmer A, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU, N Eng J Med 2006; 354: 449 – 461.
6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critical ill patiente. N Eng J Med 2001; 345: 1359 – 1367.
7. The NICE-SUGAR Study Investigator, Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients, N Eng J Med 2009; 360:1283-1297.
8. Inzucchi SE., Siegel M. Glucose Control in the ICU How Tight Is Too Tight?, N Eng J Med 2009; 360:1346-1349
9. Villamarín T. RI, Puentes M. FE. TERAPIA INTENSIVA CON INSULINA EN EL PACIENTE CON SEPSIS SEVERA Y CHOQUE SÉPTICO. Archivos de Medicina (Col) 2009; 9: 165-173.

10. S Capes y col – Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 200. 255:773
11. FahyBG,SheehyAM,CoursinDB.Glucose control in the intensive careunit. *CritCareMed*.2009;31:1769–76.
12. KrinsleyJS. Effec to an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *MayoClinProc*. 2004;79:992–1000.
13. PreiserJC,DevosP,Ruiz-SantanaS,Me´lotC,AnnaneD, GroeneveldJ, etal. A prospective random isedmulti-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive careunits: The GluControl study. *Intensive CareMed*.2009;35:1738–48.
14. ArabiYM, DabbaghOC, TamimHM, Al-Shimemeri AA,Memish ZA, HaddadSH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically illpatients.*CritCareMed*.2008;36:3190–7.
15. DellingerRP,LevyMM, CarletJM,BionJ, ParkerMM,Jaeschke R, etal. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.*CritCare Med*. 2008;36:296–327.
16. GriesdaleDEG,DeSouzaRJ, VanDamRM,HeylandDK,CookDJ, Malhotra A,etal. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*.2009;180:821–7.
17. MoghissiES,Korytkowski MT, DiNardoM,Einhorn D,HellmanR, Hirsch IB,etal. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemiccontrol.*DiabetesCare*.2009;32:1119–31.

18. Manzanares W., Aramendi I.. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med. Intensiva* [revista en la Internet]. 2010 Mayo; 34(4): 273-281. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0210-56912010000400008&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912010000400008&lng=es). [citado 2012 Abr 09]
19. Pasquel Francisco J., Umpierrez Guillermo E. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado. *Medicina (B. Aires)* [revista en la Internet]. 2010 Jun; 70(3): 275-283. Disponible en: [http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802010000300014&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802010000300014&lng=es). [citado 2012 Abr 08]
20. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373:1798-807.
21. Sarah E. Capes, Dereck Hunt, Klas Malmberg, Parbeen Pathak and Hertzal C. Et Al, Stress Hyperglycemia and Prognosis of Stroke in Nondiabetic and Diabetic, *Stroke*. 2001;32:2426-2432, doi:10.1161/hs1001.096194
22. Guillermo E. Umpierrez, Richard Hellman, Mary T. Korytkowski, Mikhail Kosiborod, Gregory A. Maynard, Victor M. Montori, Jane J. Seley, and Greet Van den Berghe, Clinical Practice Guideline: Management of Hyperglycemia in Hospitalized Patients in Non-Critical Care Setting: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline *JCEM* 2012 97: 16-38
23. Reexamining the evidence for inpatient glucose control: New recommendations for glycemic targets *Am J Health Syst Pharm* August 15, 2010 67:S3-S8
24. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, Smith EP, Schafer RG, Hirsch IB, Hirsh IB. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004;27:553–591
25. Umpierrez GE, Isaacs S, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE Hyperglycemia an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978–982

## VIII. ANEXOS

### INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA  
HOSPITAL ROOSEVELT  
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA INTERNA

Número de Registro médico: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_

Edad: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Fecha de Ingreso a UTIA: \_\_\_\_\_

Indicación de Ingreso a UTIA: \_\_\_\_\_

HbA1c: \_\_\_\_\_

Valores de glucemia al ingreso a UTIA: \_\_\_\_\_

Valores de glucemia a 6 horas de ingreso a UTIA: \_\_\_\_\_

Valores de glucemia a 24 horas de al ingreso a UTIA: \_\_\_\_\_

Presenta comorbilidades: \_\_\_\_\_

Grupo de observación:

Hiperglucemia de estrés: \_\_\_\_\_ Normoglucémico: \_\_\_\_\_

Desarrollo de infección nosocomial: No: \_\_\_\_ Sí: \_\_\_\_ Especifique:

Neumonía: \_\_\_\_\_ ITU: \_\_\_\_\_

Flebitis: \_\_\_\_\_ Otras: \_\_\_\_\_

Fecha de Egreso de Intensivo: \_\_\_\_\_

Condición de Egreso del Intensivo:

Vivo: \_\_\_\_\_

Muerto: \_\_\_\_\_

Días de estancia en UTIA \_\_\_\_\_

## **CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Usted ha sido invitado a participar en el estudio “**HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y SU RELACION CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS**”, el propósito del siguiente documento es proporcionarle a usted la información que necesita para tomar la decisión de participar o no en dicho estudio.

Usted o su familiar padecen de hiperglucemia de estrés (azúcar alta en sangre), situación clínica que se presenta en hasta 75 de cada 100 pacientes críticamente enfermos y que se relaciona con un incremento en la gravedad de las enfermedades que padecen este tipo de pacientes.

Hasta el año dos mil, los pacientes que presentaban hiperglucemia de estrés recibían insulina, con el objetivo de mantener niveles de glicemias (azúcar en la sangre) menores a 200 mg/dL (miligramos por decilitro).

A partir del 2,000 estudios efectuados en Bélgica encuentran que al mantener la glicemia (azúcar en la sangre), en niveles más bajos (80-110 mg/dL -miligramos por decilitro-) se puede disminuir la gravedad de las enfermedades de los pacientes críticamente enfermos y también la mortalidad.

El propósito del estudio es determinar que pacientes de la unidad de cuidados intensivos de adultos padecen de hiperglucemia de estrés y cuáles no, y determinar si existe una relación entre la mortalidad y las comorbilidades que presentan cada paciente.

Se realizara un estudio de tipo casos y controles el cual es de tipo observacional, analítico, en el que los sujetos son seleccionados en función de que tengan (casos) o no (controles) hiperglucemia de estrés.

Una vez seleccionados los individuos en cada grupo, se investigará si estuvieron expuestos o no a hiperglucemia de estrés y se compara la proporción de expuestos en el grupo de casos frente a la de no expuestos en el grupo de controles.

En este caso el factor de interés al cual los pacientes estarán expuestos es la hiperglucemia de estrés y se procederá posteriormente a realizar las respectivas correlaciones con otras variables como lo son mortalidad, estancia hospitalaria, comorbilidades como lo son infarto agudo del miocardio, infecciones, entre otras.

Se espera que participen alrededor de 80 pacientes, durante el periodo de enero a julio de 2014

Al formar parte de este estudio usted nos brindará su colaboración proporcionándonos acceso a la información de su historia clínica, además de colaborar en la toma de mediciones de azúcar en sangre, las cuales se realizarán por medio de un glucómetro (aparato para medir el azúcar en su sangre), lo que requiere un pinchazo con una aguja pequeña en el borde lateral de los pulpejos de sus dedos de la manos. Y si presentara un valor de glucemia por encima de 126 mg/dl se procederá a realizar una extracción de sangre en la vena con una apropiada técnica de asepsia y antisepsia, como lo es lavado de manos, uso de guantes uso de jeringas de 5cc y tubos de ensayo para recolección de muestra con lo

cual se procederá a extraer una muestra de sangre no mayor de 5 cc para enviar a laboratorio de medicina nuclear para medir la hemoglobina glucosilada (HbA1C) la cual nos indica los valores de glucosa (azúcar) en sangre durante los últimos 120 días.

Para poder participar en el estudio se requiere que usted o su familiar:

1. Sea mayor de 18 años de edad.
2. Este ingresado en la unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roosevelt.

A pesar de haber sido aceptado en el estudio, usted podrá ser retirado del mismo si presenta cualquiera de las siguientes condiciones:

1. Insuficiencia Renal Crónica, (fallo crónico de sus riñones).
2. Una condición que amerite cirugía.
3. Embarazo.
4. Cetoacidosis diabética

No existe ningún riesgo directo al participar en este estudio, ya que usted o su familiar no serán puestos a prueba con ningún medicamento adicional a los que necesite para su tratamiento médico actual.

Debido a que usted forma parte del grupo al que deseamos investigar, queremos invitarlo a participar en nuestro estudio. Su participación es totalmente voluntaria, tiene el derecho de negarse a participar desde este momento o de retirarse durante cualquier momento del estudio, sin importar que haya firmado.

Al negarse a participar en el estudio o al retirarse del mismo, no habrá ninguna represalia, ya que usted tiene derecho a ser tratado sin arriesgar o deteriorar su salud y en ese caso será tratado según los protocolos aprobados y utilizados por la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Roosevelt.

No se le brindará ningún tipo de compensación económica o de cualquier tipo por su participación.

Al decidir participar en el estudio se garantiza que su nombre no se divulgará y que sus datos serán conocidos solamente por el investigador, su asesor, el equipo docente y el comité de ética del Hospital Roosevelt.

En caso de tener algún tipo de duda o de necesitar aclarar alguna pregunta puede comunicarse a cualquier hora con:

Dr. Carlos G. Tapia Morales  
Investigador  
Celular 5343 9234

Dr. Juan Pablo Moreira  
Asesor  
Celular 4571-1895

He sido invitado(a) a participar en la investigación "HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y SU RELACION CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS

CRÍTICOS”. He leído el consentimiento informado, he podido aclarar todas mis dudas e inquietudes y a pesar de ello he decidido participar voluntariamente, sé que puedo negarme a participar y que puedo retirarme del estudio cuando así lo desee, sin verme afectado de ninguna manera, y de que recibiere una fotocopia de este consentimiento completamente firmada.

Consiento voluntariamente participar en esta investigación, por lo que firmo voluntariamente este consentimiento.

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

Cédula o DPI: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre del tutor: \_\_\_\_\_ Firma: \_\_\_\_\_

(Si el paciente está inconsciente)

Cédula o DPI: \_\_\_\_\_ Fecha: \_\_\_\_\_

Nombre de quien obtuvo consentimiento: \_\_\_\_\_

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

---

**“HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y SU RELACION CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS”**.

Dr. Carlos G. Tapia Morales

Hospital Roosevelt

### **PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO**

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada **“HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y SU RELACIÓN CON MORBIMORTALIDAD EN EL PACIENTE DE UNIDAD DE CUIDADOS CRÍTICOS”** para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.