



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN**

**THE AMERICAN BRITISH COWDRAY MEDICAL
CENTER I.A.P.**

**VALOR PRONOSTICO DE LA RELACION GLICEMIA
AGUDA SOBRE CRONICA EN PACIENTES CON
SEPSIS AL INGRESO HOSPITALARIO**

TESIS DE POSGRADO

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE
ESPECIALISTA EN MEDICINA INTERNA**

P R E S E N T A

DR. JORGE CARLOS VALLADARES GARCIA

DIRECTOR DE TESIS:

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AUTORIZACIONES

DR. JUAN OSVALDO TALAVERA PIÑA

Jefe de la División de Enseñanza e Investigación

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A. M

DR. FRANCISCO MORENO SÁNCHEZ

Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Interna

Centro Médico ABC

División de Estudios de Postgrado Facultad de Medicina U.N.A.M

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Asesor de tesis

Médico Especialista en Médico Internista

Centro Médico ABC

Agradecimientos

A mi madre y a mi padre, por ser la base de mi persona como la motivación para ser mejor cada día. Su enseñanzas y su apoyo han sido vitales en mi formación académica como humano. Papa, gracias por ser mi colega y amigo, eres mi ejemplo de cómo debe ser un médico íntegro y un individuo honorable. Madre, gracias por enseñarme que las cosas en la vida se ganan con esfuerzo y constancia, eres mi ejemplo para siempre llegar al máximo en lo que realice. A mi hermanita, que siempre me sorprenden sus logros y es una motivación para que yo siempre de lo mejor de mí. Espero retribuirles todo el amor que me han brindado a lo largo de mi vida y definitivamente este trabajo se los dedico.

A mis amigos que me han apoyado en estos 4 años de la residencia. Cada uno me ha aportado diferentes enseñanzas como maneras de ver la vida. No me pudieron tocar mejores amigos para esta residencia, para afrontar las guardias y para crecer como médicos.

Al Dr. Halabe, ejemplo de internista y ser humano. Cada vez que entablo una plática con usted, obtengo una enseñanza tanto académica como ética de lo que debe ser la medicina. Gracias por la confianza que me ha brindado, gracias por ser mi amigo. A la Dra. Monroy, por ser mi amiga y ejemplo de internista que deseo lograr ser. Gracias por escucharme y gracias por confiar en mí.

Al Dr. Moreno y la Dra. Jáuregui, por ser los pilares que sostienen esta magnífica residencia. He aprendido de ustedes más de lo que puedo agradecerles. Sin duda, son ejemplo de que una residencia en un hospital privado puede ser excelente. Gracias por ver algo en mí hace 4 años y escogirme para ser parte de este hospital.

INDICE

RESUMEN ESTRUCTURADO	6
INTRUDUCCION Y ANTECEDENTES	7
Estado glicémico en sepsis	7
Diabetes y sepsis	8
Hemoglobina glicosilada (HbA1c) versus Hiperglicemia Aguda	9
Planteamiento del Problema	11
Hipótesis nula	11
Hipótesis alterna	11
Justificación	11
OBJETIVOS	12
MATERIAL Y MÉTODOS	13
Diseño del estudio	13
Criterios de inclusión	13
Criterios de exclusión	13
Universo de estudio	13
Duración del estudio	13
Metodología y procedimientos generales	14
Aspectos éticos	15
Recursos humano, físicos y financiamiento	15
Análisis estadístico	15
Cálculo de la muestra	16
RESULTADOS	17
Resultado descriptivos	17
Resultados Analíticos	22
DISCUSION	29
CONCLUSIONES	34
REFERENCIAS	35

RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: El protocolo “Valor pronóstico de la relación glicemia aguda sobre crónica en pacientes con sepsis al ingreso hospitalario” con número de registro TABC-20-02 es un estudio observacional de alcance correlacional con diseño de cohorte retrospectivo en sujetos mexicanos diabéticos con sepsis del Centro Medico ABC que estudia si existe una asociación entre la relación de la glicemia aguda sobre crónica al ingreso con la mortalidad hospitalaria y complicaciones en pacientes diabéticos con sepsis al ingreso hospitalario. A pesar de las asociaciones tanto nulas como deletéreas que sean asociados a la hiperglicemia aguda al ingreso hospitalario en pacientes diabéticos con sepsis, aun no se determina exactamente cuál es el efecto real. Motivo por el cual se ha tratado de asociar desenlaces de una manera más exacta mediante el uso agregado del estado premórbido glicémico. Los limitados artículos que utilizan la relación de la glicemia aguda sobre crónica, ha demostrado ser un mejor predictor de desenlaces en pacientes críticamente enfermos. Motivo por el cual es importante determinar esta asociación en una población tan importante como la nuestra.

Objetivos: Determinar si existe una asociación entre la relación de la glicemia aguda sobre crónica al ingreso con la mortalidad hospitalaria en pacientes diabéticos con sepsis. Establecer un punto de corte del índice de glicemia aguda sobre crónica al ingreso para discriminar mortalidad y complicaciones en pacientes diabéticos con sepsis. Determinar el valor agregado a la escala SOFA, de las mediciones de glicemia al ingreso para predicción de mortalidad. Explorar la correlación entre el SOFA la glicemia de ingreso y el índice de glicemia agudo/crónico en pacientes con DM e ingreso por sepsis.

Material y métodos: Estudio observacional de alcance correlacional con diseño de cohorte retrospectivo. Recolección de datos a partir de la base de datos electrónica del Centro Medico ABC, de enero del 2012 a diciembre del 2018. Se obtuvieron variables demográficas, antropométricas, clínicas y estudios de laboratorio y elementos suficientes para el cálculo del ratio A/C y el SOFA. Se utilizará estadística descriptiva para las variables numéricas y las variables categóricas serán representadas como frecuencias absolutas y relativas. La prueba de hipótesis para variables lineales será U de Mann-Whitney para distribución no paramétrica o t de Student para pruebas no pareadas para distribuciones normales; para variables categóricas se hará prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher. Se realizaron correlaciones entre el SOFA y las diferentes mediciones de glucosa al ingreso utilizando la r de Pearson. Mediante análisis de curva ROC se pondrá a prueba la capacidad de discriminación de desenlaces de las variables de hiperglicemia y se reportarán como áreas bajo la curva (AUC) y de forma gráfica; se buscarán los mejores puntos de corte y posteriormente se hará análisis de sensibilidad y especificidad usando como variable dependiente la mortalidad o las complicaciones. Durante el análisis bivariado, se explorará la asociación entre la exposición primaria: relación de la glicemia aguda y el desenlace de mortalidad. Se comparará la capacidad agregada de la glicemia al SOFA mediante la construcción de modelos predictivos utilizando como desenlaces la mortalidad y las complicaciones. La prueba de razón de verosimilitud se usará para explorar la precisión de los modelos predictivos, la posible interacción entre las variables y también para explorar linealidad de las variables ordinales. El análisis de supervivencia incluirá la construcción de curvas de Kaplan-Meier y prueba de hipótesis log-rank.

Resultados: Incluimos 187 pacientes con edad promedio de 68 años (± 12.7), la comorbilidad más frecuente fue la HAS (61.5%). La mediana de HbA1c fue de 7.5 % (6.7–9.6 %), la mediana de glicemia al ingreso fue de 200 mg/dL (147–307). El foco infeccioso más frecuente fue el pulmonar (35.8%) seguido del genitourinario (27.8%). Los organismos más frecuentemente aislados fueron los bacilos Gram negativos (40%), hubo diferencia en la proporción de microorganismos aislados entre los expuestos a hiperglicemia severa y los no expuestos (OR=3.99, p 0.045). Se encontró una mayor capacidad de discriminación para complicaciones con el ratio de glicemia aguda sobre crónica comparado con el resto de los parámetros (0.77, 0.69-0.83 p<0.001). Un modelo de regresión logística usando como variable de desenlace la muerte y como exposición primaria un índice de glicemia aguda sobre crónica ≥ 1.5 controlando para la presencia de comorbilidades y agente infeccioso, mostró una asociación estadísticamente significativa (OR: 3.12, 1.10-8.83 p<0.05). Durante el análisis crudo como durante el control de otras variables, no se encontraron asociaciones entre la glicemia de ingreso ≥ 200 mg/dL y la mortalidad (OR: 3.01, 0.85-10.7 p NS). Para el desenlace conjunto de complicaciones, se analizó la relación de la glicemia Aguda/ glicemia crónica ≥ 1.1 encontrando una asociación estadísticamente significativa (7.28, 3.39 – 15.61 p<0.05). El análisis de Kaplan-Meier no mostró diferencia en las tasas de supervivencia dividiendo los grupos según la glicemia de ingreso o el ratio glicemia aguda sobre crónica. Se encontró una correlación débil entre la escala SOFA y la glicemia al ingreso ($r=0.29$, p<0.001), está fue moderada para la escala SOFA y el ratio glicemia aguda sobre crónica $r=0.43$, p<0.001).

Conclusión: Se encontró correlación del ratio A/C con mortalidad y complicaciones en pacientes diabéticos con sepsis. Demostrando ser un mejor parámetro para evaluar complicaciones, al compararlo con la glucemia aguda de ingreso. Se proponen puntos de corte en nuestros pacientes del ratio A/C para determinar el riesgo de mortalidad y complicaciones (≥ 1.5 y > 1.1 , respectivamente).

INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

Sepsis, enfermedad de importancia global, con una pléyade de disfunciones orgánicas que ponen en peligro la vida del paciente. En México, el 27.3 % de los ingresos a terapia intensiva son por este padecimiento con una mortalidad aproximada del 30.4%.^{1,2} Los costos en esta enfermedad son muy elevados por los diferentes problemas médicos que se tienen que solucionar. En México, no se tiene la cifra exacta que representa esta patología, pero en Estados Unidos se menciona una suma aproximada de 20 billones de dólares anuales.³

Entre los determinantes que han estudiado el desenlace en esta patología, el estado glicémico ha sido una variable con resultados diversos y con pocos estudios que determinen su impacto en la sepsis, principalmente en paciente diabéticos.⁴

Motivo por el cual es importante determinar cuál es la asociación entre el estado glicémico del paciente diabético con sepsis, para adecuar el tratamiento y al mismo tiempo controlar una variable que podría impactar en su mortalidad y morbilidad.

Estado Glicémico en Sepsis

En el paciente en estado crítico, como lo la sepsis, es muy común la “hiperglicemia por estrés”. Las causas de esta son múltiples siendo las más importantes las alteraciones en el estado proinflamatorio (mediadas principalmente por IL-1, IL-6 y el factor de necrosis tumoral alfa) y el desajuste neuroendocrino por la liberación de hormonas contrarreguladoras (ej. cortisol, glucagón, catecolaminas).

Lo anterior, causa un aumento en la producción de glucosa hepática y resistencia periférica a la insulina.⁵ Este último mecanismo mediado por defectos postreceptor en la señalización de insulina que causan una regulación negativa de los transportadores de glucosa (GLUT -4) mediados por insulina.⁶

La hipercitoquinemia principalmente mediado por IL-6, se asocia con la génesis de la hiperglicemia como dificultad en el control de la misma.⁷ Además de los efectos antes comentados, la hiperglicemia se asocia a una disminución de la reactividad vascular, disminución en la producción endotelial de óxido nítrico, aumento de la lisis proteica, disfunción mitocondrial, alteración en la quimiotaxis de neutrófilos y a efectos protrombóticos.^{8,9}

Además de los efectos bioquímicos que ocurren, el estado de hiperglicemia en sepsis también se ha asociado a un aumento del número de días con ventilación mecánica, hospitalizado y en terapia intensiva¹⁰, falla renal y muerte.⁹ Incluso se la ha asociado como contribuyente de la disfunción cerebral asociada a sepsis, esto por aumento de la apoptosis en la microglia.¹¹

El grado de la hiperglicemia se ha asociado con un aumento de mortalidad, incluso después de ajustar por scores de severidad en sepsis, motivo por cual se ha dilucidado la existencia de un punto de corte que sea contraproducente para los pacientes con sepsis.^{12,13}

En varios estudios, se ha estudiado cual es punto de corte para la glicemia aguda en la cual existe relación con mortalidad y morbilidad en el paciente con sepsis. Algunos proponen mayor a 180mg/dl¹⁴, aunque otros mencionan que una glucosa mayor o igual a 200 mg/dl se asocia con mayor mortalidad y morbilidad.⁴

Diabetes y Sepsis

La diabetes es un factor predisponente para diferentes enfermedades como hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica, dislipidemia, entre otras. Existen diferentes bemoles en cuanto a su control crónico y su asociación a mortalidad/morbilidad, como lo demostrado recientemente en desenlace cardiovascular a 15 años.¹⁵

Al igual, existen patologías infecciosas, donde tener diabetes es un factor de riesgo importante para padecerlas como mucormicosis rinocerebral¹⁶, otitis externa maligna¹⁷, pielonefritis enfisematosa¹⁸, entre otras.

En el contexto de enfermedades infecciosas comunes, se ha asociado al estado de inmunodepresión crónica con la predisposición de desarrollar un estado séptico, ya que la diabetes afecta de manera directa el sistema inmune adaptativo.¹⁹ Un ejemplo, es la disminución en la reacción retardada de las células T y su proliferación en pacientes diabéticos.²⁰ Al igual, se ha demostrado una disminución en la IgG circulante principalmente en aquellos con un control pobre de la glicemia crónica.²¹

La disfunción endotelial es un evento compartido tanto en la sepsis como en la diabetes, ya que ambas comparten vías de activación similares, causantes de esta

disregulación.¹⁹ Tanto en la diabetes tipo 1 y tipo 2 existe un aumento en las moléculas de adhesión plasmática como V CAM – 1 y E-Selectina.²²

Es importante mencionar que la diabetes, por si sola, es un estado proinflamatorio persistente. Los productos finales de la glicosilación avanzada activan vías proinflamatorias.²³ Los ácidos grasos libres circulantes en cantidad importante en pacientes con diabetes, son reconocidos por receptores tipo Toll (TLR 2 y 4), activando el sistema inmune innato y promoviendo el estado inflamatorio.²⁴

Los pacientes con diabetes constituyen el 20.1-22.7 % de los pacientes con sepsis.²⁵ Se ha determinado en algunos estudios que el riesgo de sepsis en diabéticos de 2 a 6 veces mayor, que en pacientes de la misma edad sin diabetes.²⁶ A pesar de esta asociación y una importante porción de pacientes diabéticos con sepsis, el desenlace que este estado implica aún no se esclarece adecuadamente.

La literatura en este tema es diversa. Algunos estudios señalan que en pacientes con sepsis el hecho de tener diabetes no aumenta la mortalidad^{27,28}, mientras que en otros se demuestra una clara asociación con este desenlace.^{29,30} Incluso, existen estudios que mencionan que la diabetes es un factor protector en un paciente séptico.^{31,32}

Hemoglobina glicosilada (HbA1c) versus Hiperglicemia Aguda

Ya se ha mencionado anteriormente la relevancia de la hiperglicemia aguda en el paciente diabético con sepsis. Sin embargo, el control crónico de la diabetes previo al estado séptico impone un ajuste al desenlace que puede llegar a tener el paciente. En un estudio se encontró que los pacientes con un estado glicémico controlado previo a un estado infeccioso tiene efectos protectores en el desenlace.³²

La glucoregulación crónica, está determinada principalmente por la hemoglobina glicosilada (HbA1c), que es un producto del proceso no enzimático de glicación³³ y es un estimado de los niveles de glucosa plasmática de los últimos 3 meses.

La asociación de la HbA1c en alteraciones en el paciente séptico, se ha relacionado a niveles al mismo tiempo elevados de productos de la glicación avanzada (AGEs, por sus siglas en inglés)³⁴, ya que estos dependen también del control glicémico. Los receptores de los AGEs están involucrados en la activación de vías inflamatorias, un ejemplo, es la regulación del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB)³⁵. Lo anterior podría

explicar los cambios en el estado inflamatorio del paciente diabético con mal control glicémico.

Por todo lo anterior, el control crónico de la glucosa en un estado causante de hiperglucemia por estrés, tiene que ser tomado en cuenta. Un estudio mostró que los pacientes diabéticos con menos de 7% de HbA1c con hiperglicemia por estrés aumentaba el riesgo de mortalidad, mientras que aquellos con más de 7% no existía asociación con este desenlace.³⁶ Lo anterior infiere que existe una asociación en los estados basales glicémicos del paciente diabético y la hiperglicemia aguda, teniéndose que tomar en cuenta los dos para encontrar un estado de verdadera hiperglicemia.

Planteamiento del problema

En la literatura existe discrepancia sobre cuáles son los efectos que impone la hiperglucemia por estrés en el paciente séptico, especialmente en el diabético. Al igual, hasta el momento, no hay un punto de corte exacto para decir que grado de hiperglicemia es deletéreo e impone un mal pronóstico en el desenlace del paciente con sepsis. En estudios observacionales, se ha encontrado que la asociación entre la hiperglicemia y la mortalidad esta modulada por el estado de glicemia crónica del paciente. Por lo tanto, es de remarcada importancia encontrar el estado de “verdadera hiperglicemia” que implica resultados ominosos en esta población.

Recientemente se ha estudiado la relación de la glucemia aguda sobre crónica (HbA1c) en pacientes con infarto agudo al miocardio. Encontrando mediante esta, un estado de verdadera hiperglicemia que se asocia con mayor mortalidad y morbilidad, al compararla con la hiperglicemia aislada. Principalmente en diabéticos. La asociación de esta relación en paciente diabéticos con sepsis, aun no se ha estudiado a fondo. Motivo por el cual es de vital importancia asociar esta relación para encontrar el estado de verdadera hiperglicemia que compromete a esta población.

Hipótesis nula

“La relación de la glicemia aguda sobre crónica no está asociado con mortalidad ni complicaciones en pacientes diabéticos con sepsis”.

Hipótesis alterna

“La relación de la glicemia aguda sobre crónica está asociado con mortalidad y complicaciones en pacientes diabéticos con sepsis”

Justificación

Propongo realizar un estudio observacional de alcance correlacional con diseño de cohorte retrospectivo en sujetos mexicanos diabéticos con sepsis del Centro Medico ABC, con la finalidad de generar un conocimiento novedoso en esta población. Aumentar la información sobre el comportamiento de la glucosa en la sepsis, asociando el estado agudo con el estado crónico de glucemia, se podría encontrar un punto de corte que determine una verdadera hiperglucemia que afecte el desenlace del paciente en lo concerniente a mortalidad y complicaciones.

OBJETIVOS

Objetivo principal

1. Determinar si existe una asociación entre la relación de la glicemia aguda sobre crónica al ingreso con la mortalidad hospitalaria en pacientes diabéticos con sepsis.

Objetivos secundarios

1. Determinar si existe una asociación entre la relación de la glicemia aguda sobre crónica al ingreso con complicaciones hospitalarias en pacientes diabéticos con sepsis.
2. Establecer un punto de corte del índice de glicemia aguda sobre crónica al ingreso para discriminar mortalidad y complicaciones en pacientes diabéticos con sepsis.
3. Determinar el valor agregado a la escala SOFA, de las mediciones de glicemia al ingreso para predicción de mortalidad.
4. Explorar la correlación entre el SOFA, la glicemia de ingreso y el índice de glicemia agudo/crónico en pacientes con diabetes e ingreso por sepsis.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del Estudio

Estudio observacional de alcance correlacional con diseño de cohorte retrospectivo.

Criterios de Inclusión

- Ambos sexos.
- Mayores de 18 años.
- Pacientes con Diabetes.
- Hemoglobina glicosilada en los primero 5 días de ingreso y Glucosa aislada al ingreso.
- Foco infeccioso con criterios de sepsis.
- Expediente con elementos suficientes para valorar objetivos primarios y secundarios.

Criterios de Exclusión

- Hemoglobina <10gr/dl, enfermedad de células falciformes, embarazo, hemodiálisis, hemorragia reciente, transfusión sanguínea reciente, tratamiento con EPO.
- Enfermedad Renal Crónica con filtrado glomerular ≤ 30 ml/min/1.73m² calculado por CKD-EPI.

Universo del Estudio

Se incluyeron datos de paciente mexicanos de ambos sexos mayores de 18 años del Centro Medico ABC. Estos pacientes pertenecían a la población de diabéticos con sepsis, que fueron ingresados a hospitalización o terapia intensiva.

Duración del Estudio

Se realizó una recolección de forma retrospectiva con la base de datos del Centro Medico ABC, de enero del 2012 a diciembre del 2018.

Metodología y procedimiento generales

- 1) La base de datos del estudio retrospectivo proviene de los historiales médicos almacenados en el archivo clínico electrónico del Centro Medico ABC.
- 2) Las características generales de todos los pacientes contienen la siguiente información: nombre del paciente, sexo, edad, índice de masa corporal, tabaquismo, alcoholismo, enfermedades crónico-degenerativas (hipertensión arterial, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipotiroidismo primario, insuficiencia cardiaca crónica, enfermedad renal crónica, cirrosis, cardiopatía isquémica, dislipidemia), neoplasia, medicamentos de uso crónico.
- 3) Los estudios de laboratorio: biometría hemática, química sanguínea, electrolitos séricos, hemoglobina glicosilada, pruebas de función hepática, gasometría, proteína C reactiva, procalcitonina, marcadores de lesión miocárdica, dimero D, lactato, se obtuvieron de las evaluaciones iniciales al ingreso hospitalario la mayoría en el servicio de urgencias.
- 4) Los pacientes diabéticos se determinaron según su historial clínico mediante el antecedente y/o uso de fármacos hipoglucemiantes o insulina.
- 5) Se definió como hiperglicemia severa una glucosa al ingreso $> o = a 200$ mg/dl. Los pacientes con < 200 mg/dl, se determinaron como hiperglicemia no severa.
- 6) Se determinó estado de sepsis en las primeras 24 horas de ingreso. Se definió sepsis según los criterios de la conferencia internacional para las definiciones de sepsis 2001.
- 7) El SOFA (Sequential Organ Failure Assessment) se tomó como medida de severidad en la sepsis. Este se determinó de acuerdo al algoritmo validado para el mismo y con herramientas disponible en sitios web o aplicaciones para dispositivos móviles.
- 8) La conversión para convertir en miligramos/decilitro (mg/dl) la hemoglobina glicosilada crónica (%) se realizó mediante la fórmula de Nathan ($28.7 \times \text{HbA1C\%} - 46.7$). Realizando una división entre la glucosa de ingreso aguda y el estimado en mg/dl de la HbA1c para obtener un ratio A/C(Aguda/crónica).
- 9) Se estudió el desenlace muerte y un desenlace compuesto de complicaciones que incluía defunción, eventos tromboembólicos, EVC, LRA, paro cardiorrespiratorio, sobreinfección, SICA y choque séptico.

Aspectos Éticos

- 1) Los datos en el centro médico ABC se obtendrán de forma retrospectiva por medio de revisión de expedientes.
- 2) El estudio cuenta con aprobación del comité de bioética con número de registro TABC-20-02.

El proyecto cumple la normativa internacional y local de estudios de investigación en humanos, acorde con la Ley General de Salud y la Declaración de Helsinki. La información se obtendrá la información revisión de expedientes clínicos electrónicos.

Recursos humanos, físicos y financiamiento

Humano

Se requerirá la participación del investigador principal y el coordinador de la tesis.

Centro Medico ABC: Dr. José Halabe Cherem, Dr. Jorge Carlos Valladares García.

Financieros

Todos los procedimientos realizados en el estudio son autofinanciados.

Conflicto de intereses y vinculación con la industria farmacéutica.

El investigador involucrado no muestra conflicto de intereses. El estudio no cuenta con ninguna relación o financiamiento relacionado con la industria farmacéutica.

Análisis estadístico

Se utilizará estadística descriptiva para las variables numéricas que incluirá medidas de tendencia central y dispersión, media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartilares (RIQ) para distribución normal o no paramétrica, respectivamente. Las variables categóricas serán representadas como frecuencias absolutas y relativas. La prueba de hipótesis para variables lineales será U de Mann-Whitney para distribución no paramétrica o t de Student para pruebas no pareadas para distribuciones normales; para variables categóricas se hará prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher si la frecuencia fue igual o menor a 5. Se realizaron correlaciones entre el SOFA y las diferentes variables de glucosa al ingreso utilizando la r de Pearson.

Mediante análisis de curva ROC y método de Youden se pondrá a prueba la capacidad de discriminación de desenlaces de las variables de hiperglucemia y se reportarán como áreas bajo la curva (AUC) y de forma gráfica; mediante este análisis se buscarán los mejores puntos de corte y posteriormente se hará análisis de sensibilidad y especificidad usando como variable dependiente la mortalidad o las complicaciones.

Durante el análisis bivariado, se explorará la asociación entre la exposición primaria: relación de la glicemia aguda y el desenlace de mortalidad. De acuerdo con el conocimiento previo, se analizará la presencia de posibles efectos de factores de desviación sobre la asociación primaria por otras variables. Las variables estudiadas deberán cumplir con los siguientes criterios: estar asociados con la causa y estar asociados con el efecto con un $p < 0.1$ y no deberán encontrarse en el camino entre la causa y el efecto. Se construirá un modelo de regresión logística causal para el desenlace de mortalidad y para el desenlace de complicaciones, que incluirá posibles factores de desviación. El resultado será reportado como razón de momios con intervalos de confianza del 95%. Se considerará que una variable es un factor de desviación cuando, además, modifique la asociación primaria por $\geq 10\%$. Se comparará la capacidad agregada de la glicemia al SOFA mediante la construcción de modelos predictivos utilizando como desenlaces la mortalidad y las complicaciones. La prueba de razón de verosimilitud se usará para explorar la precisión de los modelos predictivos, la posible interacción entre las variables y también para explorar linealidad de las variables ordinales. El análisis de supervivencia incluirá la construcción de curvas de Kaplan-Meier y prueba de hipótesis log-rank.

Un error alfa a dos colas representado como $p < 0.05$ será considerado como estadísticamente significativo. El análisis se realizará con el software STATA SE 15.

Calculo de la muestra

El tipo de muestro será simple no aleatorizado por conveniencia de todos los casos subsecuentes de nuestro universo de estudio.

RESULTADOS

Resultados descriptivos:

Se incluyeron datos de 187 pacientes diabéticos que ingresaron con diagnóstico de sepsis entre el 2012-2018. La mayoría de las personas incluidas fueron hombres con una media de edad de 68 años (± 12.7), la comorbilidad más frecuente fue hipertensión arterial sistémica (61.5%), seguida de cardiopatía isquémica (23%), dislipidemia (23.5%) e hipotiroidismo primario (20.9%). La mayoría de los pacientes tuvieron uso crónico de medicamentos siendo el grupo más frecuente los hipoglucemiantes orales (64.7%). El resto de las características se muestran en la tabla 1.

Tabla 1: Características generales según la presencia o ausencia de glicemia ≥ 200 mg/dL al ingreso en pacientes diabéticos con diagnóstico de sepsis				
	Total (n=187)	Hiperglicemia severa (n=95)	Hiperglicemia no severa (n=92)	Valor de p
Sexo Masculino	122 (65.2)	63 (66.3)	59 (64.1)	0.754
Edad, media (DE)	68.9 (12.7)	68 (12.5)	69.8 (12.9)	0.348
IMC en kg/m ² , media (DE)	28.4 (8.4)	29.3 (10.4)	27.6 (5.6)	0.162
Tabaquismo actual	69 (36.9)	32 (33.7)	37 (40.2)	0.355
Consumo habitual de alcohol	22 (11.8)	10 (10.5)	12 (13)	0.593
<i>Antecedentes médicos</i>				
HAS	115 (61.5)	50 (52.6)	65 (70.7)	0.011
EPOC	22 (11.8)	5 (5.3)	17 (18.5)	0.005
Cáncer	17 (9.1)	6 (6.3)	11 (12)	0.180
Hipotiroidismo primario	39 (20.9)	22 (23.2)	17 (18.5)	0.431
ICC	13 (6.9)	5 (5.3)	8 (8.7)	0.356
ERC	34 (18.2)	15 (15.8)	19 (20.7)	0.389
Cirrosis	8 (4.2)	3 (3.2)	5 (5.4)	0.442
Cardiopatía isquémica	43 (23)	19 (20)	24 (26.1)	0.323
Dislipidemia	44 (23.5)	19 (20)	25 (27.2)	0.248
<i>Medicamentos de uso crónico</i>				
Hipoglucemiantes orales	121 (64.7)	54 (56.8)	67 (72.8)	0.022
Insulina	55 (29.4)	36 (37.9)	19 (20.7)	0.010
Antihipertensivos	104 (55.6)	44 (46.3)	60 (65.2)	0.009
Antiagregantes plaquetarios	42 (22.5)	24 (25.3)	18 (19.6)	0.351
Anticoagulantes	20 (10.7)	8 (8.4)	12 (13.0)	0.307
Hipolipemiantes	48 (25.7)	18 (19)	30 (32.6)	0.033
Esteroides	15 (8)	11 (11.6)	4 (4.4)	0.069
Hiperglicemia severa: glucosa de ingreso ≥ 200 mg/dL, Hiperglicemia no severa: glucosa de ingreso < 200 mg/dL. Datos como n(%), a menos que se especifique				
Abreviaturas: IMC: índice de masa corporal; HAS: hipertensión arterial sistémica; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; ICC: insuficiencia cardiaca crónica; ERC: enfermedad renal crónica (excepto pacientes con tasa de filtración glomerular < 30 ml / min).				

Tabla 2: Laboratorios al ingreso según la presencia o ausencia de glicemia \geq 200 mg/dL al ingreso en pacientes diabéticos con diagnóstico de sepsis				
	Total (n=187)	Hiperglicemia severa (n=95)	Hiperglicemia no severa (n=92)	Valor de p
Hemograma				
Hemoglobina (g/dL)	13.7 (12 – 15.3)	13.4 (11.9 – 15.4)	13.85 (12.3 – 15.2)	0.816
Plaquetas (10^3 /uL)	206 (142 – 268)	203 (127 – 268)	212.5 (151 – 265.5)	0.265
Leucocitos (10^3 /uL)	12.2 (7.9 – 16.6)	13.3 (9.8 – 18.3)	10.4 (7.7 – 14.6)	0.001
Segmentados (%)	79 (73 – 85)	80 (76 – 86)	78.5 (69.5 – 84)	0.049
Bandas	3 (0 – 5)	3 (1 – 5)	2 (0 – 4)	0.022
Otros Marcadores				
PCR (mg/dL)	10.96 (4.29 – 20.7)	14.1 (6.4 – 26.5)	9.7 (2.98 – 17.2)	0.007
PCT (ng/mL)	0.14 (0.74 – 8.17)	1.78 (0.42 – 13.34)	0.33 (0.8 – 4.21)	<0.001
Pruebas de función renal				
BUN (mg/dL)	26 (17 – 35)	31 (18 – 38)	22 (16 – 30.5)	0.012
Creatinina (mg/dL)	1.2 (0.9 – 1.7)	1.4 (1 – 1.9)	1.1 (0.8 – 1.4)	0.002
Creatinina basal (mg/dL)	0.8 (0.7 – 1)	0.8 (0.7 – 0.9)	0.8 (0.7 – 1.1)	0.048
Pruebas de función hepática				
AST (U/L)	25 (17 – 54)	26 (18 – 55)	22.5 (16 – 47.5)	0.206
ALT (U/L)	26 (17 – 52)	29 (19 – 59)	22 (16 – 52)	0.017
BT (mg/dL)	0.8 (0.6 – 1.3)	0.9 (0.6 – 1.3)	0.8 (0.6 – 1.3)	0.608
Albúmina (g/dL)	3.4 (3.1 – 3.7)	3.38 (3 – 3.6)	3.45 (3.15 – 3.75)	0.135
Glicemia				
Glucosa de ingreso (mg/dL)	200 (147 – 307)	307 (247 – 390)	147 (122 – 173)	<0.001
HbA1c de ingreso (%)	7.5 (6.7 – 9.6)	8.8 (7.5 – 10.9)	6.9 (6.4 – 7.4)	<0.001
Conversión HbA1C glicemia crónica (mg/dL)	169 (146 – 229)	206 (169 – 266)	151 (137 – 166)	<0.001
Radio Glicemia Aguda/ Glicemia crónica	1.15 (0.9 – 1.6)	1.59 (1.17 – 1.93)	0.94 (0.74 – 1.12)	<0.001
Cardiovascular/ lesión tisular				
Dímero D (ng/ml)	1790 (927 – 3633) [n=126]	2102 (885 – 5644) [n=63]	1588 (943 – 3097) [n=57]	0.173
BNP (pg/mL)	198 (86 – 585) [n=126]	200 (80 – 608) [n=65]	196 (100 – 454) [n=61]	0.790
Troponina I (pg/mL)	11.1 (1.1 – 57.1) [n=115]	22.7 (1 – 78.2) [n=59]	8.3 (2.1 – 40.9) [n=56]	0.389
Ácido Base				
pH	7.42 (7.37 – 7.46)	7.42 (7.38 – 7.46)	7.42 (7.36 – 7.46)	0.415
HCO ₃ mmol/L	22.86 (20.1 – 25.4)	22.5 (19.2 – 24)	22.95 (21 – 27.1)	0.013
pCO ₂ mmHg	33.9 (28.6 – 37.9)	32.1 (27.9 – 36)	34 (30 – 39.5)	0.045
PaO ₂ / FiO ₂ mmHg	240 (174 – 305)	230 (180 – 293)	247 (162 – 355)	0.360
Lactato mmol/L	1.9 (1.3 – 3.39)	2.13 (1.5 – 3.5)	1.7 (1.2 – 2.88)	0.007
Hiperglicemia severa: glucosa de ingreso \geq 200 mg/dL, Hiperglicemia no severa: glucosa de ingreso <200 mg/dL				
<i>Datos como mediana con RIQ a menos que se especifique de otra forma</i>				
Abreviaturas: RIQ: rangos intercuartiles; PaO ₂ : presión parcial de oxígeno; FiO ₂ : fracción inspirada de oxígeno; PCO ₂ : presión parcial de dióxido de carbono; HCO ₃ : bicarbonato; pH: poder de hidrógeno; BNP: péptido natriurético cerebral; HbA1C: hemoglobina glicosilada; BD: bilirrubina directa; BI: bilirrubina indirecta; BT: bilirrubina total; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; BUN: nitrógeno ureico en la sangre; PCR: proteína C reactiva; PCT: procalcitonina.				

A todos los pacientes se les tomaron laboratorios generales de ingreso (tabla 2). La mediana de HbA1c fue de 7.5 % (6.7 – 9.6 %), la mediana de glicemia al ingreso fue de 200 mg/dL (147 – 307) el resto de los estudios se muestran en la tabla 2. Pacientes expuestos a hiperglicemia severa presentaron una mediana mayor de leucocitos (13.3 vs 10.4 (10^3 /uL), p=0.001), PCR (14.1 vs 9.7 (mg/dL), p = 0.007), PCT (1.78 vs 0.33

(ng/mL), $p < 0.001$), BUN (31 vs 22 (mg/dL), $p = 0.012$), creatinina (1.4 vs 1.1 (mg/dl), $p = 0.002$), ALT (29 vs 22 (U/L), $p = 0.017$), HbA1c de ingreso (8.8 vs 6.9%), $p < 0.001$), así como lactato (2.13 vs 1.7 (mmol/L), $p = 0.007$).

Hubo una mayor proporción de pacientes con uso de aminos vasoactivas en el grupo de pacientes hiperglicémicos; la proporción de pacientes con ventilación mecánica invasiva fue similar entre los grupos. La severidad en la escala de SOFA se asoció con hiperglicemia severa al ingreso. Aproximadamente un tercio del total de los pacientes presentó choque séptico; más de un tercio de los pacientes con hiperglicemia severa y aproximadamente un 20% del grupo sin hiperglicemia severa, con un nivel de diferencia marginal que no alcanzó la significancia estadística (tabla 3).

Tabla 3: Criterios de severidad al ingreso según la presencia o ausencia de glicemia ≥ 200 mg/dL al ingreso en pacientes diabéticos con diagnóstico de sepsis				
	Total (n=187)	Hiperglicemia severa (n=95)	Hiperglicemia no severa (n=92)	Valor de p
UTI n (%)	101 (54)	54 (56.7)	47 (51.9)	0.430
Uso de VMI n (%)	52 (27.8)	31 (32.6)	21 (22.8)	0.135
Uso de aminos vaso activas, n (%)	36 (35.3)	40 (42.1)	26 (28.3)	0.048
LRA (AKI), n (%)	103 (55.1)	72 (75.8)	31 (33.7)	<0.001
TAM <70 mmHg	55 (29.4)	33 (34.7)	22 (23.9)	0.104
SOFA ingreso	4 (2 – 7)	5 (3 – 8)	3 (2 – 5)	<0.001
Categorías SOFA n(%)				
0 - 3 Leve	84 (44.9)	31 (32.6)	53 (56.7)	0.001
4 – 6 Moderado	54 (28.8)	29 (30.5)	25 (27.2)	
7 o más Severo	35 (36.8)	35 (36.8)	14 (15.2)	
Puntaje Glasgow	15 (14- 15)	15 (13 – 15)	15 (14 – 15)	0.002
Hiperglicemia severa: glucosa de ingreso ≥ 200 mg/dL, Hiperglicemia no severa: glucosa de ingreso <200 mg/dL <i>Datos como media con DE a menos que se especifique de otra manera.</i>				
Abreviaturas: DE: desviación estándar; Unidad de Terapia Intensiva; VMI: ventilación mecánica invasiva; SOFA: Sequential Organ Failure Assessment Score; PaO2: presión parcial de oxígeno; FiO2: fracción inspirada de oxígeno; TAM: presión arterial media				

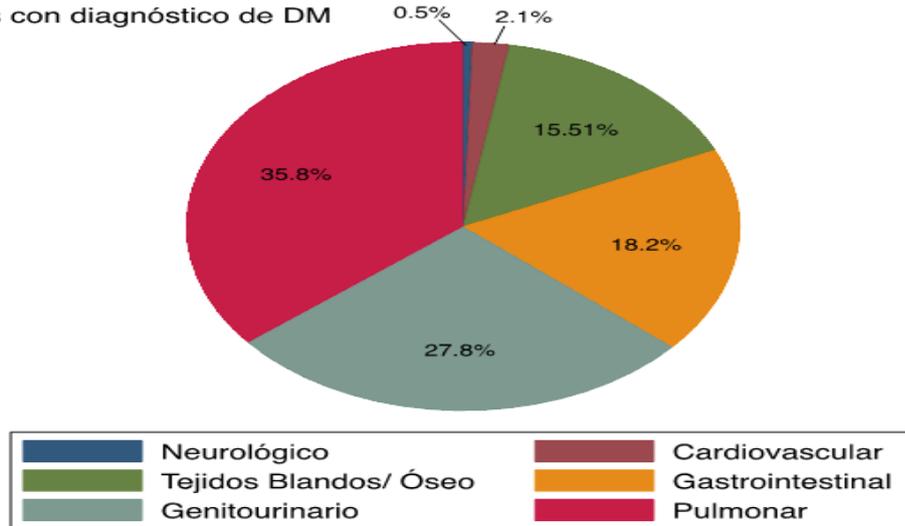
Foco y agente infeccioso

El foco infeccioso más frecuente fue el pulmonar (35.8%) seguido del genitourinario (27.8%), sin encontrarse diferencias entre pacientes con hiperglucemia severa al ingreso (figura 1 y 2, tabla 4).

Figura 1:

Frecuencias en Foco Infeccioso en Pacientes con Diagnóstico de Sepsis

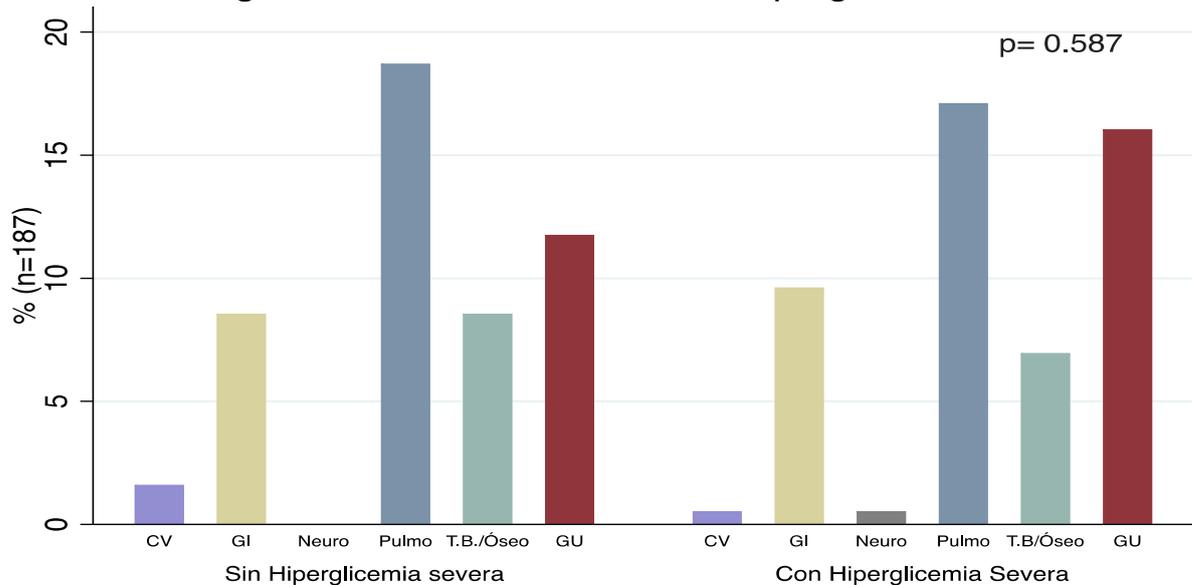
*Todos con diagnóstico de DM



DM: diabetes mellitus

Figura 2:

Foco Infeccioso al Ingreso en Pacientes con DM y Sepsis Según Presencia o Ausencia de Hiperglicemia Severa

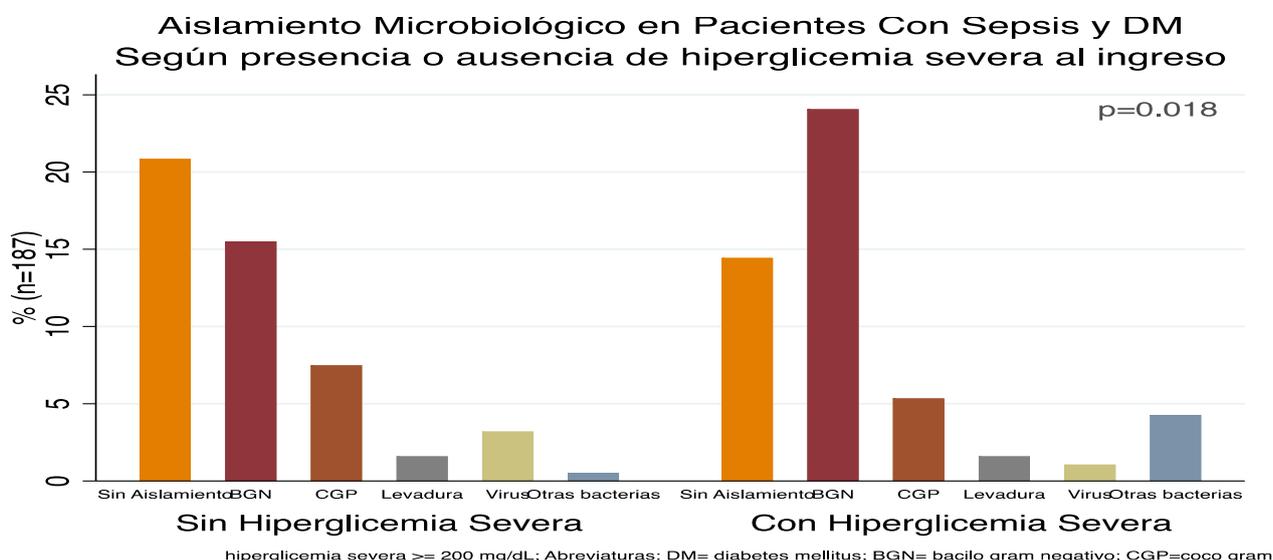


Hiperglicemia severa \geq 200 mg/dL; Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; CV: cardiovascular; GI: gastrointestinal; Neuro: neurológico; Pulmo: pulmonar; T.B: tejidos blandos; GU: Genitourinario

Se encontró aislamiento microbiológico en la mayoría de los pacientes (64.7%). Los organismos más frecuentemente aislados fueron los bacilos Gram negativos (40%) seguidos de cocos Gram positivos (12.8%). Hubo diferencia en la proporción de microorganismos aislados entre los expuestos a hiperglicemia severa y los no expuestos (OR=3.99,p= 0.045)(figura 3, tabla 4).

Tabla 4: Aislamiento microbiológico al ingreso según la presencia o ausencia de glicemia ≥ 200 mg/dL al ingreso en pacientes diabéticos con diagnóstico de sepsis				
	Total (n=187)	Hiperglicemia severa (n=95)	Hiperglicemia no severa (n=92)	Valor de p
Foco infeccioso al ingreso				
Pulmonar	67 (35.8)	32 (33.7)	35 (38.4)	0.587
Genitourinario	52 (27.8)	30 (31.6)	22 (23.9)	
Gastrointestinal	34 (18.2)	18 (19)	16 (17.4)	
Tejidos blandos / Óseo	29 (15.5)	13 (13.7)	16 (17.4)	
Cardiovascular	4 (2.1)	1 (1.1)	3 (3.3)	
Neurológico	1 (0.5)	1 (1.1)	0 (0)	
Aislamiento microbiológico				
Sin aislamiento	66 (35.3)	27 (28.4)	39 (42.4)	0.018
BGN	74 (40)	45 (47.4)	39 (31.5)	
CGP	24 (12.8)	10 (10.5)	14 (15.2)	
Levadura	6 (3.2)	3 (3.2)	3 (3.3)	
Virus	8 (4.3)	2 (2.1)	6 (6.5)	
Otras bacterias	9 (4.8)	8 (8.4)	1 (1.1)	
Hiperglicemia severa: glucosa de ingreso ≥ 200 mg/dL, Hiperglicemia no severa: glucosa de ingreso <200 mg/dL Datos como n (% de columna) Abreviaturas: BGN: bacilo Gram negativo; CGP: coco Gram positivo.				

Figura 3:



Evolución hospitalaria

La mediana de días de estancia fue de 7 (riq), sin encontrarse diferencia entre los grupos (8 vs 7 (días), $p= 0.241$). El 63% del total de pacientes presentó alguna complicación durante la hospitalización. En las personas expuestas a hiperglicemia severa se observó una mayor proporción de complicaciones, comparado con personas no expuestas (76.8 vs 51.1 (%), $p = <0.001$) Las complicaciones más frecuentes fueron la lesión renal aguda (57.8%), choque séptico (29.4%) la sobreinfección (13.4%). Hubo 10.2% de mortalidad durante el periodo de seguimiento. No se observó mayor tasa de defunción entre los expuestos y los no expuestos (12 vs 8, $p = 0.384$). En la tabla 5 se muestra la evolución a detalle.

Resultados analíticos

Análisis de curva ROC.

Se probó la capacidad de discriminación de las diferentes variables de glicemia para predecir mortalidad y complicaciones. Se encontró una mayor capacidad de discriminación para complicaciones con el radio de glicemia aguda sobre crónica comparado con el resto de los parámetros. No se encontraron diferencias significativas en la capacidad de discriminación de los valores glicémicos para mortalidad (tabla 6, figura 4.1 y 4.2).

Tabla 5: Evolución hospitalaria de pacientes diabéticos con diagnóstico de sepsis				
	Total (n=187)	Hiperglicemia severa (n=95)	Hiperglicemia no severa (n=92)	Valor de p
Días de estancia, mediana (RIQ)	7 (5 – 12)	8 (5 – 14)	7 (5 – 9)	0.241
Días de estancia en UTI, mediana (RIQ)	2 (0 – 7)	4 (0 – 10)	0 (1.5 – 4)	0.046
Complicaciones				
Total, Complicaciones+	120 (64.17)	73 (76.8)	47 (51.1)	<0.001
Choque séptico, n (%)	55 (29.4)	34 (35.8)	21 (22.8)	0.052
Resistencia antibióticos*	49 (40.8) [n=120]	25 (36.8) [n=68]	24 (46.1) [n=52]	0.300
Sobreinfección	25 (13.4)	17 (17.9)	8 (8.7)	0.065
ARDS	15 (8)	10 (10.5)	5 (5.4)	0.200
EVC	2 (1.1)	2 (2.1)	0 (0)	0.160
SICA	7 (3.7)	5 (5.3)	2 (2.2)	0.266
Paro cardiorrespiratorio	20 (10.7)	12 (12.6)	8 (8.7)	0.384
Evento trombo embólico	9 (4.8)	4 (4.2)	5 (5.4)	0.696
Lesión renal aguda durante la hospitalización	108 (57.8)	70 (73.7)	38 (41.3)	<0.001
Defunción	20 (10.2)	12 (12.63)	8 (8.7)	0.384
Tratamiento durante la hospitalización				
Tratamiento hipoglucemiante	133 (71.1)	91 (95.8)	42 (45.7)	<0.001
Infusión de insulina las primeras 72 horas	32 (17.1)	28 (29.47)	4 (4.4)	<0.001
Días de aminas, mediana (RIQ) [restringido a pacientes con uso de aminas]	3.5 (2 – 5) [n=66]	3 (2 – 6.5) [n=40]	4 (2 – 5) [n=26]	0.780
Días de VMI, mediana (RIQ) [restringido a pacientes con VMI]	6 (4 – 9.5) [n=52]	7 (4 – 11) [n=31]	4 (3 – 6) [n=21]	0.050
Hiperglicemia severa: glucosa de ingreso \geq 200 mg/dL, No Hiperglicemia severa: glucosa de ingreso $<$ 200 mg/dL <i>Datos como n(%), a menos que se especifique</i> + Número de pacientes que presentaron al menos una complicación de la lista (exceptuando resistencia antibiótica) * en pacientes con aislamiento microbiológico Abreviaturas: RIQ: rango intercuartil; ARDS: acute respiratory distress síndrome; EVC: evento vascular cerebral; SICA: síndrome coronario agudo; VMI: ventilación mecánica invasiva				

Tabla 6: Discriminación de mortalidad o complicaciones de acuerdo con diversos métodos de medición de glicemia en pacientes con DM y sepsis al ingreso		
n=187	AUC Mortalidad (IC 95%)	AUC Complicaciones hospitalarias (IC 95%) *
Glucosa al ingreso (mg/dL)	0.516 (0.373 - 0.658)	0.70 (0.61 - 0.77)
Conversión HbA1C glicemia crónica (mg/dL)	0.440 (0.306 - 0.575)	0.52 (0.42 - 0.60)
Radio Glicemia Aguda/ Glicemia crónica	0.579 (0.437- 0.722)	0.77 (0.69 - 0.83)
* p<0.001		
Abreviaturas: AUC: Área bajo la curva		

Figura 4.1:

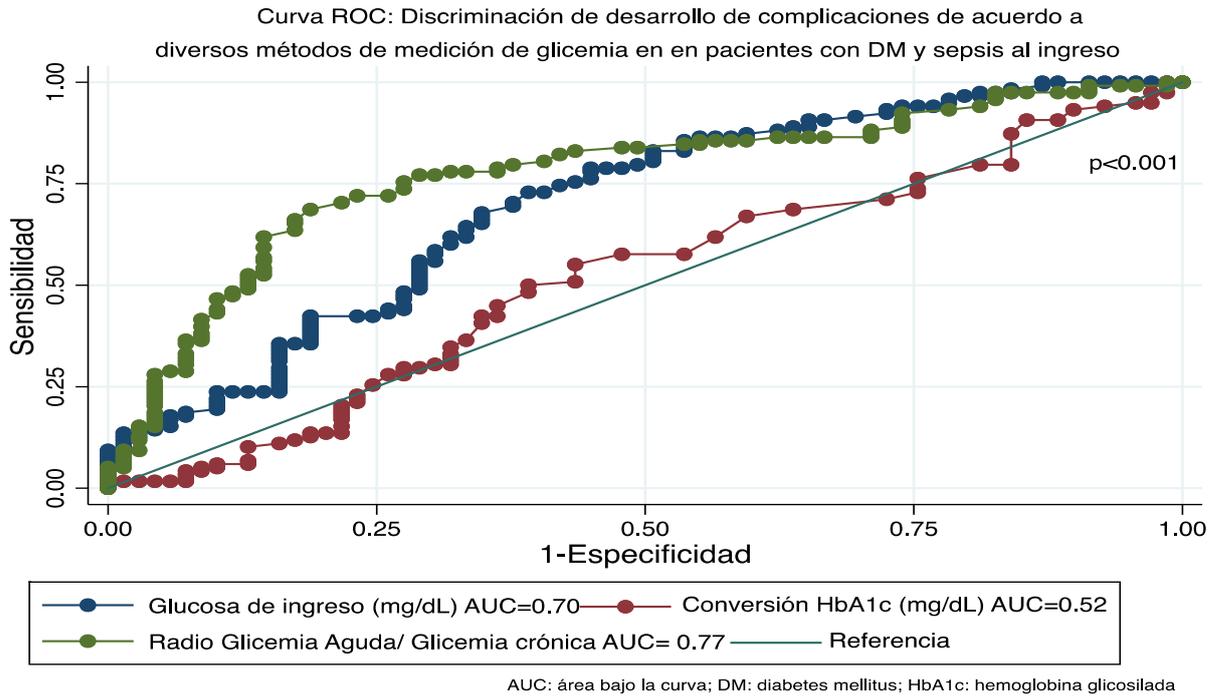
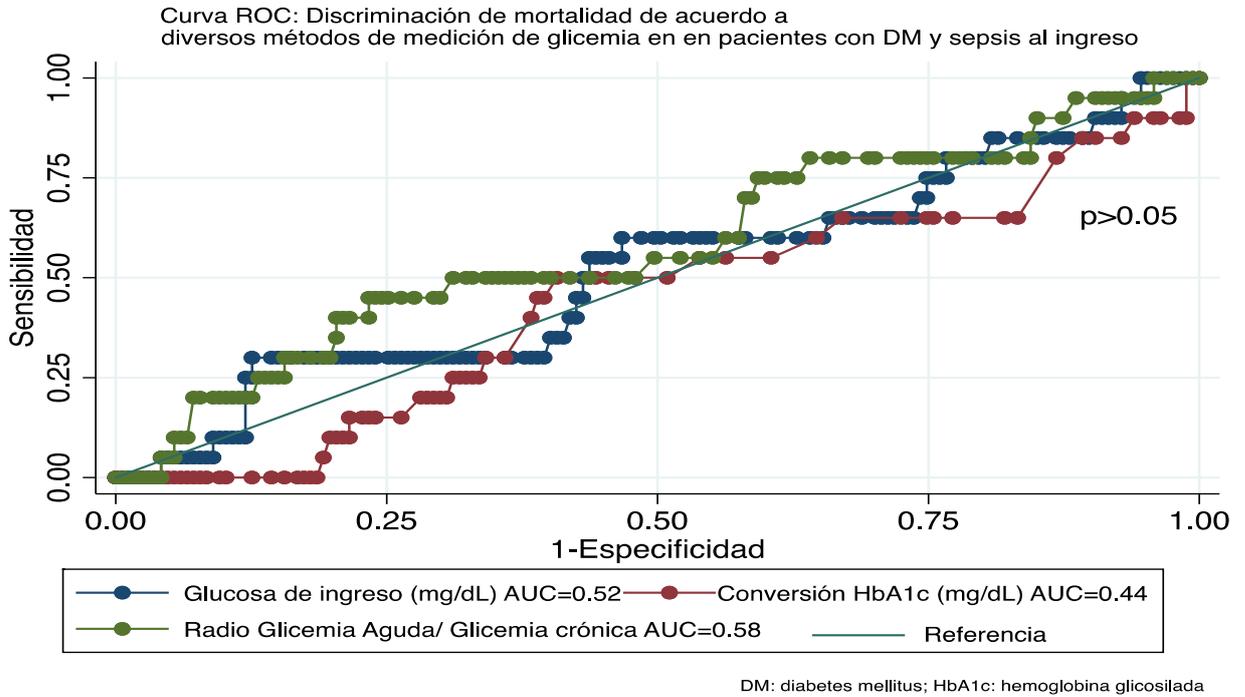


Figura 4.2:



Se eligieron los mejores puntos de corte para discriminación, tanto de mortalidad como de complicaciones, utilizando el ratio de glicemia aguda sobre crónica y utilizando la glicemia sérica de ingreso. Los valores y sus respectivas sensibilidades, especificidades, valores predictivos, OR simples y AUCs se muestran en la tabla 7.

Tabla 7: Sensibilidad y especificidad de diversos puntos de corte para discriminación de desenlace en pacientes con ingreso por sepsis y antecedente de DM (n=187)						
<i>Mortalidad</i>						
	S (%) (IC 95%)	E (%) (IC 95%)	VPP (%) (IC 95%)	VPN (%) (IC 95%)	OR (IC 95%)	AUC (IC 95%)
Glicemia \geq 200 (mg / dL)	60 (36.1 – 80.9)	50.3 (42.5 – 58.1)	12.6 (6.7 – 21.0)	91.3 (83.6 – 96.2)	1.52 (0.60 – 3.81)	0.55 (0.43 – 0.67)
Radio Glicemia Aguda/ Glicemia crónica \geq 1.5	45 (23.1 – 68.5)	74.9 (67.6 – 81.2)	17.6 (8.4 – 30.9)	91.9 (86.0 – 95.9)	2.44 (0.97 – 6.15)	0.6 (0.48 – 0.71)
<i>Complicaciones</i>						
Glicemia \geq 200 (mg / dL)	60.8 (51.5 - 70.6)	67.2 (54.6 - 78.2)	76.8 (67.1 - 84.9)	48.9 (38.3 – 59.6)	3.18 (1.70 – 5.93)	0.64 (0.57 - 0.72)
Radio Glicemia Aguda/ Glicemia crónica \geq 1.1	72.5 (63.6 – 80.3)	71.6 (59.3 – 82.0)	82.1 (73.4 – 88.8)	59.3 (47.8 – 70.1)	6.66 (3.44 – 12.9)	0.72 (0.65 – 0.79)
Abreviaturas: DM: diabetes mellitus; S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo; OR: razón de momios; AUC: área bajo la curva.						

Análisis multivariado

Un modelo de regresión logística usando como variable de desenlace la muerte y como exposición primaria un índice de glicemia aguda sobre crónica ≥ 1.5 controlando para la presencia de comorbilidades y agente infeccioso, mostró una asociación estadísticamente significativa (3.12, IC 1.10-8.83, $p < 0.05$). Durante el análisis crudo como durante el control de otras variables, no se encontraron asociaciones entre la glicemia de ingreso ≥ 200 mg/dL y la mortalidad (tabla 8).

Tabla 8: Modelo de regresión logística para explorar la asociación entre el ratio glicemia aguda/ crónica al ingreso y mortalidad/complicaciones durante la hospitalización en pacientes diabéticos con diagnóstico de sepsis al ingreso			
<i>Mortalidad</i>	OR crudo	OR ajustado* (IC 95%)	OR ajustado+
Radio Glicemia Aguda/ Glicemia crónica ≥ 1.5	2.44 (0.94 - 6.28)	3.12 (1.10 - 8.83)	2.39 (0.81 - 7.06)
Hiperglicemia ≥ 200 mg/dl al ingreso	1.52 (0.59 - 3.9)	3.01 (.85 - 10.7)	2.17 (0.59 - 8.0)
<i>Complicaciones</i>			
Radio Glicemia Aguda/ Glicemia crónica ≥ 1.1	6.66 (3.42 - 12.96)	7.28 (3.39 - 15.61)	4.86 (2.12 - 11.5)
Hiperglicemia ≥ 200 mg/dl al ingreso	3.18 (1.70 - 5.95)	4.75 (2.28 - 9.9)	5.57 (2.29 - 13.54)
En negritas: $p < 0.05$			
* Ajustado para variables demográficas comorbilidades, medicamentos y aislamiento microbiológico.			
+ Ajustado para variables demográficas comorbilidades, medicamentos, aislamiento microbiológico y presión arterial media al ingreso.			

Para el desenlace conjunto de complicaciones, se analizó la relación de la glicemia Aguda/ glicemia crónica ≥ 1.1 encontrando una asociación estadísticamente significativa (7.28, IC 3.39-15.61, $P < 0.05$). Al ajustar para variables demográficas, comorbilidades y TAM al ingreso se observa que el OR crudo está subestimando esta asociación (ya que aumenta posterior al ajuste).

Para predicción de mortalidad, se comparó la precisión de un modelo que incluye la escala SOFA sola con modelos que agregan la glicemia ≥ 200 mg/dL al ingreso o índice de glicemia aguda sobre crónica ≥ 1.5 . El agregar las mediciones de glucosa al SOFA no mostró un valor agregado para predicción de mortalidad comparado con la escala SOFA original (likelihood ratio test: $p = 0.80$).

Análisis de supervivencia

Para el análisis de supervivencia se analizaron los datos de los 187 pacientes. Hubo una mediana días de 7 (rango 1 – 78), con un tiempo persona de 1837 y una tasa de defunción de 10.69 por cada 100 pacientes.

El análisis de Kaplan-Meier no mostró diferencia en las tasas de supervivencia dividiendo los grupos según la glicemia de ingreso o el ratio glicemia aguda sobre crónica (figura 5.1 y 5.2). La probabilidad de supervivencia es similar entre los grupos.

Figura 5.1:

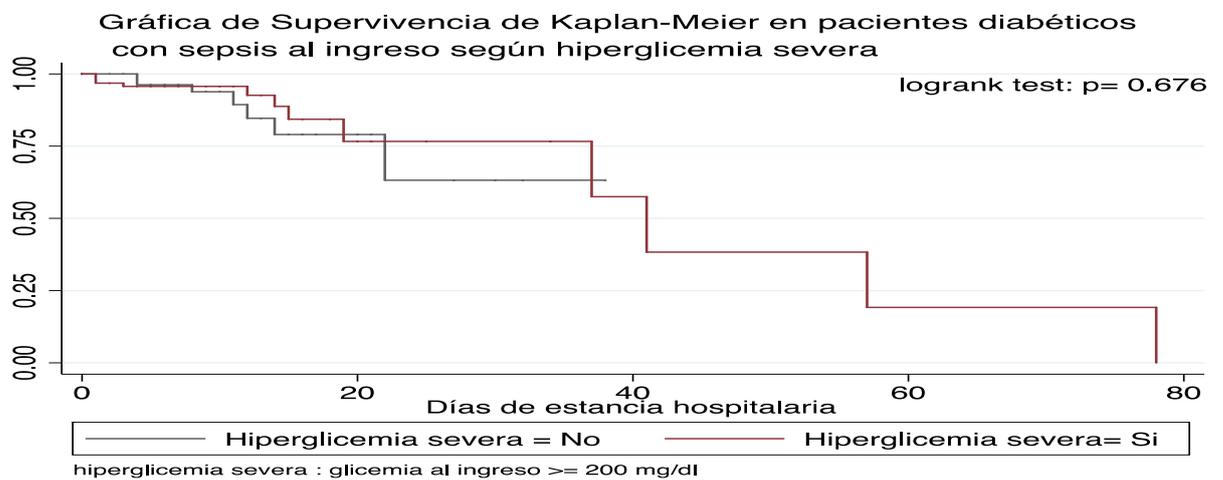
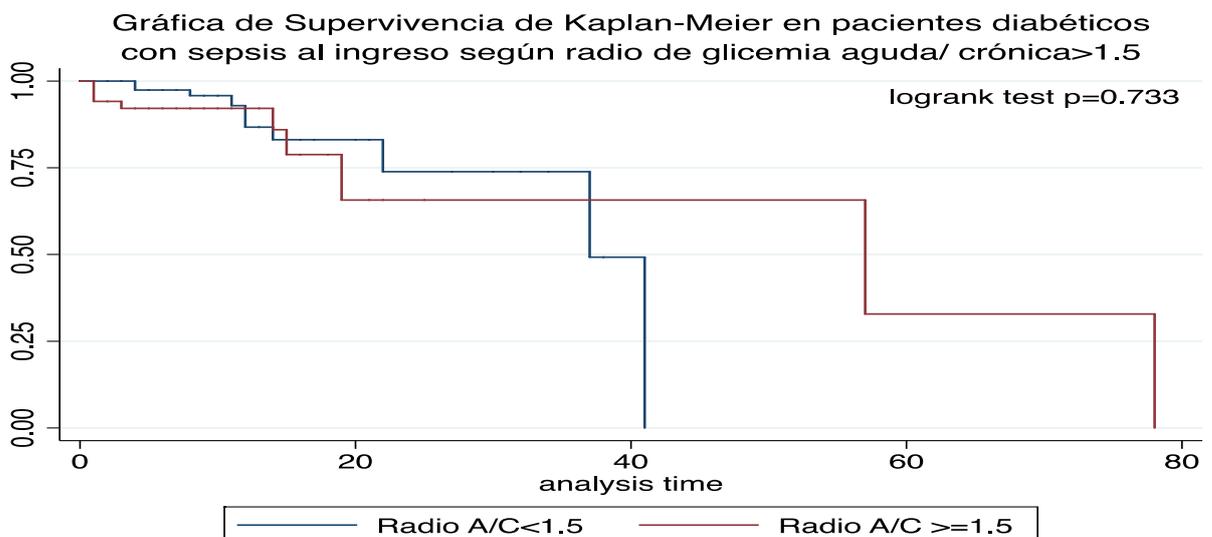


Figura 5.2:



Análisis de correlación

Se encontró una correlación débil entre la escala SOFA y la glicemia al ingreso ($r=0.29$, $p<0.001$), está fue moderada para la escala SOFA y el radio glicemia aguda sobre crónica $r=0.43$, $p<0.001$) (figura 6.1 y 6.2).

Figura 6.1:

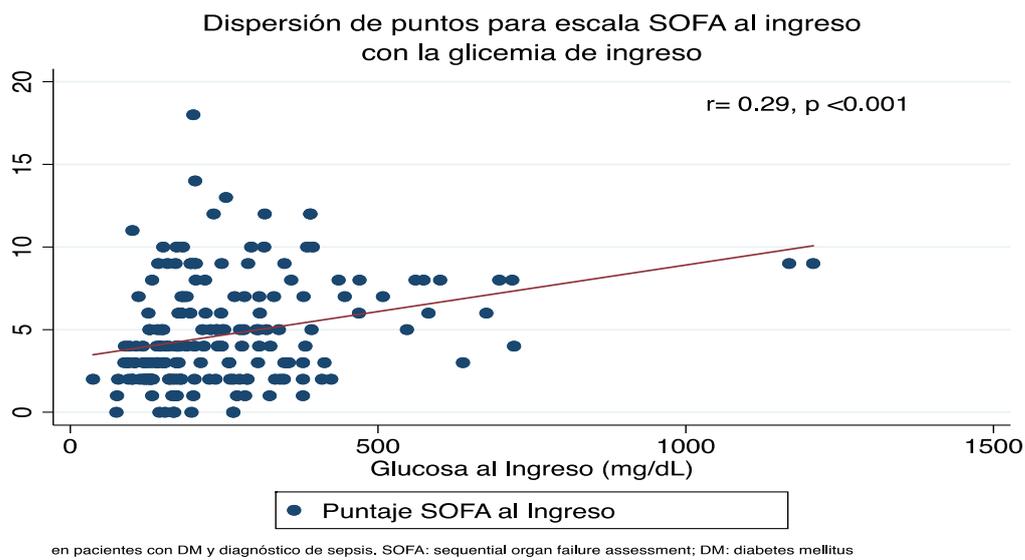
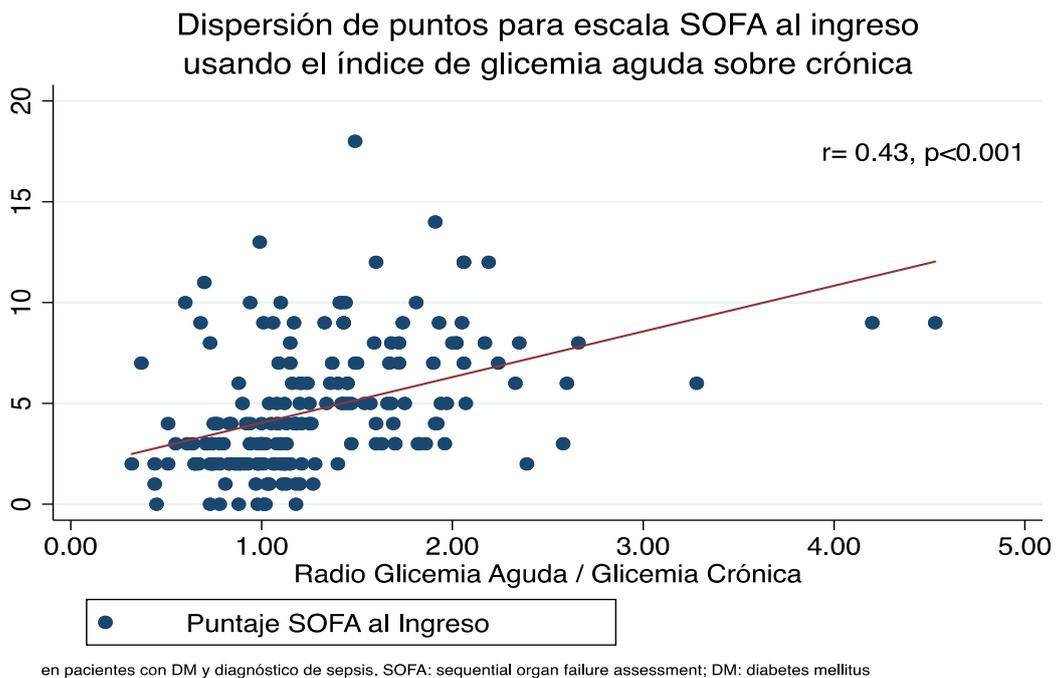


Figura 6.2:



DISCUSION

La sepsis es un estado deletéreo con múltiples factores que determinan su gravedad. En pacientes con diabetes este estado se ha estudiado para determinar si el antecedente previo de diabetes, el mal control crónico y/o la hiperglicemia aguda son agregados para un desenlace peyorativo en los pacientes con sepsis. Los resultados de este estudio sugieren una correlación entre la relación glicemia aguda sobre crónica con respecto a mortalidad y complicaciones.

Es importante mencionar que un porcentaje importante de la población en el estudio son hombres (65.2%), situación muy frecuente en estudios previos donde se ha estudiado sepsis en pacientes diabéticos.^{4,37} Esto podría responder al hecho que los hombres tienen más riesgo de padecer sepsis que las mujeres, como lo han demostrado estudios epidemiológicos³⁸, y esto se ha pensado que es debido a las hormonas sexuales.^{39,40}

La principal comorbilidad fue la hipertensión arterial sistémica(HAS), hecho esperado, ya que más del 50% de los pacientes con diabetes tienen esta condición⁴¹, siendo en nuestra población el 61.5%. Es interesante, que aproximadamente el 21% de los pacientes presentaban hipotiroidismo, resultado similar a lo obtenido en estudios previos en pacientes diabéticos.⁴² Esto se ha relacionado a una disminución en la síntesis de hormona liberadora de tiotropina como del pico nocturno de la hormona estimulante de la tiroides en pacientes diabéticos.⁴² Esto podría sugerir que un porcentaje de pacientes diabéticos o con síndrome metabólico con hipotiroidismo, la etiología podría tener un componente más metabólico que autoinmune. Al igual el principal tratamiento en los pacientes diabéticos fueron lo hipoglucemiantes orales, hecho repetible en otros estudios.³⁶

Los pacientes con hiperglicemia severa mostraron una elevación significativa de los marcadores inflamatorios al compararlos con los pacientes con menos de 200 mg/dl de glucosa al ingreso. Lo anterior probablemente asociado a un estado de severidad medido por SOFA más elevado. Ya que se ha descrito que el estado de hiperglicemia no está

asociado con un estado de inflamación generalizada, sugiriendo que las alteraciones deletéreas de la hiperglicemia se dan por un mecanismo aun no encontrado y no por una respuesta inflamatoria exagerada⁴.

El foco pulmonar, principalmente por neumonía adquirida en la comunidad, fue el origen más frecuente del estado séptico en esta población, representado el 35.8 % de la infecciones. Esto siendo esperado por ser el foco más común en general como causa de sepsis, tanto en población diabética como en no diabética.^{4,43,44} No se obtuvo aislamiento en aproximadamente 1/3 de los pacientes, siendo lo estimado en sepsis.⁴⁵

Al igual es importante mencionar que existió una cantidad mayor de aislamientos en los pacientes con hiperglicemia severa, probablemente asociado al mayor estado de severidad como a las alteraciones inmunitarias presentes en este grupo de pacientes con alteraciones en la capacidad de aclaramiento de estos organismos.⁴⁶ Las bacterias gram negativas fueron los patógenos más aislado (40 %) , hecho ya señalado en otros estudios.⁴

No se encontró diferencia entre los días de estancia hospitalaria en los grupos de hiperglicemia severa y no severa. Las complicaciones tomadas como grupo fueron más frecuentes en el paciente con hiperglicemia severa, esto se asocia con estudios previos donde la hiperglicemia por estrés se asocia con scores de SOFA más elevados y a mayores desenlaces adversos.^{44,47}

Por lo anterior, los pacientes tienen mayor frecuencia de complicaciones como falla renal aguda o choque séptico. En este estudio la mortalidad fue del 10.2 %, ligeramente menor a lo reportado en otros estudios (14.6%) donde se ha estudiado la hiperglicemia por estrés en asociación a mortalidad.⁴⁸ Esto probablemente efecto de la cantidad de pacientes utilizada.

El control crónico de la glucosa es un componente a tomar en cuenta en esta población. Se demostrado que el estado pre mórbido de la glicemia tiene un impacto importante en un estado de hiperglicemia por estrés, donde la complicaciones y mortalidad asociadas a estas variables depende de la interacción entre las mismas.^{49,50} Plummer et al, en un

estudio prospectivo observacional encontró una mortalidad aumentada en los pacientes diabéticos con sepsis con hiperglicemia aguda al ingreso y una hemoglobina glicosilada < 6.5%, hecho que no se repitió en aquellos con una HbA1c > 6.5%, incluso con glucosas séricas mayores a 270 mg/dl.³⁶ Esto probablemente se deba a que la glucemia crónica genere cambios adaptativos celulares, donde solo un verdadero estado de hiperglicemia sea deletéreo.

Motivo por el cual existen estudios en pacientes con diferentes patologías críticas donde se ha tratado de determinar si el ratio glucemia aguda sobre crónica (ratio A/C) puede discriminar de una mejor manera aquellos pacientes con mayor riesgo de mortalidad y/o complicaciones.⁵¹ En este estudio, se muestra una mayor capacidad de discriminación para complicaciones con el ratio A/C comparado con la glucosa aislada como la hemoglobina glicosilada aislada, sin embargo en mortalidad no se encontró esta asociación.

En el análisis multivariado, el ratio A/C ≥ 1.5 demostró asociación estadísticamente significativa en el desenlace de mortalidad al compararla con la glucosa sérica aislada, al controlar por otras variables. Lo mismo aplico para el desenlace conjunto de complicaciones donde un ratio A/C ≥ 1.1 se asocia más a desarrollarlas, en comparación con la glucemia aislada. Lo anterior se ha demostrado en algunos estudios, donde el ratio A/C es mejor predictor de mortalidad/complicaciones que la glucemia aguda al ingreso.

Marenzi et al, menciona que un ratio ≥ 1.3 (OR 3.20 {1.72-5.94}; $p < 0.001$) versus la glucosa aislada al ingreso (OR 1.48 {0.71-3.10}; $p=0.29$), tiene una mejor capacidad de discriminar a aquellos pacientes con alto riesgo de muerte o complicaciones.⁵¹ Este hecho fue especialmente relevante en pacientes diabéticos. En otros estudio, la glucosa de ingreso aislada no estuvo independientemente asociada a mortalidad (OR 1.03, 95% CI 0.97, 1.11). Pero el ratio A/C, que en ese estudio llaman ratio de hiperglicemia por estrés, demostró estar independientemente asociado a mortalidad (OR 1.20, 95% CI 1.13, 1.28).⁵² En un estudio en pacientes con trauma, el ratio A/C mayor a 1.45 se identificó como un punto de corte para identificar resultados de mortalidad, hallazgo similar al encontrado en mi estudio.⁵³ Lo anterior sugiere que dentro del espectro

glicémico, la asociación entre la glucosa aguda y la crónica, es mejor predictor de mortalidad y complicaciones que solo tomando en cuenta sus partes aisladas.

En este estudio, se intentó mejorar el rendimiento para predicción de mortalidad del SOFA añadiendo los parámetros glicémicos (glucosa al ingreso o ratio A/C). Sin embargo, no se encontró un valor agregado comparado con el SOFA solo. En el análisis de correlación, se encontró que existe una correlación moderada para la escala SOFA y ratio A/C, mientras es débil para la glucemia aislada de ingreso.

Por lo tanto, el ratio A/C identifica con adecuada capacidad aquellos pacientes más graves. Al ser el SOFA un score para clasificar la severidad de la sepsis⁵⁴ y tener una mejor predicción de mortalidad, se puede entender el motivo por el cual agregar los parámetros glicémicos no mejora su capacidad para predecir mortalidad. Este estudio no pudo probar que la probabilidad de supervivencia individual acumulada a lo largo del tiempo sea diferente entre los grupos, probablemente sea necesario aumentar el número de pacientes o considerar otro diseño de estudio.

La probabilidad de supervivencia es similar al comparar la glucemia aguda de ingreso con el ratio A/C. Esto probablemente asociado al tamaño de la muestra en este estudio.

En cuanto a las limitaciones del estudio, cabe señalar que fue un estudio de carácter retrospectivo con la limitación en la captura de los datos y la existencia de variables confusoras no medidas. Al igual, el tamaño de la muestra comparado con otros estudios que han analizado el ratio A/C ve y la hiperglucemia aguda, fue levemente menor. Sin embargo, es importante señalar que los hallazgos encontrados en este estudio fueron similares a los estudios que han estudiado esta asociación.

En los últimos años, se han publicado diversos estudios que han analizado la asociación del ratio A/C y la mortalidad/morbilidad asociada a distintas patologías graves.^{51-53,55-57}

En el caso de la sepsis en pacientes con diabetes mellitus, esta asociación no se había buscado, ya que generalmente los estudios previos incluyen población diabética como no diabética, además de incluir diferentes patologías. Siendo este trabajo la primera ocasión donde se obtiene información del ratio A/C en esta población específica.

Además los resultado encontrados en mi estudio, obtienen resultado similares a los encontrados en otros estudios que buscan asociación del ratio A/C y desenlaces.

Motivo por el cual se vuelve a recalcar de la importancia de tomar encuentra el estado premórbido de la glucosa para poder identificar aquellos pacientes que realmente están padeciendo una “hiperglicemia aguda verdadera” de los que no. De esta manera podemos identificar a los pacientes en los que el estado glicemia si afecta su desenlace y tomar medidas pertinentes. Al igual, en aquellos pacientes donde la “hiperglicemia aguda” realmente solo sea una manifestación de su mal control crónico, evitar cambios drásticos de su glucosa. La variabilidad glicémica (VG), que es la fluctuación de la glucosa que ocurre en un periodo dado, ha demostrado en pacientes diabéticos sépticos ser deletérea mientras más grande sea su amplitud.³⁷ Lo anterior probablemente asociado a un aumento en la disfunción endotelial y estrés oxidativo.⁵⁸ Motivo por el cual el ratio A/C, nos puede servir como una herramienta para evitar generar fluctuaciones importantes en la glucosa con un tratamiento intensivo hipoglucemiante.

Conclusiones

Se presenta un estudio observacional de alcance correlacional con diseño de cohorte retrospectivo en el cual se correlaciona el ratio A/C con mortalidad y complicaciones en pacientes diabéticos con sepsis. Demostrando ser un mejor parámetro para evaluar el riesgo de mortalidad como de complicaciones, al compararlo con la glucemia aguda de ingreso. Se proponen unos punto de corte en nuestros pacientes del ratio A/C para determinar el riesgo de mortalidad y complicaciones (≥ 1.5 y > 1.1 , respectivamente). Los datos encontrados son congruentes con otros estudios que han buscado esta asociación en paciente críticamente enfermos, donde se demuestra que la glicemia premórbida juega un rol importante en la hiperglucemia por estrés, siendo la interrelación de las dos la forma adecuada de valorar el aspecto glicémico. Hecho importante para priorizar a que pacientes se les dará un manejo más intenso hipoglucemiante y a quienes un manejo más conservador, evitando de esta manera una amplitud importante de la variabilidad glicemia como la hipoglucemia. La capacidad para predecir los dos desenlaces medidos en este estudio podría mejorar con un estudio prospectivo en esta población, siendo este estudio un antecedente para lo anterior.

Referencias

1. Carrillo, R. & Peña, C. *SEPSIS. De las bases moleculares a la Campaña para incrementar la supervivencia. Documentos de Postura* **1**, (2015).
2. Carrillo-Esper, R., Carrillo-Córdova, J. R. & Carrillo-Córdova, L. D. Epidemiological study of sepsis in Mexican intensive care units. *Cir. Cir.* **77**, 301–8; 279–85 (2009).
3. Singer, M. *et al.* The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - J. Am. Med. Assoc.* **315**, 801–810 (2016).
4. van der Poll, T. *et al.* Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients. *Crit. Care Med.* **44**, 1338–1346 (2016).
5. Robba, C. & Bilotta, F. Admission hyperglycemia and outcome in ICU patients with sepsis. *J. Thorac. Dis.* **8**, E581–E583 (2016).
6. Lang, C. H., Dobrescu, C. & Mészáros, K. Insulin-mediated glucose uptake by individual tissues during sepsis. *Metabolism* **39**, 1096–1107 (1990).
7. Watanabe, E. *et al.* Correlation between high blood interleukin-6 level, hyperglycemia and glucose control in septic patients. *Crit. Care* **16**, R58 (2012).
8. Plummer, M. P. & Deane, A. M. Dysglycemia and Glucose Control During Sepsis. *Clin. Chest Med.* **37**, 309–319 (2016).
9. Carrillo-Esper, R. *et al.* Metabolic control in the critically ill patient an update: Hyperglycemia, glucose variability hypoglycemia and relative hypoglycemia. *Cirugía y Cir. (English Ed.)* **85**, 93–100 (2017).
10. Hsu, C.-W. Glycemic control in critically ill patients. *World J. Crit. Care Med.* **1**, 31–39 (2012).
11. Chrétien, F. C. *et al.* Hyperglycaemia and apoptosis of microglial cells in human septic shock. *Crit. Care* **15**, R131 (2011).
12. Stegenga, M. E. *et al.* Diabetes does not alter mortality or hemostatic and inflammatory responses in patients with severe sepsis. *Crit. Care Med.* **38**, 539–545 (2010).
13. Esper, A. M., Moss, M. & Martin, G. S. The effect of diabetes mellitus on organ dysfunction with sepsis: An epidemiological study. *Crit. Care* **13**, 9–14 (2009).
14. Bilotta, F. Glycemia management in critical care patients. *World J. Diabetes* **3**, 130 (2012).
15. Reaven, P. D. *et al.* Intensive Glucose Control in Patients with Type 2 Diabetes — 15-Year Follow-up. *N. Engl. J. Med.* **380**, 2215–2224 (2019).
16. Mallis, A., Mastronikolis, S. N., Naxakis, S. S. & Papadas, A. T. Rhinocerebral mucormycosis: An update. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **14**, 987–992 (2010).
17. Ali, T., Meade, K., Anari, S., Elbadawey, M. R. & Zammit-Maempel, I.

- Malignant otitis externa: Case series. *J. Laryngol. Otol.* **124**, 846–851 (2010).
18. Khaira, A. *et al.* Retrospective analysis of clinical profile prognostic factors and outcomes of 19 patients of emphysematous pyelonephritis. *Int. Urol. Nephrol.* **41**, 959–966 (2009).
 19. Schuetz, P., Castro, P. & Shapiro, N. I. Diabetes and sepsis: Preclinical findings and clinical relevance. *Diabetes Care* **34**, 771–778 (2011).
 20. Spatz, M. *et al.* Impaired primary immune response in type-1 diabetes. Functional impairment at the level of APCs and T-cells. *Cell. Immunol.* **221**, 15–26 (2003).
 21. Del Roio Liberatore, R. *et al.* Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr. Diabetes* **6**, 206–212 (2005).
 22. Matsumoto, K. Letter To The Editor: “Letter to the Editor”. *Atherosclerosis* **161**, 243–244 (2002).
 23. Frydrych, L. M., Fattahi, F., He, K., Ward, P. A. & Delano, M. J. Diabetes and sepsis: Risk, recurrence, and ruination. *Front. Endocrinol. (Lausanne)*. **8**, (2017).
 24. Nguyen, M. T. A. *et al.* A subpopulation of macrophages infiltrates hypertrophic adipose tissue and is activated by free fatty acids via toll-like receptors 2 and 4 and JNK-dependent pathways. *J. Biol. Chem.* **282**, 35279–35292 (2007).
 25. Koh, G. C. K. W., Peacock, S. J., Van Der Poll, T. & Wiersinga, W. J. The impact of diabetes on the pathogenesis of sepsis. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* **31**, 379–388 (2012).
 26. Shah, B. R. & Hux, J. E. Quantifying the Risk of Infectious diseases in patients with DM. *Diabetes Care* **26**, 510–513 (2003).
 27. Schuetz, P. *et al.* Diabetes Is Not Associated With Increased Mortality in Emergency Department Patients With Sepsis. *Ann. Emerg. Med.* **58**, 438–444 (2011).
 28. Wang, Z. *et al.* Association Between Diabetes Mellitus and Outcomes of Patients with Sepsis: A Meta-Analysis. *Med. Sci. Monit.* **23**, 3546–3555 (2017).
 29. Thomsen, R. W. *et al.* Diabetes Mellitus as a Risk and Prognostic Factor for Community-Acquired Bacteremia Due to Enterobacteria: A 10-Year, Population-Based Study among Adults. *Clin. Infect. Dis.* **40**, 628–631 (2005).
 30. Kornum, J. *et al.* Type 2 Diabetes and Pneumonia Outcomes. *Diabetes Care* **30**, 2251–2257 (2007).
 31. Liu, P.-H. *et al.* Association of In-Hospital Mortality and Dysglycemia in Septic Patients. *PLoS One* **12**, e0170408 (2017).
 32. Yang, Y., Abdul Salam, Z. H., Ong, B. C. & Yang, K. S. Respiratory dysfunction in patients with sepsis: Protective effect of diabetes mellitus. *Am. J. Crit. Care* **20**, (2011).
 33. Lapolla, A., Traldi, P. & Fedele, D. Importance of measuring products of non-

-
- enzymatic glycation of proteins. *Clin. Biochem.* **38**, 103–115 (2005).
34. Gornik, I., Gornik, O. & Gašparović, V. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Res. Clin. Pract.* **77**, 120–125 (2007).
 35. Yan, S. F., Ramasamy, R., Naka, Y. & Schmidt, A. M. Glycation, Inflammation, and RAGE. *Circ. Res.* **93**, 1159–1169 (2003).
 36. Plummer, M. P. *et al.* Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med.* **40**, 973–980 (2014).
 37. Silveira, L. M. *et al.* Glycaemic variability in patients with severe sepsis or septic shock admitted to an Intensive Care Unit. *Intensive Crit. Care Nurs.* **41**, 98–103 (2017).
 38. Offner, P. J. Male Gender Is a Risk Factor for Major Infections After Surgery. *Arch. Surg.* **134**, 935 (1999).
 39. Angele, M. K., Pratschke, S., Hubbard, W. J. & Chaudry, I. H. Gender differences in sepsis. *Virulence* **5**, 12–19 (2014).
 40. Guidet, B. & Maury, E. Sex and severe sepsis. *Crit. Care* **17**, 14–15 (2013).
 41. Lastra, G., Syed, S., Kurukulasuriya, L. R., Manrique, C. & Sowers, J. R. Type 2 diabetes mellitus and hypertension: An update. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* **43**, 103–122 (2014).
 42. Khurana, A., Dhoat, P. & Jain, G. Prevalence of thyroid disorders in patients of type 2 diabetes mellitus. *Journal, Indian Acad. Clin. Med.* **17**, 12–15 (2016).
 43. Klastrop, V. *et al.* Site of infection and mortality in patients with severe sepsis or septic shock. A cohort study of patients admitted to a Danish general intensive care unit. *Infect. Dis. (Auckl)*. **48**, 726–731 (2016).
 44. Leonidou, L. *et al.* Stress-induced hyperglycemia in patients with severe sepsis: A compromising factor for survival. *Am. J. Med. Sci.* **336**, 467–471 (2008).
 45. Cecconi, M., Evans, L., Levy, M. & Rhodes, A. Sepsis and septic shock. *Lancet* **392**, 75–87 (2018).
 46. Gore, D. C., Chinkes, D., Heggers, J., Herndon, D. N. & Wolf, S. E. Association of Hyperglycemia with Increased Mortality after. *J. Trauma Acute Care Surg.* **51**, 540–544 (2001).
 47. van Vught, L. A. *et al.* Admission Hyperglycemia in Critically Ill Sepsis Patients. *Crit. Care Med.* **44**, 1338–1346 (2016).
 48. Chen, H.-S., Guo, Y.-W. & Wu, T.-E. Prognostic factors of mortality among patients with severe hyperglycemia. *Am. J. Manag. Care* **21**, e9–e22 (2015).
 49. Egi, M. *et al.* The interaction of chronic and acute glycemia with mortality in critically ill patients with diabetes. *Crit. Care Med.* **39**, 105–111 (2011).
 50. Braithwaite, S. S. Through the eyes of the A1C: A call to re-examine stress hyperglycemia. *Crit. Care Med.* **38**, 717–719 (2010).

51. Marenzi, G. *et al.* Prognostic value of the acute-to-chronic glycemic ratio at admission in acute myocardial infarction: A prospective study. *Diabetes Care* **41**, 847–853 (2018).
52. Roberts, G. W. *et al.* Relative hyperglycemia, a marker of critical illness: Introducing the stress hyperglycemia ratio. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* **100**, 4490–4497 (2015).
53. Rau, C. S. *et al.* Stress-induced hyperglycemia in diabetes: A cross-sectional analysis to explore the definition based on the trauma registry data. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **14**, 1–11 (2017).
54. Lopes Ferreira, F., Peres Bota, D., Bross, A., Melot, C. & Vincent, J. L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome. *Jama* **286**, (2001).
55. Pan, Y. *et al.* Stress Hyperglycemia and Prognosis of Minor Ischemic Stroke and Transient Ischemic Attack. *Stroke* **48**, 3006–3011 (2017).
56. Chen, X. *et al.* High Stress Hyperglycemia Ratio Predicts Poor Outcome after Mechanical Thrombectomy for Ischemic Stroke. *J. Stroke Cerebrovasc. Dis.* **28**, 1668–1673 (2019).
57. Sun, C. *et al.* Could the stress hyperglycemia ratio predict the clinical outcomes of coronary artery disease patients after percutaneous coronary intervention? *Int. J. Cardiol.* **254**, 343 (2018).
58. Umpierrez, G. E. & P. Kovatchev, B. Glycemic Variability: How to Measure and Its Clinical Implication for Type 2 Diabetes. *Am. J. Med. Sci.* **356**, 518–527 (2018).