



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MÉDICO NACIONAL LA RAZA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
“DR. ANTONIO FRAGA MOURET”

CORRELACIÓN DEL GAP GLUCÉMICO Y EL LACTATO
SANGUÍNEO EN LOS PACIENTES SÉPTICOS: ESTUDIO
OBSERVACIONAL PROSPECTIVO DE UNA COHORTE

T E S I S

PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA

PRESENTA

Dr. José Guadalupe Perales Hernández

ASESORES

Dr. Luis Sánchez Hurtado

CIUDAD DE MÉXICO

2020





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.

Dr. Alejandro Esquivel Chávez
Profesor Titular del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Luis Sánchez Hurtado
Asesor de Tesis

Dr. José Guadalupe Perales Hernández
Residente del Curso de Especialización en Medicina Crítica
Unidad de Cuidados Intensivos
UMAЕ Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret”
Centro Médico Nacional La Raza
Instituto Mexicano del Seguro Social

Número de registro: R-2019-3501-095

INDICE

	Página
Resumen	1
Abstract	2
Antecedentes científicos	3
Material y métodos	12
Resultados	16
Discusión	24
Conclusiones	26
Bibliografía	27
Anexos	33

RESUMEN

Título: Correlación del gap glucémico y el lactato sanguíneo en los pacientes sépticos: estudio observacional prospectivo de una cohorte.

Objetivo: Determinar si el gap glucémico y el lactato sérico tienen correlación positiva en los pacientes sépticos al ingreso a Unidad de Cuidados Intensivos.

Pacientes y métodos: Se realizó un estudio prospectivo en pacientes con choque séptico y sepsis al ingreso a unidad de cuidados intensivos. Se midió hemoglobina glucosilada para registrar la glucosa medio promedio, se registra glucosa al ingreso y el Gap glucemico para asociación con la presencia o ausencia de hiperlactatemia.

Resultados: Se realizo el análisis de correlación con la prueba de R de Pearson entre el Gap glucemico y los diferentes momentos de medición de lactato. En la medición al ingreso de lactato se identifico una r de 0.17 $p= 0.18$.

Conclusiones: El Gap glucemico no tiene correlación con los niveles de lactato en las primeras 24 horas.

Palabras clave: Glucosa, Gap Glucemico, Hemoglobina glucosilada, Lactato.

ABSTRACT

Title: Correlation of the glycemic gap and blood lactate in septic patients: a prospective observational study of a cohort.

Objective: To determine if the glycemic gap and serum lactate have a positive correlation in septic patients upon admission to the Intensive Care Unit.

Patients and methods: A prospective study was conducted in patients with septic shock and sepsis upon admission to intensive care unit. Glycosylated hemoglobin was measured to record the average mean glucose, glucose is recorded at admission and the glycemic Gap for association with the presence or absence of hyperlactatemia.

Results: The correlation analysis was performed with the Pearson's R test between the glycemic Gap and the different lactate measurement moments. In the measurement at lactate admission, an r of 0.17 $p = 0.18$ was identified.

Conclusions: Glycemic Gap has no correlation with lactate levels in the first 24 hours.

Keywords: Glucose, Glycemic Gap, Glycosylated hemoglobin, Lactate.:

ANTECEDENTES.

La disglucemia en el paciente crítico es un concepto que engloba cuatro dominios diferentes del control glucémico: la hiperglucemia de estrés, la variabilidad glucémica (VG), la hipoglucemia y el tiempo en rango objetivo de glucemia (TERO), (1).

La hiperglucemia tiene una prevalencia hasta del 90% en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), (2). En pacientes sin diagnóstico de diabetes mellitus (DM) la hiperglucemia puede deberse a la respuesta metabólica al estrés (RME) o a una intolerancia a la glucosa no identificada previamente, mientras que en los pacientes con antecedente de DM la RME incrementa el riesgo de crisis hiperglucémica. (3)

La hiperglucemia o estrés hiperglucémico en el paciente en estado crítico sin diabetes se define como un aumento de la glucosa en sangre por encima de 140 mg/dl y en pacientes diabéticos con una glucemia mayor a 180 mg/dl. (4)

Por otro lado, la hipoglucemia se define como un nivel sérico de glucosa ≤ 70 mg/dl (significativa ≤ 54 mg/dl) y puede ser espontánea o secundaria al tratamiento con insulina. (5) Los factores de riesgo para su desarrollo son sepsis, severidad de la enfermedad crítica, lesión renal o disfunción hepática, requerimiento de drogas vasoactivas, suspensión de la terapia nutricional durante la infusión de insulina y tratamiento estricto de la glucosa. (6)

FISIOPATOLOGÍA DE LA HIPERGLUCEMIA.

La causa de hiperglucemia en la DM tipo 2 es una combinación de resistencia a la insulina y defectos secretores de células β . (7) El desarrollo de la hiperglucemia por estrés es causado por la interacción entre hormonas contrarreguladoras, como las catecolaminas, la hormona del crecimiento, el cortisol y las citocinas, lo cual conduce a una producción hepática excesiva de glucosa y resistencia a la insulina.⁷ Los niveles elevados de glucagón, epinefrina, cortisol y mediadores inflamatorios como el factor de necrosis tumoral- α (TNF α) contribuyen especialmente a través de la gluconeogénesis para la hiperglucemia por estrés (8).

La resistencia a la insulina durante la enfermedad se caracteriza por una incapacidad para suprimir la producción de glucosa hepática a nivel central mientras que en la periferia la reducción de la insulina mediada por la absorción de glucosa se debe a defectos en la señalización de la insulina y la regulación negativa del transportador de glucosa 4 (GLUT-4), (8). El tratamiento con glucocorticoides, inmunosupresores o la nutrición enteral en un contexto de reserva pancreática deficiente o resistencia a la insulina desarrolla un círculo vicioso de hiperglucemia, inflamación y estrés oxidativo que conducen al empeoramiento de los niveles de glucosa (9).

La hiperglucemia es un factor de riesgo para un incremento en la mortalidad de pacientes críticamente enfermos y su resolución se asocia a una normalización de la respuesta inflamatoria sistémica (10).

Posterior a la publicación de los resultados de un ensayo clínico aleatorizado en pacientes posquirúrgicos bajo ventilación mecánica, se adoptó el control estricto de la glucemia (CEG) como un estándar de atención y se implementó en las Unidades de Cuidados Intensivos alrededor del mundo (11). Sin embargo, el estudio Leuven realizado en una UCI médica demostró que la alta tasa de hipoglucemia severa sostenida en el grupo de intervención mitigó el beneficio de CEG, con mortalidad de 55.9% entre los 102 pacientes con hipoglucemia grave y del 39.5% entre los 306 pacientes controles (12).

El ensayo multicéntrico de Evaluación de la Normoglucemia en Cuidados Intensivos y la Supervivencia mediante el Uso de un Algoritmo de Regulación de la Glucosa (por su siglas en inglés, NICE-SUGAR) reportó un incremento en la mortalidad a 90 días (no así a 28 días) entre los pacientes del grupo de control estricto, con un mayor porcentaje de hipoglucemia severa en el brazo de control estricto (6.8% versus 0.5%), una media de glucosa sérica (146 ± 52.3) que no alcanzó la meta de 81–108 mg / dl y sobreposición de los valores glucémicos con el grupo control (13).

Con la evidencia disponible se recomienda en el paciente críticamente enfermo mantener los niveles de glucosa en pacientes no diabéticos y diabéticos con HbA1c < 7% entre 140-180 mg/dl mientras que en pacientes diabéticos con HbA1c \geq 7%: 140-200 mg/dl (14).

HIPERGLUCEMIA Y SEPSIS.

Varios estudios han asociado un mayor riesgo de infecciones en pacientes diabéticos. Un metaanálisis que incluyó un total de 33,148 pacientes con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) encontró un aumento en la tasa de mortalidad en pacientes con diabetes (OR 1.3 [95% CI 1.1–1.5]), (15).

Thomsen et al. informaron un mayor riesgo de bacteriemia por enterobacterias en pacientes diabéticos (OR= [IC 95% 2.4 – 3.4]) y un incremento en la mortalidad (OR= 1.4 [IC95% 1.0 - 2.0]), (16).

La hiperglucemia disminuye los niveles de ARNm estimulados por lipopolisacáridos de diferentes citoquinas proinflamatorias (factor nuclear del potenciador del polipéptido de la luz κ en el inhibidor de las células B a [NF κ B1 α], interleucina-1 α [IL-1 α] y quimiocina [CC motif] ligando 3 [CCL3]) en comparación con el estado euglucémico (17). Delamaire, et al. demostraron una reducción de la función de las células polimorfonucleares (PMN), la adherencia endotelial, la quimiotaxis, la fagocitosis y la destrucción bacteriana (18). Stegenga et al encontraron una reducción de la desgranulación de los neutrófilos y una coagulación exagerada durante la hiperglucemia humana, con una reversión de estos efectos cuando la glucosa se controló con terapia con insulina (19). Spatz, et al demostraron una respuesta proliferativa disminuida y una reacción de hipersensibilidad retardada de la función de las células T en pacientes diabéticos (20).

La insulina tiene fuertes propiedades antiinflamatorias y suprime la producción de un rango de sustancias proinflamatorias tempranas que incluyen TNF- α , factor inhibidor de la migración de macrófagos, aniones superóxido y NF κ β intranuclear

(21). Existe una importante regulación a la baja de NF- κ B intranuclear y especies reactivas de oxígeno en la infusión de insulina, de los niveles de la molécula 1 de adhesión intercelular soluble, la proteína 1 quimioatrayente de monocitos, el inhibidor 1 del activador del plasminógeno y los niveles de mediadores inflamatorios (p ej: proteína C reactiva y leucocitos) disminuyen en pacientes tratados con terapia de insulina intensiva en dosis altas en comparación con pacientes tratados convencionalmente (22).

En la sepsis, la activación del endotelio se produce a través de una cascada de mediadores inflamatorios, que es crucial para la respuesta inmune y varias de las vías endoteliales que se activan durante la sepsis también se encuentran reguladas al alza en pacientes diabéticos sin infección. Se han detectado concentraciones aumentadas de moléculas de adhesión plasmática (molécula de adhesión celular vascular-1, molécula de adhesión intercelular-1, E-Selectina) en pacientes y modelos animales con diabetes tipo 1 y tipo 2 (23). Sin embargo, aún no está claro si la disfunción endotelial se exagera en los sujetos diabéticos en comparación con los sujetos no diabéticos durante la sepsis (24). Un estudio reciente de pacientes hiperglucémicos críticamente enfermos encontró que la corrección de la hiperglucemia de forma intensiva con insulina resultó en una reducción de la activación de las células endoteliales demostrada por una disminución en las concentraciones de moléculas de adhesión circulantes (25).

El control estricto de la glucosa durante una enfermedad crítica pudiera mejorar la supervivencia al reducir la toxicidad aguda por hiperglucemia (25). En la actualidad

mantener la glucemia entre 140 – 180 mg/dl es una de las metas en el tratamiento de la sepsis (26).

GAP GLUCÉMICO.

El marcador más utilizado de la glucohomeostasis a largo plazo es la hemoglobina glucosilada (HbA1c), refleja los niveles de glucosa 120 días antes de la medición (27). Se forma en el proceso de glucosilación no enzimática, responsable de la formación de productos finales de la glucosilación avanzada (AGE), (28). Gornik, et al demostraron que la HbA1c es un factor pronóstico independiente para la mortalidad hospitalaria y durante la estancia hospitalaria para pacientes diabéticos con sepsis (29). Liberatore et al reportaron que los pacientes diabéticos con un control pobre de la glucosa a largo plazo (niveles elevados de A1C) tenían concentraciones más bajas de anticuerpos IgG circulantes (30).

Sin embargo Ambiru, et al encontraron que la HbA1C por sí sola no es un predictor independiente de infección cuando se analiza conjuntamente con el nivel de glucosa en sangre (31).

La brecha entre glucosa al ingreso y la glucosa media derivada de HbA1c (calculada con la fórmula: $28.7 \times \text{HbA1c} - 46.7$) podría evaluar un deterioro glucémico inducido por el estrés de manera más adecuada que la hiperglucemia de ingreso o la HbA1c de forma aislada (32).

El gap glucémico se ha evaluado tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos y en diferentes escenarios como la sepsis o el infarto de miocardio encontrando que un gap glucémico elevado > 72 mg/dl tiene una ROC de 0.84 para predecir mortalidad (33).

GAP GLUCÉMICO Y LACTATO EN SEPSIS.

La glucólisis es la principal ruta para el metabolismo de la glucosa y la principal vía para el metabolismo de la fructosa, galactosa y otros carbohidratos derivados de la dieta (34). La capacidad de la glucólisis para proporcionar ATP en ausencia de oxígeno tiene especial importancia, porque esto permite al músculo esquelético tener un nivel muy alto de desempeño cuando el aporte de oxígeno es insuficiente, y permite a los tejidos sobrevivir a episodios de anoxia (35).

El lactato se forma a partir del piruvato en el citosol como parte de la glucólisis. Su concentración está en equilibrio con el piruvato mediante la enzima lactato deshidrogenasa (LDH) la cual favorece la producción de lactato y mantiene una proporción constante de lactato a piruvato de 10:1, cualquier condición que incremente la generación de piruvato (como la hiperglucemia) aumentará la generación de lactato (35).

La producción de lactato a través del músculo u otros tejidos y su transformación en glucosa por hígado y riñón se conocen como el ciclo de Cori (gluconeogénesis), (36). El lactato es cuantitativamente el precursor gluconeogénico más importante en los seres humanos y, por lo tanto, una fuente clave de glucosa. Los hepatocitos son el sitio principal de la captación de lactato oxidativo, pero los riñones representan aproximadamente el 30% del metabolismo del lactato (37).

El lactato no solo se transforma en glucosa a través del ciclo de Cori, sino que también se elimina por oxidación (a través del piruvato y el ciclo del ácido cítrico),

(38). Aproximadamente la mitad del lactato disponible se elimina mediante oxidación en reposo y del 75 al 80% durante el ejercicio (39).

Las concentraciones elevadas de lactato en sangre en el contexto de la sepsis se consideran con frecuencia como evidencia de hipoxia tisular y / o deudas de oxígeno secundarias a la hipoperfusión (40). Sin embargo, la hiperlactatemia asociada a sepsis (por sus siglas en inglés SAHL) puede ser consecuencia de causas de etiología no hipóxica como la disfunción de la actividad de la enzima piruvato deshidrogenasa asociada al síndrome de disfunción mitocondrial que contribuye a la complejidad de la fisiopatología de este síndrome. Por lo que no solo el nivel de lactato en plasma si no su tendencia a lo largo del tiempo se ha utilizado como marcador de la gravedad de la enfermedad y la mortalidad, incluso la hiperlactatemia relativa (concentraciones de lactato en sangre > 0.75 mmol/L) se ha asociado de forma independiente con una mayor mortalidad hospitalaria (41).

Durante la hiperlactatemia, el lactato puede representar hasta el 60% del sustrato oxidativo cardíaco y exceder la glucosa como fuente de piruvato. El lactato representa aproximadamente el 7% del requerimiento de energía cerebral en condiciones basales y hasta el 25% durante el ejercicio, porcentaje que se incrementa en el paciente críticamente enfermo (42).

Aunque el lactato sanguíneo y la glucosa representan importantes marcadores en el entorno de cuidados intensivos, se han evaluado de manera independiente. Debido a esto han habido esfuerzos para investigar su asociación, por ejemplo Adelsmayr G, et al reportaron el impacto de diferentes intervalos de glucosa en sangre (<80, 80 a 120, 120 a 160, 160 a 200, >200 mg/dl) en los

niveles de lactato en sangre, con lo cual obtuvieron como resultados que la glucosa en sangre y el lactato presentaron una asociación forma de U dependiente de nivel, con un nivel mínimo de lactato en sangre (1,5 mmol/L) y glucosa entre 80 y 120 mg / dl de glucosa, sus resultados demuestran una posible influencia de la glucosa sérica y la variabilidad de glucosa en el lactato sanguíneo independiente de la severidad de la enfermedad aguda en los pacientes críticamente enfermos (43).

Wen-I. Liao y colaboradores encontraron que el gap glucémico fue capaz de predecir la mortalidad en la UCI; una brecha glucémica de 80 mg / dL se asoció con una estancia y mortalidad en UCI mayor además de otros resultados adversos en comparación con aquellos con una brecha glucémica <80 mg / dL, además se encontró relación de gap glucémico elevado (57.1 +-91.3) con desarrollo de hiperlactatemia (2.8 +- 2.8), la medición del gap glucémico permite evaluar la influencia de la hiperglucemia crónica en la hiperglucemia por estrés en pacientes críticamente enfermos (44).

MATERIALES Y MÉTODOS:

Se realizó un estudio observacional, prospectivo, longitudinal, analítico de una cohorte, en la UCI de la UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Antonio Fraga Mouret” del Centro Médico Nacional La Raza del IMSS, en la Ciudad de México, durante el periodo comprendido del 15 de abril al 30 de noviembre del 2019, se incluyeron aquellos pacientes con diagnóstico de sepsis y choque séptico, hombres y mujeres, mayores de 16 años, y catéter venoso central y que firmaron el consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. Se excluyeron aquellos pacientes con antecedentes de ingesta de hipoglucemiantes orales en las últimas 72 horas, insuficiencia hepática crónica Child-Pugh B o mayor, enfermedad renal crónica KDIGO 4 o mayor, insulina rápida intravenosa o subcutánea < 8 horas previo a su ingreso e insulina de acción prolongada o intermedia < 24 horas previo a su ingreso.

Se recabaron en las primeras 24 horas las siguientes variables demográficas y clínicas: sexo, edad, peso, índice de masa corporal, comorbilidades por índice de Charlson, fecha de ingreso a la UCI, motivo de ingreso a la UCI, tipo de paciente (médico o quirúrgico), presencia de fiebre previa a su ingreso a UCI, presencia de sepsis o choque séptico al ingreso a UCI, sitio de infección, HbA1c, glucosa medio promedio, glucosa central, Lactato arterial al ingreso, triglicéridos, colesterol, gravedad de la enfermedad evaluada mediante la escala APACHE II, presencia de disfunción orgánica evaluada mediante la escala SOFA. Durante el tiempo de

estancia en unidad de cuidados intensivos se registró glucosa y lactato arterial a las 6 horas, 24 horas y al egreso de UCI. Finalmente, se registraron los días de estancia en la UCI y el estado del paciente al egreso de la UCI.

Sistema de captación de la información: Los datos de cada paciente individual fueron registrados en la hoja de recolección de datos por el médico residente investigador asociado (anexo 2), esta información fue capturada en una base de datos electrónica para todo el grupo.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Análisis descriptivo:

Las variables cuantitativas (edad, puntaje APACHE II, días de uso de inotrópicos y/o vasopresores, días de ventilación mecánica, días de terapia de reemplazo renal, dosis acumulada de fármacos antipiréticos) serán expresadas dependiendo de su tipo de distribución.

Las variables cuantitativas con distribución normal serán resumidas como media y su medida de dispersión será la desviación estándar.

Las variables cuantitativas de libre distribución serán resumidas como mediana y su medida de dispersión será el rango intercuartil (RIC 25-75).

Para determinar el tipo de distribución, se realizará la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov y se registrarán como media \pm desviación estándar los datos con distribución normal y como medianas con rango intercuartil (RIC 25-75) los datos con libre distribución.

Las variables cualitativas (sexo, insuficiencia hepática crónica, enfermedad renal crónica, presión venosa central 8-15mmHg, saturación venosa central de $O_2 \geq 70\%$, tensión arterial media ≥ 65 mmHg) se expresarán como frecuencias y porcentajes.

Análisis bivariado.

Se realizará un análisis estratificado para pacientes con DM y sin DM y se compararán las variables de ambos grupos.

Las variables cuantitativas (edad, APACHE II, SOFA, creatinina sérica, lactato, glucosa, HbA1c, PaO_2/FiO_2 , HCO_3^{std} , BEBecf, temperatura, leucocitos, etc.) serán analizadas a partir de su tipo de distribución. Las variables de distribución normal serán analizadas con la prueba estadística para mostrar diferencias T de Student de muestras independientes y las variables continuas de libre distribución con la prueba para mostrar diferencia de grupos independientes U de Mann-Whitney.

Las variables cualitativas (sexo, insuficiencia hepática crónica, enfermedad renal crónica) se utilizará la prueba X^2 o prueba exacta de Fisher de muestras independientes.

Análisis de correlación.

Se realizará un análisis de correlación entre el gap glucémico y el lactato sanguíneo venoso de acuerdo al tipo de distribución de las variables, con una correlación de Pearson si las variables son d distribución normal y de Spearman si presentan libre distribución para los pacientes con DM y sin DM.

Análisis multivariado.

En todos los casos, un valor de $p < 0.05$ será considerado estadísticamente significativo. El análisis de los datos se realizará utilizando el Statistical Package for Social Science versión 25.0 para Windows (IBM SPSS Statistics v.25.0 para Windows, Armonk, NY).

RESULTADOS

Se reunió un total de 59 sujetos durante el periodo de estudio, de los cuales el 61 % (n= 36) fueron hombres y el 39 % (n= 23) fueron mujeres. La edad promedio del grupo de estudio fue de 42.28 ± 17.76 años. El promedio del índice de masa corporal fue de 26.6 (22.7-30).

En cuanto a las comorbilidades se registro la presencia de hipertensión arterial sistémica y diabetes mellitus; con registro de paciente con hipertensión arterial sistémica del 37.3 % (n= 22) y diabetes mellitus con 35.6 % (n= 21); de acuerdo con el índice de Charlson tuvo una mediana de 2 con un RIC de 0-3.

Se documento al ingreso a unidad de cuidados intensivos una glucosa promedio de 221.13 ± 84.15 , glucosa medio promedio 143.47 ± 41.92 , hemoglobina glucosilada con una mediana de 6 con un RIC de 6-8 y Gap glucemico con un promedio 77.65 ± 65.23 . Los resultados se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Características generales de la población analizada.

	n	59
Edad (años)		42.28 ± 17.76
Sexo		
Hombre n (%)		36 (61)
Mujer n (%)		23 (39)
Índice de Charlson		2 (0-3)
Diabetes mellitus n (%)		21 (35.6)
Hipertensión arterial sistémica n (%)		22 (37.3)
IMC		26.6 (22.7-30)
Glucosa media promedio (mg/dL)		143.47 ± 41.92
Glucosa (mg/dL)		221.13 ± 84.15
Hemoglobina glucosilada (%)		6 (6-8)
Gap Glucemico (mg/dL)		77.65 ± 65.23
Creatinina (mg/dL)		2.90 ± 2.58
Lactato ingreso (mmol/L)		3.2 (1.5-4.2)
Lactato 6 horas (mmol/L)		2.2 (1.3-3.9)
Lactato 24 horas (mmol/L)		1.1 (0.9-2.1)
PaO ₂ /FiO ₂		190.95 ± 76.36
Temperatura máxima (°C)		37.69 ± 0.88
Leucocitos		14.34 ± 7.31
Plaquetas		189.88 ± 127.56
PAM (mmHg)		74.66 ± 12.17
PVC (mmHg)		9.55 ± 3.82
DaVO ₂		2.64 ± 1.32
HCO ₃ estándar		19.29 ± 4.82
Déficit de base		-7.29 ± 7.84
pH		7.33 ± 0.08
SVCO ₂ (%)		68.23 ± 18.19
Dosis de vasopresor (mcg/kg/min)		0.16 (0.03-0.35)
Bilirrubinas totales (mg/dL)		1.23 (0.60-2.30)
Triglicéridos (mg/dL)		85 (50-115)
Colesterol (mg/dL)		110 (78-205)

PAM: Presión arterial media; PCV: Presión venosa central; DavO₂: Diferencia arterio venosa de oxígeno SvcO₂: Saturación venosa central de oxígeno

Se realizó la comparación de características generales de acuerdo con la presencia o ausencia de diabetes mellitus, donde se documentó la mediana de edad mayor en los pacientes diabético con 52.52 ± 19.46 vs 38.18 ± 14.65 de los no diabéticos con una p 0.006.

En relación con las Comorbilidades, se observó que la presencia de mayores comorbilidades con un índice de Charlson mayor en los pacientes diabéticos, 3 (2-3) vs no diabéticos 1 (0-2), con p 0.001 y mayor presencia de hipertensión arterial sistémica en pacientes diabéticos 13 (61.9) vs no diabéticos 9 (23.7), con p 0.004.

En los pacientes diabéticos se documento mayor presencia de hiperglucemia al ingreso con 267.24 ± 93.16 vs los no diabéticos 195.64 ± 67.35 , con p 0.004, de la misma manera la hemoglobina glucosilada de 7 (6-8) en pacientes diabéticos vs pacientes no diabéticos 6 (5-6.2), p 0.0001, traducido en una mayor glucosa medio promedio en pacientes diabéticos 170.51 ± 49.75 , no diabéticos 128.53 ± 27.79 , con p 0.001. Otro aspecto metabólico importante, fue que se observó una tendencia a mayor presencia acidosis metabólica en pacientes diabéticos con pH 7.29 ± 0.07 , HCO_3 17.51 ± 4.42 , déficit de base -10.88 ± 8.35 vs no diabéticos pH 7.35 ± 0.09 , HCO_3 20.28 ± 4.80 y déficit de base -5.31 ± 6.87 , con p 0.03, 0.01 y 0.03 respectivamente; además se observa discreta disminución en la depuración de lactato sérico a las 24 horas con 1.3 (1.0-3.5) en pacientes diabético con respecto a pacientes no diabéticos 1 (0.8-1.8) con una p 0.03. Los resultados completos se muestran en la tabla 2.

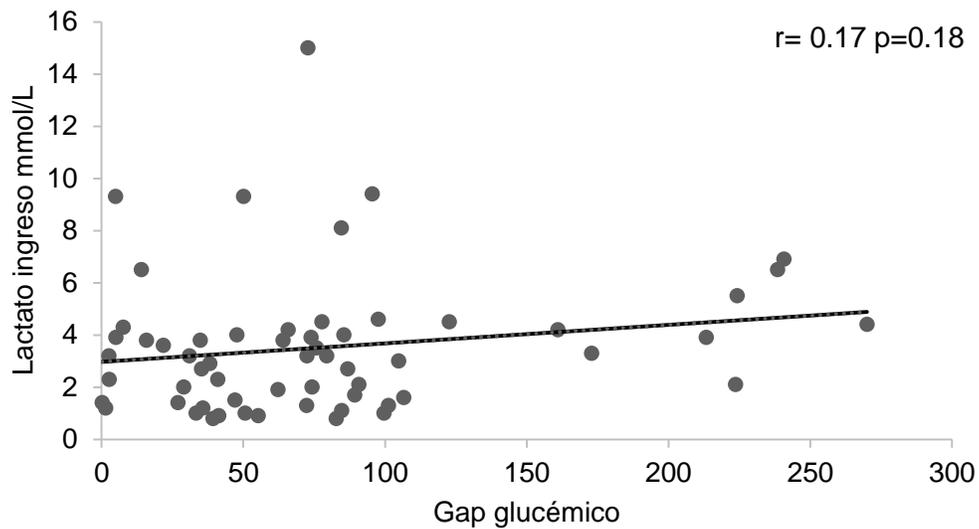
Tabla 2. Comparación de características generales de acuerdo con la presencia de diabetes mellitus

	Diabético	No diabético	P
N	21	38	
Edad (años)	52.52 ± 19.46	38.18 ± 14.65	0.006+
Sexo			
Hombre n (%)	16 (76.2)	20 (52.6)	0.07*
Mujer n (%)	5 (23.8)	18 (47.4)	
Índice de Charlson	3 (2-3)	1 (0-2)	0.001*
Hipertensión arterial sistémica n (%)	13 (61.9)	9 (23.7)	0.004*
IMC	25.3 (23.5-29.3)	27.5 (22-30)	0.94°
Glucosa media promedio (mg/dL)	170.51 ± 49.75	128.53 ± 27.79	0.001+
Glucosa (mg/dL)	267.24 ± 93.16	195.64 ± 67.35	0.004+
Hemoglobina glucosilada (%)	7 (6-8)	6 (5-6.2)	0.0001°
Gap Glucemico (mg/dL)	96.73 ± 76.88	67.11± 56.16	0.13+
Creatinina (mg/dL)	3.17 ± 2.31	2.75 ± 2.74	0.53+
Lactato ingreso (mmol/L)	3.8 (1.9-4.5)	3.05 (1.4-3.9)	0.31°
Lactato 6 horas (mmol/L)	2.4 (1.5-4.3)	2.2 (1.2-3.2)	0.56°
Lactato 24 horas (mmol/L)	1.3 (1.0-3.5)	1 (0.8-1.8)	0.03°
PaO2/FiO2	193.13 ± 68.64	189.75 ± 81.18	0.86+
Temperatura máxima (°C)	37.81 ± 0.78	37.63 ± 0.93	0.44+
Leucocitos	14.73 ± 5.91	14.13 ± 8.05	0.75+
Plaquetas	201.52 ± 117.56	183.45 ± 133.85	0.59+
PAM (mmHg)	77.47 ± 11.02	73.10 ± 12.63	0.17+
PVC (mmHg)	10.24 ± 4.16	9.18 ± 3.61	0.33+
DaVO2	2.79 ± 1.16	2.56 ± 1.42	0.49+
HCO3 estándar	17.51 ± 4.42	20.28 ± 4.80	0.03+
Déficit de base	-10.88 ± 8.35	-5.31 ± 6.87	0.01+
pH	7.29 ± 0.07	7.35 ± 0.09	0.03+
SVCO2 (%)	74 (67-78)	70.5 (60-79)	0.28°
Dosis de vasopresor (mcg/kg/min)	0.13 (0.07-0.25)	0.16 0.00-0.39)	0.69°
Bilirrubinas totales (mg/dL)	1.46 (0.89-2.17)	1.21 (0.60-2.40)	0.75°
Triglicéridos (mg/dL)	105 (78-155)	77.5 (49-100)	0.01°
Colesterol (mg/dL)	205 (89-300)	95 (78-155)	0.004°

+ T de Student; ° U de Mann Whitney; * Chi cuadrada

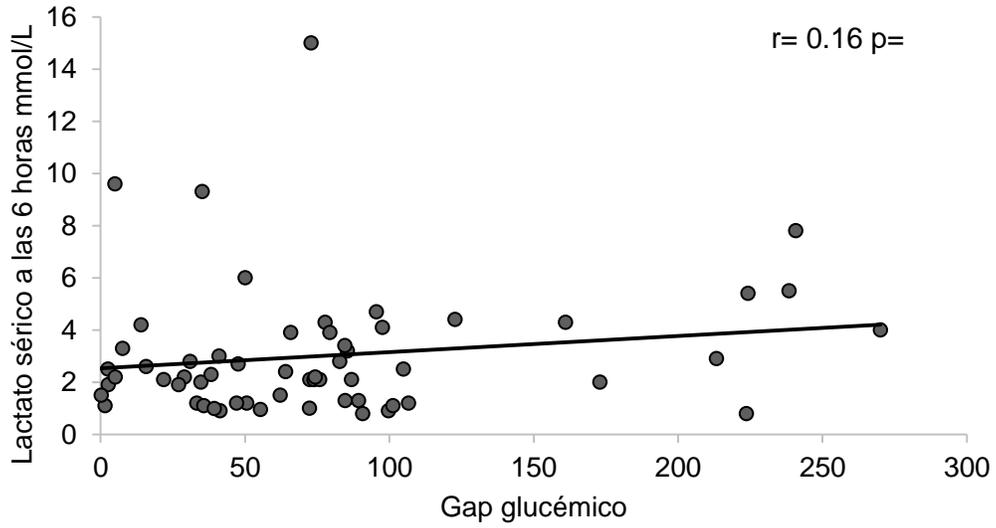
Se realizó el análisis de correlación con la prueba de R de Pearson entre el Gap glucémico y los diferentes momentos de medición de lactato. En la medición al ingreso de lactato se identificó una r de 0.17 $p=0.18$ como se muestra en la figura 1.

Figura 1. Correlación de Gap glucémico y lactato al ingreso en pacientes sépticos



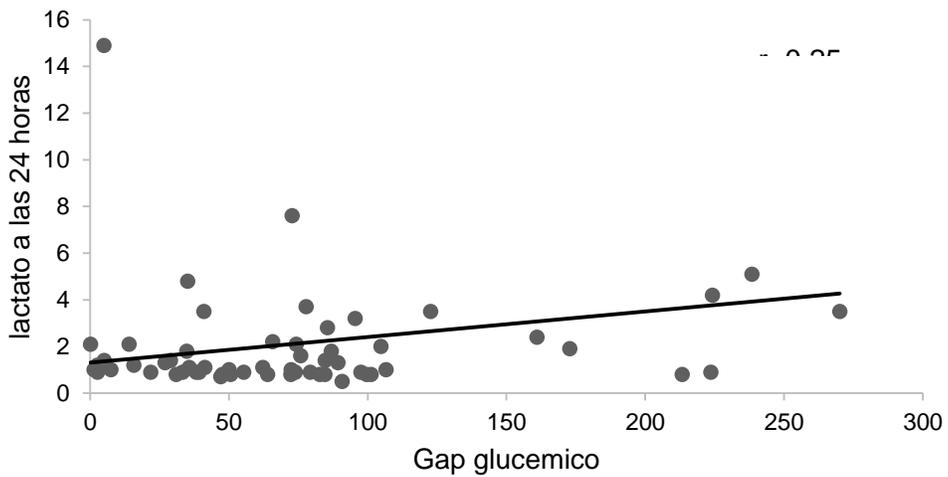
Al momento de la medición de lactato a las seis horas se identificó una r de 0.16 con una $p=0.22$, como se muestra en la figura 2.

Figura 2. Correlación de Gap glucémico y lactato a las 6 horas de ingreso en pacientes sépticos.



Al final se realizó la medición de lactato a las 24 horas de ingreso a unidad de cuidados intensivos, donde se identificó una r de 0.25 con una $p = 0.06$, como se muestra en la figura 3.

Figura 3. Correlación de Gap glucémico y lactato a las 24 horas de ingreso en pacientes sépticos.



Además se realizó un subanálisis en pacientes diabéticos al ingreso, a las 6 horas y a las 24 horas, mostrándose resultados en las tablas 4, 5 y 6.

Figura 4. Correlación de Gap glucémico y lactato al ingreso en pacientes diabéticos.

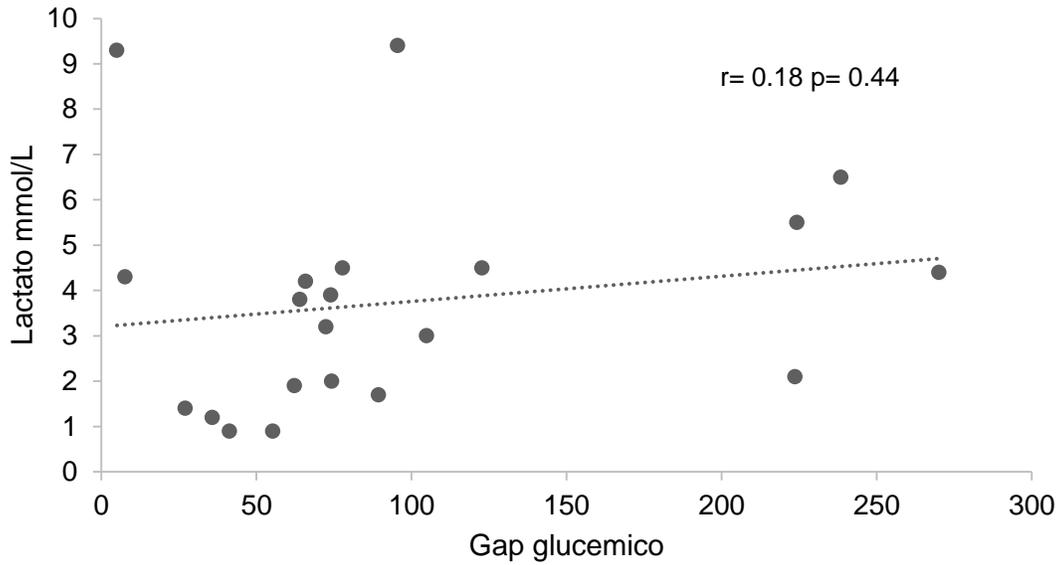


Figura 5. Correlación de Gap glucémico y lactato a las 6 hrs en pacientes diabéticos.

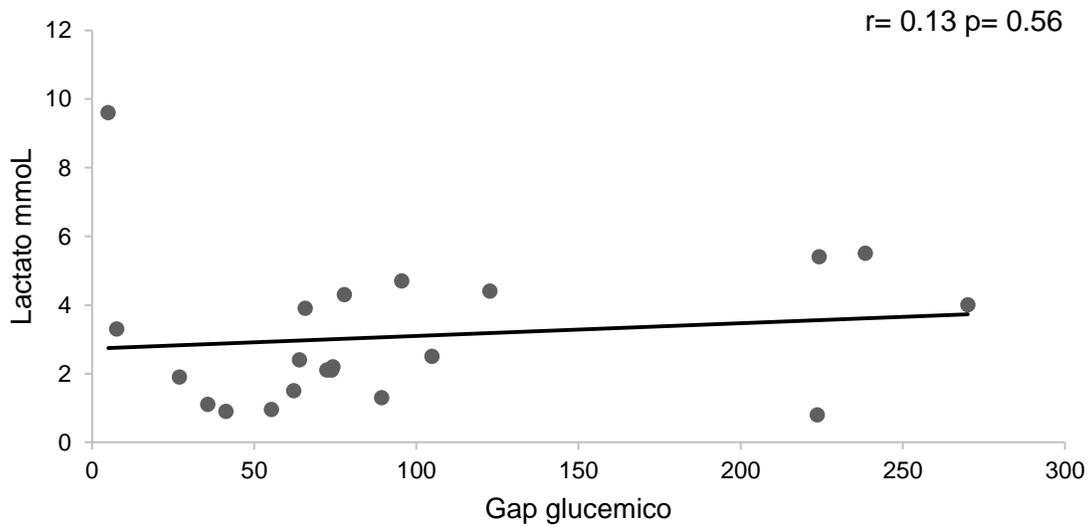
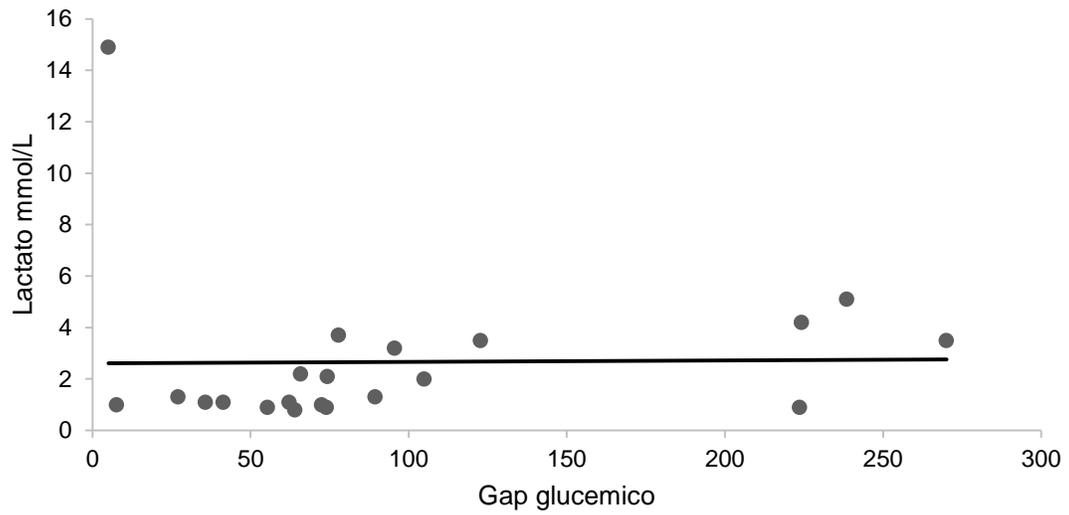


Figura 6. Correlación de Gap glucémico y lactato a las 24 hrs en diabéticos



Como se observa en los tres momentos de medición de lactato se encontró una baja correlación con el Gap glucémico.

DISCUSIÓN.

En nuestro estudio se encontró una frecuencia de pacientes diabéticos sépticos fue del 35.5 %, los cuales se asociaron a mayor hiperglucemia con respecto a pacientes sépticos no diabéticos; se observó mayor índice de comorbilidades en pacientes portadores de diabetes melitus, reportándose además mayor presencia de acidosis metabólica y lesión renal aguda. De la misma manera se observó una disminución en la depuración de lactato arterial a las 24 horas con respecto a los pacientes no portadores de diabetes mellitus.

En nuestro estudio no se encontró correlación significativa entre el Gap glucémico y la presencia de Lactato arterial mayor de 2.0 mmol/L, durante las primeras 24 horas de ingreso.

Al comparar nuestros datos con otras series, Ambiru, et al encontraron que la HbA1C por sí sola no es un predictor independiente de infección cuando se analiza conjuntamente con el nivel de glucosa en sangre (31), lo cual concuerda con nuestro resultado. Adelsmayr G, et al reportaron el impacto de diferentes intervalos de glucosa en sangre en los niveles de lactato en sangre, con lo cual obtuvieron como resultados que la glucosa en sangre y el lactato presentaron una asociación en forma de U dependiente de nivel, con un nivel mínimo de lactato en sangre (1,5 mmol/L) y glucosa entre 80 y 120 mg / dl de glucosa, sus resultados demuestran una posible influencia de la glucosa sérica y la variabilidad de glucosa en el lactato sanguíneo independiente de la severidad de la enfermedad aguda en los pacientes críticamente enfermos (43); resultados similares en nuestro estudio

donde se vio hiperglucemia con elevación de lactato sérico, visto tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.

El gap glucémico se ha evaluado tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos y en diferentes escenarios como la sepsis o el infarto de miocardio encontrando que un gap glucémico elevado > 72 mg/dl tiene una ROC de 0.84 para predecir mortalidad (33), en nuestro estudio con pacientes críticamente enfermos sépticos no se evaluó el Gap glucémico como predictor de mortalidad.

Wen-I. Liao y colaboradores encontraron que el gap glucémico fue capaz de predecir la mortalidad en la UCI; una brecha glucémica de 80 mg / dL se asoció con una estancia y mortalidad en UCI mayor además de otros resultados adversos en comparación con aquellos con una brecha glucémica <80 mg / dL, además se encontró relación de gap glucémico elevado (57.1 \pm 91.3) con desarrollo de hiperlactatemia (2.8 \pm 2.8); difiriendo con nuestro resultado donde no se encontró correlación entre los niveles de lactato serico elevado con el aumento del Gap glucémico dentro de las primeras 24 horas de estancia en unidad de cuidados intensivos.

El presente estudio tiene algunas limitaciones como el que se realizó en un solo centro hospitalario de referencia de tercer nivel y con un número limitado de pacientes, lo que afecta su validez externa. Como fortalezas del estudio encontramos que permite generar nuevas hipótesis sobre la evolución y pronóstico de los pacientes diabéticos en la UCI, así como invita a la búsqueda de marcadores metabólicos pronósticos.

CONCLUSIONES

Al momento del ingreso la mayoría de los pacientes diabéticos que ingresan a UCI presentan hiperglucemia, acidosis metabólica y lesión aguda.

Los pacientes diabéticos se presentan con un mayor número de comorbilidades.

El lactato en los pacientes sépticos tiene una cinética de depuración similar en diabéticos y no diabéticos.

El Gap glucémico no tiene correlación con los niveles de lactato en las primeras 24 horas en pacientes sépticos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Finfer S. Glycemic control in the critically ill: What have we learned since NICE-SUGAR. *N Engl J Med.* 2009;(360):1283-97.
2. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2009; 37(5):1769-1776.
3. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 354(5): 449–61.
4. Amina Godinjak, Amer Iglica, Azra Burekovic; Hyperglycemia in Critically Ill Patients: Management and Prognosis; *Med Arh.* 2015; 69(3):157-160
5. Mahmoodpoor A, Hamishehkar H, Beigmohammadi M, Sanaie S, Shadvar K, Soleimanpour H, et al. Predisposing factors for hypoglycemia and its relation with mortality in critically ill patients undergoing insulin therapy in an intensive care unit. *Anesth Pain Med.* 2016;6(1):e33849.
6. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med.* 2017;43(1):1-15.
7. Dungan K, Braithwaite S, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009; (373)9677;798–807.
8. Lang C, Cornel Dobrescu, Misziros K. Insulin-Mediated Glucose Uptake by Individual Tissues During Sepsis. *Metabolism.*1990;(10):1096-1107.
9. Bell D. Hyperglycaemia in the acute care setting. *Clin Med.* 2012;12(3), 272–5.

Krinsley JS. Glycemic Variability and Mortality in Critically Ill Patients: The Impact of Diabetes. *Journal of Diabetes Science and Technology*. 2009; 3(6):1292-301.

10. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359–67

11. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35(10):2262–7.

12. Finfer S. Glycemic control in the critically ill: What have we learned since NICE-SUGAR. *N Engl J Med*. 2009;(360):1283-97.

13. William T. Professional Practice Committee for the Standards of Medical Care in Diabetes-2016. *Diabetes Care*. 2016; 39 Suppl 1:S107–S108.

14. Fine MJ, Smith MA, Carson CA, et al. Prognosis and outcomes of patients with community-acquired pneumonia. A meta-analysis. *JAMA* 1996;275(2):134–141.

15. Thomsen RW, Hundborg HH, Lervang HH, Johnsen SP, Schönheyder HC, Sørensen HT. Diabetes mellitus as a risk and prognostic factor for community-acquired bacteremia due to enterobacteria: a 10-year, population-based study among adults. *Clin Infect Dis* 2005;40(4):628–631

16. Stegenga ME, van der Crabben SN, Dessing MC, et al. Effect of acute hyperglycaemia and/or hyperinsulinaemia on proinflammatory gene expression, cytokine production and neutrophil function in humans. *DiabetMed*. 2008;25(2):157–164

17. Delamaire M, Maugendre D, Moreno M, Le Goff MC, Allannic H, Genetet B. Impaired leucocyte functions in diabetic patients. *Diabet Med* 1997;14(1):29–34.

18. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RM, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood* 2008;112(1):82–89.
19. Spatz M, Eibl N, Hink S, et al. Impaired primary immune response in type-1 diabetes. Functional impairment at the level of APCs and T-cells. *Cell Immunol* 2003; 221(1):15–26
20. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor kappaB and stimulates IkappaB in mononuclear cells in obese subjects: evidence for an anti-inflammatory effect?. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(7):3257–3265
21. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, Christiansen JS, Van den Berghe G. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(3):1082–1088
22. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000;43(5):571–575.
23. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlasselaers D, et al. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;115(8):2277–2286.

24. Van den Berghe GH. Role of intravenous insulin therapy in critically ill patients, *Endocr. Pract.* 2004;suppl 2: 17–20.

Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock, *Crit. Care Med.* 2004; 32(3): 858–873.

25. Rahbar S, The discovery of glycated hemoglobin, *Ann. N. Y. Acad.Sci.* 2005 ;1043:9–19.

26. Lapolla A, Traldi P, Fedele D. Importance of measuring products of non-enzymatic glycation of proteins, *Clin. Biochem.* 2005;38(2): 103–115.

27. Gornik I, Gornik O. HbA1c is outcome predictor in diabetic patients with sepsis. *Diabetes Research and Clinical Practice.* 2007; 77(1): 120–125.

28. Liberatore RR, Barbosa SF, Alkimin MG, et al. Is immunity in diabetic patients influencing the susceptibility to infections? Immunoglobulins, complement and phagocytic function in children and adolescents with type 1 diabetes mellitus. *Pediatr Diabetes* 2005;6(4):206–212.

29. Ambiru S, Kato A, Kimura F, et al. Poor postoperative blood glucose control increases surgical site infections after surgery for hepato-biliarypancreatic cancer: a prospective study in a highvolume institute in Japan. *J Hosp Infect* 2008;68(3): 230–233.

30. Nathan D. M. et al.. Translating the A1C assay into estimated average glucose values. *Diabetes Care* 2008;31(8):1473–1478..

31. Fawzy F, Saad M, ElShabrawy A, Eltohamy M. Effect of glycemic gap on short term outcome in critically ill patient: In zagazig university hospitals. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2019;13(2):1325-1328.

32. Gladden LB: Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. *J Physiol* 2004;558:5.
33. Kim J-W, Dang CV: Multifaceted roles of glycolytic enzymes. *Trends Biochem Sci* 2005;30:142.
34. Consoli A, Nurjhan N, Reilly JJ Jr, Bier DM, Gerich JE: Contribution of liver and skeletal muscle to alanine and lactate metabolism in humans. *Am J Physiol* 1990, 259:677–684.
35. Kreisberg RA, Pennington LF, Boshell BR: Lactate turnover and gluconeogenesis in normal and obese humans. Effect of starvation. *Diabetes* 1970;19(1):53–63.
36. Miller BF, Fattor JA, Jacobs KA, Horning MA, Navazio F, Lindinger MI, Brooks GA: Lactate and glucose interactions during rest and exercise in men: effect of exogenous lactate infusion. *J Physiol*. 2002;544(3):963–975.
37. Mazzeo RS, Brooks GA, Schoeller DA, Budinger TF: Disposal of blood lactate in humans during rest and exercise. *J Appl Physiol*. 1986;60(1):232–241.
38. Sterling SA, Puskarich MA, Shapiro NI, Trzeciak S, Kline JA, Summers RL, Jones AE: Characteristics and outcomes of patients with vasoplegic versus tissue dysoxic septic shock. *Shock*. 2013; 40(1):11–14.
39. Nichol AD, Egi M, Pettila V, Bellomo R, French C, Hart G, Davies A, Stachowski E, Reade MC, Bailey M, Cooper DJ: Relative hyperlactatemia and hospital mortality in critically ill patients: a retrospective multicentre study. *Crit Care* 2010; 14(1):R25.

40. Van Hall G: Lactate kinetics in human tissues at rest and during exercise. *Acta Physiol.* 2010;199(4):499–508.
41. G Adelsmayr, R Brunner, and U Holzinger; Impact of blood glucose on blood lactate levels in a medical ICU: a retrospective cohort study; *Crit Care.*2012; 16(suppl1):165.
42. Wen-I. Liao, MD, Jen-Chun Wang, MD; Usefulness of Glycemic Gap to Predict ICU Mortality in Critically Ill Patients With Diabetes.2015;94(36):e1525.
43. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.
44. Emanuel EJ, Wendler D, Grady C. What makes clinical research ethical. *JAMA.* 2000 May 24 31;283(20):2701-11.