



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN



SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACIÓN
EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

“CONTROL ESTRICTO DE GLUCOSA EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE
MANEJADOS CON TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA VS. ESQUEMA
TRADICIONAL”

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN CLÍNICA

PRESENTADO POR
DR. JULIO ALEJANDRO LEÓN ESPINO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO

DIRECTORA DE TESIS
DRA. INES LOPEZ ISLAS



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.



GOBIERNO DEL DISTRITO FEDERAL
México Capital en Movimiento



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

SECRETARIA DE SALUD DEL DISTRITO FEDERAL
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION
SUBDIRECCION DE POSGRADO E INVESTIGACION

CURSO UNIVERSITARIO DE ESPECIALIZACION
EN MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO

“CONTROL ESTRICTO DE GLUCOSA EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE
MANEJADOS CON TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA VS. ESQUEMA
TRADICIONAL”

TRABAJO DE INVESTIGACION CLINICA

PRESENTADO POR
DR. JULIO ALEJANDRO LEON ESPINO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA EN MEDICINA DEL
ENFERMO EN ESTADO CRITICO

DIRECTORA DE TESIS
DRA. INES LOPEZ ISLAS.

“CONTROL ESTRICTO DE GLUCOSA EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE
MANEJADOS CON TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA VS. ESQUEMA
TRADICIONAL.”

Autor: Dr. Julio Alejandro León Espino

Vo. Bo.
Dr. Martín Mendoza Rodríguez

Profesor Titular del Curso de
Especialización en Medicina del Enfermo en Estado Crítico

Vo. Bo.
Dr. Antonio Fraga Mouret

Director de Educación e Investigación.

“CONTROL ESTRICTO DE GLUCOSA EN PACIENTES CON SEPSIS GRAVE
MANEJADOS CON TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA VS. ESQUEMA
TRADICIONAL”

Dr. Julio Alejandro León Espino

Vo. Bo. Dra. Inés López Islas.

Directora de tesis

Medico Adscrito a la UCI del Hospital General Enrique Cabrera.

Dedicatorias

**A mis padres.
Monico y Eugenia.
Porque han sido el claro ejemplo
de perseverancia, sin ustedes, no sería lo que
soy.
Gracias por confiar en mí.**

**A mis maestros.
Por que ahn sido mi ejemplo a seguir
Y con su enseñanza he logrado ser mejor profesional
y mejor persona.**

Índice.

| | |
|----------------------------|----|
| Introducción | 1 |
| Justificación | 9 |
| Planteamiento del problema | 10 |
| Hipótesis | 10 |
| Hipótesis alternativa | 10 |
| Objetivo General | 10 |
| Objetivos específicos | 11 |
| Tipo de estudio | 11 |
| Diseño de estudio | 11 |
| Criterios de inclusión | 11 |
| Criterios de exclusión | 11 |
| Criterios de eliminación | 11 |
| Determinación de variables | 12 |
| Material y métodos | 13 |
| Resultados | 14 |
| Discusión | 20 |
| Conclusiones | 22 |
| Propuesta | 22 |
| Referencias bibliográficas | 23 |

Resumen.

Objetivos.

Conocer si el control estricto de glucosa en pacientes con sepsis grave con terapia intensiva de insulina vs. esquema tradicional influye en la mortalidad de estos pacientes

Material y métodos.

Se estudiaron 52 pacientes con el diagnóstico de sepsis grave que ingresaron a la UCI de los hospitales de la secretaria de salud del Distrito Federal. Del primero de febrero del 2007 a Enero del 2008. Se formaron dos grupos de pacientes con sepsis grave con APACHE II de 22 a 26 puntos con glucosa mayor de 150 mg/dl. A su ingreso al estudio y una vez reunidos los criterios se les asignó a un grupo de tratamiento de manera aleatoria. Al primer grupo (24 pacientes) se le administro insulina en infusión y al otro grupo (22 pacientes) se le administro esquema de insulina tradicional, se les dio seguimiento por 5 días.

Resultados.

Fueron un total de 46 pacientes de los cuales 14 fueron mujeres (30.5%) y 32 hombres (69.5%); por grupo: tratamiento intensivo de insulina (grupo 1) fueron 7 mujeres (29.1%) y 17 hombres (70.9%), en el tratamiento tradicional de insulina (grupo 2): 7 mujeres (32%) y 15 hombres (68%). El origen de la sepsis fue: grupo 1 abdominal 9 pacientes (37.5%), respiratorio 8 pacientes (33.3%), tejidos blandos 5 pacientes (20.8%) y urogenital 2 pacientes (8.3%). Grupo 2: abdominal 11 pacientes (44%), respiratorio 10 pacientes (40%), tejidos blandos 5 pacientes (12%) y urogenital 1 paciente (4%).

Conclusiones.

De acuerdo a este estudio se concluyo que el tratamiento intensivo de insulina en los pacientes con sepsis grave comparado con el esquema tradicional disminuye significativamente la mortalidad y morbilidad de estos pacientes.

Palabras clave: Tratamiento intensivo de insulina, Sepsis grave, Esquema tradicional de insulina.

Introducción.

El endotelio vascular es un tejido de origen mesodérmico constituido por una monocapa de células que reviste la luz de todos los vasos sanguíneos, se estima que en los seres humanos adultos la superficie total que ocupa esta población celular es superior a $1,000\text{m}^2$ que lejos de ser inerte, regula una serie de funciones que son relevantes para la homeostasis, entre las que figuran la regulación del transporte selectivo de sustancias, la incorporación y transformación de lípidos plasmáticos, el mantenimiento de una superficie inerte a las células (no trombogénica, no adherente para los leucocitos) en la luz de los vasos, la modulación del fenotipo del músculo liso vascular y la regulación de la reactividad vascular y el control del tono del músculo liso vascular. Durante la respuesta inflamatoria sistémica aguda algunas de las funciones del endotelio vascular se ven seriamente alteradas y éste se torna permeable, adherente para células musculares lisas vasculares y se producen grandes modificaciones en el control del tono vasomotor.¹ La hiperglicemia y la resistencia a la insulina son hallazgos comunes en los pacientes críticos, estos sin diabetes mellitus, los niveles altos de glucosa se ha asociado con resultados adversos en una variedad de situaciones clínicas, además se encontró que la hiperglucemia durante la hospitalización es un predictor independiente de efectos adversos en pacientes admitidos con trauma.² La administración de múltiples fármacos en la unidad de cuidados intensivos, tales como epinefrina, norepinefrina, (efectos alfa adrenérgicos), otros simpaticomiméticos, corticoesteroides y otros inmunosupresores pueden provocar hiperglucemia. La hiperglucemia puede ser resultado de la nutrición enteral o parenteral o del empleo de soluciones glucosazas las cuales se utilizan para infusión de medicamentos o fluidos, los pacientes que reciben 4 mg/kg/min de soluciones glucosazas tienen 50% de probabilidades de desarrollar hiperglucemia. Las soluciones de diálisis pueden ser una fuente oculta de absorción sistémica de glucosa 80 gr/día . La hiperglucemia como respuesta a procedimientos quirúrgicos puede también estar alterada por la técnica anestésica. Así como también la resistencia a la insulina varía de acuerdo al tiempo de duración de la cirugía y puede persistir por semanas. La insulina posee efectos fisiológicos benéficos como acción hipoglucemiante, promueve la síntesis muscular de proteínas e inhibe la lipólisis, produce una

variedad de respuesta inflamatoria. La terapia intensiva con insulina reduce significativamente los niveles de proteína C reactiva. Suprime la expresión del factor nuclear κ -B y la generación de radicales libres. La revisión realizada por Matthias Turina y colaboradores analizaron la hiperglucemia aguda y el sistema inmune innato., en sus aspectos clínicos, celulares y moleculares, se observó que la hiperglucemia reduce la actividad de los neutrófilos, disminuyendo la quimiotaxis y formación de radicales de oxígeno reactivo disminuyendo la fagocitosis de las bacterias, hay incremento de las citoquinas proinflamatorias, así como del factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), e interleucina 6, hay reducción del óxido nítrico endotelial. Todo esto que se observó influyó en la morbilidad y mortalidad de los pacientes, concluyendo la recomendación de un control de la hiperglucemia para disminuir la morbilidad y la mortalidad.³ James Stephen evaluó los efectos del manejo intensivo de la glucosa con la mortalidad de los pacientes adultos críticos, realizado en el Hospital de Stamford afiliado a la Universidad de Columbia, este estudio comparó 800 pacientes divididos en 2 grupos, los pacientes incluidos con edad similar, sexo raza y prevalencia de diabetes mellitus, a su ingreso se clasificaron por escala de APACHE II, los pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos con una amplia variedad de diagnósticos, médicos y quirúrgicos, el objetivo fue mantener niveles de glucosa igual o menor a 140 mg/dl, el control de la glucemia se evaluó a su ingreso y posteriormente con glucosas capilares cada 3 hrs, prolongado la frecuencia en caso de que los niveles de glucosa se mantuvieran por debajo de 140 mg/dl, la infusión continua de insulina se usó si la glucosa capilar excedió los 200mg/dl, en dos tomas sucesivas, y se usó insulina rápida regular para niveles de glucosa más bajos. En sus resultados el porcentaje de pacientes con hipoglucemia se incrementó de 0.54% a 1.02% pero no se asoció a efectos adversos clínicos ni secuelas. Se observó también disminución en el número de pacientes con insuficiencia renal de 12 a 3 después de la institución del protocolo, influyendo en la disminución en el número de transfusiones así como en la presencia de procesos infecciosos. Así se concluyó que el mantener niveles de glucosa por debajo de 140 mg/dl se asoció con una disminución de la mortalidad en un 29.3% en un grupo de pacientes críticos heterogéneo.⁴ El estudio Terapia intensiva con insulina en pacientes gravemente enfermos que fue prospectivo aleatorizado controlado,

que incluyó 1548 pacientes que fueron asignados al azar en uno de dos grupos, el primero recibió terapia de insulina en infusión para mantener niveles de glucosa entre 80 y 110 mg/dl. El segundo grupo recibió tratamiento convencional que consistió en administrar terapia de insulina solamente si los niveles de glucosa en sangre excedían 215 mg/dl y mantener niveles de glucosa entre 180 y 200mg/dl. Se observó reducción de la mortalidad durante su estancia en la unidad de cuidados intensivos de un 8 % a 4.6% cuando se les administró tratamiento convencional, este beneficio fue mayor en los pacientes que permanecían en la unidad por cinco días o más, comparado con la disminución de 10.6 en la mortalidad en pacientes tratados con terapia intensiva de insulina, lo cual también demostró disminución en el número de infecciones hospitalarias, 46%, en la realización de diálisis o hemofiltración en pacientes con falla renal aguda 41%, disminución del 50% en las transfusiones de concentrados eritrocitarios y 44 % de polineuropatías, el grupo tratado con protocolo intensivo de insulina se inició cuando los niveles de glucosa excedían 110 mg/dl ajustándose la dosis de insulina para mantener normoglucemia, 35 pacientes murieron durante su estancia en la unidad en el grupo en manejo con protocolo de administración intensiva de insulina en comparación con las 63 muertes presentadas en el grupo manejado con tratamiento convencional.⁵

Amanda M Laird y colaboradores en su estudio relación de la hiperglucemia temprana en la mortalidad de los pacientes con trauma, se llevó a cabo en periodo de 2 años, (la hiperglucemia temprana se desarrolla como respuesta al estrés inicial como un mecanismo de defensa), ingresaron al estudio los pacientes que se identificaron con trauma nivel 1 de acuerdo a un registro en el cual se evaluaron los pacientes mediante escalas de severidad, niveles de glucosa en plasma, déficit de base y edad. Los pacientes diabéticos fueron excluidos. Los pacientes con hiperglucemia no fueron tratados con un protocolo estricto, la hiperglucemia fue usada generalmente con infusión de insulina continua y dosis intermitentes, iniciando el manejo con valores de glucosa en plasma mayor de 200 mg/dl, los pacientes con niveles menores de 200mg/dl no recibieron insulina. Los pacientes fueron monitorizados diariamente en la UCI por la presencia de síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, y se buscaron procesos infecciosos tales como neumonías, sepsis y bacteremia. Los efectos de la hiperglucemia fueron evaluados en tres diferentes niveles,

mayor a 100 mg/dl, mayor a 150 mg/dl y mayor de 200 mg/dl. Se definió a la hiperglicemia temprana con valores de glucosa en plasma iguales o mayores de 200 mg/dl. Los niveles de glucosa seleccionados fueron episodios aislados del 1ro o 2do día de admisión en la unidad de cuidados intensivos, tomando la primera determinación de glucemia reportada en el laboratorio, la hiperglicemia temprana ocurrió en 311 pacientes (60%) en el rango de 150 mg/dl, 90 pacientes (17%) en el nivel de 200 mg/dl, y se demostró que los niveles de glucosa tempranos mayores de 200 mg/dl se asocian a altos rangos de infección así como incremento en la mortalidad en la población con trauma independientemente de la severidad de la lesión o choque.⁶ En el estudio implementación de un protocolo de insulina en infusión seguro y efectivo en una unidad médica de cuidados intensivos, con la finalidad de obtener guías para ajuste para ajustar la terapia con insulina, se incluyeron en este estudio, realizado por Philip A. Goldberg, a 52 pacientes, valoraron el tiempo de duración de los pacientes con la infusión el cual fue de aproximadamente 61 hrs, con un rango de 7 a 521 hrs, iniciaron las infusiones de insulina cuando el promedio de glucosa fue de 299 ± 96 mg/dl y el tiempo en el cual los niveles de glucosa en sangre disminuyeron a 100 mg/dl de 139 mg/dl el cual fue de 10.2 a 4.6 hrs, utilizaron el reporte de glucemia reportado al ingreso para determinar la administración de un bolo inicial de insulina dividiendo el resultado de la glucosa entre 100 e iniciando posteriormente la infusión de insulina a las mismas unidades obtenidas por dicha operación matemática, llegando a concluir que la media de insulina en infusión para mantener normoglicemia en los pacientes internados en UCI fue de 4 U/hr no habiendo diferencias en pacientes diabéticos y en no diabéticos, siendo menor el número de complicaciones presentadas en los pacientes controlados mediante este protocolo.⁷ En el estudio realizado por Finney y cols, control de glucosa y mortalidad en pacientes gravemente enfermos, el objetivo fue determinar si los niveles de glucosa en sangre o la cantidad de insulina administrada estaban asociados con reducción de la mortalidad en los pacientes críticos, fue prospectivo, observacional, se incluyeron 531 pacientes con edad promedio de 64 años, los pacientes incluidos padecían múltiples patologías, clasificados por escala pronóstica de APACHE II a su ingreso y si presentaron disfunción orgánica se valoraban mediante la escala pronóstica SOFA, se tomó control de

glucosa en sangre cada 3 hrs, ellos observaron que sí había incremento en la administración de insulina exógena en los pacientes tratados, se presentaba un mayor riesgo de mortalidad, concluyendo que el control adecuado de glucosa disminuye la mortalidad y en el se debe basar el manejo y no en niveles de insulina administrados. También se observó que mantener niveles de glucosa de 145 mg/dl disminuye el riesgo de hipoglucemias.⁸ Umpierrez y cols en su estudio Hiperglucemia como marcador independiente de mortalidad hospitalaria en pacientes sin diagnóstico de diabetes mellitas, que incluyó 2030 pacientes adultos, se excluyeron 144, y se formaron 3 grupos, uno incluyó pacientes los cuales tenían valores normales de glucosa en sangre, los pacientes con hiperglucemia fueron divididos en 2 grupos, los que tenían antecedentes previos de diabetes y los que no tenían dicho antecedente, se definió la hiperglucemia como valor en ayunas en control tomado en la unidad hospitalaria de 126 mg/dl o mayor, o la toma de dos determinaciones al azar las cuales se reportaron con niveles de 200 mg/dl o mayores, de estos, 1168 (62%) tuvieron reporte de glucemia normal, 495 (26%) tuvieron historia previa de diabetes mellitus, 223 pacientes (12%), se diagnosticaron como nuevos hiperglucémicos. En el estudio se observó que los pacientes debutantes con hiperglucemia tuvieron mayor mortalidad (16%) comparado con los pacientes los cuales presentaron hiperglucemia pero que tenían antecedente previo de diabetes con un 3 % de mortalidad, los pacientes con normoglucemia y que padecían enfermedades graves tuvieron un menor porcentaje de mortalidad de 1.7%, esto en pacientes ingresados al servicio de urgencias, en los pacientes ingresados a la unidad de cuidados intensivos la mortalidad fue de 0.8% en pacientes con normoglucemia, de 1.7% en pacientes con antecedentes previos de diabetes y de 10% de mortalidad en pacientes diagnosticados como debutantes de hiperglucemia, la hiperglucemia se presentó en 38 % de los pacientes, se concluyó que la hiperglucemia en los pacientes críticos aumenta la morbilidad y la mortalidad.⁹ En el estudio realizado por Marc G. Jeschke, El Tratamiento de insulina mejora la reacción inflamatoria sistémica al trauma severo, el objetivo de este estudio fue determinar el efecto de la insulina en la respuesta inflamatoria sistémica, pro y citocinas antiinflamatorias así como la respuesta hepática aguda como respuesta en la fase aguda en pacientes pediátricos quemados, 28 pacientes severamente quemados fueron incluidos

dentro del estudio, 13 niños se incluyeron en el grupo de insulina para mantener cifras de glucosa sanguínea entre 120 y 180 mg/dl, 15 pacientes en el grupo control, los cuales no recibieron insulina, siendo sus niveles de glucosa similares al primer grupo, los resultados obtenidos en los pacientes en los cuales se administró insulina fue disminución de las citocinas, y proteínas pro inflamatoria así como incremento de las proteínas hepáticas, además a los pacientes a los cuales se les administró insulina requirieron menor administración de albúmina, disminución de ácidos grasos libres así como de los triglicéridos en comparación con el grupo 2, así, se concluyó que la insulina atenúa la respuesta inflamatoria por aumento de la cascada proinflamatoria y aumento de la antiinflamatoria que por consecuencia mejora la homeostasis y disminuye la morbimortalidad, y por último, la insulina en dosis que mantuvieron la glucosa por debajo de 110 mg/dl disminuyo la mortalidad y previene la incidencia de falla orgánica múltiple en pacientes críticos. En el estudio evidencia basada en el manejo de pacientes gravemente enfermos, en los pacientes críticos es frecuente la hiperglucemia, la respuesta metabólica en las enfermedades críticas incluye estimulación de el eje hipotálamo hipófisis adrenérgico, resultando en un incremento de la hormona del crecimiento y los niveles de prolactina, los niveles de cortisol usualmente se incrementan y estos cambios endocrinos resultan en hiperglucemia, las catecolaminas también contribuyen a la hiperglicemia de los pacientes críticos. Reciente evidencia sugiere que el control de la hiperglucemia debe ser mas riguroso, en adición a la reducción de la mortalidad por el control estricto de la glucosa con terapia en infusión (entre 180 y 200 mg/dl) también disminuyeron las infecciones, las transfusiones y los días de ventilación mecánica.¹¹ Marfella, Raffaele y cols. al analizar los efectos hemodinámicos de la hiperglucemia aguda en pacientes con diabetes tipo 2, se incluyeron 20 pacientes, y observaron que durante la hiperglucemia los pacientes presentaban un incremento significativo de las presiones sistólica y diastólica además de incremento de la frecuencia cardíaca, sugiriendo que esto se debe al bloqueo en la producción de óxido nítrico.¹² El consenso en el control de la glucosa en la sepsis severa fue propuesto en el primer comité de sepsis y subsecuentemente aprobado por todo el comité. Un estudio aleatorizado monocéntrico en una UCI en cirugía cardíaca demostró una reducción de la mortalidad con insulina intravenosa

intensiva. En pacientes con un padecimiento médico en la UCI, la mortalidad se redujo con terapia intensiva de insulina.¹³ Otro ejemplo es el estudio realizado por Cynthia M. Cely y colaboradores denominado, Relación de la homeostasis de la glucosa basal normal e hiperglicemia durante la enfermedad crítica grave, el objetivo del estudio fue aclarar la relación del control de la glucosa basal normal y el estímulo agudo con hiperglucemia durante la enfermedad grave, fue un estudio prospectivo de cohorte, se incluyeron 100 pacientes, se excluyeron pacientes con cetoacidosis diabética o estado hiperglucémico hiperosmolar, los pacientes fueron asignados a un grupo de acuerdo a categorías las cuales incluían valores de glucosa, normal, anormal o invaluable de acuerdo a control de glucosa mediante hemoglobina glucosilada, definieron la hiperglucemia como valores por encima de 110 mg/dl, tomaron en cuenta la administración de medicamentos como esteroides, aminas vasoactivas y la administración de glucosa, en todos los pacientes se calculó el índice de masa corporal así como se utilizó la escala pronóstica de APACHE II, se observó en el estudio que la hemoglobina glucosilada en sujetos normales fue un predictor independiente del pico promedio de glucosa manteniendo valores mayores de 150 mg/dl en estos y en los pacientes con glucosa anormal mantenían valores mayores de 200 mg/dl, concluyendo en el estudio que en pacientes si evidencia de valores anormales de glucosa en las tomas basales, posterior a una enfermedad crítica grave la hiperglucemia es común, siendo más marcada la hiperglucemia en pacientes con glucosa anormal y que sufrían también una enfermedad grave. Se concluyó que los valores bajos de hemoglobina glicosilada se relacionan con una menor hiperglucemia en pacientes gravemente enfermos y en caso de valores de hemoglobina glucosilada altos se relaciono con valores más altos de hiperglucemia.¹⁴ Lo que realizó Amado X. Freire y cols. en su estudio hiperglucemia al ingreso y otros factores de riesgo como predictores de mortalidad en una población hospitalizada en una unidad de cuidados intensivos, el propósito de este estudio fue determinar si los niveles elevados de glucosa sérica después de 24 hrs de ser admitidos los pacientes a la unidad de cuidados intensivos están asociados con incremento en la mortalidad hospitalaria. Fue un estudio observacional, de cohorte, se incluyeron 1185 pacientes en un lapso de tiempo de 3 años, se incluyeron pacientes con múltiples patologías aceptándose también pacientes con descompensación

como cetoacidosis diabética o hipoglucemias utilizando la escala pronóstica APACHE II posterior a su ingreso a la unidad de cuidados intensivos, el punto primario a evaluar era la mortalidad hospitalaria. El porcentaje de mortalidad en la UCI fue de 18% y de 20 % en hospitalización, sobrevivieron 945 y fallecieron 240 pacientes, utilizaron como predictores de mortalidad escala de APACHE II, la ventilación mecánica hipoalbuminemia, acidosis láctica y escala para valorar disfunción orgánica, asociando estos factores de riesgo a la mortalidad hospitalaria, más que los valores elevados de glucosa en las primeras 24 hrs. De acuerdo a este estudio determinamos que el control estricto de glucosa en los pacientes con sepsis grave puede ser un factor pronóstico de mortalidad.

En el presente trabajo se llevo a cabo la comparación del uso de insulina en infusión para un control estricto de la glucosa vs. esquema tradicional de insulina aplicado en bolos con mediciones cada 4 hrs de la glucosa sérica, con la finalidad de mostrar que la terapia de insulina en infusión es mejor para disminuir la mortalidad en pacientes sépticos. Como trabajos previos en la institución se documenta el trabajo de tesis realizado por Altamirano, en el cual observo que el control adecuado de la glucosa en pacientes sépticos disminuyo la mortalidad en estos pacientes sin embargo el no considero ningún esquema en especial.¹⁶ Tomando toda la evidencia en artículos previos, el uso de terapia intensiva reduce el numero de muertes de falla orgánica múltiple asociada a sepsis en pacientes sin historia previa de diabetes o hiperglicemia, manteniendo niveles menores a 110 mg/dl, reduciendo también la morbilidad.⁵

5 bis. Greet Van Den Berghe, Pieter Wouters, Frank Weekers, Charles Verwaest. Intensive insulin therapy in critically ill patients. The New England Journal of Medicine, 2001; 349:1359-1367.

Justificación.

La sepsis sigue teniendo una alta mortalidad (30-50%), la hiperglucemia es una alteración frecuente en estos pacientes, posee un efecto a nivel sistémico alterando múltiples funciones y por consecuencia retarda la recuperación de los pacientes en estado crítico, es por ello que se han realizado múltiples estudios para conocer su efecto pronóstico en los mismos con la utilización de diferentes esquemas de administración de insulina, por lo que la finalidad de este trabajo es comprobar si el control estricto de la glucosa con terapia intensiva de insulina es mejor que el esquema tradicional para disminuir la mortalidad. Es de gran importancia conocer estos datos, ya que en los hospitales de la SSDF la incidencia de sepsis grave en la terapia intensiva de acuerdo a estadísticas hospitalarias es en promedio del 15% con una mortalidad del 50%. Cabe mencionar que en los pacientes con sepsis grave, la hiperglucemia no es el único factor de riesgo en la mortalidad pero sí uno de los más importantes, presentándose tempranamente y que puede ser revertido oportunamente. Sin embargo influyen otros factores, como la edad, el sitio de infección, uso de vasopresores, estado nutricional y cirugías entre otros. Se ha observado que en los hospitales de la Secretaria de Salud del Distrito Federal no es común la terapia en infusión de insulina para el adecuado control de la glucosa en pacientes sépticos pero si el esquema tradicional. Existen trabajos realizados en esta institución que sirvieron de referencia para llevar a cabo la presente investigación como el realizado en el 2006 por el Dr. Altamirano el cual describe como el control estricto de la glucosa en pacientes sépticos disminuye la mortalidad pero en este trabajo no aplico ningún esquema en particular por lo que otro punto de interes a investigar es saber cual método es mejor en el control de la glucemia.

No existe duplicación de información respecto a otros trabajos de tesis previamente elaborados ya que en éste nos interesa saber que influencia tiene el método de infusión continua de insulina para el control de la glucemia.

Se omitió el uso de consentimiento informado por que el uso de insulina es parte del tratamiento estándar para el manejo de la sepsis, considerándolo un estudio factible que no entro en contradicción con el uso de alternativas de tratamiento de los pacientes críticos y específicamente de pacientes sépticos.

Planteamiento del problema.

Los pacientes en estado crítico tienen un alto riesgo de complicaciones y muerte asociados a la hiperglucemia como respuesta metabólica al trauma y enfermedades graves, como la sepsis grave, que sigue siendo un problema de salud por su alta mortalidad a pesar de los avances en la medicina crítica. Se han empleado esquemas de insulina de acción rápida para el manejo de pacientes sépticos, siendo estos esquemas empleados de forma no estricta. El control estricto de glucosa con insulina de acción rápida en esta población puede ser una alternativa para disminuir la mortalidad, días de estancia intrahospitalaria y complicaciones.

Pregunta de investigación. ¿Cual es la influencia del control estricto de glucosa en la mortalidad de los pacientes con sepsis grave tratados con terapia intensiva de insulina vs. esquema tradicional de insulina en Hospitales de la secretaria de salud del Distrito Federal?

Hipótesis.

El control estricto de glucosa con terapia intensiva de insulina disminuye la mortalidad en los pacientes con sepsis grave en relación con el esquema tradicional de insulina.

Hipótesis alternativa.

El control estricto de glucosa con esquema tradicional de insulina disminuye la mortalidad en los pacientes con sepsis grave en relación con la terapia intensiva de insulina.

Objetivo General.

Conocer si el control estricto de glucosa en pacientes con sepsis grave con terapia intensiva de insulina vs. esquema tradicional influye en la mortalidad de estos pacientes.

Objetivos específicos.

Determinar el valor de glucosa sérica (mg/dl) que se asocia con mayor mortalidad en pacientes sépticos.

Determinar las principales causas de sepsis grave asociada con hiperglucemia en la UCI.

Comparar la tasa de mortalidad en los pacientes tratados con terapia intensiva de insulina y esquema tradicional.

Comparar los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos de los pacientes tratados con terapia intensiva de insulina vs. esquema tradicional.

Tipo de Estudio.

Estudio Descriptivo, comparativo, prospectivo y experimental.

Diseño de estudio.

Estudio clínico controlado aleatorizado.

Criterios de inclusión.

Pacientes con diagnóstico de sepsis grave de acuerdo a los criterios de Bohn.

Genero Indistinto.

Edad. Mayores de 18 años.

Pacientes con puntuación de escala de gravedad de APACHE II de 22-26 puntos.

Criterios de exclusión.

Pacientes con puntuación de escala de gravedad APACHE II menor a 22 y mayor a 26 puntos.

Pacientes con diabetes mellitus descompensada.

Participación en otro protocolo de estudio.

Criterios de eliminación.

Traslado a otro hospital.

Expediente incompleto.

Historia de diabetes mellitus o hiperglucemia.

Material y Métodos.

Se estudiaron 52 pacientes con el diagnóstico de sepsis grave que ingresaron a la UCI de los hospitales de la secretaria de salud del Distrito Federal. Del primero de febrero del 2007 a Enero del 2008 y pacientes que ingresaron a la UCI por otras causas pero que desarrollaron sepsis severa durante su estancia, los hospitales que se incluyeron fueron: Hospital General Balbuena, Hospital General La Villa, Hospital General Xoco y Hospital General Ruben Leñero. Todos estos pacientes contaban con tratamiento estándar de acuerdo a las guías de la campaña sobreviviendo a la sepsis, incluyendo el uso de insulina

por esquema, sin embargo, una vez diagnosticados con sepsis severa y reuniendo criterios de inclusión se seleccionaron e ingresaron de manera aleatoria en el trabajo de estudio. Se excluyeron 6 pacientes con historia previa de Diabetes Mellitus, con expedientes incompletos y trasladados a otro hospital para un total de 46 pacientes de estudio. Se formaron dos grupos de pacientes con sepsis grave con una escala de APACHE II de 22 a 26 puntos con glucosa mayor de 150 mg/dl. A su ingreso al estudio y una vez reunidos los criterios se les asignó un esquema de tratamiento elegido por tómbola, aunado al tratamiento estándar de pacientes con sepsis severa. Al primer grupo (24 pacientes) se le administro insulina en infusión y al otro grupo (22 pacientes) se le administro esquema de insulina tradicional, se les dio seguimiento por 5 días. El tratamiento con infusión de insulina se administro de la siguiente manera, 2 U/hr con valores de glucosa de 150 a 250 mg/dl, 4 U/hr con valor de glucosa de 251 a 350 mg/dl, 7 U/hr con valores de 351 a 400 mg/dl y 8 U/hr en caso de glucosa igual o mayor a 400 mg/dl, modificándose en cada caso de acuerdo a requerimientos con base en controles de glucosa sérica cada 2 hrs. El esquema tradicional de insulina de acción rápida a utilizar se aplicó de acuerdo a los valores de glucosa sérica tomados cada 4 hrs y por vía intravenosa, aplicando el siguiente esquema, 150 a 200 mg/dl se aplicaron 3 U, 201 a 250 mg/dl fueron 6 U, de 251 a 400 mg/dl se administraron 9 U y cifras mayores a 400 mg/dl se aplicaron 12 U. Para el análisis estadístico se calculó: frecuencias, porcentajes, promedios, desviaciones estándar, T de Student y análisis de varianza. Utilizando el programa estadístico SPSS versión 14. Estos cálculos se realizaron en forma comparativa para cada uno de los tratamientos.

Resultados.

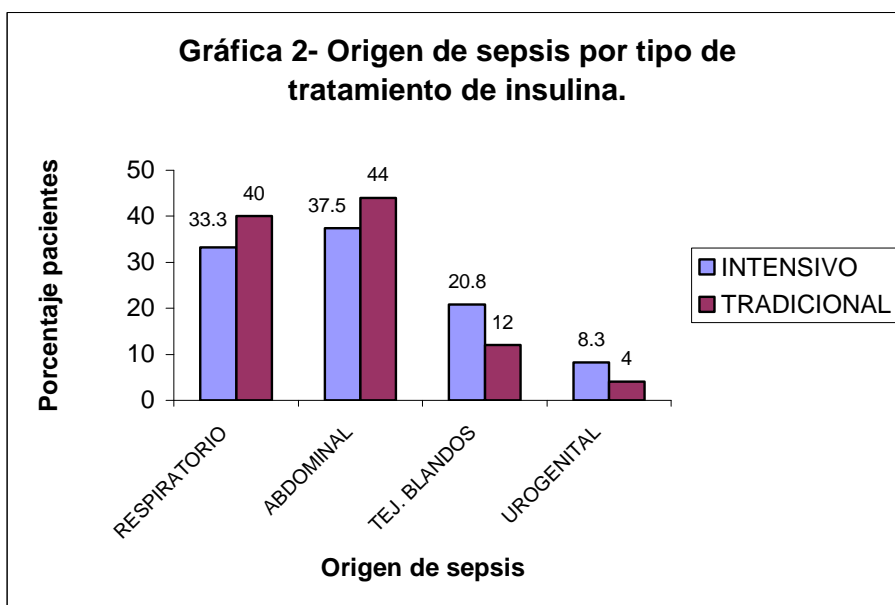
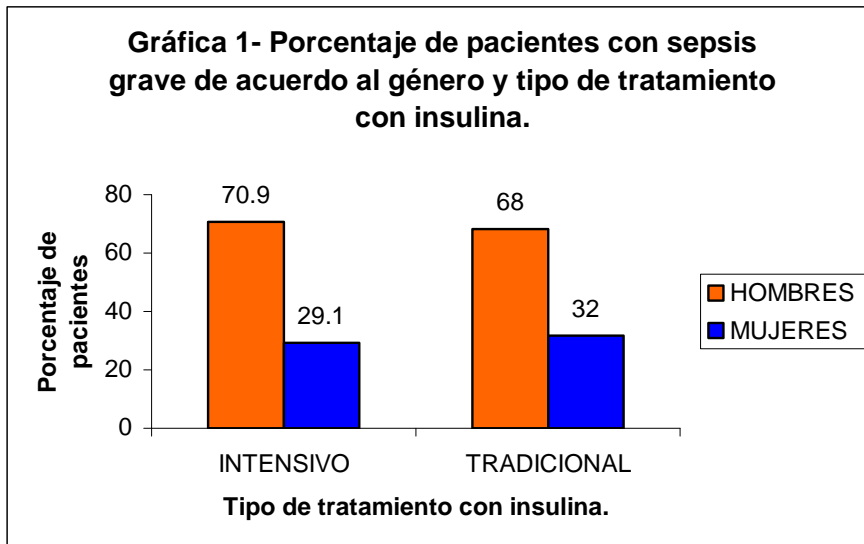
Fueron un total de 46 pacientes de los cuales 14 fueron mujeres (30.5%) y 32 hombres (69.5%); por grupo: tratamiento intensivo de insulina (grupo 1) fueron 7 mujeres (29.1%) y 17 hombres (70.9%), en el tratamiento tradicional de insulina (grupo 2): 7 mujeres (32%) y 15 hombres (68%), ver tabla 1, gráfica 1. El promedio de edad por grupo fue: grupo 1 de 37 años (DE 15.5 años) y grupo 2 de 41 años (DE 19.1). El origen de la sepsis fue: grupo 1 abdominal 9 pacientes (37.5%), respiratorio 8 pacientes (33.3%), tejidos blandos 5 pacientes (20.8%) y urogenital 2 pacientes (8.3%). Grupo 2: abdominal 11 pacientes (44%), respiratorio 10 pacientes (40%), tejidos blandos 5 pacientes (12%) y urogenital 1 paciente (4%), ver tabla 1, gráfica 2.

Tabla 1- Variables generales por tipo de tratamiento.

| VARIABLES | Insulina esquema intensivo n=24 | Insulina esquema tradicional n=22 | p* |
|--------------------------|--|--|-------------------|
| Edad | 37.58 ± 15.48 | 42.45 ± 19.05 | t=.96, p=.34, ns |
| Hombres | 17 (70.8) 38.2 ± 16 | 15 (68.2) 44.3 ± 20.2 | t=.95, p=.34, ns |
| Mujeres | 7 (29.2) 36.1 ± 15.4 | 7 (31.8) 38.6 ± 17.1 | t=.28, p=.78, ns |
| p (sexo) | Z=2.88, p<.01 | Z=2.41, p<.05 | |
| p (edad) | T=.28, p=.77, ns | t=.64, p=.52, ns | |
| Peso (kg.) | | | |
| Hombres | 170.1 ± 6.8 | 167.6 ± 10.2 | t=.83, p=.41, ns |
| Mujeres | 157.6 ± 7.4 | 157.3 ± 5.1 | t=.08, p=.93, ns |
| Talla (cms.) | | | |
| Hombres | 79.9 ± 8.3 | 73.5 ± 10.5 | t=1.91, p=.07, ns |
| Mujeres | 66.6 ± 10.8 | 67.3 ± 5.7 | t=.16, p=.88, ns |
| IMC | | | |
| Hombres | 27.6 ± 2.6 | 26.2 ± 2.9 | t=1.14, p=.50, ns |
| Mujeres | 26.7 ± 2.9 | 27.3 ± 3.4 | t=.38, p=.71, ns |
| p | T=.77, p=.45, ns | t=.83, p=.41, ns | |
| Días estancia | 9.08 ± 6.43 | 7.32 ± 5.56 | t=.99, p=.33, ns |
| Adicciones | | | |
| Tabaquismo | 9 (37.5) | 9 (40.9) | Z=.24, p>.10, ns |
| Alcoholismo | 12 (50.0) | 9 (40.9) | Z=.61, p>.10, ns |
| Toxicomanías | 5 (20.8) | 4 (18.2) | |
| Origen de sepsis (casos) | | | |
| Respiratorio | 8 (33.3) | 10 (40.0) | Z=.49, p>.10, ns |
| Abdominal | 9 (37.5) | 11 (44.0) | Z=..48, p>.10, ns |
| Tejidos blandos | 5 (20.8) | 3 (12.0) | |
| Urogenital | 2 (8.3) | 1 (4.0) | |

* Prueba de diferencia de proporciones (Z), prueba t-student (t), p=nivel de significancia.

* Fuente Hospitales de la SSDF.



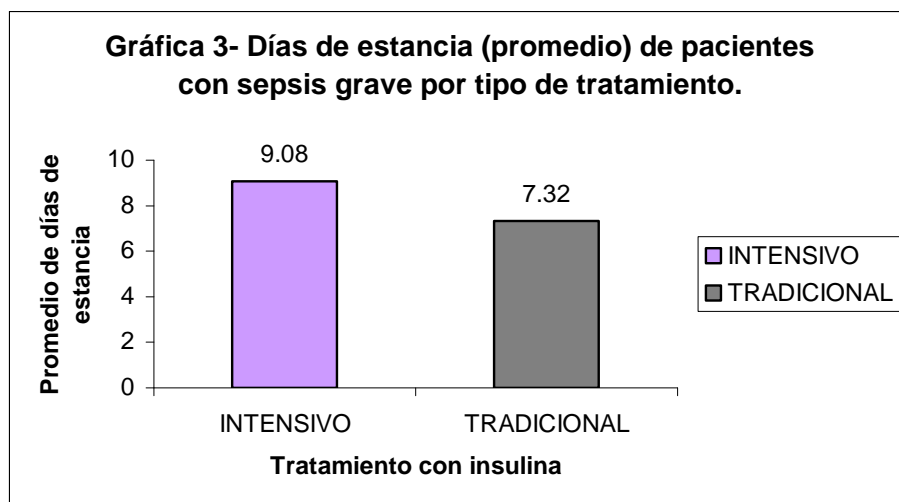
La frecuencia de pacientes por cada hospital fue: Hospital General Balbuena, Grupo 1: 4 pacientes (16.6%), Grupo 2: 7 pacientes (31.8%) Hospital General Ruben Leñero, Grupo 1: 3 pacientes (12.5%). Grupo 2: 2 pacientes (9.1%), Hospital General La Villa, Grupo 1: 4 pacientes (16.6%), Grupo 2: 10 pacientes (45.5%), Hospital General Xoco, Grupo 1: 13 pacientes (54.2%). Grupo 2 3 pacientes (13.6%), ver tabla 2.

Tabla 2. Frecuencia de pacientes con sepsis grave por Hospital y tipo de tratamiento.

| Hospitales | Intensivo | Tradicional |
|--------------|-----------|-------------|
| Balbuena | 4 (16.6) | 7(31.8) |
| Rubén Leñero | 3 (12.5) | 2 (9.1) |
| La Villa | 4 (16.6) | 10 (45.5) |
| Xoco | 13 (54.2) | 3 (13.6) |

- Fuente: Hospitales de la SSDF.

Por otro lado, los días de estancia hospitalaria en el grupo con esquema intensivo fue de 9.08 días y el del esquema tradicional de 7.32 días. Ver Grafica 3.



Los microorganismos que se asociaron a la sepsis fueron: Estafilococo aureus 12 pacientes (36.36%) vs. 3 pacientes, E. Coli 3 pacientes (9.09%) vs. 9 pacientes (29%), Ps aeruginosa 6 pacientes (18%) vs. 6 pacientes (19.3%), acinetobacter baumani 3 pacientes (9.09%) vs. 3 pacientes (9.6%), enterococos faecalis 0 pacientes vs. 4 pacientes (12.9%), Ps. Fluorescens 4 pacientes (12.12%) vs. 0 pacientes, Serratia Marscences 2 pacientes (6.06%) vs. 2 pacientes (6.45%), candida albicans 0 pacientes vs. 2 pacientes (6.45%), Enterobacter cloacae 2 pacientes (6.06%) vs. 0 pacientes, Estafilococo epidermidis 0 pacientes vs. 2 pacientes (6.45%) y Cedecae Lapagei 1 paciente (3.03%) vs. 0 pacientes, Grupo 1 vs. Grupo 2 respectivamente. Ver Tabla 3.

Tabla 3- Gérmenes aislados por tipo de tratamiento.

| Gérmenes | Insulina esquema intensivo n=24 | Insulina esquema tradicional n=22 | p* |
|------------------------|--|--|-----------------|
| TOTAL (n= 64) | 33 (51.6) | 31 (48.4) | Z=.36, p>.10,ns |
| ESTAFILOCOCO AUREUS | 12 (36.36%) | 3 (9.6%) | |
| E COLI | 3 (9.09%) | 9 (29%) | |
| PS AEROGINOSA | 6 (18%) | 6 (19.3%) | |
| ACINETOBACTER BAUM | 3 (9.09%) | 3 (9.6%) | |
| E FERCALIS | 0 | 4 (12.9%) | |
| PS FLUORESCAS | 4 (12.12%) | 0 | |
| S. MARCENCES | 2 (6.06%) | 2 (6.45%) | |
| CANDIDA ALBICANS | 0 | 2 (6.45%) | |
| ENT CLOACAE | 2 (6.06%) | 0 | |
| ESTAFILOCOCO EPIDERMIS | 0 | 2 (6.45%) | |
| CEDECAE LAPAGEI | 1 (3.03%) | 0 | |

* Prueba de diferencia de proporciones (Z), p=nivel de significancia.

* Fuente, Laboratorio Bacteriológico de Hospitales de la SSDF.

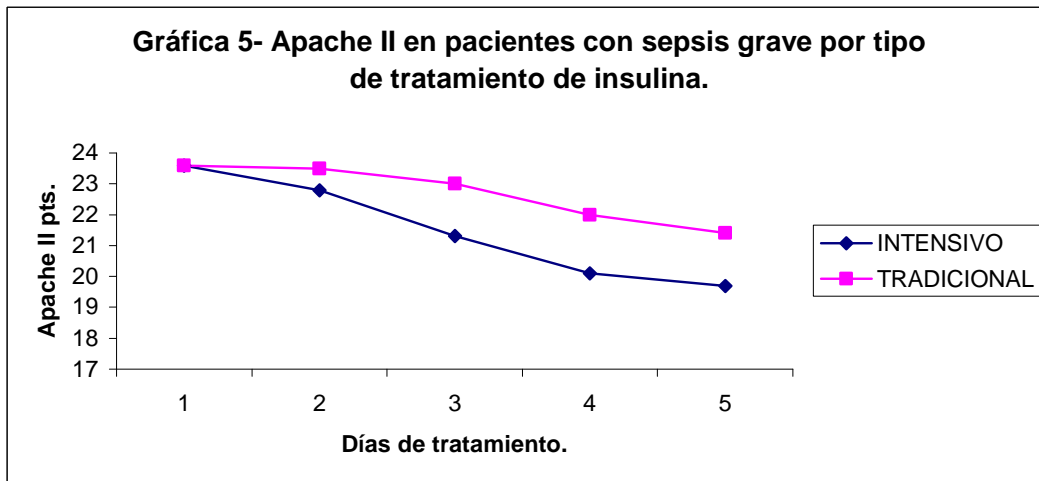
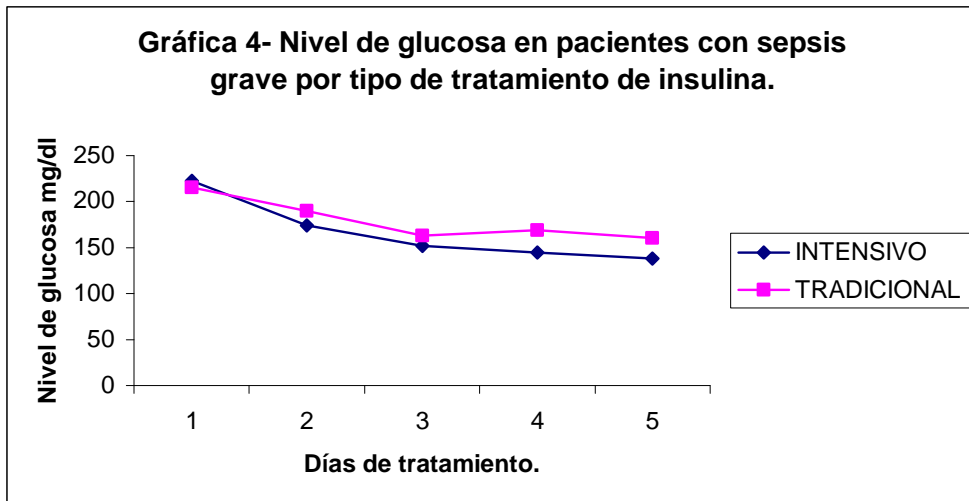
Los niveles de glucosa promedio en el primer día fueron: Grupo 1; 222.5 mg/dl (DE 61.4), Grupo 2; 215 mg/dl (DE 46.9), en el día 2: Grupo 1 174.2 mg/dl (DE 58.3), Grupo 2; 189.9 (DE 59.6), en el día 3: Grupo 1; 151.9 mg/dl (DE 39.6), Grupo 2; 162.7 mg/dl (DE 58.2), día 4: Grupo 1; 144.9 mg/dl (DE 26.9), Grupo 2; 169.1 mg/dl (DE 66.8), día 5: Grupo 1; 137.8 mg/dl (DE 25.7), Grupo 2; 160.1 mg/dl (DE 69.1). Además con un valor de glucosa de 58 mg/dl, que fue tomado como hipoglucemia y única complicación. Ver tabla 4, gráfica 4.

La escala pronóstica APACHE II, su comportamiento por día fue de la siguiente manera. Día 1: Grupo 1; 23.6 pts. (DE 1.6), Grupo 2; 23.6 (DE 2.0), Día 2: Grupo 1; 22.8 pts. (DE 2.3), Grupo 2; 23.5 (DE 2.7), Día 3: Grupo 1; 21.3 pts. (DE 3.3), Grupo 2; 23 pts. (DE 3.9), en el día 4: Grupo 1; 20.1 pts. (DE 3.0), Grupo 2; 22 pts (DE 4.7), día 5: Grupo 1; 19.7 pts (DE 3.3) y el Grupo 2; 21.4 pts (DE 6.5). Ver tabla 4, gráfica 5.

Tabla 4- Niveles de glucosa y Apache II por día y por tipo de tratamiento.

| Indicadores | Insulina esquema intensivo N=24 | Insulina esquema tradicional n=22 | p* |
|-------------|--|--|---------------------|
| Primer día | | | |
| Glucosa | 222.5 ± 61.4 | 215 ± 46.9 | t=.95, p=.34, ns |
| Apache | 23.6 ± 1.6 | 23.6 ± 2.0 | t=.02, p=.98, ns |
| Segundo día | | | |
| Glucosa | 174.2 ± 58.3 | 189.9 ± 59.6 | t=2.4, p=.01 |
| Apache | 22.8 ± 2.3 | 23.5 ± 2.7 | t=.96, p=.34, ns |
| Tercer día | | | |
| Glucosa | 151.9 ± 39.6 | 162.7 ± 58.2 | t=2.0, p=.05 |
| Apache | 21.3 ± 3.3 | 23.0 ± 3.9 | t=1.5, p=.14, ns |
| Cuarto día | | | |
| Glucosa | 144.9 ± 26.9 | 169.1 ± 66.8 | t=4.6, p=.01 |
| Apache | 20.1 ± 3.0 | 22.0 ± 4.7 | t=1.49, p=.14, ns |
| Quinto día | | | |
| Glucosa | 137.8 ± 25.7 | 160.1 ± 69.1 | t=3.7, p=.01 |
| Apache | 19.7 ± 3.3 | 21.4 ± 6.5 | t=.96, p=.34, ns |
| Total | | | |
| Glucosa | 164.1 ± 52.7 | 180.0 ± 63.1 | t=5.1, p=.01 |
| Apache | 21.6 ± 3.0 | 22.8 ± 4.0 | t=2.3, p=.02 |
| ANOVA | | | |
| Glucosa | F=105.1, p<.001 | F=12.5, p<.001 | |
| Apache | F=8.06, p<.001 | F=0.92, p=.45, ns | |

* Prueba t-student (t), ANOVA (análisis de varianza, F), p=nivel de significancia.



Los pacientes que fueron dados de alta durante el tratamiento fueron un total de 31 pacientes (67%) y que fallecieron fue un total de 15 pacientes (Grupo 1: 5 pacientes con 20.8%, grupo 2; 10 pacientes con 40.9%).

Por esquema de tratamiento y por grupo, el número de altas durante el tratamiento fue: grupo 1; 19 pacientes (79.92%), grupo 2; 12 pacientes (54.7%). Ver tabla 5.

Tabla 5- Motivo de egreso por tipo de tratamiento.

| Motivo | Insulina | Insulina |
|--------|----------|----------|
|--------|----------|----------|

| | esquema intensivo n=24 | esquema tradicional n=22 |
|------------------|------------------------------|--------------------------------|
| Alta (sobrevida) | 19 (79.92%) | 12 (54.5%) |
| Mortalidad | 5 (20.8%) | 10 (45.5%) |

Discusión.

Pese a que las edades del grupo con tratamiento intensivo fueron menores que en el grupo con tratamiento tradicional, no se encontró diferencia significativa, lo que permite concluir que ambos grupos de tratamiento iniciaron con edades semejantes.

Del total de pacientes incluidos en el estudio se observo que la incidencia de sepsis es mayor en hombres que en mujeres, esto se ha observado a nivel mundial e inclusive ya ha sido reportado en trabajos previos sobre pacientes críticos con hiperglicemia temprana. Asociado fuertemente a la presencia de traumatismos múltiples con mas causalidad en hombres que en mujeres, y una vez que se encuentran en una situación crítica por el trauma, secundariamente desarrollan sepsis. Observándose una prevalencia mayor de manera constante en hombres que en mujeres, como en nuestro estudio.

Además se observa que la mayor incidencia de sepsis en las terapias de Estados Unidos de Norteamérica es de causa respiratoria, sin embargo nosotros encontramos que en los Hospitales de la Secretaria de Salud del Distrito Federal el origen de la sepsis tiene una incidencia mayor en lo que respecta al origen abdominal seguida del respiratorio y subsecuentemente tejidos blando y urogenital.

Por otro lado, se observo que en el esquema intensivo de insulina los días de estancia fueron menos que en los tratados con esquema tradicional, esto nos

hace suponer que la terapia intensiva de insulina disminuye la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, siendo éste también muy seguro ya que con la adecuada vigilancia el riesgo de hipoglucemia es muy bajo, como en el caso del estudio.

Encontramos que el microorganismo con mayor incidencia en nuestros pacientes fue el *Estafilococo aureus* seguido de *Pseudomona aeruginosa* sin haber diferencia significativa entre ambos grupos de tratamiento; no variando mucho con la literatura mundial respecto a las bacterias más frecuentes dentro de las UCI de Europa y EUA, pero también asociadas a mayor mortalidad.

El esquema intensivo logro mejor control de la glucosa que el esquema tradicional. Ésta diferencia también se observo con el promedio general del nivel de glucosa que fue para el grupo de esquema intensivo de 164.1 mg/dl y para el grupo con esquema tradicional de 180.0 mg/dl, con diferencia significativa ($p < .02$). Por otro lado el Apache II logro reducirse de manera significativa ($t = 8.6$, $p < .001$) en el grupo de esquema intensivo y en el esquema tradicional se mantuvo prácticamente constante. En síntesis, el esquema continuo de aplicación de insulina se asocia a la disminución en la puntuación de Apache II y correspondientemente a una disminución del riesgo de muerte.

Conclusiones.

De acuerdo a este estudio se concluyo que el tratamiento intensivo de insulina en los pacientes con sepsis grave comparado con el esquema tradicional disminuye significativamente la mortalidad y morbilidad de estos pacientes.

Los pacientes con sepsis grave que llevan un tratamiento intensivo de insulina tienen una estancia hospitalaria significativamente menor que los pacientes con esquema tradicional.

En las UCI de la Secretaria de Salud del Distrito Federal la causa más frecuente de sépsis sigue siendo de origen abdominal y los gérmenes mas frecuentes son los gram positivos.

Propuesta.

De acuerdo a los resultados de este estudio se sugiere el uso del tratamiento intensivo con insulina en todos los pacientes que ingresen en las unidades de cuidados intensivos con una APACHE de 22 pts independientemente del origen de la sepsis, ya que se demostró en este estudio una significativa disminución en la mortalidad y días de estancia hospitalaria.

Se deja a otros estudios, buscar el uso del tratamiento intensivo con insulina en pacientes con sépsis y puntuación de escala de gravedad APACHE II con menor puntaje, así como su uso en todos los pacientes con sepsis grave desde su llegada a urgencias que cumplan con los criterios antes mencionados y así disminuir la mortalidad y mejorar el pronóstico de estos pacientes, que sigue siendo alta a nivel mundial.

Bibliografía.

1. L. Vila, Alteración de la función vascular en el síndrome de inflamación sistémica: papel de los mediadores de la inflamación. Sepsis en el paciente crítico, Capítulo 1, 1-15.
2. Greet Van der Berghe MD, PhD; Pieter J Wouters, MSc, Katrien Kesteloot PhD, Daniel E. Hilleman, PharmD. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Critical Care*, 2006; 34:612-616.
3. Matthias Turina, Donald E. Fry, Hiram C. Polk. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical cellular, and molecular aspects. *Critical Care*, 2005; 33: 1624-1633.
4. James Stephen Krinsley. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*, 2004; 79(8):992-1000.
5. Greet Van Den Berghe, Pieter Wouters, Frank Weekers, Charles Verwaest. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *The New England Journal of Medicine*, 2001; 349:1359-1367.
6. Amanda M. Laird, Preston R. Miller, Patrick D. Kilgo, Wayne Meredith. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *The Journal of trauma, Injury, Infection, and Critical Care*, 2004; 56:1058-1062.
7. Philip A. Goldberg, Mark D. Siegel, Robert S. Sherwin, Joshua I. Halickman. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes care*, 2004; 27: 461-467.
8. Simon J. Finney, Cornelia Zekveld, Andi Elia, Timothy W. Evans. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA*, 2003; 290: 2041-2047.
9. Guillermo E. Umpierrez, Scott D. Isaacs, Niloofar Bazargan, Xiangdong You. *The Journal of clinical endocrinology and Metabolism*. 2002; 87: 978-982.
10. Marc G. Jeschke, Dagmar Klein, David N. Herndon. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Annals of Surgery*, 2004; 239: 553-560.

11. Michael A. Gropper. Evidence-Based management of critically ill patients: Analysis and implementation. *Anesthesia and Analgesia*. 2004; 99: 566-572.
12. Marfella, Rafaele, Nappo, Francesco. Hemodynamic effects of acute hyperglycemia in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care*, 2000; 23: 658-663.
13. R. Phillip Dellinger, MD; Mitchell M. Levy, MD; Jean M. Carlet, MD; Julian Bion, MD; Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008, *Crit Care Med* 2008 Vol. 36, No. 1, 296-327.
14. Cynthia M. Cely, Pratheep Arora. Relation of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest journal*, 2004; 126: 879-887.
15. Amado X. Freire, Lisa Bridges. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest journal*, 2005; 128: 3109-3116.
16. Altamirano O. Niveles de glucose sérica en pacientes sépticos asociado a mortalidad. 2007.