



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA**

**ÁREA DE SALUD HUMANA**

**CARRERA DE MEDICINA HUMANA.**

**TÍTULO**

**VALORES DE GLICEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD  
EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS  
INTENSIVOS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA.**

**AUTOR:**

John Alejandro Bravo Cordero

TESIS PREVIA A LA  
OBTENCIÓN DE TÍTULO DE  
MÉDICO.

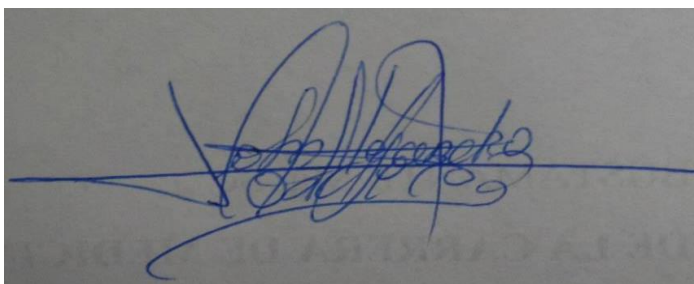
**DIRECTORA DE TESIS:**

Dra. Ximena Cleofé Vásquez Cabrera. Esp.

**Loja – 2016**

**Autoría.**

Yo John Alejandro Bravo Cordero, declaro ser autor del presente trabajo investigativo, por ende, soy responsable del contenido del mismo, y, eximo de expresamente de responsabilidad a la Universidad Nacional De Loja y a sus representantes jurídicos, de posibles reclamos o acciones legales, por el contenido del mismo.

A photograph of a handwritten signature in blue ink on a light-colored surface. The signature is stylized and appears to be 'John Alejandro Bravo Cordero'. The signature is written over a horizontal line.

---

Firma:

Autor: John Alejandro Bravo Cordero

Cedula: 1104120579

Fecha: Loja 12 de octubre 2016.

**Certificación**

Dra. Ximena Cleofé Vásquez Cabrera. Esp.  
**DIRECTORA DE TESIS**

**CERTIFICO**

Que luego de haber dirigido el trabajo de investigación titulado “VALORES DE GLICEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA.” De autoría de la Sr. John Alejandro Bravo Cordero, estudiante de la carrera de Medicina Humana previo a la obtención del título de Médico General; y por considerar que ha sido revisada en su integridad y se encuentra concluida en su totalidad, autorizo su presentación final ante el tribunal respectivo.



---

Dra. Mgs. Ximena Cleofé Vásquez Cabrera.  
**DIRECTORA DE TESIS**

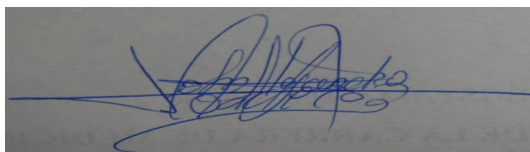
## **Autorización**

Yo John Alejandro Bravo Cordero, declaro ser autor de la tesis titulada. VALORES DE GLICEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA, como requisito para obtener el grado de Médico General, autorizo al Sistema Bibliotecario De La Universidad Nacional de Loja, para que, con fines académicos, muestre al mundo la producción en el Repositorio Digital Institucional.

Los usuarios pueden consultar el contenido de este trabajo en Repositorio Digital Institucional, en las redes de información del país y del exterior, con las cuales tenga convenio la universidad.

La universidad nacional de Loja, no se responsabiliza por el plagio o copia de la tesis que realice un tercero.

Para constancia de esta autorización, en la ciudad de Loja, al día 12 de octubre del dos mil diez y seis, firma el autor.



Firma:

Autor: John Alejandro Bravo Cordero

Cedula: 1104120579

Dirección:

Correo electrónico: john-bc@hotmail.com

Celular: 0994141258

#### DATOS COMPLEMENTARIOS

Director de Tesis: Dra. Mgs. Ximena Cleofé Vásquez Cabrera.

Tribunal:

Dr. José Miguel Cobos Vivanco Esp.

PRESIDENTA DEL TRIBUNAL

Dra. Gabriela De Los Ángeles Chacón Valdiviezo Esp.

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

Dr. Cristian Alfonso Galarza Sánchez Esp.

MIEMBRO DEL TRIBUNAL

**Dedicatoria**

*“El porvenir de un hijo es siempre obra de su madre”*. Todo lo hecho hasta ahora es para mi madre, María Mariana Cordero Jiménez a quien le debo todo lo bueno que soy y algún día seré, desde mi vida, fuerza, sabiduría y demás talentos son por su esfuerzo, gloria a quien se lo gana, ya que sin ti madre mía no sería nada, y es por ti que conocí la alegría y triunfos. Un logro, más a mi vida, que no es mío porque entero de pertenecer, TE AMO MADRE MÍA y esto te lo dedico.

**Agradecimiento.**

En primer lugar, gracias a Dios, “Porque el Señor da la sabiduría; conocimiento y ciencia brotan de sus labios”. Gratitud a mi familia, madre, hermanas, y familia política, que son pilar de mi vida y motivación para seguir adelante, es por ellos que llegado a cumplir uno de mis sueños. Una vida no alcanzara para pagar todo lo recibido por parte de mi familia, con mención especial a mi esposa Jessica y mi hija Elizabeth quienes llegaron a complementar mi vida.

Para finalizar quiero agradecer a mi universidad por ser mi segundo hogar así como a las mis docentes por la guía brindada en este camino a un sueño.

## Índice

Autoría.....	ii
Certificación.....	iii
Autorización.....	iv
Dedicatoria.....	vi
Agradecimiento.....	vii
Índice .....	viii
1. TÍTULO.....	1
2. RESUMEN.....	2
3. INTRODUCCIÓN.....	4
4. REVISIÓN DE LITERATURA.....	6
I. CONCEPTOS BÁSICOS Y ANÁLISIS GLUCOSA.....	6
Conceptos y términos básicos en relación a la glucosa.....	6
Análisis de la glucosa.....	10
II. CICLO METABÓLICO DE LA GLUCOSA Y FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS.....	11
Ciclo metabólico de la glucosa.....	11
Fisiología de la homeostasis de la glucosa.....	20
III. HIPOGLUCEMIA EN EL CONTEXTO DEL PACIENTE NO DIABÉTICO.....	24
Balance sistémico de la glucosa.....	25
Cuadro clínico tríada de Whipple.....	27
IV. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA, COMO CAUSA DE ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA.....	28



Regulación de la inflamación por el sistema Neuro-Endocrino .....	28
Metabolismo posterior a una lesión .....	31
Transporte y señalización de la glucosa .....	36
V. HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y SU IMPORTANCIA EN PACIENTES CRÍTICOS.....	37
Fisiopatología de la hiperglucemia de estrés .....	38
Mecanismos de toxicidad de la glucosa.....	40
Valores normales de glucosa en un paciente crítico.....	41
Variabilidad de la glucemia: predictor independiente de mortalidad en la enfermedad crítica .....	43
Hipoglucemia como complicación del control de la glucemia en pacientes críticos .....	44
5.    METODOLOGÍA.....	47
6.    RESULTADOS.....	51
Tabla N°1 Valores de glucemia y mortalidad.....	51
Tabla N°2 Valor normal de glucosa en pacientes críticos.....	52
Tabla N°3 Valores anormales de glucosa y mortalidad en pacientes de género masculino.....	53
Tabla N °4 Valores anormales de glucosa y mortalidad en pacientes de género femenino.....	54
Tabla N°5 Días de alteración de la glucosa y su relación con la mortalidad en los pacientes críticos.....	55
Tabla N°6 Hiperglucemia y mortalidad en pacientes críticos.....	56
Tabla N°7 Hipoglucemia y mortalidad de los pacientes críticos.....	57
Tabla N°8 Estimación de la supervivencia de los pacientes.....	58
7.    DISCUSIÓN.....	59
8.    CONCLUSIONES.....	62

9. RECOMENDACIONES .....	63
--------------------------	----

10. Bibliografía.....	65
-----------------------	----

### **Índice de cuadros:**

Cuadro 1. Hipoglucemia.....	26
-----------------------------	----

Cuadro 2 Valor de glucosa en hiperglucemia de estrés.....	37
---	----

Cuadro 3. Glucosa en paciente sano.....	42
---	----

Cuadro 4: Glucosa en paciente crítico.....	42
--	----

### **Índice de figuras:**

Figura 1 Estructura química de las hexosas.....	13
---	----

Figura 2 Insulina y glucagón en la homeostasis de glucosa.....	21
--	----

ANEXOS .....	72
--------------	----

Anexo 1 Instrumento de recolección de datos.....	72
--	----

Anexo 2 Normalidad de la glucosa y Moigorov Smirnov.....	73
--	----

Anexo 3 Autorización del hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja para recolección de datos.....	74
--	----

Anexo 4 Certificación de haber realizado el estudio por parte del hospital...75	
---	--

Anexo 5 Estudios más importantes sobre control de la glucemia y tratamiento intensivo con insulina.....	76
---	----

Anexo 6 Códigos de historias clínicas incluidas en el estudio.....	77
--	----

Anexo 7 Fármacos hiperglucemiantes.....	78
---	----

Anexo 8 Base de datos y pantalla de resultados en IBM SPSS.....	79
---	----

Anexo 9 certificado de traducción en inglés.....	80
--	----

Anexo 10 Proyecto de tesis.....	81
---------------------------------	----

## **1. TÍTULO**

VALORES DE GLICEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN  
PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL  
HOSPITAL ISIDRO AYORA.

## 1. RESUMEN.

La glucosa es indispensable para la función del organismo, su equilibrio está influenciado por diversos sistemas de regulación, en pacientes críticos la glucosa, tiende a variar, lo que a su vez influye en la mortalidad. Estudios anteriores indican que la hiperglucemia es el evento más común, y la hipoglucemia es complicación de las correcciones de glucosa, el rango de seguridad es de 140-180 mg/dl, y la hipoglucemia es cuando los valores están por debajo de 70mg/dL. Metodología: este estudio es de casos y controles, retrospectivo, con 85 casos y 85 controles, en pacientes críticos no diabéticos y cuyas edades están entre 15 y 90 años. Resultados: valor normal es de 71 a 170 mg/dL, en la hiperglucemia el riesgo de fallecer Odds ratio(OR)= 2,885082 y en la hipoglucemia OR= 8,7. Las mujeres con disglucemias tienen OR= 12,480 y los hombres OR= 2,667. Los valores de glucemia tienden a disminuir conforme aumentan los días de hospitalización tanto en pacientes que egresan vivos como aquellos que fallecieron. Sin embargo, en las primeras 48 horas de ingreso a la unidad se aprecian los cambios más significativos. La sobrevida con valores normales es de 24 días en cambio los que presentaron valores anormales de glucosa tienen una sobrevida promedio de 17 días. Se concluye que los pacientes críticos presentan valores de glucemia diferentes, con tendencia a hiperglucemias, las mujeres con disglucemia tienen mayor riesgo de fallecer que los hombres y la sobrevida de los pacientes con normoglucemia es mayor. Por lo que se recomienda realizar mediciones y correcciones de glucemia en pacientes críticos además nuevos estudios que contrasten la información obtenida.

**Palabras clave:** hiperglucemia, hipoglucemia, mortalidad, cuidados intensivos.

## ABSTRACT

Glucose is essential for the function of the body, balance is influenced by various regulatory systems in critical patients glucose tends to vary, which in turn influences mortality. Previous studies indicate that hyperglycemia is the most common event, and hypoglycemia is a complication of corrections glucose, the safety range is 140-180 mg / dl, and hypoglycemia is when values are below 70 mg / dL . Methodology: This study is a case-control, retrospective, with 85 cases and 85 controls, in non-diabetic critically ill patients whose ages are between 15 and 90 years. Results: normal value is 71-170 mg / dL, hyperglycemia in the risk of death odds ratio (OR) = 2.885082 and hypoglycemia OR = 8.7. Women with disglucemias have OR = 12,480 men and OR = 2,667. Blood glucose levels tend to decrease with increasing the days of hospitalization in patients who leave both living and those who died. However, in the first 48 hours of admission to the unit the most significant changes are observed. Survival with normal values is 24 days instead those who had abnormal glucose values have a median survival of 17 days. It is concluded that critically ill patients have different blood glucose values, prone to hyperglycemia, dysglycemia women have greater risk of dying than men and survival of patients with normoglycemia is greater. So it is recommended that blood glucose measurements and corrections in critically ill patients also new studies that contrast the information obtained.

**Keywords:** hyperglycemia, hypoglycemia, mortality, intensive care.

## 2. INTRODUCCIÓN

El presente estudio VALORES DE GLICEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA, considerando la elevada mortalidad en esta unidad, hecho lógico por la gravedad de los pacientes que recibe, no obstante al compararla con países desarrollados como España donde el índice de mortalidad es de 10% y en países de habla hispana como México es de 14% a nivel local en el año 2014 más del 70% de los pacientes que ingresaron fallecieron según los datos proporcionados por el área de estadística del hospital. Lo que nos obliga a buscar forma de disminuir la mortalidad y realizar una mejor valoración del paciente.

La estimación del pronóstico del paciente crítico se mide por scores de los cuales el más sensible 92,6%, específico 71,4% y preciso 83,3%, es el Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) aunque su aplicación presenta inconvenientes. La glucosa en sangre ha tomado importancia en los últimos años para estimar mortalidad en los pacientes graves, tanto así que el score apache III la incluye entre sus variables, también es un marcador de mortalidad independiente, por ejemplo: la hiperglucemia al ingreso a la unidad de cuidados intensivos mayor de 135 mg/dL es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria ( $p < 0.0001$ ) (Calvo Colindrez, y otros, 2013); post quirúrgicos que ingresan a esta área, la mortalidad aumento un factor de 1,3 (OR = 1,30, 95% CI = 1,07 a 1,59,  $p = 0,010$ ) para cada 10 mg / dL aumento en el nivel de glucosa en sangre, cuando el nivel de glucosa en sangre máxima diaria fue  $> 250$  mg / dL. (Chiu Lan , y otros, 2013). En otros países usan la glucemia como pronóstico de mortalidad en pacientes críticos, los mismos en primera instancia

determinaron que: a) los pacientes críticos presentan hiperglucemia tomando en consideración los valores normales de glucosa basal (70-100 mg/dL) en adulto sano y en diabético controlado hasta 140 mg/dL; b) los valores elevados de glucosa aumentan el riesgo de morir en los pacientes, ya sea esta como causa o efecto. c) el valor de ingreso de la glucosa tiene gran importancia pronóstica. d) la hipoglucemia glucosa  $< 70$  mg/dL, se presenta con menor frecuencia en relación a la hiperglucemia en un paciente crítico, siendo ésta una complicación más que un estado fisiológico adaptativo de alta mortalidad. Por no existir estudios a nivel local, relacionados a la glucosa como factor predictor de mortalidad en unidad de cuidados intensivos, se planteó como Objetivo general: Determinar valores de la glucosa y su relación con la mortalidad de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos el Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Loja. Con los siguientes objetivos específicos: 1) Señalar el valor idóneo de glucosa en pacientes internado en la Unidad De Cuidados Intensivos. 2) Establecer si la hiperglucemia o hipoglucemia influye en la mortalidad de los pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos. 3) Precisar la relación de la glucemia y su influencia en la mortalidad de acuerdo al sexo. 4) Determinar si la persistencia de valores elevados de glucemia en periodo de tiempo influye en la mortalidad de los pacientes. 5) Calcular como la glucemia influye en el tiempo de sobrevida de los pacientes. Los datos obtenidos en esta investigación sirven para tener mayor información de los valores de glucemia en pacientes críticos, así como su repercusión en el pronóstico, el estudio nos ayuda para tener una idea de cuando realizar correcciones de glucemias en base a estudios locales, que reflejan la realidad de nuestros pacientes, es el punto de partida para nuevos estudios más complejos que puedan medir la efectividad de las medidas correctoras de glucemia, lo que a su vez sirva para disminuir la mortalidad.

### 3. REVISIÓN DE LITERATURA

#### I. CONCEPTOS BÁSICOS Y ANÁLISIS GLUCOSA.

##### Conceptos y términos básicos en relación a la glucosa.

La glucosa es un azúcar simple formado por seis átomos de carbono. Su metabolismo proporciona la mayor parte de la energía utilizada por el organismo, por lo que existen diferentes mecanismos de control homeostático para mantener unas concentraciones constantes que oscilan entre 70 y 100 mg/dL en ayunas. (Jesús M & José R, 2010).

##### **Hiperglucemias**

- Hiperglucemia fisiológica: se define por ser transitoria y no muy elevada; se observa en situaciones de ansiedad, esfuerzos musculares intensos y, a veces, durante la menstruación o exposición a baños calientes.
- Hiperglucemia de estrés: relacionada con escenarios de activación catecolaminérgica, especialmente en el paciente crítico; politraumatismos, grandes quemados, sepsis, shock, accidente cerebrovascular (ACV; especialmente el hemorrágico), infarto agudo de miocardio, a veces en la hepatopatía descompensada, epilepsia, encefalitis, etc.
- Intolerancia a la glucosa: se describe por valores repetidos de glucemia basal de entre 100 y 125 mg/dl o glucemias de 140-199 mg/dl a las 2 h de una prueba de sobrecarga oral de glucosa. Suele corresponder a una situación previa a la diabetes mellitus. (Dan, Dennis, Larry, & Anthony, 2012).



- Diabetes mellitus: por valores reiterados de glucemia basal mayor o igual a 126 mg/dL o glucemia a los 120 min de la prueba de tolerancia oral a la glucosa  $\geq 200$  mg/dL. Estas determinaciones deben confirmarse una segunda vez salvo en situaciones de descompensación metabólica aguda.

- Un caso especial de diabetes lo constituye la diabetes gestacional, que habitualmente cede después del parto, pero que es un factor predictor de diabetes futura (el 60% de los casos desarrollan diabetes en los 15 años siguientes). Los criterios para el diagnóstico son la superación en dos de los siguientes cuatro puntos en la prueba de sobrecarga oral con 75g de glucosa; basal 92 mg/dl; 60 min 180 mg/dL; 120 min 153 mg/dL. (Alejandra & Alfonso, 2015)

- Hiperglucemia secundaria a endocrinopatías: acromegalia, síndrome de Cushing, hipertiroidismo, glucagonoma, somatostatina.

- Hiperglucemia iatrógena: secundaria a tratamiento con glucocorticoides, hormona adrenocorticotropa (ACTH) o diuréticos tiazídicos. (Anexo 6)

- Hiperglucemia por intoxicación aguda con monóxido de carbono, morfina, salicilatos o teofilinas.

- Hiperglucemia secundaria a pancreatitis aguda: marcador de gravedad si es mayor de 250 mg/dL.

- Otras: avitaminosis B, encefalopatía de Wernicke, ataxia de Friedrich, tumores de los ganglios basales. (LEE & ANDREW, 2013)

## **Hipoglucemias**

Aunque se considera patológica una cifra de glucemia inferior a 55 mg/dL, el valor de hipoglucemia sintomática varía mucho de forma individual y según la situación clínica, por lo que el diagnóstico sindrómico, de hipoglucemia se realiza mediante la verificación de la tríada de Whipple: síntomas sugestivos, concentración baja de glucosa y alivio sintomático tras la elevación de la glucemia.

**Hipoglucemia en el paciente diabético** Se debe a un desequilibrio entre la dosis de insulina y/o antidiabético oral administrado más el ejercicio físico realizado frente al aporte calórico, por exceso de los primeros con respecto al último. De los antidiabéticos orales, son las sulfonilureas las que con mayor frecuencia provocan hipoglucemia, que puede prolongarse hasta 72 h. El riesgo es mínimo con la repaglinida, bajo con las tiazolidindionas, muy bajo con las biguanidas y nulo con los inhibidores de la alfa-glucosidasa.

**Hipoglucemia reactiva** Puede definirse como aquella que tiene lugar tras la ingesta y es auto limitada. Sus causas son:

- a) Defectos enzimáticos en el metabolismo hidrocarbonado o aminoacídico: galactosemia, intolerancia a la fructosa, sensibilidad a la leucina.
- b) Hiperinsulinismo alimentario en pacientes con absorción rápida de los hidratos de carbono por gastrectomía, gastroyeyunostomía, vagotomía y piloroplastia (síndrome de Dumping).
- c) Hipoglucemia reactiva idiopática: en relación con el mecanismo anterior sin que se encuentre una causa definida. (Mario & Daniel, 2010).

### **Hipoglucemia de ayuno o postabsortiva.**

1. Por aumento de la captación de glucosa por los tejidos no compensada por aumento en la producción de glucosa:
  - a. Con hiperinsulinismo:
    - i. Insulinoma o tumor de células betapancreáticas, que en un pequeño porcentaje de casos puede formar parte del síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MENI).
    - ii. Hipoglucemia autoinmune: por producción de anticuerpos antiinsulina o antirreceptor de insulina.
    - iii. Hipoglucemia neonatal: en hijos de madres diabéticas, por hiperinsulinismo en relación con la hipertrofia insular compensadora durante el embarazo.
    - iv. Fármacos: quinina, pentamidina.
    - v. Sepsis: ocasionalmente.
  - b. Con concentraciones adecuadas de insulina:
    - i. Tumores extrapancreáticos mesenquimatosos (mesoteliomas, sarcomas retroperitoneales) y con menor frecuencia en hepatocarcinomas, carcinomas gastrointestinales, renales y suprarrenales, por producción del factor de crecimiento insulinoide II (IGF-II).
    - ii. Déficit enzimático hereditarios: déficit de carnitina y alteraciones en la oxidación de los ácidos grasos.
    - iii. Caquexia.
2. Por producción insuficiente de glucosa:
  - a. Insuficiencia suprarrenal primaria (enfermedad de Addison) o secundaria, debido en ambos casos a una producción deficitaria de cortisol.
  - b. Defecto de secreción de la hormona de crecimiento.
  - c. Déficit de secreción de catecolaminas y/o glucagón.

- d. Déficit enzimático: glucogénesis, déficit de fructosa 1,6-difosfato.
- e. Hipoglucemia cetósica de la infancia.
- f. Malnutrición grave.
- g. Insuficiencia hepática aguda grave.
- h. Insuficiencia cardíaca o renal en fases muy avanzadas.
- i. Ingesta abundante de alcohol, sobre todo si se permanece en ayunas, debido a inhibición del gluconeogénesis.
- j. Salicilatos en dosis elevadas.

### **Análisis de la glucosa.**

El análisis de la glucosa mide la cantidad (concentración) de glucosa presente en la sangre, la determinación de glucosa, sanguínea es una prueba muy frecuente en bioquímica y se puede llevar a cabo tanto por métodos químicos como enzimáticos, siendo estos últimos los más específicos. (Martínez & Fuentes, 2014).

**Métodos químicos:** a) Reductimétricos, que se basan en la capacidad reductora de la glucosa. Debido a la presencia en la muestra de otros compuestos reductores, estos métodos dan cifras superiores a las correspondientes a la glucosa verdadera. b) Furfurálicos: se basan en la capacidad de la glucosa para formar furfural al sufrir deshidratación en un medio ácido. Un ejemplo es el método que emplea o-toluidina.

**Métodos enzimáticos:** a) Método de la hexoquinasa: emplea las enzimas hexoquinasa y glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Por cada molécula de glucosa se forma una de NADPH, que puede medirse espectrofotométricamente a 340 nm. Es el método de referencia recomendado por las organizaciones internacionales. Para realizar el estudio se requiere ayuno entre 8 a 12 horas, además el tubo donde se recolectará la muestra no debe tener

anticoagulantes. (Francisco, 2013). b) Método de glucosa oxidasa y peroxidasa (GOD-POD): es el que se utiliza en esta práctica para medir los niveles de glucosa sanguínea de ratas diabéticas y controles.

## **II. CICLO METABÓLICO DE LA GLUCOSA Y FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS**

### **Ciclo metabólico de la glucosa**

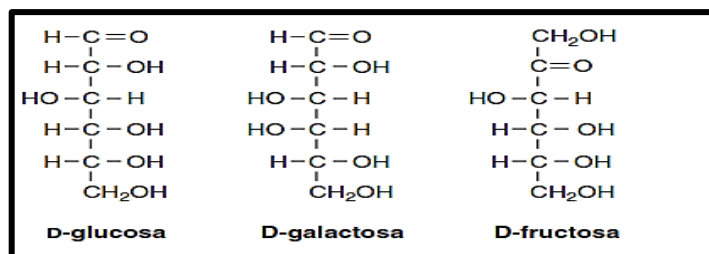
Para lograr la formación de energía por parte de la glucosa se piden una serie de procesos:

- a) Glucólisis se forman cuatro moléculas de ATP, aunque se consumen dos de ellas para la fosforilación inicial de la glucosa con la que empieza el proceso. Esto proporciona una ganancia neta de dos moléculas de ATP.
- b) Durante cada vuelta por el ciclo del ácido cítrico se forma una molécula de ATP. Sin embargo, debido a que cada molécula de glucosa se divide en dos moléculas de ácido pirúvico, por cada molécula de glucosa metabolizada ocurren dos vueltas del ciclo, con una producción neta de dos moléculas más de ATP.
- c) En el ciclo completo de descomposición de la glucosa se liberan un total de 24 átomos de hidrógeno durante la glucólisis y durante el ciclo del ácido cítrico. Veinte de estos átomos se oxidan junto con el mecanismo quimiosmótico, con la liberación de hasta tres moléculas de ATP por cada dos átomos de hidrógeno metabolizados. Esto proporciona 30 moléculas de ATP adicionales.

- d) Los cuatro átomos de hidrógeno restantes los libera su deshidrogenasa según el esquema oxidativo quimiosmótico de la mitocondria, después del primer paso. Habitualmente, sólo se liberan dos moléculas de ATP por cada dos átomos de hidrógeno oxidados, proporcionando un total de cuatro moléculas más de ATP. (Javier de León, 2010)

### **Importancia de la glucosa en el metabolismo de los carbohidratos.**

Los carbohidratos son moléculas orgánicas constituidas por cantidades iguales de carbono y H<sub>2</sub>O. Los carbohidratos simples o monosacáridos, incluyen pentosas (carbohidratos de Cinco carbonos, ribosa) y hexosas (seis carbonos; glucosa) que tienen participaciones estructurales (como parte de los nucleótidos revisados antes) y funcionales (inositol 1,4,5 trifosfato, el cual actúa como molécula de señalización celular) en el organismo. Los monosacáridos pueden unirse para formar disacáridos (sacarosa) o polisacáridos (glucógeno). La colocación de radical carbohidrato en las proteínas (glucoproteínas) colabora en la señalización celular y, en el caso de algunos receptores, al reconocimiento de las moléculas de señalización. Los carbohidratos provenientes de la dieta están constituidos en una mayor parte por polímeros de hexosas, de los cuales los más importantes incluyen **glucosa**, galactosa y fructosa (fig.1). El principal producto de la digestión de carbohidratos y el principal carbohidrato circulante es la glucosa. (Javier de León, 2010). La concentración normal de glucosa plasmática en ayuno de sangre venosa periférica es de 70 a 110 mg/100 ml (3.9 a 6.1 mmol/L). En sangre arterial, la concentración plasmática de glucosa es 15 a 30 mg/100 ml mayor que en la sangre venosa. Así, la glucosa se convierte en la vía final común para el transporte de casi todos los hidratos de carbono a las células tisulares. (Guyton, 2010).



*Figura 1 Estructura química de las hexosas.*

*Fuente: Ganong fisiología médica 23 ed. Pág. 25*

*Elaborado por: John Alejandro Bravo Cordero.*

### **Transporte de la glucosa a través de la membrana celular.**

Antes de que las células de los tejidos corporales utilicen la glucosa, esta debe transportarse a través de la membrana celular hasta el citoplasma. Sin embargo, la glucosa no difunde fácilmente por los poros de la membrana celular, dado que el peso molecular máximo de las partículas capaces de hacerlo es de aproximadamente 100 y la glucosa tiene un peso molecular de 180. No obstante, la glucosa pasa al interior de las células con cierta libertad por el mecanismo de difusión facilitada. Por eso, si la concentración de glucosa es mayor a un lado de la membrana que al otro, se transportará más glucosa desde el área de mayor a la de menor concentración que en la dirección opuesta.

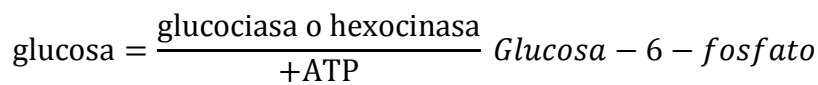
El transporte de glucosa por las membranas de la mayoría de las células es muy diferente al de la membrana gastrointestinal o al del epitelio de los túbulos renales. En ambos casos, la glucosa es transportada por un mecanismo de cotransporte activo de sodio-glucosa, en el que el transporte activo de sodio provee la energía para absorber la glucosa contra una diferencia de concentración. Este mecanismo de cotransporte del sodio-glucosa actúa sólo en ciertas células epiteliales especiales adaptadas de manera específica para la absorción activa de glucosa. En las demás membranas celulares, la glucosa se transporta sólo desde las zonas

de concentración más altas a las más bajas mediante difusión facilitada, algo factible por las propiedades de unión especiales de la proteína de membrana transportadora de la glucosa.

La insulina aumenta enormemente la velocidad de transporte de la glucosa, así como la de otros monosacáridos. Cuando el páncreas secreta grandes cantidades de insulina, la velocidad de transporte de la glucosa en la mayoría de las células aumenta 10 o más veces que cuando no hay insulina. Por el contrario, las cantidades de glucosa que difunden al interior de la mayor parte de las células del organismo en ausencia de insulina, con las excepciones del hígado y del cerebro, son muy pequeñas para suplir la cantidad habitual de glucosa del metabolismo energético. (Mario & Daniel, 2010).

### **Fosforilación de la glucosa**

Inmediatamente después de entrar en la célula, la glucosa se combina con un radical fosfato de acuerdo con la siguiente reacción:



Esta fosforilación está favorecida principalmente por la enzima glucocinasa del hígado o la hexocinasa de la mayor parte de las otras células. La fosforilación de la glucosa es casi completamente irreversible excepto en las células hepáticas, el epitelio tubular renal y las células epiteliales intestinales; estas células disponen de otra enzima, la glucosa fosfatasa, que cuando se activa revierte la reacción. Por tanto, en la mayor parte de los tejidos del cuerpo, la fosforilación sirve para capturar la glucosa celular. Dada su unión casi instantánea al fosfato,



la glucosa ya no difundirá de nuevo al exterior, excepto en las células especiales, sobre todo las hepáticas, que poseen fosfatasa.

### **Almacenamiento de la glucosa.**

Tras su absorción celular, la glucosa se utiliza de inmediato para proveer energía a la célula o bien se almacena en forma de glucógeno, un gran polímero de glucosa.

Todas las células del organismo pueden almacenar al menos algo de glucógeno, pero algunas lo depositan en grandes cantidades, en especial las células hepáticas, que alojan hasta un 5-8% de su peso en forma de glucógeno, y las células musculares, que llegan a albergar hasta un 1-3%. Las moléculas de glucógeno se polimerizan hasta casi cualquier peso molecular; su peso molecular medio alcanza 5 millones o más.

Glucogenogénia: es la formación de glucógeno. Las reacciones químicas de la glucogenogénia se ilustran en la figura. En esta figura puede verse que la glucosa-6-fosfato se puede convertir primero en glucosa-1-fosfato; después, esta se transforma en uridina difosfato glucosa, que finalmente se convierte en glucógeno. Se necesitan varias enzimas concretas para estas conversiones y cualquier monosacárido que pueda convertirse en glucosa puede participar en las reacciones. Ciertos compuestos más pequeños, entre ellos el ácido láctico, el glicerol, el ácido pirúvico y ciertos aminoácidos desaminados, se pueden transformar también en glucosa o compuestos muy afines y después en glucógeno. (Guyton, 2010).

Glucogenólisis; es la descomposición del glucógeno almacenado. Glucogenólisis significa descomposición del glucógeno almacenado por la célula para formar de nuevo glucosa en su interior, que se puede utilizar entonces para dar energía. La glucogenólisis no

sucedo por inversión de las mismas reacciones químicas que sirvieron para sintetizar glucógeno; en su lugar, cada molécula de glucosa sucesiva de cada rama del polímero de glucógeno es escindida mediante una fosforilación, catalizada por la enzima fosforilasa. En condiciones de reposo, la fosforilasa se encuentra inactiva, de modo que se almacena glucógeno. Por tanto, cuando se necesita volver a formar glucosa a partir del glucógeno, hay que activar primero la fosforilasa. Esto se puede conseguir de varias formas, incluidas las dos siguientes.

Dos hormonas, la adrenalina y el glucagón, activan en concreto la fosforilasa y, por tanto, causan una glucogenólisis rápida. El efecto inicial de cada una de estas hormonas es fomentar la síntesis celular de AMP cíclico, que inicia entonces una cascada de reacciones químicas que activan la fosforilasa. La médula suprarrenal libera la adrenalina cuando se estimula el sistema nervioso simpático. Por eso, una de las funciones del sistema nervioso simpático consiste en aumentar la disponibilidad de la glucosa para un metabolismo energético rápido. Esta función de la adrenalina se ejecuta con intensidad en las células hepáticas y en el músculo y contribuye, junto a otros efectos de la estimulación simpática, a preparar el cuerpo para la acción. El glucagón es una hormona secretada por las células  $\alpha$  del páncreas cuando la concentración sanguínea de glucosa se reduce mucho. Estimula la formación de AMP cíclico principalmente en las células hepáticas, con lo que a su vez el glucógeno hepático se transforma en glucosa y esta se libera a la sangre, elevando así su concentración sanguínea (SCHWARTZ, 2010).

### **Liberación de la energía de la glucosa por la vía glogolítica.**

Con diferencia, los medios más importantes para la liberación energética a partir de la molécula de glucosa los inicia el glucólisis. Después, los productos finales del glucólisis se oxidan principalmente para proporcionar energía. Glucólisis significa partición de la molécula de glucosa en dos moléculas de ácido pirúvico.

En la glucólisis se produce en 10 reacciones químicas sucesivas, Con todo, se precisan 2 moles de ATP para fosforilar la glucosa original y formar fructosa 1,6-difosfato antes de que empiece la glucólisis. Por tanto, la ganancia neta de moléculas de ATP del proceso glucolítico completo es sólo de 2 moles por cada mol de glucosa utilizado. Esto supone 24.000 calorías de energía transferida al ATP, pero durante el glucólisis se pierden, en total, 56.000 calorías de la glucosa original, lo que proporciona una eficiencia global de síntesis del ATP del 43%. El 57% restante de la energía se pierde en forma de calor. El siguiente paso en la descomposición de la glucosa consiste en la conversión en dos etapas de dos moléculas de ácido pirúvico en otras dos de acetil coenzima A. El siguiente paso en la descomposición de la molécula de glucosa se denomina ciclo del ácido cítrico (también llamado ciclo del ácido tricarboxílico o **ciclo de Krebs**, en honor a Hans Krebs por su descubrimiento del ciclo del ácido cítrico). Se trata de una secuencia de reacciones químicas en la que el radical acetilo del acetil CoA se degrada en dióxido de carbono y átomos de hidrógeno.

Durante el ciclo completo de descomposición de la glucosa se liberan un total de 24 átomos de hidrogeno durante el glucolisis y durante el ciclo del ácido cítrico. Veinte de estos átomos se oxidan junto con el mecanismo quimiosmótico, con la liberación de hasta tres moléculas de ATP por cada dos átomos de hidrogeno metabolizados. Esto proporciona 30

moléculas de ATP adicionales. Los cuatro átomos de hidrogeno restantes los libera su deshidrogenasa según el esquema oxidativo quimiosmótico de la mitocondria. Habitualmente, solo se liberan dos moléculas de ATP por cada dos átomos de hidrogeno oxidados, proporcionando un total de cuatro moléculas más de ATP. Sumando ahora todas las moléculas de ATP generadas, nos encontramos con la producción máxima de 38 moléculas de ATP por cada molécula de glucosa degradada a dióxido de carbono y agua. De este modo se pueden almacenar 456.000 calorías de energía en forma de ATP, mientras que se liberan 686.000 calorías durante la oxidación completa de cada mol de glucosa, representa una eficiencia máxima global de transferencia de energía del 66%. El 34% restante de la energía se convierte en calor y, por tanto, las células no lo pueden utilizar para sus funciones específicas. (Elena & Juan, 2012).

### **Liberación de energía a partir de la glucosa por la vía de la pentosa fosfato.**

Casi todos los hidratos de carbono utilizados por la inmensa mayoría de los músculos para obtener energía se descomponen primero hacia ácido pirúvico, mediante la glucólisis, y después se oxidan. Sin embargo, esta vía glicolítica no es la única por la que se descompone la glucosa y luego se utiliza para obtener energía. Un segundo mecanismo importante para la escisión y oxidados de la glucosa se denomina vía de la pentosa fosfato (o vía del fosfogluconato), que se ocupa hasta del 30% de la degradación de la glucosa en el hígado, e incluso más en los adipocitos. Esta vía reviste especial importancia porque proporciona una energía independiente de las enzimas del ciclo del ácido cítrico y supone una ruta alternativa del metabolismo energético en caso de alteración enzimática celular; posee una capacidad

especial para proporcionar energía a múltiples procesos de síntesis celular. (Sheila & Carol, 2014).

**Formación de hidratos de carbono a partir de las proteínas y de las grasas: gluconeogenia.**

Cuando los depósitos corporales de hidratos de carbono disminuyen por debajo de lo normal, se pueden formar cantidades moderadas de glucosa a partir de los aminoácidos y del glicerol de las grasas. Este proceso se llama gluconeogenia. La gluconeogenia ayuda sobre todo a evitar el descenso exagerado de la concentración sanguínea de glucosa durante el ayuno. La glucosa es el sustrato energético principal de tejidos, como el encéfalo y los eritrocitos; la sangre debe disponer de suficiente glucosa entre las comidas. El hígado desempeña una función primordial para mantener la glucemia durante el ayuno, al convertir el glucógeno depositado en glucosa (glucogenólisis) y sintetizar glucosa, sobre todo a partir del lactato y de los aminoácidos (gluconeogenia). Aproximadamente el 25% de la producción hepática de glucosa durante el ayuno procede de la gluconeogenia y sirve para restablecer un aporte constante de glucosa al encéfalo. Durante el ayuno prolongado, los riñones también sintetizan enormes cantidades de glucosa a partir de los aminoácidos y de otros precursores. Si las células no disponen de cantidades normales de hidratos de carbono, la adenohipófisis, por razones no del todo aclaradas, comienza a secretar más cantidad de corticotropina. Esta estimula a la corteza suprarrenal para sintetizar grandes cantidades de hormonas glucocorticoides, en especial cortisol. A su vez, el cortisol moviliza las proteínas de casi todas las células del organismo, suministrándolas en forma de aminoácidos en los líquidos orgánicos. Un elevado porcentaje de ellos se desaminan de inmediato en el hígado y

proporcionan sustratos ideales para su conversión en glucosa. De este modo, uno de los estímulos básicos de la gluconeogenia depende de la liberación de glucocorticoides en la corteza suprarrenal

### **Fisiología de la homeostasis de la glucosa**

En seres humanos sanos, la glucosa sanguínea se mantiene en un intervalo estrecho pese a las amplias fluctuaciones en el consumo, utilización y producción de glucosa. La conservación de una homeostasis de la glucosa, que por lo general se denomina tolerancia a la glucosa, es un proceso sistémico muy desarrollado que implica la integración de varios órganos importantes a través de múltiples vías de comunicación. Aunque el control endocrino de la glucemia, principalmente a través de acciones de la insulina, es de importancia central, también desempeñan una función de gran importancia múltiples niveles de comunicación entre órganos a través de hormonas, nervios, factores locales y sustratos. Las células pancreáticas  $\beta$  son centrales en este proceso homeostático al ajustar la cantidad de insulina secretada con gran precisión para favorecer la captación de glucosa después de los alimentos y para regular la salida de glucosa del hígado en periodos de ayuno.

Durante el ayuno, la mayor parte de las demandas de combustible corporal se satisfacen por la oxidación de ácidos grasos. El cerebro no utiliza de manera eficaz los ácidos grasos para satisfacer sus necesidades energéticas en estado de ayuno y requiere glucosa para su funcionamiento normal; las necesidades de glucosa son de casi 2 mg/kg/min en seres humanos adultos, que son consumidos en gran medida por el sistema nervioso central (SNC) como fuente energética. Las necesidades de glucosa en ayuno son suministradas principalmente por el hígado, con una pequeña contribución de los riñones. Las reservas de

glucógeno hepático proporcionan parte de esta glucosa; la conversión de precursores de gluconeogénesis, sobre todo lactato, alanina y glicerol a glucosa representan el resto. La regulación dominante de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepáticas depende de la insulina y glucagón, hormonas secretadas en los islotes pancreáticos. La insulina inhibe la producción de glucosa en varios niveles y reduce las concentraciones de insulina circulante en el estado que le sigue a la absorción de alimentos siendo permisiva para cifras elevadas de producción de glucosa. El glucagón mantiene la glucemia en cifras fisiológicas en ausencia de carbohidratos exógenos (por la noche y entre los alimentos) al estimular la gluconeogénesis y glucogenólisis en el hígado. (Laurence L, Bruce, & Björn, 2012)

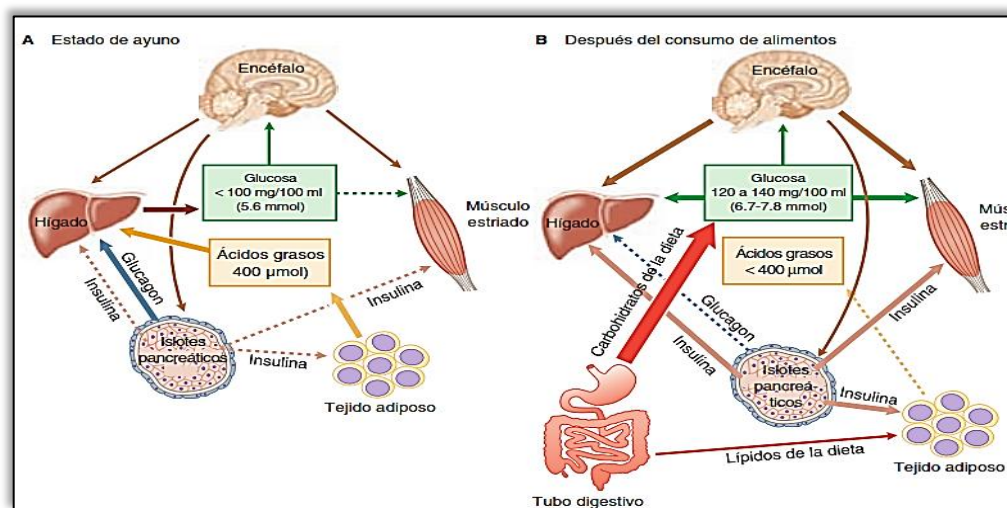


Figura 2 Insulina y glucagón en la homeostasis de glucosa.

Fuente: de Goodman y Gillan las bases de la farmacológica terapéutica. pag.1238 12ed.

Elaborado por John Alejandro Bravo Cordero

La ingestión de alimentos constituye un reto sustancial para la homeostasis de la glucosa. Los adultos por lo común consumen 30 a 90 g de carbohidratos en un solo alimento, considerablemente más que la reserva de glucosa extracelular, que suele contener 15 a 20 g de glucosa. Por tanto, la captación y eliminación de la glucosa derivada de los alimentos requiere una coordinación eficaz de diversos procesos, intracelular para evitar modificaciones

importantes en las concentraciones plasmáticas de glucosa. La regulación de la eliminación de nutrientes después de los alimentos depende principalmente del control de la insulina, cuya secreción es estimulada por la ingestión de alimentos, absorción de nutrientes e incremento en la glucemia; la insulina favorece el metabolismo de glucosa, lípidos y proteínas. El aspecto central de la insulina en el metabolismo de la glucosa es resaltado por el hecho de que todas las formas de diabetes humana tienen una causa básica de alguna anomalía en la secreción o acción de la insulina. En personas sanas, las células  $\beta$  controlan principalmente las concentraciones de glucosa plasmática. Se requieren elevaciones de la glucemia para la liberación de insulina por arriba de sus cifras basales y otros estímulos son relativamente ineficaces cuando las concentraciones plasmáticas de glucosa en ayuno se encuentran alrededor de 80 a 100 mg/100 ml (4.4 a 5.5 mmol). Los otros estímulos incluyen sustratos nutritivos, hormonas insulínótropas liberadas del tubo digestivo y de vías neurales autonómicas. Como consecuencia, las células  $\beta$  del páncreas se estimulan desde el momento de la presentación de los alimentos, a lo largo de la absorción de nutrientes y hasta que la glucosa regresa a las cifras de ayuno. Algunos estímulos neurales incrementan la secreción de insulina antes del consumo de alimentos. Además de estas respuestas cefálicas, la estimulación neural de la secreción de insulina ocurre a lo largo de la alimentación y contribuye de manera significativa a la tolerancia a la glucosa. La llegada del quimo alimenticio al intestino ocasiona la liberación de péptidos insulínótropos a partir de células endocrinas especializadas en la mucosa intestinal. El péptido insulínótropo dependiente de glucosa (GIP, glucose-dependent insulintropic polypeptide) y el péptido similar al glucagón (GLP-1, glucagon-like peptide 1), que en conjunto se denominan incretinas son hormonas intestinales esenciales que contribuyen a la tolerancia a la glucosa; se secretan en proporción a



la carga de nutrientes ingerida y envían esta información a los islotes como parte del mecanismo de retroalimentación positiva que permite que la insulina responda de manera apropiada al tamaño de la comida. Las tasas de secreción de insulina en seres humanos sanos son más elevadas en fases iniciales de la digestión de alimentos, antecediendo y limitando la concentración máxima de glucosa en sangre. Este patrón de secreción adelantada de insulina es una característica esencial de la tolerancia normal a la glucosa. Uno de los datos clave para el tratamiento con insulina en individuos diabéticos es encontrar la forma de simular este patrón. El incremento de las concentraciones de insulina circulante disminuye la glucosa en sangre al inhibir la producción hepática de glucosa y estimular la captación y metabolismo de glucosa por el músculo y tejido adiposo. Ocurren dos efectos importantes con diferentes concentraciones de insulina. La producción de glucosa se inhibe a la mitad de su cifra máxima con concentraciones de insulina cercanas 120 pmol/L, mientras que el uso de glucosa se estimula a la mitad de su cifra máxima a casi 300 pmol/L. Algunos de los efectos de la insulina sobre el hígado ocurren con rapidez, en los primeros 20 min del consumo de alimentos, en tanto que la estimulación de la captación de glucosa periférica puede necesitar hasta 1 h para alcanzar cifras significativas. Esto probablemente se debe al acceso rápido de la insulina a los hepatocitos a través de la circulación porta-hepática y a las sinusoides hepáticas, así como al menor paso de insulina a sus receptores en el músculo y células adiposas. La insulina tiene efectos potentes para disminuir la lipólisis de los adipocitos, principalmente a través de la inhibición de la lipasa sensible a hormona e incrementa el almacenamiento de lípidos al favorecer la síntesis de lipoproteína lipasa y la captación de glucosa por los adipocitos. (Javier de León, 2010). Por último, la insulina estimula la captación de aminoácidos y la síntesis de proteínas e inhibe la degradación de proteínas en músculo y otros

tejidos; así, causa disminución en las concentraciones circulantes de la mayor parte de los aminoácidos. Las demandas de glucosa como fuente energética para el músculo estriado se incrementan en forma notable durante el ejercicio. El glucógeno almacenado en el músculo estriado es movilizado por algunas de estas necesidades, pero hay reservas limitadas que se usan, sobre todo al inicio de la actividad. La mayor parte de la glucosa que se consume durante el ejercicio proviene del gluconeogénesis hepática. La regulación dominante de la producción de glucosa hepática durante el ejercicio proviene de adrenalina y noradrenalina. Las catecolaminas estimulan la glucogenólisis y gluconeogénesis, inhiben la secreción de insulina e incrementan la liberación de glucagón, todos factores que contribuyen al incremento de la producción de glucosa hepática. Además, las catecolaminas favorecen la lipólisis, liberan ácidos grasos por oxidación en el músculo en ejercicio y glicerol para la gluconeogénesis hepática. (Guyton, 2010)

### **III. HIPOGLUCEMIA EN EL CONTEXTO DEL PACIENTE NO DIABÉTICO.**

La glucosa es el combustible metabólico obligado del cerebro en condiciones fisiológicas. Por el contrario, otros órganos pueden oxidar ácidos grasos además de la glucosa. Debido a esta dependencia de la glucosa ya que no puede sintetizarla o almacenarla más allá de algunos minutos el cerebro requiere un aporte continuo de glucosa circulante. La difusión de la sangre al cerebro está en función directa con la concentración de la misma en el plasma arterial. En condiciones normales la cantidad de glucosa arterial es más que suficiente para el metabolismo cerebral, sin embargo, a medida que esta disminuye, también decrece el aporte cerebral y con ello la supervivencia de los pacientes, quizás por el por esto el organismo ha

evolucionado de tal manera para que la homeostasis de la glucemia se conserve. (Amouyal & Moutel, 2016)

La hipoglucemia endógena (no asociada a Diabetes Mellitus) es una enfermedad en general poco frecuente, pero que presenta desafíos diagnósticos y terapéuticos muy relevantes. Las manifestaciones clínicas son variables y el nivel de glucemia diagnóstico es controversial. En el diagnóstico diferencial deben considerarse el uso de fármacos, patologías médicas graves que alteren severamente el metabolismo de la glucosa y la presencia de una secreción endógena anormal de insulina (hipoglucemia hiperinsulinémica), cuya etiología principal es el insulinoma. Se describen los métodos diagnósticos utilizados, con especial énfasis en el test de ayuno prolongado y las alternativas terapéuticas principales de las diferentes etiologías señaladas. (Henry M, Shlomo, & Kenneth, 2010)

### **Balance sistémico de la glucosa**

En condiciones normales la tasa de ingreso endógeno de glucosa y la de flujo fuera de ella, para ir a los tejidos exceptuando el cerebro está regulada por la insulina (reguladora) que reduce la concentración sanguínea de glucosa y por hormonas (contra reguladoras) adrenalina y glucagón, que aumentan su concentración, de esta manera el flujo de glucosa se mantiene evitando la hípér e hipoglucemia, Esto se consigue a pesar de amplias variaciones en el influjo exógeno de glucosa (p ej., tras la comida frente al ayuno) o en su eflujo (durante el ejercicio frente al reposo). La hipoglucemia se produce cuando la velocidad de aparición de glucosa en la circulación, no es capaz de mantenerse al mismo ritmo que la velocidad de desaparición de la glucosa de la circulación. El siguiente tabal se resume la respuesta del organismo a la hipoglucemia. (Cuadro1).

<b>Respuestas fisiológicas a la disminución de la concentración plasmática de glucosa</b>		
<b>Respuesta</b>	<b>Umbral de glucemia a &lt;mol/l (mg/dL)</b>	<b>Papel en la prevención o corrección de la hipoglucemia (contra regulación de glucosa)</b>
<b>Insulina disminuye</b>	4,4-4,7 [80-85]	Principal factor regulador de la glucosa, primera defensa frente a la hipoglucemia
<b>Glucagón aumenta</b>	3,6-3,9 [65-70]	Principal factor contra regulador de la glucosa, segunda defensa frente a la hipoglucemia
<b>Adrenalina aumenta</b>	3,6-3,9 [65-70]	Implicado, cuando hay déficit de glucagón, tercera defensa frente a la hipoglucemia
<b>cortisol y hormona del crecimiento aumenta</b>	3,6-3,9 [65-70]	Implicado, no crítico del crecimiento
<b>Síntomas</b>	2,8-3,1 [50-55]	Conductas de defensa rápida (ingesta de alimento)
<b>Conciencia disminuye</b>	2,8[< 50]	Compromiso de las conductas de defensa

*Cuadro 1. Hipoglucemia. Fuente: Willians tratado de endocrinología.11 ed. pág. 1523Elaborada por: John Alejandro Bravo Cordero.*

Los mecanismos de regulación principales son:

### **1. Hormonales.**

Insulina, glucagón, catecolaminas, cortisol, hormona de crecimiento.

### **2. Activación de sistema simpático y parasimpático a nivel central y periférico.**

Estos mecanismos de regulación gatillan respuestas con rangos de glucemias diferentes, lo que dificulta la definición precisa de un nivel de glucemia asociado a morbilidad, y, por tanto, el criterio diagnóstico de laboratorio para definir la hipoglucemia. Así, la secreción de insulina por la célula beta pancreática se inhibe con niveles de glucemia inferiores a 79 mg/dL, lo que provoca la estimulación de la célula alfa y un aumento de la secreción de glucagón. Esto provoca un rápido aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática. Si la glucemia desciende a niveles menores de 68 mg/dL, se desencadena la secreción de adrenalina y noradrenalina a nivel medular adrenal y de terminaciones nerviosas, suprimiendo aún más la secreción de insulina y estimulando la de

glucagón. Además, el aumento de catecolaminas disminuye la utilización periférica de glucosa y aumenta la lipólisis. El aumento de secreción de cortisol y hormona de crecimiento se observa con glucemias menores de 66 mg/dL, produciendo una activación del gluconeogénesis, del lipólisis y cetogénesis, mecanismos de compensación más importantes en hipoglucemia crónica. Desde el punto de vista clínico, los síntomas autonómicos de hipoglucemia aparecen habitualmente con niveles inferiores a 58 mg/dL y los de neuroglucopenia con valores de 49-51 mg/dl. (PEDRO, 2013)

### **Cuadro clínico tríada de Whipple**

Dada la baja frecuencia poblacional de la hipoglucemia endógena, y la escasa especificidad de la sintomatología asociada, es necesario identificar con la mayor precisión posible a los pacientes afectados, con el fin de evitar estudios funcionales complejos y costosos en pacientes sin patología. Desde la década de 1930, se ha considerado como un elemento de alta sospecha diagnóstica la asociación de: síntomas de hipoglucemia, glucemia venosa disminuida y desaparición de síntomas tras la normalización de la glucemia (tríada de Whipple), asociación clínica que amerita un estudio funcional exhaustivo. El valor de glucemia específico para definir hipoglucemia es difícil de establecer, ya que algunos sujetos pueden tener niveles de glucemia bajos en condiciones normales (mujeres jóvenes y niños). Sin embargo, un valor  $< 55$  mg/dL en condiciones basales amerita estudio. Es importante en estos casos enfatizar la necesidad de medir la glucemia venosa, ya que las mediciones de glucemia capilar con equipos portátiles tienen una variabilidad extremadamente alta en rangos de hipoglucemia y por tanto no debieran usarse con fines diagnósticos en pacientes no diabéticos. Por otra parte, la presencia de glucemias  $> 70$  mg/dL con o sin síntomas asociados,

descarta la presencia de una hipoglicemia en pacientes no diabéticos. (Reyes & Mezquita, 2013).

#### **IV. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA, COMO CAUSA DE ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA**

El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) se caracteriza por una secuencia de respuestas fenotípicas y metabólicas del paciente ante la inflamación sistémica que ocurre en procesos graves; incluye cambios en la frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, presión arterial y en la regulación de la temperatura, así como activación de células inmunitarias. (SCHWARTZ, 2010).

##### **Regulación de la inflamación por el sistema Neuro-Endocrino**

**Hormona adrenocorticotrópica. (ACTH).** La hormona adrenocorticotrópica (ACTH) es un polipéptido liberado por la hipófisis anterior se une con receptores en la *zona fasciculada* de las glándulas suprarrenales, lo cual induce la señalización intracelular y la liberación subsiguiente de: cortisol y corticosterona, en los humanos sanos la liberación de ACTH tiene ritmo circadiano, pero durante periodos de estrés, este patrón diurno se amortigua porque la liberación de ACTH se eleva en proporción con la gravedad de la lesión.

Existen varios estímulos importantes para la liberación de ACTH en el paciente lesionado, incluidos la hormona liberadora de corticotropina o corticoliberina, dolor, ansiedad, vasopresina, angiotensina II, colecistocinina, polipéptido intestinal vaso activo, catecolaminas aminoras y citocinas pro-inflamatorias. (Guyton, 2010)

**Cortisol y glucocorticoides** El cortisol potencia las acciones del glucagón y la adrenalina, lo que se manifiesta como hiperglucemia. Actúa sobre las enzimas hepáticas, disminuye la glucogénesis e incrementa la gluconeogénesis. Después, estos sustratos se usan en el hígado para la gluconeogénesis. En el tejido adiposo, el cortisol tisular estimula la liberación de ácidos grasos libres, triglicéridos y glicerol para aumentar las reservas energéticas circulantes.

En situaciones clínicas manifestadas por hipoperfusión, como el choque séptico, traumatismo y revascularización coronaria, la administración de glucocorticoides atenúa la respuesta inflamatoria ya que es un potente antiinflamatorio, además estimula la cicatrización más rápida de las heridas. Se secreta por estimación de la ACTH y por otros factores como: trauma, infección calor o frío intenso, inyección de noradrenalina o simpaticomiméticos, la inmovilización forzada y enfermedades debilitantes de cualquier tipo. (LANGE, 2010)

**Aldosterona** La aldosterona es un mineralocorticoide liberado por la zona glomerular de la corteza suprarrenal. La aldosterona aumenta el volumen intravascular mediante su acción en el receptor mineralocorticoide renal de los túbulos contorneados distales; induce retención de sodio, y eliminación de potasio e iones de hidrógeno. La secreción de aldosterona se incrementa por efecto de la ACTH, angiotensina II, descenso del volumen intravascular e hipotasiemia. La deficiencia de aldosterona se manifiesta por hipotensión e hipotasiemia, mientras que el exceso de aldosterona produce edema, hipertensión, hipotasiemia y alcalosis metabólica.

### **Hormonas del crecimiento y factores de crecimiento similares a la insulina (IGF)**

El IGF circula unido con varias proteínas de unión con IGF y también tiene efectos

anabólicos, que incluyen aumento en la síntesis de proteína y lipogénesis. En el hígado, el IGF estimula la síntesis proteínica y la glucogénesis; en el tejido adiposo aumenta la captación de glucosa y la utilización de lípidos; en el músculo esquelético media la captación de glucosa y la síntesis de proteínas. Las enfermedades graves se acompañan de resistencia adquirida a la GH, que contribuye a los niveles bajos de IGF.

**Catecolaminas** Las catecolaminas son hormonas secretadas por las células cromafines de la médula suprarrenal, funcionan como neurotransmisores en el sistema nervioso central (SNC). Las catecolaminas más abundantes son adrenalina, noradrenalina y dopamina, que tienen efectos metabólicos, inmuno-moduladores y vaso-activos. Después de una lesión grave, la concentración plasmática de catecolaminas aumenta tres o cuatro veces y las elevaciones duran 24 a 48 h antes de regresar a las cifras iniciales.

Se sabe que la adrenalina induce un estado catabólico e hiperglucemia a través de gluconeogénesis y glucogenólisis hepáticas, además de lipólisis y proteólisis periféricas. Aparte, la adrenalina fomenta la resistencia a la insulina en el músculo esquelético. Las catecolaminas también aumentan la secreción de hormona tiroidea, hormonas paratiroides y renina, pero inhiben la liberación de aldosterona. (SCHWARTZ, 2010).

### **Insulina**

La hiperglucemia y resistencia a la insulina son las características distintivas de la enfermedad crónica debida a los efectos catabólicos de los mediadores circulantes, incluidas catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento. La insulina se secreta en los islotes de Langerhans en el páncreas. La insulina media un estado anabólico general en el



organismo mediante la glucogenia y glucólisis hepáticas, captación periférica de glucosa, lipogénesis y síntesis de proteínas. La hiperglucemia durante la enfermedad grave tiene efectos inmunosupresores que incluyen glucosilación de inmunoglobulinas y descenso de la fagocitosis y de la liberación respiratoria de monocitos; por tanto, se acompaña de un mayor riesgo de infección. El tratamiento con insulina para corregir la hiperglucemia se favorece cada vez más; se relaciona con descenso de la mortalidad y con disminución de complicaciones infecciosas en algunas poblaciones de pacientes. Sin embargo, debe tenerse cuidado de evitar las secuelas nocivas de la hipoglucemia por el control demasiado agresivo de la glucemia. Todavía falta determinarse el intervalo ideal de glucosa sanguínea en el que debe mantenerse a los pacientes graves. (COURTNEY, COURTNEY, MARK, & KENNETH L, 2012).

### **Metabolismo posterior a una lesión**

Las lesiones o infecciones inducen respuestas neuroendocrinas e inmunitarias únicas que diferencian el metabolismo en una lesión del ayuno sin estrés. Al parecer, la magnitud del gasto metabólico es directamente proporcional a la gravedad de la agresión, en la que las lesiones térmicas y las infecciones graves se acompañan de las demandas más altas de energía. El incremento del gasto energético es mediado en parte por activación simpática y liberación de catecolaminas, lo cual se ha reproducido administrando catecolaminas a personas sanas. Se analiza primero, con toda intención, el metabolismo de lípidos después de una lesión, porque este macro-nutriente constituye la principal fuente de energía durante estados de estrés (SCHWARTZ, 2010).

**Metabolismo de lípidos después de una lesión** Los lípidos no son sólo fuentes energéticas diferentes a las proteínas y a los carbohidratos que reducen al mínimo el catabolismo proteínico en el paciente lesionado, sino que el metabolismo de los lípidos tiene la posibilidad de intervenir en la integridad estructural de las membranas celulares y, asimismo, en la respuesta inmunitaria durante la inflamación generalizada. Los depósitos adiposos del cuerpo (triglicéridos) son la fuente de energía predominante (50 a 80%) durante una enfermedad crítica y después de una lesión. El desplazamiento de grasas (lipólisis) ocurre sobre todo como respuesta al estímulo de catecolaminas por parte de la lipasa de triglicéridos sensible a hormonas. Otras influencias hormonales en la lipólisis comprenden la hormona adrenocorticotrófica (ACTH), catecolaminas, hormona tiroidea, cortisol, glucagón, liberación de hormona del crecimiento, disminución de la concentración de insulina e incremento del estímulo simpático (Guyton, 2010).

**Absorción de lípidos.** Aunque no se comprende bien, los tejidos adiposos proporcionan energía al hospedador en forma de ácidos grasos libres y glicerol durante una enfermedad y lesión graves. La oxidación de 1 g de grasa proporciona alrededor de 9 kcal de energía. Aunque el hígado es capaz de sintetizar triglicéridos a partir de carbohidratos y aminoácidos, las fuentes dietéticas y exógenas son el principal aporte de triglicéridos. Los lípidos de la dieta se absorben con dificultad en el intestino, ya que se requiere que haya lipasa y fosfolipasa pancreáticas en el duodeno a fin de hidrolizar los triglicéridos en ácidos grasos libres y monoglicéridos. A continuación, los enterocitos intestinales absorben con facilidad estos ácidos grasos libres y monoglicéridos y sintetizan de nuevo triglicéridos mediante la esterificación de monoglicéridos con la acilcoenzima A grasa (acil-CoA) Los triglicéridos de cadena larga (LCT), que se donen como los que tienen 12 carbonos o más, pasan por este

proceso de esterificación y penetran en la circulación a través del sistema linfático como quilomicrones. Los ácidos grasos de cadenas más cortas penetran directamente en la circulación porta y son transportados hasta el hígado por los transportadores de albúmina. En estados de estrés, los hepatocitos utilizan ácidos grasos libres como una fuente de energía, pero sintetizan también fosfolípidos o triglicéridos (es decir, lipoproteínas de muy baja Densidad) cuando la persona se alimenta. El tejido de múltiples órganos (p. ej., músculo y corazón) puede utilizar quilomicrones y triglicéridos como fuente de energía mediante hidrólisis con lipasa de lipoproteínas en la superficie luminal del endotelio capilar (SCHWARTZ, 2010).

**Metabolismo de los carbohidratos** Los carbohidratos de la dieta y los entéricos se digieren principalmente en el intestino delgado, donde las enzimas pancreáticas e intestinales reducen los carbohidratos complejos en unidades diméricas. Las disacaridasas (sacarasa, lactasa y maltasa) que se encuentran en los bordes en cepillo intestinales descomponen los carbohidratos complejos en unidades de hexosa simples, que se transportan al interior de la mucosa intestinal. Un transporte activo, que depende de energía y está acoplado a la bomba de sodio, absorbe sobre todo glucosa y galactosa. En cambio, la absorción de fructosa ocurre por difusión facilitada dependiente de la concentración.

Ni la fructosa ni la galactosa dentro de la circulación, tampoco el manitol exógeno (para una lesión neurológica) provocan una respuesta insulínica. La administración intravenosa de dosis bajas de fructosa en seres humanos en ayuno se relaciona con conservación de nitrógeno, pero aún es necesario demostrar la utilidad clínica de la administración de fructosa en lesiones en los seres humanos. El análisis sobre el metabolismo

de los carbohidratos se refiere fundamentalmente a la utilización de la glucosa. La oxidación de 1 g de carbohidratos proporciona 4 kcal, pero las soluciones de glúcidos administradas como las que se encuentran en líquidos intravenosos o en la nutrición parenteral sólo proporcionan 3.4 kcal/g de dextrosa. En el ayuno, la producción de glucosa se consigue a expensas de los depósitos de proteínas (es decir, músculo estriado). Por lo tanto, el principal objetivo de la administración de glucosa de sostén en pacientes quirúrgicos es reducir al mínimo la atrofia muscular. La administración exógena de cantidades pequeñas de glucosa (alrededor de 50 g/día) facilita el ingreso de las grasas en el ciclo del ácido tricarboxílico y reduce la cetosis. (Dan, Dennis, Larry, & Anthony, 2012). A diferencia del ayuno en individuos sanos, en los pacientes sépticos y traumatizados, con la provisión de glucosa exógena nunca se demostró la supresión completa de la degradación de aminoácidos para gluconeogénesis. Estos resultados llevan a pensar que otros mediadores hormonales y proinflamatorios tienen gran influencia en la tasa de degradación de proteínas durante los periodos de estrés, y que es inevitable cierto grado de atrofia muscular. Está demostrado que la administración de insulina durante el estrés grave revierte el catabolismo de proteínas porque estimula su síntesis en músculos estriados e inhibe su degradación en los hepatocitos. La insulina también estimula la incorporación de precursores elementales en ácidos nucleicos relacionados con la síntesis de RNA en células musculares. La glucosa para formar glucosa-6-fosfato (G6P) se fosforila en las células. La G6P puede ser polimerizada durante la glucogenia o ser catalizada en la glucogenólisis. El catabolismo de la glucosa ocurre por segmentación a piruvato o lactato (vía del ácido pirúvico) o por descarboxilación a pentosas (derivación de pentosa) El exceso de glucosa por alimentación excesiva, como lo indica un QR mayor de 1.0, puede dar por resultado estados como glucosuria, termogenia y conversión en grasa

(lipogénesis). La administración excesiva de glucosa aumenta la producción de dióxido de carbono, que puede ser perjudicial en pacientes con función pulmonar subóptima, así como hiperglucemia, lo cual puede contribuir con el riesgo de infección y supresión inmunitaria. (LEE & ANDREW, 2013). Las lesiones e infecciones graves inducen en forma aguda un estado de intolerancia periférica a la glucosa, a pesar de la producción amplia de insulina varias veces mayor que la basal. Esta situación se puede presentar en parte debido a una actividad reducida de la piruvato deshidrogenasa en músculo estriado después de una lesión, lo que disminuye la conversión de piruvato en acetil-CoA y la entrada posterior en el ciclo del ácido tricarboxílico. La acumulación consiguiente de estructuras de tres carbonos (piruvato y lactato) pasa al hígado como sustrato para gluconeogénesis. Además, de acuerdo con estudios de cateterismo regional de tejidos y dilución de isótopos, hay un incremento de 50 a 60% en la producción esplácnica neta de glucosa en pacientes sépticos y de 50 a 100% en quemados. El aumento de los valores de glucosa plasmática es proporcional a la gravedad de la lesión y se cree que esta respuesta gluconeógena hepática neta depende del glucagón. A diferencia de los individuos sin estrés, en el paciente grave hipermetabólico es imposible inhibir la respuesta gluconeógena hepática ante una lesión o a causa de septicemia mediante la administración exógena de glucosa o con un exceso de la misma, sino que dicha respuesta persiste. (Javier de León, 2010). La gluconeogénesis hepática, proveniente sobre todo del catabolismo de alanina y glutamina, proporciona una fuente energética accesible para tejidos, como los del sistema nervioso, heridas y eritrocitos, que no requieren insulina para el transporte de glucosa. (COURTNEY, COURTNEY, MARK, & KENNETH L, 2012). Asimismo, la concentración alta de glucosa proporciona una fuente de energía necesaria para leucocitos en tejidos inflamados y en sitios de invasiones microbianas. La extracción de glucosa de órganos no

esenciales, como músculo esquelético y tejidos adiposos, está mediada por catecolaminas. En ciertos experimentos donde se administró en forma intravenosa catecolaminas y glucagón a animales, se observó una concentración elevada de glucosa plasmática como resultado del mayor gluconeogénesis hepática y la resistencia periférica a la insulina. Es interesante observar que, si bien la sola administración intravenosa de glucocorticoides no incrementa las concentraciones de glucosa, sí prolonga y aumenta los efectos hiperglucémicos de las catecolaminas y el glucagón cuando se administran en forma concurrente. Es posible desplazar los depósitos de glucógeno de los músculos esqueléticos mediante la activación con adrenalina de receptores adrenérgicos beta, una proteína de unión GTP (proteína-G), que estimula después al segundo mensajero, cAMP. Este último activa a la fosforilasa cinasa, que a su vez conduce a la conversión de glucosa en glucosa-1-fosfato. El segundo mensajero, calcio, también puede activar a la fosforilasa cinasa a través del catabolismo del fosfato de fosfatidilinositol, que ocurre en la glucogenólisis hepática mediada por vasopresina (SCHWARTZ, 2010).

### **Transporte y señalización de la glucosa**

Las membranas celulares hidrófobas son relativamente impermeables a las moléculas de glucosa hidrofílicas. Existen dos clases distintas de transportadores de glucosa en la membrana de los sistemas de seres humanos. Son los transportadores de glucosa por difusión facilitada (GLUT) que permiten el transporte de glucosa a favor del gradiente de concentración y el sistema de transporte activo secundario para Na/glucosa (SGLT), que traslada moléculas de glucosa en contra del gradiente de concentración mediante transporte activo. Desde 1985 se han clonado más de cinco transportadores humanos de glucosa por

difusión facilitada. El GLUT1 es el transportador en enterocitos humanos. Se expresa en varios otros tejidos, pero se encuentra muy poco en hígado y músculo esquelético. Un hecho importante es que forma parte del endotelio en la barrera hematoencefálica. El GLUT2 se expresa de manera predominante en las membranas sinusoidales del hígado, túbulo renales, enterocitos y células beta secretoras de insulina del páncreas.

El GLUT2 es importante para el transporte rápido de la glucosa que resulta del gluconeogénesis. El GLUT3 se expresa altamente en el tejido neuronal del cerebro, en los riñones y en la placenta, pero suele detectarse mRNA de GLUT3 en casi todos los tejidos humanos. El GLUT4 es importante para el metabolismo humano porque es el principal transportador de glucosa en tejidos sensibles a insulina, tejido adiposo y músculos estriado. (Laurence L, Bruce, & Björn, 2012).

## **V. HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y SU IMPORTANCIA EN PACIENTES CRÍTICOS**

La hiperglucemia de estrés, también denominada diabetes del estrés o diabetes por lesión aguda, es aquella hiperglucemia (Cuadro 1) que aparece en un paciente crítico u hospitalizado por enfermedad no crítica sin antecedentes previos de diabetes mellitus de tipo 1 o 2. Algunos autores consideran los valores del cuadro 2 como referencia. (Finfer S. , 2014). La American Diabetes Association (ADA), sin embargo, define la hiperglucemia de estrés como aquella cuyo valor supera los 140 mg/dl. (Manzanares & Aramendi, 2010)

*Valores de glucosa en hiperglucemia de estrés: Un nivel de glucosa sanguínea 126m/dL en ayuno o un valor superior a 200 mg/dL medido en cualquier momento*

Cuadro 2 Valor de glucosa en hiperglucemia de estrés: Elaborada por: John Bravo Fuente:  
Revista Española De Medicina A Intensiva.

La hiperglucemia de estrés es un hallazgo muy frecuente en los pacientes críticos. Esta alteración metabólica es debida a una lesión aguda, como por ejemplo dolor, cirugía reciente, traumatismo, sepsis, hipoxia, quemaduras, estrés psíquico, alteraciones vasculares entre otros, como respuesta adaptativa a ese estímulo. Algunos tipos de medicación también producen un aumento de azúcar en sangre, como pueden ser las soluciones glucosadas, los glucocorticoides o las catecolaminas.

Este análisis sobre la hiperglucemia de estrés nos lleva a plantearnos la pregunta principal a cuestionar: ¿qué cambios tienen lugar en el metabolismo humano para causar una hiperglucemia durante una lesión aguda? Para lo que la respuesta sería:

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

- a) Incremento de las hormonas contra reguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento).
- b) Acción de los mediadores de la inflamación.

Ambas condiciones que correspondería al Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SIRS), tea que será analizada en otro capítulo del mismo documento.

### **Fisiopatología de la hiperglucemia de estrés**

La enfermedad o el traumatismo incrementan: Producción hepática de glucosa mediante la gluconeogénesis, a pesar de la hiperglucemia y la abundante liberación de insulina. La resistencia hepática a la insulina se caracteriza por concentraciones circulantes elevadas de la proteína 1 fijadora del factor de crecimiento insulínico (IGFBP-1), también en



el músculo esquelético y cardíaco el transporte de glucosa estimulado por insulina está alterado.

En general, en pacientes críticos el transporte de glucosa está incrementado; sin embargo, este incremento puede tomar lugar, principalmente en los tejidos que no son dependientes de insulina para el transporte de glucosa, entre otros el sistema nervioso y las células sanguíneas. Los casos más severos de hiperglucemia inducida por estrés y las concentraciones circulantes más altas de IGFBP-1, se observan en pacientes con mayor riesgo de muerte. De manera orquestada, las hormonas contra reguladoras, la liberación de citosinas y las señales del sistema nervioso, afectan las vías metabólicas de la glucosa y dan lugar a la hiperglucemia de estrés.

Las hormonas involucradas son: catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento.

Las citosinas pro inflamatorias afectan indirectamente la homeostasia de la glucosa, por estimulación de la secreción de hormonas contra reguladoras y, directamente, por alterar la señalización del receptor de insulina.

Aunque los mecanismos de señalización del receptor de la insulina no están completamente comprendidos, la generación de SOCS-1 y SOCS-3 puede estar involucrada.

La IL-6 estimula la generación de SOCS-3, que se ha demostrado inhibe la fosforilación del receptor tirosinasa de la insulina y promueve la regulación a la baja de las señales de transducción<sup>21</sup> y, además, se ha mostrado que el SOCS-1 y SOCS-3 degradan los sustratos del receptor de la insulina tipo 1 (IRS-1) y 2 (IRS-2).

Además, las catecolaminas exógenas y endógenas inhiben de manera temprana la secreción de insulina por las células  $\beta$  del páncreas y, junto con la angiotensina II, ejercen un efecto anti insulina. La diabetes mellitus tipo 2 y, en menor extensión, la obesidad, se caracterizan por hiperglucemia, reducción del transporte de glucosa y de su oxidación, no supresión de gluconeogénesis y alteración en la síntesis de glucógeno y óxido nítrico. Aquí, las consecuencias metabólicas de la resistencia a la insulina son mediadas, predominantemente, por anormalidades a través de la vía de señalización IRS-1-PI3K de la insulina.

### **Mecanismos de toxicidad de la glucosa**

La hiperglucemia se caracteriza por ser potencialmente más tóxico en el paciente crítico con relación a los pacientes con diabetes mellitus previa. Evidencia creciente permite afirmar que las razones causantes de la toxicidad atribuible a la hiperglucemia son la excesiva sobrecarga celular de glucosa y el estrés oxidativo celular.

- **Excesiva sobrecarga celular de glucosa.** La glucosa es transportada hacia el interior celular independientemente de la insulina en hepatocitos, inmunocitos, epitelios y tejido nervioso, a través de los transportadores: GLUT-1, GLUT-2 (hepatocitos, epitelio de la mucosa del tracto intestinal, células  $\beta$  de los acinos pancreáticos y epitelio tubular renal) y GLUT-3 (neuronas). En los estados de inflamación sistémica se asiste a una sobre estimulación de los transportadores GLUT-1 y GLUT-3, fenómeno que afecta particularmente a los endotelios, las neuronas, la astrogliá y el musculo liso. De acuerdo con los conocimientos actuales, las citoquinas causantes de la resistencia a la insulina son la IL-1, IL-6 y el FNT- $\alpha$  , así como la proteína C

reactiva. Por otra parte, el músculo esquelético y cardíaco que captan la glucosa por un mecanismo dependiente de la insulina mediante el transportador GLUT-4 se encuentran protegidos de la sobrecarga de glucosa.

- **Estrés oxidativo celular.** Se debe a la generación de radicales libres (RL) por excesivo glucólisis y fosforilación oxidativa. La sobrecarga citosólica de glucosa conlleva a un incremento de la generación de piruvato y RL, en particular superóxido y peroxinitrito, que son la causa de estrés oxidativo, nitrativo y de apoptosis celular. (Manzanares & Aramendi, 2010).

Por otra parte, la hiperglucemia es causa de disfunción inmunitaria. En tal sentido, la hiperglucemia afecta la inmunidad celular y provoca:

- a) Reducción de la activación de neutrófilos
- b) Disminución de la quimiotaxis
- c) Disminución de la fagocitosis, de la actividad bactericida intracelular e hiperproducción de radicales libres RL.

Finalmente, los efectos de la hiperglucemia sobre la inmunidad humoral incluyen la inactivación de las inmunoglobulinas por glucosilación y el estímulo de la síntesis de IL-6 y FNT- $\alpha$  por los monocitos periféricos.

### **Valores normales de glucosa en un paciente crítico**

Los valores de glucosa en un paciente crítico siempre se espera que sean elevados, y disminuyan gradualmente conforme se resuelve la entidad mórbida, por lo que los valores referenciales de la población sana no deben aplicarse en pacientes críticos sin embargo, es importante definir valores normales en población sana y pacientes críticos para hacer la

correcta diferenciación entre ambos: Los valores de referencia de glucosa en una persona sana son:(cuadro 3).

	<b>Glucosa basal (mg/dL)</b>	<b>Después de 2 horas de Sobrecarga de 75mg glucosa (mg/dL)</b>	<b>Hemoglobina glicosilada</b>
<b>Normal</b>	70- 100	<140	<5.6%
<b>Tolerancia alterada de glucosa</b>	>100 y <126	>140 y <200	5.7-6.4%
<b>Valores de diabetes</b>	>126	>200	≥6.5%

*Cuadro 3. Glucosa en paciente sano*

*Fuente: Asociación Latinoamericana de Diabetes y Organización Mundial de la Salud.*

*Elaborada por John Alejandro Bravo Cordero*

Ahora bien, desde el 1997 la ADA introduce un término conocido como Glucosa alterada en ayunas GGA, que por mucho tiempo se lo equiparó con la tolerancia alterada de la glucosa sin embargo recientemente se estableció su clara diferencia ya que esta presenta valores elevados de glucosa 110-126 mg/dL pero los valores con sobrecarga de glucosa con variables entre normal y alterados. Ahora bien, en el contexto de un paciente crítico números estudios se realizaron para establecer el valor de la glucosa a la vez que se estudiaba los beneficios de su corrección, en la tabla del Anexo 2 se exponen los principales estudios. Vasados en estos estudios se establecieron los siguientes valores de referencia para los pacientes críticos.

Valor óptimo de glucosa: 140-180 mgdL

*Cuadro 4: Glucosa en paciente crítico.*

*Fuente: Revista española de medicina intensiva. Elaborada por*

*John Alejandro Bravo Cordero*

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

Variabilidad de la glucemia: predictor independiente de mortalidad en la enfermedad crítica La variabilidad de la glucosa (VG) es un factor de riesgo emergente y constituye un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes críticos y, en particular, en aquellos con sepsis grave/shock séptico. Esta VG refleja las fluctuaciones de la glucemia durante la enfermedad crítica y se considera actualmente un factor de relevancia semejante al mantenimiento de la glucemia dentro de un rango normal o próximo a lo normal. (Peter & Mani, 2014). La serie retrospectiva de Krinsley ha demostrado que el efecto deletéreo de la VG es más ostensible en aquellos pacientes previamente no diabéticos y en los que mantienen niveles medios de glucemia dentro del rango de euglucemia (70–99 mg/dl) donde la mortalidad pasa del 5,9 al 30,1% (entre los cuartiles 1 y 4)40. Por otra parte, la VG incrementa el riesgo de hipoglucemia grave (40 mg/dl), la que ha demostrado ser un predictor de mortalidad en el paciente crítico. Así mismos lo demuestran estudios realizados recientemente con una población de 2782 pacientes en los cuales aumento la mortalidad conforme aumento la variabilidad de la glucosa (Donati, y otros, 2014). En la India se analizaron 2.208 pacientes con un total de 11.335 valores de glucosa en sangre. La variabilidad de la glucosa medida por la desviación estándar de la glucemia media e índice glucémico, ambos se asocian con mortalidad en la UCI. Se mantuvo esta relación (odds ratio): 2.023, 95% intervalo de confianza (IC): 1,483 a 2,758, incluso después de excluir a los pacientes con hipoglucemia (<60 mg/dl).

Los pacientes con valores de glucosa en sangre en el rango más alto, tuvieron mayor mortalidad (54%) en comparación con la mortalidad (24%) en pacientes por encima del rango de normo glucemia. Este estudio demostró que la alta variabilidad se asocia con una mayor mortalidad en la UCI en una gran cohorte heterogénea de pacientes de la UCI (Todi & Bhattacharya, 2014)

### **Hipoglucemia como complicación del control de la glucemia en pacientes críticos**

Existen diferentes valores de corte para definir hipoglucemia, los más comúnmente utilizados son 40 mg/dl o 45 mg/ dl. (Hermanides, y otros, 2010). La incidencia de hipoglucemia descrita en los diferentes estudios es ampliamente variable y esto obedece a la definición utilizada y al valor objetivo de glucosa definido en el protocolo de estudio. En tal sentido, cuando la hipoglucemia se define por un valor inferior a 40 mg/dl su incidencia oscila entre el 2–19%, en tanto que cuando el criterio diagnóstico es menos estricto (60 mg/dl), su incidencia es del 30%<sup>57,58</sup>. El cuadro clínico traduce la disfunción energética neuronal secundaria a neuroglucopenia; en el ámbito de la UCI, esté es variable, según los valores de glucemia y de las medidas terapéuticas previamente instauradas. Vriesendorp ha establecido como factores de riesgo para la hipoglucemia: tratamiento con insulina, diabetes mellitus previa, sepsis grave, uso de vaso-presores, detención no programada de la nutrición sin ajuste de la insulino terapia, infusión de soluciones bicarbonatadas, insuficiencia renal y uso de técnicas de reemplazo renal continuo. Por su parte, Krinsley, al en una revisión retrospectiva analizaron los episodios de hipoglucemia de 102 pacientes críticos. El análisis de regresión logística multivariada reveló como factores de riesgo para la hipoglucemia grave: diabetes previa, *shock* séptico, insuficiencia renal, gravedad de la enfermedad crítica, puntuación del

score APACHE II y la existencia de ventilación mecánica. La mortalidad fue del 55,9% entre los 102 pacientes que desarrollaron hipoglucemia grave, en tanto que en los 306 pacientes del grupo control la mortalidad fue del 39,5% ( $p = 0,0057$ ). Asimismo, se identificó a la hipoglucemia grave como un predictor independiente de mortalidad (OR: 2,28; IC 95%: 1,41–3,70;  $p = 0,008$ ). Mechanick et al en el año 2007 publicaron los resultados de su meta análisis referente al riesgo relativo de hipoglucemia (40 mg/dl) en los pacientes que recibían tratamiento intensivo con insulina. El análisis de los estudios incluidos (7 estudios,  $n = 3.728$ ) permite concluir que el riesgo de hipoglucemia es superior al 25% entre los pacientes a los que se les realizó tratamiento intensivo (RR  $= 4,97$ ; IC 95%: 3,65–6,76;  $p < 0,001$ ). Más recientemente, Arabi et al han establecido en 523 pacientes que la hipoglucemia ocurrió en el 16%, es un factor de riesgo mayor el tratamiento intensivo con insulina (OR: 50,65; IC 95%: 17,36–147,78;  $p < 0,0001$ ). Por su parte, otras variables consideradas como factores de riesgo para hipoglucemia fueron sexo femenino, diabetes, ventilación mecánica, estancia prolongada en la UCI y técnicas de reemplazo renal continuo<sup>60</sup>. El tratamiento de la hipoglucemia debe evitar la administración excesiva de glucosa parenteral, puesto que la sobre corrección en las cifras de glucemia es potencialmente deletérea. En efecto, Suh et al en un modelo experimental en ratas confirmaron que la excesiva corrección con glucosa (periodo de repercusión) y la generación de RL (O<sub>2</sub>) vía activación de la NADPH (del inglés Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) oxidasa neuronal con liberación masiva de cinc hacia el espacio extracelular provocan lesión y muerte neuronal, fenómenos que explican el daño neurológico persistente e irreversible. (Kransley, y otros, 2011). Los riesgos atribuibles a la hipoglucemia secundaria al tratamiento con insulina pueden evitarse o minimizarse con la implementación de algoritmos terapéuticos adecuados, minimizar los errores de

monitorización y evitar la sobre-corrección de la hipoglucemia con la finalidad de prevenir el daño neuronal secundario a la hipoglucemia “per se” y a la hiperglucemia de repercusión. (PEDRO, 2013).



## 4. METODOLOGÍA

Tipo de estudio: Es observacional, de casos y controles, transversal, retrospectivo.

Observacional. - por no en el fenómeno estudiado.

De casos y control. - por realizar comparación en dos grupos poblacionales semejantes que difieren en aspectos clave para el estudio.

Trasversal. - porque se recopila los datos en un momento determinado.

Retrospectivo. – por obtener información de hechos ocurridos en tiempo anterior.

**Área de estudios:** Historias clínicas de pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General Isidro Ayora, de la ciudad del Loja, ingresados entre junio 2014 a junio 2016, obteniendo datos de 170 pacientes 85 casos y 85 controles.

**Universo:** Todos los pacientes que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos Del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja, entre junio 2014 a junio 2016 dando un total de 300 pacientes.

**Muestra:** El tamaño de la muestra obtenida por la fórmula, conociendo el universo que es 300 pacientes ingresados en la Unidad De Cuidados Intensivo, con un nivel de confianza de 95% y con un margen de error de 5%. El resultado es 170, 85 casos y 85 controles.

**Criterios de inclusión:** Pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos en el periodo junio 2014 a junio del 2106, cuyas historias clínicas incluían los siguientes datos:

- Glucosa basal de ingreso,
- Controles de glucosa en suero.
- Valor de glucosa al egreso de la unidad en suero.
- Días de hospitalización.
- Edad, que debe ser  $\geq 15$  años
- Género

**Criterios de exclusión:**

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y 2
- Diabetes gestacional
- Menores de 15 años
- Pacientes con alta sospecha de diabetes no diagnosticada. Se entiende con alta sospecha a quienes tengan los siguientes criterios:
  - historia familiar de diabetes
  - pacientes con sobrepeso
  - cuadro clínico de 3 meses con polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso
- Diagnóstico altamente sugestivo de diabetes que debuta con:
  - cetoacidosis diabética
  - hiperglucemia hiperosmolar.
- Glucemia por hemoglucotest.

**Fuente de información:** Secundaria, datos registrados en las historias clínicas y datos de laboratorio de los pacientes ingresados en la Unidad de Cuidado Intensivo Del Hospital Isidro Ayora.

**Plan de análisis**

- Calculé el valor normal de la glucosa en la población estudiada usando la media y  $\pm 2$  desviaciones estándar

- Realicé la prueba de Moigorov Smirnov así como la campana gauss para la normalidad
- Determiné el valor de Odds ratio para estimación de la relación entre los resultados y valores obtenidos. Además, calcule el  $p$  valor de chi cuadrado para confirmar las relaciones.
- Calculé de la sobrevida con el método Kaplan Meier y verificación con Log Rank.

Los datos se presentan con **Tablas**.

Nota: Para el cálculo de las medidas estadísticas y, para la creación tablas y gráficos de los distintos indicadores utilice:

IBM SPSS: Originalmente *Statistical Package for the Social Sciences* aunque también se ha referido como "Statistical Product and Service Solutions", e un programa estadístico multiusos, genero software estadístico, programado en java.

Excel. - hoja de cálculos virtual, incluido dentro de los productos de Microsoft

**Aplicación de los resultados:** Sirven para fortalecer conocimientos acerca de la importancia del control de glucosa, su importancia en la evolución del paciente y para mayor comprensión de los valores que deben tener los pacientes críticos. Además, servirán como pauta inicial en la aplicación de terapéutica con insulina en pacientes críticos con la finalidad de disminuir la mortalidad y brindar un mejor servicio.

**Riesgos:** La Unidad de Cuidados Intensivos es un área de acceso restringido, y para su ingreso se requiere de medidas de bioseguridad adicionales por el riesgo de contaminación ya sea por la entrada de bacterias a la unidad, o por la diseminación de las que ya existen en esta unidad y el peligro de contagio a otros pacientes, personal de salud o sociedad civil en general.

Para el ingreso se precisa de: mandil, traje de cirugía, además de la correcta aplicación de las normas de bioseguridad generales de un hospital y las específicas de la unidad.

**Consideraciones éticas:** La información de los pacientes tiene un uso netamente científico con el único afán de enriquecer los saberes en el área médica. Bajo ningún concepto se violará el derecho de privacidad de las personas y se mantendrá absoluta discreción respecto a la identificación de los usuarios, en la presente investigación.

**Métodos de recolección de datos:** Observación y registro en una base de datos de los ítems requeridos en una ficha de recolección de datos como la del (anexo 1)

## 5. RESULTADOS.

Objetivo general: Determinar valores de la glucosa y su relación con la mortalidad de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos el Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

**Tabla N°1 Valores de glucemia y mortalidad.**

Glucosa en mg/dl agrupado	Muertos		Vivos	
	Frecuencia	Porcentaje	Frecuencia	Porcentaje
<= 60	1	1,2	0	0
61 - 85	6	7,1	2	2,4
86 - 110	14	16,5	25	29,4
111 - 135	20	23,5	37	43,5
136 - 160	13	15,3	14	16,5
161 - 185	12	14,1	5	5,9
186 - 210	6	7,1	1	1,2
211 - 235	5	5,9	1	1,2
236 - 260	4	4,7	0	0
261 - 285	2	2,4	0	0
286 - 310	2	2,4	0	0
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>100,0</b>	<b>85</b>	<b>100%</b>
<b>Medidas de tendencia central</b>	Media	150,95	Media	123,71
	Desviación estándar	55,807	Desviación estándar	26,011

Fuente: Historias clínicas de los pacientes internados en la UCI del Hospital Isidro Ayora.

Autor: John Alejandro Bravo Cordero.

**Análisis:** El 23,5% (n=20) de los pacientes que falleció y el 43,5 % (n= 37) de los que egresaron vivos, presentaron valores entre 111 y 135 mg/ dl. No obstante, los pacientes que egresaron vivos no presentaron valores de glucosa > 235 y < de 60 mg/dl.

Objetivo 1: Señalar el valor idóneo de glucosa en pacientes internado en la Unidad De Cuidados Intensivos.

**Tabla N°2 Valor normal de glucosa en pacientes críticos.**

Condición de egreso		Estadístico	Error estándar
VIVO	<b>Media</b>	<b>123,44</b>	2,831
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	117,81
		Límite superior	129,07
	Media recortada al 5%	121,78	
	<b>Desviación estándar</b>	<b>26,098</b>	

Fuente: Historias clínicas de los pacientes internados en la UCI del Hospital Isidro Ayora.

Autor: John Alejandro Bravo Cordero.

### **Análisis:**

Con una media de 123,44 y la desviación estándar de 26,098 el valor normal se halla entre 71 y 170.

Objetivo: Precisar la relación de la glucemia y su influencia en la mortalidad de acuerdo al género.

**Tabla N°3 Valores anormales de glucosa y mortalidad en pacientes de género masculino.**

Valor anormal de glucemia <70 - >170mg/dL		Egreso		Total
		Fallece	Vivo	
Si	Recuento	32	22	54
	% dentro de egreso	72,7%	50,0%	61,4%
No	Recuento	12	22	34
	% dentro de egreso	27,3%	50,0%	38,6%
Total	Recuento	44	44	88
	% dentro de egreso	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-cuadrado de Pearson: 0,028575		odds ratio: 2,667		

Fuente: Historias clínicas de los pacientes internados en la UCI del Hospital Isidro Ayora.

Autor: John Alejandro Bravo Cordero

### **Análisis:**

El 72% (N=32) de los pacientes fallecidos presentó glucosa anormal, de los pacientes que fueron dados de alta vivos 50% (N=22) no presento alteraciones de la glucosa. Mostrando una asociación significativa con odds ratio>1 y p valor menor 0,05.

Objetivo : Precisar la relación de la glucemia y su influencia en la mortalidad de acuerdo al género.

**Tabla N °4 Valores anormales de glucosa y mortalidad en pacientes de género femenino.**

Valor anormal de glucemia <70 - >170mg/dL		Egreso		Total
		Fallece	Vivo	
Si	Recuento	36	15	51
	% dentro de egreso	87,8%	36,6%	62,2%
No	Recuento	5	26	31
	% dentro de egreso	12,2%	63,4%	37,8%
Total	Recuento	41	41	82
	% dentro de egreso	100,0%	100,0%	100,0%
Chi-cuadrado de Pearson:0,000002		odds ratio: 12,480		

Fuente: Historias clínicas de los pacientes internados en la UCI del Hospital Isidro Ayora.

Autor: John Alejandro Bravo Cordero

### **Análisis:**

El 87,8% (N=36) de los pacientes fallecidos presentó glucemia alterada, de los pacientes que fueron dados de alta vivos 63,4% (N=26) no disglucemia. Con asociación significativa con odds ratio>1 y p valor menos 0,05.



Objetivo : Determinar si la persistencia de valores elevados de glucemia en periodo de tiempo influye en la mortalidad de los pacientes.

**Tabla N°5 Días de alteración de la glucosa y su relación con la mortalidad en los pacientes críticos.**

Días de glucosa alterada (<70 - >170mg/dL)	Estado de Egreso			
	Fallece		Vivo	
	Número de pacientes	%	Número de pacientes	%
0	15	17,6%	50	58,8%
1	34	40,0%	13	15,3%
2	15	17,6%	13	15,3%
3	12	14,1%	7	8,2%
4	3	3,5%	1	1,2%
5	3	3,5%	0	0%
6	3	3,5%	0	0%
8	0	0,0%	1	1,2%
<b>Total</b>	<b>85</b>	<b>100</b>	<b>85</b>	<b>100</b>

Fuente: Historias clínicas de los pacientes internados en la UCI del Hospital Isidro Ayora.

Autor: John Alejandro Bravo Cordero

### **Análisis:**

El 58% (n= 50) presento 0 días de disglucemia, y egreso vivo, 40% (n=40) de los pacientes que fallecieron tubo 1 día de disglucemia. El Odds ratio de aquellos pacientes que egresaron vivos y presentaron valores normales es de 6.54 demostrándose que la normo glucemia es un factor protector que disminuye la mortalidad.

Objetivo : Establecer si la hiperglucemia o hipoglucemia influye en la mortalidad de los pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla N°6 Hiperglucemia y mortalidad en pacientes críticos.**

Hiperglucemia >170 mg/dL		Egreso		Total
		Muerto	Vivo	
Si	Recuento	53	31	84
	% dentro de EGRESO	62,4%	36,5%	49,4%
No	Recuento	32	54	86
	% dentro de EGRESO	37,6%	63,5%	50,6%
Total	Recuento	85	85	170
	% dentro de EGRESO	100,0%	100,0%	100,0%
Odds ratio. 2,885081		Chi-cuadrado. P= 0,001		

Fuente: Historias clínicas de los pacientes internados en la UCI del Hospital Isidro Ayora.  
Autor: John Alejandro Bravo Cordero

### **Análisis:**

El 63,4% (n=53) de la población con hiperglucemia murió, en cambio de los pacientes sin hiperglucemia 63,5% (n=54) egreso vivo. La asociación significativa odds ratio >1 y p valor menor 0,05.

Objetivo: Establecer si la hiperglucemia o hipoglucemia influye en la mortalidad de los pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos.

**Tabla N°7 Hipoglucemia y mortalidad de los pacientes críticos.**

Hipoglucemia <70mg/dL		Egreso		Total
		Muerto	VIVO	
Si	Recuento	30	5	35
	% dentro de EGRESO	35,3%	5,9%	20,6%
No	Recuento	55	80	135
	% dentro de EGRESO	64,7%	94,1%	79,4%
Total	Recuento	85	85	170
	% dentro de EGRESO	100,0%	100,0%	100,0%
Odds ratio. 8,7		Chi-cuadrado. 0,000002.		

Fuente: Historias clínicas de los pacientes internados en la UCI del Hospital Isidro Ayora.

Autor: John Alejandro Bravo Cordero

### **Análisis:**

El 35,5% (n= 30) de los pacientes con hipoglucemia murieron, y el 94,1% (n=80) de aquellos que fueron dados de alta vivos no presento hipoglucemia. La asociación es significativa odds ratio >1 y p valor menor 0,05.

Objetivo : Calcular si la glucemia influye en el tiempo de sobrevida de los pacientes

**Tabla N°8 Estimación de la supervivencia de los pacientes.**

Glucemia	Días de sobrevida			
	Estimación	Error estándar	Intervalo de confianza de 95 %	
			Límite inferior	Límite superior
anormal	17,588	1,587	14,478	20,697
normal	24,700	1,818	21,137	28,264
Global	20,818	1,356	18,161	23,475
Comparaciones globales				
	Chi-cuadrado	gl	Sig.	
Log Rank (Mantel-Cox)	11,457	1	0,001	

Fuente: Historias clínicas de los pacientes internados en la UCI del Hospital Isidro Ayora.

Autor: John Alejandro Bravo Cordero

### **Análisis:**

Los pacientes que presentaron valores normales de glucemia tienen mayor sobrevida que aquellos que tiene valores alterados de glucemia, con una media de días de supervivencia 24 y 17 días respectivamente. Además, encontramos que el Log Rank tiene un p valor de 0,001.

## 6. DISCUSIÓN.

Hiper glucemia, hipoglucemia, y la variabilidad glucémica se asocian de forma independiente con la mortalidad y la morbilidad de los pacientes críticamente enfermos. Una estrategia orientada a la normoglucemia, los llamados de controles estrictos de la glucosa, podría mejorar los resultados de pacientes en estado crítico, pero los resultados de los ensayos controlados aleatorios de control de la glucemia son contradictorios (anexo 4). El estricto control de la glucemia se asocia con un mayor riesgo de hipoglucemia. El riesgo de hipoglucemia no se elimina necesariamente con regímenes de control de glucosa menos estrechos, sin embargo el control glucémico, en las unidades de cuidado intensivo para disminuir la mortalidad es una práctica más utilizada, según lo menciona el grupo de investigadores del Departamento de Cuidados Intensivos, del Centro Médico Académico de la Universidad de Ámsterdam y Lovaina, de los Países Bajos y Bélgica, Hospital de Stamford de la Universidad de Columbia en Stamford Connecticut (Roosmarijn, Dieter, James, & Marcus, 2016). Es lógico pensar que el paciente crítico presente valores alterados de glucosa en especial considerando que las patologías por la que ingresa generalmente cursan con hiper glucemias y además esta glucosa influye en la mortalidad de los pacientes, así, por ejemplo:

- Los pacientes críticos no diabéticos con sepsis tienen riesgo aumentado de fallecer en 14 días si la glucosa en 72 horas es menor de 120 mg/dL, según un estudio retrospectivo realizado en Taiwan aplicado a 107 pacientes. (Ming-Cheng, y otros, 2016).
- Pacientes con trauma craneoencefálico grave tienen hiper glucemias que empeoran el pronóstico y se correlaciona con mayor mortalidad cuando la glucosa está sobre

200 mg/dL esto lo dice u estudio realizado en el Hospital Imam Jomeini de Irak. (Javaher, Aminolah, & Ali, 2016).

- En Cataluña España se investigó la correlación de enfermedad coronaria en pacientes críticos con hiperglucemia y se llegó a la conclusión que los valores considerado seguros son entre 140 y 180, y los valores que representan menor mortalidad son 100 -150 para pacientes críticos con o sin diabetes. (Jose & Emad, 2015)

La fisiología se sustenta en la hiperglucemia de estrés. (Paul & Rinaldo, 2014). A nivel regional tanto México como en Uruguay se realizó una recopilación de datos referentes el tema de ellos el más actual realizado en Uruguay nos da las siguientes conclusiones: La hiperglucemia de estrés es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbimortalidad durante la enfermedad crítica. La infusión de insulina debería iniciarse cuando la glucemia sea superior a 1,80 g/l; la vía intravenosa es de elección. La hipoglucemia (glucemia  $\leq 40$  mg/dl) es un predictor independiente de mortalidad. Su tratamiento debe evitar la administración excesiva de glucosa parenteral, puesto que la sobre corrección en las cifras de glucemia es potencialmente deletérea (lesión neurológica irreversible). Los valores considerados de seguridad son entre 140 y 180. (Manzanares & Aramendi, 2010).

Si bien no existe consenso del valor normal de glucosa para el paciente crítico, y sabiendo que este tendrá valores diferentes de glucosa que el paciente no crítico, los datos obtenidos no distan mucho de otros anteriormente mencionados ya que calculé un valor normal entre 71 y 170 mg/dL. La glucosa  $< 70$ mg/dL también tiene asociación con el aumento de mortalidad, es decir no debemos esperar llegar a valores más bajos para realizar correcciones.

La tendencia internacional es saber valores de seguridad de glucosa en relación a la patología de base, en contraste este estudio no considero los diagnósticos de los pacientes por las características de la población , pero encontré que de acuerdo al género las mujeres tienen mayor riesgo que los varones, hecho que no pude contrastar con ninguna otra fuente , además descubrí que los valores de glucosa tiene su picos más altos en los primeros días de hospitalización y que está en nuestra población tiende a disminuir conforme avanza el tiempo sin llegar a la normalidad.

## 7. CONCLUSIONES.

De acuerdo a los datos obtenidos y cumpliendo con los objetivos de la investigación se concluye que:

- El valor registrado de glucosa para el grupo en estudio es de 71 a 170 mg/dL.
- Se observó que son más frecuentes las hiperglucemias que las hipoglucemias. Los pacientes con hiperglucemia el riesgo aumentado en 2 y en los pacientes con hipoglucemia en 8 veces.
- En las mujeres hecho el cálculo, tienen 4,69 veces más riesgo de fallecer que los hombres.
- La glucemia tiende a disminuir con forme avanza el tiempo sin llegar a valores normales. No obstante, los cambios más significativos se aprecian en las primeras 48 horas.
- El paciente con glucemia controlada tiene una sobrevida promedio de 24 días en cambio los pacientes de difícil control tienen una sobrevida promedio de 17 días.



## 8. RECOMENDACIONES

Una vez realizada la investigación y analizados los datos, según los resultados obtenidos recomiendo a los médicos y médicas:

- En lo posible, contar con valores de analítica al momento del ingreso de la paciente a la Unidad de Cuidado Intensivo, y en estos estudios no debe faltar la glucosa. La misma se prefiere que sea en suero de sangre arterial. Además, estos controles deben ser diarios durante la estancia del paciente en la unidad. La glucemia capilar se reserva para controles seriados cada 2 o 3 horas en un inicio.
- No realizar correcciones de glucemia en pacientes con glucemias entre 70 y 170, reservar la insulina para hiperglucemia  $\geq 180$ mg/dL. Y corregir la hipoglucemia cuando la glucosa sea menor de 70mg/dL.
- Los valores de disglucemia son útiles en el pronóstico de mortalidad en especial en los primeros días de ingreso, no obstante, el seguimiento diario de la evolución acompañado de una buena historia clínica constituye el mejor referente tanto para diagnóstico como pronóstico.
- En las mujeres la disglucemias, deben ser evaluadas y corregidas con mayor énfasis, ya que presentan mayor sensibilidad a las variaciones de glucosa. También es necesario realizar un nuevo estudio en donde relacionemos glucemia, mortalidad y género, para corroborar o este hallazgo incidental.
- Los mismos controles y correcciones de glucosa del paciente crítico se deben aplicar al paciente diabético, si bien el estudio no incluía a diabéticos al recolectar datos los valores de glucosa de los mismos no distaban de la población estudiada. Se debe

realizar otro estudio similar incluyendo al paciente diabético, y en lo posible sea de cohorte longitudinal, prospectivo, para asegurar la veracidad de los resultados.

- Continuar con el registro de los códigos de las historias clínicas en la Unidad de Cuidado Intensivo para facilitar la recopilación e información para investigaciones posteriores.

## 9. Bibliografía

- Alejandra, D. R.-H., & Alfonso, C. P. (2015). Criterios diagnósticos de la diabetes gestacional. *Nutricion y Endocrinología*, 67(2), 207-209. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1575092215000868>
- Amouyal, C., & Moutel, S. (3 de Marzo de 2016). Hipoglucemia reactiva. *EMC Tratado de medicina*, 20(1), 1-7.
- Calvo Colindrez, J. E., Duarte Mote , J., Lee Eng Castro, V. E., Espinosa López, R., Romero Figueroa, S., & Sánchez Rojas, G. (Abril de 2013). Hiperglucemia por estrés. *Medicina Interna de México*, 29(2), 164-170.
- COURTNEY, T., COURTNEY, T., MARK, E., & KENNETH L, M. (2012). *SABISTON TRATADO DE CIRUGIA FUNDAMENTOS BIOLOGICOS DE LA PRACTICA QUIRURGICA* (19 ed., Vol. I). Madrid, España: Elseiver.
- Chiu Lan , Y., Yaw Bin , H., Chih Yen , C., Go Shine , H., Ming Kung , Y., & Wen Jinn, L. (27 de Febrero de 2013). Hyperglycemia is associated with poor outcomes in surgical critically. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*(51), 67-72.
- Dan, L., Dennis, K., Larry, J., & Anthony, F. (2012). *HARRISON. PRINCIPIOS DE MEDICINA INTERNA* (Vol. 2). (J. d. Fraga, Ed., & D. J. Pinto, Trad.) Mexico: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S. A. de C. V.

Donati, A., Damiani, E., Domizi, R., Botticelli, L., Carsetti, A., Scorcella, C., . . . Preiser, J. (2014). Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit. *Crit Care*, *16*(1), 13-23.

Elena, Z., & Juan, A. (2012). *FISIOLOGIA MEDICA, FUNDAMENTOS DE MEDICINA CLINICA*. Barcelona: Copyright de la edición en español.

Finfer, L. (2012). Hypoglycemia was associated with. *Clinical impact ratings*, *36*(7), 1108-1118.

Finfer, S. (1 de January de 2014). Clinical controversies in the management of critically ill patients with severe sepsis. *Virulence*, *5*(1).

Francisco, Á. (2 de junio de 2013). BIBLIOTECA DE PRUEBAS. *Servicio de Bioquímica Clínica*, 200-205. Obtenido de [http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/Cartera%20Laboratorios/pruebas\\_completas-201306.pdf](http://www.hca.es/huca/web/contenidos/websdepartam/Cartera%20Laboratorios/pruebas_completas-201306.pdf)

Guyton, A. (2010). *Tratado de Fisiología Médica*. Barcelona: ELSEVIER.

Henry M, K., Shlomo, M., & Kenneth, P. (2010). *Williams Tratado de Endocrinología* (Vol. 1). Madrid: ELSEIVER.

Hermanides, J., Bosman, R., Vriesendorp, T., Dotsch, R., Rosendaal, F., Zandstra, . . . DeVries, J. (June de 2010). Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Critical Cure*, *38*(6), 1430-1440.

- Hu, Q. (mayo de 2012). Importancia clínica de post-operatorio La hiperglucemia en pacientes no diabéticos sometidos a cirugía definitiva para Fístula gastrointestinal. *Mary and licent*, 17(4), 491-497.
- Javaher, K., Aminolah, V., & Ali, K. (1 de abril de 2016). Association between Hyperglycaemia with Neurological Outcomes Following Severe Head Trauma. *Journal of Clinical diagnostic resarch*, 10(4), 11-13. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4866178/>
- Javier de León, F. (2010). *GANONG, FISIOLÓGÍA MÉDICA* (23 ed., Vol. 1). (F. Javier de León, Ed.) Hong Cong, CHINA: MCGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.
- Jesús M, P. V., & José R, Y. A. (2010). *La clínica y el laboratorio* (21 ed.). Barcelona: Elsevier. Recuperado el 2016
- Jose, M. G., & Emad, A. A. (2015). Control de la glucemia en el paciente crítico. *REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGIA*, 15(D), 3-7.
- Khajavikhan, V., & Kokhazade, K. (2016). Association between Hyperglycaemia with Neurological Outcomes Following Severe Head Trauma. *PMC*, 11-13.
- Krinsley, J., Schultz, M., Spronk, P., Houckgeest, F., Sluijs, J., Mélot, C., & Preiser, J. C. (24 de November de 2011). Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay. *Annals of Intensive Care* , 1(49), 2-9.

Landecho, M. F., Alegre, F., & Bustos, C. (2010). Bioquímica hemática. En J. M. Prieto Valtueña, & J. R. Yuste Ara, *La clínica y el Laboratorio* (21 ed., págs. 33-35). Barcelona, España: ELSEVIER.

LANGE. (2010). *CIRUGIA ON CALL*. Mexico: McGraw-Hill Companies, Inc.

Lauren, L., Matthew, E., Sherry, M., Douglas, F., & Jay Bae, B. (2012). Association of blood glucose levels with in-hospital mortality and 30-day readmission in patients undergoing invasive cardiovascular surgery. *CMRO*, 1657-1665.

Laurence L, B., Bruce, C., & Björn, K. (2012). *GOODMAN & GILMAN.LAS BASES FARMACOLÓGICAS DE LA TERAPÉUTICA* (12 ed., Vol. II). Mexico: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.

LEE, G., & ANDREW, S. (2013). *CECIL y GOLDMAN TRATADO DE MEDICINA INTERNA* (Vol. II). Barcelona, ESPAÑA: ELSEIVER.

Manzanares, W., & Aramendi, I. (MAYO de 2010). Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Medicina Intensiva*, 34(4), 273–281. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0210569109001120>

Mario, D., & Daniel, C. (2010). *Best & Taylor. Bases Fisiológicas de la Práctica Médica* (Vol. I). Madrid, España: Panamericana.

Martínez, G., & Fuentes, P. (20 de Mayo de 2014). La hiperglucemia en el paciente crítico. vía de control mas efectiva. *Enfermería intensiva*, 25(4), 143-163. Obtenido de <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S113023991400073X>

Mendez, C., Ki-Tae, M., Ashar, A., Robert J, T., Jorge, C.-E., & Guillermo, U. (diciembre de 2013). Increased Glycemic Variability Is Independently Associated With Length of Stay and Mortality in Noncritically Ill Hospitalized Patients. *DIABETES CURE*, 36(12), 4093-4097.

Ming-Cheng, C., Jeng-Sen, T., Kuo-Hsuan, H., Sou-Jen, S., Chi-Yuan, Y., Chieh-Liang, W., & Yu, K. (agosto de 2016). A minimum blood glucose value less than or equal to 120 mg/dL under glycemic control is associated with increased 14-day mortality in nondiabetic intensive care unit patients with sepsis and stress hyperglycemia. *Elseiver*, 34, 69-73. Obtenido de [http://www.jccjournal.org/article/S0883-9441\(16\)30026-0/abstract](http://www.jccjournal.org/article/S0883-9441(16)30026-0/abstract)

Paul, M., & Rinaldo, B. (6 de marzo de 2014). Stress hyperglycemia: an essential survival response. *CRITICAL CURE*, 17(2), 305-307. Obtenido de <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3672537/>

PEDRO, P. (2 de septiembre de 2013). HIPOGLICEMIA ENDÓGENA. ESTUDIO Y MANEJO. *REVISTA MEDICA CLINICA CONDES*, 24(5), 839-844.

Peter, J. V., & Mani, R. K. (14 de May de 2014). Association between glycemic variability and mortality: How robust is the evidence? *Indian Journal of Critical Cuere Medicine*, 18(5), 269-270.

Reyes, G., & Mezquita, R. (2013). Como prevenir y tratar las hipoglucemias farmacológicas. *Revista clinica Española*, 214(14), 202-208.

Roosmarijn, H., Dieter, M., James, K., & Marcus, S. (2016). Glucose Control in the Intensive Care Unit. (S. R. Med, Ed.) *Thieme Medical Publishers*, 37(01), 57-67. Obtenido de <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0035-1570354>

SCHWARTZ. (2010). *Principos de cirugía*. Mexico d:f: Educación.

Senplades. (2013). *Plan Nacional de Desarrollo / Plan Nacional para el Buen Vivir 2013-2017*. Quito: Secretaría Nacional de Planificación y Desarrollo.

Sheila, G., & Carol, M. (2014). *Porth. Fisiopatología: Alteraciones de La Salud: Conceptos Basicos* (9 ed.). Barcelona: ISBN.

Todi, S., & Bhattacharya, M. (14 de May de 2014). Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian Journal Critical Care Medicine*, 18(5), 295-290.

Wen-I, L., Chin-Sheng, L., Chien-Hsing, L., Ya-Chieh, W., & Wei-Chou, C. (13 de junio de 2016). An Elevated Glycemic Gap is Associated with Adverse Outcomes in Diabetic Patients with Acute Myocardial Infarction. *Published online*, 1-7.

Yaw-Bin, H., & Chih-Yen. (junio de 2013). Hyperglycemia is associated with poor outcomes in surgical critically ill patients receiving parenteral nutrition. *crossbak*, 51(2), 67-72.

Zhongguo, W., & Zhong, B. (noviembre de 2012). The correlation analysis between glucose level and its variability and prognosis in traumatic patients. *PubMed*, 24(11), 643-666.



Zhonghua, Y. X., & Za, Z. (Noviembre de 2011). Los valores de índice glucémico labilidad en la evaluación pronóstica de los pacientes en estado crítico en la unidad de cuidados intensivos. *From Champ*, 92(11), 2853-2857.

Zhonghua, Y., & Xue, Z. (junio de 2016). Glycemic variability and short-term outcome in critically ill. *Article in Chinese*, 96(1), 1-7.

Zhonghua, Y., & Zhi, X. (junio de 2016). Glycemic variability and short-term outcome in critically ill. *ntensive Care Unit*, 96(21), 1556-1559.

## ANEXOS

### Anexo 1 Instrumento de recolección de datos.



Universidad nacional de Loja

Área de la salud Carrera de medicina humana

#### Ficha de recolección de datos

**Tema:** Valores de glicemia como predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados en el área de Cuidados Intensivos del hospital Isidro Ayora. El presente trabajo de investigación tiene como objetivo: Investigar los valores de la glucosa y su relación con la mortalidad de pacientes ingresados en la Unidad De Cuidados Intensivos el Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

**Datos de filiación.**

**Numero de instrumento** \_\_\_\_\_

N° de HC	Edad	Sexo	Fecha de ingreso	Fecha	Observaciones
Condición de egreso	Vivo				
	Deceso				
Glucosa	Al ingreso (mg/dL)				
	24h (mg/dL)				
<b>Variabilidad de glucosa</b>					
Fecha					
Valor mg/dL)					
Fecha					
Valor mg/dL)					

Observaciones \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

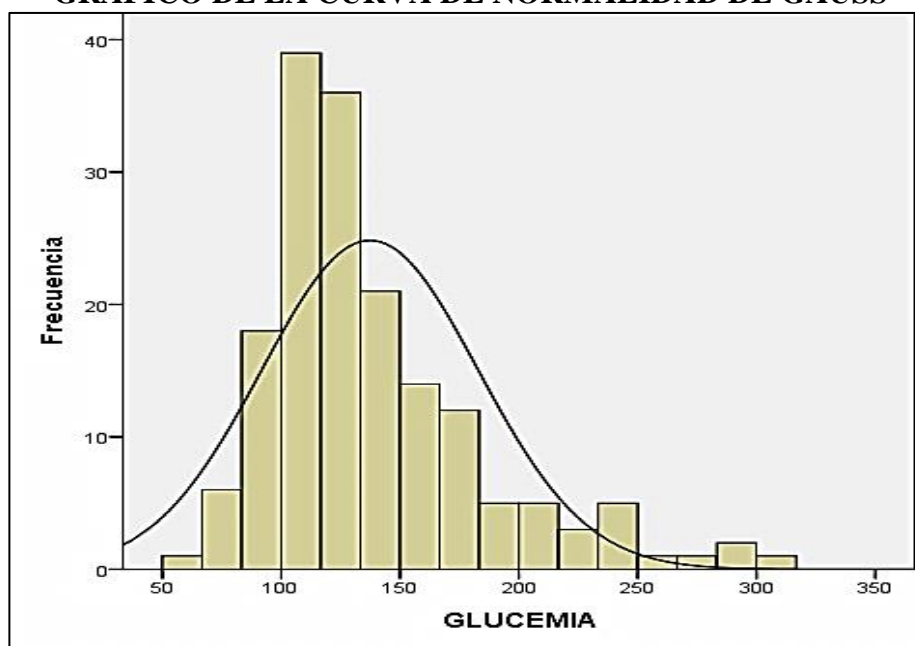
\_\_\_\_\_

## Anexo 2 Normalidad de la glucosa y Moigorov Smirnov.

Usando como base 537 valores de glucosa obtenidos de 85 pacientes que fueron dados de alta vivos de la Unidad de Cuidado Intensivo, con el uso de SPSS se obtuvo:

EGRESO		Estadístico	Error estándar	
VIVO	<b>Media</b>	<b>123,44</b>	2,831	
	95% de intervalo de confianza para la media	Límite inferior	117,81	
		Límite superior	129,07	
	Media recortada al 5%	121,78		
	Mediana	118,00		
	Varianza	681,130		
	<b>Desviación estándar</b>	<b>26,098</b>		
	Mínimo	79		
	Máximo	235		
	Rango	156		
	Rango intercuartil	30		
	Asimetría	1,310	0,261	
	Curtosis	3,096	0,517	
Moigorov Smirnov= 0.00001				

**GRÁFICO DE LA CURVA DE NORMALIDAD DE GAUSS**



**Anexo 3 Autorización del hospital General Isidro Ayora de la ciudad de Loja  
para recolección de datos.**



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE LOJA  
ÁREA DE LA SALUD HUMANA  
COORDINACIÓN CARRERA DE MEDICINA**

MEMORÁNDUM Nro. 02191 CM-ASH-UNL

*Autorización:  
Ing. Jefe de Estadística,  
favor brindar las facilidades*

PARA: Ing. Byron Guerrero Jaramillo  
GERENTE DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA

HOSPITAL GENERAL  
"ISIDRO AYORA"

DE: Dr. Patricio Aguirre Aguirre  
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MEDICINA

COORDINACIÓN DE DOCENCIA  
E INVESTIGACIÓN

FECHA: 12 de agosto 2015


ASUNTO: Solicitar autorización para desarrollo de trabajo de investigación

Por medio del presente, me dirijo a usted con la finalidad de expresarle un cordial y respetuoso saludo, deseándole éxito en el desarrollo de sus delicadas funciones.

Aprovecho la oportunidad para solicitarle de la manera más respetuosa, se digne conceder su autorización para que el Sr. John Alejandro Bravo Cordero, estudiante de la Carrera de Medicina Humana de la Universidad Nacional de Loja, pueda tener acceso al servicio de Estadística a las 85 carpetas de la Unidad de Cuidados Intensivos, en el periodo comprendido de agosto a diciembre de 2015; información que le servirá para la realización de la tesis titulada "VALORES DE GLICEMIA COMO FACTOR PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA", trabajo que lo realizará bajo la supervisión del Dra. Ximena Vásquez, Catedrática de esta Institución.

Por la atención que se digne dar al presente, le expreso mi agradecimiento personal e institucional.

Atentamente,


  
Dr. Fernando Patricio Aguirre Aguirre  
COORDINADOR DE LA CARRERA DE MEDICINA  
DEL ÁREA DE LA SALUD HUMANA - UNL  
C.c.- Archivo

Sip.

 Ministerio de Salud Pública  
HOSPITAL GENERAL  
ISIDRO AYORA

**RECIBIDO**

Loja a. 14/08/15 Hora 10:02

Firma:   
SECRETARIA DE GERENCIA

**Anexo 4 Certificación de haber realizado el estudio por parte del hospital.**

Ministerio  
de **Salud Pública**

HOSPITAL GENERAL ISIDRO AYORA  
DOCENCIA E INVESTIGACIÓN

Loja, 10 de octubre de 2016

DR. DANIEL PACHECO MONTOYA  
Subdirector de Docencia e Investigación HIAL

CERTIFICA:

Que el Sr. JOHN ALEJANDRO BRAVO CORDERO; con CI. 1104120579, realizó la entrega de un CD con el contenido de su Tesis titulada "VALORES DE GLICEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA", previa a la obtención de su Título como Médico General.

Atentamente,

HOSPITAL GENERAL  
ISIDRO AYORA  
COORDINACIÓN DE DOCENCIA  
E INVESTIGACIÓN

Doctor DANIEL PACHECO MONTOYA  
Subdirector de Docencia e Investigación HIAL  
/Ing.Béic.

c.c. Archivo

Av. Manuel Agustín Aguirre y Juan José Samaniego  
Teléfono: 2570540 ext. 7210  
[isidro.ayora@hial.gob.ec](mailto:isidro.ayora@hial.gob.ec)



**Anexo 5 Estudios más importantes sobre control de la glucemia y tratamiento intensivo con insulina.**

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

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

Fuente: Revista Española De Cuidados Intensivos  
Elaborado por: John Alejandro Bravo Cordero.

**Anexo 6 Códigos de historias clínicas incluidas en el estudio.**

9005	334989	114106	302673	89506
12802	335042	120640	304053	90843
14015	335202	120867	304642	91506
17261	335400	132104	308329	92581
17643	335452	144334	311489	92581
17693	335649	144704	311664	92733
17864	336111	144704	311969	103942
17974	336663	146153	313306	103943
18074	336832	146464	314110	110100
26555	337108	147938	314652	112244
27429	337714	152066	315599	346227
27712	338435	152736	316666	347085
29242	338746	154665	324971	385523
29243	338882	157980	325456	441336
31385	339264	170180	325555	555418
33473	339407	172962	327116	1711134
33534	340649	176636	328631	1711874
33688	340774	178420	330196	1732711
34405	340947	179714	330824	3222430
40773	341047	180547	331175	3256692
43604	341932	181410	331346	262919
45742	341982	182900	331486	273787
49572	342032	183999	332583	281636
50034	342426	186148	332599	281638
64807	342508	200970	332644	284621
66975	342523	201424	332692	285779
69199	342613	206992	332706	285909
75371	342682	213306	332706	288151
77874	342863	219474	333044	291988
81376	343698	219794	333413	292902
82488	344326	229577	333567	334408
83997	344850	243536	333664	334582
88825	345724	258882	334097	334826
334856	334932	300571	3333240	114106

### Anexo 7 Fármacos hiperglucemiantes

AINE, analgésicos, opiáceos y corticoides	Otros como raloxifeno, glucosamina, calcitonina
Antipsicóticos clásicos y otros psicofármacos	Antipsicóticos atípicos, antiepilépticos (fenitoína, gabapentina), duloxetina, vareniclina duloxetina, vareniclina
Antiinfecciosos	Antirretrovirales, fluoroquinolonas, interferón, ribavirina, pirazinamida
Antineoplásicos	
Inmunosupresores	Tacrolimus, ciclosporina
Fármacos para enfermedades cardiovasculares	Diuréticos tiacídicos, bloqueadores betaadrenérgicos, furosemida a dosis, altas, clonidina, nifedipino, estatinas.
Broncodilatadores	Corta duración (salbutamol terbutalina); larga duración (salmeterol, formoterol, indacaterol), teofilina
Hormonas	Anticonceptivos orales (estrógenos a dosis altas, algunos progestágenos,(megestrol o norgestrel), danazol levotiroxina, octreotida
Otros	Inhibidores de la anhidrasa carbónica; antihistamínicos derivados de las fenotiazinas; estimulantes betaadrenérgicos en obstetricia

*Elaborado por: John Alejandro Bravo Cordero*

*Fuente: Revista médica FMC. 2016.*



## Anexo 8 Base de datos y pantalla de resultados en IBM SPSS.

IBM SPSS Statistics Editor de datos

Archivo Editar Ver Datos Transformar Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

Visible: 16 de 16 variables

	SEXO	EDAD	DH	GLICEM1	GLI2	egre	DIAZ2	glutota	D1GUMAL	D2HALTERG LU	ALGUNDIA	dialterglu	hipo	f
19	1	55	2	166	1	GLUCOSA DE 24 H	4	135	2	2	2	0	2	
20	1	68	17	121	186	1	3	112	1	1	1	3	1	
21	2	62	6	121	216	1	1	186	2	1	2	0	2	
22	2	22	10	123	71	1	9	102	2	2	2	0	2	
23	2	76	11	118	46	1	2	126	2	1	1	1	1	
24	2	87	3	89	60	1	2	75	2	1	1	1	1	
25	2	52	2	368	119	1	5	244	2	2	1	1	1	
26	2	87	9	140	87	1	3	158	2	2	1	1	2	
27	2	86	22	337	248	1	1	225	2	1	1	5	2	
28	2	49	8	186	482	1	5	284	2	1	1	1	2	
29	2	78	3	68	165	1	3	120	2	2	1	1	1	
30	2	50	15	84	137	1	2	129	2	2	1	2	2	
31	2	60	3	168	175	1	2	218	2	2	1	3	2	
32	1	67	5	85	72	1	2	87	1	2	2	0	2	
33	1	70	33	335	212	1	9	234	2	1	1	4	2	
34	1	34	38	166	180	1	2	170	2	1	1	1	2	
35	1	77	7	116	237	1	7	138	2	1	1	1	2	
36	2	35	20	103	80	1	3	85	2	2	1	2	1	
37	1	36	32	75	180	1	3	108	2	1	1	1	2	
38	1	82	8	146	136	1	4	143	2	2	1	2	2	
39	1	45	10	105	129	1	8	122	1	2	2	0	2	
40	1	27	2	154	60	1	4	107	2	1	1	1	1	
41	1	54	2	122	137	1	3	131	2	2	2	0	2	
42	1	34	6	89	78	1	7	92	2	2	2	0	2	
43	1	65	31	104	90	1	2	136	2	2	1	1	2	
44	1	56	12	129	116	1	2	105	2	2	1	1	1	
45	1	24	5	46	140	1	2	111	1	2	1	1	1	
46	1	21	8	132	44	1	10	109	2	1	1	3	1	

Vista de datos Vista de variables

IBM SPSS Statistics Processor está listo Unicode:OFF Dividir por egre

IBM SPSS Statistics Visor

Archivo Editar Ver Datos Transformar Insertar Formato Analizar Marketing directo Gráficos Utilidades Ventana Ayuda

Resultado

- Logaritmo
- Frecuencias
  - Titulos
  - Notas
  - Conjunto de datos activ
- Estadísticos
  - Logaritmo
  - Frecuencias
    - Titulos
    - Notas
    - GLUCEMIA (agrupado)
    - Histograma
      - Titulos
      - GLUCEMIA (agrup)
      - GLUCEMIA (agrup)

```

GET
FILE='C:\Users\Personal\Dropbox\tesis\tabulaciones\tesis spss base de datos.sav'.
DATASET NAME Conjunto_de_datos1 WINDOW=FRONT.
SORT CASES BY egre.
SPLIT FILE LAYERED BY egre.
FREQUENCIES VARIABLES=glutota
  /STATISTICS=STDDEV VARIANCE MEAN MEDIAN MODE
  /HISTOGRAM NORMAL
  /ORDER=ANALYSIS.
  
```

**Frecuencias**

[Conjunto\_de\_datos1] C:\Users\Personal\Dropbox\tesis\tabulaciones\tesis spss base de datos.sav

Estadísticos			
GLUCEMIA	N	Válido	Perdidos
FALLECE	85	85	0
		Media	150,95
		Mediana	136,00
		Moda	135
		Desviación estándar	55,807
		Varianza	3114,426
VIVO	85	85	0
		Media	123,71
		Mediana	118,00
		Moda	102
		Desviación estándar	26,011
		Varianza	676,567

\* Agrupación visual.  
\*glutota.  
RECODE glutota (MISSING=COPY) (LO THRU 60=1) (LO THRU 85=2) (LO THRU 110=3) (LO THRU 135=4) (LO THRU 160=5) (LO THRU 185=6) (LO THRU 210=7) (LO THRU 235=8) (LO THRU 260=9) (LO THRU 285=10) (LO THRU

Anexo 9 Certificado de traducción en inglés.

# OXFORD

Centro De Recuperación  
Pedagógica

CERETIFICA:

QUE EL SEÑOR JOHN ALEJANDRO BRAVO CORDERO CON NUMERO DE CEDULA 1104120579 ESTUDIANTE DE MEDICINA, PRESENTO EN ESTE CENTRO DE ENSEÑANZA EL TEXTO EN ESPAÑOL DE SU INFORME (resumen) PARA REALIZAR LA RESPECTIVA TRADUCCIÓN AL IDIOMA INGLÉS, MISMO QUE FUE REALIZADO POR EL DOCENTE DE IDIOMAS DE ESTA INSTITUCIÓN Y ENTREGADO SATISFACTORIAMENTE.

---

Oxford Centro De Recuperación  
Pedagógica

## **Anexo 10 Proyecto de tesis.**

### **1. TEMA**

VALORES DE GLUCEMIA COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES HOSPITALIZADOS EN EL ÁREA DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL ISIDRO AYORA.

### **2. Problemática**

Desde la medicina intensiva se ofrece asistencia a pacientes con disfunción potencial de uno o varios órganos que representan una amenaza grave para su vida, que además requieren de cuidados y vigilancia continuos con lo que a priori es posible su recuperación. A partir de esta consideración, podemos deducir que sólo serían susceptibles de ingresar en una Unidad de Cuidados Intensivos los pacientes en situación crítica potencialmente recuperables, en la línea de lo originalmente establecido como principal objetivo de los cuidados intensivos, esto es, conseguir la supervivencia de los pacientes. Sin embargo, por más avances científico-técnicos, hay una gran realidad y es que los pacientes críticos no siempre evolucionan hacia la curación/ recuperación ya que los índices de mortalidad son elevados en estas unidades.

En España en la Unidad de Cuidados Intensivos se atendieron 210.984 pacientes con una estancia media de 4,6 días y el índice de mortalidad era de 10,6% (MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIA, 2010). Estados Unidos tuvo la mortalidad más elevada en 1998 con un 20% y actualmente estos valores están reduciéndose dramáticamente con tendencia a seguir descendiendo (Zimmerman, Kramer, & Knaus, 2013). En México del

primero de enero de 2003 al 31 de diciembre de 2010 ingresaron 3,003 pacientes a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital General De México, los que tuvieron evolución favorable fueron 1,606 pacientes (53.5%), defunción o egreso por máximo beneficio en 1,355 (45.1%), de los pacientes fallecidos 440 murieron dentro de las primeras 24 horas (14.6%) (Molina, Velázquez, & Legorreta, 2012). Cuba entre los años 2010-2011 tuvo una mortalidad de 17.8 % (Perera, López, Rosales, & Rodríguez, 2012). Tal como lo demuestran las estadísticas, en distintos lugares del mundo la mortalidad no supero 20% situación similar ocurre en el hospital provincial de Ambato de Ecuador donde la mortalidad observada en la UCI fue del 16.8% (Ballesteros & Pablo, 2013) sin embargo a nivel local en Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Loja, en el año 2014 de 108 ingresos en unidad de cuidados intensivos 82 fallecieron dando una mortalidad del 75.92% y de lo que va del año 2015 de enero a marzo del 2015 hubo 43 ingresos a la Unidad de Cuidados Intensivos de los cuales 17 fallecieron dando una tasa de mortalidad aproximada del 36% en los meses correspondientes, no podemos dejar de lado estos hechos ya que estadísticamente nos da una idea de que existen falencia en el manejo de un paciente crítico.

Una preocupación en la Unidad de Cuidados Intensivos es poder predecir de forma adecuada el pronóstico de un paciente, e identificar a los pacientes que realmente se beneficiarían de la unidad y de así usar de manera eficiente los recursos de los hospitales (Whiteley, Predicción del pronóstico, 2011). Para poder estimar la mortalidad se crearon escalas (score) pronósticos de la mortalidad o sobrevida de los pacientes, los más esgrimidos globalmente y en nuestro medio son : APACHE II (*acute physiological and chronic health evaluation*) ; SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) y SAPS (Acute Physiology Score) los mismos que constan de varios ÍTEMS conformados en gran parte por datos de

laboratorio que no siempre son tributarios de medición en nuestro medio por falta de reactivos esto hace que los scores pierdan precisión y aminora su efectividad pronostica . Además el porcentaje de eficacia cambia de acuerdo a la patología de base, así por ejemplo en un paciente con insuficiencia hepática la sensibilidad, especificidad y precisión fueron 92,6%, 71,4% y 83,3%, respectivamente, para el método de SAPS II; 77,8%, 81% y 79,2%, para el sistema de puntuación APACHE II, y el 77,8%, 76,2% y 79,2%, para la puntuación SOFA (Seak, y otros, 2014) y tienen mayor utilidad para evaluación del global de la población que para un pronóstico individualizado.

La glucemia es un dato de laboratorio importante en el pronóstico de la mortalidad en el paciente crítico, tanto así que fue incluida entre los ítems del score APECHE III, sin embargo el valor de la glucosa por si sola constituye un dato importante en la valoración del pronóstico de los pacientes críticos , hoy se sabe que cualquier enfermedad aguda o cualquier tipo de lesión resultan en resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperglucemia, diabetes por estrés o diabetes por lesión aguda. Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y su duración con el pronóstico de la enfermedad crítica. En pacientes traumatizados, la hiperglucemia precoz se asocia con un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y hospitalarios, así como mayor mortalidad, en una serie retrospectiva de 555 pacientes, Kreuzinger y su grupo demostraron que la hiperglucemia al ingreso a la unidad de cuidados intensivos mayor de 135 mg/dL es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria ( $p < 0.0001$ ) (Calvo Colindrez, y otros, 2013).

En los pacientes sépticos el estrés inducido por la hiperglucemia se relaciona con una enfermedad más grave y peor pronóstico (Finfer, 2014) (Song, y otros, 2014). Además existe una aparente relación entre el la gravedad de la sepsis y la hipoglucemia que a la postre conllevan un peor pronóstico (Tsujiimoto, y otros, 2014). En las intoxicaciones por metanol, también existe hiperglucemia y su valor (219mg/dL) se asoció con mayor mortalidad en los pacientes (Sanaei-Zadeh, Kazemi Esfeh, Zamani, Jamshidi, & Shadnia, 2011).

En pacientes post quirúrgicos que ingresan a las unidades de cuidado intensivo en donde estudiando a 69 pacientes críticos el riesgo de mortalidad aumento un factor de 1,3 (OR = 1,30, 95% CI = 1,07 a 1,59,  $p = 0,010$ ) para cada 10 mg / dl aumento en el nivel de glucosa en sangre, cuando el nivel de glucosa en sangre máxima diaria fue > 250 mg / dL. (Chiu Lan , y otros, 2013).

Incluso en los traumatismos que no llevan a los pacientes a las unidades de cuidado intensivo resulta útil la medición de glucosa. Durante un período de 2 años, se analizaron retrospectivamente los registros de los pacientes con un diagnóstico primario de la fractura de cadera, el nivel de azúcar en la sangre de admisión mayor que 140 mg / dl se observó en el 34% de los pacientes y se asoció con una mayor mortalidad en el hospital ( $P= 0,042$ ) (Leto, Desruelles, Gillet, & Sabbe, 2015).

Recientemente, la glucosa sirvió como un predictor independiente de mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio y elevación del segmento, independientemente de la condición de diabético. Entre noviembre de 2005 y septiembre de 2010, 816 pacientes con infarto agudo de miocardio, elevación del segmento y shock cardiogénico se inscribieron en un estudio prospectivo, metacéntrico, de Corea, que investigó el impacto de la glucosa en

sangre en la mortalidad a 30 días. Las tasas de mortalidad de 30 días fueron más altas en los pacientes con altos niveles de glucemia en pacientes no diabéticos, pero no en los pacientes diabéticos, lo que sugiere que el efecto tóxico de la hiperglucemia puede ser limitado en pacientes con diabetes mellitus conocida (Jeong Hoon , y otros, 2103).

A más del valor de glucosa en las primeras 24 horas o el valor al momento del ingreso a la unidad de cuidados intensivos la variabilidad de la glucosa es un factor de riesgo emergente y constituye un predictor independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes críticos (Todi & Bhattacharya, 2014) y, en particular, en aquellos con sepsis grave o shock séptico. Según señala el estudio retrospectivo que conto con una población de 2.782 pacientes ingresados en la de 12 camas médico-quirúrgico de un hospital de enseñanza a partir de enero de 2004 hasta diciembre de 2010 en donde se concluyó que a mayor variabilidad mayor mortalidad y viceversa (Donati, y otros, 2014).

La hipoglucemia también es un evento relativamente frecuente en pacientes críticos (Hermanides, y otros, 2010), su incidencia en los diferentes estudios es ampliamente variable y esto obedece a la definición utilizada y al valor objetivo de glucosa definido en el protocolo de estudio ( Manzanares & Aramendi, Hiperglucemia de estrés y su control con insulina, 2010). Así por ejemplo un estudio internacional retrospectivo donde se analizaron los datos de 6.240 pacientes: 3.263 ingresados en el Hospital de Stamford, 2063 admitidos en tres instituciones de los Países Bajos (Holanda) y 914 que participaron en el ensayo GLUCONTROL , la hipoglucemia se asocia con un aumento de riesgo de mortalidad. Incluso la hipoglucemia a más de ser un factor predictor de mortalidad sirve para estimar el tiempo de permanecía en la unidad, ya que al comparar pacientes que solo han tenido un episodio de

hipoglicemia con aquellos que tuvieron más de uno, estos últimos permanecieron durante más tiempo en la unidad de cuidado intensivos (Krinsley J. , y otros, 2011).

Otro aspecto a considerar es que la demanda de medicina crítica, son probablemente las que más a menudo exceden la disponibilidad de recursos. En el contexto de estas limitadas condiciones, las instituciones y los proveedores individuales de estas atenciones se ven obligados a usar algunas definiciones éticas para distribuir equitativa y eficientemente los recursos disponibles, en Ecuador el día/cama de Terapia Intensiva cuesta 269, 5 \$ en promedio , pero a esto hay que sumar otros como medicamentos. El promedio diario que se paga por paciente es de 1 500\$ valor que dependerá del tipo de patología, el alto valor de la medicina crítica es otra limitante para la aplicación de escores de mortalidad, más aun aquellos que implican una gran cantidad estudios de laboratorio.

En vista de la gran mortalidad que se presenta en las unidades de cuidado intensivo a nivel local; del porcentaje de error que tienen los escores tradicionales; de la necesidad de nuevos métodos de evaluación del paciente crítico en nuestro medio y en vista de la utilidad de la glucemia como factor pronóstico de mortalidad , pretendo realizar la presente investigación en los pacientes hospitalizados en La Unidad De Cuidados Intensivos Del Hospital Isidro Ayora de la Ciudad de Loja durante los meses de junio a noviembre del año en curso. Para el presente estudio excluiré de la población a los diabéticos, porque en ellos existe una alteración de la regularización de la glucosa sin que estén comprometida de manera inmediata su vida, pero es necesario reconocer la existencia de esta población para poder discriminarla del estudio. Para ello es necesario contar con los valores de glucosa basal, prueba de tolerancia oral a la glucosa y hemoglobina glicosilada, si bien esta última no está



dentro de los criterios diagnósticos, es útil la evaluación de los pacientes diabéticos. Además de los valores de laboratorio es necesaria la correlación clínica para no tener inconvenientes en la selección de la población.

En el contexto de esta problemática se deriva la siguiente pregunta de investigación:

**¿La glucemia de los pacientes internado en las unidades de cuidados intensivos del Hospital Isidro Ayora, sirve para estimar los pronósticos de mortalidad?**

### **3. Justificación**

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa son comunes entre los pacientes en estado crítico, (Fiaccadori, y otros, 2015), ya sean los valores al momento de ingresar a la unidad (Whitcomb, Pradhan, Pittas, Roghmann, & Perencevich, 2015) o la variabilidad de la glucosa (Peter & Mani, 2014), tanto la hiperglicemia (Calvo Colindrez, y otros, 2013) como la hipoglucemia son útiles como factores pronósticos de la mortalidad en un paciente crítico. Incluso el conocer los valores de la glucosa en el área de emergencia es útil para estimar la evolución de los pacientes (Zelihic, y otros, 2014).

En nuestro medio para el pronóstico de un paciente crítico utilizan scores para estimar la gravedad, que si bien son herramientas probada, ampliamente estudiadas y universalmente aceptadas, (Whiteley, Bodenham, & Bellamy, ASPECTOS ORGANIZATIVOS, 2011), carecen en muchos casos de utilidad por no ser viable su implementación en los pacientes, en primer lugar por el costo que ello representaría para el estado o a los familiares del paciente sumado a la carencia de reactivos hacen que dichos scores de gravedad den una impresión equivocada del pacientes y su evolución; en segundo

lugar debemos recordar que ninguna de las escalas tiene una certeza del cien por ciento al contrario cada una presenta márgenes de error considerables (Seak, y otros, 2014).

Además aunque sabemos que una paciente crítico generalmente tendrá alteraciones de los valores de glucemia, en el medio local carecemos de estudios y por lo tanto de información acerca de los valores de glucosa que se presentarían en un paciente crítico, el mismo que difiere de un paciente sin alteraciones graves del organismo, no obstante se usan valores arbitrarios de glucosa como referencia, para estimar la gravedad de un paciente, así mismo se ignora las normas establecidas internacionalmente como límites de glucemia que serán guía para su corrección posterior.

En esta línea de pensamiento, el estudio y posterior inclusión de la glucosa como factor predictor de mortalidad nos otorga un recurso más para mejorar la calidad de atención, a la vez que optimizamos recursos, incluyendo a más personas en el sistema de salud público, e implementaríamos un método más sencillo, rápido y no por eso menos eficiente que nos ayudara dar una mejor información acerca del estado actual del paciente y su pronóstico.

Los resultados de la presente investigación apuntan en varias direcciones entre ellas esta: conocer en base a estudios, aplicados a la población local, los niveles óptimos de la glucosa en nuestros pacientes críticos, ya que las investigaciones referentes al tema reflejan realidades de sociedades distintas a las de nuestro entorno; pretendo enriquecer el conociendo en esta área de estudio para en un futuro implementar nuestros propios protocolos de corrección de la hiperglucemia con medicamentos hipoglucemiantes (Manzanares & Aramendi, Hiperglucemia de estrés y su control con insulina, 2010) o de la hipoglucemia con nutrición parenteral u otras medidas correctoras, con el único fin de disminuir la mortalidad en

el área de cuidados intensivos, que dicho sea de paso son elevadas en comparación a otros hospitales del país y a corto plazo mejorar el sistema de atención dando un servicio a la comunidad de calidad y calidez conforme lo exige el plan nacional del buen vivir .

El desarrollo de la medicina intensiva ha revolucionado el cuidado médico en las etapas finales de la vida y ha "rescatado de la muerte" a un gran número de personas (González & Alameda, 2010). En este contexto la muerte parece llegar más como el resultado de un fracaso técnico, que como un acontecimiento que tiene un lugar determinado e inamovible dentro del ciclo vital de todos los seres vivos, así mismo el aporte de conocimientos en esta área de la salud que es relativamente joven siempre serán de gran utilidad para minimizar el impacto negativo que los procesos de enfermedad/muerte al que están expuestos especialmente los pacientes críticos.

#### **4. Objetivos**

##### **Objetivo general**

Determinar valores de la glucosa y su relación con la mortalidad de pacientes ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos el Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

##### **Objetivos específicos**

- 1) Señalar el valor idóneo de glucosa en pacientes internado en la Unidad De Cuidados Intensivos.
- 2) Establecer si la hiperglucemia o hipoglucemia influye en la mortalidad de los pacientes internados en Unidad de Cuidados Intensivos.

- 3) Precisar la relación de la glucemia y su influencia en la mortalidad de acuerdo al género.
- 4) Determinar si la persistencia de valores elevados de glucemia en periodo de tiempo influye en la mortalidad de los pacientes.
- 5) Calcular si la glucemia influye en el tiempo de sobrevivencia de los pacientes.

## **5. Esquema de marco teórico.**

### **I. CONCEPTOS BÁSICOS Y ANÁLISIS GLUCOSA.**

Conceptos y términos básicos en relación a la glucosa.

Análisis de la glucosa.

### **II. CICLO METABÓLICO DE LA GLUCOSA Y FISIOLOGÍA DE LA HOMEOSTASIS**

Ciclo metabólico de la glucosa

Fisiología de la homeostasis de la glucosa

### **III. HIPOGLUCEMIA EN EL CONTEXTO DEL PACIENTE NO DIABÉTICO.**

Balance sistémico de la glucosa

Cuadro clínico tríada de Whipple

### **IV. SÍNDROME DE RESPUESTA INFLAMATORIA, COMO CAUSA DE ALTERACIONES DE LA GLUCEMIA**

Regulación de la inflamación por el sistema Neuro-Endocrino

Metabolismo posterior a una lesión

Transporte y señalización de la glucosa

### **V. HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS Y SU IMPORTANCIA EN PACIENTES CRÍTICOS**

Fisiopatología de la hiperglucemia de estrés

Mecanismos de toxicidad de la glucosa

Valores normales de glucosa en un paciente crítico

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

Hipoglucemia como complicación del control de la glucemia en pacientes críticos

## **6. Metodología**

Tipo de estudio: Es observacional, de casos y controles, de cohorte trasversal, retrospectivo.

Observacional. - por no realizar intervención en la variable.

De casos y control. - por realizar comparación en dos grupos poblacionales semejantes que difieren en aspectos clave para el estudio.

De cohorte trasversal. - porque se recopila los datos en un momento determinado.

Retrospectivo. – por obtener información de hechos ocurridos en tiempo anterior.

### **Área de estudios**

Historias clínicas de pacientes de la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional Isidro Ayora, de la ciudad del Loja, periodo junio 2014 a junio 2016, obteniendo datos de 170 pacientes 85 casos y 85 controles.

### **Universo:**

Todos los pacientes que ingresaron en la unidad de cuidados intensivos Del Hospital Regional Isidro Ayora de la ciudad de Loja, cuyas edades sean 15 años a 90 años, tomando como referencia el año 2015 dando 108 casos.

### **Muestra:**

El tamaño de la muestra obtenida por la fórmula, conociendo el tamaño del universo de pacientes ingresados en la Unidad De Cuidados Intensivos, en el año 2014 (108) con un nivel de confianza sea de 95% y con un margen de error de 5%. La fórmula utilizada fue la siguiente:

$$n = \frac{k^2 * p * q * N}{[(e^2) * (N - 1)] + k^2 * p * q}$$

Dónde: **N:** es el tamaño de la población o universo (número total de posibles encuestados). **k:** es una constante que depende del nivel de confianza **p:** es la proporción de individuos que poseen en la población la característica de estudio. Este dato es generalmente desconocido y se suele suponer que  $p=q=0.5$  que es la opción más segura. **q:** es la proporción de individuos que no poseen esa característica, es decir, es  $1-p$ . **n:** es el tamaño de la muestra (número de encuestas que vamos a hacer). El resultado es una muestra de 85 casos y 85 controles.

### **Criterios de inclusión**

Pacientes que ingresaron a la unidad de cuidados intensivos en el periodo junio 2014 a junio del 2106, cuyas historias clínicas incluían los siguientes datos:

- Glucosa basal de ingreso,
- Controles de glucosa en suero.
- Valor de glucosa al egreso de la unidad.
- Días de hospitalización.
- Edad, que debe ser  $\geq 15$  años
- Genero

### **Criterios de exclusión**

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 1 y 2

- Diabetes gestacional
- Menores de 15 años
- Pacientes con alta sospecha de diabetes no diagnosticada. Se entiende con alta sospecha a quienes tengan los siguientes criterios:
  - historia familiar de diabetes
  - pacientes con sobrepeso
  - cuadro clínico de 3 meses con polidipsia, poliuria, polifagia y pérdida de peso
- Diagnóstico altamente sugestivo de diabetes que debuta con:
  - cetoacidosis diabética
  - hiperglucemia hiperosmolar.
- Glucemia por hemoglucotest.

### **Métodos e instrumentos**

Para la realización la presente investigación utilice una ficha de recolección de datos (anexo 1). En donde constan los parámetros requeridos, para realizar la investigación, (sexo, edad, días de hospitalización, estado de egreso, valores de glucosa). Los datos necesarios para poder llenar las fichas, constan en la historia clínica de los pacientes en donde están registrados tanto los datos de filiación, evolución, y analítica de los pacientes.

### **Fuente de información**

Secundaria, datos registrados en las historias clínicas y datos de laboratorio de los pacientes ingresados en la Unidad De Cuidado Intensivo Del Hospital Isidro Ayora.

### **Plan de análisis**

- Calculé el valor normal de la glucosa en la población estudiada usando la media y +/- 2 desviaciones estándar
- Realicé la prueba de Moigorov Smirnov así como la campana gauss para la normalidad

- Determiné el valor de Odds ratio para estimación de la relación entre los resultados y valores obtenidos. Además, calcule el  $p$  valor de chi cuadrado para confirmar las relaciones.
- Calculé de la sobrevida con el método Kaplan Meier y verificación con Log Rank.

Los datos se presentarán con **Tablas**.

Nota: Para el cálculo de las medidas estadísticas y, para la creación tablas y gráficos de los distintos indicadores utilice:

IBM SPSS: Originalmente *Statistical Package for the Social Sciences* aunque también se ha referido como "Statistical Product and Service Solutions", e un programa estadístico multiusos, genero software estadístico, programado en java.

Excel. - hoja de cálculos virtual, incluido dentro de los productos de Microsoft

### **Aplicación de los resultados**

Se utilizarán para fortalecer conocimientos acerca de la importancia del control de glucosa, su importancia en la evolución del paciente y para mayor comprensión de los valores que deben tener los pacientes críticos. Además, servirán como pauta inicial en la aplicación de terapéutica con insulina en pacientes críticos con la finalidad de disminuir la mortalidad y brindar un mejor servicio.

### **Riesgos:**

La unidad de cuidados intensivos es un área de acceso restringido, y para su ingreso se requiere de medidas de bioseguridad adicionales por el riesgo de contaminación ya sea por la



entrada de bacterias a la unidad o por la diseminación de las que ya existen en esta unidad y el peligro de contagio a otros pacientes, personal de salud o sociedad civil en general.

Para el ingreso se precisa de:

- ❖ Mandil
- ❖ Traje de cirugía
- ❖ Botas descartables
- ❖ Además de la correcta aplicación de las normas de bioseguridad generales de un hospital y las específicas de la unidad.

### **Consideraciones éticas:**

La información de los pacientes tiene un uso netamente científico con el único afán e enriquecer los saberes en el área médica. Bajo ningún concepto se violará el derecho de privacidad de las personas y se mantendrá absoluta discreción respecto a la identificación de los usuarios, en la presente investigación.

### **Métodos de recolección de datos**

- ✓ Observación y registro en una base de datos de los ítems requeridos en una ficha de recolección de datos como la del (anexo 1)

### **Variable independiente**

- Sexo
- Días de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos

### **Variables dependientes**

- Mortalidad

- Glucemia

VARIABLE	DIMENSIÓN	INDICADOR	ITEM
Glucemia Glucosa contenida en sangre (suero). s (Landecho, Alegre, & Bustos , 2010)	glucosa	Estimación de la cantidad de glucosa mg/dL en suero con métodos enzimáticos	Glucosa e suero de 110-180 m/dl Glucemia en suero 70-100 mg/dL
Muerte en unidades de cuidados intensivos  La muerte del hombre es el término de su vida biológica e implica la desintegración irreversible de su organismo	muerte encefálica	criterios de Harvard	Coma profundo, no reactivo frente a ningún tipo de estímulos Ausencia de respiración y de movimientos voluntarios. Esto requiere de una observación al menos de una hora, en la cual se determine la ausencia de movimientos de carácter voluntario por parte del paciente. Para confirmar la ausencia de movimientos respiratorios, se realiza la desconexión del paciente del respirador durante 3 min, observando si existe cualquier esfuerzo del sujeto para respirar espontáneamente. Para la ejecución de esta prueba se exige en la actualidad una serie de requisitos técnicos estrictos ausencia de reflejos, tanto de integración en el tronco cerebral como osteotendíneos de las cuatro extremidades. No deben existir tampoco reflejos posturales estereotipados, llamados de decorticación o descerebración presencia de electroencefalograma isoelectrico o plano. Advierte que debe excluirse la hipotermia (temperatura bajo los 35°C) y la presencia de depresores del sistema nervioso centra
	muerte en la práctica clínica	signos negativos de vida	ausencia de pulsos periféricos y de latido cardíaco ausencia de movimientos respiratorios inconsciencia y falta de movimientos voluntarios y reflejos (ej: reflejo corneal) ausencia de respuesta a estímulos dolorosos presencia de midriasis paralítica presencia de cianosis

Sexo Clasificación en macho o hembra basada en numerosos criterios, entre ellos las características anatómicas y cromosómicas	Hombre(macho) Muer (hembra )	Historia clínica	Masculino o femenino
Días de hospitalización en la unidad de cuidados intensivos	Tiempo >a 24 h	Historia clínica	# de días, en números arábigos



## 8. Presupuesto y Financiamiento

Servicios básicos.....	30.00
Edición, impresión, reproducción y Publicaciones.....	90.00
Pasaje del interior.....	30.00
Viáticos y subsistencias en el interior.....	50.00
Materiales de oficina.....	50.00
Materiales de impresión, fotografía, producción y reproducción.....	40.00
Materiales didácticos, repuestos y accesorios.....	30.00
Total.....	320.00

El presente estudio será autofinanciado por el investigador

### Bibliografía

Manzanares, W., & Aramendi, I. (6 de octubre de 2010). Hiperglucemia de estrés y su control con insulina. *Medicina Intensiva*, 34(4), 273-281. [www.elsevier.es/medintensiva](http://www.elsevier.es/medintensiva).

Arcundia Garcia , A. (2011). *Tratado de Cirugía*. Mexico D.F: McGraw-Hill Interamericana.

Ballesteros, P., & Pablo, J. (2013). *UTILIDAD DEL SCORE APACHE II INICIAL COMO PREDICTOR DE MORTALIDAD EN PACIENTES INGRESADOS EN LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL PROVINCIAL DOCENTE DE AMBATO*. Ambato: Univercidad Técnica de Ambato.

Calvo Colindrez, J. E., Duarte Mote , J., Lee Eng Castro, V. E., Espinosa López, R., Romero Figueroa, S., & Sánchez Rojas, G. (Abril de 2013). Hiperglucemia por estrés. *Medicina Interna de México*, 29(2), 164-170. Recuperado de [http://cmim.org/boletin/pdf2013/MedIntContenido02\\_08.pdf](http://cmim.org/boletin/pdf2013/MedIntContenido02_08.pdf)

Chiu Lan , Y., Yaw Bin , H., Chih Yen , C., Go Shine , H., Ming Kung , Y., & Wen Jinn, L. (27 de Febrero de 2013). Hyperglycemia is associated with poor outcomes in surgical critically. *Acta Anaesthesiologica Taiwanica*(51), 67-72.

Donati, A., Damiani, E., Domizi, R., Botticelli, L., Carsetti, A., Scorcella, C., . . . Preiser, J. (2014). Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit. *Crit Care*, 16(1), 13-23.

Fiaccadori, E., Sabatino, A., Morabito, S., Bozzoli, L., Donadio, C., Maggiore, U., & Regolisti, G. (Febray de 2015). Disglycemia in patients with acute kidney injury in the ICU. *G Ital Nefrol.*, 32(1), 11-32.

Finfer, S. (1 de january de 2014). Clinical controversies in the management of critically ill patients with severe sepsis. *Virulence*, 5(1). Recuperado de: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3916375/pdf/viru-5-200.pdf>

González, M. G., & Alameda, G. M. (2010). Cerrando la brecha entre los cuidados paliativos y los cuidados intensivos. *Scielo*, 1 y 3.

Guyton, A. (2010). *Tratado de Fisiología Médica*. Barcelona: ELSEVIER.

Henquin, R. (2013). Azar y Probabilidad. En R. Henquin, *Epidemiología y Estadística* (1 ed., Vol. 1, págs. 89-90). Buenos Aires: Corpus Editorial.

Hermanides, J., Bosman, R., Vriesendorp, T., Dotsch, R., Rosendaal, F., Zandstra, . . . DeVries, J. (June de 2010). Hypoglycemia is associated with intensive care unit mortality. *Critical Care*, 38(6), 1430-1440.

Jeong Hoon , Y., Pil Sang , S., Young Bin , S., Joo Yong, H., Seung Hyuk , C., Jin Ho , C., . . . Hyeon Cheol , G. (2103). Prognostic value of admission blood glucose level in patients with and without diabetes mellitus who sustain ST segment elevation myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *Crit Care*, 17(5), 218-220.  
Recuperado

de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4056011/pdf/cc13035.pdf>

Krinsley, J., Schultz, M., Spronk, P., Houckgeest, F., Sluijs, J., Mélot, C., & Preiser, J. C. (24 de November de 2011). Mild hypoglycemia is strongly associated with increased intensive care unit length of stay. *Annals of Intensive Care* , 1(49), 2-9.

Landecheo, M. F., Alegre, F., & Bustos , C. (2010). Bioquímica hemática. En J. M. Prieto Valtueña, & J. R. Yuste Ara, *La clínica y el Laboratorio* (21 ed., págs. 33-35). Barcelona, España: ELSEVIER.



LANGE. (2010). *CIRUGIA ON CALL*. Mexico: McGraw-Hill Companies, Inc.

LANGE. (2010). *Ganog, Fisiología Médica*. México, D.F.: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A. de C.V.

Leto, R., Desruelles, D., Gillet, J.-B., & Sabbe, M. B. (2015). Admission hyperglycaemia is associated with higher mortality in patients with hip fracture. *European Journal of Emergency Medicine*, 22(2), 99-102.

MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIA. (2010). *UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS: ESTÁNDARES Y RECOMENDACIONES*. Madrid: MINISTERIO DE SANIDAD Y POLÍTICA SOCIA.

Molina, P. D., Velázquez, L. D., & Legorreta, J. A. (2012). Experiencia de ocho años de la Terapia Intensiva Central. *REVISTA DE LA ASOCIACION MEXICANA DE MEDICINA CRITICA Y TERAPIA INTENSIVA*, 85-89.

Perera, C., López, A., Rosales, D., & Rodríguez, V. (15 de Enero de 2012). *bvscuba*. Recuperado el 23 de abril de 2015, de Biblioteca virtual de Cuba: [http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol17\\_5\\_13/san02175.htm](http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol17_5_13/san02175.htm)

Peter, J. V., & Mani, R. K. (14 de May de 2014). Association between glycemic variability and mortality: How robust is the evidence? *Indian Journal of Critical Cuere Medicine*, 18(5), 269-270.

Romero, A., & Rendon, M. (2013). Estimacion del Pronostico de la Enfermedad. En L. Moreno Altamirano, *Epidemiologia Clínica* (págs. 200-220). Mexico DF: McGRAW-HILL INTERAMERICANA EDITORES, S.A.

Sabiston. (2013). *Tratado de Cirugía Básica*. Barcelona: Elsevier.

Sanaei-Zadeh, H., Kazemi Esfeh, S., Zamani, N., Jamshidi, F., & Shadnia, S. (20 de February de 2011). Hyperglycemia Is a Strong Prognostic Factor of Lethality in Methanol Poisoning. *Journal Medicine Toxicology*, 7(3), 189-194. Recuperado de [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550199/pdf/13181\\_2011\\_Article\\_142.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3550199/pdf/13181_2011_Article_142.pdf)

SCHWARTZ. (2010). *Principos de cirugía*. Mexico d:f: Educación.

Seak, C. J., Ng, C. J., Yen, D. H., Wong, Y. C., Hsu, K. H., Seak, J. C., & Seak, C. K. (09 de septiembre de 2014). Performance assessment of the Simplified Acute Physiology Score II, the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II score, and the Sequential Organ Failure Assessment score in predicting the outcomes of adult patients with hepatic portal venous gas. *The American Journal of Emergency Medicine*, 1481-1484.

Song, F., Zhong, L., Han, L., Xie, G., Cheng, X., Zhao, B., . . . Fang, X.-M. (7 de January de 2014). Intensive Insulin Therapy for Septic Patients:. *BioMed Research International*, 1-10. Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4086473/pdf/BMRI2014-698265.pdf>.

- Todi, S., & Bhattacharya, M. (14 de May de 2014). Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian Journal Critical Care Medicine*, 18(5), 295-290.
- Tsujimoto, T., Yamamoto, R., Kajio, H., Kishimoto, M., Noto, H., Hachiya, R., . . . Kakei, M. (16 de June de 2014). Prediction of 90-day mortality in patients without diabetes. Springer , 52(2). Recuperado de [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374114/pdf/592\\_2014\\_Article\\_640.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4374114/pdf/592_2014_Article_640.pdf)
- Whitcomb, B., Pradhan, E. K., Pittas, A., Roghmann, M., & Perencevich, E. (December de 2015). Impact of admission hyperglycemia on hospital mortality in various intensive care unit populations. *Critical Care Medicine*, 33(12), 277-2777.
- Whiteley, S. (2011). Predicción del pronóstico. En S. Whiteley, A. Bodenham, & M. Bellamy, *CUIDADOS INTENSIVOS* (págs. 7-11-12-13-16). Barcelona: ELSEVIER.
- Whiteley, S., Bodenham, A., & Bellamy, M. (2011). ASPECTOS ORGANIZATIVOS. En S. Whiteley, A. Bodenham, & M. Bellamy, *CUIDADOS iNTENSIVOS* (Tercera ed., págs. 7-15). Barcelona: Elseiver.
- Zelihic, E., Poneleit, B., Siegmund, T., Haller, B., Sayk, F., & Dodt, C. (12 de September de 2014).
- Zimmerman, J., Kramer, A., & Knaus, W. (27 de April de 2013). Changes in hospital mortality for United States intensive care unit admissions from 1988 to 2012. *Critical Care*, 17(81), 2-10.

## **Anexos**

## Anexo 1 Instrumento de recolección de datos.



## Universidad nacional de Loja

## Área de la salud Carrera de medicina humana

## Ficha de recolección de datos

**Tema:** Valores de glicemia como predictor de mortalidad en pacientes hospitalizados en el área de Cuidados Intensivos del hospital Isidro Ayora. El presente trabajo de investigación tiene como objetivo: Investigar los valores de la glucosa y su relación con la mortalidad de pacientes ingresados en la Unidad De Cuidados Intensivos el Hospital Isidro Ayora de la ciudad de Loja.

Datos de filiación.

Numero de instrumento \_\_\_\_\_

N° de HC	Edad	Sexo	Fecha de ingreso	Fecha	Observaciones
Condición de egreso	Vivo				
	Deceso				
Glucosa	Al ingreso (mg/dL)				
	24h (mg/dL)				
<b>Variabilidad de glucosa</b>					
Fecha					
Valor mg/dL)					
Fecha					
Valor mg/dL)					

Observaciones \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

## Anexo 2

**Tabla de estudios de los estudios más importantes de la valoración de la glucosa en pacientes críticos y sus resultados.**

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

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