



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"

TÍTULO
**FRECUENCIA DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA ELEVADA EN
PACIENTES HOSPITALIZADOS POR SEPSIS ASOCIADA A
COVID-19 SEVERA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
DE CMN SIGLO XXI: ESTUDIO PILOTO.**

TESIS
PARA OBTENER EL GRADO DE MEDICO ESPECIALISTA EN
ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:
DRA. MARÍA FERNANDA ARMENTA MANJARREZ
RESIDENTE DE ENDOCRINOLOGÍA

TUTOR PRINCIPAL:
M. EN C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO.

CO-TUTOR:
M. EN C. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA.



CIUDAD UNIVERSITARIA, CD.MX.

AGOSTO 2021.



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.

FRECUENCIA DE VARIABILIDAD GLUCÉMICA ELEVADA EN PACIENTES HOSPITALIZADOS POR SEPSIS ASOCIADA A COVID-19 SEVERA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE CMN SIGLO XXI: ESTUDIO PILOTO.




M. EN C. VICTORIA MENDOZA ZUBIETA

JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


M. EN C. GUADALUPE VARGAS ORTEGA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN
ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


M. EN C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

INVESTIGADOR ASOCIADO, UIM EN ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL Y
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI


M. EN C. CLAUDIA RAMÍREZ RENTERÍA

INVESTIGADOR ASOCIADO, UIM EN ENDOCRINOLOGIA EXPERIMENTAL Y
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS



Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud **3601**.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES Dr. BERNARDO SEPULVEDA GUTIERREZ, CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

Registro COFEPRIS 17 CI 09 015 034
Registro CONBIOÉTICA CONBIOETICA 09 CEI 023 2017082

FECHA **Martes, 29 de septiembre de 2020**

M.C. ALDO FERREIRA HERMOSILLO

P R E S E N T E

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Frecuencia de variabilidad glucémica elevada en pacientes hospitalizados por sepsis asociada a COVID-19 severa en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI: estudio piloto**, que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional

R-2020-3601-266

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Dr. Carlos Freddy Cuevas García
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 3601

Imprimir

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Agradecimientos.

A todas las personas que me apoyaron e hicieron posible que este trabajo se realice con éxito, con mención especial a los docentes y compañeros residentes del servicio de medicina interna y endocrinología, así como a mis tutores por compartirme sus conocimientos.

Al Instituto Mexicano del Seguro Social por abrirme las puertas como becario y a la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México por acogerme como su estudiante.

A todos los pacientes que confiaron en mí y me permitieron atender sus necesidades de salud.

Dedicatorias.

Dedico este trabajo a mis padres Manuel y Martina quienes con su amor, paciencia y esfuerzo me han permitido llegar a cumplir hoy un sueño más. A mi madrina Trinidad por ser una segunda madre para mí.

A mis hermanos Alejandro, Manuel y José por su cariño y apoyo incondicional. Lo dedico a la memoria de mis abuelos, que cuidan cada uno de mis pasos.

A mi novio Jorge por su amor y por darme las fuerzas cuando las sentía perdidas y, finalmente a mis amigas Guadalupe y Eloína, por estar ahí cuando más las necesité, por extender su mano en momentos difíciles y por el afecto brindado cada día.

Índice.

Resumen	6
Hoja de datos	8
Marco teórico	9
Planteamiento del problema	35
Justificación	35
Pregunta de investigación.....	36
Hipótesis de investigación	36
Objetivos.....	36
Pacientes y métodos.....	37
Diseño de estudio:.....	37
Universo de estudio:	37
Lugar de estudio:.....	37
Tamaño de muestra:.....	37
Criterios de selección.....	37
Procedimientos	39
Diseño de variables	41
Análisis estadístico	46
Aspectos éticos.....	46
Resultados.....	47
Discusión	59
Conclusiones	64
Referencias	65
Bibliografía.....	73
Anexos	74
Anexo 1. Carta de consentimiento informado para el participante.....	74
Anexo 2. Carta de consentimiento informado para el familiar, en caso de que el participante no se encuentre en condiciones de firmar.....	75
Anexo 3. Hoja de recolección de datos del participante	76
Anexo 4. Características del sistema de monitoreo de glucosa continuo.....	77
Anexo 5. Procedimiento de colocación, funcionamiento y cuidados del sistema de monitoreo continuo.....	79
Anexo 6. Riesgos de la colocación del monitor.....	83

Resumen.

Antecedentes: La infección por SARS-CoV-2, emergente desde diciembre 2019 ha impactado los sistemas de salud de todo el mundo. En nuestro país, la enfermedad tiene alto grado de transmisibilidad y letalidad, sobre todo en pacientes con factores de riesgo como diabetes, hipertensión y obesidad, condicionando enfermedad severa y ameritando cuidados intensivos en más del 30% de los casos. Existe evidencia de que el adecuado control glucémico del paciente hospitalizado grave y no grave, con o sin diabetes tiene mejor pronóstico y acorta la estancia hospitalaria, por lo que es indudable la necesidad de llegar a buenas metas de control (140 a 180 mg/dL). Sin embargo, la literatura reporta un alto grado de variabilidad glucémica en el paciente hospitalizado, de hasta 40% en los pacientes sin diabetes y 80% en los pacientes con diabetes.

Normalmente el monitoreo en hospitalización se realiza mediante estudios de laboratorio central (glucosa venosa en ayuno) y monitoreo en cama con glucosa capilar; sin embargo, desde 1999 se aprobó el sistema de monitoreo continuo, el cual mide la glucosa intersticial en tiempo real; esta forma de evaluación se correlaciona en buen grado con la medición de glucosa capilar y ha demostrado ser útil para reducir la incidencia de hipoglucemia grave en cuidados críticos. Estos sistemas de monitoreo continuo fueron incluidos recientemente en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud.

Objetivo: Determinar la frecuencia de variabilidad glucémica elevada en pacientes hospitalizados con sepsis por COVID-19 severa, mediante el uso de monitoreo continuo de glucosa. Como objetivos secundarios: evaluar la frecuencia de variabilidad glucémica elevada en pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes, así como los factores de riesgo asociados a disglucemia.

Material y métodos: Se incluyeron en el estudio un total de 25 pacientes, hombres y mujeres mayores de 18 años, hospitalizados por sepsis (con APACHE II < 30 puntos y SOFA <15 puntos) secundaria a COVID-19 severa, que ingresaron con cifras de glucosas séricas mayores de 140 mg/dL, se dividieron en dos grupos, según el antecedente médico de diabetes: 1) pacientes con diagnóstico previo de diabetes (n=12) y 2) sin diabetes (n=13). Se colocó un monitor de glucosa continuo durante un periodo de 6 días y se determinó la frecuencia de variabilidad glucémica elevada por coeficiente de variación (CoV) mayor al 36%, así como los factores de riesgo asociados.

Plan estadístico: Se describieron las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con las distribuciones de los datos. Se evaluó las diferencias entre grupos (con y sin diagnóstico previo de diabetes) utilizando U de Mann Whitney (variables cuantitativas) y chi cuadrada (variables cualitativas).

Resultados: La media (M) de glucosa intersticial en el total de la población estudiada fue de 165 ± 31 mg/dL, con glucosas más altas en el grupo con diabetes, 178 ± 240 mg/dL frente a 153 ± 33 mg/dL ($p=0.04$). La variabilidad glucémica medida por el $\text{CoV} > 36\%$ se presentó en el 33% de los pacientes con diabetes frente a 31% de los pacientes sin diabetes, ($p=0.11$). Al realizar un análisis de mortalidad, el $\text{CoV} >36\%$ se presentó en el 31% de los fallecidos y el 25% de los sobrevivientes ($p=0.62$). No se detectaron factores que influyeran en la variabilidad glucémica.

Conclusión: La variabilidad glucémica alta se presenta por igual en los pacientes hospitalizados por COVID-19 severa que ingresan con hiperglucemia > 140 mg/dL, independientemente si tienen diagnóstico previo de diabetes o no. El pronóstico de estos pacientes parece ser definido más por características relacionadas con la oxemia, el estado circulatorio, la función renal y marcadores de inflamación, que por el control de la glucosa y sus excursiones intradiarias e interdiarias.

Hoja de datos.

1. Datos del alumno.	
Apellido paterno	Armenta
Apellido materno	Manjarrez
Nombre	María Fernanda.
Teléfono	55 11 37 08 38.
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México.
Facultad o escuela	Facultad de Medicina.
Carrera/especialidad	Endocrinología.
No. De cuenta	518217916
Correo electrónico	maife.am02@gmail.com
2. Datos de los tutores	
Tutor principal	Dr. Aldo Ferreira Hermosillo Especialista en Endocrinología. Maestro en Ciencias Médicas, UNAM. Investigador asociado, UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS. Tel. 56 27 69 00, Ext. 21551 E-mail: aldo.nagisa@gmail.com
Otros tutores	Dra. Claudia Ramírez Rentería. Especialista en Endocrinología. Maestro en Ciencias Médicas, UNAM. Investigador asociado, UIM en Endocrinología Experimental y Servicio de Endocrinología, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional SXXI, IMSS. Tel. 56 27 69 00, Ext. 21551 E-mail: clau.r2000@gmail.com
3. Datos de la tesis	
Título	Frecuencia de variabilidad glucémica elevada en pacientes hospitalizados por sepsis asociada a COVID-19 severa en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI: estudio piloto.
No. De paginas	83 p.
Año	2021.
Número de registro	R-2020-3601-266.

Marco teórico.

Situación de la infección por SARS-CoV-2 a nivel mundial.

Las enfermedades virales emergentes son amenazas frecuentes para la salud pública por su potencial de generar epidemias y pandemias. El 31 de diciembre de 2019 se informó del primer caso de COVID-19 en un mercado chino [1,2]. El Comité Internacional de Taxonomía de los Virus (ICTV) anunció el nombre del nuevo virus como SARS-CoV-2, mientras que la enfermedad causada por el mismo, se denominó COVID-19 [3], cuyo diagnóstico confirmatorio requiere prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) de exudado nasofaríngeo (estándar de oro).

La enfermedad por COVID-19 comprende un espectro clínico que va desde la enfermedad leve a crítica. Un informe del Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de China con 44,672 pacientes, notificó enfermedad leve (sin neumonía o con neumonía leve [sin disnea, sin hipoxia y/o con afectación pulmonar en estudio de imagen dentro de las primeras 24 a 48 horas de <50%]) en el 81%; enfermedad grave (con disnea, hipoxia [PaO_2 <80mmHg pero > 60 mmHg en reposo, a nivel del mar y respirando aire ambiente] o >50% de afectación pulmonar en las imágenes dentro de las 24 a 48 horas) en un 14%; y enfermedad crítica (con insuficiencia respiratoria [PaO_2 <60 mmHg en reposo, a nivel del mar y respirando aire ambiente], acompañado o no de hipercapnia [PaCO_2 mayor de 45 mmHg], choque o disfunción multiorgánica) en un 5%, considerándose estas dos últimas como formas severas de la enfermedad [4]. Se han identificado hasta el momento como grupos de riesgo para enfermedad severa: edad >65 años, vivir en un hogar de ancianos o en un centro de atención a largo plazo y personas de todas las edades con afecciones médicas subyacentes, particularmente si no están bien controladas, entre las que se incluyen: enfermedad pulmonar crónica o asma moderado a severo, afecciones cardíacas graves, inmunocompromiso (incluido el tratamiento contra el cáncer, tabaquismo, trasplante de médula ósea u órganos, deficiencias inmunes congénitas, VIH y el uso

prolongado de corticosteroides y otros medicamentos que modulan el sistema inmune), obesidad severa (índice de masa corporal [IMC] de 40 kg/m² o más), diabetes, hipertensión, enfermedad renal crónica sometida a diálisis y enfermedad hepática [5].

A pesar del esfuerzo por detener la transmisión de COVID-19, la infección se propagó y en menos de 3 meses afectó a 114 países y causó más de 4,000 muertes; con una tasa de letalidad global de 3.7% y un nuevo cálculo de casos críticos de 11.19%. El 11 de marzo de 2020, la OMS la declaró pandemia [6] y al 20 de mayo de 2020 a nivel mundial había 5,075,181 casos positivos en 188 países y 331,103 defunciones reportadas, con un aumento en la letalidad a 6.7% [7].

Situación de SARS-CoV-2 en México.

El 28 de febrero de 2020 se confirmó el primer caso en México, un hombre de 35 años, originario de la Ciudad de México, que había viajado a Italia, uno de los sitios considerados como epicentros de la pandemia en ese momento, con lo cual se inició la fase 1 de la epidemia en nuestro país, denominada “importación viral” [8]. El 24 de marzo de 2020 entró la fase 2 o de “dispersión comunitaria” [9] y el 21 de abril la fase 3 [10]. Al 20 de mayo se habían confirmado 56,594 casos de COVID-19; un total de 31,866 casos sospechosos; 38,876 casos recuperados y 6,090 defunciones, con una tasa de letalidad por arriba de la media global de 10.76% [11]. Para agosto de 2020, se reportaron ya más de 560 mil casos con más de 60 mil muertes y aún hay casos nuevos, por lo que se prevé que siga habiendo casos el resto del año.

Factores epidemiológicos relevantes del COVID-19

Un factor epidemiológico interesante es que existen más casos graves entre los hombres (57.5%), sin que aun haya una razón clara para ello. El pico de incidencia en nuestro país es en personas jóvenes, con edades entre 45-49 años (6,763 casos, hasta el momento) [8].

El porcentaje de casos que son hospitalizados es de 38% y las principales comorbilidades asociadas en nuestro país son: hipertensión 21.5%, obesidad 20.8%, diabetes 18.23% y tabaquismo 8.4% [11].

Definición de un paciente grave o en estado crítico según las guías actuales de Medicina Crítica.

Algunos pacientes con COVID-19 se consideran en estado crítico y necesitan atención de una unidad de cuidados intensivos. El paciente en estado crítico es el que presenta alteraciones fisiopatológicas que han alcanzado un nivel de gravedad tal que representan una amenaza real o potencial para su vida y que al mismo tiempo son susceptibles de recuperación. Por lo tanto, hay cuatro características básicas que definen al paciente crítico: 1) enfermedad grave, 2) potencial de revertir la enfermedad, 3) necesidad de asistencia y cuidados de enfermería continuos y 4) necesidad de un área tecnificada (como la unidad de cuidados intensivos, UCI) [12].

Los candidatos para atender en las UCI se seleccionan de manera variable dentro de cada institución, dependiendo de las características de esta, pero suele incluir una valoración objetiva, reproducible y cuantificable de la gravedad de los pacientes, la necesidad de esfuerzo terapéutico y los resultados medidos como supervivencia y calidad de vida posterior.

Según la Guía de Práctica Clínica "Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis Grave y Choque Séptico en el Adulto", del catálogo maestro del IMSS [13], los criterios de referencia a la UCI son:

- Sepsis grave con lactato > 4 mmol/L.
- Sepsis grave de alto riesgo.
- Pacientes con calificaciones de escala de APACHE II >15 y <30 de acuerdo con la valoración del médico adscrito de la UCI.

- Necesidad de fármacos vasoactivos (choque séptico).
- Hipoxemia grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$) o necesidad de ventilación mecánica.
- Recuento plaquetario $< 100\,000 \text{ cel/mm}^3$.
- Creatinina sérica $> 2 \text{ mg/dL}$ o diuresis $< 5 \text{ mL/kg/hora}$, más de dos horas consecutivas.
- Bilirrubina total $> 2 \text{ mg/dL}$.
- Glasgow < 15 puntos.

El término sepsis es muy antiguo, pero se va actualizando y modificando de acuerdo con la investigación reciente. En 1992 se publicó el primer consenso para definir respuesta inflamatoria sistémica (SIRS, por sus siglas en inglés) como la respuesta a una variedad de enfermedades severas y que se manifiesta con la presencia de dos o más de los siguientes hallazgos: 1) temperatura $> 38^\circ\text{C}$ o $< 36^\circ\text{C}$; 2) frecuencia cardíaca > 90 latidos por minuto; 3) frecuencia respiratoria > 20 respiraciones por minuto o $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$; y 4) recuento de leucocitos $> 12,000 \text{ cel}/\mu\text{l}$, $< 4,000 \text{ cel}/\mu\text{l}$, o $> 10\%$ de formas inmaduras [15,16]. Este mismo consenso definió "sepsis" como la respuesta inflamatoria sistémica asociada a una infección. Sin embargo, fue ampliamente criticada por su alta sensibilidad (70.6% para predecir infección corroborada) pero pobre especificidad (37.5%), valor predictivo positivo de 63.7% y valor predictivo negativo de 45.1%, lo que llevó a una alta tasa de hospitalización [17]. En 2016 se publicó el consenso SEPSIS-3, con las definiciones actualizadas de sepsis y choque séptico: "una disfunción orgánica potencialmente mortal causada por una respuesta mal regulada del huésped contra la infección". Incluye el concepto de disfunción orgánica severa que requiere diagnóstico y manejo precoz y convierte en superfluo el término "sepsis severa". Se propuso la puntuación Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), con criterios clínicos, de laboratorio y de manejo, y el quick SOFA, (qSOFA) para tamizaje de pacientes con sospecha de sepsis [18]. Estas dos clasificaciones resultaron ser estadísticamente mejores que los criterios de SIRS. Además, las definiciones de

SEPSIS-3 permitieron también predecir mortalidad, usando criterios como hipotensión, requerimiento sostenido de vasopresores para mantener una presión arterial media (PAM) igual a 65 mmHg y un nivel de lactato sérico mayor de 2 mmol/L [17,18,19].

La prevalencia de choque en adultos con COVID-19 es variable (de 1 a 35%), dependiendo de la población estudiada [20]. Al menos el 20% requieren atención de apoyo en las unidades de cuidados intensivos, con una media de 10 días de uso de ventilación mecánica invasiva (VMI) [21]. Aproximadamente el 50% de todos los pacientes, ingresados a UCI que requieren VMI, desarrollan Síndrome de Cuidados Post-intensivos (PICS), siendo más probable en pacientes con antecedente de diabetes, hipertensión, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica y ventilación mecánica prolongada, lo cual corresponde al perfil clínico de los pacientes reportados con COVID-19. Se estima que las personas que sobreviven hasta 2 años después del alta hospitalaria, pueden ser readmitidas en un centro de atención de enfermería o rehabilitación o en la UCI nuevamente hasta en un 80% de los casos [21]. Esta tasa de reingreso es más alta en personas que tienen un perfil clínico similar de sobrevivientes de la UCI COVID-19.

El crecimiento y proliferación de las UCI ha contribuido al aumento del gasto sanitario en los últimos 20 años en México. En general, los hospitales sólo ofrecen dos opciones de cuidado: la aplicable en las unidades de hospitalización convencional y la terapia intensiva. De acuerdo con el Diario Oficial de la Federación (publicado en noviembre 2019, vigente para el año 2020), el costo diario de atención en un tercer nivel en hospitalización convencional es de \$8,732.00 mientras que en UCI es de \$39,961.00 [14]. Esto sin tomar en consideración los costos secundarios por infecciones nosocomiales, ni a las comorbilidades del propio paciente o la necesidad de otros tratamientos de alto costo como la hemodiálisis. De allí que es menester realizar una evaluación adecuada de los pacientes para determinar si realmente se benefician o no de los cuidados intensivos.

La disglucemia como factor de riesgo para complicaciones por sepsis y las dificultades para su diagnóstico en etapas críticas.

Las alteraciones del metabolismo de la glucosa (disglucemia), tanto hiper como hipoglucemia son un problema de salud común, serio y costoso para los sistemas de salud sobre todo en pacientes hospitalizados y en terapia intensiva [22].

Existen muchos factores que contribuyen a la presencia de hiperglucemia en la población hospitalizada, lo cual puede generar conflicto para que se diagnostique adecuadamente, especialmente en los momentos de estrés más severo o estados críticos. Se reconocen diferentes contextos:

1. Un paciente con diagnóstico previo de diabetes. De acuerdo con los estándares diagnósticos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) o la Asociación Americana de Diabetes (ADA) 2019, se define como glucosa al azar mayor o igual a 200 mg/dl con síntomas de diabetes; glucosa en ayuno mayor o igual a 126 mg/dl; glucosa posprandial de 2 horas mayor o igual a 200 mg/dl o hemoglobina glucosilada [Hb1Ac] mayor o igual a 6.5%; las últimas 3, en 2 determinaciones repetidas [23].
2. Un paciente con diagnóstico de diabetes al ingreso. Los especialistas de medicina crítica consideran a los pacientes con hiperglucemia (glucosa central de >140 mg/dL en ayuno), no documentadas antes de su internamiento y que además cumplen los criterios de la ADA 2010 para diabetes (Hb1Ac al ingreso igual o mayor a 6.5%. [24,25].
3. Un paciente sin hiperglucemia previa, que presenta elevación de glucosa de manera transitoria durante la enfermedad. A este se le clasifica dentro del grupo de “hiperglucemia inducida por estrés”, tienen la característica de tener glucosa al azar mayor o igual a 140 mg/dl en los primeros 7 días después del ingreso (de acuerdo con los criterios de medicina crítica, basados en los de la ADA 2010) [26], sin haber documentado una HbA1c para determinar si el paciente presentaba hiperglucemia

previa o no. Actualmente se considera que una HbA1c <5.6% indica que no había alteraciones previas de glucosa.

La hiperglucemia por estrés generalmente se resuelve a medida que la enfermedad aguda disminuye, por ser únicamente producto de la acción de hormonas contrarreguladoras (adrenalina, glucagón, cortisol y hormona del crecimiento) liberadas ante el episodio agudo [27]. Sin embargo, es indispensable detectar y clasificar bien a estos pacientes debido al riesgo de morbilidad (sobre todo por el desarrollo de infecciones nosocomiales) y mortalidad en el internamiento, estancia hospitalaria prolongada y la probabilidad de diabetes en los supervivientes. Se estima que cada 1 mmol/L (18 mg/dL) de aumento en glucosa plasmática en ayunas se asocia con un incremento del 33% en la mortalidad [24]. Algunos estudios sugieren que el haber padecido hiperglucemia, aún de manera transitoria durante la etapa crítica, es factor de riesgo independiente para el desarrollo futuro de diabetes franca. Se reportan que hasta un 30 a 60% de los pacientes con un evento de hiperglucemia de estrés tienen diabetes confirmada al año de seguimiento, con una tasa de riesgo (en inglés *Hazard Ratio*, HR) de 1.91 (Intervalos de Confianza IC 95% de 1.62 a 2.26) [28].

Tabla 1. Estudios del efecto de la elevación de glucosa en pacientes críticos.

Autor y año	n	Tipo de pacientes	Estudios realizados	Conclusiones	Limitaciones
McAllister et al., 2014, [29]	86,634	>30 años. Sin diagnóstico de DM previo al ingreso y GSA en las primeras 48 horas del ingreso.	GSA	El grupo más significativo fueron los > de 40 años, el riesgo a 3 años de desarrollar DM2 fue de 2.3% en general; <1% para una glucosa ≤5 mmol/L y 15% a 15 mmol/L.	No se realizó escrutinio con HbA1c para diagnóstico al ingreso de DM2 no conocida previamente.
Plummer et al., 2016 [28]	17,074	Pacientes > 18 años que fueron dados de alta de la UCI con vida.	GSA.	SIH 17%. Incidencia de DM2 después de enfermedad crítica 4.8%. Riesgo de DM2 en SIH, HR 1.91 (IC 95% 1.62, 2.26), $p < 0.001$)	-

Temel et al., 2018. [26]	50	Pacientes sin DM, ERC, cáncer, insuficiencia hepática, uso crónico de esteroides, embarazo, anemia. > de 18 años, hospitalizados por 48 horas o más en UCI.	GSA	Infecciones, mayor en SIH (50%) (vs 26.0%) (p =0.02). Estadía en UCI, mayor en SIH (M, 9.5 días; (vs M, 5 días) (p = 0.012). Mortalidad en la UCI, mayor en SIH (28.1%) (vs 5.6%) (p = 0.05).	Pequeño número de pacientes. No es un estudio multicéntrico, por lo que los resultados no se pueden generalizar.
--------------------------	----	---	-----	---	--

Tabla 1. Abreviaturas: SIH: Hiperglucemia inducida por estrés. DM: diabetes mellitus. DM2: diabetes mellitus tipo 2. ERC: enfermedad renal crónica. HbA1c: hemoglobina glucosilada. GSA: glucosa sérica en ayuno, UCI: unidad de cuidados intensivos.

Existe mucha controversia en cuanto a los criterios para diagnosticar diabetes y evaluar la disglucemia en estos contextos debido a la variabilidad en cuanto a las patologías por las cuales se estudia a los pacientes en estado crítico, el uso de fármacos que pueden causar hiperglucemia, la consideración de que la hiperglucemia puede llegar a ser adaptativa en estos casos, sin un punto de corte claro para lo que se espera y el hecho de que las técnicas para cuantificación de glucosa y HbA1c no estaban estandarizadas en la mayoría de los centros, hasta hace unos años. También es posible que los pacientes presenten hipoglucemia durante el internamiento debido al ayuno, enfermedades, insuficiencia orgánica o sepsis, etc. [22]

Estas situaciones se han tratado de solventar realizando análisis de los estudios de laboratorio al ingreso de los pacientes a hospitalización convencional o terapia intensiva (antes del uso de fármacos o soluciones que causan disglucemia) y estandarizando los estudios de laboratorio, sin embargo, sigue sin haber un criterio único de manejo. A pesar de las limitaciones, parece ser que la glucosa que tienen los pacientes al momento del ingreso tiene relación con sus desenlaces como se ve en el estudio de Falciiglia *et al.* [30], realizado con una cohorte retrospectiva con 425,853 pacientes en 173 UCI médicas, cardíacas, quirúrgicas y mixtas, de 113 hospitales de EE.UU., desde octubre de 2002 hasta

septiembre de 2005. En dicho estudio los pacientes se estratificaron en 5 grupos por “glucosa media”: 70-110 mg/dL, 111-145 mg/dL, 146-199 mg/dL, 200-300 mg/dL y mayores que 300 mg/dL. Los pacientes también se clasificaron por su duración de estadía (1 día, 2, 3, 3–6, > 6 días) y por la gravedad de la enfermedad, representada por la mortalidad prevista (<2.5%, 2.5–5%, 5–10%, 10-30%, y >30%). Se utilizó un modelo de regresión logística para determinar la contribución independiente de la glucosa media al riesgo de mortalidad en todos los pacientes de la UCI. Se utilizó como grupo de referencia al grupo de glucosa de 70-110 mg/dL. Concluyeron que la hiperglucemia se asoció con una mayor mortalidad, independientemente de la gravedad de la enfermedad en comparación con los individuos normoglucémicos, las probabilidades ajustadas de mortalidad (odds ratio, [IC 95%]) para la glucosa media 111–145 mg/dL, 146-199 mg/dL, 200–300 mg/dL y >300 mg/dL, fueron: 1.31 (1.26–1.36), 1.82 (1.74–1.90), 2.13 (2.03–2.25) y 2.85 (2.58–3.14), respectivamente [30]. Ver Figura 1.

A)

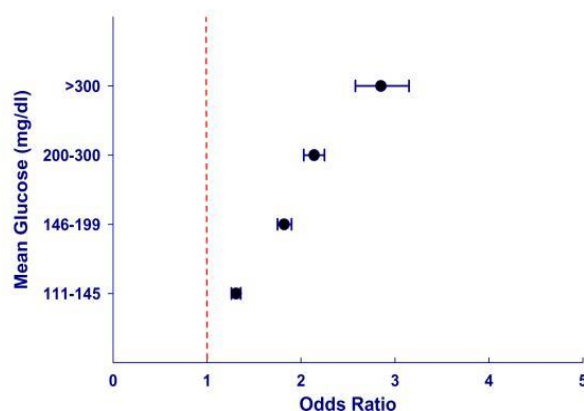


Figura 1. La mortalidad de los pacientes durante un internamiento en terapia intensiva tiene relación con la glucosa de ingreso. Entre más alta la glucosa, mayor la mortalidad. Imagen tomada de Falciglia *et al.* [30].

El otro lado de la disglucemia: riesgos de la hipoglucemia en el paciente crítico con y sin diabetes.

Los pacientes con o sin diabetes pueden experimentar hipoglucemia en el entorno hospitalario. Mientras que la hipoglucemia se asocia con una mayor mortalidad, en muchos casos es un marcador de enfermedad subyacente más que la causa de la muerte.

Definición de hipoglucemia: en el paciente sin diabetes una concentración de glucosa plasmática <55 mg/dL y Triada de Whipple, es diagnóstica de hipoglucemia [31]. En un paciente con diabetes, una concentración de glucosa en plasma <70 mg/dL es el umbral más común utilizado para definir la hipoglucemia. La hipoglucemia podría considerarse sintomática y documentada (síntoma típico de hipoglucemia con una medida de glucemia <70 mg/dL); probablemente sintomática (síntoma de hipoglucemia sin una medición de glucosa); o biológica (medida de glucemia <70 mg/dL, sin síntomas). En términos generales, la hipoglucemia se considera grave si se requiere la ayuda de otra persona para administrar carbohidratos, glucagón u otras acciones de reanimación. Estos episodios pueden estar asociados con síntomas de neuroglucopenia [32].

En la mayoría de los estudios de control de glucosa en la UCI, solo se informa la incidencia de hipoglucemia grave, definida arbitrariamente como valores por debajo de 40 mg/dL, independientemente de si los síntomas asociados están presentes [32]. En pacientes sedados o intubados la definición es aún más difícil. Los episodios espontáneos de hipoglucemia severa se reportan en menos del 1.5% de los pacientes críticos.

En 2007 Krinsley *et al.* [33] publicó una revisión retrospectiva de la base de datos de la UCI del hospital de Stanford, identificando un total de 102 pacientes con al menos un episodio de hipoglucemia severa (<40 mg/dL), de una serie de 5,365 pacientes ingresados entre el 1 de octubre de 1999 y el 15 de junio de 2006. El estudio hace un análisis comparativo de casos y controles, pareando a cada paciente con hipoglucemia severa con tres controles. El análisis de regresión logística multivariada identificó como factores de riesgo independientes para el desarrollo de hipoglucemia severa: tipo de diabetes, desarrollo de choque séptico, presencia de insuficiencia renal, necesidad de ventilación mecánica, la gravedad de la enfermedad (reflejada por la puntuación APACHE II) y la terapia intensiva con insulina. La mortalidad fue del 55.9% entre los 102 pacientes con hipoglucemia severa y del 39.5% entre los 306 controles ($p=0.0057$); se identificó

la hipoglucemia severa como un predictor independiente de mortalidad para toda la cohorte (OR 2.28; IC95% 1.41-3.70; $p = 0,0008$).

Tabla 2. Fármacos asociados a disglucemia en pacientes hospitalizados.

Tratamientos y condiciones que pueden causar hiperglucemia.	Tratamientos y condiciones que pueden causar hipoglucemia.	Tratamientos y condiciones que alteran la resistencia a la insulina.
Corticoesteroides	Insulina/sulfonilureas	Corticoides
AINE	IECA/ ARA II	Antirretrovirales
Opiáceos	Beta bloqueadores	
Antipsicóticos típicos	Indometacina	
Antirretrovirales	Heparina	
β -adrenérgicos	Levofloxacino	
β -agonistas	TMP-SML	

Tabla 2. Abreviaturas: TMP-SML: Trimetoprima-Sulfametoxazol, IECA: Inhibidor de la Enzima Convertidora de Angiotensina, ARA II: Antagonista de Angiotensina II.

Técnicas de medición de glucosa en el paciente hospitalizado en área convencional y terapia intensiva.

La medición de glucosa en el hospital es extremadamente compleja; primero, porque las mediciones de glucosa se pueden realizar en sangre total, plasma o suero; en segundo lugar, la sangre puede ser arterial, capilar o venosa; en tercer lugar, hay diferentes reacciones enzimáticas disponibles para determinar el nivel de glucosa: glucosa oxidasa, glucosa deshidrogenasa y glucosa hexoquinasa; y cuarto, otras variables podrían interactuar con la medición de glucosa: PaO_2 , pH, hematocrito y algunos medicamentos como el acetaminofén (ver tabla 2) [34]. Se han realizado varios estudios en UCI para evaluar el grado de correlación entre las mediciones de glucosa en el laboratorio (utilizando un método de hexoquinasa, considerado como el estándar de oro) y las mediciones de glucosa en cama: monitoreo continuo (MCG), medición puntual (POC) o análisis de gases en sangre. Los resultados de estos estudios han demostrado que el uso de glucometría en cama, especialmente con muestra de sangre capilar, se asocia con una mayor frecuencia de lecturas de glucosa falsamente elevadas [34].

Aunque podría decirse que la precisión es la métrica más importante para seleccionar el mejor dispositivo de manejo glucémico en pacientes críticos, la velocidad, el tamaño de la muestra y el costo también son factores importantes [34,35]. Tradicionalmente, los requisitos de precisión para los medidores de glucosa en cama se desarrollaron en función de un nivel de exactitud necesaria para una dosificación de insulina subcutánea segura y efectiva en el cuidado del paciente con diabetes, estas especificaciones son desarrolladas mediante la recopilación de opiniones de endocrinólogos y otros proveedores de atención médica, que se codifican en un conjunto de pautas emitidas por la Organización Internacional de Normalización (ISO, por sus siglas en inglés), el Instituto de Normas Clínicas y de Laboratorio (CLSI, por sus siglas en inglés) y la Academia Nacional de Bioquímica Clínica (NACB, por sus siglas en inglés). Tanto la CLSI como la NACB han propuesto la pauta CLSI POCT12-A3 que estipula que el 95% de los resultados del medidor de glucosa deben estar dentro de ± 15 mg/dL (NACB) o ± 12 mg/dL (CLSI) de la glucosa de referencia, para valores de glucosa < 100 mg/dL y dentro de $\pm 15\%$ (NACB) o 12.5% (CLSI) para valores de glucosa ≥ 100 mg/dL. Los medidores que cumplen con pautas de precisión más estrictas funcionan dentro del margen de error total del 10-15% previsto para minimizar los grandes errores de dosificación de insulina en el contexto del control glucémico de la UCI. Por su parte la Food and Drug Administration (FDA, por sus siglas en inglés) sugirió que el 99% de los valores del medidor de glucosa deben estar dentro del 10% del valor de referencia o verdadero de glucosa [34]. No todos los glucómetros que se venden en nuestro país cumplen con estos requisitos, por lo que la variación puede ser aún mayor.

Metas de control de glucosa en el paciente crítico.

Debido a que la disglucemia tienen efectos adversos sobre los desenlaces en los pacientes críticos, las recomendaciones previas de mantener la glucosa “lo más bajo o normal posible” se han descartado en estos casos. Las nuevas publicaciones sugieren metas más conservadoras para mantener glucosas “seguras” en estos pacientes, es decir,

concentraciones en donde el riesgo de complicaciones sea bajo y con la menor posibilidad de hipoglucemias severas.

La ADA en el 2019 estableció metas de control de glucosa seguras, en el paciente hospitalizado: tratamiento de hiperglucemia persistente, con cifras de glucosa mayores de 180 mg/dL y una vez que se inicia la terapia con insulina, rango de glucosa objetivo de 140–180 mg/dL, es el rango recomendado para la mayoría de los pacientes críticos y no críticos; un objetivo más estricto, como 110–140mg /dL solo debe ser utilizado en pacientes seleccionados, con bajo riesgo de hipoglucemia [36]. El medicamento recomendado por la ADA 2019 para los pacientes hospitalizados es la insulina, un régimen basal o basal más bolos correctivos es el esquema preferido para aquellos pacientes en ayuno o con pobre ingesta oral, mientras que basal más prandial y bolos correctivos es el recomendado para aquellos pacientes con buena ingesta oral, haciendo hincapié en algunas particularidades en pacientes con nutrición enteral continua o parenteral. Los métodos de monitorización recomendados por la ADA en estos casos son: la toma en cama de glucosa capilar (POC) y el monitoreo continuo de glucosa (MCG) en los hospitales que cuentan con este recurso y con personal capacitado para su uso [36].

Concepto formal de “variabilidad glucémica”.

Se ha discutido en secciones previas la posibilidad de hiperglucemia e hipoglucemia en los pacientes críticos, así como la probabilidad de que un mismo paciente presente ambas, pero se debe discutir también cómo definir y medir esta variabilidad, así como su utilidad clínica.

El control glucémico y sus beneficios se prueban de manera convincente en varios ensayos prospectivos, uno de los estudios más grandes y reconocidos en diabetes, el Ensayo de Control de Diabetes y sus Complicaciones (DCCT) publicado en 1987 [38] informó que la variación en la hemoglobina glucosilada (HbA1c) era la causa de un aumento de las

complicaciones microvasculares en un grupo de control glucémico convencional versus uno intensivo. Antes de dicho estudio, no existían criterios para definir buen o mal control en diabetes, sino que este se ajustaba a cada paciente dependiendo del criterio de los médicos. Se sabía que la hiperglucemia era nociva y se consideraba que mantener la glucosa cercana a lo normal podría ser beneficioso, pero no existía prueba de ello ni parámetros para hacerlo, por lo que el estudio incluyó estudios de laboratorio, glucometrías y otros acercamientos al control de glucosa. A partir de este estudio se concluyó que la Hb1Ac es un excelente parámetro de laboratorio, que refleja en buena parte el control de glucosa a largo plazo (3 meses). Sin embargo, estudios posteriores mostraron sus limitaciones, por ejemplo, que las concentraciones de glucosa de ayuno y posprandiales contribuyen de manera diferente al resultado dependiendo del control de glucosa de cada paciente, ver figura 2.

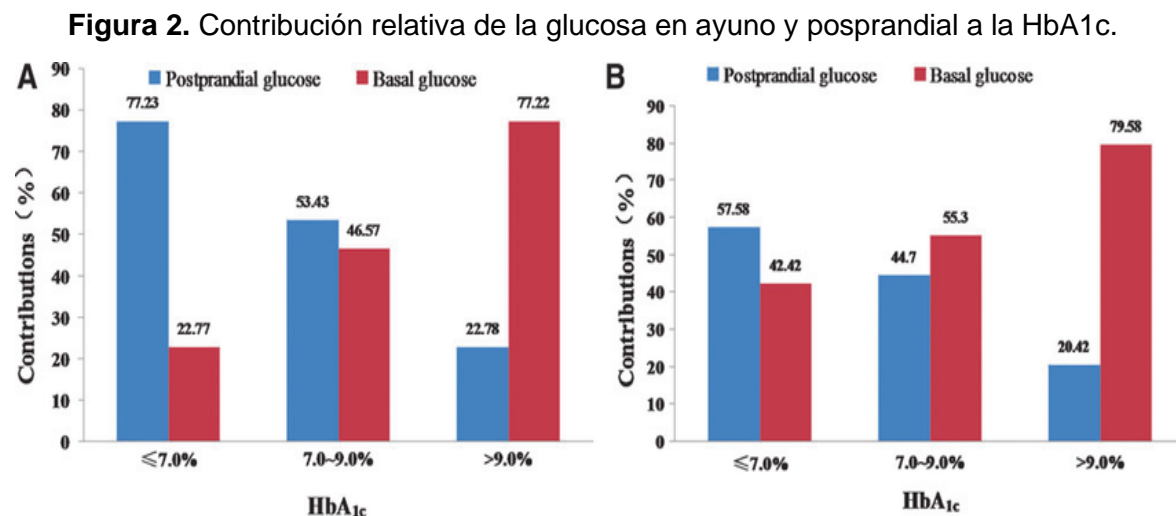


Figura 2. En los pacientes con HbA1c más baja, el resultado refleja mayormente la glucosa postprandial, mientras que en los pacientes con HbA1c elevada, el estudio refleja la contribución de las glucosas preprandiales. Imagen tomada de Kang X, *et al.* [39]

Además, la mayor parte de la HbA1c depende de las concentraciones de glucosa en el último mes, comparado contra los dos meses previos y alteraciones en la hemoglobina total (como anemia, transfusiones, embarazo, etc.) pueden alterar de manera aguda su

resultado. Por lo que es probable que el HbA1c exprese de manera incompleta la variabilidad glucémica (VG) a lo largo del tiempo.

La VG representa las oscilaciones en las concentraciones de glucosa sérica, definida por la amplitud, frecuencia y duración de éstas; comprende fluctuaciones de glucemia en ayunas, picos de glucemia posprandial, variabilidad de HbA1c y episodios de hipoglucemia; evalúa excursiones glucémicas a lo largo del día (intra-diarias) y en diferentes días (inter-diarias) [40,41]. Es la consecuencia fisiológica no solo del ritmo circadiano, sino también de la ingesta de carbohidratos. Aunque se observa un cierto grado de VG en sujetos con tolerancia normal a la glucosa, la VG es mayor en pacientes con diabetes y en personas con alteración de la regulación de la glucosa en sangre, definida por la ADA 2007 como intolerancia a los carbohidratos (glucosa plasmática 2 horas posprandial mayor o igual a 140 mg/dL pero menor de 200 mg/dL) [42] o glucemia alterada en ayuno (glucosa plasmática en ayuno mayor o igual a 100 mg/dL pero menor de 126 mg/dL). En la figura 3a y 3b se aprecia como dos pacientes con la misma HbA1c pueden tener diferentes coeficientes de VG, por lo cual no presentan los mismos riesgos [43].

Figura 3a y 3b. Ejemplo de la incapacidad de la hemoglobina glucosilada para detectar variación glucémica diurna.

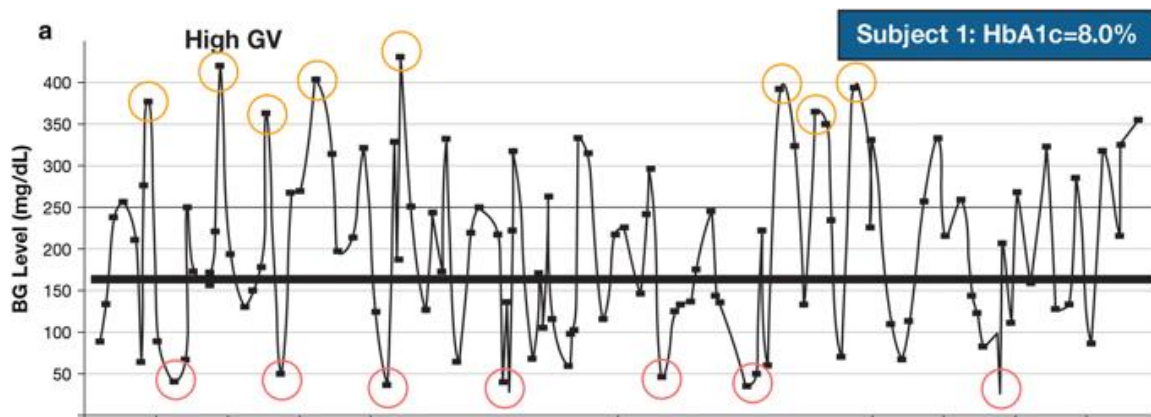


Figura 3a. Se representa un paciente con alta variación glucémica y HbA1c 8%, con hiper e hipo glucemias marcadas. Imagen tomada de Ajjan, *et al.* [43].

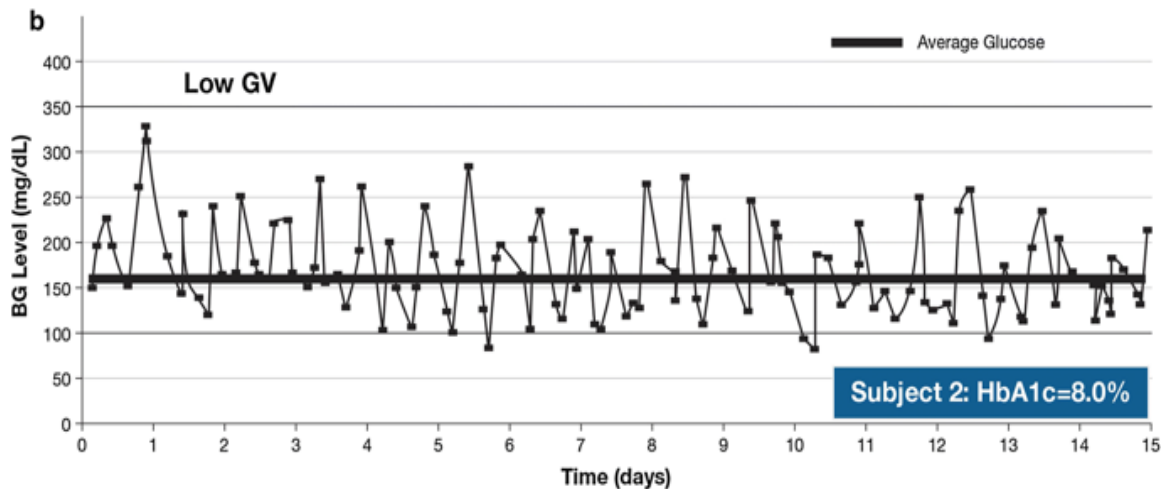


Figura 3b. Se representa otro paciente con la misma HbA1c, pero con menor variabilidad glucémica. Imagen tomada de Aijan, *et al.* [43].

Estas variaciones han llevado a la consideración de que se deben usar todos los biomarcadores disponibles para determinar el estado real de la glucosa del paciente: glucosa en ayuno y postprandial, HbA1c, monitoreo continuo de glucemia, de acuerdo con las características del paciente y su tratamiento.

Actualmente, falta un consenso claro sobre el método estándar de oro para medir VG en la práctica clínica y en la investigación, aunque se han propuesto numerosos indicadores: Desviación estándar de la glucosa sérica (DE), amplitud media de las excursiones glucémicas (MAGE), rango objetivo y tiempo en rango, media de las diferencias diarias de glucosa sérica (MODD), área bajo la curva (ABC), índice de glucosa sérica bajo (LBGI) e índice de glucosa sérica alto (HBGI), índice de riesgo de glucosa en sangre (BGRI), rango intercuartílico (RIC), albumina glicosilada, 1,5-anhidroglucitol, proporción de albumina glicosilada/Hemoglobina glicosilada y coeficiente de variación (CoV) [44], siendo este último el más aceptado, ya que representa una medida de dispersión normalizada y describe la propagación de las concentraciones de glucosa en sangre, que es independiente de su unidad medida, es decir, la relación entre DE y el valor absoluto de media aritmética (M) de la glucemia. Se necesita automonitoreo de glucosa con POC o MCG para su cálculo.

La importancia de la variabilidad glucémica en los pacientes con sepsis respiratoria.

En la actualidad, los mecanismos implicados siguen sin estar claros. Sabemos que la VG está asociada con aumento del estrés oxidativo y la hiperinflamación, reduce la desgranulación de neutrófilos [45], perjudica la activación del complemento y afecta la fagocitosis [46]. La glucosa sérica es directamente proporcional a la concentración de glucosa en las secreciones de las vías respiratorias [47], que *in vitro* favorecen a la replicación viral, [48] y a concentraciones elevadas favorece la sobreinfección bacteriana [48]. La diabetes se asocia con numerosos cambios estructurales en el pulmón: aumenta la permeabilidad de vasculatura y un epitelio alveolar colapsado [50], reduce la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1) [51], las oscilaciones glucémicas inducen la producción de citocinas endoteliales (IL-6, IL-8, TNF- α) [52], permitiendo la extravasación incontrolada de leucocitos en el alvéolo [53] e incrementa la expresión de las moléculas de adherencia al endotelio (ICAM-1, VCAM-1, VEGF, HMGB1, IL-8, NF-KB y E-Selectina) favoreciendo la adhesión de monocitos a las células endoteliales [52]. Por último, la hipoglucemia moviliza células proinflamatorias, como los monocitos, hacia tejido diana e incrementa la reactividad plaquetaria [54].

Varios estudios han sugerido que la diabetes aumenta la gravedad de las infecciones del tracto respiratorio [55]. La evidencia más extensa surgió luego de la pandemia de influenza H1N1 en el 2009. Por ejemplo, en Canadá, la diabetes triplicó el riesgo de hospitalización y cuadruplicó el riesgo de ingreso a la unidad de cuidados intensivos [56]. Del mismo modo, en Alemania, la diabetes duplicó el riesgo de un desenlace fatal [57].

En cuanto al SARS-CoV-2 y la VG, hasta el momento sabemos que es un virus respiratorio altamente patógeno, en el que los mecanismos de la enfermedad grave están mediados en gran parte por vías inmunes innatas, que al verse afectadas por los distintos mecanismos fisiopatológicos de la hiperglucemia en la estructura pulmonar y la función inmune tendrán impacto en el pronóstico de los pacientes afectados. Guardando relación con lo observado

en otros patógenos virales en el contexto de diabetes mellitus y descontrol glucémico ante el estrés.

Estudios de variabilidad glucémica en pacientes críticos.

Existen pocos estudios en los cuales se haya intentado determinar la VG en pacientes críticos, por lo cual no existe un método específico para medirla en este contexto ni un punto de corte claro para definir “variabilidad alta”.

En 2014, Todi *et al.* [58] evaluaron de manera retrospectiva a 2,208 pacientes que fueron internados en una unidad de cuidados intensivos en la India en un periodo de 11 meses. Incluyeron a los pacientes en los cuales existían por lo menos 4 determinaciones de glucosa por POC y se midieron desviaciones estándar de estas determinaciones a partir de la media y el índice de labilidad glucémica, pero no se comenta con cual glucómetro ni los momentos de determinación. La edad promedio de estos pacientes era de 61 ± 16.71 años, el 58.96% eran hombres y el 20% estaba internado por sepsis. Ver figura 4a y 4b.

Figura 4a. Resultados de Todi *et al.*

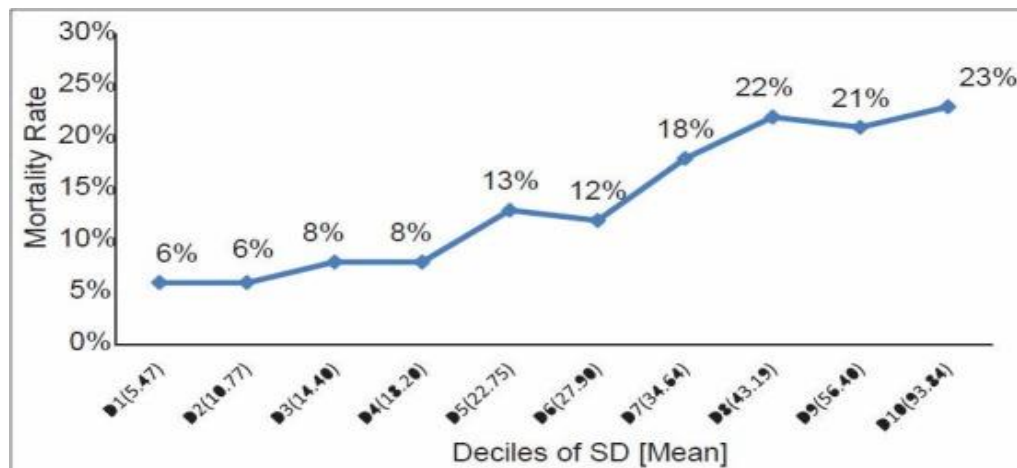


Figura 4a. Se relacionan las desviaciones estándar (SD) por decilas y mortalidad. Se aprecia que entre mayor es la variabilidad mayor la mortalidad. Imagen tomada de Todi *et al.* [58].

Figura 4b. Resultados de Todi *et al.*

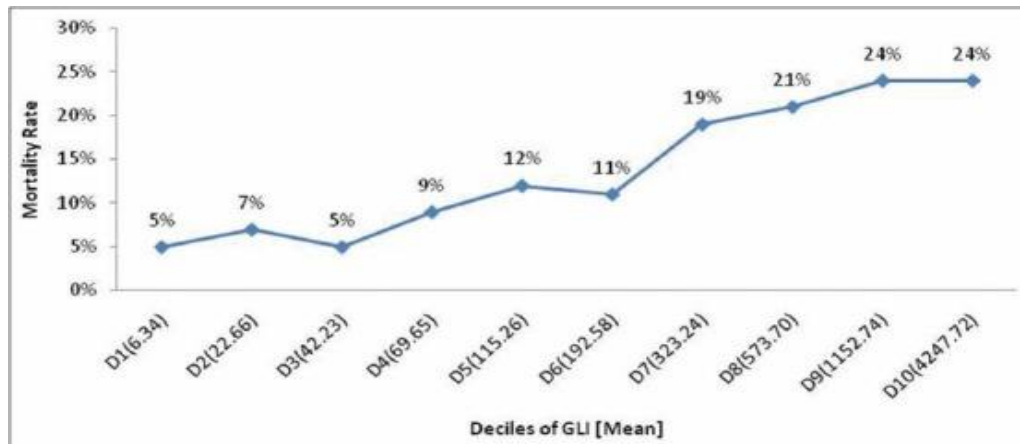


Figura 4b. Se relacionan el índice glucémico (GLI) por decilas y mortalidad. Se aprecia que entre mayor es la variabilidad mayor la mortalidad. Imagen tomada de Todi *et al.* [58].

En la gráfica de mortalidad y desviación estándar, la mortalidad en las decilas 1 a 4 es similar (6 a 8%), las decilas 5 y 6 tienen una mortalidad mayor (13 y 12%), mientras que las decilas 7 a 10 tienen la mayor mortalidad (18 a 23%). En las decilas de índice de VG hay un comportamiento similar, las decilas 1 a 3 tienen entre 5 y 7% de mortalidad, las decilas 4 a 7 una mortalidad intermedia entre (9 y 12%) y las decilas 8 a 10 la máxima mortalidad (19 a 24%).

En 2009, Krinsley *et al.* [59] incluyeron a 4,084 pacientes adultos entre el 15 de octubre de 1999 y el 30 de junio de 2009, con al menos tres mediciones de glucosa venosa central de ayuno durante la estadía en la UCI; 1,460 ingresaron antes del 1 de febrero de 2003, cuando no había un protocolo de tratamiento específico para la hiperglucemia ("PRE") y 2,624 pacientes ingresaron después de que se instituyó un protocolo de control glucémico ("GC"); 3,142 eran pacientes sin diabetes ("NON") y 942 eran pacientes con diabetes ("DM"). El coeficiente de variación (CoV) de cada paciente se utilizó como una medida de VG. Los pacientes fueron agrupados por MGL (mg/dL) durante la estancia en la UCI. Como resultados, los pacientes DM tenían MGL, DE y CoV más altos que los NO ($p < .0001$ para todas las comparaciones). El MGL fue menor entre ambos grupos de GC en comparación con los grupos PRE correspondientes ($p < .0001$), pero el CoV no cambió significativamente

entre las eras. El análisis de regresión logística multivariable demostró que un CoV bajo se asoció de forma independiente con un menor riesgo de mortalidad y un CoV alto se asoció de forma independiente con un mayor riesgo de mortalidad entre los pacientes NON PRE y GC, incluso después de la exclusión de los pacientes con hipoglucemia severa (<40 mg/dL) o moderada (40-59 mg/dL). No hubo asociación entre CoV y mortalidad entre DM utilizando el mismo modelo multivariable. La mortalidad entre los NON de toda la cohorte, con MGL 70-99 mg/dl durante la estancia en la UCI, fue del 10.2% para los pacientes con CoV <15% frente a 58.3% para aquellos con CoV >50%; para NON con MGL 100-119 mg/dl, las tasas correspondientes fueron del 10.6% y del 55.6%, Ver figura 5.

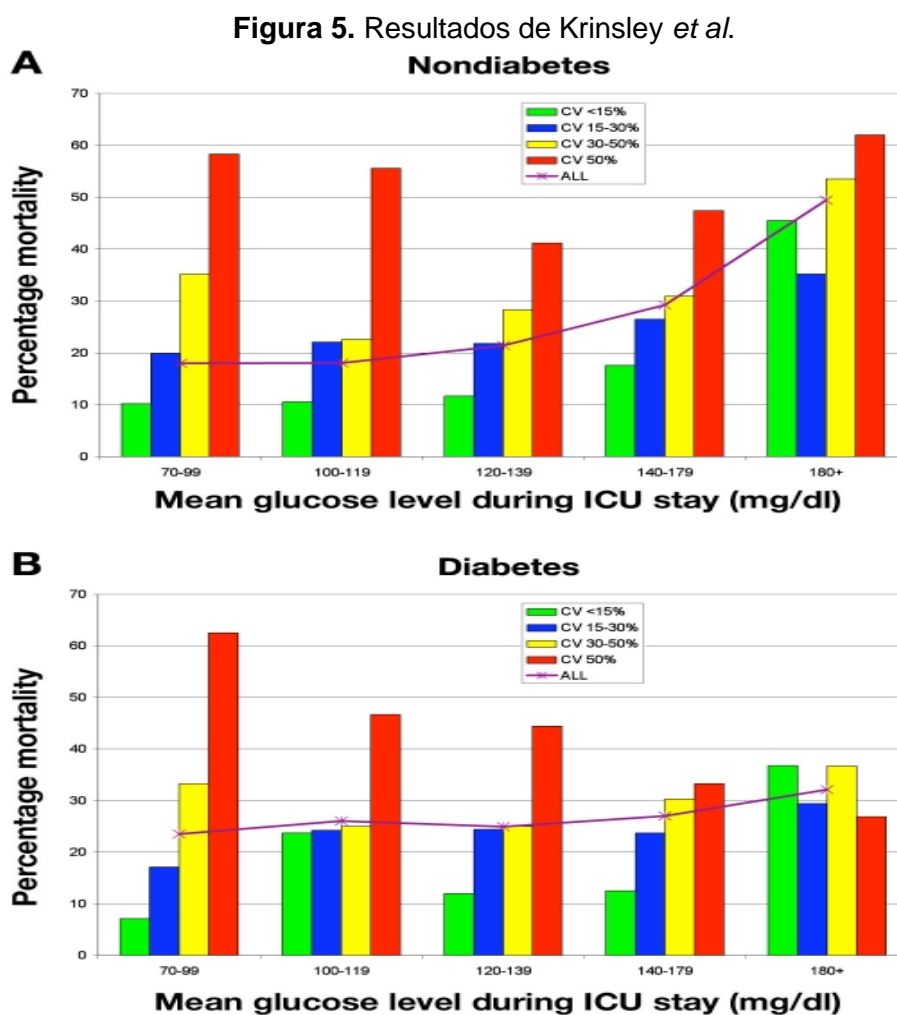


Figura 5. Resultados de Krinsley *et al.*, VG, mortalidad y su relación con el nivel medio de glucosa durante la estancia en la UCI. Mortalidad agrupada por incrementos de MGL durante la estancia en UCI para NON (A) y DM (B). Imagen tomada de Krinsley JS, et al, [59].

Posibles causas de variabilidad glucémica en pacientes con COVID-19 en México.

En 2015, México fue el segundo país latinoamericano y el sexto en el mundo en prevalencia de diabetes con casi 11.5 millones de pacientes, la mayoría tipo 2. [60]. Un estudio con 19 casos y 19 controles sobre polimorfismos genéticos y DM2 en mestizos mexicanos, concluyó que 25 se asociaron con un mayor riesgo de DM2 y se ubicaron en 20 genes, a saber: *ABCA1*, *ADRB3*, *CAPN10*, *CDC123 / CAMK1D*, *CDKN2A / 2B*, *CRP*, *ELMO1*, *FTO*, *HHEX*, *IGF2BP2*, *IRS1*, *JAZF1*, *KCNQ1*, *LOC387761*, *LTA*, *NXPH1*, *SIRT1*, *SLC30A8*, *TCF7L2* y *TNF- α* ; por lo que DM2 tiene una alta heterogeneidad en nuestra población.

De acuerdo con ENSANUT 2016 el 9.4% de los mexicanos mayores de 20 años (10.3% de las mujeres y 8.4% de los hombres) tienen diagnóstico de diabetes. Solo el 87.8% reciben algún tratamiento para controlar su enfermedad [61], solo el 34.6% realizan medidas preventivas para evitar o retrasar las complicaciones de la enfermedad y el 15.2% reportó medición de HbA1c [61]. Casi 4 millones de pacientes con diabetes se atienden en el IMSS [61]. De los pacientes hospitalizados por SARS-CoV-2 en México, más del 16% tienen diagnóstico previo de diabetes, es decir, casi el doble de la frecuencia que en la población general.

En estudios internacionales se ha demostrado que existe una relación bidireccional entre COVID-19 y la diabetes [62]. Por un lado, la diabetes se asocia con un mayor riesgo de COVID-19 grave. Por otro lado, la diabetes de nueva aparición y las complicaciones metabólicas graves de la diabetes preexistente, incluida la cetoacidosis diabética y el estado hiperosmolar, se han observado en pacientes con COVID-19. El SARS-CoV-2, se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (*ACE2*) que se expresan en las células beta pancreáticas, adipocitos, células de intestino delgado y riñones, por lo tanto, es posible que pueda causar alteraciones pleiotrópicas del metabolismo de la glucosa que podrían complicar la fisiopatología de la diabetes preexistente o conducir a nuevos mecanismos de enfermedad [62]. Traduciendo esto un aumento en los costos de salud a

corto plazo ya que son pacientes que demandan cuidado en sala de terapia intensiva y monitorización estrecha de la VG, con el fin de evitar complicaciones sistémicas en agudo y lograr metas en el control glucémico en menos de 24 horas y, a largo plazo por el aumento en la incidencia de diabetes y la cobertura en el tratamiento integral de estos pacientes.

Toda la información anterior nos lleva a considerar que hay una alta posibilidad de que existan pacientes mexicanos internados por formas graves de COVID-19 que presentan disglucemia, en los que se puede y debe evaluar el comportamiento de la glucosa con las herramientas disponibles actualmente en nuestros servicios de salud. Es de mencionar que, a partir de abril 2020 según lo establecido en el Compendio Nacional de Insumos para la Salud, ya se cuenta con MCG para hospitales públicos de tercer nivel, entre los que se encuentra el Instituto Mexicano del Seguro Social [37], por lo que se cuenta cada vez con más herramientas para su evaluación.

Monitoreo continuo de glucosa.

El primer dispositivo MCG disponible en los Estados Unidos fue el GlucoWatch, aprobado en 1999 por la FDA. Se usaba como un reloj de pulsera y proporcionaba mediciones de glucosa cada 10 minutos a través de la extracción transdérmica de líquido intersticial por iontoforesis inversa. [63]

Los sistemas de monitoreo de glucosa actuales comprenden dispositivos mínimamente invasivos para medir las concentraciones de glucosa en el líquido intersticial del tejido subcutáneo, obteniendo valores continuos de sus fluctuaciones, estos valores se correlacionan directamente con las concentraciones plasmáticas de glucosa. Aporta información que permite observar el comportamiento cada 1 a 5 minutos, con flechas de tendencia (que permiten anticipar el comportamiento de la glucosa en los siguientes minutos y tomar precauciones), así como para analizar el tiempo en rango y la variabilidad;

y así evaluar la eficacia del tratamiento en cada paciente y tomar medidas terapéuticas para alcanzar y mantener el control glucémico de una forma más adecuada.

Un sistema de monitoreo continuo de la glucosa consiste habitualmente en: 1) dispositivo que lee y muestra los valores en tiempo real; 2) un implante con un sensor de glucosa (enzima de glucosa-oxidasa más un electrodo; con una vida funcional de 6 días) y 3) un transmisor para enviar la información del sensor al monitor [64]. Los sitios ideales para su colocación son abdomen bajo, fémur o tríceps [63]. Ver figura 6.

Figura 6. Esquema representativo de los elementos que se requieren para un MCG intersticial.

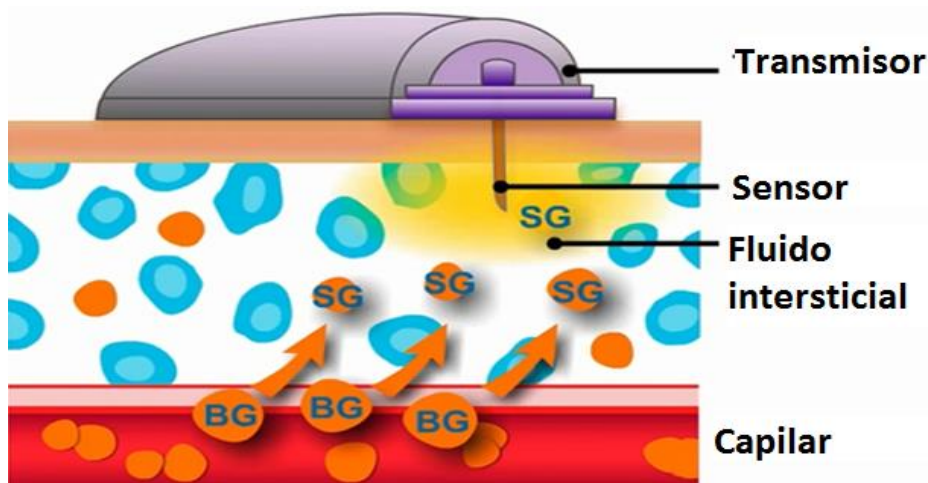


Figura 6, Abreviaturas: MCG: monitoreo continuo de glucosa, BG: glucosa en sangre, SG: glucosa intersticial (o glucosa del sensor). Las estructuras azules son células en el intersticio. En rosa junto al transmisor se encuentra la piel.

Existen parámetros para conocer la precisión de dichos sistemas: entre ellos el valor de la diferencia absoluta relativa (*mean absolute relative difference* [MARD%]) o la discrepancia promedio entre la medición de glucosa del sensor con la glucosa capilar o venosa al mismo tiempo, que debe ser <15%, algunos señalan <10%. A pesar de la tecnología, existe un ligero retraso respecto a la glucosa capilar, venosa o ambas. Por lo anterior, si hay duda o discrepancia en las cifras del sensor (en especial si hay que tomar una decisión respecto a las dosis de insulina) se recomienda confirmar la cifra con glucosa capilar [65]. Para asegurar una mayor precisión de glucosa intersticial medida y la glucosa sanguínea, la

mayor parte de los sistemas de monitores requieren dos o tres calibraciones diarias con medición de glucemia capilar.

Los siguientes conceptos son indispensables para comprender los beneficios de utilizar un sistema de MCG:

- Variabilidad glucémica: se refiere a las fluctuaciones agudas de la glucosa, la postura mayoritaria para su medición es tomar al CoV ($[(\text{desviación estándar (DE)} / \text{promedio de glucosa (M)}) \times 100]$) y se estima como valor meta $< 36\%$ [65]. Ante un CoV alto, el riesgo de hipoglucemia es mayor; en contraste, si tanto la M como la DE son altas, pero con CoV bajo, el riesgo de hipoglucemia es relativamente bajo. Así mismo la M de glucosa alta generará una alta frecuencia de hiperglucemia que no se correlaciona con la magnitud de la DE. Una M de glucosa menor podría generar un alto riesgo de hiperglucemia si la DE es amplia, pero no si la DE es pequeña [40].
- Tiempo en rango: espacio temporal que se encuentra dentro de los límites de 70-180 mg/dL (de acuerdo con la American Diabetes Association [ADA]), se estima como objetivo de al menos 70% en esa franja [65].
- Episodio individual: > 20 minutos de hiperglucemia (>180 mg/dL; > 250 mg/dL) o hipoglucemia (<70 mg/dL; <54 mg/dL), idealmente $<3\%$ de hipoglucemia [65].
- Suficiencia de datos: para asumir que una evaluación es completa deben completarse al menos 70% de las mediciones [65].
- Media: estima el concentrado de la media aritmética del periodo de monitoreo [65].
- HbA1c estimada: se obtiene a través del acumulado de glucemias y su promedio, requiere un monitoreo de al menos 14 días [65].

Uso de monitor continuo de glucosa en el entorno hospitalario.

En un metaanálisis reciente de pacientes ambulatorios con diabetes, se informó que el MCG se asocia con un beneficio incremental significativamente mejor en la reducción de HbA1c en comparación con la automonitoreo por POC. Observando mayores beneficios en intervención de >12 semanas y en sujetos >25 años de edad. Además, el monitoreo continuo resultó en menos tiempo en los rangos de hipoglucemia que el POC, sin diferencia en la frecuencia de estas [66].

Diversos estudios han sugerido que los dispositivos de MCG pueden ser útiles para reducir la incidencia de hipoglucemia grave en cuidados críticos [67]. La mayoría de los estudios de la UCI han informado una buena correlación entre los valores de glucosa intersticial medidos por MCG y las mediciones arteriales/capilares y de laboratorio [68]. Del mismo modo estudios en salas fuera de la UCI que compararon la prueba de glucosa intersticial por MCG con POC, no informaron diferencias en la glucosa media diaria, pero la prueba de MCG detectó una tasa más alta de excursiones hiperglucémicas posprandiales y de eventos hipoglucémicos [69].

Gomez *et al.* en un estudio prospectivo del año 2013, comparó el control glucémico hospitalario mediante MCG (Sofsensor iPro 2, Medtronic) y POC en pacientes de medicina general con diabetes tipo 2 tratados con un régimen de insulina basal-bolo durante ≥ 3 días. Las mediciones de las pruebas de POC se realizaron antes de las comidas, 2 horas después de las comidas, antes de acostarse y a las 3:00 am. Los resultados primarios fueron diferencias en la glucemia diaria y en el número de eventos de hipoglucemia (<70 mg/dL) e hiperglucemia (>180 mg/dL) entre los grupos [68].

En el mismo estudio, un total de 40 pacientes no tratados previamente con insulina (edad: 65.8 ± 8 años, duración de DM: 14.7 ± 9 años, con glucosa sanguínea al ingreso: 251 ± 9 mg/dl, HbA1c: $9.7 \pm 2.4\%$) fueron tratados con glargina (insulina de acción prolongada) y

glulisina (insulina de acción rápida) a una dosis total inicial de 0.4 U/kg/día si la glucemia estaba entre 140-200 mg/dL y, a una dosis de 0.5 U/kg/día si la glucemia estaba entre 200-400 mg/dL; administrando la mitad de glargina una vez al día y la mitad de glulisina antes de cada alimento. No se observaron diferencias en la glucemia diaria después del primer día de tratamiento mediante las pruebas de MCG y POC. Hubo 10 pacientes con glucosa <70 mg/dL reconocidos por ambos métodos, pero el MCG detectó un mayor número de eventos (55 vs 12, $P < 0,0001$) que las pruebas POC. Un total de 26.3% de los eventos de hipoglucemia fueron asintomáticos y la mayoría de estos eventos (86.7%) fueron identificados solo por MCG. La proporción de glucosa en sangre >180 mg/dL identificada por MCG fue del 36.8%, mientras que la proporción identificada por la prueba POC fue del 42.1% [68].

Planteamiento del problema.

Los pacientes con cuadros sépticos graves como el asociado a COVID-19 pueden tener disglucemia, sin embargo, el diagnóstico de diabetes, hiperglucemia asociada al estrés o hipoglucemia durante una enfermedad crítica puede ser complicada y no hay un solo criterio para hacerlo. A nivel mundial se reporta que la diabetes está presente entre 16 y 36% de los pacientes con COVID-19, sin que se hayan hecho estudios amplios al respecto de su comportamiento. La presencia de estas alteraciones, así como la VG pudieran empeorar los desenlaces de estos pacientes, al igual que en aquellos con prediabetes. La población mexicana tiene una alta frecuencia de factores de riesgo para trastornos metabólicos, por lo que es posible que muchos pacientes presenten disglucemia durante el internamiento por COVID-19, pero aún no se conocen estos datos.

Justificación.

El Hospital de Especialidades de la UMAE Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS trabaja como hospital híbrido para la atención de COVID-19 desde marzo de 2020. Se han atendido desde entonces más de 3000 pacientes en el triage respiratorio y se han internado más de 400 pacientes con sospecha de tener la forma severa, de los cuales un 90% cuenta con prueba de reacción en cadena de polimerasa (PCR, por sus siglas en inglés) positiva para SARS-CoV-2. De manera rutinaria se han realizado estudios de laboratorio a estos pacientes a consideración del médico tratante, por lo cual es posible que se cuente con información suficiente para realizar un análisis básico de frecuencias de los pacientes con disglucemia y variabilidad glucémica. Así mismo, se ha introducido el MCG en el cuadro básico del IMSS, con clave 531.140.0369 por lo cual se pueden realizar dichas evaluaciones con este sistema.

Pregunta de investigación.

¿Qué frecuencia de pacientes internados por sepsis con diagnóstico de COVID-19 severa tendrán un CoV mayor al 36%, independientemente del diagnóstico previo de diabetes?

Hipótesis de investigación.

Habrán por lo menos un **10%** de pacientes con CoV mayor a 36% durante el internamiento por sepsis con diagnóstico de COVID-19 severa, independientemente del diagnóstico previo de diabetes.

Objetivos.

General.

Describir la frecuencia de pacientes con variabilidad glucémica con CoV mayor a 36%, durante el internamiento por sepsis con diagnóstico de COVID-19 severa, independientemente de si tiene diagnóstico previo de diabetes o no, al medirlo con un monitoreo continuo de glucosa.

Secundarios.

- 1) Describir frecuencia de pacientes con antecedente conocido de diabetes que presenta variabilidad glucémica por un CoV mayor a 36% durante el internamiento por sepsis con diagnóstico de COVID-19 severa.
- 2) Describir frecuencia de pacientes sin antecedente conocido de diabetes que presenta variabilidad glucémica por un CoV mayor a 36% durante el internamiento por sepsis con diagnóstico de COVID-19 severa.
- 3) Describir la frecuencia de factores de riesgo asociados a disglucemia durante el internamiento por diagnóstico de COVID-19 severa.

Pacientes y métodos.

Diseño de estudio: Longitudinal, prospectivo, observacional, descriptivo. Piloto.

Universo de estudio: pacientes internados por sepsis con diagnóstico de COVID-19 en su forma severa, entre septiembre del 2020 y enero del 2021.

Lugar de estudio: Hospital de Especialidades “Bernardo Sepúlveda” de la UMAE Siglo XXI del IMSS. Ciudad de México, México.

Tamaño de muestra: Se reporta en la literatura que un 40% de pacientes sin diabetes y hasta un 80% de los pacientes con diabetes, presenta variabilidad glucémica determinada por un CoV mayor a 36% durante un internamiento. Utilizando estos datos mediante fórmula para diferencia de proporciones, con un alfa de 0.05 y poder del 80%, se requerirían 28 pacientes por grupo. Sin embargo, al tratarse de un estudio piloto, consideramos incluir a los primeros 5 pacientes con diabetes y 5 pacientes sin diabetes que cumplan requisitos y acepten participar.

Criterios de selección.

Inclusión.

- 1) Cualquier sexo.
- 2) Edad 18 años o mayor.
- 3) Con PCR positiva para SARS-CoV-2.
- 4) Internados en el área de COVID del Hospital de Especialidades de la UMAE Siglo XXI del IMSS entre septiembre de 2020 y enero de 2021.
- 5) Que cumplan criterios diagnósticos de neumonía COVID-19 severa.
- 6) Que cumplan criterios actuales de sepsis (SEPSIS-3), con APACHE II <30 puntos y SOFA < 15 puntos.
- 7) Que den consentimiento para incluir sus datos (o en su defecto los familiares).

- 8) Que cuenten con determinación de glucosa venosa, por laboratorio central al momento o en las primeras 24 horas del ingreso.
- 9) Que cuenten con determinación de HbA1c al ingreso o dentro de los 3 meses previos al internamiento.
- 10) Grupo 1: que tengan diagnóstico previo de diabetes tipo 1 o 2 de acuerdo con los criterios ADA 2019. Grupo 2: aquellos que no tengan diagnóstico de diabetes previo al ingreso, pero que al momento del ingreso tengan valores de HbA1c o glucosa en ayuno (esta última en 2 determinaciones) concluyentes para diabetes, o finalmente una glucosa venosa de ayuno mayor a 140 mg/dL en los primeros 7 días del ingreso (sin cumplir criterios para diabetes).
- 11) Que mantengan una tensión arterial media mínima de 65 mmHg, con o sin el uso de vasopresor.
- 12) Que tengan una tasa de filtrado glomerular mayor a 30 ml/min/1.73m²SC, estimada por CKD-EPI (creatinina).
- 13) Que se tenga registro de los tratamientos empleados durante los días del monitoreo.

Exclusión.

- 1) Pacientes agitados en los que el monitor de glucosa pueda zafarse o dañarse.
- 2) Pacientes que vayan a ser trasladados a otra unidad o servicio en un periodo menor a 6 días.
- 3) Pacientes con uso de esteroide previo al ingreso.

Eliminación.

- 1) Expedientes en donde no se documente el uso de soluciones intravenosas, dieta o fármacos durante el internamiento.
- 2) Pacientes que fallezcan, sean dados de alta o en los que se retiró el monitor de glucosa antes de los 6 días de medición.

Procedimientos.

Antes del inicio del protocolo, los investigadores fueron capacitados en la colocación y uso del monitor Minimed 640G, así como en la resolución de problemas, a través de la plataforma digital Zoom por parte de educadores en diabetes con experiencia en el tema. Así mismo, se realizaron prácticas de colocación entre los participantes, quienes mantuvieron el monitor por 24 horas y lo calibraron de acuerdo con las instrucciones del equipo, sin complicaciones. Estos entrenamientos se impartieron al servicio de Medicina Interna y endocrinología como parte del proceso de inclusión de los monitores al cuadro básico del IMSS, por lo que no tuvo costo para los participantes.

Se invitó a participar a los pacientes que cumplieron con los criterios de selección y se solicitó consentimiento verbal si el paciente no podía firmar o vía telefónica en caso de realizarse con los familiares. Debido a la contingencia por COVID-19, los pacientes internados no contaban con expediente físico en el área por lo cual los datos se obtuvieron de la historia clínica disponible y expediente médico electrónico cuando hubo antecedentes del paciente.

Debido a que fue un estudio exploratorio, se propuso un estudio piloto con 10 pacientes, 5 con diagnóstico de diabetes y 5 sin diagnóstico de diabetes, obtenidos en un muestreo por conveniencia. Una vez que el paciente aceptó participar, los investigadores participantes que se encontraban en el área de COVID-19 del hospital colocaron el equipo de monitoreo de glucosa (sensor, transmisor y equipo de lectura) en el paciente, en la cara posterior del brazo o de lo contrario en abdomen. El transmisor se comunicaba vía bluetooth con el equipo de lectura, encargado de registrar la información hasta una distancia de 1.5 m del paciente. El sensor y transmisor se cubrieron para evitar humedad, en caso de que el paciente fuese sometido a radiación se cubrió el equipo con un protector de plomo, se proporcionó uno por monitor. El paciente podía cambiar de posición o bañarse, sin que esto afectara los resultados del estudio, en caso de ser trasladado a otra área del hospital el equipo

de lectura debía permanecer con el paciente para evitar la pérdida de registro de datos. El sensor tiene una vida funcional de 6 días, por su parte la carga del dispositivo transmisor dura hasta 7 días y es seguro de colocarse en la piel por este periodo. La calibración del equipo se llevó a cabo cada 12 horas al introducir de forma manual una glucosa capilar. En caso de fallas, el dispositivo cuenta con alarmas de seguridad que avisaba a los investigadores de su funcionamiento y si era necesario, realizar un cambio por otro dispositivo (equipo, colocación y alarmas se describen en anexos).

Se contó con investigadores participantes y entrenados en el uso de los monitores en los 3 turnos, los 7 días de la semana para asegurar que el paciente fuese evaluado inmediatamente en caso de algún problema.

Debido a que esta tecnología aún no es un estándar en el manejo de estos pacientes, los médicos tratantes podían ser informados de los resultados del monitor en tiempo real si así lo solicitaban, sin embargo, se les hizo la recomendación de realizar glucometrías capilares y laboratorios de acuerdo con las guías de buena práctica clínica para cada caso y tomar decisiones con base en esos resultados.

La variabilidad glucémica se calculó como coeficiente de variación (CoV), obtenido por el producto del cociente de la desviación estándar (DE) entre el promedio de glucosa (M), multiplicado por 100, se expresó en porcentaje y se estipuló como valor meta < 36%. La media es el valor obtenido al sumar todos los datos, dividido entre el número total de datos, la DE determina cuán estrechamente se agrupan todos los diversos valores de glucosa alrededor de la media en un conjunto de datos. La M, la DS, el tiempo en rango y los episodios individuales de hiperglucemia (> 180 mg/dL y > 250 mg/dL) e hipoglucemia (<70 mg/dL y 55 mg/dL) fueron calculados directamente por el monitor.

El rango de glucosa deseable para el paciente individual se dejó a discreción del médico tratante.

El paciente es quien tenía la prioridad para decidir si, en su caso, optaba por no seguir participando en el estudio. En segundo término, los familiares si el paciente no estaba en condiciones de tomar decisiones por sí mismo. En caso de que el médico tratante quisiera retirar el dispositivo, esto se realizó únicamente en conformidad del paciente o sus familiares, firmando el documento para retirar su consentimiento o autorizándolo también por vía telefónica. Solamente en caso de una situación ajena al protocolo como fallecimiento, traslado no previsto, cirugías o procedimientos en los que se debiera retirar el monitor por riesgo para el paciente o el dispositivo, se retiró y dio por concluido el estudio en ese paciente informando a los investigadores, tratantes y pacientes que no se podría continuar el protocolo.

Diseño de variables.

Variable	Tipo	Escala de medición	Definición conceptual	Definición operacional	Unidad de medición
Variables demográficas					
Edad	Cuantitativa continua	Razón	Años cumplidos desde el nacimiento	Años cumplidos desde el nacimiento al momento de la captura de datos	Años
Sexo	Cualitativa	Nominal	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Sexo asignado al nacer en documentos legales.	Hombre/ mujer
Peso	Cuantitativa continua	Razón	Medida de la fuerza que ejerce un cuerpo sobre un punto de apoyo, originada por campo gravitatorio local sobre la masa del cuerpo.	Medición en kilogramos en balanza. El dato se obtendrá del paciente o su expediente.	kilogramos
Estatura	Cuantitativa continua	Razón	Medida de la estatura del cuerpo humano desde los pies hasta el techo de la bóveda del cráneo	Medición de la estatura en metros mediante tallímetro. El dato se obtendrá del	metros

				paciente o su expediente.	
Índice de masa corporal (IMC)	Cuantitativa continua	Razón	Relación entre la masa y la talla de la persona.	Resultado de la relación Peso en kilogramos entre talla en metros cuadrados.	Peso (Kg) / Talla (m) ²
Antecedente de diabetes mellitus (DM)	Cualitativa	Nominal	Enfermedad crónica caracterizada por elevación de la glucosa en plasma.	Antecedente personal de DM Diagnosticada por un médico. Se tomará del expediente	Si/no
Tiempo de evolución de la DM	Cuantitativa continua	Razón	Tiempo transcurrido desde que se detectó la primera alteración en la glucosa.	Años desde el Diagnostico hasta el día de la inclusión al estudio. Se tomará del expediente	Años
Tratamiento de la DM	Cualitativa	Nominal	Tipo de tratamiento indicado para el manejo de la DM.	Uso de fármacos insulina o ambos para el control de la glucosa.	0: ninguno
Variable principal					
Coefficiente de variación (CoV)	Cuantitativa continua	Razón	Relación entre DE y el valor absoluto de la media aritmética de la glucemia o índice J.	Relación entre DE y el valor absoluto de la media aritmética de la glucemia o índice J.	%
Variable dependiente					
Variabilidad glucémica alta	Cuantitativa continua	Razón	Paciente con variación en las determinaciones de glucosa.	Paciente con variación en las determinaciones de glucosa mayor a 36%.	Si/no
Variables independientes					
Hipertensión arterial sistémica (HAS)	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal de padecer HAS diagnosticada por un médico.	Antecedente personal de HAS diagnosticada por un médico. Se tomará del expediente	Si/no

Nefropatía	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal de padecer alguna nefropatía diagnosticada por un médico.	Antecedente personal de alguna nefropatía diagnosticada por un médico. Se tomará del expediente	Si/no
Hepatopatía	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal de padecer alguna hepatopatía diagnosticada por un médico.	Antecedente personal de alguna hepatopatía diagnosticada por un médico. Se tomará del expediente	Si/no
Neoplasia maligna activa	Cualitativa	Nominal	Antecedente personal de padecer alguna neoplasia maligna activa diagnosticada por un médico.	Antecedente personal de alguna neoplasia maligna activa diagnosticada por un médico.	Si/no
HbA1c	Cuantitativa continua	Razón	Producto final de la glucosilación de la hemoglobina que refleja un aproximado de la concentración de glucosa en las últimas semanas.	HbA1c medido durante el internamiento, siempre y cuando no haya tenido sangrado, transfusiones o embarazo en los últimos 3 meses	%
Desviación estándar (DS)	Cuantitativa continua	Razón	Mide la variación o dispersión del valor promedio de glucosa intersticial	Mide la variación o dispersión del valor promedio de glucosa intersticial	mg/dL
Media (M)	Cuantitativa continua	Razón	Mide el promedio de los valores de glucosa intersticial.	Mide el promedio de los valores de glucosa intersticial.	mg/dL
Tiempo en rango	Cuantitativa continua	Razón	Espacio temporal en el que la glucosa se encuentra dentro de los límites de 70-180 mg/dL.	Espacio temporal en el que la glucosa se encuentra dentro de los límites de 70-180 mg/dL.	%

Episodio individual	Cuantitativa continua	Razón	Evento que rebasa 20 minutos de duración de hiperglucemia (>180 mg/dL; >250 mg/dL) o hipoglucemia (<70 mg/d; <54 mg/dL)	Evento que rebasa 20 minutos de duración de hiperglucemia (>180 mg/dL; >250 mg/dL) o hipoglucemia (<70 mg/dL; <54 mg/dL)	%
Colesterol total	Cuantitativa continua	Razón	Suma del HDL+LDL+ VDL	Nivel de colesterol total medido al inicio del estudio	mg/dL
c-LDL	Cuantitativa continua	Razón	Lipoproteína de baja densidad	Nivel de c-LDL medido al ingreso	mg/dL
c-HDL	Cuantitativa continua	Razón	Lipoproteína de alta densidad	Nivel de c-HDL medido al al ingreso	mg/dL
Triglicéridos	Cuantitativa continua	Razón		Nivel de triglicéridos medido al ingreso	mg/dL
Creatinina	Cuantitativa continua	Razón	Producto final del metabolismo de la creatina del tejido muscular excretada por la vía renal.	Nivel de creatinina sérica medida al ingreso	mg/dL
Urea	Cuantitativa continua	Razón	Producto final de la degradación de sustancias nitrogenadas	Nivel de urea sérica medida al ingreso.	mg/dL
Tasa de filtrado glomerular (TFG)	Cuantitativa continua	Razón	Volumen de fluido filtrado por unidad de tiempo desde los capilares glomerulares renales hacia el interior de la cápsula de Bowman.	Nivel de filtrado glomerular medido al ingreso, utilizando la formula CKD-EPI. Por la aplicación MD+CALC.	ml/min/1.73 m ² SC
Fibrinógeno	Cuantitativa continua	Razón	Factor I de la cascada de coagulación.	Nivel de fibrinógeno en plasma medido al ingreso.	mg/dL
Dímero D	Cuantitativa continua	Razón	Producto de la degradación de fibrina.	Nivel de Dímero D en plasma medido al ingreso.	µg/mL
Ferritina	Cuantitativa continua	Razón	Proteína de almacén de hierro.	Nivel de ferritina sérica medida al ingreso.	ng/mL

Deshidrogenasa láctica (DHL)	Cuantitativa continua	Razón	Enzima hepática.	Nivel de DHL sérica medida al ingreso.	U/L
Proteína reactiva (PCR)	Cuantitativa continua	Razón	Proteína de fase aguda.	Nivel de PCR sérica medida al ingreso.	mg/dL
Procalcitonina	Cuantitativa continua	Razón	Precursor de calcitonina	Nivel de procalcitonina sérica medida al ingreso.	ng/mL
Presión arterial de oxígeno (PaO2)	Cuantitativa continua	Razón	PaO2 disuelto en la sangre arterial.	Nivel de PaOs medida en sangre arterial, al ingreso.	mmHg
pH	Cuantitativa continua	Razón	Potencial de hidrogeniones.	Nivel de pH en sangre arterial, medido al ingreso.	
Lactato	Cuantitativa continua	Razón	Producto de la fermentación láctica.	Nivel de lactato en sangre arterial medido al ingreso.	mmol/L
Ventilación mecánica invasiva (VMI)	Cualitativa	Nominal	Modelo de respiración artificial, en donde se conecta al paciente mediante un tubo endotraqueal a un ventilador mecánico.	Uso de VMI durante el tiempo de uso del monitor.	Si/no
Vasopresor	Cualitativa	Nominal	Fármaco que causa aumento de la presión arterial.	Uso de vasopresor durante el tiempo de uso del monitor.	Si/no
Dexametasona	Cualitativa	Nominal	Fármaco glucocorticoide.	Uso de dexametasona durante el tiempo de uso del monitor.	Si/no
Antirretroviral	Cualitativa	Nominal	Fármaco con acción antiviral.	Uso de antirretroviral durante el tiempo de uso del monitor.	Si/no
Antipalúdico	Cualitativa	Nominal	Fármaco contra malaria.	Uso de antipalúdico durante el tiempo de uso del monitor.	Si/no
Acetaminofén	Cualitativa	Nominal	Fármaco con acción analgésica y antipirética.	Uso de acetaminofén durante el tiempo de uso del monitor.	Si/no

Tocilizumab	Cualitativa	Nominal	Anticuerpo monoclonal contra interleucina 6.	Uso de Tocilizumab durante el tiempo de uso del monitor.	Si/no
APACHE II	Cuantitativa continua	Razón	Escala predictora de mortalidad.	Puntuación APACHE II con los parámetros clínicos y bioquímicos al ingreso. Utilizando la aplicación MD+CALC.	
SOFA	Cuantitativa continua	Razón	Escala predictora de mortalidad.	Puntuación SOFA con los datos clínicos y bioquímicos al ingreso. Utilizando la aplicación MD+CALC.	

Análisis estadístico.

Se describió las variables utilizando medidas de tendencia central y dispersión de acuerdo con las distribuciones de los datos.

El análisis de las diferencias entre los pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes, se realizó utilizando U de Mann Whitney para variables cuantitativas o chi cuadrada para variables cualitativas.

Se consideró una $p < 0.05$ para establecer significancia estadística. Para el análisis de los datos se usó el paquete estadístico SPSS versión 21.0.

Aspectos éticos.

Riesgos de investigación: según La Ley General de Salud en materia de investigación para la salud el presente estudio confirió un riesgo mínimo a los participantes (Artículo 17).

Contribuciones y beneficios del estudio a los participantes ya la sociedad en su conjunto:

Los pacientes no recibieron beneficio de forma directa; indirectamente se beneficiaron a

través de la monitorización continua de glucosa, durante 6 días, que permitió una vigilancia estrecha por parte del personal de salud para el buen control de glucosa.

Confidencialidad: se resguardó la identidad y se mantuvo confidencialidad de la información relacionada con su privacidad (Artículo 21, fracción VII de la Ley General de Salud). Se asignó un número de registro a cada paciente para mantener el anonimato de los datos. Los investigadores encargados del análisis de los datos no conocieron el nombre del paciente. La información fue utilizada solo con fines de investigación y no esta accesible a otros investigadores; se conservará durante 5 años con el resguardo adecuado (bajo llave).

Condiciones en las que se solicitó el consentimiento informado: La carta de consentimiento informado se solicitó previo a la inclusión del participante en el estudio, durante su hospitalización en el área COVID-19. El paciente o en su defecto su familiar, tuvieron la libertad de retirar su consentimiento en el momento que así lo decidieran (Artículo 21, Fracciones I-VII de La Ley General de Salud).

Formas de selección de pacientes: Se incluyeron pacientes del área de hospitalización COVID-19 del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez” en los meses de agosto y enero del 2021, que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión y autorizaron su participación en el estudio mediante carta de consentimiento informado.

Resultados.

Se seleccionaron 34 pacientes con diagnóstico de COVID-19 severa e hiperglucemia persistente durante los primeros 7 días de ingreso, definida por cifras de glucosa central de ayuno mayores de 140 mg/dL en al menos dos días diferentes, todos ellos hospitalizados en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda” del Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, de los cuales 25 se incluyeron en nuestro estudio; de estos pacientes, 52% (13) fueron hombres, la edad media fue de 60 ± 14 años. Los pacientes se dividieron en dos grupos: el grupo 1) con hiperglucemia y diagnóstico previo de diabetes “CDM”, que

comprendió el 48% (n=12) del total de pacientes y el grupo 2) con hiperglucemia, pero sin diagnóstico previo de diabetes “SDM” donde se incluyó el 52% (n=13) de los pacientes.

Características clínicas y bioquímicas.

El peso promedio fue de 75 ±13 kg, siendo más alto en los pacientes SDM 81 ± 14 kg frente a 70 ±11 kg ($p=0.03$), 9 pacientes tuvieron sobrepeso y 10 pacientes obesidad, sin ser estadísticamente significativo entre los grupos. La comorbilidad más frecuente en ambos grupos fue la hipertensión arterial sistémica 48% (12) del total de pacientes estudiados, 50% (6) en el grupo CDM y 46% (6) en el grupo SDM. De los pacientes CDM 25% (3) tenían diagnóstico de dislipidemia, 8% (1) de enfermedad renal crónica y 8% (1) de cáncer, en el grupo SDM no estuvieron presentes estas patologías. Ver tabla 3.

Dentro de los laboratorios de admisión la glucosa central de ayuno fue significativamente más alta en los pacientes CDM 271 mg/dL (200 mg/dL a 405 mg/dL) frente a 170 mg/dL (153 mg/dL a 226 mg/dL) ($p=0.014$), al igual que el nivel de HbA1c 10.4 ± 1.98% frente a 7.3 ± 2.6. Por otro lado, los marcadores bioquímicos de gravedad (conteo de linfocitos, DHL, ferritina, fibrinógeno, dímero D, PCR y procalcitonina), el pH, el lactato, la PaO2 en sangre arterial, la necesidad de ventilación mecánica invasiva, el uso de vasopresor y el tipo de tratamiento médico (antirretroviral, antibiótico, esteroide y acetaminofén), así como las puntuaciones de mortalidad SOFA y APACHE II calculadas al ingreso, no mostraron diferencia entre ambos grupos. Ver tabla 3.

Tabla 3. Características basales de la población, en general y comparada por grupos: pacientes con diabetes previa “CDM” y sin diabetes “SDM”.

	Todos	Diagnóstico de diabetes previo al ingreso.	Sin diagnóstico previo de diabetes	P
Población, %...No.	25	48% (12)	52% (13)	
Hombre, %	52% (13)	50% (6)	54% (7)	1.00
Mujer, %	48% (12)	50% (6)	44% (5)	1.00
Edad, años	60 ±14	63 ± 12	62±17	0.42
Peso, Kg	75± 13	70 ± 11	81±14	0.03

Continuación de tabla 3. Características basales de la población, en general y comparada por grupos: pacientes con diabetes previa “CDM” y sin diabetes “SDM”.

Estatura, <i>m</i>	1.63 ± 0.07	1.62 ± 0.07	1.63 ± 0.06	0.64
IMC, <i>Kg/m²SC</i>	27 (24-33)	25 (24-31)	28 (26-33)	0.07
Peso normal, %	24 (6)	42 (5)	8 (1)	0.14
Sobrepeso, %	36 (9)	25 (3)	46 (6)	0.14
Obesidad grado I, %	28 (7)	33 (4)	23 (3)	0.14
Obesidad grado II, %	8 (2)	0	15 (2)	0.14
Obesidad grado III %	4 (1)	0	8 (1)	0.14
HAS, %	48 (12)	50 (5)	46 (6)	1.00
ERC, %	4 (1)	8 (1)	0	0.48
Dislipidemia, %	12 (2)	25 (3)	0	0.96
Cáncer, %	4 (1)	8 (1)	0	0.48
Creatinina, <i>mg/dL</i>	0.85 (0.73-1.33)	0.90 (0.79-1.34)	0.8 (0.69-1.45)	0.68
Urea, <i>mg/dL</i>	51 (39-105)	51 (40-107)	51 (38-112)	0.79
TFG, <i>ml/min/1.73m²SC</i>	72.9 ±31.8	76.6 ± 26.4	69.5 ± 36.9	0.58
Colesterol <i>mg/dL</i>	186 ± 37	175 ± 31	197 ± 40	0.16
c-LDL, <i>mg/dL</i>	113 (93-150)	113 (82-122)	116 (85-166)	0.59
c-HDL, <i>mg/dL</i>	27 ± 12	32 ± 11	25 ±13	0.38
Triglicéridos, <i>mg/dL</i>	204 (187-430)	204 (158-217)	256 (190-436)	0.37
GSA, <i>mg/dL</i>	205 (156-320)	271 (200-405)	170 (153-226)	0.014
HbA1c, %	8.9 ± 2.75	10.4 ± 1.98	7.3 ± 2.6	0.007
SOFA	6 (2-12)	9 (2-13)	6 (2-9)	0.47
APACHE II	13 (7-23)	16 (8-27)	13 (7-20)	0.247
Linfocitos, <i>10³/μL</i>	740 (415-1160)	790 (452-1897)	740 (271-900)	0.09
DHL, <i>U/L</i>	459 (277-591)	476 (300-662)	459 (269-562)	0.47
PCR, <i>mg/dL</i>	16.5 ± 10	16.9 ± 10	16.2 ± 10	0.85
Procalcitonina, <i>ng/mL</i>	0.31 (0.15-1.1)	0.46 (0.15-1.37)	0.27 (0.13-0.88)	0.65
Ferritina, <i>ng/mL</i>	829 ± 563	635 ± 401	1009 ± 644	0.09
Fibrinógeno, <i>mg/dL</i>	695 ±180	673 ±138	763 ± 214	0.59
Dímero D, <i>μg/mL</i>	2.5 (1.2-6.2)	3.2 (1.2-6.6)	2.2 (1.2-5.9)	0.61
PaO ₂ , <i>mmHg</i>	66 ±22	65 ± 29	68 ±17	0.75
pH	7.35 ±0.1	7.33 ± 0.09	7.36 ± 0.1	0.45
Lactato, <i>mg/dL</i>	2.2 (1.3-3.2)	2.7 (1.7-3.6)	1.8 (1.3-2.8)	0.27
VMI, %	60 (15)	58 (7)	62 (8)	1.00
Vasopresor, %	52 (13)	50 (6)	54 (7)	1.00
Esteroides, %	92 (23)	83 (10)	100 (13)	0.22
Antirretroviral, %	28 (7)	42 (5)	15 (2)	0.20
Antipalúdico, %	20 (5)	33 (4)	8 (1)	0.16
Tocilizumab, %	16 (4)	25 (3)	8 (1)	0.32
Acetaminofén, %	48 (12)	42 (5)	54 (7)	0.69
Bomba de infusión de insulina, %	40 (10)	33 (4)	46 (6)	0.68
Muerte, %	52 (13)	58 (7)	46 (6)	0.69

Tabla 3. Abreviaturas: HAS: hipertensión arterial sistémica, ERC: enfermedad renal crónica, TFG: tasa de filtrado glomerular, GSA: glucosa sanguínea de ayuno, HbA1c: hemoglobina glucosilada, DHL: deshidrogenasa láctica, PCR: proteína C reactiva, PaO₂: presión arterial de oxígeno, VMI: ventilación mecánica invasiva. Las variables se representan por media ± desviación estándar o mediana (rangos intercuartílicos). p= evaluada mediante t de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de los datos.

De los 13 pacientes SDM, 31% (4) tuvieron HbA1c igual o mayor 6.5%, 31% (4) igual o mayor a 5.7% y 38% (5) menor de 5.7%. No se reclasificaron. Ver figura 7.

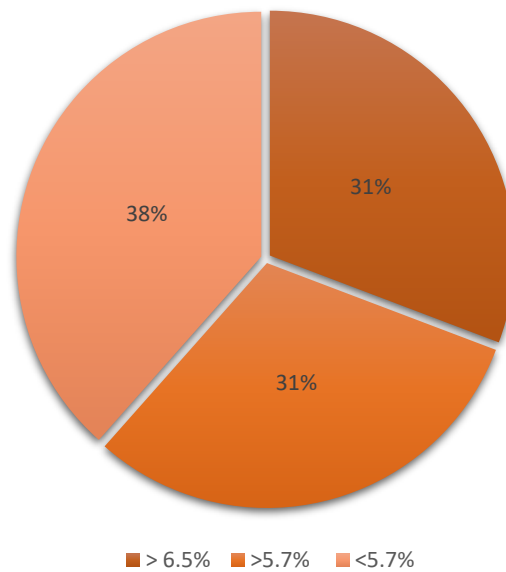
Los pacientes con HbA1c > 5.7% desconocían previamente que tenían una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, no se les había instruido sobre medidas higiénico-dietéticas y ninguno utilizaba metformina.

De los 12 pacientes CDM, la media del tiempo de evolución fue de 12.9 ± 9.6 años; 42% (5) utilizaban como tratamiento solo hipoglucemiante oral, 1 o 2 fármacos; 33% (4) utilizaban solo insulina basal de acción prolongada o intermedia, ninguno tenía un esquema basal-bolo; 25% (3) utilizaban un hipoglucemiante oral más insulina basal de acción prolongada o intermedia; de los 7 pacientes que utilizaban insulina, ya sea sola o combinada, 85% (6) tenían automonitoreo con glucosa capilar (POC) en casa, de ellos 67% (4) referían un buen control, sin embargo, al ingreso ninguno tenía HbA1c en metas de tratamiento para su edad y riesgos individuales.

Variabilidad glucémica.

Se realizó el monitoreo continuo de glucosa con el dispositivo Minimed 640G de Medtronic durante 6 días, con un promedio de 288 lecturas de glucosa intersticial al día. El equipo esta prediseñado con un rango objetivo pre y posprandial de 70 mg/dL a 180 mg/dL, el cual

Figura 7. HbA1c de ingreso en pacientes sin diagnóstico previo de diabetes.



no se pudo modificar, se establecieron alarmas para detección de hipoglucemia menor 70 mg/dL en pacientes CDM y SDM, ya que es límite inferior permitido por el equipo, así como alarmas para detección de hiperglucemia mayor a 180 mg/dL.

La media (M) de glucosa intersticial en el total de la población estudiada fue de 165 ± 31 mg/dL, se observó diferencia significativa entre los grupos, con glucosas más altas en el grupo CDM, 178 ± 240 mg/dL frente a 153 ± 33 mg/dL ($p=0.04$). La desviación estándar (DS) siguió la misma tendencia, fue más alta en el grupo CDM 58 ± 11 mg/dL frente a 47 ± 22 mg/dL, pero este valor no tuvo significancia estadística ($p=0.11$). La variabilidad glucémica medida por el CoV > 36% se presentó en el 32% (8) del total de pacientes (figura 8); en el análisis por grupos no hubo diferencia significativa, pues se presentó en el 33% (4) de los pacientes CDM frente a 31% (4) de los pacientes SDM ($p=0.11$) (figura 9). Al analizar la media del CoV, ambos grupos se mantuvieron por debajo del punto de corte de 36%. Ver tabla 4.

Figura 8. Frecuencia de CoV > 36% en el total de los pacientes con COVID-19 severa e hiperglucemia.

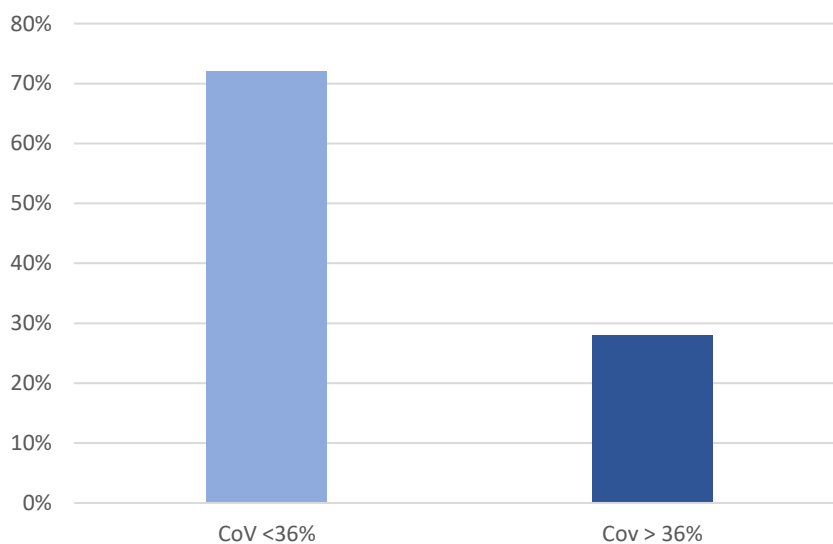


Figura 8. Hubo un CoV <36% en el 68% del total de pacientes y un CoV > 36% en el 32% del total de pacientes, este último dato señala la frecuencia de variabilidad glucémica en el total de los pacientes con COVID-19 severa e hiperglucemia, independientemente si tenían diagnóstico previo de diabetes o no.

Figura 9. Frecuencia de CoV > 36% comparada por grupos: con diabetes previa "CDM" y sin diabetes "SDM".

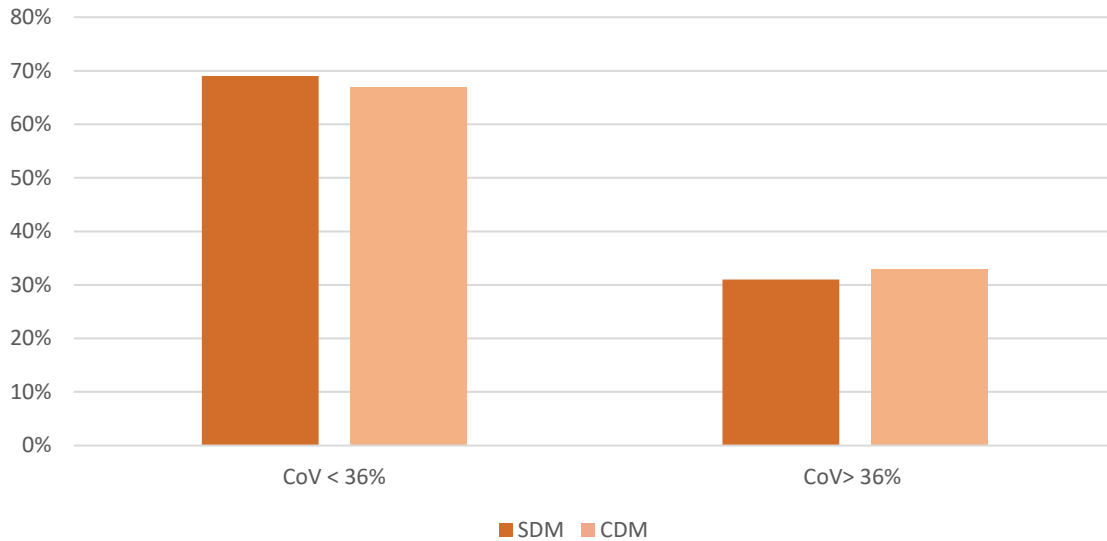


Figura 9 Los pacientes con diagnóstico previo de diabetes "CDM" (barras naranja claro) tuvieron un CoV >36% en el 33% de los casos (4 de 12 pacientes), los pacientes sin diagnóstico de diabetes "SDM" (barras naranja intenso) lo presentaron en el 31% de los casos (4 de los 13 pacientes), no hubo diferencia significativa entre ambos grupos (p=0.11)

Tabla 4. Variabilidad glucémica comparada por grupos: pacientes con diabetes previa "CDM" y pacientes sin diabetes "SDM".

	Todos	Diagnóstico previo de diabetes al ingreso.	Sin diagnóstico previo de diabetes.	P
M, mg/dL	165 ± 31	178 ± 240	153 ± 33	0.04
DE, mg/dL	52 ± 18	58 ± 11	47 ± 22	0.11
CoV, %	31 ± 9	32 ± 7	30 ± 10	0.57
Tiempo en rango, %	60 ± 19	53 ± 17	68 ± 20	0.05
Episodio individual >180-250 mg/dL, %	26 ± 5	32 ± 11	21 ± 17	0.06
Episodio individual > 250 mg/dL, %	6 (2-13)	11 (5-18)	2 (0-7)	0.02
Episodio individual < 70-55 mg/dL, %	0 (0-3)	1 (0-3)	0 (0-3)	0.65
Episodio individual < 55 mg/dL, %	0 (0-0.5)	0	0 (0-3)	0.47

Tabla 4. Características de variabilidad glucémica según la existencia de diagnóstico previo de diabetes (CDM) o no (SDM). Abreviaturas: M: media de glucosa, DS: desviación estándar de la glucosa media, Tiempo en rango con límite de 70 mg/dL a 180 mg/dL. Episodio individual es igual o mayor a 20 minutos. Las variables se representan por media ± desviación estándar o mediana (rangos intercuartílicos). p= evaluada mediante t de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de los datos.

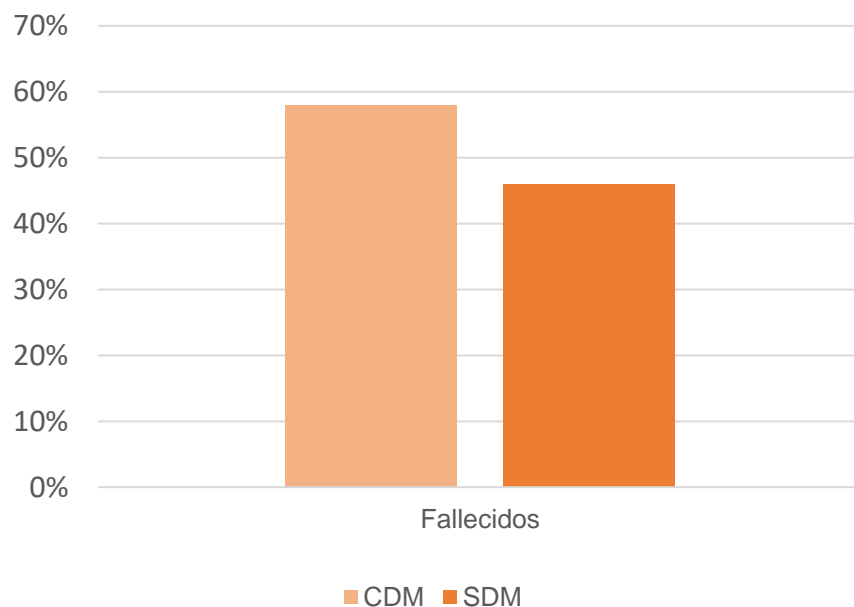
En ninguno de los dos grupos el promedio de tiempo en rango fue más del 70% de las mediciones, siendo este porcentaje menor para los pacientes CDM $53 \pm 17\%$ frente a $68 \pm 20\%$ ($p=0.05$) (tabla 4). Se observó mayor tiempo en hiperglucemia superior a 250 mg/dL en el grupo CDM 11% (5% a 18%) frente a 2% (0% a 7%) ($p= 0.022$) (tabla 4).

En cuanto al tratamiento de hiperglucemia, 40% (10) de los 25 pacientes fueron tratados con bomba de infusión de insulina, de las 10 bombas, el 30% (3) tuvo un episodio de hipoglucemia, de ellos solo 33% (1) tuvo un episodio < 55 mg/dL y fue un paciente SDM. En cuanto al análisis por grupo, la mediana de hipoglucemias tanto < 70 mg/dL como < 55 mg/dL, no fue superior al 3% en ninguno de los dos grupos (tabla 4).

Respecto al desenlace, en el análisis por grupos, no hubo diferencia estadísticamente significativa, de los pacientes CDM falleció el 58% (7) frente 46% (6) de los pacientes SDM ($p= 0.69$). De los fallecidos SDM el 33% (2) eran pacientes con $HbA1c < 5.7\%$, es decir hiperglucemia de estrés. (figura 10).

Figur 10. Porcentaje de mortalidad, dividida por grupos: con diagnóstico previo de diabetes "CDM" y sin diagnóstico de "SDM".

Figura 10. De los pacientes con diabetes previa "CDM" (barra naranja claro) falleció el 58% (7) frente 46% (6) de los pacientes sin diagnóstico de diabetes "SDM" (barra naranja intenso), no hubo diferencia estadísticamente significativa ($p=0.69$).



Factores que alteran la variabilidad glucémica.

En el análisis de las características basales de los pacientes (tabla 3) ambos grupos fueron muy homogéneos, por lo que se no detectó ninguna variable que alterara el CoV, haciendo hincapié en la gravedad por escalas predictoras de mortalidad, estado de choque, duración de ventilación mecánica invasiva, uso de esteroide, antibiótico o acetaminofén, que pudieran haber fungido como variables de confusión.

Análisis de resultados según desenlace: sobrevivientes y fallecidos.

Se analizaron las variables del estudio, dividiendo el total de pacientes en sobrevivientes "SV" y fallecidos "F" (figura 11). observando algunas diferencias significativas. Ver tabla 5.

El grupo de SV tuvo valores más bajos de urea al ingreso, 48 ± 23 mg/dL frente a 99 ± 60 mg/dL del grupo de F ($p=0.016$); en contraste, la tasa de filtrado glomerular (TFG) fue más alta en los pacientes SV, 90 ± 27 ml/minuto/m²SC frente a 57 ± 29 ml/minuto/m²SC de los F ($p=0.008$).

Figura 11. Porcentaje de pacientes que vivieron y fallecieron, al final del estudio.

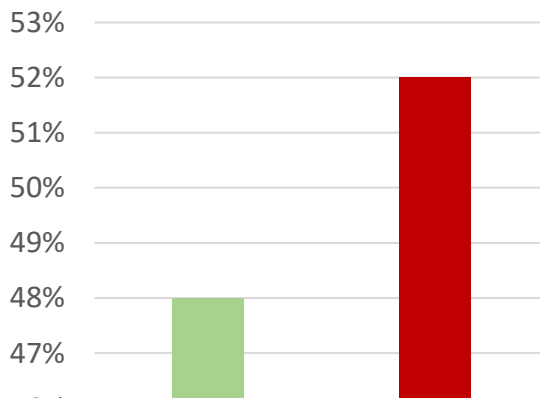


Figura 11. De los 25 pacientes incluidos en el estudio, el 52% (13) fallecieron "F" (barra roja), el resto 48% (12) fueron egresados con vida "SV" (barra verde).

La puntuación de las escalas para predicción de mortalidad SOFA y APACHE II fueron más bajas en los pacientes SV, con APACHE II de 8 puntos (6-10) y SOFA de 2 puntos (2-3), frente a los pacientes F, APACHE II de 23 puntos (18-26) y SOFA de 11 puntos (7-14) ($p < 0.001$ para ambas escalas). En cuanto a los marcadores de gravedad estudiados, solo la DHL y la procalcitonina tuvieron diferencia significativa entre grupos, ambas fueron más bajas entre los SV 406 U/L (239-500) y 0.18 ng/mL (0.05 ng/mL-0.41 ng/mL) frente a 500 U/L (392 U/L-784 U/L) y 0.52 ng/mL (0.24 ng/mL-2.43 ng/mL) para DHL ($p=0.03$) y

procalcitonina ($p=0.008$) respectivamente. La PaO₂ en conjunto con la necesidad de ventilación mecánica invasiva fueron diferentes entre ambos grupos, entre los F la media de PaO₂ fue de 58 ± 16 mmHg frente a una PaO₂ media de 77 ± 25 mmHg en los SV ($p=0.044$), lo que concuerda con la necesidad de ventilación mecánica invasiva en el 100% de los pacientes F y solo el 13% (2) de los pacientes SV ($p= < 0.001$).

Para el mantenimiento de una presión arterial media (PAM) > 65 mmHg, el 52% (13) de todos los pacientes requirieron vasopresor, 85% (11) de los F frente a 17% (2) de los SV ($p=0.001$).

Tabla 5. Características basales de los pacientes, comparadas por grupos según desenlace: sobrevivientes "SV" y fallecidos "F".

	Todos	Sobrevivientes	Fallecidos	P
Población, %...No.	25	48 (12)	52 (13)	
Hombre, %	52 (13)	50% (6)	54 (7)	1.00
Mujer, %	48 (12)	50 (6)	44 (5)	1.00
Edad, años	60 \pm 14	55 \pm 14	64 \pm 14	0.11
Peso, Kg	75 \pm 13	74 \pm 16	78 \pm 12	0.52
Estatura, m	1.63 \pm 0.07	1.63 \pm 0.06	1.62 \pm 0.07	0.71
IMC, Kg/m ² SC	27 (24-33)	26 (24-30)	30 (26 -33)	0.17
Peso normal, %	24 (6)	33 (4)	15 (2)	0.55
Sobrepeso, %	36 (9)	42 (5)	31 (4)	0.55
Obesidad grado I, %	28 (7)	17 (2)	40 (5)	0.55
Obesidad grado II, %	8 (2)	8 (1)	7 (1)	0.55
Obesidad grado III,%	4 (1)	0	7 (1)	0.55
DM, %	48 (12)	42 (5)	54 (7)	0.69
HAS, %	4 (1)	42 (5)	54 (7)	0.69
ERC, %	12 (2)	0	8 (1)	1.00
Dislipidemia, %	4 (1)	1 (2)	8 (1)	0.59
Cáncer, %	25	0	8 (1)	1.00
Creatinina, mg/dL	0.85 (0.73-1.33)	0.83 (0.67-1.01)	1.03 (0.74-1.62)	0.22
Urea, mg/dL	73 \pm 51	48 \pm 23	99 \pm 60	0.016
TFG, ml/min/1.73m ² SC	73 \pm 32	90 \pm 27	57 \pm 29	0.008
Colesterol total, mg/dL	186 \pm 37	191 \pm 39	183 \pm 38	0.66
LDL, mg/dL	113 (93-150)	123 (106-162)	98 (65-124)	0.12
HDL, mg/dL	27 \pm 12	27 \pm 7	28 \pm 17	0.95
Triglicéridos, mg/dL	204 (187-430)	194 (158-216)	283 (191-561)	0.069
GSA, mg/dL	205 (156-320)	224 (159-327)	199 (156-304)	0.93
HbA1c, %	8.9 \pm 2.75	8.8 \pm 2.8	9 \pm 2.8	0.90

Continuación de tabla 5. Características basales de los pacientes, comparadas por grupos según desenlace: sobrevivientes “SV” y fallecidos “F”.

SOFA	6 (2-12)	2 (2-3)	11 (7-14)	<0.001
APACHE II	13 (7-23)	8 (6-10)	23 (18-26)	<0.001
Linfocitos, $10^3/\mu\text{L}$	740 (415-1160)	654 (427-908)	780 (415-1765)	0.57
DHL, U/L	459 (277-591)	406 (239-500)	500 (392-784)	0.03
PCR, mg/dL	16.5 ± 10	16 ± 11.2	16.9 ± 9.4	0.84
Procalcitonina, ng/mL	0.31 (0.15-1.1)	0.18 (0.05-0.41)	0.52 (0.24-2.43)	0.008
Ferritina, ng/mL	829 ± 563	976 ± 667	695 ± 433	0.23
Fibrinógeno, mg/dL	695 ± 180	719 ± 133	672 ± 223	0.54
Dímero D, $\mu\text{g/mL}$	2.5 (1.2-6.2)	1.47 (0.8-3.5)	5.5 (2.1-9.5)	0.14
PaO ₂ , mmHg	66 ± 22	77 ± 25	58 ± 16	0.044
pH	7.35 ± 0.1	7.37 ± 0.07	7.32 ± 0.12	0.24
Lactato, mg/dL	2.2 (1.3-3.2)	1.9 (1.3-3.2)	2.4 (1.7-3.6)	0.49
VMI	60 (15)	17 (2)	100 (13)	<0.001
Vasopresor	52 (13)	17 (2)	85 (11)	0.001
Esteroides	92 (23)	83 (10)	100 (13)	0.22
Antirretroviral	28 (7)	25 (3)	31 (4)	1.00
Antipalúdico	20 (5)	8 (1)	31 (4)	0.32
Tocilizumab	16 (4)	17 (2)	15 (2)	1.00
Acetaminofen	48 (12)	50 (6)	46 (6)	1.00
Bomba de infusión de insulina	40 (10)	42 (5)	39 (5)	1.00

Tabla 5. Abreviaturas: HAS: hipertensión arterial sistémica, ERC: enfermedad renal crónica, TFG: tasa de filtrado glomerular, GSA: glucosa sanguínea de ayuno, HbA1c: hemoglobina glucosilada, DHL: deshidrogenasa láctica, PCR: proteína C reactiva, PaO₂: presión arterial de oxígeno, VMI: ventilación mecánica invasiva. Las variables se representan por media ± desviación estándar o mediana (rangos intercuartílicos). p= evaluada mediante t de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de los datos.

En cuanto a la variabilidad glucémica, no se observó ninguna diferencia significativa entre los grupos. El CoV promedio en los pacientes SV fue del 30 ± 11% frente a 32 ± 7% de los F ($p=0.62$). La frecuencia de CoV mayor al 36% se presentó en el 31% (4) de los pacientes F y el 25% (3) de los SV, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ($p=0.62$). (ver tabla 6 y figura 12.).

La diferencia entre los días de supervivencia en los pacientes con un CoV < 36% frente a los que tenían un CoV > 36% no fue significativa ($p=0.89$) (ver figura 13).

Sin embargo, detectamos que al disminuir el punto de corte del CoV de 36% a 32% aumentamos la sensibilidad de 23% a 46%, manteniendo la especificidad, que para ambos puntos de corte es del 75%, (ver figura 14).

Tabla 6. Variabilidad glucémica comparada por grupos, sobreviviente o fallecido.

	Todos	Sobrevivientes	Fallecidos	P
M, mg/dL	165 ± 31	161 ± 29	170 ± 35	0.49
DE, mg/dL	52 ± 18	49 ± 15	55 ± 21	0.40
CoV, %	31 ± 9	30 ± 11	32 ± 7	0.62
Tiempo en rango, %	60 ± 19	65 ± 23	56 ± 16	0.26
Episodio individual > 180-250 mg/dL, %	26 ± 5	24 ± 16	29 ± 15	0.40
Episodio individual > 250 mg/dL, %	6 (2-13)	5 (1-12)	6 (2-17)	0.58
Episodio individual < 70-55 mg/dL, %	0 (0-3)	0 (0-3)	1 (0-3)	0.70
Episodio individual < 55 mg/dL, %	0 (0-1)	0 (0-1)	0 (0-1)	0.94

Tabla 6. Características de variabilidad glucémica de acuerdo con el desenlace: sobreviviente SV o fallecido F. Abreviaturas: M: media de glucosa, DS: desviación estándar de la glucosa media, Tiempo en rango con límite de 70 mg/dL a 180 mg/dL. Episodio individual es igual o mayor a 20 minutos. Las variables se representan por media ± desviación estándar o mediana (rangos intercuartílicos). p= evaluada mediante t de Student o U de Mann-Whitney, dependiendo de la distribución de los datos.

Figura 12. Frecuencia de CoV > 36% y < 36%, comparada por grupos, según desenlace: sobrevivientes "SV" y fallecidos "F".

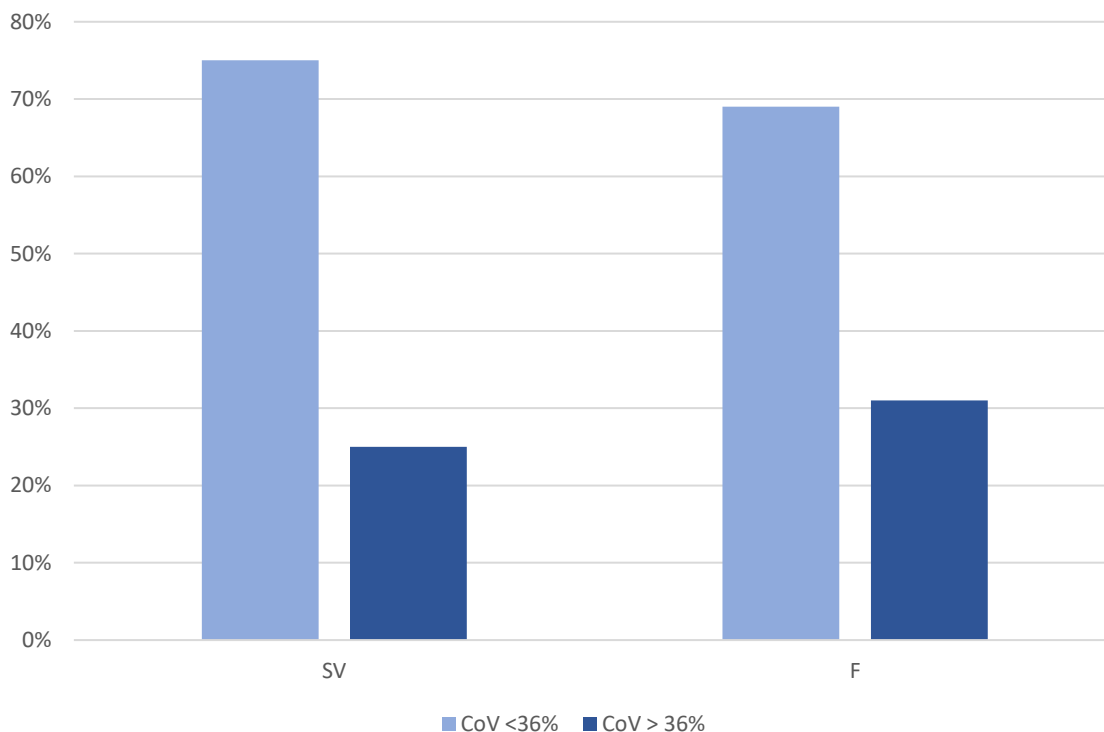


Figura 12. De los sobrevivientes SV 25% tuvieron un CoV > 36% y de los fallecidos F el 31% tuvo un CoV > 36% ($p=0.62$).

Figura 13. Días de supervivencia según un CoV <36% o > 36%, en el total de la población estudiada.

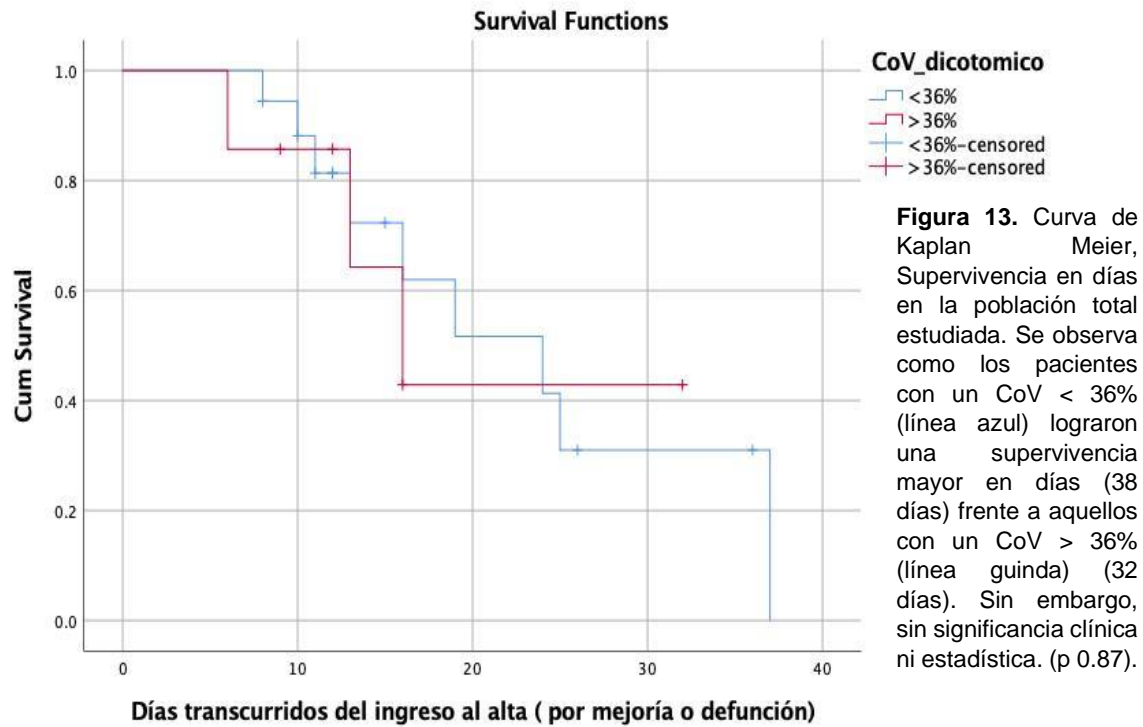
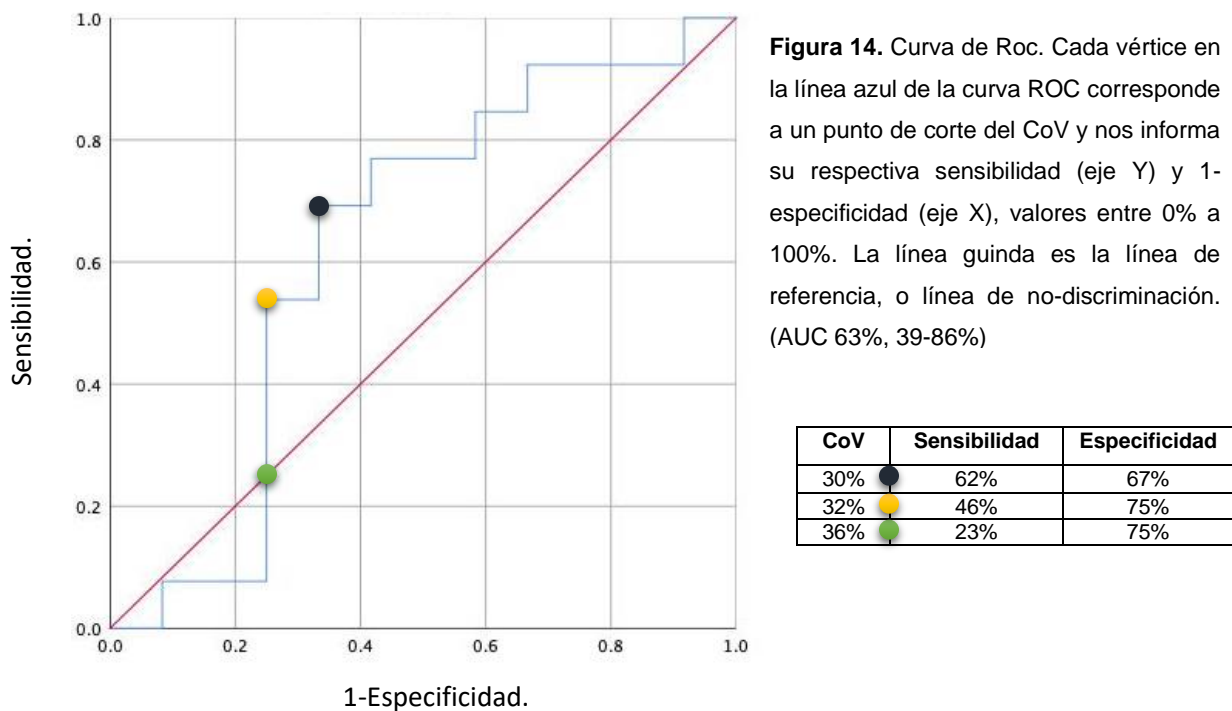


Figura 14. Sensibilidad y especificidad para diferentes puntos de corte del CoV, observados en la población de estudio.



Discusión.

La infección por virus SARS-CoV-2, vigente desde diciembre 2019, ha venido a generar estragos en la salud de la población a nivel mundial, sin ser México una excepción. Desde febrero 2020 hemos vivido la propagación del virus a lo largo del país, con una alta tasa de hospitalización y letalidad. Dentro de las comorbilidades asociadas ha destacado la hipertensión arterial sistémica, la obesidad y la diabetes mellitus, esta última jugando un papel bidireccional tanto como factor de riesgo como consecuencia de los estragos del virus en la célula β pancreática y la liberación de hormonas contrarreguladoras durante el episodio de estrés. Retando al médico a lograr el control glucémico lo más pronto posible, echando mano de todas las herramientas a su disposición, con el fin de disminuir la morbimortalidad asociada a la disglucemia.

En nuestro estudio piloto, elegimos a todos aquellos pacientes con COVID-19 severa que cursarán con hiperglucemia persistente y los clasificamos según tuvieran diagnóstico previo de diabetes o no, el objetivo principal fue detectar la variabilidad glucémica general y por grupos, mediante el uso de un dispositivo de monitorización continua de glucosa. Utilizamos el coeficiente de variación (CoV) como herramienta diagnóstica con punto de corte de 36%, y nuestros resultados mostraron que el 32% de todos los pacientes hospitalizados por COVID-19 severa con hiperglucemia desde el ingreso, tienen variabilidad glucémica alta (>36%) y que no hay diferencias significativas entre un paciente con “hiperglucemia y diabetes ya conocida” frente a uno con “hiperglucemia sin diabetes, tenga o no una HbA1c de ingreso > 6.5%” ($p=0.57$). Del resto de las mediciones obtenidas por el monitoreo continuo, se observó una media de concentración de glucosa más alta en los pacientes con diabetes ($p=0.04$) al igual que en el estudio de Krinsley *et al.* [59].

También se observó que los eventos individuales de hiperglucemia mayores a 250 mg/dL fueron más frecuentes en este grupo ($p=0.02$). En cuanto a los episodios de hipoglucemia, estos no rebasaron el 3% del total de las mediciones en ambos grupos, se requiere

comparar a nuestra población sometida a monitoreo continuo de glucosa con aquellos que son monitorizados por glucometría capilar puntual (POC) para valorar el beneficio de la monitorización continua en la reducción de la frecuencia y severidad de los eventos de hipoglucemia, tal como lo reportó Gómez AM *et al* [72].

Lo anterior nos hace pensar en tres situaciones:

1. La hiperglucemia de estrés es tan perjudicial como la diabetes misma.
2. Existe una alta cantidad de pacientes con diabetes mellitus que no son diagnosticados a tiempo.
3. Un porcentaje importante de pacientes con diabetes no tiene un buen control.

De la hiperglucemia de estrés podemos destacar que nuestros resultados no son distintos a los señalado por Temel *et al.* [26], en el 2018. La hiperglucemia de estrés considerada por algunos como “fisiológica o adaptativa” conlleva a una variabilidad glucémica y mortalidad similar al resto de la población con hiperglucemia patológica. Sería importante seguir a este pequeño grupo de pacientes con hiperglucemia de estrés y evaluar el riesgo de desarrollo de diabetes mellitus en un futuro.

En cuanto a lo señalado en el punto 2, encontramos que de nuestro 100% de pacientes con hiperglucemia sin diabetes, el 31% si la padecía y otro 31% ya tenía una alteración en el metabolismo de los carbohidratos, llamada prediabetes, esto basado en la cifra de HbA1c de ingreso. Estos datos son aún mayores a lo publicado por González-Gallegos *et al.* [70]., en un estudio transversal del 2016 en la “Revista de Salud Pública y Nutrición” de la Universidad Autónoma de Nuevo León, quien estudió un total de 423 mexicanos de zonas rurales, sin diagnóstico previo de hiperglucemia, identificando una prevalencia de diabetes del 10.6% y prediabetes del 19.9% Lo que refleja el infradiagnóstico de estas patologías en nuestro país.

En lo concierne al tratamiento de la diabetes mellitus, observamos que el 100% de los pacientes con diabetes previa, ingresados a hospitalización por COVID-19 severa, estaban fuera de metas de control y que existe un subtratamiento de la enfermedad, pues pese a cifras de HbA1c altas (>9%) se mantiene a los pacientes con tratamientos subóptimos, lo que se puede explicar por lo publicado ENSANUT 2016 [61], donde se señala que solo el 15.2% de los pacientes con diabetes se ha sometido a medición de HbA1c.

Del resto del perfil nutricional, metabólico y cardiovascular, identificamos que el 42% de los pacientes con diabetes tenían un índice de masa corporal normal, con un peso promedio de 70 kg, por su parte, los pacientes sin diabetes tuvieron un peso promedio de 81 kg, la mayoría con criterio de sobrepeso por IMC, lo que podría explicar la fisiopatología de la alteración en el metabolismo de los carbohidratos en este último grupo. De las comorbilidades, la más prevalente fue la hipertensión arterial, en el 50% de los pacientes con diabetes y 46% de los pacientes sin diabetes, mismo perfil observado en el resto de los pacientes con COVID-19 en todo el mundo. Cabe señalar que el 8% de los pacientes con diabetes tenían alteración de la función renal desde su ingreso, como parte de las complicaciones microvasculares de la enfermedad. En lo que respecta al perfil de lípidos, los valores de colesterol total, c-HDL, y c-LDL no mostraron diferencias significativas entre grupos, lo que es similar a lo reportado en el estudio “Framingham, Diabetes and cardiovascular disease” [71], donde la prevalencia de hipercolesterolemia en varones y mujeres con diabetes mellitus tipo 2, fue 9% y 15% respectivamente, similar a la de la población general; sin embargo, ellos señalan una prevalencia de hipertrigliceridemia del 18% en los pacientes con diabetes, más del doble de la presente en la población general, hallazgo con el que no coincidimos, pues la cifras promedio fueron de 113 mg/dL para pacientes con diabetes y de 116 mg/dL para pacientes sin diabetes ($p=0.37$).

En cuanto a la mortalidad asociada a la variabilidad glucémica, un CoV > 36%, no se demostró hubiese diferencias entre los sobrevivientes y fallecidos, el promedio de CoV

entre los fallecidos fue de 32% frente a 30% de los sobrevivientes (p 0.62), es de resaltar que las dos poblaciones presentaban hiperglucemia, por lo que el impacto en la mortalidad de la variabilidad glucémica en un paciente con hiperglucemia comparada con una población euglucémica, demostrado en otros estudios como el de Krinsley *et al.* [59]., no es reproducible en nuestro estudio. Lo que podemos aportar según los resultados, es que al disminuir el punto de corte del CoV de 36% a 32% en nuestra población, la sensibilidad de la prueba se ve beneficiada sin afectar la especificidad, similar a lo documentado en el estudio de Mo Y *et al.* [72]., publicado en junio 2021 en *Journal Diabetes investigation*, cuyo objetivo fue definir el valor objetivo del CoV mediante la monitorización continua de glucosa como medida de variabilidad glucémica en pacientes chinos con diabetes, en donde se concluyó un umbral de 33% para separar la variabilidad glucémica estable del exceso [71]. Al igual que en la población china, esto podría resultar favorecedor para la población mexicana, teniendo en cuenta la genética, condiciones ambientales y dietéticas distintas a la de la población francesa estudiada por Monnier *et al.* [73] en 2017, donde se estableció como punto de corte un CoV del 36%.

Por otro lado, las variables que si tuvieron impacto en la mortalidad fueron: una función renal alterada al ingreso, aguda o crónica (p 0.008), la elevación de DHL ($p=$ 0.03) y procalcitonina ($p=0.008$); una PaO₂ < de 60 mmHg (p 0.044), así como el requerimiento durante la hospitalización de ventilación mecánica invasiva (p <0.001) y vasopresor ($p=0.001$). Siendo coherentes con las puntuaciones otorgadas por SOFA y APACHE II al ingreso, las cuales mostraron tener un alto valor predictivo de mortalidad ($p=$ <0.001). Resultados que han son reproducibles en la gran mayoría de los estudios de COVID-19.

Dificultades del estudio:

- El alojo de los pacientes en un área aislada, que requiere todas las medidas de protección adecuadas para su ingreso.

- Personal de hospital (médicos, enfermeras, laboratoristas, técnicos radiólogos...) poco o nada familiarizados con el uso y cuidados del monitor.
- Personal escaso en número y rotativo en el área COVID-19, que no permitía una vigilancia estrecha de la glucosa con el objetivo de implementar intervenciones terapéuticas oportunas.
- La necesidad de calibración mínimo cada 12 horas, en un área de trabajo tan demandante y con poco personal.
- La detección oportuna de fallas en el equipo, a modo de evitar interrumpieran el registro de glucosas por tiempos prolongados.
- Cuando hubo fallas complejas en el equipo de monitoreo, no se contaba de forma física con personal capacitado para resolverlas, solo vía telefónica, lo que resultó en mayor cantidad de tiempo invertido y errores de comunicación.
- El movimiento constante de los pacientes, como parte de las medidas anti escara, pronación o incluso toma de presión arterial en el sitio donde se encontraba colocado el transmisor, lo que culminó en repetidas ocasiones en desinserción parcial o completa del transmisor y por ende pérdida de registro de datos.

Conclusiones.

- Existe un vínculo endocrino y metabólico directamente proporcional con la severidad de la enfermedad por COVID-19.
- Existe una cantidad no despreciable de pacientes con diabetes no diagnosticados y gran parte de nuestra población con diagnóstico de diabetes no tienen metas de control en casa.
- Los resultados en cuanto a control metabólico del paciente hospitalizado con enfermedad severa-crítica son similares en todos aquellos con hiperglucemia, en cualquiera de sus modalidades: diabetes previa, diabetes diagnosticada al ingreso e hiperglucemia de estrés.
- El monitoreo continuo de glucosa es una buena herramienta para el control de glucosa en el paciente hospitalizado, sin embargo, se requiere capacitar a todo el personal en contacto con el paciente sobre su uso y cuidados, para evitar fallas.
- Más del 30% de los pacientes hospitalizados presentan variabilidad glucémica alta, medida por coeficiente de variación con punto de corte $> 36\%$.
- La variabilidad glucémica alta, no impacta en la mortalidad del paciente con hiperglucemia, utilizando un coeficiente de variación con punto de corte $>36\%$.
- Podría resultar benéfico reconsiderar el punto de corte del coeficiente de variación en la población mexicana, se requieren más estudios y con una cantidad mayor de población para definirlo.

Referencias.

1. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation report-1 [internet]. World Health Organization. 2020 [Citado 20 mayo 2020]. Recuperado a partir de: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/330760>
2. Park SE. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome-coronavirus-2 (SARS-CoV-2; Coronavirus Disease-19). Clin Exp Pediatr. 2020;63(4):119-124.
3. Naming the coronavirus disease (COVID-19) and the virus that causes it [Internet]. World Health Organization. 2020 [Citado 20 may 2020]. Recuperado a partir de: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
4. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. 2020;323(13):1239–1242.
5. People Who Are at Increased Risk for Severe Illness [Internet]. Center of Disease Control and Prevention. 2020 [Citado 25 junio 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/science/science-briefs/underlying-evidence-table.html>
6. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19- 11 March 2020 [internet]. World Health Organization. 2020 [Citado 20 mayo 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020>

7. Coronavirus Resource Center [Internet]. Johns Hopkins University & Medicine. 2020 [Citado 20 mayo 2020]. Recuperado a partir de: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
8. Aviso Epidemiológico: Enfermedad COVID-19 por SARS-CoV-2 [Internet]. Comisión Nacional para la Vigilancia Epidemiológica. 2020 [Citado 20 mayo 2020]. Recuperado a partir de: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/541794/AE_Enfermedad_COVID-19_SARS-CoV-2_2020.03.17.pdf
9. Inicia fase 2 por COVID-19 [Internet]. Secretaría de Salud. 2020 [Citado 20 mayo 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/prensa/095-inicia-fase-2-por-coronavirus-covid-19>
10. Inicia fase 3 por COVID-19 [Internet]. Secretaría de Salud. 2020 [Citado 20 mayo 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/prensa/110-inicia-la-fase-3-por-covid-19>
11. Covid-19 México [Internet]. Dirección General de Epidemiología. 2020 [Citado 20 mayo 2020]. Recuperado a partir de: <https://coronavirus.gob.mx/datos/>
12. Aguilar CR, Martínez C. La realidad de la Unidad de Cuidados Intensivos. Col. Mex. Med. Crit. 2017;31(3):171-173.
13. Instituto Mexicano del Seguro Social. Diagnóstico y Tratamiento de Sepsis Grave y Choque Séptico en el Adulto. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2009.
14. Costos Unitarios por Nivel de Atención Médica actualizados al 2020 [Internet]. Diario Oficial de la Federación. 2020 [Citado 25 junio 2020]. Recuperado a partir de: https://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5583111&fecha=30/12/2019
15. Majno G. The ancient riddle of sigma eta psi iota sigma (sepsis). J Infect Dis. 1991; 163(5):937-945.
16. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in

- sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-1655.
17. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4): 1250-1256.
 18. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):801-810.
 19. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016;315(8):762-774.
 20. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM, Loeb M, Ng Gong M, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: Guidelines on the Management of Critically Ill Adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). Crit Care Med. 2020;48(6):440-469.
 21. Jaffri A, Jaffri UA. Post-Intensive care syndrome and COVID-19: crisis after a crisis?. Heart Lung. 2020;49(6):883-884.
 22. Baltazar Torres JA, Sánchez Hurtado LA, Cañas Padilla NR. Disglucemia y mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Med Crit. 2012;26(2):68-74.
 23. American Diabetes Association. Classification and Diagnosis of Diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes. 2019;42(1):13-28.
 24. Farrokhi F, Smiley D, Umpierrez GE. Glycemic control in non-diabetic critically ill patients. Best Pract Res Clin Endocrinol Metab. 2011;25(5):813-824.
 25. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet . 2009; 373(9677):1798-1807.
 26. Temel S, Yüksel RC, Gündogan K, Ülgey A, Güven M, Sungur M. Stress Hyperglycemia Incidence in Critically Ill Patients: CrossSectional Observational Study. Yoğun Bakım Derg. 2018;9(2):46-50.

27. Kajbaf F, Mojtahedzadeh M, Abdollahi M. Mechanisms underlying stress-induced hyperglycemia in critically ill patients. *Therapy*. (2007);4(1):97-106.
28. Plummer MP, Finnis ME, Phillips LK, Kar P, Bihari S, Biradar V, et al. Stress Induced Hyperglycemia and the Subsequent Risk of Type 2 Diabetes in Survivors of Critical Illness. *PLoS One*. 2016;1(11): e0165923.
29. McAllister DA, Hughes KA, Lone N, Mills NL, Sattar N, Mcknight J, et al. Stress hyperglycaemia in hospitalised patients and their 3-year risk of diabetes: a Scottish retrospective cohort study. *PLOS Med*. 2014;11(8): e1001708.
30. Falciglia M, Freyberg RW, Almenoff PL, D'Alessio DA, Render ML. Hyperglycemia-related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med*. 2009;37(12):3001-3009.
31. Ng CL. Hypoglycaemia in nondiabetic patients. *Aust Fam Physician*. 2010;39(9):619.
32. Lacherade JC, Jacqueminet S, Preiser JC. An overview of hypoglycemia in the critically ill. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(6):1242-1249.
33. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2262-2267.
34. Brad SK. Glucose Meter Use in the Intensive Care Unit: Much Ado About Something. *EJIFCC*. 2014;25(2):178-187.
35. Le HT, Harris NS, Estilong AJ, Olson A, Rice MJ. Blood glucose measurement in the intensive care unit: what is the best method?. *J Diabetes Sci Technol*. 2013;7(2):489-499.
36. American Diabetes Association. Diabetes Care in the Hospital: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42(1):173-181.
37. Compendio Nacional de Insumos para la Salud. Consejo de Salubridad General. 2020 [Citado 22 agosto 2020]. Recuperado a partir de: <http://www.csg.gob.mx/Compendio/CNIS/cnis.html>

38. American Diabetes Association. Diabetes Control and Complications Trial (DCCT): Results of Feasibility Study. The DCCT Research Group. *Diabetes Care*. 1987;10(1):1-19.
39. Kang X, Wang C, Chen D, Lv L, Lliu G, Xiao J, et al. Contributions of Basal Glucose and Postprandial Glucose Concentrations to Hemoglobin A1c in the Newly Diagnosed Patients with Type 2 Diabetes-the Preliminary Study. *Diabetes Technol Ther*. 2015;17(7):445-448.
40. Suh S, Kim JH. Glycemic variability: How Do We Measure It and Why Is It Important?. *Diabetes Metab J*. 2015;39 (4):273-282.
41. Frontoni S, Di Bartolo P, Avogaro A, Bosi E, Paolisso G, Ceriello A. Glucose variability: An emerging target for the treatment of diabetes mellitus. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102(2):86-95.
42. Nathan DM, Davidson MB, DeFronzo RA, Heine RJ, Henry RR, Pratley R, et al. Impaired fasting glucose and impaired glucose tolerance: implications for care. *Diabetes Care*. 2007;30(3):753-759.
43. Ajjan R, Slattery D, Wright E. Continuous Glucose Monitoring: A Brief Review for Primary Care Practitioners. *Adv Ther*. 2019;36(3):579-596.
44. Satya Krishna SV, Kota SK, Modi KD. Glycemic variability: Clinical implications. *Indian J Endocrinol Metab*. 2013;17(4):611-619.
45. Stegenga ME, Van Der Crabben SN, Blümer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood*. 2008;112(1):82-89.
46. Ilyas R, Wallis R, Soilleux EJ, Townsend P, Zehnder D, Tan BK, et al. High glucose disrupts oligosaccharide recognition function via competitive inhibition: a potential mechanism for immune dysregulation in diabetes mellitus. *Immunobiology*. 2011;216(1-2):126-131.

47. Philips BJ, Meguer JX, Redman J, Baker EH. Factors determining the appearance of glucose in upper and lower respiratory tract secretions. *Intensive Care Med.* 2003;29(12):2204-2210.
48. Kohio HP, Adamson AL. Glycolytic control of vacuolar-type ATPase activity: a mechanism to regulate influenza viral infection. *Virology.* 2013;444(1-2):301-309.
49. Garnett JP, Baker EH, Naik S, Lindsay JA, Knight GM, Gill S, et al. Metformin reduces airway glucose permeability and hyperglycaemia-induced *Staphylococcus aureus* load independently of effects on blood glucose. *Thorax.* 2013;68(9):835-845.
50. Popov D, Simionescu M. Alterations of lung structure in experimental diabetes, and diabetes associated with hyperlipidaemia in hamsters. *Eur Respir J.* 1997;10(8):1850-1858.
51. Lange P, Groth S, Kastrup J, Mortensen J, Appleyard M, Nyboe J, et al. Diabetes mellitus, plasma glucose and lung function in a cross-sectional population study. *Eur Respir J.* 1989;2(1):14-19.
52. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295(14):1681-1687.
53. Perrone LA, Plowden JK, García-Sastre A, Katz JM, Tumpey TM. H5N1 and 1918 pandemic influenza virus infection results in early and excessive infiltration of macrophages and neutrophils in the lungs of mice. *PLOS Pathog.* 2008;4(8):e1000115.
54. Hussain A, Bhowmik B, Do Vale Moreira NC. COVID-19 and diabetes: Knowledge in progress. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020; 162:108142.
55. Valdez R, Narayan KM, Geiss LS, Engelgau MM. Impact of diabetes mellitus on mortality associated with pneumonia and influenza among non-Hispanic black and white US adults. *Am J Public Health.* 1999;89(11):1715-1721.


56. Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491-1493.
57. Wilking H, Buda S, Von Der Lippe E, Altmann D, Krause G, Eckmanns T, et al. Mortality of 2009 pandemic influenza A(H1N1) in Germany. *Euro Surveill*. 2010;15(49):19741.
58. Todi S, Bhattacharya M. Glycemic variability and outcome in critically ill. *Indian J Crit Care Med*. 2014;18(5):285-290.
59. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3(6):1292-1301.
60. García-Chapa EG, Leal-Ugarte E, Peralta-Leal V, Durán-González J, Meza-Espinoza JP. Genetic Epidemiology of Type 2 Diabetes in Mexican Mestizos. *Biomed Res Int*. 2017.
61. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Secretaría de Salud. 2016 [Citado 20 mayo 2020]. Recuperado a partir de: <https://www.gob.mx/salud/documentos/encuesta-nacional-de-salud-y-nutricion-de-medio-camino-2016>
62. Rubino F, Amiel SA, Zimmet P, Alberti G, Bornstein S, Eckel RH, et al. New-Onset Diabetes in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(8):789-790.
63. Skyler JS. CGM-a technology in evolution. *Diabetes Technol Ther*. 2009;11(2):63-64.
64. Lavalle F, Antillón C, Flores O, Márquez E, Yépez A, De la Garza N. Recommendations of the use of continuous monitoring and assessment of glycemic variability in diabetes. *Med Int Méx*. 2020;36(2):185-198.
65. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International Consensus on Use of Continuous Glucose Monitoring. *Diabetes Care*. 2017;40(12):1631-1640.

66. Floyd B, Chandra P, Hall S, Phillips C, Alema-Mensah E, Strayhorn G, et al. Comparative analysis of the efficacy of continuous glucose monitoring and self-monitoring of blood glucose in type 1 diabetes mellitus. *J Diabetes Sci Technol.* 2012;6(5):1094-1102.
67. Holzinger U, Warszawska J, Kitzberger R, Wewalka M, Miehsler W, Herkner H, et al. Real-time continuous glucose monitoring in critically ill patients: a prospective randomized trial. *Diabetes Care.* 2010;33(3):467-472.
68. Gómez AM, Umpierrez GE, Muñoz OM, Herreera F, Rubio C, Aschner P, et al. Continuous Glucose Monitoring Versus Capillary Point-of-Care Testing for Inpatient Glycemic Control in Type 2 Diabetes Patients Hospitalized in the General Ward and Treated With a Basal Bolus Insulin Regimen. *J Diabetes Sci Technol.* 2015;10(2):325-329.
69. Gomez AM, Umpierrez GE. Continuous glucose monitoring in insulin-treated patients in non-ICU settings. *J Diabetes Sci Technol.* 2014;8(5):930-936.
70. González-Gallegos N, Valadez-Figueroa I. Sub diagnóstico de diabetes y prediabetes en población rural mexicana. *RESPYN.* 2016; 15(4), 9-13.
71. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA.* 1979 May 11;241(19):2035-2038.
72. Mo Y, Ma X, Lu J, Shen Y, Wang Y, Zhang L, et al. Defining the target value of the coefficient of variation by continuous glucose monitoring in Chinese people with diabetes. *J Diabetes Investig.* 2021;12(6):1025-1034.
73. Monnier L, Colette C, Wojtusciszyn A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward Defining the Threshold Between Low and High Glucose Variability in Diabetes. *Diabetes Care.* 2017;40(7):832-838.


Bibliografía.

- Bode B, Garrett V, Messler J, McFarland R. Glycemic Characteristics and Clinical Outcomes of COVID-19 Patients Hospitalized in the United States. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):813-821.
- Galindo RJ, Aleppo G, Klonoff DC, Spanakis EK, Agarwal S, Vellanki P, et al. Implementation of Continuous Glucose Monitoring in the Hospital: Emergent Considerations for Remote Glucose Monitoring During the COVID-19 Pandemic. *J Diabetes Sci Technol.* 2020;14(4):822-83.

Anexo 1. Carta de consentimiento informado para el participante.

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p>
<p>Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)</p>	
Nombre del estudio:	Frecuencia de variabilidad glucémica elevada en pacientes hospitalizados por sepsis asociada a COVID-19 severa en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI: Estudio piloto.
Lugar y fecha:	CDMX a de del 202
Número de registro institucional:	
Justificación y objetivo del estudio:	Se ha demostrado que mantener la glucosa (azúcar) dentro de rangos adecuados en el paciente hospitalizado por COVID-19 (evitando glucosas muy altas o bajas), ayuda a evitar el riesgo de otras infecciones y disminuye la estancia hospitalaria. El objetivo de este estudio es poner un aparato que mide la glucosa de forma continua para evaluar qué tanto las glucosas salen altas o bajas.
Procedimientos:	El estudio consiste en colocar un sensor de glucosa (aparato de medición) en la piel de brazo, que capta las cifras de glucosa cada 5 minutos, durante las 24 horas del día, por un total de 6 días. La glucosa medida será visible en un monitor que permanecerá junto a usted, este monitor estará programado con alarmas para glucosa alta (>180 mg/dL) y baja (<70 mg/dL) y emitirá un sonido y/o vibración para avisarle al personal de salud que usted se encuentra fuera del rango ideal, con el objetivo de que tomen decisiones para el control de su glucosa a tiempo.
Posibles riesgos y molestias:	Los posibles riesgos y molestias asociados al uso del sensor y monitor son: 1. Pequeño sangrado al momento de la colocación, 2. Dolor al momento de la colocación (sensación de un piquete) y retiro (como el asociado a quitar una tela adhesiva) y 3. Frecuente molestia por el ruido de las alarmas, ya que están no se pueden silenciar y son necesarias para avisarle al personal de salud que su glucosa esta fuera de rangos.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Usted no recibirá un beneficio de forma directa; sin embargo, al estar chequeando la glucosa de forma continua, el personal de salud podrá tomar decisiones para evitar que la glucosa suba o baje.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted no desea participar en el estudio o decide retirarse en cualquier momento, el personal de salud podrá seguir chequeando sus glucosas utilizando la técnica habitual de glucosa capilar (con pinchazo en el dedo y tiras reactivas). El uso del monitor no sustituye los estudios que le tienen que realizar en sangre. Si usted desea obtener información sobre sus resultados de glucosa, los puede solicitar al teléfono o correo electrónico del investigador principal, una vez concluido el estudio (enero 2021).
Participación o retiro:	Si usted no desea participar en el estudio o decide retirarse en algún momento del estudio, continuará recibiendo la atención habitual, sin ninguna repercusión.
Privacidad y confidencialidad:	Todos los datos que pueden identificarlo se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código. No será identificado tampoco en las publicaciones que resulten del estudio.
Declaración de consentimiento:	
Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto participar en el estudio.
<input type="checkbox"/>	Si acepto participar y que se me coloque el aparato de medición para este estudio.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigadora o Investigador Responsable:	M. en c. Aldo Ferreira Hermosillo. Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas. Teléfono: 56276900 ext. 21913, correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com
Colaboradores:	Dra. Claudia Ramírez Rentería, Dra. María Fernanda Armenta Manjarrez, Dra. Alejandra Albarrán Sánchez, Dra. Maura Estela Noyola García, Dr. Juan Carlos Anda Garay
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comité Local de Ética de Investigación en Salud del CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4° piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Colonia Doctores. México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56 27 69 00 extensión 21230, correo electrónico: comité.eticainv@imss.qob.mx	

Anexo 2. Carta de consentimiento informado para el familiar, en caso de que el participante no se encuentre en condiciones de firmar.

	<p>INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UNIDAD DE EDUCACIÓN, INVESTIGACIÓN Y POLITICAS DE SALUD COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD</p>
<p>Carta de consentimiento informado para participación en protocolos de investigación (adultos)</p>	
Nombre del estudio:	Frecuencia de variabilidad glucémica elevada en pacientes hospitalizados por sepsis asociada a COVID-19 severa en el Hospital de Especialidades de CMN Siglo XXI: Estudio piloto.
Lugar y fecha:	CDMX a _____ de _____ del 202
Número de registro institucional:	_____
Justificación y objetivo del estudio:	Se ha demostrado que mantener la glucosa (azúcar) dentro de rangos adecuados en el paciente hospitalizado por COVID-19 (evitando glucosas muy altas o bajas), ayuda a evitar el riesgo de otras infecciones y disminuye la estancia hospitalaria. El objetivo de este estudio es poner un aparato que mide la glucosa de forma continua para evaluar qué tanto las glucosas salen altas o bajas.
Procedimientos:	El estudio consiste en colocar a su familiar un sensor de glucosa (aparato de medición) en la piel del brazo, que capta las cifras de glucosa cada 5 minutos, durante las 24 horas de día, por un total de 6 días. La glucosa medida será visible en un monitor que permanecerá junto a usted, este monitor estará programado con alarmas para glucosa alta (>180 mg/dL) y baja (<70 mg/dL) y emitirá un sonido y/o vibración para avisarle al personal de salud que usted se encuentra fuera del rango ideal, con el objetivo de que tomen decisiones para el control de su glucosa a tiempo.
Posibles riesgos y molestias:	Los posibles riesgos y molestias asociados al uso del sensor y monitor son: 1. Pequeño sangrado al momento de la colocación, 2. Dolor al momento de la colocación (sensación de un piquete) y retiro (como el asociado a quitar una tela adhesiva) y 3. Frecuente molestia por el ruido de las alarmas, ya que están no se pueden silenciar y son necesarias para avisarle al personal de salud que su glucosa esta fuera de rangos.
Posibles beneficios que recibirá al participar en el estudio:	Su familiar no recibirá un beneficio de forma directa; sin embargo, al estarse checando la glucosa de forma continua, el personal de salud podrá tomar decisiones para evitar que la glucosa suba o baje.
Información sobre resultados y alternativas de tratamiento:	Si usted no desea que su familiar participe en el estudio o decide que su familiar sea retirado en cualquier momento, el personal de salud podrá seguir checando las glucosas utilizando la técnica habitual de glucosa capilar (con pinchazo en el dedo y tiras reactivas). El uso del monitor no sustituye los estudios que se le tienen que realizar en sangre. Si usted o su familiar desean obtener información sobre sus resultados de glucosa, los puede solicitar al teléfono o correo electrónico del investigador principal una vez concluido el estudio (enero 2021).
Participación o retiro:	Si usted no desea que su familiar participe en el estudio o decide que deje de participar en algún momento del estudio, el/ella continuará recibiendo la atención habitual, sin ninguna repercusión.
Privacidad y confidencialidad:	Todos los datos que pueden identificar a su familiar se almacenarán en diferentes sitios bajo un número de código. No será identificado tampoco en las publicaciones que resulten del estudio.
Declaración de consentimiento:	
Después de haber leído y habiéndome explicado todas mis dudas acerca de este estudio:	
<input type="checkbox"/>	No acepto que mi familiar participe en el estudio.
<input type="checkbox"/>	Si deseo que mi familiar participe y que se le coloque el aparato de medición para este estudio.
En caso de dudas o aclaraciones relacionadas con el estudio podrá dirigirse a:	
Investigadora o Investigador Responsable:	M. en c. Aldo Ferreira Hermosillo. Unidad de Investigación en Enfermedades Endocrinas. Teléfono: 56276900 ext. 21913, correo electrónico: aldo.nagisa@gmail.com
Colaboradores:	Dra. Claudia Ramírez Rentería, Dra. María Fernanda Armenta Manjarrez, Dra. Alejandra Albarrán Sánchez, Dra. Maura Estela Noyola García, Dr. Juan Carlos Anda Garay

Anexo 3. Hoja de recolección de datos del participante.

Nombre: _____ NSS: _____
 Edad: _____ Sexo: _____ Servicio a cargo: _____ Cama: _____

Fecha de ingreso al área COVID-19:	Fecha de egreso del área COVID-19:
Consentimiento informado:	Periodo de participación en el protocolo:

Antecedentes personales.			
Rubro.	Si.	No.	Tiempo
Historia personal de Diabetes 1 o 2.			
Tratamiento para la Diabetes 1 o 2.			
Monitoreo de glucometría capilar en domicilio.			Cifras promedio:
En caso de no tener diagnóstico de Diabetes, historia previa de alteración en el metabolismo de la glucosa.			
Otra enfermedad (es):			

Detalles de hospitalización.			
Rubro	Si.	No.	Detalles.
Fiebre			Cifra y lugar de determinación
Estado de consciencia			ECG _____ FOUR _____ RASS _____
VMI			Modalidad: _____ FiO2 _____ %, PaO2 _____ PaFi _____
Vasopresor			PAM: _____ lactato _____
TFG al ingreso.			Por CKD EPI: Uresis _____ ml /kg/hora
Hb1Ac al ingreso o en los 3 meses previos.			Cifra:
Glucosa en ayuno al ingreso (primeros 7 días.)			Cifra:

Laboratorio de ingreso.										
Hb	HTO	Leu	Neu	Lnf	Plq	Dímero D	Fibrinógeno	Alb	BT	
BD/BI	DHL	AST/ALT	GGT/FA	Cr	Urea	BUN	Na	k	cL	
Ph	HCO3-	PCR	Procalcitonina	ferritina	CT	HDL	LDL	Triglicéridos		
APACHE II:			SOFA:							

Agregados:

Anexo 4. Características del sistema de monitoreo de glucosa continuo.

Marca: Medtronic.

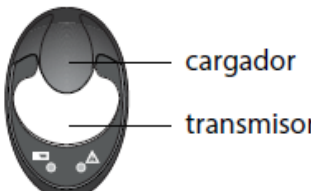
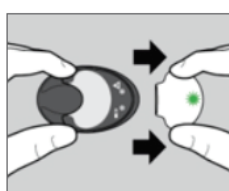

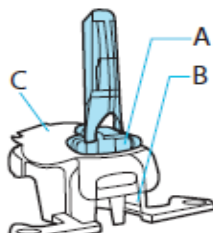
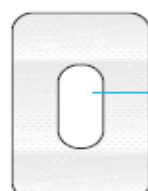
Clave en el Compendio de Insumos para la Salud: 531.140.0369.



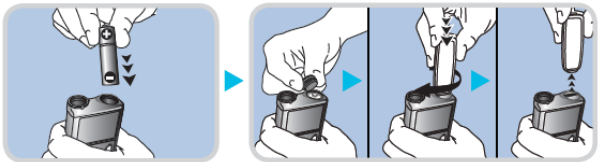
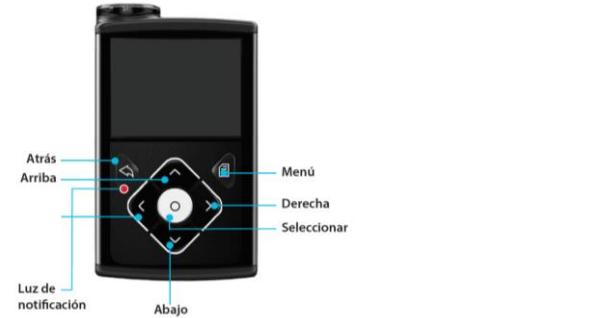

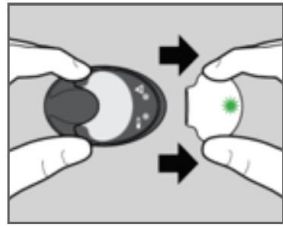
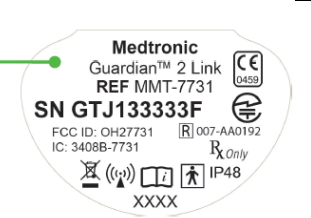
Figura. Sistema de monitoreo continuo.

1. Sensor.
2. Transmisor.
3. Monitor.

Características del monitor: MiniMed 640G	
Material	Plástico.
Tamaño	<ul style="list-style-type: none"> • Alto: 9.5 cm. • Ancho: 5.5 cm. • Grosor: 2.0 cm
Peso	150 gramos (con pila).
Baterías	1 batería AA, con tiempo de función aproximado de 14 días por pila.
Pantalla	
Alarmas	<ul style="list-style-type: none"> • Glucosa alta: > 180 mg/dL. • Glucosa baja: > 70 mg/dL. <p>*Duración de alarma 30 segundos, con repetición cada 5 minutos hasta desactivarla al presionar cualquier tecla del aparato, desbloquear y elegir la opción "Ok".</p>

Características del transmisor: Guardian 2 Link.	
Material	Plástico.
Tamaño	<ul style="list-style-type: none"> • Alto: 2.9 cm. • Ancho: 4.1 cm. • Grosor: 0.3 cm
Peso	10 gramos.
Baterías.	No aplica. Recargable. <div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: center; margin-top: 10px;">   </div>
Características del sensor: Enlite.	
Material	Plástico.
Tamaño	<ul style="list-style-type: none"> • Alto: 1.6 cm. • Ancho: 1.8 cm. • Grosor: 0.3 cm
Peso	2 gramos.
Baterías.	No aplica. Vida funcional 6 días.
Componentes del sistema Enlite.	<div style="display: flex; justify-content: space-around; align-items: flex-start;"> <div style="text-align: center;">  <p>Insertador Enlite</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Sensor y pedestal Enlite A: Sensor B: Pedestal C: Adhesivo</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>Adhesivo del sensor A: Orificio preformado</p> </div> </div>

Anexo 5. Procedimiento de colocación, funcionamiento y cuidados del sistema de monitoreo continuo.

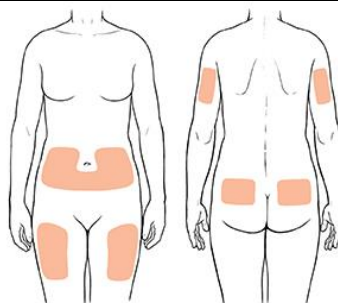
Procedimiento de encendido del monitor y conexión de monitor de glucosa con el transmisor correspondiente.	
<p>1. Colocar la pila en el monitor. Encenderá automáticamente. Configurar idioma y formato horario.</p>	
<p>2. Ir al MENÚ de opciones y con el cursor (abajo) seleccionar UTILIDADES y dar "OK" con el botón del centro.</p>	
<p>3. Seleccionar CONECTAR DISPOSITIVO y posteriormente CONEXIÓN AUTOMÁTICA.</p>	
<p>4. Retirar el Guardian 2 Link del cargador, encenderá una luz verde lo que traduce está en MODO BUSQUEDA. Elegir la opción BUSCAR NUEVO DISPOSITIVO en el monitor.</p>	 <div data-bbox="1068 1031 1377 1255" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Nuevo dispositivo</p> <p>Consultar la guía del usuario para conectar el nuevo dispositivo. A continuación, seleccionar Buscar cuando esté listo.</p> <p style="text-align: center;">Buscar</p> </div>
<p>5. Automáticamente se detectará el transmisor en el monitor, verificar sea el número de serie del Guardian.</p>	<div data-bbox="781 1283 1062 1499" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>Confirmar número serie</p> <p>Nuevo dispositivo</p> <p>SN: GTJ133333F</p> <p style="text-align: center;">Cancelar Confirmar</p> </div> <div data-bbox="1068 1283 1377 1499" style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin-left: 20px;">  </div>

Procedimiento de colocación del sensor de glucosa y transmisor.

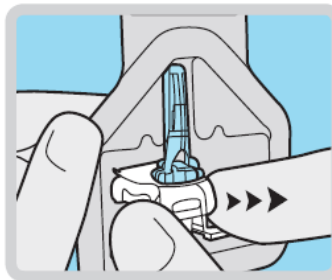
1. **Lavado de manos** con agua y jabón, usando técnica de 10 pasos.



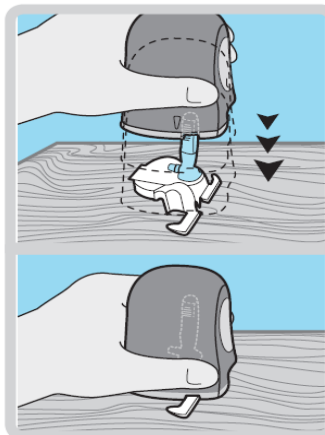
2. **Limpiar el lugar seleccionado** (cara posterior del brazo; piel sana, no datos de infección local) con una toallita con alcohol y deje secar el alcohol.



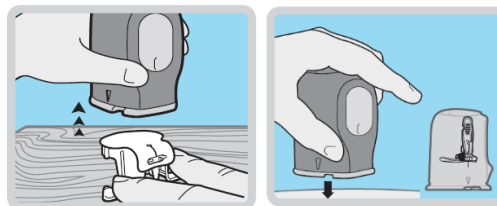
3. **Retirar el sensor** de su contenedor sujetando el pedestal.

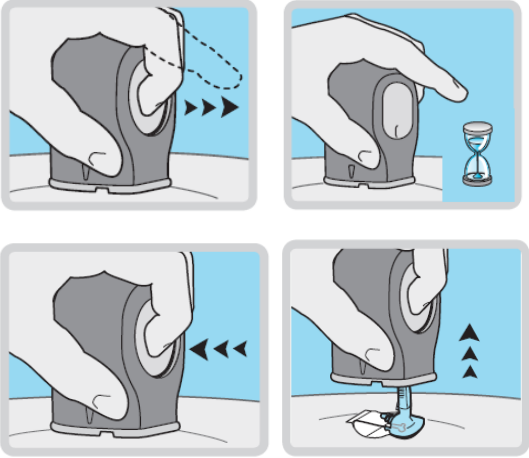

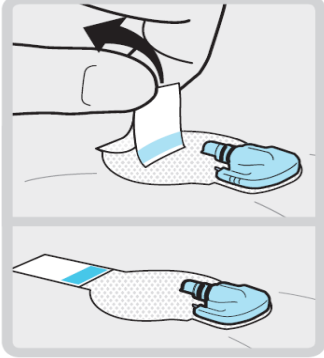
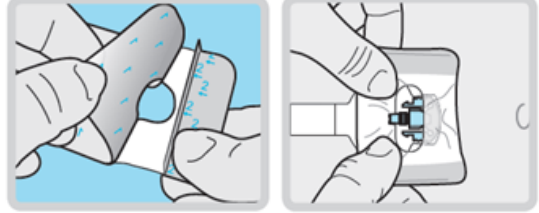
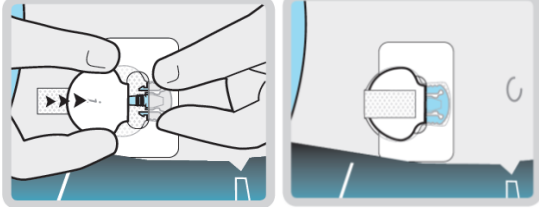


4. Colocar el sensor en una superficie lisa y limpia (Ej. Una mesa) y **cargar el insertador**, empujándolo con cuidado sobre el sensor y el pedestal hasta que la base del insertador quede plana sobre la mesa.

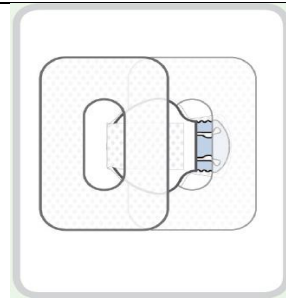


5. **Separar el pedestal del sensor**, sujetando las patas sobre la mesa y retirando el insertador.



<p>6. Insertar el sensor, presionando el botón verde por 1 segundo y soltarlo.</p> <p>6.1 Mantener el insertador plano sobre el cuerpo durante 5 segundos.</p> <p>6.2 Aplastar el botón verde y retirar el insertador con cuidado, manteniendo el botón presionado.</p>	
<p>7. Separar la aguja del sensor, sosteniendo con dos dedos la base sobre la piel.</p>	
<p>8. Retirar el adhesivo del sensor, para posteriormente colocar el Guardian 2 Link.</p>	
<p>9. Adhirir el adhesivo a la parte redondeada del sensor y a la piel delante del sensor, el adhesivo no bloquear el conector del sensor.</p>	
<p>10. Conectar el Guardian 2 Link con el sensor (hasta hacer click). Se coloca sobre el adhesivo. Pegar la pesataña sobre el Guardian.</p>	

11. Finalmente colocar un segundo adhesivo sobre el Guardian y la piel.



Funcionamiento del monitor conectado al sensor.

- El monitor se enlaza con el sensor por medio del transmisor. Indicará INICIALIZANDO y en un lapso de 2 horas pedirá una primera calibración con glucosa capilar. Después de la primera calibración ya mostrará la glucosa intersticial, actualizada cada 5 minutos. Pedirá una segunda calibración a las 6 horas.
- Posteriormente para su funcionamiento durante los 6 días, se calibrará cada 12 horas. Horario elegido 6:00 horas y 18:00 horas, para evitar situaciones como la ingesta de alimentos o la aplicación de insulina preprandial, que puedan generar un pico o una baja importante de glucosa.
- El monitor tiene programadas alarmas de vibración y sonido, que se activaran en caso de eventos de hipoglucemia < 70 mg/dL e hiperglucemia > 180 mg/dL. De igual manera, una alarma indicará cuando sea momento de la calibración o exista falla en el funcionamiento del monitor.

Cuidados del monitor y sensor para su adecuado funcionamiento.

- Mantener el monitor a menos de 1.5 metros del paciente.
- No mojar el monitor.
- No radiar el sensor. En caso de la toma de radiografía debe colocarse un protector de plomo sobre el mismo.

Anexo 6. Riesgos de la colocación del monitor.

1. Sangrado al momento de la inserción del sensor en la piel.
2. Dolor al momento de insertar la aguja en la piel.
3. En caso de elegir un mal sitio de colocación, es decir sobre piel infectada o lacerada, se puede generar una infección de tejidos blandos.
4. Realizar algún paso de la forma incorrecta y echar a perder el equipo, ameritando un nuevo sensor.