

PARA TÍTULOS PROFESIONALES DE ESPECIALISTAS (CUARTO NIVEL)

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

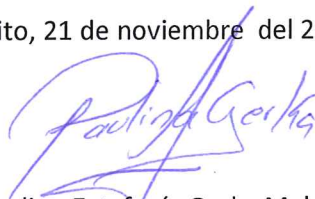
DECLARACIÓN y AUTORIZACIÓN

Yo, **PAULINA ESTEFANÍA GERKA MALDONADO** con C.I. 1710648542 autora del trabajo de graduación intitulado: **“UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DE LA VARIABILIDAD GLICÉMICA EN EL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO COMO PREDICTOR DE SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA”**, previa a la obtención del título profesional de **ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA** en la Facultad de **Medicina**:

1.- Declaro tener pleno conocimiento de la obligación que tiene la Pontificia Universidad Católica del Ecuador, de conformidad con el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior, de entregar a la SENESCYT en formato digital una copia del referido trabajo de graduación para que sea integrado al Sistema Nacional de Información de la Educación Superior del Ecuador para su difusión pública respetando los derechos de autor.

2.- Autorizo a la Pontificia Universidad Católica del Ecuador a difundir a través de sitio web de la Biblioteca de la PUCE el referido trabajo de graduación, respetando las políticas de propiedad intelectual de Universidad.

Quito, 21 de noviembre del 2016



MD. Paulina Estefanía Gerka Maldonado

C.I. 1710648542

PONTIFICIA UNIVERSIDAD CATÓLICA DEL ECUADOR

FACULTAD DE MEDICINA



Tesis previa a la obtención del título en especialización en medicina interna

**UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DE LA VARIABILIDAD GLICÉMICA EN EL
PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO COMO PREDICTOR DE
SÍNDROME DE DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA.**

Autor:

Paulina Estefanía Gerka Maldonado

Director Científico:

Dr. Yuan Kuonqui

Tutor Metodológico:

Dra. Patricia Ortiz

Quito, 2016

Título:

UTILIDAD DE LA MEDICIÓN DE LA VARIABILIDAD GLICÉMICA EN EL
PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO COMO PREDICTOR DE SÍNDROME DE
DISFUNCIÓN MULTIORGÁNICA

Lugar:

Hospital San Francisco de Quito IESS

Autor:

Paulina Estefanía Gerka Maldonado¹

Director científico:

Dr. Yuan Kuonqui²

Tutor Metodológico:

Dra. Patricia Ortiz³

1. Estudiante del Posgrado de Medicina Interna
2. Médico Especialista en Medicina Interna
3. Master en Salud Pública.

Dedicatoria:

A mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; por los ejemplos de perseverancia y constancia que los caracterizan y que me han infundado siempre, por el valor mostrado para salir adelante y por su amor, muchos de mis logros se los debo a ustedes entre los que se incluye este, me motivaron constantemente para alcanzar mis anhelos

Agradecimientos:

A mi esposo, Manuel Antonio Nieto, La ayuda que me ha brindado ha sido sumamente importante, estuvo a mi lado inclusive en los momentos y situaciones más tormentosas de mi posgrado, siempre ayudándome. No fue sencillo culminar con éxito este proyecto, sin embargo siempre fue mi motivación e inspiración para superarme cada día más.

Gracias a Dios por permitirme tener y disfrutar a mi familia, gracias a mi familia por apoyarme en cada decisión y proyecto, gracias a mi familia política por creer en mi e impulsarme a culminar este proyecto.

Gracias a cada maestro que hizo parte de este proceso integral de formación, y finalmente agradezco a quien lee este apartado y más de mi tesis, por permitir a mis experiencias, investigaciones y conocimientos, incurrir dentro de su repertorio de información mental.

ÍNDICE DE CONTENIDOS

Dedicatoria:	iii
Agradecimientos:	iii
ÍNDICE DE CONTENIDOS	iv
ÍNDICE DE TABLAS	ix
ÍNDICE DE FIGURAS	x
RESUMEN	xi
ABSTRACT	xii
INTRODUCCIÓN	1
CAPÍTULO I	4
1. MARCO TEÓRICO	4
1.1 VARIABILIDAD DE LA GLICEMIA	4
1.1.1 Concepto.....	4
1.1.2 Estudios previos.....	6
1.2 FISIOPATOLOGÍA DEL ESTRÉS EN TERAPIA INTENSIVA	8
1.2.1 Regulación de la glucemia plasmática.....	12
1.2.2 Hormonas de contra regulación.....	12
1.2.3 Respuesta al estrés.....	14
1.2.4 Factores que favorecen la hiperglucemia en el enfermo crítico.....	16
1.2.5 Estrés oxidativo en el paciente crítico.....	19
1.3 ESTRÉS OXIDATIVO	20
1.4 MECANISMOS DE DAÑO CELULAR	21

1.5 DAÑO EN LAS ESTRUCTURAS CELULARES.....	23
1.6 ANTI OXIDACIÓN	24
1.7 ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMOS CRÍTICOS.....	25
1.7.1 Sepsis y oxidación.	25
1.8 CONTROL GLICÉMICO DEL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO	26
1.8.1 Efecto de controlar la hiperglucemia en la terapia Intensiva.....	27
1.8.2 Beneficios del control de la hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos.	29
1.8.3 Factores precipitantes	30
1.9 DIAGNÓSTICO PREVIO DE DIABETES.....	30
1.9.1. Concepto.....	30
1.9.2 Historia de la diabetes.....	31
1.9.3 Tipos de diabetes	34
1.9.3.1 Diabetes Mellitus tipo 1, déficit completo de insulina	34
1.9.3.2 Diabetes Mellitus tipo 2.....	36
1.9.4 Complicaciones Agudas de la Diabetes.....	39
1.9.4.1 Hipoglucemia.....	39
1.9.4.2 Hiperglucemia	40
1.9.4.3 Hiperglucemia postprandial.....	40
1.9.4.4 Cetoacidosis.....	41
1.9.5 Complicaciones crónicas de la diabetes	42
1.9.5.1 Retinopatía.....	43
1.9.5.2 Nefropatía	43
1.9.5.3 Neuropatía	44
1.9.5.4 Afecciones en dientes y encías	44
1.9.5.5 Pie diabético	44
1.9.6 Diagnóstico de la diabetes	45
1.9.7 Tratamiento.....	46
1.9.7.1 Tratamiento médico	47
1.9.7.2 Aplicación de insulina	48

1.9.7.4 Tipos de insulina.....	49
1.10 VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL POR MEDIO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL	52
1.10.1 Interpretación del IMC para adultos	52
1.11 SEPSIS.....	54
1.11.1 Definición	54
1.11.2 Incidencia y las causas.....	55
1.11.3 Factores.....	56
1.11.4 Características clínicas	57
1.11.5 Fisiopatología	59
1.11.5.1 Respuesta del huésped	59
1.11.5.2 Inmunidad innata	59
1.11.5.3 Trastornos de la coagulación	60
1.11.5.4 Sistemas de Inmunosupresión	60
1.11.5.5 Disfunción orgánica.....	61
1.11.5.6 Tratamiento.....	61
1.12 ESCALAS DE EVALUACIÓN DE FALLO MULTIORGÁNICO EN EL PACIENTE CRÍTICO.....	62
1.12.1 Escala SOFA.....	62
1.12.2 Escala APACHE II	64
CAPÍTULO II METODOLOGÍA	66
2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	66
2.2 JUSTIFICACION.....	66
2.3 OBJETIVOS	67
2.3.1 Objetivo General.....	67
2.3.2 Objetivos Específicos	67
2.4 HIPÓTESIS.....	68

2.5 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN	69
2.5.1 Universo y muestra	69
2.5.2 Criterios de inclusión.....	69
2.5.3 Criterios de exclusión	69
2.5.4 Matriz de operacionalización de las variables	69
2.5.5 Procedimientos de recolección de la información	71
2.5.6 Recolección de datos	71
2.5.7 Plan de análisis de datos	71
2.6 DESCRIPCIÓN DE PROCESO	73
2.7 IMPLICACIONES ÉTICAS	73
CAPITULO III. RESULTADOS	74
3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO.....	74
3.1.1 Características demográficas	74
3.1.2 Características clínicas de los pacientes	75
3.1.3 Promedio de glicemias durante la estancia hospitalaria.	75
3.1.4 Coeficiente de variabilidad glicémica.	76
3.2 ANÁLISIS BIVARIAL	77
3.2.1 Relación entre variabilidad glicémica/ SOFA ingreso.	77
3.2.2 Relación entre variabilidad glicémica/ SOFA a las 48 horas.	78
3.2.3 Relación entre SOFA 48 horas y mortalidad.....	79
3.2.4 Relación entre variabilidad glicémica/ mortalidad.....	80
3.2.5 Comparación variabilidad glicémica, variación de SOFA a las 48 horas y mortalidad.....	81
3.2.6 Variabilidad glicémica/ Promedio de glicemias	82
CAPITULO IV.....	83
4.1 DISCUSIÓN.....	83
4.2 CONCLUSIONES	87

4.3 RECOMENDACIONES	88
BIBLIOGRAFÍA	89
ANEXOS.....	97

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Hiperglicemia de estrés, y hormonas reguladoras que intervienen	17
Tabla 2. Factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de hiperglucemia de estrés en pacientes críticos.....	18
Tabla 3. Especies reactivas de oxígeno (EROs)	20
Tabla 4. Radical hidroxilo (OH).....	22
Tabla 5. Síntomas de la hipoglucemia de acuerdo al nivel que presente	39
Tabla 6. Acción de la insulina	51
Tabla 7. Criterios para el diagnóstico de sepsis, sepsis grave y shock séptico	57
Tabla 8. SCORE SOFA	63
Tabla 9. Interpretación del Score APACHE II	65
Tabla 10. Operacionalización de variables.....	69
Tabla 11. Características Demográficas de los pacientes.....	74
Tabla 12. Características clínicas de los pacientes	75
Tabla 13 Variabilidad Glicémica /Resultados SOFA ingreso	77
Tabla 14 Variabilidad Glicémica / Resultados SOFA 48 horas	78
Tabla 15 SOFA 48 HORAS vs Mortalidad	79
Tabla 16 Resultados Variabilidad Glicémica /Mortalidad	80
Tabla 17 Variabilidad Glicémica y Variación de SOFA vs Mortalidad.....	81
Tabla 18 Variabilidad glicémica / Promedio de glicemias.....	82

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Variabilidad Glicémica en pacientes sin diabetes	5
Figura 2. Contribución relativa en porcentaje de la hiperglucemia en ayunas y postprandial	41
Figura 3. Actividad de los tipos de insulina	51
Figura 4 Interpretaciones del índice de masa corporal para adultos.....	53
Figura 5 Formula de coeficiente de variabilidad	72
Figura 6. Promedio de glicemias	75
Figura 7. Coeficiente de variación.....	76

RESUMEN

Introducción: La variabilidad glicémica es el resultado de hiperglicemias seguidas de hipoglicemias desarrolladas por el paciente críticamente enfermo durante su estancia hospitalaria. Esto a su vez se asocia con un pronóstico adverso de mayor morbimortalidad. Los diversos estudios realizados para evaluar el impacto de la prevención y tratamiento de la variabilidad glicémica en este tipo de pacientes han mostrado resultados contradictorios. El presente estudio tuvo como objetivo principal determinar la aplicación de la medición de la variabilidad glicémica como pronóstico de síndrome de disfunción multiorgánica en pacientes críticamente enfermos. Dichos pacientes se encontraban hospitalizados en la unidad de cuidados intensivos del Hospital San Francisco de Quito, en el periodo comprendido entre enero 2014 a enero 2015. **Materiales y Métodos:** Fue un estudio retrospectivo, descriptivo y longitudinal. Los instrumentos para la recolección de datos fueron las historias clínicas y bitácoras de cada uno de los pacientes. De los 199 casos analizados, la mayoría de pacientes se encontraban entre los 58 y 70 años de edad. Las variables a tomar en cuenta fueron: Glicemias, Índice de Masa Corporal, SOFA de ingreso, SOFA 48 horas, APACHE II, Diagnóstico previo de Diabetes, Utilización de Aminas Vaso activas y de Apoyo Ventilatorio, días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, y Mortalidad. **Resultados:** Se realizaron las correlaciones entre la variabilidad glicémica y la escala pronostica SOFA al ingreso a la unidad de terapia intensiva y a las 48 horas. Se encontró que al ingreso no existía diferencias significativas ($p > 0.05$) entre el SOFA y la Variabilidad Glicémica. Sin embargo, a las 48 horas posteriores al ingreso, en la segunda valoración del SOFA, se observó un aumento de la correlación con un valor de significancia $p < 0.01$. Este hallazgo también se evidenció entre a variabilidad glicémica y la mortalidad. **Conclusiones:** Sí existe una correlación entre la variabilidad glicémica y el síndrome de disfunción multiorgánica y, por tanto, se puede utilizar como predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

ABSTRACT

Introduction: The glycemic variability is the result of hyperglycemia and hypoglycemia developed by critically ill patients during hospital stay. This is also related to a medical prognosis of increased morbimortality. Previous studies carried out to evaluate the influence of the prevention and treatment of the glycemic variability in these types of patients have shown contradictory results. This study had as its principal objective the application of glycemic variability measurement as a predictor of the multiple organ dysfunction syndrome in critically ill patients. The aforementioned patients were admitted at the Intensive Care Unit at the Hospital San Francisco de Quito, in the time lapse from January of 2014 to January of 2015. **Materials and Methods:** This was a retrospective, descriptive and cross-sectional study. The instrument for data collection was the medical history of each patient. Out of the 199 medical cases evaluated, the majority of patients were in the age group of 58 to 70 years old. The variables considered were: Glycemia, Body Fat Index, admission SOFA, SOFA at 48 hours, APACHE II, previous diagnosis of diabetes, use of Vasoactive Amines and Ventilatory Support, days of stay at the ICU, and mortality. **Results:** A correlation between the glycemic variability and SOFA score was established at the time of admittance to the ICU and at 48 hours of stay. It was found that at the time of admittance there were no significant differences ($p > 0.05$) between SOFA and glycemic variability. However, 48 hours after admittance, during the second assessment of SOFA, an increase in the value of significance $p < 0.01$ was observed. This result was also obtained for glycemic variability and mortality. **Conclusion:** There exists a correlation between glycemic variability and multiple organ dysfunction syndrome, and as such, it can be used as a predictor of mortality in critically ill patients.

INTRODUCCIÓN

Existe evidencia creciente, que se deriva de estudios efectuados en modelos animales, pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus y pacientes críticamente enfermos, en relación con la importancia de las fluctuaciones en la concentración de glucosa sanguínea que pueden derivar en graves condiciones como la el síndrome de disfunción multiorgánica. Estos estudios sugieren una asociación entre la exposición intermitente a niveles elevados de glucosa y una mayor mortalidad. (Ampudia, 2010)

Un concepto ampliamente manejado es “variabilidad glicémica”, el cual se refiere a una concentración sanguínea de glucosa que presenta múltiples oscilaciones en un mismo individuo. La variabilidad glicémica se mide y se estudia en pacientes que se encuentran en tratamientos intensivos con insulina. Por otro lado, el paciente crítico tiene las mismas posibilidades de desarrollar estas fluctuaciones de glicemia debido a su estado hipermetabólico y el influjo de las hormonas contrarreguladoras. Actualmente, en el paciente crítico no se estudia, ni se mide, la variabilidad glicémica ya que no se considera que tenga valor pronóstico. De acuerdo a diversos estudios realizados, se puede aseverar que más del 90% de los pacientes críticos ingresados a Unidades de Cuidados Intensivos desarrollan esta condición. (Berghe, G; Wilmer, et. al., 2006)

Estudios anteriores demuestran que la variabilidad glicémica se asocia con la mortalidad hospitalaria independientemente de factores clínicamente relevantes (Ortiz, 2010). Incluso se ha propuesto como un nuevo "patrón de oro" para el control de la glicemia en el tratamiento ambulatorio de la diabetes mellitus (Hirsch & Brownlee, 2007). Sin embargo, no se toma especial énfasis en los pacientes críticos, y al ser esta medición económica, inmediata y fácil de realizar, podría proporcionar una herramienta capaz de categorizar con mayor eficacia los pacientes que sufren mayor riesgo de complicaciones durante su estancia hospitalaria. Además, puede advertir, con horas o días de anticipación, un posible síndrome de disfunción multiorgánica y un desenlace fatal.

Ya que estas fluctuaciones también se pueden presentar por condiciones críticas y estresantes sin necesidad de un tratamiento intensivo con insulina, la variabilidad glicémica representa un factor esencial a tomar en cuenta cuando se considera el manejo

del paciente crítico. Esto permitirá reconocer que las variaciones en la glicemia son perjudiciales debido a mecanismos biológicos específicos.

Una observación particularmente interesante en el estudio de (Marik & Raghavan, 2004) fue el aumento en las probabilidades de mortalidad hospitalaria en pacientes con niveles promedio de glucosa por debajo de 133 mg / dl. Teniendo en cuenta que la recomendación actual para el tratamiento de la hiperglucemia es muy por encima de este nivel (150 mg / dl), estos pacientes pueden no ser reconocidos como un mayor riesgo de muerte y, por lo tanto, no señalados para la intervención.

Existen numerosos estudios sobre la influencia de citoquinas, hormonas, y la regulación de los transportadores de glucosa en la hiperglucemia en la sepsis. Sin embargo, no está tan claro qué factores están involucrados en una mayor variabilidad de la glicémica en pacientes sin hiperglucemia. (Ali, O'Brien, Dungan, & Phillips, 2008). La variabilidad podría estar relacionada con factores propios del paciente, factores tales como el aumento de resistencia a la insulina o el tratamiento con inmunosupresores, además la hiperglucemia sostenida probablemente tiene sus propios efectos deletéreos sobre la inflamación y la función orgánica (Marik & Raghavan, 2004).

Independientemente del mecanismo, hay varias formas en las que la hipervariabilidad glicémica podría ser perjudicial en pacientes con sepsis. Recientes análisis de los pacientes con diabetes mellitus que requieren insulina sugieren una relación entre la variabilidad de la glucosa y la lesión de órganos diana a través de la disfunción endotelial (Monnier, Colette, & Leiter, 2007). (Monnier, Mas, & Ginet, 2006) . En otro estudio demostró una asociación significativa entre la variabilidad glicémica y la prostaglandina F2a (un marcador de estrés oxidativo y el potencial mediador de la disfunción de órganos) (Monnier, Mas, & Ginet, 2006).

Sin embargo, esta asociación no se vio afectada por las medidas tradicionales a largo plazo de la glucosa (medida de glucosa o hemoglobina glicosilada HbA1c). (Monnier, Mas, & Ginet, 2006) Entonces es posible que un aumento del estrés oxidativo pueda jugar un papel más pobre en los resultados en los pacientes sépticos.

El soporte nutricional es común entre los pacientes de la UCI y podría afectar la homeostasis de la glucosa (Jeejeebhoy, 2007) (Ahrens, Barletta, & Kanjí, 2005). Las estrategias para ofrecer suministro de calorías consistente, incluyendo agentes que reducen

la absorción de glucosa, podrían reducir tanto la hiperglucemia y la variabilidad de la glucosa. Estos fármacos han sido utilizados con éxito para reducir las complicaciones de órgano diana en pacientes ambulatorios con intolerancia a la glucosa (Chiasson, Josse, & Gomis, 2003).

Otro mecanismo que podría mediar el daño de la alta variabilidad glicémica es la aparición de hipoglucemia. Algunos informes de estudios han demostrado una asociación entre la hipoglucemia y el aumento de la mortalidad entre los pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos (Mendoza, Kim, & Chernoff, 2005) (Pinto, Skolnick, & Kirtane, 2005), mientras que otros han cuestionado este enlace (Vriesendorp, DeVries, & Van Santen, 2006). En el estudio GLUCONTROL, (Preiser JC, 2009) los pacientes que experimentan episodios hipoglucémicos presentaban una mayor mortalidad, independientemente de la gravedad y la enfermedad.

Existen otras escalas de evaluación secuencial que nos pueden dar un pronóstico de mortalidad, por ejemplo la escala SOFA (Evaluación Secuencial de Falla Orgánica, por sus siglas en inglés). Sin embargo, este método tiene ciertas limitaciones ya que solo se lo lleva a cabo al momento de ingreso del paciente a UCI y a las 48 horas de estancia, y un aumento del valor de SOFA puede predecir tasa de mortalidad de al menos 50%. (Jones, Trzeciak, & Kline, 2009). Por otro lado, la variabilidad glicémica puede proporcionar un indicador inmediato de la progresión hacia una falla multiorgánica, con el beneficio de ser un análisis rápido y de bajo costo, que se puede llevar a cabo en períodos de tiempo considerablemente más cortos.

No se pretende que el estudio de la variabilidad glicémica reemplace la evaluación de los pacientes por medio de la escala SOFA. Al contrario, la intención de este estudio también es encontrar una sinergia entre ambas evaluaciones que pueda tener mucha mayor fuerza de predicción del deterioro del estado de salud, falla multiorgánica y mortalidad del paciente en las unidades de cuidados intensivos.

Es el enfoque de este estudio establecer una relación entre la variabilidad glicémica con el síndrome de disfunción multiorgánica en los pacientes que se encuentran internados en el área cuidados intensivos del Hospital San Francisco de la ciudad de Quito.

CAPÍTULO I

1. MARCO TEÓRICO

1.1 VARIABILIDAD DE LA GLICEMIA

1.1.1 Concepto

Se refiere a una situación compleja, misma que “introduce la noción de que múltiples fluctuaciones en la concentración sanguínea de glucosa en el mismo individuo pueden ocasionar un efecto más deletéreo que, incluso, un estado crónico de hiperglicemia o un episodio único de hipoglicemia” (Egi & Bellomo, 2009, pág. 1303)

Según De Brinas (2015), se puede definir a la variabilidad glicémica como “*la oscilación de los niveles de glucosa en sangre por debajo y por encima del rango normal*”, tomando en consideración que el nivel normal de la glucosa plasmática en ayunas debe ser $<5,6$ mmol/l [100mg/dl] y el nivel de la glucosa plasmática postprandial, después de 2 horas debe ser $<7,8$ mmol/l [140 mg/dl].

En otro contexto, se puede mencionar que hay muchos factores que contribuyen a la existencia de variabilidad glicémica en un paciente, como por ejemplo el momento en el día en el cual es tomado la muestra, la complejidad en el estado de salud del paciente, o incluso el grado de estrés al que se encuentra sometido, esta variable puede ser determinante para aquellos pacientes que se encuentran en la unidad de cuidados intensivos, puesto que se genera un estado de incertidumbre.

Además, Ampudia (2010) la variabilidad glucémica hace referencia a:

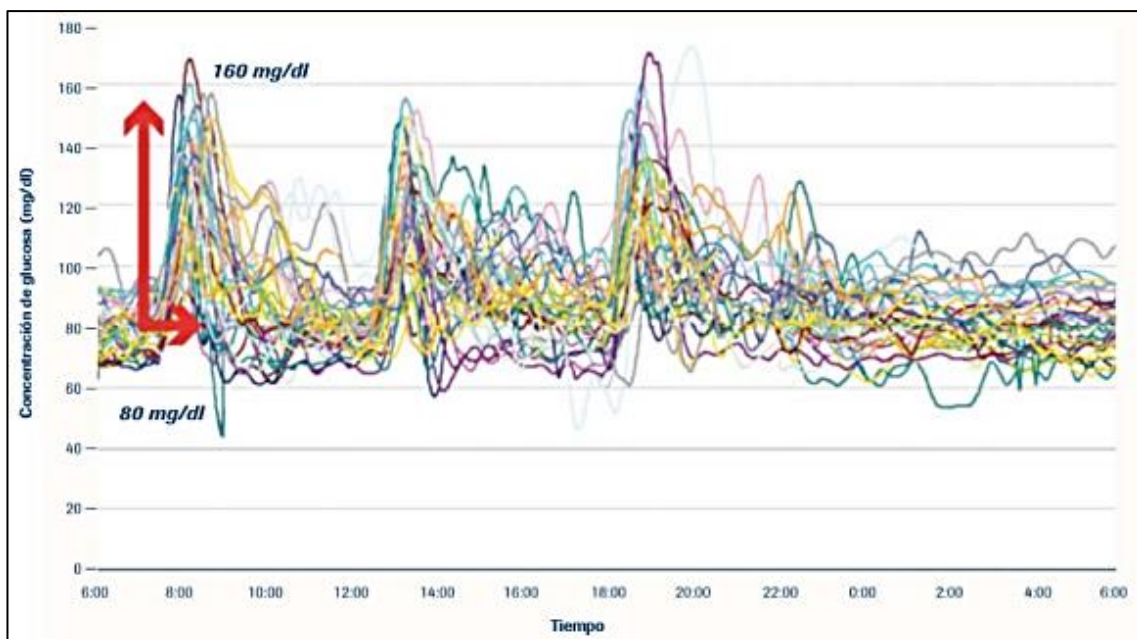
“Las excursiones glucémicas desde los picos hipoglucémicos, que ocurren usualmente en el periodo postprandial, hasta los valles normo/hipoglucémicos, que suelen aparecer en el periodo interprandial”

Sin embargo, estudios demuestran que la hiperglicemia en el periodo postprandial no estaría ligada obligatoriamente a la variabilidad glicémica, en alternancia este trastorno se tomaría en cuenta como una consecuencia de la variabilidad glicémica.

Esta alteración en las concentraciones plasmáticas de glucosa produciría incluso más apoptosis que mantener elevado los niveles de glicemia por largos periodos de tiempo, iniciando así periodos de estrés oxidativo, como se analizara más adelante en este trabajo.

Es importante mencionar que el impacto de los factores mencionados anteriormente puede variar en gran medida entre pacientes, tal como lo muestra la siguiente gráfica:

Figura 1. Variabilidad Glicémica en pacientes sin diabetes



Fuente: Kilpatrick (2014)

Buscemi S., Verga S., Cottone S., Azzolina V., Buscemi B. y Gioia D. (2009) indican que la variabilidad glicémica debe ser considerada como la:

“Medida que cuantifica la frecuencia e intensidad de estas fluctuaciones (incluye, por tanto, la Hiperglucemia Postprandial HPP), y puede contribuir a describir el control glucémico de forma adicional a la información aportada por los métodos clásicos para su valoración (glucosa en ayunas y/o postprandial y HbA1c)” (Buscemi & al., 2009, págs. 55-61)

1.1.2 Estudios previos

Según, (Berghe, Wouters, Weekers, Verwaest, Bruyninckx, & Schetz, 2001) la hiperglucemia no es infrecuente en la unidad de cuidados intensivos (UCI). Esta puede ocurrir en un trasfondo de pacientes previamente diagnosticados o no de diabetes o como parte de una respuesta de estrés denominada hiperglucemia inducida por estrés.

Entre los pacientes con hiperglucemia, "nuevos pacientes hiperglucémicos" o los que tienen "la hiperglucemia inducida por el estrés" parecen tener una mayor mortalidad en comparación con los que tenían antes la diabetes. Estas observaciones llevaron a la realización de varios estudios que se centraron en el control glucémico en pacientes de UCI. Aunque el estudio de referencia inicial en el control de la glucosa en sangre, demostró una reducción de la mortalidad con el control estricto de la glucemia.

Los ensayos posteriores (Berghe, Wouters, Weekers, Verwaest, Bruyninckx, & Schetz, 2001, págs. 1359–1367) no mostraron una asociación entre "el estricto" control de la glucemia y la mortalidad. También se hizo evidente a partir de estos ensayos que la hipoglucemia fue más frecuente en aquellos en los que el azúcar en la sangre más baja fue atacado y esto se asoció con un peor resultado. (Finfer, Chittock, Su, Blair, Foster, & al., 2009, págs. 1283–1297)

Otros estudios observacionales más recientes han sugerido que las desviaciones de la glucosa plasmática no sólo deben incluir hipoglucemia, e hiperglucemia sino también un tercer factor, a saber, la variabilidad glicémica refiriendo que "La variabilidad glucémica influyen en la morbimortalidad de los pacientes críticamente enfermos". Estas observaciones llevaron a la idea de que existen tres dimensiones en el control de la glucemia que deben ser abordados en pacientes de UCI: hiperglucemia, hipoglucemia, y la variabilidad de la glucemia. (Sechterberger, y otros, 2001, pág. 201)

Los autores en un estudio realizado con la finalidad de establecer la variabilidad glicémica en pacientes críticamente enfermos pudieron establecer que:

“La concentración sanguínea de glucosa fue significativamente diferente entre los pacientes que fallecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos y los que sobrevivieron (1.7 ± 1.3 mmol/L vs 2.3 ± 1.6 mmol/L, respectivamente; $p < 0.001$) con una razón de momios (OR) por 1 mmol de 1.23 y 1.27 respectivamente. El Coeficiente de Variación (CV) de la

glicemia también fue significativamente distinto entre los pacientes que fallecieron en la Unidad de Cuidados Intensivos y los que sobrevivieron ($20 \pm 12\%$ vs $26 \pm 13\%$, respectivamente; $p < 0.001$). Mediante la aplicación de un análisis de regresión logística encontraron que tanto el promedio como la desviación estándar de la glicemia se asociaron de manera significativa con la mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos”. (Egi & Bellomo, 2009, pág. 1309)

Por su parte, Ali, O'Brien, Dungan y Phillips (2008), presentan una investigación realizada en pacientes enfermos que han permanecido en la Unidad de Cuidados Intensivos, mostraron que aquellos que mantuvieron un índice glicémico elevado mantuvieron un mayor índice de mortalidad “(OR = 4.73)”.

De igual manera se presentó un incremento de esta variable en pacientes con “*mayor frecuencia de infecciones nosocomiales y duración de estancia intrahospitalaria, estos autores consideraron la Variabilidad Glicémica cuando en un paciente ocurre hiperglicemia > 8.4 mmol/L e hipoglicemia < 3.4 mmol/L durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos*” (Hirshberg & Larsen, 2008, pág. 361)

Buscemi S., Vega S., Cottone S., Azzolina V., Buscemi B. y Gioia D. (2009, págs. 55-61), en sus estudios han demostrado que para medir la variabilidad glicémica es necesario la utilización de “*sistemas de monitorización continua de glucosa*” puesto que este tipo de resultados permiten una “*medición tanto de la carga glucémica como de la VG. Además de su aplicación en investigación, estos sistemas pueden ser de gran utilidad como arma educativa y de tratamiento con el objetivo específico de disminuir la Hiperglicemia postprandial y variabilidad glicémica*”

En un estudio realizado por Naeem A. Ali, MD, James M. O'Brien, Jr, MD, MSc (2008) demostraron que la variabilidad glicémica se asocia de forma independiente con mayor mortalidad hospitalaria, he incluso que el efecto era independiente de hipoglucemia, la presencia de diabetes, fallos orgánicos, pruebas de glucosa y el tratamiento, Una observación particularmente interesante fue el dramático aumento en las probabilidades de mortalidad hospitalaria en pacientes con niveles promedio de glucosa por debajo de la mediana de cohortes (<133 mg / dl). Y observan como conclusión que: “*Teniendo en cuenta que la recomendación actual para el tratamiento de la hiperglucemia es muy por*

encima de este nivel (150 mg / dl), estos pacientes pueden no ser reconocidos como un mayor riesgo de muerte y, por lo tanto, no señalados para la intervención terapéutica”.

Es conveniente citar el estudio de la Indian Journal of Critical Care Medicine Todi et al. (2014), los mismos que exploran la relación entre la variabilidad glicémica y la morbimortalidad de pacientes críticamente enfermos, estas observaciones llevaron a la idea de que tres dimensiones del control de la glucemia deben ser abordados en pacientes de UCI: la hiperglucemia, hipoglucemia, y la variabilidad de la glucemia. Debido a que la relación entre la variabilidad glicémica y la mortalidad en la UCI se mantuvo después de excluir a los pacientes con hipoglucemia, e incluso los autores llegaron más lejos al sugerir que los pacientes euglicémicos con mayor variabilidad glucémica tenían una mayor mortalidad que los pacientes por encima del rango eglucémico.

Además en el estudio del Hospital Clínico Universitario Lozano Bleza en Zaragoza España en el servicio de medicina Interna, concluye que *“La evaluación de diversas medidas de control glucémico añade información pronóstico al riesgo de mortalidad. La hiperglicemia inicial de la VG intrahospitalaria incrementaron el riesgo de mortalidad, mientras que el uso de insulina bajo un calendario se asoció a una reducción de la mortalidad intrahospitalaria”* (Sáenz-Abada, Gimeno-Ornab, & Pérez-Calvoa, 2015, págs. 479 - 485)

1.2 FISIOPATOLOGÍA DEL ESTRÉS EN TERAPIA INTENSIVA

Según Wade (2012), en un estudio realizado para la Universidad de Londres, pudo determinar que el 55% de los pacientes que estuvieron internos en el área de terapia intensiva desarrollaron eventos en los que se mostraban niveles elevados de depresión, ansiedad pero sobre todo estrés postraumático (TEPT).

En este mismo estudio (Wade, 2012) pudo notar que cierta medicación que al parecer podía aportar a la mejora de la salud del paciente, para aquellos que se encuentran en terapia intensiva tenían el efecto contrario, esto debido al nivel del estrés al que se encontraban expuestos, por lo que su medicación debería estar compuesta por determinados fármacos que ayuden a contrarrestar este tipo de síntomas.

Para Wade (2012) "el enfoque de la terapia intensiva es salvar vidas, sin embargo esto puede significar una experiencia en extremo traumática para muchos de los pacientes que se encuentran en terapia intensiva", tomando en consideración que cuando empiezan a despertarse y entrar en conciencia "pueden entrar en un estado de terror y pensar que se han vuelto locos o que hay una conspiración para robar sus órganos o torturarlos". (Wade, 2012, pág. 3)

Este tipo de situaciones pueden generar en el paciente la llamada hiperglucemia de estrés, esta se da en una persona que cuenta con niveles de glucosa plasmática superiores a 1,26 g/l en ayuno o mayores a 2,0 g/l en cualquier momento del día; y su característica que esta situación se presenta en pacientes que no son diabéticos pero que se encuentran en una situación crítica de salud y que por lo general se encuentran en terapia intensiva. (Manzanarez & Aramendi, 2010)

Entre las principales características que se pueden mencionar sobre la existencia de hiperglucemia de estrés se pueden mencionar al "incremento de la acción de las llamadas hormonas contra reguladoras (cortisol, glucagón, catecolaminas y hormona del crecimiento) y a una respuesta exagerada del huésped a la agresión (la respuesta inflamatoria sistémica)".

Es importante mencionar que:

"Estos cambios son en la mayor parte de la veces los causantes del incremento de la glucogénesis y glucogenólisis hepática además de la resistencia periférica a la acción de la insulina que cambios que caracterizan el metabolismo glucídico durante episodios de estrés"
(Manzanarez & Aramendi, 2010)

Sakarova, mencionada por Manzanarez y Aramendi (2010), indica que la hiperglucemia de estrés es:

"Un predictor pronóstico" actuando como fuerte marcador de morbimortalidad en paciente en estado crítico, ingresados en UCI por causas o no infecciosas". (Manzanarez & Aramendi, 2010)

Es así que en pacientes poli traumatizados la hiperglucemia se asocia a mayor número de complicaciones infecciosas, y aumento de la estancia hospitalaria, como consecuencia mayo morbimortalidad.

Por lo que se debe tomar en consideración, que al encontrarse con un paciente críticamente enfermo cuya residencia sea la unidad de cuidados intensivos se deberán tomar en consideración factores de estrés dentro de su diagnóstico, de esta manera se le podrán administrar los fármacos adecuados para su pronta recuperación.

Es de considerar que el paciente critico está sometido a un severo estrés que altera su homeostasis y su fisiología, formando el evento que podría denominarse como hiperglucemia de estrés, que se define como la elevación de la glucemia sin que exista antecedentes de diabetes Mellitus ni alteraciones metabólicas durante el punto crítico de la enfermedad y, cuyos valores vuelven a la normalidad una vez superado el evento. (Gaber & Mc Donald, 2000, págs. 1070-1072)

En este contexto hemos podido observar que la hiperglucemia es un hallazgo analítico durante las fases de estrés que acompaña frecuentemente al enfermo grave durante el estado crítico. De aquí que muchos autores, la perciben como parte de una respuesta metabólica y de adaptación al curso clínico de la enfermedad aguda, pero es de mencionar que esta adaptación se asocia en gran porcentaje a un nefasto pronóstico; por no decir mortal, no existiendo consenso de si la hiperglucemia es un dato que refleja gravedad o un agente que contribuye a exacerbar la misma. Lo que si se ha demostrado es su asociación a una mayor frecuencia de infecciones nosocomiales además de mayor morbimortalidad en pacientes que han sufrido de infarto agudo de miocardio o eventos cerebro vasculares. (Gaber & Mc Donald, 2000, págs. 1070-1072)

Múltiples estudios refieren que solo una pequeña parte de los pacientes presentan hiperglucemia durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos presentan diabetes mellitus, motivo por el cual no se realiza seguimiento adecuado, llevando a diagnósticos erróneos de hiperglicemia de estrés, cuando realmente se trata de pacientes recientemente diagnosticados de diabetes o con intolerancia a hidratos de carbono (Gaber & Mc Donald, 2000, págs. 1070-1072)

Así también tenemos que la hiperglucemia favorece a la respuesta inflamatoria por el contrario la insulina es un factor antiinflamatorio por lo que la literatura recomienda que

esta hiperglicemia que los pacientes desarrollan en estados críticos de estrés agudo es de crucial importancia que se trate, sin embargo no existe un consenso de cuáles son los niveles adecuados en esta clase de situaciones. (Gaber & Mc Donald, 2000, págs. 1070-1072)

Haciendo un recuerdo histórico, merece la pena mencionar a Clauder Bernard, que en 1878 afirmó que la hiperglucemia como parte de la respuesta metabólica de adaptación tiene como finalidad mantener la homeostasia. También se ha observado, que los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos, con frecuencia, desarrollan un estado hipermetabólico, que consiste en elevación del gasto energético, así como la resistencia celular a la acción de la insulina y elevación de glucosa plasmática.

A todo esto contribuye fenómenos propios del paciente crítico como la sepsis grave, el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, uso de drogas vaso activas, apoyo ventilatorio, diuréticos, glucocorticoides etc., y patologías coexistentes del paciente como sobrepeso, obesidad, diabetes mellitus, hipertrigliceridemia, etc.

Se postula que el tratamiento durante la hiperglucemia de estrés se considera cuando las mediciones de glucosa en plasma son $>$ a 200 mg/dl, ya que el rango más aceptado de tolerancia es entre 110 mg/dl y 200 mg/dl suponiendo que no producen efectos deletéreos, pero en los últimos años se está debatiendo en comenzar tratamiento insulínico con mediciones de glucemia plasmática superiores a 140 o 180 mg/dl. (Gaber & Mc Donald, 2000, págs. 1070-1072)

Contrariamente a estos estrictos estudios, hay autores que postulan que debido a la demanda energética de glucosa de ciertos órganos, la hiperglucemia moderada podría ser beneficiosa para el cerebro, glóbulos rojos, hígado y riñones. Sin embargo este argumento hace referencia a evidencia anecdótica observada en 1878 y la explicación a esta conducta probablemente se deba a los siguientes factores:

- No existen criterios para definir la medición de glucosa plasmática “normal” en pacientes críticos.
- Se da más importancia el tratamiento rápido y efectivo de una hipoglucemia que el control en sí mismo de la hiperglucemia

1.2.1 Regulación de la glucemia plasmática

La concentración de la glucosa en sangre en estado basal posterior a ayuno de una noche de 10 a 14 horas o posterior a un intervalo de 4 a 6 horas después de la ingestión de alimento en personas sanas se encuentra entre 80 – 100 mg/dl (Finfer, Chittock, Su, Blair, Foster, & al., 2009)

Según Guyton y Hall en su tratado de fisiología el consumo tisular total de glucosa es aproximadamente de 2 mg/kg/min, de éste, el cerebro consume 1 mg/kg/min, lo que corresponde aproximadamente a 100 gramos en 24 horas. Durante el estado basal, los tejidos no dependientes de la acción de insulina consumen la mayor parte de la glucosa corporal, el cerebro, por ejemplo, consume aproximadamente 50-60%, el hígado así como otras vísceras consumen aproximadamente entre el 20-25%. En ayuno, el consumo tisular total de glucosa es igual a la producción hepática, entre 80-85%.

Posterior a la ingesta de alimentos o la colocación de glucosa por infusión el balance entre el consumo de glucosa y la producción hepática se altera, por lo que el organismo realiza diferentes mecanismos que se enumeran a continuación para mantener la homeostasis:

- 1) Secreción de insulina como respuesta a la hiperglicemia plasmática.
- 2) Captación de glucosa por musculo, e hígado por acción de la insulina elevada en sangre.
- 3) No existe síntesis de glucosa hepática.

1.2.2 Hormonas de contra regulación

Las llamadas hormonas de “contra regulación” son aquellas que se liberan cuando las mediciones de glucosa en sangre caen por debajo de 60 mg/dl, ya que su principal efecto es limitar y prevenir la hipoglucemia, entre estas se encuentran por citar algunas la epinefrina, el glucagón, cortisol, hormona de crecimiento, etc.

Se podría decir que una disminución de la glucemia plasmática en 10-15 mg/dl es suficiente para inhibir la liberación de endógena de insulina, para poder mantener el metabolismo y la función cerebral. Ya que este depende en 90% de oxidación de la glucosa la producción de insulina a nivel hepático se incrementa. (Jones, Trzeciak, & Kline, 2009)

La glucogenólisis y gluconeogénesis es estimulada principalmente por el glucagón y la epinefrina, y son las hormonas contra reguladoras que juegan el papel más importante en la hipoglucemia. Por otra parte la hormona de crecimiento, tiene entre otras funciones, como suprimir la oxidación periférica de la glucosa.

Sin embargo en condiciones normales, las mencionadas hormonas producen acciones diferentes, por lo que no está claro todavía su función en la hipoglicemia de estrés, probablemente con la movilización de sustratos competitivos como la liberación de ácidos grasos libres hacia el hígado y musculo para a su vez ser utilizados para formación de energía, provocando también que los niveles de insulina disminuyan a la par de los niveles de glucosa plasmática, favoreciendo así la lipólisis y formación de cetonas (Jones, Trzeciak, & Kline, 2009)

Los primeros informes de estas hormonas de “estrés” provienen de estudios realizados en personas sanas que fueron sometidos a la administración intravenosa de un coctel de drogas por citar algunas (epinefrina, glucagón, cortisol, norepinefrina) sostenida durante tres días seguidos, observándose un incremento de la glucemia en un ciento por ciento, así mismo se duplico la excreción de urea y nitrógeno urinario produciendo un balance nitrogenado negativo lo que indica consumo elevado de proteínas. Además se sabe que la producción media de glucosa hepática se encuentra en torno a los 2.8 mg/kg/min, pero en pacientes en estado crítico esta producción puede subir hasta más de 4 mg/kg/min, este resultado indicaría que la resistencia hepática a la insulina juega un papel más importante que la resistencia muscular a misma (Naeem, Ali, James, O'Brien, & Jean-Charles Preiser, 2008)

La elevación de lactato también juega un papel importante ya que como precursor de la glucosa de generación hepática reflejaría que el organismo se encuentra en estado de glucolisis anaerobia realizado por los tejidos periféricos, posterior a la liberación de hormonas de estrés o de contra regulación, se observa también lipólisis por la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, estudios experimentales con mamíferos sometidos a gran estrés, también observaron que a pesar de la gran elevación de insulina plasmática la producción de glucosa hepática se mantuvo, por medio de aportes de sustratos como la alanina, es así como se determinó que la gluconeogénesis es un factor determinante para la producción de la glucosa a nivel hepático (Naeem, Ali, James, O'Brien, & Jean-Charles Preiser, 2008)

1.2.3 Respuesta al estrés

Las fases hipo metabólica e hipermetabólico descritas por Sir David Cuthertson, en 1943, como "ebb" y "flow" que se produce en un paciente crítico como resultados de traumatismos extensos, sepsis severa, síndrome de respuesta inflamatoria sistémica pueden dar lugar a distintos daños como pueden ser: En la fase hipo metabólica se caracteriza principalmente por vasoconstricción, con la consiguiente hipo perfusión e hiperglucemia, y puede dar lugar a daño tisular, dura aproximadamente 12 a 24 horas, por el contrario la fase hipermetabólica o fase de flujo se asocia a complicaciones posteriores como infecciones, suele presentar un pico entre los 3 a 5 días, para posteriormente bajar de intensidad a los 7 a 10 días, constituyéndose la fase anabólica de las siguientes semanas, esta se caracteriza por un elevado metabolismo con alto gasto energético y consumo de oxígeno, aumentan los niveles de dióxido de carbono excretado, existe movilización de reservas de grasa e hidratos de carbono, si el estrés se mantiene con el tiempo existe catabolismo de músculo esquelético el mismo que proporcionaría aminoácidos para gluconeogénesis y así poder mantener las demandas energéticas, todo ello favorece al desarrollo de hiperglicemia de estrés. (Berghe, Wouters, Weekers, Verwaest, Bruyninckx, & Schetz, 1999)

Todo este estado de adaptación al estrés depende en gran medida de factores preexistentes como edad, estado nutricional, enfermedades crónicas subyacentes, género, etc., y cada respuesta es individual y única para cada paciente. (Berghe, Wouters, Weekers, Verwaest, Bruyninckx, & Schetz, 1999)

La iniciación de la respuesta metabólica al estrés comienza en el sistema nervioso central, con la estimulación del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, que promueve la posterior activación del sistema nervioso autónomo, por medio de factores que se han identificado como los más importantes la hipoglicemia, hipoxia, hipotensión, acidosis y dolor. (Berghe, Wouters, Weekers, Verwaest, Bruyninckx, & Schetz, 1999)

Todo este sistema de frente al estrés se inicia con la liberación de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y la activación del locus coeruleus del hipotálamo y tallo cerebral liberando norepinefrina, esto estimula la liberación de Adrenocorticotropina (ACTH) que a su vez vuelve a estimular la liberación de cortico esteroides y norepinefrina, potencializando el círculo, la magnitud del estímulo de los ejes es proporcional a la

severidad de la enfermedad. (Berghe, Wouters, Weekers, Verwaest, Bruyninckx, & Schetz, 1999)

Por otra parte mediadores químicos pro inflamatorios como el factor de necrosis tumoral alfa, Interleucina 1 e Interleucina 6, son capaces de estimular por sí mismo el eje hipotálamo- hipofisario, promoviendo que se perpetúe la respuesta al estrés además de estimular la secreción de insulina y glucagón por parte del páncreas, aumentando así la resistencia periférica a la insulina . (Berghe & Schetz, 2000)

Se ha observado en estudios que la resistencia hepática a la insulina típicamente existen concentraciones elevadas de proteína 1 fijadora de insulina. Además la resistencia hepática a la insulina se caracteriza por concentraciones circulantes elevadas del factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) (Insulin-like growth factor-binding protein 1) y su portador (IGFBP-3) que le permite tener una vida media incrementada en el suero, lo que está llevando a varios y novedosos estudios para contrarrestar la función excesiva de este factor ya que existe una correlación directa entre las elevadas concentraciones de IGFBP-1 y el riesgo de muerte, (Jones, Trzeciak, & Kline, 2009).

Por regla general, el transporte de glucosa esta incrementado en pacientes críticos, sobre todo en tejidos que no dependen de la acción de la insulina para la utilización de la glucosa, entre otros tejido nervioso y sanguíneo, como mecanismo de protección a estos sistemas, de manera orquestada se podría decir que las hormonas contra reguladoras, las citosinas pro inflamatorias, intervienen en el metabolismo de la glucosa dando lugar a la tan mencionada hiperglicemia de estrés. (Wolfe, Durkot, Allsop, & Burke, 1979, págs. 210-220; Wolfe, Herndon, Jahoor, Miyoshi, & Wolfe, 1987, págs. 403-408; Mizock B. , 1995, págs. 75-84)

Diversos mecanismos de señalización del receptor e insulina no se comprenden todavía con claridad, la generación de supresores de la señalización de citoquinas (SOCS-1 y SOCS-3) puede estar involucrada. Se ha observado que la Interleucina 6 (IL-6) estimularía la producción de SOCS-3, esta a su vez inhibe la fosforilación del receptor tirosinasa de la insulina y regula la disminución de señales de transducción, y degradan sustratos receptores de la insulina tipo 1 (IRS-1) y 2 (IRS-2). (Rui, Yuan, Frantz, Shoelson, & White, 2002, págs. 42394-42398.)

Tanto catecolaminas endógenas y exógenas en conjunto con angiotensina II, inhiben la liberación de insulina pancreática actuando sobre la células β , ejerciendo así un efecto anti-insulina, favoreciendo a la hiperglicemia, reducción del transporte de glúcidos y de su oxidación con alteración de la síntesis de óxido nítrico y de glucógeno, características propias de patologías como diabetes mellitus 2 y obesidad, donde el predominantemente existe resistencia a insulina. Sin embargo en la hiperglicemia por estrés las anormalidades en cuanto a la resistencia a la insulina son a través de vías de señalización del receptor de sustrato de insulina (IRS- 1-PI3K). Por lo tanto una alteración en la vía del receptor PI3K no implica, necesariamente, que otras vías de señalización de la insulina son igualmente insensibles. (McCowen, 2001; Jiang, 1999, págs. 447-457)

Por ejemplo vías de señalización como las protein quinasas activadas por mitógenos (Ras MAPK) en sus vías Erk - 1 y 2, mantienen su receptividad normal. Por lo que en ciertos tejidos la hiperinsulinemia podría ejercer acciones mitogénicas y dar lugar a desarrollo de células cancerígenas, esto es de particular importancia en musculo liso y capilares endoteliales (Berghe, G; Wilmer, et. al., 2006, págs. 3151-3159)

1.2.4 Factores que favorecen la hiperglucemia en el enfermo crítico

La edad se asocia sustancialmente al desarrollo de hiperglicemia, que no suele estar acompañada de hiperinsulinismo lo que sugiere que a mayor edad más inadecuada es la respuesta a la insulina en estados críticos, comparándolo con pacientes jóvenes. (McCowen, 2001) Debido al aumento en los últimos años de la tecnología en cuanto a medicina crítica y de cuidados intensivos, los enfermos que incurren en estas situaciones tiene una mejor supervivencia incluso en condiciones de extrema severidad, ya que con el apoyo electromecánico y farmacológico se puede llevar a cabo varias funciones fisiológicas de órganos vitales, llegando a que los pacientes se mantengan con vitalidad en etapas críticas, llegando incluso a llamarse cronicidad de la fase crítica.

Por lo que haciendo un recuento histórico los traumatismos y /o enfermedades graves venia acompañada de fases de ayuno prolongado con la consecuente desnutrición y utilización de reservas corporales, al momento para prevenir esta desnutrición el apoyo nutricional es parte fundamental a implementarse en las áreas de cuidados críticos, sin embargo estudios demuestran que la nutrición parenteral aunque logra disminuir las complicaciones no infecciosas, las infecciones se presentan hasta con dos veces más

frecuencia que con nutrición enteral ya que se asocia con un excesivo aporte de calorías, probablemente debido a la dextrosa > 4 gr/kg/día lo que conlleva también a un incremento en la glucosa plasmática y mayor variabilidad glicémica. (McCowen, 2001)

Añadiendo a esto, otras fuentes de hiperglicemias que por lo regular pasan desapercibidas también tienen una contribución importante en la terapia intensiva, como los la administración de soluciones dextrosadas en diálisis y unidades de ultrafiltración llegando a aportes de dextrosa mayores a 300 gr/día, en diálisis peritoneal con glucosa a 4.25% la absorción puede llegar hasta 500 gr/día por sesión, por lo que es necesaria considerar el posible uso de esos procedimientos para regular el aporte calórico en caso de implementarse nutrición parenteral total en los pacientes internados. (McCowen, 2001)

Finalmente la excesiva utilización de fármacos muchos de ellos que contribuyen a elevar la glicemia plasmática en la unidad de cuidados intensivos como son los corticoides epinefrina, adrenalina, diuréticos, vitaminas (niacina) antibióticos (Cloranfenicol, Rifampicina) estrógenos, betabloqueantes etc.

En la siguiente tabla se citaran algunos de los mecanismos de acción para producir hiperglicemia de estrés:

Tabla 1. Hiperglicemia de estrés, y hormonas reguladoras que intervienen

GLUCAGÓN:	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la neoglucogénesis. - Incremento en la glucogenólisis hepática
EPINEFRINA:	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la insulinoresistencia en músculo esquelético (postreceptor). - Incremento en la gluconeogénesis. - Aumento de la glucogenólisis hepática y muscular. - Incremento en la lipólisis. - Aumento de los ácidos grasos libres. - Supresión de la secreción de insulina.
NOREPINEFRINA:	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la lipólisis. - Aumento de la gluconeogénesis.
GLUCOCORTICOIDES:	<ul style="list-style-type: none"> - Aumento de la insulinoresistencia en músculo esquelético. - Aumento de la lipólisis.

	- Aumento de la gluconeogénesis.
HORMONA DE CRECIMIENTO:	- Aumento de la insulinoresistencia en músculo esquelético. - Aumento de la lipólisis. - Aumento de la gluconeogénesis.
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL:	- Aumento de la insulinoresistencia en músculo esquelético. - Aumento de la lipólisis. - Aumento de la gluconeogénesis.

Fuente: McCowen (2001)

Elaborado por: La autora

Así mismo cabe rescatar por su frecuencia diversos factores de riesgo para hiperglucemia de estrés entre ellos, la sepsis y la edad. Presencia de diabetes previo al ingreso a la unidad de terapia intensiva, utilización de fármacos vaso activos, obesidad etc., McCowen (2001), en su revisión acerca de la hiperglucemia inducida por estrés, detallan los factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de hiperglucemia de estrés en pacientes críticos a continuación un resumen:

Tabla 2. Factores de riesgo que contribuyen al desarrollo de hiperglucemia de estrés en pacientes críticos

FACTOR	MECANISMO PRINCIPAL
Diabetes mellitus preexistente	Deficiencia de insulina
Infusión de catecolaminas	Insulinoresistencia
Terapia con glucocorticoides	Insulinoresistencia
Obesidad	Insulinoresistencia
Puntuación APACHE II elevada	Altos niveles de hormonas contra reguladoras
Edad avanzada	Deficiencia de insulina
Administración excesiva de dextrosa	Tasa de depuración de glucosa superada por la sobreproducción hepática de glucosa
Pancreatitis(aguda y crónica)	Deficiencia de insulina

Sepsis	Insulinorresistencia
Hipotermia	Deficiencia de insulina
Hipoxemia	Deficiencia de insulina
Uremia	Insulinorresistencia
Cirrosis	Insulinorresistencia

Fuente: McCowen (2001)

Elaborado por: La autora

En un estudio Graber, demostró que de 36 pacientes de un hospital comunitario que presentaron por lo menos dos glucemias mayores de 200 mg/dl , en sólo 48% de pacientes vivos se consideraron medidas relativas al manejo de la diabetes, además confirmó la elevada mortalidad de ese grupo de pacientes como ya ha sido descrito. (Gaber & Mc Donald, 2000)

Por otra parte, McCowen y Levetan, evaluando 1034 pacientes, encuentra que el 33% de pacientes quirúrgicos y el 37,5% de pacientes no quirúrgicos con hiperglucemia de reciente diagnóstico no tuvieron un plan diagnóstico o terapéutico para dicho problema, a pesar de que los pacientes en mención ingresaban con glucemias mayores a 200 mg/dl. Así, sólo en el 7,3% de las notas clínicas de estos pacientes se mencionó a la diabetes como un posible diagnóstico. (McCowen, 2001)

1.2.5 Estrés oxidativo en el paciente crítico

Múltiples mecanismos fisiopatológicos suelen ser los protagonistas en el inicio de la falla multiorgánica (FOM) asociada a sepsis y shock. Estudios previos documentan un que un desencadenante de eventos inflamatorios y la respuesta inmunitaria propia del paciente son los elementos clave para establecer daño tanto a nivel local como a distancia. Mecanismos de defensa fisiopatológicos como la disminución de flujo sanguíneo con la consiguiente hipoxia y daño endotelial, promueven la activación de cascadas enzimáticas que liberan grandes de radicales libres, activando y perpetuando la respuesta inflamatoria en células y tejidos afectados. (Berghe G. , 2004).

1.3 ESTRÉS OXIDATIVO

Habitualmente únicamente el 2% del oxígeno plasmático acepta un menor número de electrones formando oxígeno reducido, como resultado forma compuestos intermedios inestables denominados especies reactivas de oxígeno” (EROs). Los mismos son suficientes para producir danos sobre estructuras tejidos y estructuras celulares en especial lípidos de membranas, proteínas estructurales y DNA (Tabla 3).

Tabla 3. Especies reactivas de oxígeno (EROs)

<i>Termino</i>	<i>Definición</i>
<i>Radicales libres</i>	Moléculas que contiene 1 o más electrones no pareados en la órbita externa, capaces de reaccionar con otras moléculas que generan daño molecular
<i>Especies reactivas de oxígeno (EROs)</i>	Moléculas formadas por la reducción incompleta de oxígeno los más comunes anión superóxido (O ₂ ⁻), peróxido de hidrógeno (H ₂ O ₂), el radical Hidroxilo (OH), y peroxinitrito (ONOO ⁻)
<i>Oxidación y reducción</i>	Es la pérdida o ganancia de electrones respectivamente en una reacción química.
<i>Equilibrio de óxido – reducción o potencial (REDOX)</i>	Representa el balance en las reacciones de oxidación – reducción que ocurre en un medio.
<i>Estrés oxidativo</i>	Perdida de Equilibrio REDOX por acción de una noxa estimulando la producción de radicales libres o consumo de antioxidantes.
<i>Antioxidantes</i>	Compuestos enzimáticos y no enzimáticos capaces de destruir o neutralizar radicales libres evitando daño celular.

Fuente: Berghe (2004).

Elaborado por: La autora

Entre este delicado equilibrio entre la oxidación reducción, es necesaria la presencia de múltiples compuestos antioxidantes capaces de neutralizar la mayoría de radicales libres, el desbalance entre estos compuestos enzimáticos (antioxidantes) y las especies reactivas

de oxígeno (EROs) que es producto de alteraciones en la fisiología orgánica por acción de traumatismos o enfermedades crónicas, se conoce con el término de estrés oxidativo.

1.4 MECANISMOS DE DAÑO CELULAR

Tres son los principales mecanismos del daño celular por los radicales superóxidos:

- 1) activación de células macrófagas
- 2) Activación de apoptosis por parte de sistema mitocondrial
- 3) Activación de apoptosis por isquemia reperusión.

Se ha observado que el anión superóxido (O_2^-) se produce mayoritariamente en macrófagos y polimorfonucleares activados en pacientes en estado crítico, este a su vez actuaría como agente pro inflamatorio al inducir la activación de mas polimorfonucleares, reclutamiento de macrófagos - neutrófilos, general danos en ADN, peroxidación lipídica de membrana liberar mediadores quimiotácticos proinflamatorios como los ya mencionados: Factor de Necrosis Tumoral alfa, (TNF-alfa) e interleucina 1 (IL-1), y modular señales de transducción para activar sistemas de apoptosis como del factor nuclear (NF)-kB y *heat shock factor-1*. (Fahy, Sheehy, & Coursin, 2009; Ellger, Debaveye, Vanhorebeek, Langouche, Giulietti, & Van Etten, 2010, págs. 1096-1105)

Es de recalcar que en este caso el peróxido de hidrogeno (H_2O_2) sus electrones se encuentran apareados, sin embargo, se considera un agente oxidante (EROs) debido al potencial para inactivar sistemas enzimáticos, oxidar membranas lipídicas con la formación de porrinas, y reaccionar con átomos de hierro (Fe), cobre (Cu) para producir $OH\cdot$ a través de la reacción de Fenton.

Este radical hidroxilo (OH) si es un potente elemento de oxidación, ya que es mucho (cientos de veces) más reactivo que el O_2^- . Produciendo daño mayoritariamente sobre proteínas del ADN, y lípidos de membrana, induciendo peroxidación lipídica y daño en membranas celulares con el consiguiente estímulo de la respuesta inflamatoria respuesta inflamatoria (Tabla 4). (NF)-kB y *heat shock factor-1*. (Fahy, Sheehy, & Coursin, 2009; Ellger, Debaveye, Vanhorebeek, Langouche, Giulietti, & Van Etten, 2010, págs. 1096-1105)

Otro radical Superóxido el peroxinitrito se forma por la interacción entre O₂·- y óxido nítrico. Actúa como agente proinflamatorio perpetuando la acción del superóxido, procurando la inactivación de la superóxido dismutasa (SOD), peroxidación lipídica y depleción de glutatión. (Aggarwal, Kohr, & Hass, 1985)

Tabla 4. Radical hidroxilo (OH)

<i>Mecanismo de Acción</i>	<i>Daño específico</i>
<i>Daño sobre el ADN</i>	Alteración de bases, intercambio de cromátides hermanas, entrecruzamiento de ADN y proteínas, mutaciones.
<i>Peroxidación lipídica</i>	Se sustituye un grupo metileno de un ácido. Graso de la membrana celular por un OH, produciendo poros a nivel celular
<i>Daño sobre proteínas</i>	Alteración en la formación y función de proteínas, oxidación de aminoácidos específicos como lisina, serina, arginina, y prolina, frenan procesos celulares he inducen la generación de auto anticuerpos.
<i>Potencial REDOX</i>	Alteración del equilibrio REDOX produciendo proliferación, apoptosis, desregulación genética y necrosis.

Fuente: Berghe (2004).

Elaborado por: La autora

Estos Superóxidos generan daño sobre el ADN produciendo depleción de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y el Adenosina Trifosfato ATP, ya que generan un ambiente intracelular adverso promoviendo la degradación, este ambiente celular puede ser mejorado por antioxidantes como el glutatión y las vitaminas E y C. (Smith & Baglioni, 1987)

Además estos radicales libres de oxígeno contribuyen al shock en las áreas de cuidados críticos, participando en la hiperreactividad vascular resistente a vasopresores característica propia del shock séptico (Kreutziger, Wenzel, Kurz, & Constantinescu, 2009)

Tanto la isquemia como la reperfusión participan en la generación de cantidades masivas de radicales libres, por medio de diferentes mecanismo durante la isquemia, se consumen las reservas de ATP con la consiguiente formación de AMP, adenosina, inosina e

hipoxantina, promoviendo la formación de la xantino oxidasa (XO) endotelial, a partir de la xantino deshidrogenasa. Por el contrario durante la reperfusión, aumenta la cantidad de oxígeno, la Xantin Oxidasa (XO) generada transforma hipoxantina + O₂ en xantina + ácido úrico + O₂-. En este ámbito los antioxidantes internos, se consumen a un ritmo acelerado, haciendo difícil la antioxidación, y el ácido úrico se transforma en marcador de daño celular (Krinsley, 2004)

1.5 DAÑO EN LAS ESTRUCTURAS CELULARES

El radical hidroxilo (OH) es el principal causante de daño sobre las membranas celulares producto de la peroxidación lipídica de los ácidos grasos poliinsaturados, lo que activa reacciones en cadena de muerte celular, este daño sobre los lípidos de membrana puede ser medido mediante la detección de sustancias derivadas del ácido tiobarbiturico (TBARS) en orina o plasma, participando también como mediadores químicos inductores de fallas multiorgánicas a distancia.

Además de daño en los aminoácidos que conforman proteína intracelular, alterando su conformación y función, esto frena o cambia procesos celulares y puede inducir la producción de auto anticuerpos. (Smith & Baglioni, 1987)

Últimos estudios están asociando la carbonilación de las cadenas laterales de los aminoácidos productos de la oxidación y de su ruptura a estrés severo, sepsis y SDRA. (Berghe, Wouters, Weekers, Verwaest, Bruyninckx, & Schetz, 1999)

Apareciendo así la metionina como un nuevo marcador de daño oxidativo sobre proteínas. Como los cita en un artículo (Andersen, 2006) “El primer paso en su oxidación genera metionina sulfóxido, reversible por acción de reductasas (metionina sulfóxido reductasa); el segundo paso, que genera sulfonas, corresponde a una reacción irreversible. Numerosas proteínas y péptidos son oxidados en sus residuos de metionina, en algunas proteínas esto tiene poco o ningún efecto biológico, pero en otras puede llevar a inactivación. Los niveles de metionina sulfóxido han sido propuestos como un biomarcador de estrés oxidativo in vivo”

Sin embargo este proceso podría también corresponder a un mecanismo de protección oxidativa como lo observo en un estudio (Berghe & Schetz, 2000)

1.6 ANTI OXIDACIÓN

Antioxidante a gromo modo puede ser definido como cualquier molécula capaz de prevenir o retardar la oxidación pérdida de electrones, entre estas moléculas las más importantes serian: la superóxido dismutasa (SOD): se encuentra distribuida en (Berghe, Wouters, Weekers, Verwaest, Bruyninckx, & Schetz, 2001)prácticamente todo el organismo, intracelular, transforma el O_2^- en H_2O_2 , se encuentra distribuida en 2 clases: la citoplasmática (SOD1) y la intramitocondrial (SOD2) la misma que es esencial para la vida, (ratones sin superóxido dismutasa intramitocondrial no logran sobrevivir más de unas pocas horas fuera del vientre materno), a su vez también la Catalasa de Oxígeno, enzima intracelular en el glóbulo rojo transforma H_2O_2 en OH^- y H_2O . Este estricto equilibrio entre la superóxido dismutasa y la catalasa es fundamental para mantener la capacidad de óxido - reducción en el organismo (Grimble, 2002)

Existe también la glutatión peroxidasa, la misma es un complejo enzimático que contiene selenio y glutatión, también la podemos encontrar intramitocondrial y citoplasmática, participa en reacciones de óxido - reducción metabolizando H_2O_2 protegiendo a las células contra los radicales libres, permite estimar el grado de estrés oxidativo ya que se recicla constantemente a glutatión y glutatión disulfuro. (Grimble, 2002)

Grandes moléculas capaces de donar de electrones como es la vitamina C (ácido ascórbico) tiene funciones como cofactor enzimático. Y participan en la antioxidación disminuyendo la peroxidación lipídica, limitando el O_2^- , el Peróxido de Hidrogeno y el ion hipoclorito, manteniendo así niveles estables de glutatión peroxidasa para su reciclamiento. A su vez el ácido ascórbico también se recicla a ácido dehidroascorbico (Grimble, 2002) (Mizock B. , 1995)

La vitamina E (alfa tocoferol) actúa directamente unida a membrana celular, constituyéndose en el principal agente capaz de reducir y prevenir la peroxidación lipídica, por lo que existen diferentes postulaciones en donde la suplantación con este antioxidante podría modular la respuesta inflamatoria mediada por macrófagos en pacientes con infección y sepsis. (Mizock B. , 1995)

Existe un interesante estudio realizado por Shoelson (Steven E. Shoelson, 2006) donde demostró que en animales expuestos a estrés extremo sus niveles de alfa – tocoferol

(vitamina E) cayeron rápidamente en las primeras 24 horas, lo que sugirió que la vitamina E participaba activamente en los procesos de antioxidación y limitación de la peroxidación lipídica durante el shock séptico sobre todo (Luke A. J. O'Neill, 2016), en un estudio en el que participaron alrededor de 16 pacientes, en estado séptico se observó niveles relativamente disminuidos de alfa tocoferol con respecto a sus controles.

Por otra parte también se observó que los niveles de ácido tiobarbiturico (TBARS) aumentados, en pacientes con 3 o más fallas multiorgánicas, llegando a sugerir que puede utilizarse como marcador de peroxidación lipídica. (Rui, Yuan, Frantz, Shoelson, & White, 2002)

Metnitz (Metnitz PG, 2005) observaron que los pacientes con Síndrome de diestrés respiratorio agudo (SDRA) existían niveles disminuidos de antioxidantes plasmáticos (vitamina E y C, beta caroteno y selenio) e incremento de los productos de peroxidación lipídica. En otros estudios, realizados en terapias intensiva se midió vitamina E y ácido tiobabitéurico cutáneo, demostró que la concentración de alfa tocoferol fue más baja en pacientes críticos respecto de los controles y el promedio del TBARS fue significativamente más alto en pacientes de UCI. Además los pacientes sépticos y cardiopatas se evaluó también niveles significativamente mayores que los controles sanos, En Coagulación intravascular diseminada (CID) se observó también niveles altos de ácido tiobarbiturico (Rovilas & Kotsou, 2000)

1.7 ESTRÉS OXIDATIVO Y ENFERMOS CRÍTICOS

Al parecer múltiples trabajos señalan que el estrés oxidativo podría ser causante de diferentes tipos de alteraciones en pacientes críticos principalmente relacionadas con el metabolismo de proteínas y trastornos en la utilización de glucosa, que podría llegar a altos grados de variabilidad glicémica

1.7.1 Sepsis y oxidación.

La afirmación haría evidente ya que se ha demostrado que durante la episodios de estrés severa y sepsis hay una significativa elevación de la oxidación lipídica en membranas celulares, daño de ADN por oxidación proteica, asociado al alto consumo de enzimas

antioxidantes, Winterbourn y cols observaron en un estudio prospectivo en 22 pacientes con sepsis severa (APACHE 15-34) que ascendían precozmente los niveles de carbonilos. Tanto en plasma como en lavado bronco alveolar, para disminuir considerablemente los días siguientes, sin embargo persistían elevados con respecto a sus controles. (Brunkhorst, Engel, Bloos, Meier-Hellmann, Ragaller, & Weiler, 2008)

Medidas invasivas como la utilización de ventilación mecánica, también se asocia a un elevado nivel de estrés oxidativo, por lo que Anzueto y cols, en estudios con animales en alto estrés que fueron depletadas sus reservas de antioxidantes presentaban una alteración en la fisiología respiratoria con disminución de la contracción del diafragma.

Por lo que no está claro todavía cuáles marcadores de estrés oxidativo son los que mejor se correlacionan con la evolución clínica del paciente críticamente enfermo. Sin embargo según últimas evidencias pacientes evaluadas con escalas pronosticas como lo es el SOFA, presentan mayor daño oxidativo sobre lípidos de membrana, mayor compromiso hemodinámico, daño en proteínas y ADN, mayores niveles de ácido úrico y lo más importante para este estudio mayores niveles de variabilidad glicémica, todos los cuales aparecen como marcadores altamente sensibles y precoces que se podrían utilizar individualmente o integrados como índice, para evaluar la relevancia del daño. (Rovilas & Kotsou, 2000)

1.8 CONTROL GLICÉMICO DEL PACIENTE CRÍTICAMENTE ENFERMO

Según Manzanares y Arismendi (Manzanarez & Aramendi, 2010), los factores que involucran el tratamiento de la hiperglicemia del paciente críticamente enfermo en la fase de estrés extremo han sido motivo de varios estudios, por lo decisivo de este en el grado de mortalidad de este tipo de individuos.

Por su parte Magallón (Magallón, 2013), establece que “la hiperglicemia aguda ocurre con mucha frecuencia en pacientes críticamente enfermos. Se refiere que aproximadamente 90% de todos los pacientes quienes desarrollan concentraciones sanguíneas de glucosa (GS) superiores a 110 mg/dl durante la evolución de una enfermedad grave”. (pág. 8)

Además el autor (Magallón, 2013, pág. 6) establece que en este tipo de pacientes, es decir aquellos que han sido catalogados como críticamente enfermos, mantienen un estado de

hipermetabolismo, en el cual existen una producción excesiva de “hormonas contra reguladoras y citoquinas pro-inflamatorias”, los que forman parte de una reacción ante la enfermedad y se caracterizan por producir hiperglucemia, “debido al incremento en la producción hepática de glucosa y resistencia periférica ante la acción de la insulina”

1.8.1 Efecto de controlar la hiperglucemia en la terapia Intensiva.

Se observó en diversos estudios en pacientes que habían sufrido de infarto agudo de miocardio que tenían aproximadamente 2 veces más probabilidades de morir si presentaban hiperglicemia en la Unidad de cuidados intensivos, sean o no sean Diabéticos.

Además se observó también que los pacientes que padecían diabetes tuvieron infartos más extensos con deterioro posterior de la función miocárdica, y mayor mortalidad a 1 año del episodio, por lo que se estudió la posibilidad de que si se llevaba en control estricto de la glicemia durante la hospitalización mejoraría la supervivencia de estos pacientes, de estos análisis el más conocido llamado Diabetes e infusión de insulina en el infarto agudo de miocardio demostró que al tener la glicemia por debajo de 200 mg / dl aumentaba la supervivencia inmediata y que disminuía la tasa de mortalidad al año en un 29%, también reducía la probabilidad de re infarto y de insuficiencia cardíaca. (Berghe, Wouters, Weekers, Verwaest, Bruyninckx, & Schetz, Intensive insulin therapy in critically ill patients., 2001)

También se observa mayor morbimortalidad asociada a hiperglicemia en otras enfermedades como por ejemplo enfermedad cerebro vascular, y traumatismos craneo encefálico sobre todo severo, con inadecuada recuperación neurológica, sin embargo estudiosos no pueden dar una opinión concluyente ya que la mayoría de estos trabajos tenía carácter estadístico, evaluando la prevalencia de hiperglicemia y el pronóstico de los pacientes críticos y no el efecto de disminuir la misma.

Solo un estudio, el denominado GIST evalúa la intervención de la infusión continuada de insulina en pacientes con Apoplejía Cerebral, sin determinar una disminución estadísticamente significativa de la morbimortalidad. (Griesdale, De Souza, Van Dam, Heyland, Cook, & Malhotra, 2009)

Estudios como el UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study) y el DDCT (The Diabetes Control and Complications Trial) analizan el control estricto de la

glicemia en pacientes diabéticos, demostrando que disminuía la incidencia de complicaciones crónicas como la poli neuropatía, enfermedad renal y enfermedad coronaria. Por otra parte los enfermos críticos desarrollan con cierta frecuencia neuropatía axonal difusa a modo de tetraparesia y atrofia muscular con la consiguiente dificultad para retirar terapias invasivas como la ventilación mecánica, y es de especial inquietud determinar si el control estricto de la glicemia se podría correlacionar con disminución de la neuropatía de estos pacientes. (Griesdale, De Souza, Van Dam, Heyland, Cook, & Malhotra, 2009)

El principal elemento para que se desarrolle polineuropatía en los pacientes críticos es la disminución del flujo sanguíneo a nivel de los vasos nerviosos de los nervios, en especial por circunstancias como sepsis, uso de elevadas dosis de glucocorticoides, bloqueantes de la transmisión neuromuscular, hipoalbuminemia, hiperglicemia continuada, todas estas alteraciones se observan principalmente en pacientes con una o varias fallas orgánicas. (Griesdale, De Souza, Van Dam, Heyland, Cook, & Malhotra, 2009)

La hiperglicemia también es una importante causa de inmunosupresión, por lo que estudios han demostrado que existe una disminución en la función de macrófagos y leucocitos actuando además como un elemento proinflamatorio con un aumento sustancial de proteína C reactiva, Se ha visto que con la infusión de insulina y el control de la glicemia, disminuye esta respuesta acortando los periodos febriles, y de leucocitosis, Además la hiperglicemia se asocia a las siguientes alteraciones según (Griesdale, De Souza, Van Dam, Heyland, Cook, & Malhotra, 2009)

- Alteraciones en el endotelio vascular.
- Aumento de la concentración periférica de factores de coagulación
- Trombocitosis con aumento de la actividad de fibrinógeno
- Aumento de la incidencia de coagulopatía intravascular diseminada.
- Aumento de falla multiorgánica
- Inhibición del sistema fibrinolítico.
- Aumento en los niveles de proteína C.

1.8.2 Beneficios del control de la hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos.

Un ensayo clínico realizado por (Manzanarez & Aramendi, 2010) controlado, aleatorizado, y prospectivo que incluye 1548 pacientes ingresados en la unidad de cuidados intensivos evaluó la importancia del control estricto de la hiperglicemia en el paciente crítico, En el mismo recibieron los siguientes tratamientos

- El grupo experimental recibió tratamiento con insulina intravenosa, intensivo manteniendo la glucemia entre 80-110 mg/dl.
- El grupo control recibió tratamiento con insulina subcutánea sólo cuando las glucemias excedía 215 mg/dl; manteniendo glucemias entre 180 y 200 mg/dl.

Los resultados arrojaron los siguientes datos: en el grupo experimental disminuyó la morbimortalidad en aproximadamente 40 % y en pacientes con estancia prolongada en un 20%, disminuyó la utilización de ventilación mecánica, transfusiones sanguíneas, sepsis grave, y la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica. Además redujo el desarrollo de daño axonal difuso y neuropatía periférica así como el deterioro de la función renal (Dellinger, Levy, Carlet, Bion, Parker, & Jaeschke, 2008)

Sin embargo se ha visto que las necesidades de insulina en patologías severamente estresantes como también en preoperatorio y postoperatorio las necesidades de insulina son mayores por lo que la hiperglicemia de estrés reflejaría una relativa deficiencia de insulina, y a su vez un aumento de resistencia a su acción.

Como ya se mencionó anteriormente que la hiperglucemia en pacientes críticos favorece la aparición de radicales libres por elevación de la oxidación de los ácidos grasos libres, estos como ya se dijo son sumamente tóxicos para el endotelio vascular produciendo hipoperfusión tisular con la consiguiente isquemia, con deterioro de la función orgánica por ejemplo en caso del endotelio del miocardio produciría arritmias, todo esto se demostró a través de un cultivo de células de endotelio de aorta “ la hiperglucemia incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno”. (Dellinger, Levy, Carlet, Bion, Parker, & Jaeschke, 2008)

Estos mecanismos explican los efectos beneficiosos del control estricto de la glicemia en el paciente crítico, con o sin la utilización de infusiones de insulina, por lo que es

altamente recomendado actualmente para disminuir la morbilidad y mortalidad en estos pacientes. (Dellinger, Levy, Carlet, Bion, Parker, & Jaeschke, 2008)

1.8.3 Factores precipitantes

Entre los principales factores predisponentes que se deben considerar cuando se habla de variabilidad glicémica se pueden mencionar, Diagnóstico Previo de Diabetes Mellitus, Índice de Masa Corporal Elevado, La presencia o no de SEPSIS al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos o falla multiorgánica, los mismos que son analizados en adelante:

1.9 DIAGNÓSTICO PREVIO DE DIABETES

Según Arce, Catalina y Mallo (2006) establecen que antes del descubrimiento de la insulina en los años 1922, el paciente diagnosticado con diabetes era prácticamente condenado a muerte, puesto que al momento no existía ningún tipo de tratamiento médico con el cual se pudiera revertir los efectos que dicha enfermedad causaba en el cuerpo, sobre todo aspectos relevantes como la “aparición de un cuadro grave de malnutrición que terminaba con la vida del paciente” (pág. 269).

El único factor importante que habían logrado establecer como certero era, que los pacientes que dejaban de lado el consumo de carbohidratos y alimentos azucarados lograban prolongar en gran medida el tiempo estimado de vida, que para esos momentos era un período bastante corto.

1.9.1. Concepto

Arce, et al. (2006), señalan que la diabetes es “consecuencia de un déficit absoluto o relativo de insulina producida por las células β del páncreas”. Es decir, es un trastorno en el cual los niveles de glucosa en la sangre se encuentran elevados, es importante mencionar que la glucosa proviene de los alimentos que se ingieren, y la insulina actúa en el aprovechamiento metabólico de los nutrientes.

En la fisiología normal, la insulina producida por el páncreas actúa sobre diferentes tejidos (principalmente músculo, hígado y adipocitos) que da lugar a la activación los receptores

que transportan glucosa. Cuando la insulina se une a sus receptores, los transportadores de glucosa se mueven del citoplasma a la membrana plasmática y admiten que las células sean capaces de unir glucosa desde el exterior. En ausencia de insulina, las células son incapaces de movilizar los transportadores de glucosa y, en resultado, no logran capturar la glucosa plasmática circulante.

Razón por la cual, cuando un paciente es diagnosticado con diabetes en su cuerpo, circulan cantidades muy elevadas de glucosa en la sangre, sin embargo las células no son capaces de captarla, con lo que produce un incremento de los niveles circulantes de glucosa (hiperglucemia). Cuando la hiperglucemia está muy elevada, compromete el dintel renal, produciendo pérdida de glucosa con la orina, dando como resultado lo que se conoce como glucosuria. A lo que se suma que en presencia de altas concentraciones de glucosa en la orina aparezca poliuria.

Existen dos tipos de diabetes. La tipo 1 se define porque el cuerpo no produce insulina, en la tipo 2, reconocida como la más común, en la cual el cuerpo no produce o no utiliza la insulina de forma adecuada, al no contar con suficiente insulina, la glucosa permanece en la sangre.

1.9.2 Historia de la diabetes

Según Davies (2007) la primera reseña acerca de la diabetes se encuentra en el papiro de Ebers que data de 1.500 años antes de Cristo. En el cual se encuentra una sintomatología que concuerda con la enfermedad y ciertos remedios elaborados a base de cocciones.

Además, existe otro vestigio de la presencia de la enfermedad en la literatura hindú. En los Vedas, alrededor del siglo IV describe sobre una orina pegajosa con sabor a miel que atraía a las hormigas. Fue en ese país que Súsruta, el padre de la medicina hindú describió la diabetes, como una enfermedad que se daba en los jóvenes que podía provocarles la muerte y otra que atacaba a personas de mayor edad, es decir que en esta época ya se diferenciaban dos tipos de diabetes. Una que atacaba a personas jóvenes y delgadas y otra que se daba en personas mayores y obesas.

Súsruta realizaba un diagnóstico meticuloso en el que incluía: la observación del pulso, la degustación de la orina para detectar la enfermedad. Por aquel entonces, los médicos chinos también describen la diabetes, se la reconocía por el sabor de la orina, por la

propensión a desarrollar abscesos y una enfermedad pulmonar. Para tratar la enfermedad se aconsejaba evitar el vino y los cereales.

A lo largo de la historia diferentes científicos han dado referencias de esta enfermedad, como el caso de Demetrius de Apamaia, a quien se le atribuye el término de diabetes y Pablo Aegina quien refirió el diagnóstico de "*dypsacus*" asociado a un estado de debilidad de los riñones, que ya introducía el término principal síntoma de diabetes la poliuria la misma que llevaba a deshidratar al individuo.

Perec (2011) establecía un tratamiento a base de hierbas en vino tinto con cocciones de dátiles y mirto para beber durante los primeros estados de la enfermedad acompañados de cataplasmas avinagrados asociados a aceite de rosas sobre las vértebras lumbares

Figuerola (2003) menciona que por otra parte Galeno, pensaba que la diabetes era una enfermedad extraña, a la que se le diagnosticaba como "diarrea urinosa y dypsacus". También se encuentran referencias de que Arateus de Capadocia (81-131 años después de Cristo), utilizó el término de diabetes para describir la condición que conducía a un aumento de cantidad de orina, para lo cual recetaba una dieta restringida y vino diluido. En caso de estados terminales la sugerencia incluía opio y mandrágora.

Desde el siglo XVI, cuando inician los descubrimientos médicos. Paracelso entre 1491 y 1541, citado por Davies (2007), describe que: la orina de las personas que sufrían de esta enfermedad presentaban en su orina una sustancia anormal que se resultaba al evaporarse un residuo de color blanco, lo que hacía pensar que la afección provocaba una descomposición sobre los riñones lo que producía poliuria y mucha sed.

No obstante, la primera reseña en la literatura médica occidental que habla de orina dulce en la diabetes se la atribuye a Thomas Willis, entre 1621 y 1675. Ratificándose lo dicho por la medicina oriental miles de años antes. Al respecto Willis escribió: "antiguamente esta enfermedad era bastante rara pero en nuestros días, la buena vida y la afición por el vino hacen que encontremos casos a menudo..." (Figuerola, 2003, pág. 7).

Para el siglo XVII, Thomas Sydenham (1624-1689), discurrió que la diabetes era una enfermedad sistémica de la sangre que surgía por una digestión incorrecta que hacía que parte del alimento sea excretado a través de la orina. Cien años más tarde, el médico inglés Mathew Dobson (1725-1784) realizó por primera vez estudios en grupos de pacientes que padecían diabetes y determinó que en la sangre y orina de ellos se hallaba azúcar. Dobson

postulo que la formación del azúcar provenía de la sangre debido a algún defecto de la digestión, haciendo que los riñones eliminen el exceso de ésta por medio de la orina (Figuerola, 2003).

Posteriormente, el médico inglés John Rollo describió en sus publicaciones los síntomas de los enfermos con diabetes y destacó su olor peculiar a “manzana”. Como tratamiento recomendó una dieta baja en hidratos de carbono y rica en carne, además sugería el consumo de antimonio y opio. Con la aplicación de esta dieta, el nivel de azúcar en la sangre disminuyó, provocando la mejoría de los cuadros en algunos casos. A Rollo se le adjudica el nombre que le diera de diabetes mellitus a la enfermedad con el fin de distinguirla de otras enfermedades.

Davies (2007) menciona que en el siglo XIX se da inicio a una ciencia experimental que permitió tener mayores avances en la medicina. En cuanto a la diabetes, el fisiólogo francés Claude Bernard (1813-1878) observó que la glucosuria de los enfermos con diabetes se debía a que en el hígado habría estado almacenada en forma de glucógeno. Además, señaló que el sistema nervioso central tenía que ver con el control de la glucosa al provocar una glucemia transitoria estimulando la médula.

No obstante, fue en la segunda mitad del siglo XIX que se descubrió que las funciones del páncreas como glándula colaboraban en la disminución de los niveles de glucosa en la sangre. En 1889 los científicos Oskar Minkowski y Josef von Mering en su afán por averiguar si el páncreas era indispensable para la vida, retiraron el páncreas un perro. Los resultados de esta operación dieron a conocer que el animal presentaba signos de una diabetes severa que provocaba poliuria, sed insaciable e hiperfagia (Roncali, 2010).

Este experimento permitió conocer sobre hiperglucemia y glucosuria, con lo que se demostró la función del páncreas para regular la glicemia plasmática. Resultados que impulsaron la investigación para tratar de encontrar y aislar células pancreáticas que produzcan químicos que ayudaran para el tratamiento para la enfermedad.

Después de varios años y estudios en los que participaron diferentes científicos, el médico alemán Georg Zuelger logró aislar la insulina, no obstante aun no contaba con los resultados apropiados para convertirse en tratamiento.

Fue en 1892 que el bioquímico James Collip demostró que los extractos pancreáticos eran capaces de reducir la movilización de glucógeno hepático y la producción de cuerpos

cetónicos y en 1922 se verificó que “un extracto preparado por Collip logró normalizar la glucosa plasmática, negativizó la glucosuria y la cetonúria e inauguró el uso clínico de la insulina en el tratamiento de la diabetes” (Figuerola, 2003, pág. 8).

1.9.3 Tipos de diabetes

Según Marla (2007) en la actualidad se reconocen varios tipos de diabetes mellitus. Estas son:

- La Diabetes Mellitus tipo 1.
- La Diabetes Mellitus tipo 2.
- La Diabetes Mellitus Gestacional.
- Diabetes asociada con otras situaciones o síndromes como enfermedad pancreática, enfermedad con etiología hormonal, inducida por sustancias químicas o fármacos, entre otros.
- Diabetes asociada con la malnutrición.
- No obstante, las más comunes son el tipo 1 y 2.

1.9.3.1 Diabetes Mellitus tipo 1, déficit completo de insulina

La Diabetes Mellitus tipo 1 es un trastorno autoinmune, con síntomas metabólicos cuya característica es la destrucción selectiva de células beta pancreáticas, produciendo deficiencia absoluta o completa de insulina.

Afecta usualmente a niños y adolescentes, y presenta varias características que la diferencian de la Diabetes Mellitus tipo 2, que afecta comúnmente a las personas adultas.

Según Rivera (2004) este tipo de diabetes se relaciona con múltiples factores genéticos sin embargo solo el 15 a 20 % se ha observado una concordancia con familiares o padres diabéticos positiva. Gemelos monocigóticos tienen el 60% de concordancia genética sin embargo no necesariamente se manifiesta la enfermedad, Se observa frecuentemente asociación con moléculas DR3 y DR4 del complejo mayor de histocompatibilidad HLA clase I, Así como el 50 % de individuos con Diabetes Mellitus tipo 1 expresan HLA – DR3/DQ2 y también en menor proporción HLA- DQ8.

La diabetes tipo 1, suele ser de inicio más rápido y más agresiva que la tipo 2, y por lo general es dependiente de insulina, el principio del trastorno es autoinmune que eliminan

las células productoras de insulina pancreática (islotos de Langerhans) una vez que estas son destruidas en un 90% existen manifestaciones de la enfermedad.

Es necesario resaltar que “el niño con diabetes se descontrola con más facilidad que el adulto diabético. Es decir, que su diabetes es más lábil que la del adulto” (Marla, 2007, pág. 8).

1.9.3.1.1 Fisiopatología de la Diabetes tipo 1

Javier Tébar y Fernando Escobar (2009) señalan que la diabetes tipo 1 es una enfermedad metabólica que se identifica por la absoluta deficiencia de insulina. Esta deficiencia se produce por diferentes circunstancias:

- La destrucción autoinmune de las células pancreáticas productoras de insulina.
- La destrucción de las células β sin clara evidencia de autoinmunidad o Diabetes tipo 1 B o idiopática.
- Genética de la destrucción autoinmune de las células β .
- Factores ambientales, entre los posibles factores desencadenantes de diabetes en sujetos genéticamente susceptibles se destacan los virus, las toxinas ambientales y los alimentos.
- Auto-anticuerpos, la autoinmunidad específica hacia las células β implica insulinitis y destrucción de las células β .

1.9.3.1.2 Clínica de la Diabetes Mellitus tipo 1 (DM1)

Tébar y Escobar (2009) mencionan que “la destrucción continuada de las células β comporta una progresiva pérdida de la reserva de insulina hasta establecerse finalmente el estrato de absoluta deficiencia de insulina” (pág. 56). Los síntomas esenciales de la DM1 son atribuibles a la hiperglucemia de meses de evolución.

Los síntomas típicos son: poliuria, polidipsia, polifagia, astenia, en casos severos pérdida de peso. “Estos pacientes suelen ser delgados o tener un peso normal” (Tébar Massó & Escobar Jiménez, 2009, pág. 56).

Se caracteriza por presentar un trastorno catabólico en el metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos. Lamentablemente uno de las primeras

manifestaciones que se presenta comúnmente en las salas de emergencia es la cetosis, acidosis metabólica por hiperglucemia sostenida.

1.9.3.2 Diabetes Mellitus tipo 2.

Marla (2007) menciona que la Diabetes Mellitus tipo 2 o no dependiente de insulina es la forma más usual de diabetes; surge en la edad adulta y su origen no se sabe con exactitud. Generalmente está relacionada con la obesidad y con antecedentes hereditarios. No obstante, este riesgo puede disminuir al tomar las medidas dietéticas pertinentes para disminuir de peso.

1.9.3.2.1 Fisiopatología de la Diabetes Mellitus 2 (DM2)

Tébar y Escobar (2009) señalan que la historia natural de la DM2 incluye el deterioro progresivo de la función de las células β asociado a la pérdida de masa celular, todo esto en el contexto de resistencia a la insulina.

Además se ha evidenciado que existe una predisposición genética por parte de los pacientes que presentan esta enfermedad, lo que no incluye únicamente el apareamiento de DM2, sino también el apareamiento de fenotipos considerados pre diabéticos y que afectan tanto a la acción como a la secreción de insulina. Los que se determinan en presencia de ciertos factores de riesgo como la obesidad.

Se reconoce como resistencia a la insulina a la disminución de la capacidad de la insulina para ejercer sus efectos biológicos en tejidos diana. Involucra la reducción de la capacidad de la insulina para estimular la utilización de la glucosa por el músculo esquelético y en el tejido adiposo, la reducción de la supresión de la lipólisis induciendo la elevación de las concentraciones circulantes de ácidos grasos libres, no esterificados. Incremento que produce la reducción de los efectos supresores de la insulina sobre la producción endógena de la glucosa hepática y los efectos estimuladores de la síntesis de glucógeno hepático (Tébar Massó & Escobar Jiménez, 2009).

En tal medida se puede decir que la mayoría de pacientes con DM2 son obesos. A lo que se unen factores responsables de la resistencia a la insulina, entre los que se cuentan: dieta rica en grasa, poca actividad física, tabaco, embarazo, ciertas medicaciones y glucotoxicidad.

1.9.3.2.2 Clínica de la Diabetes Mellitus 2 (DM2)

Tébar y Escobar (2009) explican que la resistencia a la insulina es el factor fundamental en el desarrollo de la DM2, el que se asocia a otros factores, en especial a la obesidad. “Así, el 80-90% de los pacientes con DM2 son obesos. Es precisamente el aumento, de momento imparable, de la obesidad en casi todas las poblaciones humanas, la causa de que en la actualidad se superen los 150 x 10⁶ de individuos afectados de esta enfermedad y que se presuma un aumento del doble hacia el año 2025” (2009, pág. 57).

Esta enfermedad se caracteriza por la presencia de insulino resistencia e hiperinsulinismo compensador asociados a trastornos del metabolismo hidrocarbonado, produciendo el síndrome x asociado a hipertensión, alteraciones lipídicas (hipertrigliceridemia, descenso del colesterol HDL, presencia de LDL tipo B, aumento de ácidos grasos libres y lipemia postprandial) y obesidad, con un incremento de la morbimortalidad de origen aterogénico o aterosclerótico.

La clínica fundamental de la DM2 incluye debilidad, poliuria, polidipsia, entre otros. Se presenta usualmente de forma insidiosa a lo largo de semanas o meses, incluso se puede presentar hiperglucemia en pacientes asintomáticos. Lo que resulta un inconveniente porque la enfermedad puede diagnosticarse varios años después, razón por la cual resulta indispensable instaurar y reconocer sistemas de gestión que faciliten el diagnóstico precoz en poblaciones de alto riesgo.

1.9.3.2.3 Sintomatología

Cruz (2004) menciona que los principales síntomas de un diabético en sus inicios serían los siguientes:

- Lengua seca, resquebrajada, saburrosa.
- Saliva ácida, encías a menudo inflamadas o relajadas con propensión a infecciones y hemorragias.
- Los dientes se caen fácilmente, existe piorrea o se aflojan.
- En ocasiones diarreas o eliminación de grandes cantidades de grasa por excremento.

- En hígado y vías biliares: hepatitis entérica, cirrosis hepática, hígado graso, colecistitis y litiasis vesicular, inflamación y cálculos, son frecuentes en los diabéticos.
- Adormecimiento y hormigueo.
- Cambios emocionales en las mujeres.
- Cansancio.
- Confusión.
- Debilidad muscular.
- Decoloración de la piel.
- Dificultad para respirar.
- Dolor en brazos y manos.
- Dolor de cabeza.
- Dolor de espalda.
- Dolor de pecho.
- Dolor en piernas y pies.
- Dolor estomacal.
- Engrosamiento de la piel.
- Escalofrío y frío.
- Hiperglucemia.
- Hipoglucemia.
- Inflamación.
- Lesiones cutáneas.
- Mareos.
- Náuseas.
- Palpitaciones.
- Pérdida del conocimiento.
- Piel reseca.
- Problemas con los lugares para inyectarse.
- Problemas de insomnio.
- Problemas emocionales.

1.9.4 Complicaciones Agudas de la Diabetes.

1.9.4.1 Hipoglucemia

Nancy Touchette (2005) señala que la hipoglucemia sucede cuando existe muy poca glucosa en la sangre. Es posible que ocurra cuando algo ocasiona que la insulina actúe más rápidamente: cuando las personas no ingieren suficiente alimento o no come a la hora adecuada, si en el ejercicio o la actividad que realizan quema demasiada glucosa, o si consumen bebidas alcohólicas u otras drogas.

El cuerpo de las personas que tienen diabetes deja de secretar insulina. Además, otras hormonas empiezan a actuar para contrarrestar la insulina y consiguen que se secrete glucosa en el torrente sanguíneo para evitar que baje el nivel de glucosa en la sangre. Cuando no se tiene suficiente glucosa en la sangre, se pueden presentar diferentes síntomas dependiendo del nivel de hipoglucemia.

Tabla 5. Síntomas de la hipoglucemia de acuerdo al nivel que presente

NIVEL DE GLUCEMIA	SÍNTOMAS
Hipoglucemia ligera	Agitación, temblor, palpitaciones, nerviosismo, sudoración, escalofrío y sensación de estar pegajoso, aceleración del pulso, ansiedad, aturdimiento y hambre excesiva.
Hipoglucemia moderada	Además de los de la hipoglucemia ligera se presentará: Dolor de cabeza, cambios de humor, irritabilidad, somnolencia, visión borrosa, pesadillas, náusea, hormigueo o adormecimiento de labios o lengua, confusión y disminución de su concentración.
Hipoglucemia aguda	Convulsiones o pérdida del conocimiento. En este caso se requiere atención médica inmediata.
Hipoglucemia asintomática	Dificultad para discernir. Se puede sufrir de un episodio agudo de hipoglucemia sin la más mínima señal de aviso.

Fuente: Touchette (2005)

Elaborado por: La autora

1.9.4.2 Hiperglucemia

Touchette (2005) menciona que si la persona sufre de diabetes, su cuerpo no produce suficiente insulina o no responde a ésta de la forma adecuada. “La insulina ayuda a la glucosa a introducirse en las células que la necesitan. Sin la insulina, la glucosa permanece en su sangre y su nivel se eleva demasiado” (pág. 105).

Esta autora señala que el alto nivel de glucosa en la sangre puede provocar varios problemas en la salud, como padecimientos cardíacos, oculares y renales, incluso puede provocar ataques, estado de coma y la muerte.

Además, los síntomas de este padecimiento pueden ser sutiles. Provocar demasiada sed o la necesidad de orinar frecuentemente, visión borrosa, cansancio o sin energía. No obstante, la única forma de saber con certeza es medir su nivel de glucosa en sangre. Si es superior a 250 mg/dl, existe hiperglucemia.

1.9.4.3 Hiperglucemia postprandial

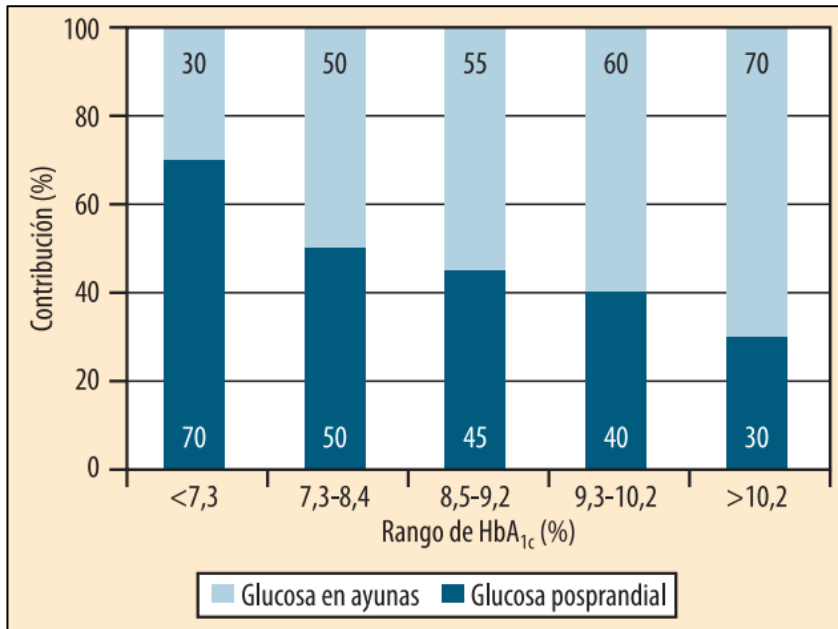
La hiperglucemia postprandial es considerada como uno de los factores más importantes dentro de la variabilidad glicémica, por lo que es importante tener clara su definición misma que hace referencia a los niveles de glucosa altos en pruebas de sangre después de haber ingerido alimentos. (Kilpatrick, 2014)

En un paciente con niveles de glucosa normales, se pueden encontrar niveles de glucosa plasmática no mayores a 140 mg/dl, y en un período no superior a 3 horas ya abran recuperado sus niveles normales, cuando esta actividad no sucede en el torrente sanguíneo se puede decir que existe un pronóstico de hiperglucemia postprandial (HPP).

Según la International Diabetes Federation (IDF), mencionada por Gómez y Abreu (2009), defienden la idea de que los niveles de tolerancia de una paciente como una glucosa plasmática inferior a 140 mg/dl, deberán notarse una vez que ha sido sometido a una sobrecarga de glucosa de al menos 75g y una vez transcurridas 2 horas desde dicho evento, aunque también se hace referencia a que podrían pasar hasta 4 horas después de la ingesta para que el paciente recure los niveles habituales y normales de glucosa en la sangre. Sin embargo se ha sugerido que “en general, una medición de la glucosa plasmática 2 horas tras el inicio de una comida es práctica, habitualmente se aproxima al

valor máximo en pacientes con diabetes y aporta una valoración razonable de la HPP” (pág. 419)

Figura 2. Contribución relativa en porcentaje de la hiperglucemia en ayunas y postprandial



Fuente: Gómez y Abreu (2009)

1.9.4.4 Cetoacidosis

Según Figuerola (2003) las personas que padecen Diabetes Mellitus 1 pueden desarrollar una complicación grave de la diabetes llamada Cetoacidosis. La que consiste en un nivel muy elevado de glucosa en la sangre, además, de gran concentración de ácidos en el organismo. Este padecimiento se da como resultado de la descomposición de las grasas durante la Cetoacidosis.

Generalmente, la cetoacidosis es el síntoma que alerta a los galenos de que el paciente padece de diabetes tipo 1. No obstante, se presenta después de que se sabe que se tiene la enfermedad. Pese a que la cetoacidosis afecta generalmente a los sujetos con diabetes tipo 1, los episodios de cetoacidosis por lo regular empiezan después de los 40 años.

Este padecimiento se presenta en pacientes con diabetes tipo 1 porque no tienen insulina en su organismo, a no ser cuando se la suministran como parte de su tratamiento. No es común que se presente en sujetos con diabetes tipo 2.

Figuerola (2003) menciona que los síntomas que frecuentemente alertan a los galenos son:

- Náuseas y vómitos.
- Respiración rápida.
- Astenia, letargo, debilidad.
- Vértigo
- Aliento con olor a acetona.
- Resequedad en piel y lengua.

Además, este autor indica que las causas más comunes de la cetoacidosis son: la interrupción del tratamiento de insulina o una infección. Y sus síntomas incluyen:

- Respiración acelerada y profunda.
- Rubicundez facial y de mucosas.
- Aliento a cetónico (a frutas)
- Náuseas y/o vómitos.
- Dolor abdominal epigástrico.
- Disnea en decúbito
- Disminución del apetito.
- Disminución en el nivel de conciencia.
- Sentidos desafilados que pueden avanzar a un coma.
- Agotamiento.
- Micción o sed frecuente que dura un día o más.
- Cefaleas.
- Dolores o rigidez muscular.

1.9.5 Complicaciones crónicas de la diabetes

Rivera (2004) indica que la diabetes es una enfermedad que con el pasar de los años tiene como consecuencia otros malestares, entre los que se incluyen: disminución de la visión, neuropatías caracterizadas por pérdida de la sensibilidad en la piel, calambres, reducción de la fuerza muscular, úlceras en los pies y en las piernas por la falta de circulación y aumento del peso corporal. La persona que padece diabetes es más propensa a sufrir de

infecciones, sobre todo en las vías urinarias o en las heridas, en vista de que su cicatrización es más lenta.

Los menores que sufren diabetes presentan reducción en el crecimiento y desarrollo en general; además una reducción marcada de peso. Lo ideal es tratar al paciente a tiempo para evitar estas consecuencias, de no hacerlo el cuadro puede agravarse. Si los niveles de glucosa en sangre son mayores a 250-300mg/dl, este resultado puede ocasionar varias complicaciones que pueden llegar a un coma diabético e incluso causar la muerte.

1.9.5.1 Retinopatía

Tébar y Escobar (2009) señalan que la retinopatía diabética es producida por daño a los vasos sanguíneos de la retina. Esta complicación de la diabetes puede ser la causa principal de ceguera en los pacientes que presentan esta enfermedad.

Estos autores señalan que existen dos etapas de la retinopatía diabética:

- Inicio precoz con retinopatía no proliferativa.
- En etapas avanzadas la retinopatía proliferativa.

Es necesario considerar que la posibilidad de desarrollar retinopatía proliferativa se presenta en pacientes que han tenido diabetes por mucho tiempo y/o no ha sido bien controlada.

1.9.5.2 Nefropatía

Según Tébar y Escobar (2009) la nefropatía diabética es la complicación crónica de la diabetes más frecuente produciendo casi el 30% de pacientes que requieren terapia de sustitución renal (TSR), la primera manifestación es la micro albuminuria, posteriormente con franca proteinuria y daño de las nefronas.

Cabe recalcar que la nefropatía diabética es uno de los trastornos que causa nefropatía no oligoanúrica, por tanto es de difícil diagnóstico si el paciente no se controla adecuadamente.

1.9.5.3 Neuropatía

Según Tébar y Escobar (2009) la neuropatía se trata de trastornos nerviosos causados por la diabetes. Si bien algunos pacientes con daño nervioso no presentan síntomas, existen otros que sí. Entre los síntomas de este padecimiento se encuentran: dolor, hormigueo o adormecimiento en las manos, brazos, piernas y pies. Este inconveniente puede presentarse en cualquier sistema, incluidos: el tracto digestivo, el corazón y los órganos sexuales.

Además aproximadamente entre el 60 y 70% de personas con diabetes sufren de algún tipo de neuropatía. Este riesgo aumenta con la edad y se presenta con más frecuencia en aquellos pacientes que han tenido la enfermedad por 25 años o más. Dentro de los factores asociados se hallan la obesidad y presión arterial alta.

1.9.5.4 Afecciones en dientes y encías

Según Tébar y Escobar (2009) la diabetes puede ocasionar infecciones en las encías y en los huesos que sostienen los dientes. Como toda infección, puede hacer que el nivel de glucosa en la sangre se eleve y puede suceder que los dientes se aflojen e incluso se caigan.

1.9.5.5 Pie diabético

Tébar y Escobar (2009) mencionan que los trastornos de los pies de los diabéticos es provocado por la enfermedad de las arterias periféricas que irrigan el pie, complicado generalmente por daño de los nervios periféricos del pie e infección. Debido a la oclusión de las arterias que llevan sangre a los pies se puede producir gangrena.

Por esta razón el pie del paciente diabético es muy sensible a todas formas de traumatismo. El talón y las prominencias óseas resultan especialmente vulnerables. Suele suceder que las lesiones propias del llamado pie diabético ocurran sin dolor, por ello se suele agravar la lesión antes de que el paciente solicite ayuda especializada.

1.9.6 Diagnóstico de la diabetes

Según Miralpeix y Figuerola (2004) en algunas ocasiones la diabetes se diagnostica con lo que se conoce como la tríada clásica, es decir, la poliuria, la polidipsia y la polifagia.

No obstante, en el 95% de los pacientes, los síntomas son inexistentes o muy poco específicos como el picor genital o conjuntival, una balanitis o inflamación grande que no cura, una vulvo vaginitis por hongos o la dificultad de cicatrización de las heridas. Entonces el diagnóstico de confirmación se lleva a cabo con los análisis de laboratorio. Para ello se considera la cifra de 110mg/dl en ayunas como valor de normalidad máximo y el de 126mg/del o más como diagnóstico de diabetes.

Para confirmar el diagnóstico, se deben hacer uno o más de los siguientes exámenes (ADA, 2015):

- Hemoglobina Glicosilada > 6.5%
- Nivel de glucemia en ayunas: mayor a 126 mg/dl.
- Prueba de tolerancia a la glucosa oral: se diagnostica diabetes si el nivel de glucosa es superior a 200 mg/dl luego de 2 horas.
- Glucemia tomada aleatoriamente >200 mg /dl en pacientes sintomáticos.
- Hemoglobina glicosilada en prediabetes: entre 5.7% y 6.4%. y glucosa en ayunas entre 100 a 125 mg/dl

Este tipo de pruebas son recomendadas para niños que presenten cuadros de riesgo y que sean obesos, a partir de los 10 años y cada 2 años; adultos con sobrepeso (IMC superior a 25) que tengan otros factores de riesgo; adultos de más de 45 años y cada tres años.

Así como la revisión clínica del paciente hecha por el médico incluye:

- Medición de la Tensión Arterial
- Revisión de piel y huesos de los pies y piernas.
- Revisión de la sensibilidad en los pies.
- Inspección de la parte posterior del ojo con oftalmoscopio.

1.9.7 Tratamiento

Miralpeix y Figuerola (2004) señalan que el principal objetivo del tratamiento de la diabetes es restituir al organismo el equilibrio que ha perdido al aumentar la glucosa. Para lograrlo es preciso tomar en cuenta:

- La alimentación.
- La insulina.
- Los fármacos orales.
- Las plantas medicinales.
- El ejercicio físico.

En cuanto a la alimentación, las características esenciales incluyen mantener una dieta adecuada de acuerdo a las necesidades calóricas y nutritivas de cada persona; el fraccionamiento en varias tomas; el control sobre el consumo de carbohidratos, sobre todo en aquellos que tienen la capacidad de absorberse rápidamente como el arroz y los azúcares simples; la limitación de la ingesta de grasas saturadas.

La prevención es siempre la mejora arma que se tiene para tratar este problema, dentro de esto es necesario considerar que es importante realizarse exámenes periódicos que permitan vigilar la salud. Las personas que presenten cuadros de riesgo o padecen diabetes necesariamente deben:

- Revisión de la Tensión Arterial cada mes.
- Hacerse exámenes de hemoglobina cada 6 meses.
- Hacerse exámenes de niveles de colesterol y triglicéridos anualmente. Hacerse exámenes anuales para verificar que los riñones estén trabajando bien (micro albuminuria y creatinina en suero).
- Visitar al oftalmólogo al menos una vez al año o con mayor frecuencia si tiene signos de retinopatía diabética.
- Visitar al odontólogo cada 6 meses para una limpieza y examen dental completos.

Es preciso que ante cualquier cheque médico en caso de padecer la enfermedad, se notifique al médico que lo atiende.

1.9.7.1 Tratamiento médico

Según Ruiz (2012) Una persona que es diagnosticada con diabetes mellitus tipo 2, “lo primero que debe realizar es tratar de forma inmediata bajar y controlar sus niveles de glucemia, esto se lo deberá realizar con un estricto control de su ingesta diaria y además de ejercicio” (pág. 321)

Un autoexamen puede ser la diferencia entre la vida y la muerte, ya que si el enfermo aprende a medir su glucemia de forma permanente en su hogar, podrá realizar cualquier actividad que haga falta para que los niveles de azúcar sean controlados, esto se lo puede realizar por medio de un glucómetro, dispositivo que proporciona una lectura exacta de las condiciones de la glucemia en la sangre del enfermo, para su utilización se deben seguir los siguientes pasos:

- Punzar el dedo con la aguja pequeña, llamada lanceta, lo que permitirá la obtención de una gota diminuta de sangre.
- Se pone una tira reactiva en el dispositivo
- Se colocará la sangre en la tira reactiva.
- Y los resultados se obtendrán máximo en una período de 30 a 45 segundos. (Sebán Ruiz, 2012, pág. 323)

Sin embargo, los controles médicos son muy importantes, puesto que será dicho profesional quien le indique al enfermo, con qué frecuencia y en que horario deberá realizar las pruebas en casa, esto permitirá detectar cualquier tipo de cambio antes de presentar problemas graves e irreversibles.

Continuando con el autor, esto indican que unos de los pilares fundamentales en el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2, es mantener una buena dieta y el ejercicio diario, esto sumado a la medicación entregada por un especialista, ayudará a mantener de manera exacta el azúcar en la sangre, un listado de estos puede ser:

- Inhibidores de la alfa-glucosidasa (Acarbosa).
- Biguanidas (Metformina).
- Inyectables (exenatida, mitiglinida, pramlintida, sitagliptina y saxagliptina). (ninguno de ellos disponible en Ecuador)
- Meglitinidas (en desuso)

- Sulfonilureas (glimepirida, gliburida y tolazamida).
- Tiazolidinedionas (como rosiglitazona y pioglitazona).

Todos estos fármacos pueden ser administrados de forma conjunta con insulina, o si el especialista lo recomienda esta puede ser usada sola. (Sebán Ruiz, 2012, pág. 328). Se debe tener en cuenta que la administración de la insulina es inyectable bajo la piel, de ninguna manera debe ser ingerida de forma oral.

1.9.7.2 Aplicación de insulina

Se realiza la aplicación de insulina en aquellos pacientes que cuentan con deficiencias por parte del páncreas para generarla, o que a su vez esta no cuenta con la calidad necesaria para realizar sus funciones en el organismo, de tal manera es importante conocer acerca de la misma para entender su importancia en el campo de la medicina y sobre todo, su aplicación oportuna en los pacientes que la requieren.

1.9.7.3 Historia de la insulina

Según Salama (2002) en los estudios realizados por Shafer se decía que la “diabetes estaba ocasionada por la carencia de una proteína originada en las células de los islotes de Langerhans y que habían denominado insulina”. La insulina era la sustancia que “controlaba el metabolismo del azúcar en la sangre y su eliminación por la orina, de tal forma que su carencia ocasionaba una excreción urinaria aumentada”, pero todos los intentos realizados por cubrir la deficiencias de insulina en los pacientes diabéticos había fracasado, este debido a la presencia de enzimas proteolíticas en los extractos pancreáticos suministrados. (pág. 6)

Fue en 1921 cuando Sir Frederick Grant Banting, después de varios experimentos para la cátedra de fisiología en la Universidad de Toronto, y tras convencer a MacLeod para que durante sus vacaciones le permitiera permanecer en su laboratorio junto a un ayudante, fue el estudiante de química Charles Best, quién por alrededor de 9 semanas trabajo luchando contra reloj y con Banting;

“Ligaron el conducto pancreático de varios perros y obtuvieron un extracto de páncreas libre de tripsina. Después, provocaron una diabetes experimental en otros perros y, una vez desarrollada la enfermedad, comprobaron que la administración del extracto de páncreas de los primeros reducía o anulaba la glucosuria de los segundos. Habían descubierto la insulina”. (Salama, 2002, pág. 11)

Por tal descubrimiento, “MacLeod y Banting recibieron en 1923 el Premio Nobel de Medicina. Banting protestó porque MacLeod compartiera el premio en lugar de Best, y repartió con este último su parte del Nobel”.

1.9.7.4 Tipos de insulina

Según Rubin (2006), “la insulina humana y los análogos de la insulina están disponibles para la terapia de reemplazo de insulina. Se clasifican por el tiempo de acción o vida media, y cuán rápido empiezan a actuar”

Los análogos de la insulina fueron creados debido a las fallas que se presenta en la aplicación de insulina humana, ya que presentan ciertas limitaciones cuando se la administra de manera inyectable debajo de la piel, esto provoca ciertas aglutinaciones lo que causa lentitud en la efectividad del medicamento. “Los análogos de la insulina de acción rápida funcionan más rápidamente, y los análogos de la insulina de acción prolongada duran más y tienen un efecto más parejo”. (Rubin, 2006)

Se pueden definir de manera clara la existencia de tres grupos principales de insulinas, estas son:

- **Insulina de acción rápida:** Continuando con el autor (Rubin, 2006) esta variación del medicamento es utilizado entre las comidas, para corrección de hiperglicemia postprandial, es administrado de forma inyectable de tal manera que se le permita la absorción inmediata a través del tejido adiposo al torrente sanguíneo.

Se encuentra compuesto por:

- **Análogos de la insulina de acción rápida (Aspart, Lyspro, Glulisina)**
“Inicio de la acción: de 5 a 15 minutos, efecto pico de 1 a 2 horas, duración de la acción: 4-6 horas.” (Rubin, 2006).
- **Insulina humana isófona.-** su acción inicia de media a una hora después de su aplicación, lo tiempo máximo pico es de dos a cuatro horas, y su acción tiene una duración de hasta 8 horas, se debe tomar en cuenta que mientras más grande sea la dosis del medicamento, más rápido entrará en efecto y mayor será el tiempo de la duración de su efecto.
- **Insulina de acción intermedia:** Rubin (2006) en su publicación indica que este tipo de insulina es utilizado para controlar los niveles de azúcar plasmática nocturna, mientras el paciente se encuentra en ayunas, además cuando estén entre comidas, esta se absorbe de forma lenta, pero su efecto es más duradero.
- **Insulina humana NPH (protamina neutra de Hagedorn) .-** el inicio de su efecto es de alrededor de una a dos horas, y como máximo es de cuatro a seis horas, la duración de su efecto es de hasta doce horas, la aplicación de dosis pequeñas ocasionará un efecto pico precoz, y por lo tanto un duración más corta, y por el contrario, al administrarse una dosis mayor tendrá un efecto mucho más prolongado.
- **Insulina premezclada.-** Mezcla entre insulina NPH premezclada con un análogo de la insulina de acción rápida. Su acción es una asociación de las características de las dos insulinas antes mencionadas.
- **Insulina de acción prolongada:** Su absorción es lenta, su efecto es estable y tiene una duración de la mayor parte del día, (12 horas) es de especial interés para paciente que requieren ayuno La insulina de este tipo incluye:

- **Análogos de la insulina de acción prolongada (Glargina, Detemir).**- su efecto inicia más o menos a la hora y media de su aplicación, produciendo una meseta durante las 2 horas siguientes que dura aproximadamente 12 a 24 horas (Glargina y Detemir respectivamente) (Rubin, 2006)

En la siguiente tabla se muestra la acción de los diferentes tipos de insulina:

Tabla 6. Acción de la insulina

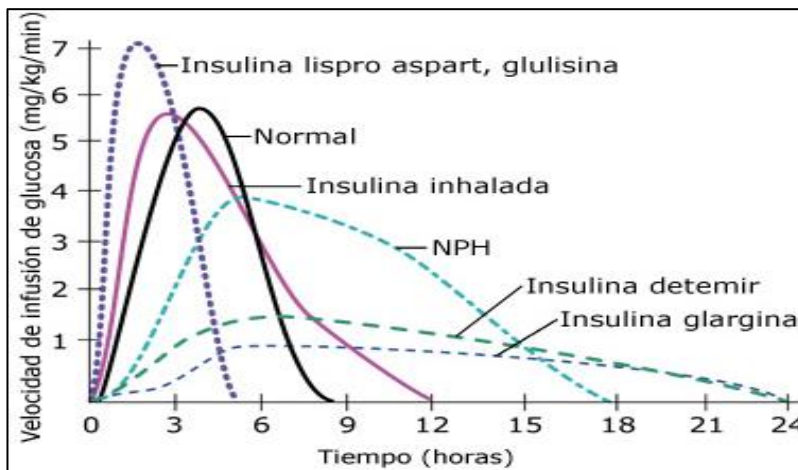
TIPO DE INSULINA	INICIO	PICO	DURACIÓN	APARIENCIA
Acción rápida				
Regular / normal	½-1 h.	2-4 hs.	6-8 hs.	clara
Lyspro/ Aspart/ Glulisina	<15 min.	1-2 hs.	4-6 hs.	clara
Acción intermedia				
NPH	1-2 hs.	6-10 hs.	12+ hs.	turbia
Acción prolongada				
Detemir	1 h.	máximo en 5 hs.	12-24 hs.	clara
Glargina	1.5 h.	máximo en 5 hs.	24 hs.	clara

Fuente: Rubin (2006)

Elaborado por: La autora

De forma gráfica se muestran los tiempos de acción de los diferentes tipos de insulinas:

Figura 3. Actividad de los tipos de insulina



Fuente: Rubin (2006)

1.10 VALORACIÓN DEL ESTADO NUTRICIONAL POR MEDIO DEL ÍNDICE DE MASA CORPORAL

Índice de Masa Corporal (IMC). Es un indicador que se obtiene a partir de producto matemático en base al peso y la estatura de un individuo, confiable desde el punto de vista clínico ya que valora con notable validez el sobrepeso para la mayoría de las personas, sin embargo este no discrimina la grasa corporal por lo que pueden existir discrepancias en personas hipermusculosas, no obstante se ha observado una correlación bastante precisa entre mediciones directas de la grasa corporal (pesaje bajo el agua y absorciometría dual de rayos X (DXA)) (Mei, Grummer-Strawn, Pietrobelli, Goulding, Goran, & Dietz, 2010)

Es de especial importancia abordar este método de medición de para detectar alteraciones en el peso que puedan llevar a problemas de salud como sobrepeso, obesidad, desnutrición, en estos pacientes ya que es una alternativa económica, fácil de realizar de correlacionarlo con la grasa corporal total de un individuo

El IMC suele ser usado frecuentemente para detectar alteraciones en el peso corporal y posibles problemas de salud en el adulto sin embargo no es una herramienta diagnóstica por lo que se requieren mediciones adicionales como puede ser: grosor de pliegues cutáneos, nutrición del individuo, correlación con actividad física, antecedentes familiares, etc. (Garrow & Webster, 1985)

El IMC se calcula dividiendo el peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros: $IMC = \text{Peso (Kg)} / \text{Altura (m)}^2$.

1.10.1 Interpretación del IMC para adultos

Existen tres categorías a interpretar posterior a realizar el cálculo de IMC, para adultos mayores de 20 años, para adolescentes y niños se utilizan curvas de peso y talla como estándar de evaluación y se valora de acuerdo al género. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2010), los individuos con un IMC de entre 25 y 29,9 sufren sobrepeso, mientras que quienes tienen un IMC de 30 o más son considerados obesos.

En la siguiente figura se presentan las categorías de nivel de peso estándar asociadas a los rangos del IMC de adultos:

Figura 4 Interpretaciones del índice de masa corporal para adultos

Clasificación	IMC (kg/m ²)	
	Valores principales	Valores adicionales
Infrapeso	<18.50	<18.50
Delgadez severa	<16.00	<16.00
Delgadez moderada	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Delgadez aceptable	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Sobrepeso	≥25.00	≥25.00
Preobeso	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obeso	≥30.00	≥30.00
Obeso tipo I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obeso tipo II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obeso tipo III	≥40.00	≥40.00

Fuente: Prentice & Jebb (1996)

El riesgo de desarrollar diabetes es directamente proporcional, tanto en hombres como en mujeres, con la cantidad de exceso de peso. En este sentido lo ideal es alcanzar y mantener el peso normal de la persona según su edad, sexo y talla. Se ha observado que la correlación entre mayor IMC y el sobrepeso, obesidad es estadísticamente significativo; sin embargo, esta varía según edad, genero, talla, por lo que se dará los siguientes ejemplos:

- Las mujeres tienden a tener más grasa corporal que los hombres. Pese a tener el mismo IMC, por influencia de estrógenos
- Con el mismo IMC, los adultos mayores, en promedio, tienden a tener mayor cantidad grasa corporal que los adultos más jóvenes.
- Entrenadores profesionales, atletas y fisicoculturistas, desarrollan una gran cantidad de masa muscular por lo que tienden a tener un IMC elevado sin que eso quiera decir que tienen un alto porcentaje de grasa corporal.

Para propósitos de este estudio, se tomó en cuenta el IMC ya que es uno de los factores relacionados con cierto número de enfermedades, por lo que al encontrarse individuos con sobrepeso u obesidad el Instituto Nacional del Corazón, el Pulmón y la Sangre recomienda observar otros dos indicadores:

- La circunferencia de la cintura,, en centímetros, a mayor circunferencia mayor riesgo de cardiopatía
- Discriminación de factores asociados como por ejemplo, hipertensión arterial, diabetes, ausencia de actividad física rutinaria, ausencia de alimentación adecuada.

1.11 SEPSIS

Sepsis, se denomina a la respuesta inmunitaria abrumadora que desarrolla el individuo habitualmente mortal, con el propósito defensivo, frente a una infección, por presencia de organismos patógenos, como parte de esta respuesta se suele observar insuficiencia orgánica, daño tisular, falla multiorgánica y muerte. No es discriminatoria entre edad, ni género y hasta es posible que se desarrolle en respuesta a una infección menor. (Levy, Fink, Marshall, Abraham, }, & Cook, 2003)

1.11.1 Definición

La sepsis, según la Tercera Conferencia realizada en 2014-2015 (Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock) el término sepsis define una disfunción de órganos potencialmente mortal causada por una respuesta no regulada del huésped a la infección. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014)

Hablando un poco de historia, Hipócrates ya habla sobre la Sepsis denominándola como septacun (σήψις) proceso por el cual carne se pudre, patógenos producen falta de aire, y existe supuración en las heridas. (Majno, 1991)

El galeno más tarde consideró la sepsis un evento benéfico, necesarios para curación Posteriormente con la confirmación de la teoría de los gérmenes por Semmelweis, Pasteur, y otros, redefiniendo en ese momento a la sepsis la sepsis se redefine como una

respuesta a una infección sistémica potencialmente mortal, y a menudo se la describió como "envenenamiento de la sangre", como resultado de la invasión por microorganismos patógenos que migran desde el sitio de entrada al torrente sanguíneo

Con la nueva llegada de los antibióticos de amplio espectro, las teorías descritas no explicaba por completo la fisiopatología de la sepsis, ya que múltiples pacientes fallecieron a pesar del tratamiento con adecuado con antibióticos, y la erradicación del patógeno, por lo que se llevó a iniciar estudios sobre las características del anfitrión que dan cabida a la sepsis grave (Cerra, 1985)

Un panel de consenso internacional, en 1992, definió la sepsis como “una respuesta inflamatoria sistémica a la infección” recalando que se puede desarrollar a partir de muchas causas infecciosas y además la bacteriemia no era una condición necesaria (Bone, Sibbald, & Sprung, 1992)

Es así como en el 2000 se acuñó el término “sepsis grave” para definir los pacientes padecían graves complicaciones debido a disfunción orgánica aguda, y “shock séptico” a la sepsis asociada a hipotensión refractaria a reanimación con líquidos o incremento de lactato plasmático. En el 2003, un segundo panel de consenso respalda y aprueba la mayoría de estos conceptos, recalando que ciertos signos como alteraciones de la frecuencia cardíaca, y en el conteo de glóbulos blancos se producen en múltiples condiciones infecciosas y no infecciosas como producto de una respuesta inflamatoria sistémica y no necesariamente en la sepsis por lo que no son útiles para distinguirla. (Levy, Fink, Marshall, Abraham, }, & Cook, 2003)

1.11.2 Incidencia y las causas

A nivel asistencial la disfunción multiorgánica se clasifica de acuerdo a si el paciente necesita o no terapia de apoyo (por ejemplo, la ventilación asistida), por tanto los estudios epidemiológicos no cuentan con incidencia real de sepsis.

Según un estudio de la asociación Americana de Terapia Intensiva, en los Estados Unidos, la sepsis grave se registra en el 2% de los pacientes ingresados en el hospital. De estos pacientes, la mitad son tratados en la unidad de cuidados intensivos (UCI), que representa el 10% del total de las admisiones en la unidad de cuidados intensivos. El número de casos en los Estados Unidos supera los 750.000 por año y recientemente se informó que van en

aumento. (Rangel-Frausto, Pittet, Costigan, Hwang, Davis, & Wenzel, 1995; Angus, Linde-Zwirble, Lidicker, Clermont, Carcillo, & Pinsky, 2001)

Informes de Estudios realizados internacionalmente muestran tasas similares de la sepsis que es tratada en las unidades de cuidados intensivos (Linde-Zwirble & Angus, 2004). Por el momento el tratamiento de sepsis grave fuera de la Unidad de Cuidados Intensivos es elevado, en su mayor parte por la escasez de Unidades de Terapia Intensiva sobre todo en países con limitados recursos en salud, por lo que la incidencia real sigue siendo desconocida. La extrapolación de las tasas de incidencia en los Estados Unidos de Norteamérica, se ha estimado de hasta en 19 millones de casos por año. Sin embargo la verdadera incidencia es probablemente mucho mayor. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014)

1.11.3 Factores

Los agentes causales de la sepsis son múltiples, desarrollándose en infecciones adquiridas en la comunidad así como asociadas a cuidados de la salud (Nosocomiales y en centros de cuidados sanitarios), siendo la neumonía la causa más frecuente, inmediatamente seguida por infecciones del tracto urinario y Gastrointestinales. (Angus, Linde-Zwirble, Lidicker, Clermont, Carcillo, & Pinsky, 2001)

Los microorganismos más frecuentes son *Staphylococcus áureas* y *Streptococcus pneumoniae* son las cepas más comunes Gram-positivas, mientras que *Escherichia coli*, especies de *Klebsiella*, *Pseudomonas aeruginosa* predominan entre los gramnegativos, sin embargo cabe recalcar que los hemocultivos son positivos solo en 1/3 por ciento de los pacientes, y más de 1/4 de los pan cultivos son negativos (Ranieri, Thompson, & Barie, 2012)

Un estudio epidemiológico de la sepsis mostró que durante el período de 1979 a 2000, las infecciones por Gram positivos eran más comunes. Sin embargo, en un estudio más reciente que involucra a 14.000 pacientes de la UCI en 75 países, las bacterias Gram-negativas fueron aisladas en el 62% de los pacientes con sepsis grave que tenían cultivos positivos, bacterias Gram-positivas en el 47%, y hongos en un 19%. (Vincent, Rello, & Marshall, 2009)

Los factores de riesgo asociados para el desarrollo de sepsis grave suelen reunir criterios de conformidad en cuanto a la predisposición del paciente a la infección y disfunción

multiorgánica, Por lo que se considera que los factores de riesgo serian cientos sin embargo hay algunos bien conocidos que frecuentemente precipitarían sepsis grave y shock séptico como son: enfermedades crónicas por ejemplo: Síndrome Metabólico, síndromes de inmunodeficiencia tanto adquiridos como congénitos, enfermedades pulmonares crónicas (EPOC y Bronquitis crónica) , muchos tipos de cáncer, el uso de inmunosupresores, Diabetes Mellitus, Obesidad, etc. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014)

1.11.4 Características clínicas

Dentro del conjunto de manifestaciones clínicas de este síndrome se encuentran las citadas en la tabla 8, otras dependen del sitio inicial de la infección, del patógeno causante, estado de salud subyacente, tiempo de disfunción multiorgánica, inicio de tratamiento, etc. Los signos de inicio de la infección y disfunción de órganos pueden ser muy sutiles y desestimados, por lo que el ultimo consenso proporciono una larga lista de posibles señales de advertencia (Levy, Fink, Marshall, Abraham, }, & Cook, 2003)

Tabla 7. Criterios para el diagnóstico de sepsis, sepsis grave y shock séptico

<i>Sepsis (infección comprobada o presunta más ≥ 1 de los siguientes</i>
<p><i>Variables generales</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fiebre (temperatura central, $>38,3^{\circ}\text{C}$) 2. Hipotermia (temperatura central, $<36^{\circ}\text{C}$) 3. Taquicardia (>90 latidos por min o >2 DE por encima del límite superior normal para la edad) 4. Taquipnea 5. Alteración del estado mental 6. Edema importante o balance de líquidos positivo (>20 ml/kg de peso durante un período de 24 hrs) 7. Hiperglucemia (>120 mg/dl [6,7 mmol/litro]) en ausencia de diabetes
<p><i>Variables inflamatorias</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leucocitosis ($>12000/\text{mm}^3$) 2. Leucopenia ($<4000/\text{mm}^3$) 3. Recuento leucocitario normal con $>10\%$ de formas inmaduras

<ol style="list-style-type: none"> 4. Aumento de la proteína C-reactiva en sangre (>2 DE por encima del límite superior normal) 5. superior normal) 6. Aumento de la procalcitonina en sangre (>2 DE por encima del límite superior normal) 7. normal)
<p><i>Variables hemodinámicas</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipotensión arterial (presión sistólica <90 mm Hg; presión arterial media, <70 mm Hg; o disminución de la presión sistólica de >40 mm Hg en adultos o de >2 DE por debajo límite superior normal para la edad) 2. Aumento de la saturación venosa mixta de oxígeno (>70%) 3. Aumento del índice cardíaco (>3,5 litros/min/metro² de superficie corporal)
<p><i>Variables de disfunción orgánica</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hipoxemia arterial (índice presión parcial de oxígeno arterial/ fracción de oxígeno inspirado, <300) 2. Oliguria aguda (diuresis <0,5 ml/kg/hora o 45 ml/hora por lo menos durante 2 hs) 3. Aumento de la creatinina de >0,5 mg/dl (>44 μmol/litro) 4. Alteraciones de la coagulación (razón internacional normalizada, >1,5 o tiempo de tromboplastina parcial activado, >60 seg) 5. Íleo paralítico (ausencia de ruidos intestinales) 6. Trombocitopenia (plaquetas <100000/mm³) 7. Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >4 mg/dl [68 μmol/litro])
<p><i>Variables de perfusión tisular</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Hiperlactatemia (lactato, >1 mmol/litro) 2. Disminución del relleno capilar 3. Sepsis grave (sepsis más disfunción orgánica) 4. Shock séptico(sepsis más hipotensión [resistente a los líquidos intravenosos] o hiperlactatemia)

Fuente: (Angus, Linde-Zwirble, Lidicker, Clermont, Carcillo, & Pinsky, 2001)

Elaborado por: IntraMed artículos de Sepsis y Shock Séptico

Antes de la introducción de la terapia intensiva moderna con la capacidad de proporcionar apoyo órgano vital, la sepsis grave y shock séptico fueron típicamente letales. Incluso con cuidados intensivos, las tasas de muerte en el hospital por un shock séptico son a menudo superiores al 80%.

Sin embargo, con los avances en la formación, una mejor supervisión y de control, y la pronta iniciación de la terapia para tratar la infección subyacente, la mortalidad es ahora más cerca de 20 a 30%. (Friedman, Silva, & Vincent, 1998) .

Por lo que es necesario centrarse en pacientes que sobreviven ya que estudios demuestran que existe un mayor riesgo de fallecimientos durante meses y años siguientes ya que se teoriza que la sepsis grave aceleraría el proceso de envejecimiento deteriorando la salud tanto física como neurocognitiva.. (Iwashyna, Ely, Smith, & Langa, 2010)

1.11.5 Fisiopatología

1.11.5.1 Respuesta del huésped

La entrada de patógenos dentro del organismo humano desencadena una respuesta mucho más variable y compleja de la que se conocía anteriormente, actuando el huésped por medio de características genéticas y enfermedades subyacentes, contribuyendo diversos mecanismos tanto pro inflamatorios como antiinflamatorios como intento de deshacerse de la infección, la recuperación de la fisiología orgánica y los tejidos, sin embargo esta respuesta depende específicamente del microorganismo causal, su carga y su virulencia, (Poll & Opal, Host-pathogen interactions in sepsis, 2008)

Estas reacciones inflamatorias y mecanismos pro inflamatorios son mayoritariamente responsables del abundante daño tisular en el transcurso de la sepsis grave, en cambio las respuestas antiinflamatorias limitan la lesión tisular pero contribuyen a mayor cantidad de infecciones secundarias. (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), 2014)

1.11.5.2 Inmunidad innata

Dentro de la respuesta del huésped a la infección interviene la activación de células inmunitarias, por medio de receptores de reconocimiento de lo que se conoce son de 4 tipos: 1) tipo peaje, 2) tipo C de lecitina, 3) tipo gen inducible de ácido retinoico 1, 4) tipo dominio de oligomerización de unión a nucleótidos. (Takeuchi & Akira, 2010)

El cuarto tipo de receptor actúa en los complejos proteicos inflamomas, ya que reconocen estructuras similares entre especies microbianas y organismos multicelulares, estos patrones moleculares asociados a microorganismos patógenos producen un aumento de la

transcripción de genes, iniciando así la inmunidad innata, y la inflamación asociada, a su vez detectan moléculas asociadas al daño (Alarminas) si embargo estas se pueden liberar por situaciones completamente distintas a la infección como pueden ser traumatismos o algunas clases de enfermedades autoinmunes, todo esto lleva a la teorización del concepto insuficiencia multiorgánica (Chan, Roth, & Oppenheim, 2012)

1.11.5.3 Trastornos de la coagulación

Los trastornos de la coagulación en el contexto de una sepsis grave son frecuentes, llevando en la mayoría de los casos a coagulación intravascular diseminada (CID), se observa un exceso de fibrina motivado por la acción del factor tisular, alteraciones de las vías anticoagulantes como la proteína C y la antitrombina, depleción del sistema fibrinolítico que a su vez causa acumulación de fibrina perpetuando el círculo. (Ruf, 2012)

1.11.5.4 Sistemas de Inmunosupresión

Es necesario atenuar la respuesta inflamatoria causada por agentes patógenos, ya que su desmedida influencia acarrearía efectos nocivos para el organismo, por lo que existen sistemas humorales y celulares, por ejemplo macrófagos fagocitos se pueden transformar su fenotipo antiinflamatorio que promueve la reparación tisular, a su vez los linfocitos T reguladores, y supresores, formarían enzimas responsables de reducir la inflamación. (Poll & Opal, Host-pathogen interactions in sepsis, 2008)

Ciertos sistemas como el sistema nervioso central, periférico y endocrino, también cumplen función antiinflamatoria por medio de la liberación de noradrenalina y secreción de acetilcolina, en los terminales presinápticos, y por subgrupos de células T CD4+. La secreción de estos mediadores tiene como objetivo interactuar con receptores

$\alpha 7$ colinérgicos de los macrófagos lo que suprime la liberación de citosinas pro inflamatorias. (Poll & Opal, Host-pathogen interactions in sepsis, 2008)

Es necesario recordar que los pacientes sobrevivientes de circunstancias adversas he infecciones graves, diagnosticados con sepsis a menudo presentan signos de inmunosupresión, con focos infecciosos persistentes resistentes al tratamiento antibiótico administrado, o muestran signos de reactivaciones virales latentes (varicela, etc). En laboratorio se observa leucopenia con disminución de respuesta de células de defensa,

además de aumento de apoptosis de las mismas (células B, linfocitos T CD4+, dendríticas, foliculares etc) . (Carson, Cavassani, Dou, & Kunkel, 2011)

1.11.5.5 Disfunción orgánica

Todavía no se logra demostrar la totalidad de mecanismo subyacentes en la progresión de la disfunción orgánica en individuos con sepsis, sin embargo se observa gran disminución de la oxigenación a nivel tisular producida por múltiples factores: hipotensión, shock, disminución de la hemorreología eritrocitaria, trombocitosis, alteración del endotelio micro vascular, muerte celular, pérdida de la integridad de las barreras tisulares originando edema subcutáneo y de cavidades, daño mitocondrial ocasionado por estrés oxidativo como se mencionó anteriormente en este estudio, las mitocondrias alteradas liberan sustancias pro inflamatorias denominadas alarminas al espacio extracelular perpetuando la inflamación. (Zhang, Raouf, & Chen, 2010)

1.11.5.6 Tratamiento

No es relevante en este estudio sin embargo vale la pena mencionar que en los últimos años ha existido gran interés en disminuir la progresión de una infección a una sepsis grave, es así como en la campana Surviving Sepsis, realizada por un conjunto internacional de sociedades profesionales dedicadas a los cuidados intensivos “el tratamiento de las infecciones y la medicina de urgencia, emitió las siguientes recomendaciones para el tratamiento de la sepsis grave y el shock séptico:

- El tratamiento inicial que se debe realizar dentro de las 6 horas de la consulta del paciente y;
- Un paquete que se aplicará en la unidad de cuidados intensivos.

Se atribuye que la implementación de esta metodología genera mejores resultados. Esto debido a que al efectuar una reanimación cardiovascular precoz disminuiría la infección descontrolada. Para la reanimación es necesaria la administración de líquidos y vasopresores por vía intravenosa, oxígeno y respiración asistida, según necesidad”. (Levy, Fink, Marshall, Abraham, }, & Cook, 2003)

Además Delligen refiere que “El tratamiento inicial exige determinar el diagnóstico probable, obtener cultivos, iniciar tratamiento antibiótico empírico que cubra todos los patógenos y controlar la fuente de la infección. El tratamiento con antibióticos intravenosos se debe empezar lo antes posible, ya que la antibioticoterapia inadecuada o tardía se asocia con aumento de la mortalidad.” (Dellinger, Levy, Carlet, Bion, Parker, & Jaeschke, 2008)

1.12 ESCALAS DE EVALUACIÓN DE FALLO MULTIORGÁNICO EN EL PACIENTE CRÍTICO.

1.12.1 Escala SOFA

De acuerdo a lo publicado por la Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias (2016), el SOFA score es el “Sistema de evaluación del inicio y evolución del Fallo Multiorgánica en enfermos en la unidad de cuidados intensivos”.

Por otro lado este organismo establece que mediante el SOFA se establecen o involucran valoraciones de la situación del paciente relacionada con seis órganos o sistemas, además de ciertos esquemas de tratamiento. Se realizan mediciones de cada uno de los órganos en base a una puntuación de 0 a 4. “La puntuación es la suma de todas las evaluaciones aisladas de los órganos. Una puntuación diferente de cero y menor de 3 se evalúa como disfunción orgánica, mientras que puntuaciones superiores indican fallo orgánico”.

Este método es muy efectivo:

“mediante evaluaciones secuenciales de la situación, a lo largo de los días de estancia del enfermo en la Unidad. Un incremento de la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas tras el ingreso, predice una mortalidad superior al 50%, fuere cual fuere la puntuación inicial. En SOFA mayores de 15 puntos, la mortalidad esperada es mayor del 90%”. (Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias, 2016)

De acuerdo a Jones, Trzeciak y Kline (2009), se estableció que el SOFA Score era catalogado como un indicador pronóstico eficiente para aquellos pacientes que se encontraban pocos días en el unidad de cuidados intensivos, puesto que “tanto la media,

como el score más alto son predictores particularmente útiles de resultados. Independiente de la puntuación inicial, un aumento en la puntuación SOFA durante las primeras 48 horas en la UCI predice una tasa de mortalidad de al menos el 50%”. (pág. 54)

La tabla que se muestra a continuación muestra las escalas que se pueden presentar como resultados de la aplicación del test SOFA en pacientes que se encuentran en terapia intensiva.

Tabla 8. SCORE SOFA

SCORE SOFA	0	1	2	3	4
Respiración					
PaO ₂ *FIO ₂ (mm Hg)	>400	<400	<300	<200	<100-67
SaO ₂ /FIO ₂		221-301	142-220	67-141	
Coagulación					
Plaquetas 10 ³ /mm ³	>150	<150	<100	<50	<20
Hígado					
Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2 - 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	<12,0
Cardiovascular					
Hipotensión					
No hipotensión		PAM <70	Dopamina </=5 dobutamína (cualquiera)	Dopamina >5 norepinefrina </=0,1	Dopamina >15 norepinefrina >0,1
SNC					
Score Glasgow de Coma	15	13 – 14	10 - 12	6 - 9	<6
Renal					
Creatinina (mg/dl) o flujo urinario (mL/d)	<1,2	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	3,5 – 4,9 <500	<5,0 o <200

Fuente: Jones, Trzeciak y Kline (2009)

Elaborado por: La autora

1.12.2 Escala APACHE II

Mediante las mediciones de APACHE II:

“Los pacientes se clasifican mediante el registro de 12 variables fisiológicas, se toman en cuenta los peores valores registrados en 24 horas posterior al ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos, no se debería calcular durante toda la estancia, únicamente si el paciente es dado de alta y reingresa a la unidad (Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias, 2014)

A los resultados obtenidos en estas mediciones se le deben sumar variables del estado del paciente como edad, datos demográficos, entre otros. Con estos datos y tomando en consideración la normalidad del paciente se deberá calcular la probabilidad de muerte del paciente mediante una ecuación logística. “El modelo se ha simplificado, redondeando los coeficientes de la ecuación de regresión, para más facilidad y fiabilidad de los usuarios” (Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias, 2014)

Por otro lado, Jones, Trzeciak y Kline (2009), para realizar un cálculo mediante el APACHE SCORE es necesario que se determine que el paciente que se encuentra en cuidados intensivos tenga una insuficiencia orgánica, misma que se deberá determinar de acuerdo a los siguientes criterios:

- Hígado: Cirrosis (con biopsia), hipertensión portal comprobada, antecedentes de hemorragia gastrointestinal alta debida a HTA portal o episodios previos de fallo hepático, encefalopatopatía hepática, o coma.
- Cardiovascular: Clase IV según la New York Heart Association
- Respiratorio: Enfermedad restrictiva, obstructiva o vascular con restricción total o parcial de la actividad física, o hipoxia crónica probada, hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (>40 mmHg), dependiente de Oxígeno.
- Renal: En terapia de sustitución Renal

- Inmunocomprometidos: Pacientes con Cáncer, Enfermedades Autoinmunes, o Infecciosas (Síndrome de Inmune deficiencia Adquirida) que reciban quimioterapia, radiación, tratamiento crónico o altas dosis recientes de esteroides, etc.

Los niveles que se deberá considerar en los resultados de las pruebas son:

Tabla 9. Interpretación del Score APACHE II

SCORE	MORTALIDAD (%)
0-4	4
5-9	8
10-14	15
15-19	25
20-24	40
25-29	55
30-34	75
>34	85

Fuente: Jones, Trzeciak y Kline (2009)

Elaborado por: La autora

CAPÍTULO II METODOLOGÍA

2.1 PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Existe una estrecha asociación entre las fluctuaciones de la glicemia plasmática y la lesión de órgano diana, lo que predispone al desarrollo de síndrome de disfunción multiorgánica con la consiguiente mortalidad, sobre todo en pacientes expuestos a condiciones estresantes como son los ingresados en la Unidad de cuidados intensivos.

Sin embargo hasta la actualidad no se toma en cuenta estas fluctuaciones de la glicemia plasmática, conocida como variabilidad glicémica, para la valoración de las posibles complicaciones que puedan o no ocurrir en estos pacientes, por lo que en esta investigación se planteó la siguiente inquietud:

- ¿Cuál es la utilidad de la medición de la variabilidad glicémica en los pacientes críticos como predictor de síndrome de disfunción multiorgánica?

2.2 JUSTIFICACION

La variabilidad glicémica es un problema que se presenta con alta frecuencia en los pacientes internados en la Unidad de Cuidados Intensivos de los hospitales, de acuerdo con estudios realizados con anterioridad existe un porcentaje superior a 90 % que presenta esta condición (Berghe, G; Wilmer, et. al., 2006).

En este sentido, la importancia de la variabilidad glicémica ha sido motivo de múltiples investigaciones, y como se trata de un factor medible e incluso modificable, la justificación de este estudio se hace evidente. Ya que esta variabilidad glicémica es la que se pretende estudiar en el desarrollo de la presente investigación, con la finalidad de establecer una asociación de esta con el síndrome de disfunción multiorgánica, en los pacientes que se encuentran internados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Francisco IESS de la ciudad de Quito. Y así desarrollar un nuevo y más económico

esquema de evaluación predictora de síndrome de disfunción multiorgánica y mortalidad que incluso ejerza sinergia con escalas mundialmente reconocidas por su utilidad como es el SOFA.

2.3 OBJETIVOS

2.3.1 Objetivo General

- Determinar la utilidad de la medición de la variabilidad glicémica como predictor de síndrome de disfunción multiorgánica en pacientes críticamente enfermos.

2.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar la utilidad de la medición de la variabilidad glicémica en el pronóstico de mortalidad en pacientes críticamente enfermos.
- Evaluar la asociación entre los factores considerados como de pronóstico desfavorable (SOFA de Ingreso, variación de SOFA a las 48 horas), para el paciente, con la Variabilidad Glicémica.
- Evaluar la asociación sinérgica entre la variabilidad glicémica y la variación del SOFA a las 48 horas para predecir mortalidad.
- Evaluar las características de los pacientes ingresados a la Unidad de cuidados Intensivos (Diagnóstico previo de Diabetes, Índice de Masa Corporal elevado, Presencia o no de Sepsis, utilización de Aminas Vaso activas y Ventilación Mecánica)) y la presencia de variabilidad glicémica.

2.4 HIPÓTESIS

Existe una correlación entre la variabilidad glicémica, y el síndrome de disfunción multiorgánica, y por lo tanto se puede utilizar como factor predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

2.5 DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

La presente investigación fue de tipo retrospectivo, descriptivo, longitudinal sobre la totalidad de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Francisco de la ciudad de Quito (IESS) en el periodo comprendido entre el 01 de enero del 2014 al 01 de enero del 2015.

2.5.1 Universo y muestra

El presente estudio basó sus resultados en el análisis de 199 pacientes adultos que se atendieron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Francisco de Quito en el periodo comprendido entre 01 de Enero 2014 y 01 Enero 2015.

2.5.2 Criterios de inclusión

- Pacientes con edad igual o mayor de 18 años.
- Críticamente enfermos que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos entre 01 de Enero 2014 y 01 Enero 2015

2.5.3 Criterios de exclusión

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

2.5.4 Matriz de operacionalización de las variables

Tabla 10. Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICIÓN	INDICADORES	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento en que se recolecta la información	Años Cumplidos	Cuantitativa continua	Razón
Sexo	Hombre, Mujer	Masculino Femenino	Cualitativa dicotómica	Nominal
Índice de masa corporal	Índice entre el peso y la talla de un individuo	Bajo < 18 Normal 18 – 25 Sobrepeso 25 – 29	Cuantitativa continua	Razón

		Obesidad > 30 en Kg /m ²		
SOFA de Ingreso	Sistema de evaluación de la aparición y evolución del Fallo Multiorgánico en enfermos de UCI	<3 Disfunción Orgánica >4 Fallo Multiorgánico	Cuantitativa continua	Razón
Diagnóstico previo de Diabetes Mellitus	Glicemia en ayuno > 126 mg/dl o niveles de glucosa plasmática no en ayuno > 200 mg/dl	SI NO	Cualitativa	Nominal Dicotómica
SOFA a las 48 horas	Sistema de evaluación de la aparición y evolución del Fallo Multiorgánico en enfermos de UCI, medido a las 48 horas, valora si aumenta o se mantiene los fallos	AUMENTA SI NO	Cualitativa	Nominal Dicotómica
APACHE II	es un sistema de clasificación de severidad o gravedad de enfermedades	Numero entero de 0 a 71 a más APACHE más riesgo de muerte	Cuantitativa continua	Razón
Promedio de Glicemias	suma de todos sus valores dividida entre el número de sumandos	Numero entero	Cuantitativa Continua	Razón
Coefficiente de Variación	desviación estándar como porcentaje de la media aritmética, mostrando una mejor interpretación porcentual del grado de variabilidad que la desviación típica o estándar	Numeral	Cuantitativa Continua	Razón
AMINAS	Los medicamentos vaso activos son agentes farmacológicos que inducen cambios en la resistencia vascular (vasoconstricción o vasodilatación), generando cambios en la presión arterial media (hipertensión o hipotensión).	SI NO	Cualitativa	Dicotómica nominal
Apoyo Ventilatorio	Necesidad o no de ventilación invasiva	SI NO	Cualitativa	Dicotómica nominal
Glicemia	Concentración de glucosa libre en sangre, suero o plasma sanguíneo	Hipoglicemia ≤ 60 Normoglicemia 70-110 Hiperglicemia ≥ 110 en mg/Dl	Cuantitativa Continua	Razón
Estancia en UCI	Número de días que el paciente		Cuantitativa Discreta	Razón

	permaneció hospitalizado en UCI	Número de Días		
--	---------------------------------	----------------	--	--

Elaborado por: La autora

2.5.5 Procedimientos de recolección de la información

Para la realización del presente estudio, se utilizaron las siguientes técnicas:

- **Historia clínica:** Este documento sirvió para la constatación del estado del paciente, la fecha de ingreso y los eventos sucedidos durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, debido a que éste es el único documento válido desde el punto de vista clínico y legal.
- **Bitácoras:** Lo que permitió la recolección efectiva de los datos, puesto que se debió establecer cada una de las escalas y sus valoraciones mediante los datos anotados.

2.5.6 Recolección de datos

Tomando en consideración lo mencionado se ha visto la necesidad de agrupar pacientes en cuanto a su gravedad al ingreso a la unidad de cuidados intensivos por medio de la escala secuencial SOFA (Sistema de evaluación de la aparición y evolución del Fallo Multiorgánico en enfermos de UCI) y a las 48 horas de estancia intrahospitalaria, y así encontrar cual es la capacidad de predecir mortalidad en esta muestra de pacientes y valorar si puede existir una sinergia predictora entre el aumento del SOFA a las 48 horas y la existencia de variabilidad glicémica en cuanto a la mortalidad de los pacientes de la Unidad de cuidados intensivos.

2.5.7 Plan de análisis de datos

Todos los datos estadísticos recolectados se filtraron desde una base de datos realizada en Excel hacia una matriz del programa estadístico SPSS, versión Windows 2010, ya que éste permitió realizar el cruce de variables para aplicar la prueba del chi cuadrado de Pearson

Se contó con una muestra de 199 pacientes que fueron atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital San Francisco de Quito del Instituto Ecuatoriano de Seguridad, en el periodo comprendido entre el primero de enero de 2014 y el primero de enero del 2015

Se calculó el promedio de 6 glicemias diarias y la variabilidad glicémica para cada uno de los pacientes, y se correlaciono con las variables, SOFA de ingreso, SOFA 48 horas y mortalidad. Por medio del programa SPSS versión 2010.

Para determinar si un paciente tuvo o no variabilidad glicémica se utilizó el valor estadístico coeficiente de variabilidad (figura 4) donde según (Monier, 2008) la fórmula más confiable para determinar variabilidad es por medio de la desviación estándar, además que determino el valor de corte para verificar si un paciente presenta o no variabilidad (coeficiente de variación > 0.20).

Figura 5 Formula de coeficiente de variabilidad

$$\text{Coeficiente de Variabilidad} = \frac{\sigma}{\bar{x}} \times 100$$

Fuente: (Rada, 2007)

Elaborado por: La autora

Además otras variables a tomar en cuenta fueron: Glicemias, Índice de Masa Corporal, escala APACHE II, Diagnóstico previo de Diabetes, Utilización de Aminas Vasoactivas, y de Apoyo Ventilatorio, días de estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos, para el análisis descriptivo.

Para el análisis bivarial se asoció: mortalidad. , SOFA de ingreso, SOFA 48 horas, con la variabilidad glicémica, se calculó el Odds Ratio (OR) con un intervalo de confianza (IC) de 95% y la prueba del chi cuadrado χ^2 , para definir significación estadística el punto de corte para el valor de p fue de $P < 0.05$.

El uso de muestras capilares podría influir en la variabilidad observada de la glucosa, ya que pueden diferir de las medidas de sangre total (Dungan, Chapman, & Braithwaite, 2007), controlar este posible sesgo, se ajustó la proporción de glucotest capilares utilizados, encontrando que la relación de fallo multiorgánico y mortalidad se mantuvo,

además se utilizó todos los valores de glucosa disponibles durante la hospitalización de un paciente.

2.6 DESCRIPCIÓN DE PROCESO

Se realizó de acuerdo a los siguientes ítems:

- Revisión y corrección de la información.
- Clasificación y Tabulación de los datos.
- Elaboración de cuadros. Estadísticos descriptivos a utilizarse.
- Elaboración de gráficas.
- Pruebas estadísticas a utilizar para asociar variables.
- Pruebas estadísticas a utilizar para contrastar las hipótesis

2.7 IMPLICACIONES ÉTICAS

De acuerdo a lo expuesto por la Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética de la Universidad de Chile (2012), las investigaciones que se realicen entorno a seres humanos, debe ejecutarse tomando en consideración cuatro principios básicos, estos son:

- El respecto a las personas y su autonomía
- La beneficencia
- La no maleficencia
- La justicia.

Es importante mencionar que para la realización del presente estudio no se requirió de un consentimiento informado por parte de los pacientes, puesto que se trata de una investigación retrospectiva que analizó los datos de las historias clínicas, y no interfiere de ninguna manera en el desarrollo de las actividades rutinarias de la Unidad de Cuidados Intensivos.

Cabe señalar que para la realización de este estudio se contó con la autorización del Director de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital para revisar las historias clínicas de los pacientes que estuvieron en esa unidad entre 01 de Enero 2014 y 01 Enero 2015.

CAPITULO III. RESULTADOS

3.1 ANÁLISIS DESCRIPTIVO

3.1.1 Características demográficas

De los 199 casos analizados, 38,2% (n=76) de los pacientes tenían entre 58 y 78 años de edad, y 34,7% (n = 69) eran mayores de 79 años, con un promedio de edad de 66 años, son los dos grupos con mayor estancia en la Unidad de cuidados intensivos con más de cinco días de hospitalización, 75% del universo aproximadamente, el promedio de días de hospitalización fue de 6 días. El 57,8% (n= 115) correspondieron a sexo masculino y 42,2% (n = 84) al femenino.

Tabla 11. Características Demográficas de los pacientes

Edad	Sexo		Días en UCI				Total
	Masculino	Femenino	< 5 días		> 5 días		
18 a 38	14 12%	16 19%	22 16%	8 13%	30 15%		
39 a 58	15 13%	9 11%	17 12%	7 11%	24 12%		
59 a 78	48 41%	28 33%	51 37%	25 41%	76 39%		
79 o mas	38 33%	31 36%	48 34%	21 34%	69 34%		
Total	115 57.7%	84 42%	138 69%	61 30%	199 100%		

Fuente: Historias clínicas
Elaborado por: La autora

3.1.2 Características clínicas de los pacientes

El 44 % (87) fueron diabéticos, 50% (99) de los pacientes presentó un índice de masa corporal mayor a 25 (sobrepeso u obesidad) el 89% (177) requirió aminas vaso activas durante su estancia hospitalaria y el 48% (95) necesito apoyo ventilatorio

Tabla 12. Características clínicas de los pacientes

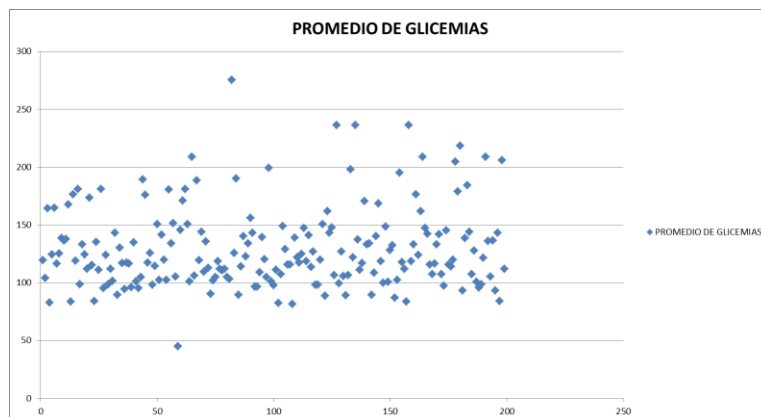
Característica clínica	Presencia			
	Si		No	
Diabetes	87	44%	112	56%
IMC (Sobrepeso u Obesidad)	99	50%	99	50%
Aminas	177	89%	22	11%
Apoyo Ventilatorio	95	48%	102	52%
TOTAL	199	100%	199	100%

Fuente: Historias clínicas
Elaborado por: La autora

3.1.3 Promedio de glicemias durante la estancia hospitalaria.

Se tomaron 6 mediciones diarias a cada uno de los pacientes, de los cuales el promedio de las glicemias de 129, 49 mg/dl, el 51% (n =102) presentó glicemias consideradas normales (80-120), el 48% (n= 96) presento glicemias altas (> 120), y 0,5% (n =1) paciente presento glicemia baja (< 80).

Figura 6. Promedio de glicemias

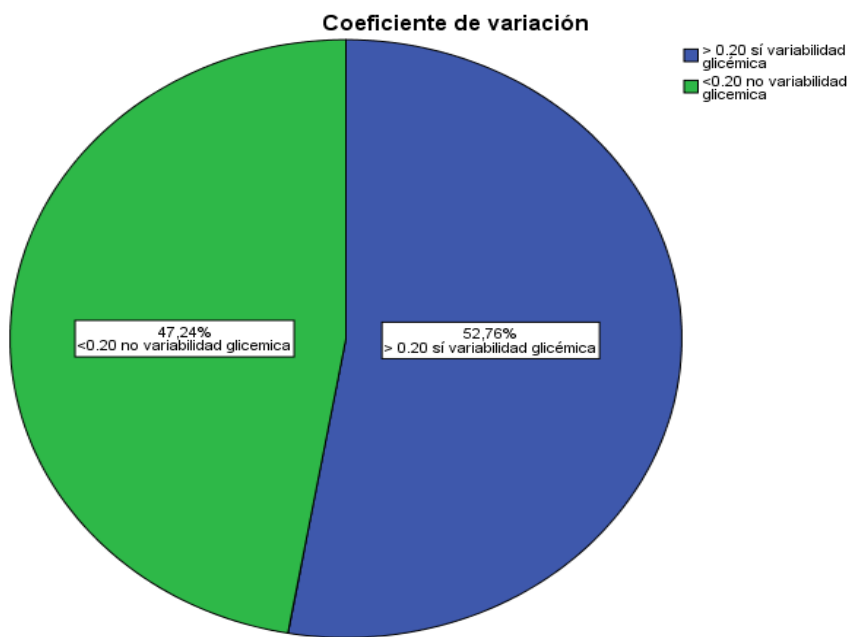


Fuente: Historias clínicas
Elaborado por: La autora

3.1.4 Coeficiente de variabilidad glicémica.

El 52,8% (n= 105) de los pacientes presentó variabilidad glicémica con un coeficiente de variabilidad $> 0,20$, y el 47,2% (n = 94) no presenta esta variabilidad.

Figura 7. Coeficiente de variación



Fuente: Historias clínicas
Elaborado por: La autora

3.2 ANÁLISIS BIVARIAL

3.2.1 Relación entre variabilidad glicémica/ SOFA ingreso.

En la tabla a continuación se presenta la evaluación de la escala SOFA, al ingreso de los pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos, observándose el 84% de los casos (n=169) presentaron disfunción multiorgánica al ingreso con un SOFA mayor de 4 puntos, de estos el 85% (n = 90) presentó variabilidad glicémica, al aplicar la prueba del chi – cuadrado observamos un OR de 1,13 y el valor de $p > 0.05$ (IC: 1,1 – 2,4) por lo que no habrían diferencias estadísticamente significativas entre SOFA de ingreso y la variabilidad glicémica, al inicio de la hospitalización.

Tabla 13 Variabilidad Glicémica /Resultados SOFA ingreso

Coeficiente de variación	SOFA ingreso			Total		Chi-cuadrado	Significación (exacto bilateral)	OR	IC
		>4 (DMO)	< 3 (FO)	#	%				
> 0.20 sí variabilidad glicémica	90 53.25%	15 50%	105	53%	0,108	0,843	1,13	1,1 - 2,4	
<0.20 no variabilidad glicémica	79 46.75%	15 50%	94	47%					
Total	169	30	199	100%	FME: 14,17				

Fuente: Datos procesados de la historia clínica en el programa SPSS
Elaborado por: La autora

3.2.2 Relación entre variabilidad glicémica/ SOFA a las 48 horas.

Al analizar la relación entre las variables SOFA a las 48 horas de ingreso a la Unidad de Cuidados intensivos y Variabilidad glicémica, se observa que: 40 % (n =81) de los pacientes tuvieron un aumento en el valor del SOFA de estos el 64% (n = 67) presentó variabilidad glicémica, a comparación con el 14% (n=14) que no presentaron esta condición. Además se observa que al no existir variabilidad glicémica en un 85% (n =80) de los casos tampoco se dio aumento de SOFA a las 48 horas. Con una Estimación de Riesgo OR = 10, al aplicar el estadístico chi – cuadrado el resultado es de 49.17 con un nivel de significación de $p = <0.01$ (IC: 5 -20), por lo que existe una asociación estadísticamente significativa entre la variabilidad glicémica y el aumento del SOFA a las 48 horas de ingreso.

Tabla 14 Variabilidad Glicémica / Resultados SOFA 48 horas

Coeficiente de variación	SOFA 48 horas			Total		Chi-cuadrado	Significación (exacto bilateral)	OR	IC
		Si Aumenta	No Aumenta	#	%				
> 0.20 sí variabilidad glicémica	67 64%	38 36%	105	52,8%	49,170	0,001	10	5 - 20	
<0.20 no variabilidad glicémica	14 14.9%	80 85%	94	47,2%					
Total	81 40.7%	118 59.3%	199	100%	FME: 38,26				

Fuente: Datos procesados de la historia clínica en el programa SPSS
Elaborado por: La autora

3.2.3 Relación entre SOFA 48 horas y mortalidad

En la tabla 15 se puede apreciar, que cuando existe un aumento del SOFA a las 48 horas, hubo fallecimiento en el 48% (n=39) de los casos. Además se puede observar que cuando no hay un aumento de SOFA la mortalidad baja al 28 % (n =33). Con un una $p < 0.01$, OR 2.39 (IC: 1.33 – 4.32).

Tabla 15 SOFA 48 HORAS vs Mortalidad

SOFA 48 horas	Mortalidad			Total		Chi-cuadrado	Significación (exacto bilateral)	OR	IC
		SI	NO	#	%				
Si aumenta	39 48.1%	42 51.9%	81	40.7%	8.43	0,001	2.39	1.33 – 4.32	
No aumenta	33 28%	85 72%	118	59.3%					
Total	72 36.2%	127 63.8%	199	100%					FME: 29.31

Fuente: Datos procesados de la historia clínica en el programa SPSS
Elaborado por: La autora

3.2.4 Relación entre variabilidad glicémica/ mortalidad

La asociación entre las variables, mortalidad / variabilidad glicémica fueron: 48.6% (n = 51) de los pacientes que mostraron variabilidad glicémica fallecieron, a comparación con los pacientes que fallecieron pero no presentaron variabilidad glicémica 22% (n = 21), al aplicarse el estadístico chi - cuadrado se observa $p < 0.01$ (IC = 1,77 – 6) OR = 3,28 existe una asociación estadísticamente significativa entre variabilidad glicémica y mortalidad.

Tabla 16 Resultados Variabilidad Glicémica /Mortalidad

Coeficiente de variación	Mortalidad		Total		Chi-cuadrado	Significación (exacto bilateral)	OR	IC
	SI	NO	#	%				
> 0.20 sí variabilidad glicémica	51 48.6%	54 51.4%	105	52,8%	14,78	0,001	3,28	1,7 - 6
<0.20 no variabilidad glicémica	21 22.3%	73 78%	94	47,2%				
Total	72 36.2%	127 64%	199	100%	FME: 34,0			

Fuente: Datos procesados de la historia clínica en el programa SPSS
Elaborado por: La autora

3.2.5 Comparación variabilidad glicémica, variación de SOFA a las 48 horas y mortalidad.

La tabla a continuación muestra la comparación entre el porcentaje de pacientes que fallecieron durante su estancia hospitalaria, que también presentaron variación del SOFA a las 48 horas de ingreso y variabilidad glicémica siendo este en un 52% (n = 35). También podemos observar que el porcentaje de supervivencia fue de 78.8% para los pacientes que no variaron el SOFA y no presentaron variabilidad glicémica.

Tabla 17 Variabilidad Glicémica y Variación de SOFA vs Mortalidad

Variabilidad Glicémica y SOFA			Fallece		Total	Chi cuadrado	Significación
			Sí	No			
+ VG	#	35	32	67	16.13	0.001	
+ SOFA		52,2%	47,8%				
+ VG	#	16	22				
- SOFA		42,1%	57,9%				
- VG	#	4	10	14			
+ SOFA		28,6%	71,4%				
- VG	#	17	63	80			
- SOFA		21,3%	78,8%				
Total		72	127	199			
		36,2%	63,8%	100,0%			

Fuente: Datos procesados de la historia clínica en el programa SPSS
Elaborado por: La autora

3.2.6 Variabilidad glicémica/ Promedio de glicemias

En el primer análisis se observa promedio de glicemias durante la hospitalización vs la variabilidad glicémica, encontrándose que únicamente el 1% (n = 1) paciente de toda la muestra presento hipoglicemia y esta se asoció a variabilidad glicémica con $p < 0.005$.

Tabla 18 Variabilidad glicémica / Promedio de glicemias

Coeficiente de variación	Promedio de glicemias			Total		Chi-cuadrado	Significación (exacto bilateral)
	< 80 (bajo)	80–120 (normal)	>120 (alto)	#	%		
> 0.20 sí variabilidad glicémica	1 1%	42 40%	62 59%	105	53%	11.77	0.003
<0.20 no variabilidad glicémica	0 0%	60 63%	34 35.4%	94	47%		
Total	1	102	96	199	100%	FME: 0.47	

Fuente: Datos procesados de la historia clínica en el programa SPSS
Elaborado por: La autora

CAPITULO IV

4.1 DISCUSIÓN

La “variabilidad glicémica” es un análisis complejo que proporciona información respecto de múltiples fluctuaciones de la concentración de glucosa en sangre. Esta variabilidad puede ocasionar, en un mismo individuo, un efecto más deletéreo que incluso un estado crónico de hiperglicemia o un evento único de hipoglicemia. (Egi & Bellomo, 2009, pág. 1303). El presente estudio de la variabilidad glicémica se realizó con el objetivo de determinar si existe una asociación entre la variabilidad glicémica y el síndrome de disfunción multiorgánica, para lograr obtener un criterio válido con el fin de predecir mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Es de notar que aproximadamente la mitad de los pacientes analizados (52,8%) presentaron variabilidad glicémica. Esto brinda validez al estudio ya que provee de una muestra simétrica para el análisis.

Haciendo referencia a la tabla 14, se compara variabilidad glicémica con la variación del SOFA a las 48 horas, y los resultados observados son concordantes con la hipótesis planteada. Según se puede observar, en 52% de los pacientes hubo variabilidad glicémica durante su estancia hospitalaria, y de estos aproximadamente dos tercios (64%), presentaron un aumento de SOFA a las 48 horas. Igualmente valioso es el resultado obtenido del análisis contrario. Se puede ver que en los pacientes que no se dio variabilidad glicémica, una vasta mayoría (85%) no tuvieron aumento de SOFA a las 48 horas. Esta correlación de la variabilidad glicémica y el SOFA, tanto para la presencia de variabilidad glicémica, como para su ausencia, está fuertemente corroborada por los datos estadísticos. Se refleja una $p = < 0.01$ (IC: 5 – 20) OR = 10, lo que demuestra una asociación estadísticamente significativa entre las dos variables y, por lo tanto, que los resultados están lejos de la casualidad. Estos resultados, que son ratificados con los encontrados por (Waeschle, Maerer, Hilgers, & Herman, 2008), demuestran que existe una relación entre la variabilidad glicémica y el síndrome de disfunción multiorgánica y por lo tanto, se puede utilizar como factor predictor de mortalidad en pacientes críticamente enfermos.

Por otro lado, al observar la Tabla 13 se puede apreciar que la variabilidad glicémica se presenta indistintamente al valor del SOFA de ingreso. Esto quiere decir que

aproximadamente la mitad de los pacientes presentan variabilidad glicémica sin importar si ingresan con falla multiorgánica (SOFA > 4) o con un SOFA < 3. Con un valor $p > 0.05$ IC (1,1 – 2,4) se demuestra que no hay asociación estadísticamente significativa. Estos resultados difieren a los descritos en el estudio realizado por (Egi & Bellomo, 2009) los cuales encontraron asociación significativa entre la variabilidad glicémica y el deterioro en el paciente crítico desde el inicio de su hospitalización. Este hallazgo posiblemente es consecuencia de que no existe un protocolo para la medición de la glicemia en las unidades de Urgencias o de hospitalización. Por lo tanto, no se tienen datos exactos del estado del paciente en cuanto a su glicemia o su variabilidad glicémica antes de ingresar a la unidad de cuidados intensivos.

Resultados adicionales obtenidos en este estudio corroboran los hallazgos encontrados en investigaciones anteriores. Al ver la Tabla 15, en donde se realizó la asociación entre el aumento de SOFA a las 48 horas y la mortalidad, se obtienen resultados que coinciden con (Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias, 2016), donde se menciona que el aumento de SOFA puede predecir mortalidad con un 49% de probabilidad. En este estudio, los casos que reflejaron aumento de SOFA a las 48 horas produjeron mortalidad en 48% de los pacientes. Al analizar la información estadística, $p < 0.01$ OR: 2.39 (IC: 1.33 – 4.32), se puede ver una relación significativa entre las variables.

De igual manera, la Tabla 16 muestra la relación entre la variabilidad glicémica y la mortalidad. El resultado encontrado es muy similar al arriba mencionado, donde 48.6% de los pacientes que mostraron variabilidad glicémica fallecieron, también con una relación estadística significativa de $p < 0.01$ (IC: 1,77 – 6,09). Al ser el SOFA una medición de alta confiabilidad en la predicción del riesgo de mortalidad de un paciente, se puede brindar la misma validez a la medición de la variabilidad glicémica ya que los resultados obtenidos en esta muestra son muy similares. Por otro lado, si se compara el número de pacientes que fallecieron del grupo que no mostró variabilidad glicémica (21 de 94, es decir 22.3%, de la Tabla 16) con el número de pacientes que fallecieron del grupo que no mostró aumento del SOFA a las 48 horas (33 de 108, es decir 28%, de la Tabla 15) se puede ver claramente que la glicémica sin variación produce un mayor, o al menos igual, índice de supervivencia que el SOFA no creciente.

Otro resultado revelador se da al analizar que de los 72 pacientes que fallecieron en este estudio, 51 de ellos (70.8%) mostraron variabilidad glicémica. Esta clara correlación entre la variabilidad glicémica y la mortalidad son corroborantes con el estudio realizado por (Magallón, 2013), que con una población similar encontró que un 66.6% de pacientes que fallecieron presentaron variabilidad glicémica.

Uno de los hallazgos más importantes de este estudio está relacionado con la probable sinergia existente entre la medición de la variabilidad glicémica y el SOFA a las 48 horas. Refiriéndose a la Tabla 17 se puede ver el comportamiento de los casos en donde existe aumento de SOFA y presencia de variabilidad glicémica simultáneamente, o ausencia de ambos, versus los casos donde ambos criterios no coinciden. De todas las comparaciones hechas anteriormente, la predicción de mortalidad más alta (52.2%) se da cuando la variabilidad glicémica y el aumento SOFA “conducen”, es decir, están presentes. Para el caso contrario, el resultado es ratificador. Al no haber variación glicémica, ni aumento de SOFA, se ve la menor cantidad de fallecimientos de todas las tablas comparadoras anteriores, tan solo 21.3%. Estos corolarios son de inmenso valor médico ya que prueban que la variabilidad glicémica y el SOFA no son criterios antagónicos, al contrario, pueden funcionar sinérgicamente para predecir mortalidad o supervivencia según coincidan negativa o positivamente.

A pesar de que la hipoglucemia se asocia con la mortalidad en los ensayos clínicos (Fahy, Sheehy, & Coursin, 2009) (Fahy, Sheehy, & Coursin, 2009) (Waeschle, Maerer, Hilgers, & Herman, 2008), en este estudio, según el análisis estadístico de la Tabla 18, la variabilidad glicémica es independiente de la hipoglucemia. Este hallazgo fue consistente independientemente del umbral en el que se definió hipoglucemia (< 80 mg / dl). Debido a que el monitoreo de glucosa en las unidades de cuidados críticos muchas veces no es continuo, la asociación observada en este estudio entre la variabilidad glicémica y la hipoglucemia podría explicarse por la aparición de hipoglucemia oculta o no medida, siendo esta especialmente relevante en el aumento de la mortalidad en los pacientes dentro de las unidades de cuidados intensivos.

Aunque los criterios y hallazgos previamente expuestos son altamente válidos y prometedores, es importante mencionar las limitaciones de este estudio. La muestra de pacientes se definió utilizando datos de historias clínicas y bitácoras de forma retrospectiva de un hospital público manejado por un gran número de profesionales de

salud, y por consiguiente, se introduce un cierto grado de incertidumbre en cuanto a que la información médica haya sido registrada con el misma minuciosidad. Consecuentemente, no se puede valorar los errores de la fuente, sospechas de infección o de patógenos específicos sobre la variabilidad glicémica. Además, como resultado del uso de la información retrospectiva, no se estuvo en la capacidad de registrar el tiempo exacto de los eventos relevantes durante la hospitalización. Por ejemplo, establecer con veracidad el calendario de fallos orgánicos con respecto a cualquiera de los síntomas que indiquen aparición de sepsis, y la variabilidad glicémica.

Igualmente, falta información sobre otros tratamientos que estos pacientes podrían haber recibido. Por ejemplo, las dosis específicas de insulina usadas para tratar un valor de glucosa podrían contribuir a la variabilidad glicémica. Del mismo modo, otros tratamientos que afectan a la regulación de la glucosa, como el modo de administrar esteroides y prácticas de apoyo nutricional, siguen sin medirse.

Se puede proponer desarrollar enfoques terapéuticos para reducir la variabilidad de la glucosa en los pacientes graves, ya que es posible que la prevención de grandes oscilaciones de la glucosa pudiera complementar el control de los niveles de glucosa dentro de un intervalo específico.

4.2 CONCLUSIONES

- La variabilidad glicémica predice mortalidad con igual o mayor predictividad que SOFA a las 48 horas.
- La variabilidad glicémica predice síndrome de disfunción multiorgánica (aumento de SOFA a las 48 horas) en un 80% de los casos.
- En los casos en que no existió variabilidad glicémica hubo menos mortalidad que en los casos en que no aumento el SOFA a las 48 horas.
- Cuando simultáneamente no hay variabilidad glicémica ni aumento de SOFA se observa fallecimiento en solo el 20% de los casos.
- La variabilidad glicémica se asocia con síndrome de disfunción multiorgánica y mortalidad independientemente de la hipoglicemia.
- La medición de la variabilidad glicémica resulta oportuna y práctica para relacionar con el pronóstico del paciente crítico, es decir que se debe utilizar como herramienta para establecer el riesgo de los pacientes que ingresan a la UCI, en razón de que este estudio demostró que la variabilidad glicémica se presentó en el mayor porcentaje de pacientes que dejaron la UCI por fallecimiento.

4.3 RECOMENDACIONES

- Considerar la variabilidad glicémica como mecanismo que permite predecir la mortalidad en pacientes críticamente enfermos.
- Mejorar el control glicémico en pacientes críticamente enfermos con la finalidad de reducir los índices de mortalidad dentro de la unidad de cuidados intensivos.
- Proponer nuevos enfoques terapéuticos para reducir la variabilidad de la glucosa en pacientes críticos, desarrollando nuevas tecnologías que proporcionan monitorización continua de glucosa podrían conducir a una mejor comprensión de la variabilidad glicémica y un tratamiento más oportuno.
- Proponer adecuados protocolos de insulinización a los pacientes ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos y Cuidados intermedios.
- Realizar estudios prospectivos con más alta rigurosidad científica, evitando los factores confundidores que pudieron influir en la realización de este trabajo.

BIBLIOGRAFÍA

- ADA. (2015). Criterios Diagnosticos de Diabetes. *American Diabetes Asociation*, 25 -60.
- Aggarwal, B., Kohr, W., & Hass, P. (1985). *Human tumor necrosis factor: production, purification, and characterization.* . J Biol Chem .
- Ahrens, C., Barletta, J., & Kanjí, S. (2005). Effect of low-calorie parenteral nutrition on the incidence and severity of hyperglycemia in surgical patients: A randomized controlled trial. *Crit Care Med*, 2507-2512.
- Ali, N., O'Brien, J., Dungan, K., & Phillips, G. (2008). *Glucose variability and mortality in patients with sepsis.* Crit Care med.
- Ampudia, F. (2010). *Hiperglucemia posprandial y variabilidad glucémica.* Valencia: Unidad de Referencia de Diabetes. Hospital Clínico Universitario.
- Andersen, M. (2006). Oxidative stress in critically ill patients. *Scielo*, 649 -656.
- Angus, D., Linde-Zwirble, W., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., & Pinsky, M. (2001). *Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care.* Crit Care Med.
- Arce, V., Catalina, P., & Mallo, F. (2006). *Endocrinología.* España: Editorial Universidad de Santiago de Compostela.
- Berghe, F., & Schetz. (2000). Paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness.
- Berghe, G. (2004). *How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care?* J Clin Invest.
- Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., & Schetz, M. (1999). *Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness.* J Clin Endocrinol Metab.
- Berghe, G., Wouters, P., Weekers, F., Verwaest, C., Bruyninckx, F., & Schetz, M. (2001). *Intensive insulin therapy in critically ill patients.*
- Berghe, G; Wilmer, et. al. (2006). *Intensive insulin therapy in mixed medical/ surgical intensive care units: Benefit versus harm.*
- Bone, R., Sibbald, W., & Sprung, C. (1992). *The ACCP-SCCM Consensus Conference on sepsis and organ failure.* Chest.

- Brunkhorst, F., Engel, C., Bloos, F., Meier-Hellmann, A., Ragaller, M., & Weiler, N. (2008). *Intensive insulin therapy and pent starch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med.
- Buscemi, S., & al., e. (2009). *Glycaemic variability and inflammation in subjects with metabolic syndrome*. Acta Diabetol.
- Carson, W., Cavassani, K., Dou, Y., & Kunkel, S. (2011). *Epigenetic regulation of immune cell functions during post-septic immunosuppression*. Epigenetics.
- Ceaces. (2015). *Coeficiente de correlación*. Obtenido de <https://www.uv.es/ceaces/base/descriptiva/coefcorre.htm>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2014). *Sepsis Questions and Answers*.
- Centro Interdisciplinario de Estudios en Bioética de la Universidad de Chile. (2012). *Principios generales de ética*. Santiago de Chile: Universidad de Chile.
- Cerra, F. (1985). *The systemic septic response: multiple systems organ failure*. Crit Care Clin.
- Chan, J., Roth, J., & Oppenheim, J. (2012). *Alarmins: awaiting a clinical response*. J Clin Invest.
- Chiasson, J., Josse, R., & Gomis, R. (2003). Acarbose treatment and the risk of cardiovascular disease and hypertension in patients with impaired glucose tolerance: The STOP-NIDDM trial. *Jama*, 486-494.
- Cruz, A. (2004). *Diabetes y su cura natural*. México: Editorial Selector.
- Davies, V. (2007). *Diabetes: su historia y sus efectos*. Venezuela: Editorial CEC S.A.
- De Brinas, O. (2015). *Variabilidad Glucémica; Vigilar Más Allá De La Perfección*. Jedi Azucarado.
- Dellinger, R., Levy, M., Carlet, J., Bion, J., Parker, M., & Jaeschke, R. (2008). *Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med.
- Dungan, K., Chapman, J., & Braithwaite, S. (2007). Glucose measurement: Confounding issues in setting targets for inpatient management. *Diabetes Care*, 403-409.
- Egi, M., & Bellomo, R. (2009). *Reducing glycemic variability in intensive care unit patients: A new therapeutic target*. Illinois: J Diabetes Sci Technol.
- Ellger, B., Debaveye, Y., Vanhorebeek, I., Langouche, L., Giulietti, A., & Van Etten, E. (2010). *Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of*

- maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin.* .
Diabetes .
- Fahy, B., Sheehy, A., & Coursin, D. (2009). *Glucose control in the intensive care unit.* .
Crit Care Med .
- Fahy, B., Sheely, A., & Coursin, D. (2009). Glucose control in the intensive care unit. .
Crit Care Med, 1769 - 1776.
- Figuerola, D. (2003). *Diabetes*. México: Editorial Masson.
- Finfer, S., Chittock, D., Su, S., Blair, D., Foster, D., & al., e. (2009). *NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients.* N Engl J Med. .
- Friedman, G., Silva, E., & Vincent, J. (1998). *Has the mortality of septic shock changed with time?* Crit Care Med.
- Gaber, A., & Mc Donald, T. (2000). *Newly identified hiperglicemia among hospitalized patients.* Southern Medical Journal.
- Garrow, J., & Webster, J. (1985). *Quetelet's index (W/H²) as a measure of fatness.*
International Journal of Obesity.
- Gómez, F., & Abreu, C. (2009). *Glucemia posprandial y variabilidad glucémica.* Segovia:
Unidad de Endocrinología y Nutrición.
- Griesdale, D., De Souza, R., Van Dam, R., Heyland, D., Cook, D., & Malhotra, A. (2009).
Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE- SUGAR study data. CMAJ.
- Grimble, R. (2002). *Inflammatory status and insulin resistance.* Curr Opin Clin Nutr
Metab Care.
- Hirsch, I., & Brownlee, M. (2007). Should minimal blood glucose variability become the
gold standard of glycemic control? *J Diabetes Complications*, 178-181.
- Hirshberg, E., & Larsen, G. V. (2008). *Alterations in glucose homeostasis in the pediatric
intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with
increased mortality and morbidity.* *Pediatr Crit Care Med*.
- Indian Journal of Critical Care Medicine Todi et al. . (2014). *Care Medicine Todi*.
- Iwashyna, T., Ely, E., Smith, D., & Langa, K. (2010). *Long-term cognitive impairment
and functional disability among survivors of severe sepsis.* JAMA.
- Jeejeebhoy, K. (2007). Enteral nutrition versus parental nutrition. The risk and benefits.
Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol, 206-265.

- Jiang, Z. (1999). *Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats*. J Clin Invest.
- Jones, A., Trzeciak, S., & Kline, J. (2009). *The Sequential Organ Failure Assessment score for predicting outcome in patients with severe sepsis and evidence of hypoperfusion at the time of emergency department presentation*. Crit Care Med.
- Kilpatrick, E. e. (2014). *HbA1c variability and the risk of microvascular complications in type 1 diabetes*. Valencia: DCCT.
- Kreutziger, J., Wenzel, V., Kurz, A., & Constantinescu, M. (2009). *Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatized patients*. Intensive Care Med.
- Krinsley, J. (2004). *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients*. Mayo Clin Proc.
- Levy, M., Fink, M., Marshall, J., Abraham, E., } A., & Cook, D. (2003). *SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med.
- Linde-Zwirble, W., & Angus, D. (2004). *Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society*. Crit Care.
- Luke A. J. O'Neill, R. J. (2016). A guide to immunometabolism for immunologists. *Nature Reviews Immunology*, 553 -565.
- Magallón, E. (2013). *Variabilidad glicémica en el paciente críticamente enfermo y su impacto sobre la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos del Hospital de Concentración ISSEMYM SATÉLITE*. Toluca: Universidad Autónoma del Estado de México.
- Majno, G. (1991). *The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis)*. J Infect Dis.
- Manzanarez, W., & Aramendi, I. (2010). *Hiperglicemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico*. Barcelona: Med. intensiva.
- Marik, P., & Raghavan, M. (2004). Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med.* , 748-756.
- Marla, E. (2007). *Manual para el niño y adolescente con diabetes mellitus*. Madrid: Editorial INTEC.
- McCowen, K. (2001). *Sustained endotoxemia leads to marked down-regulation of early steps in the insulin-signaling cascade*. Crit Care Med.

- Mei, Z., Grummer-Strawn, L., Pietrobelli, A., Goulding, A., Goran, M., & Dietz, W. (2010). *Validity of body mass index compared with other body-composition screening indexes for the assessment of body fatness in children and adolescents*. American Journal of Clinical Nutrit.
- Mendoza, A., Kim, Y., & Chernoff, A. (2005). Hypoglycemia in hospitalized adult patients without diabetes. *Endocr Pract.*, 91-96.
- Metnitz PG, y. c. (2005). evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. *Intensive Care Med*, 1336–1344.
- Miralpeix, A., & Figuerola, D. (2004). *Alimentación y diabetes. El placer de comer manteniendo el control*. España: Editorial Novoprint S.A.
- Mizock, B. (1995). *Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature*. Am J Med .
- Mizock, B. (1995). *Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature*. . Am J Med.
- Monier, C. C. (2008). Glycemic variability: the third component of the dysglycemia in diabetes. Is it important? How to measure it? . *Journal of Diabetes Sci Technol*, 1094 - 1100.
- Monnier, L., Colette, C., & Leiter, L. (2007). The effect of glucose variability on the risk of microvascular complications in type 1 diabetes. *Diabetes Care*, 185-186.
- Monnier, L., Mas, E., & Ginet, C. (2006). Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *Jama*, 1681-1687.
- Muggenburg, M., & Pérez, I. (2007). Tipos de estudio en el enfoque de investigación cuantitativa. *Enfermería Universitaria*, 35-38.
- Naeem, A., Ali, M., James, M., O'Brien, J. M., & Jean-Charles Preiser, M. (2008). *Glucose variability and mortality in patients with sepsis* .
- Organización Mundial de la Salud. (2010). *Índice de Masa Corporal*. OMS.
- Ortiz, G. (2010). *Niveles de glicemia*. México: Universidad Nacional de México.
- Palella, S., & Martins, F. (2006). *Metodología de la investigación cualitativa*. Venezuela: Fedupel.
- Paz, M., & Martínez, P. (2012). *Guía práctica para la realización de trabajos de fin de grado y trabajos de fin de posgrado*. Murcia: Editum.
- Perec, G. (2011). *La vida, instrucciones de uso*. Madrid: Gestión 2000 .

- Pinto, D., Skolnick, A., & Kirtane, A. (2005). U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 178-180.
- Poll, T., & Opal, S. (2008). *Host-pathogen interactions in sepsis*. Lancet Infect Dis.
- Poll, T., & Opal, S. (2008). *Host-pathogen interactions in sepsis*. Lancet Infect Dis.
- Preiser JC, D. P.-S. (2009). A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care unites: the Glucontrol Study. *Intensive Care Med*, 1738-1748.
- Prentice, A., & Jebb, S. (1996). *Beyond Body Mass Index. Obesity Reviews. 2001 August; 2(3): 141–7. Gallagher D, et al. How useful is BMI for comparison of body fatness across age, sex and ethnic groups? . American Journal of Epidemiology.*
- Rada, G. (2007). *Universidad Católica de Chile*. Obtenido de Odds Ratio: <http://escuela.med.puc.cl/recursos/recepidem/indepi5.htm>
- Rangel-Frausto, M., Pittet, D., Costigan, M., Hwang, T., Davis, C., & Wenzel, R. (1995). *The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS): a prospective study*. JAMA.
- Ranieri, V., Thompson, B., & Barie, P. (2012). *Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock*. N Engl J Med.
- Rivera, É. (2004). *Programa completo para su tratamiento dietético*. México: Editorial Pax México.
- Roncali, E. (2010). *El enemigo que asecha en silencio*. Santiago: Editorial Ecu.
- Rovilas, A., & Kotsou, S. (2000). *The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury*. Neurosurgery.
- Rubin, J. (18 de mayo de 2006). *Diabetes Education Online*. Obtenido de Tipos de insulina: <http://dte.ucsf.edu/es/tipos-de-diabetes/diabetes-tipo-2/tratamiento-de-la-diabetes-tipo-2/medicamentos-y-terapias-2/prescripcion-de-insulina-para-diabetes-tipo-2/tipos-de-insulina/>
- Ruf, W. (2012). *New players in the sepsis-protective activated protein C pathway*. J Clin Invest.
- Rui, L., Yuan, M., Frantz, D., Shoelson, S., & White, M. (2002). *SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2*. J Biol Chem .
- Sáenz-Abada, D., Gimeno-Ornab, J., & Pérez-Calvoa, J. (2015). *Rev Clin Esp*.

- Salama, I. (2002). *Historia de la insulina, sus precursores y sus descubridores*. Buenos Aires: Asociación Latinoamericana de diabetes.
- Sebán Ruiz, J. (2012). *La Diabetes Mellitus como enfermedad sistémica*. Madrid: Días de Santos.
- Sechterberger, M., Bosman, R., Oudemans-van Straaten, H., Siegelaar, S., Hermanides, J., Hoekstra, J., y otros. (2001). *The effect of diabetes mellitus on the association between measures of glycaemic control and ICU mortality: A retrospective cohort study*. . Crit Care.
- Senn, J. (2003). *Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin dependent insulin resistance in hepatocytes*. J Biol Chem.
- Smith, R., & Baglioni, C. (1987). *The active form of tumor necrosis factor is a trimer*. J Biol Chem.
- Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias. (2014). *APACHE II Score*. Andaluza: Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias.
- Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias. (2016). *SOFA Score*. Andaluza: Sociedad Andaluza de Medicina Intensiva, Urgencias y Coronarias.
- Steven E. Shoelson, J. L. (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*.
- Takeuchi, O., & Akira, S. (2010). *Pattern recognition receptors and inflammation*. Cell.
- Tébar Massó, J., & Escobar Jiménez, F. (2009). *Diabetes Mellitus en la práctica clínica*. México: Editorial Médica Panamericana.
- Touchette, N. (2005). *Todo y más sobre la diabetes. Respuestas rápidas a preguntas sobre tratamientos y cuidados*. México: Editorial Prentice Hall.
- Vincent, J., Rello, J., & Marshall, J. (2009). *International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units*. JAMA.
- Vriesendorp, T., DeVries, J., & Van Santen, S. (2006). Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med*, 2714-2718.
- Wade, D. (2012). *El trauma psicológico de la terapia intensiva*. BBC mundo.
- Waesche, R., Maerer, O., Hilgers, R., & Herman, P. (2008). *The impact of the severity on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability*. Crit Care.

- Wolfe, R., Durkot, M., Allsop, J., & Burke, J. (1979). *Glucose metabolism in severely burned patients*. . Metabolism .
- Wolfe, R., Herndon, D., Jahoor, F., Miyoshi, H., & Wolfe, M. (1987). *Effects of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids*. N Engl J Med.
- Zhang, Q., Raoof, M., & Chen, Y. (2010). *Circulating mitochondrial DAMPs cause inflammatory responses to injury*. Nature.

ANEXOS

Anexo 1. Histogramas

