

Artículo original

Variabilidad de la glucosa como indicador de mortalidad en pacientes con shock séptico

Editor académico:

Dr. Jimmy Martin

Recibido: 01/02/24

Revisado: 04/04/24

Aceptado: 30/05/24

DOI:

<https://doi.org/10.61708/sygi5d47>



Copyright: © 2023 por los autores. Presentado para su publicación en acceso abierto bajo los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Attribution (CC BY). El uso, distribución o reproducción en otros foros está permitida, siempre que se cite la publicación original en esta revista.

Nickolas Ponce¹, Dayanara Delgado², Luis Gonzalez¹

¹ Servicio de Cuidados Intensivos, Hospital Luis Vernaza, Junta de Beneficencia de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

² Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Católica de Santiago de Guayaquil, Guayaquil, Ecuador

Correspondencia:

Nickolas Ponce G.

Hospital Luis Vernaza

Tfno. (04) 256-0300

Dirección: Loja No. 700 y Escobedo, Guayaquil, Ecuador.

Correo: nponceg@jbgye.org.ec

Resumen:

La variabilidad de la glucosa está definida como un coeficiente de variabilidad (CV) mayor al 36%, ésta es una de las principales disglucemias en pacientes con shock séptico y ha sido propuesta como un importante predictor de mortalidad. **Objetivo:** Correlacionar la variabilidad de la glicemia con mayor mortalidad y a su vez comprobar si existe diferencias en mortalidad en pacientes diabéticos y no diabéticos que presentaron shock séptico y variabilidad de la glucosa elevada o normal. **Metodología:** Obtuvimos una muestra de 92 pacientes con diagnóstico de shock séptico durante el año 2021 de la cual se calculó el CV y se empleó un análisis de regresión logística univariante y multivariante para determinar la relación de la mortalidad con el CV. **Resultados:** La muestra es de 92 pacientes con shock séptico en Terapia Intensiva, desde enero a diciembre del 2021. El CV de la glucosa fue >36% en 36.96% de los pacientes, <36% en 63.04%. La mortalidad global fue 61.96%. El CV elevado fue un factor de riesgo de mortalidad con valor p: 0.010, pacientes con CV >36% presentaron 3.60 veces mayor probabilidad de fallecer. Al realizar el análisis multivariante considerando el modelo de regresión logística se evidenció que el CV >36% fue un marcador de mortalidad con un valor p: 0.015, estos pacientes teniendo un riesgo de mortalidad de 7.63 veces mayor (RR: 7.63, 95% IC: 1.48-39.3) en comparación a pacientes con CV <36%. **Conclusiones:** La variabilidad de la glucosa es un marcador de mortalidad en paciente con shock séptico teniendo 7 veces mayor riesgo de mortalidad.

Palabras clave: Shock séptico, variabilidad de la glucosa, coeficiente de variabilidad, mortalidad.

Abstract

Glucose variability is defined as a coefficient of variability (CV) greater than 36%. This is one of the main dysglycemia in patients with septic shock and has been proposed as an important predictor of mortality. **Objective:** Correlate glycemic variability with higher mortality and at the same time verify if there are differences in mortality in diabetic and non-diabetic patients who presented septic shock and elevated or normal glucose variability. **Methodology:** We obtained a sample of 92 patients with a diagnosis of septic during the year 2021 from which the CV was calculated and a univariate and multivariate logistic regression analysis was used to determine the relationship of the mortality with CV. **Results:** The sample is 92 patients with septic shock in the Intensive Care Unit, from January to December 2021. The CV of glucose was >36% in 36.96% of the patients, <36% in 63.04%. Overall mortality was 61.96%. High CV was a risk factor for mortality with p value: 0.010, patients with CV >36% had a 3.60 times greater probability of dying. When performing the multivariate analysis considering the logistic regression model, it was evident that CV >36% was a marker of mortality with a p value: 0.015, these patients having a mortality risk of 7.63 times higher (RR: 7.63, 95% CI:1.48-39.3) compared to patients with CV <36%. **Conclusions:** Glucose variability is a marker of mortality in patients with septic shock, having a 7-fold higher risk of mortality.

Keywords: Dermatomyositis; myositis; muscle diseases; pediatrics, AEM antibodies.

Introducción:

Según el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) en Estados Unidos al menos 1,7 millones de personas adultas desarrollan sepsis. Al rededor de 350.000 adultos que desarrollan sepsis mueren durante su hospitalización o a su vez son enviados a centros de cuidados paliativos. 1 de cada 3 personas que muere en un hospital tuvo sepsis durante esa hospitalización (1).

En Ecuador en el año 2019, el INEC publicó las estadísticas de incidencia de sepsis que fueron de 5304 casos anuales y choque séptico del 17.7%, con una mortalidad global de 55.7% (2).

Se conoce que los trastornos de la glicemia afectan de manera independiente a la mortalidad en pacientes críticos. Sin embargo, se ha podido evidenciar cierto beneficio cuando existe un control más liberal de la glicemia en rangos de 140-180mg/dl, con medidas como insulino terapia en infusión continua. (3,4) A pesar de esto, se requiere aún mayor información que nos permita determinar un rango de glicemia adecuado, lo cual nos permite suponer que existen más variables que tienen un impacto en la mortalidad dejando a un lado la hipoglicemia y la hiperglicemia y es aquí donde debemos analizar la variabilidad de la glicemia y el tiempo en rango objetivo (5,6).

La variabilidad de la glicemia (CV) se define como los niveles de glucosa en sangre que oscilan por encima y por debajo del rango de glicemia normal,(7,8) este término al mismo tiempo es un evento más complejo puesto que refiere que un nivel fluctuante de la concentración de glucosa en sangre en un mismo paciente puede llegar a provocar efectos más críticos que incluso un estado de hiperglicemia crónico (9). Por otra parte, el tiempo en rango objetivo (TIR), es el porcentaje de tiempo en el que la glicemia se encuentra en cifras

óptimas (70-180mg/dl) en un periodo de 24 horas (10).

Existen estudios en Asia realizados por Chao, W.-C et al y Xiao Fei Li et al que evidencian los eventos descritos, dando como resultado una mayor mortalidad en pacientes con variabilidad de la glucosa elevada, hasta 7 veces más riesgo de mortalidad que pacientes sépticos con variabilidad normal (11,12). Sin embargo no se ha realizado un estudio similar en Ecuador, cuya población tiene diferentes fenotipos en comparación a la población de estos estudios, por este motivo podemos destacar la importancia de esta investigación. También es necesario contar con mayor información para un control más individualizado y rangos óptimos de glucosa.

Materiales y Métodos

Este estudio tiene como propósito correlacionar la variabilidad de la glicemia con mayor mortalidad y a su vez comprobar si existen diferencias en mortalidad en pacientes diabéticos y no diabéticos que presentaron shock séptico y variabilidad de la glucosa elevada o normal, de esta forma se podrá brindar información que ayude a un mejor control de la glicemia en pacientes con shock séptico.

Para este estudio analítico, cohorte, retrospectivo, transversal, se accedió a la base de datos y se filtraron pacientes en el período de enero a diciembre del 2021 con CIE-10 de A41.9, A41.8, y R57, R57.9, del cual se obtuvieron 105 pacientes con diagnóstico de choque séptico corroborado en su historia clínica con sospecha de sepsis, SOFA mayor a 2 puntos e inestabilidad hemodinámica con uso de vasopresor o hiperlactatemia. Dentro de los criterios de inclusión estuvieron pacientes mayores de 18 años, pacientes con diagnóstico de shock séptico, pacientes con estancia en UCI mayor a 2 días, pacientes con 3 o más tomas de glucosa al día. Y como criterios de exclusión se quitaron pacientes con datos clínicos incompletos, pacientes embarazadas y pacientes con valor promedio de glucosa menor a 70 mg/dl. La población fue de 105 pacientes y posterior a utilizar los criterios de inclusión y exclusión, la muestra consistió de 92 pacientes.

Los análisis se realizaron con el paquete estadístico IBM SPSS versión 28, se utilizaron estadísticas descriptivas, representadas mediante tablas para mostrar las variables cuantitativas en valores absolutos y relativos, así como medidas de tendencia central y de variabilidad.

En estadística inferencial se realizaron análisis bivariantes para comparar las características clínicas y la condición de egreso de los pacientes, CV (coeficiente de variación) de la glucosa y diabetes mellitus tipo II, en este sentido para las variables categóricas se aplicó la prueba chi cuadrado para comparar proporciones, para las variables cuantitativas se empleó la prueba de Mann Whitney ya que no se distribuyeron normalmente. Se empleó el análisis de regresión logística univariante y multivariante para determinar la relación de la mortalidad con el CV y demás características clínicas.

Este proceso se llevó a cabo tomando las mediciones de la glucosa capilar durante el período en shock, ingresadas al sistema por el servicio de enfermería y se procedió a determinar el coeficiente de variabilidad de la glicemia. Se dividió a la población en 2 grupos, según el coeficiente de variabilidad de la glicemia (>36% o <36%). El primer grupo con variabilidad de la glicemia elevada abarcan 34 pacientes y el segundo grupo con variabilidad normal abarcan 58 pacientes. Se analizaron diversas variables, como APACHE II, SOFA, mortalidad, días de ventilación mecánica y estancia en UCI, en cada grupo.

Además, se investigaron las diferencias en cuanto a variabilidad de la glucosa y mortalidad entre dos subgrupos: pacientes diabéticos (12 pacientes) y no diabéticos (39 pacientes).

La fórmula utilizada para determinar el coeficiente de variabilidad de la glicemia fue:

$$\frac{\text{Desviación estándar de las tomas de glucosa}}{\text{Promedio de la glucosa}}$$

Esta nos ayudará a determinar la magnitud de la variabilidad con relación a la glucosa promedio. Este estudio tiene como propósito encontrar la relación del coeficiente de variabilidad de la glucosa mayor al 36% con la mortalidad.

Resultados

La muestra quedó conformada por 92 pacientes ingresados en Terapia Intensiva desde el 1 de enero a diciembre del 2021. El porcentaje de pacientes con DM II fue del 22,58%, mientras que la variabilidad de la glicemia estuvo elevada en 36,96% de nuestros pacientes, y normal en el 63,04%. La media de la escala APACHE II fue de 21,84 con un valor máximo de 34. La media de la escala SOFA fue de 8,80 con un máximo de 16. La mortalidad global de la muestra fue de 61,96%.

Al relacionar el coeficiente de variación de la glucosa (CV) con las características clínicas se observó que las medianas para los pacientes con CV>36% fueron Apache 22 con un rango de (16,5-25), SOFA 10 puntos con un rango de (7-10), lactato (2), Tiempo vasopresor 5 días, Días de VMI 7 días y estancia en UCI 10 días (ver Tabla1)

Tabla 1. Relación entre características clínicas y CV de la glucosa de pacientes con shock séptico

Características clínicas	CV Glucosa		p-valor
	>36%	<36%	
Edad (mediana (IQR))1/	62 (51,75-71)	68 (58-80)	0,499
Sexo (n (%))2/			
Hombre	15 (44,12)	28 (48,28)	0,700
Mujer	19 (55,88)	30 (51,72)	
Comorbilidades (n (%))2/			
HTA	10 (29,41)	21 (36,21)	0,506
IRC	2 (5,88)	2 (3,45)	0,278
DM II (n (%)) 2/			
Si	11 (32,35)	10 (17,24)	0,096
No	23 (67,65)	48 (82,76)	
Apache (mediana (IQR))1/	22 (16,5-25)	24 (19,5-28,5)	0,379
SOFA (mediana (IQR))1/	10 (7-10)	10 (9-10)	0,196
Lactato (mediana (IQR))1/	2 (1,93-3,4)	2 (1,45-2,7)	0,052
HBA1AC (mediana (IQR))1/	6 (5,05-8,35)	7 (5,45-8,5)	0,503
Tiempo vasopresor (mediana (IQR))1/	5 (3,25-9)	6 (3,5-9,5)	0,360
Días VMI (mediana (IQR))1/	7 (5-12,5)	11 (6-18,5)	0,867
Estancia en UCI (mediana (IQR))1/	10 (5,25-14,5)	20 (12,5-34)	0,140

Nota: IQR=rango intercuartílico; * diferencias significativas, 1/ prueba de Mann Whitney, 2/ Prueba Chi-cuadrado

En esta población de estudio, se pudo observar al comparar las características clínicas con la condición de egreso que la edad presentó una diferencia estadísticamente significativa ($p=0.019$) con mediana de 56 en pacientes vivos y 67 en pacientes fallecidos. También se evidenció diferencias estadísticamente significativas en scores de severidad como APACHE II y SOFA con valor $p < 0.001$ en ambas variables. Como punto importante y objeto de este estudio se observó que la variabilidad de la glicemia elevada presentó diferencias estadísticamente significativas al comparar pacientes vivos vs fallecidos con valor $p=0.08$. El porcentaje de pacientes con coeficiente de variabilidad mayor a 36% fue del 20% en sobrevivientes vs 47.37% en fallecidos; mientras que el CV $<36\%$ fue de 80% en sobrevivientes vs 52.63% en no sobrevivientes. (ver Tabla 2)

Tabla 2. Relación entre características clínicas y condición de egreso de pacientes con shock séptico

Características clínicas	Condición de Egreso		p-valor
	Sobreviviente	No sobreviviente	
Edad (mediana (IQR))1/	56 (47-71,5)	67 (58-73,25)	0,019*
Sexo (n (%))2/			
Hombre	18 (51,43)	25 (43,86)	0,480
Mujer	17 (48,57)	32 (56,14)	
DM II (n (%)) 2/			
Si	7 (20)	14 (24,56)	0,613
No	28 (80)	43 (75,44)	
Apache (mediana (IQR))1/	21 (14,5-24,5)	24 (19,25-26)	<0,001*
SOFA (mediana (IQR))1/	8 (5,5-10)	10 (9-10)	<0,001*
Lactato (mediana (IQR))1/	2 (1,5-2,85)	2 (1,83-3)	0,052
HBA1AC (mediana (IQR))1/	6 (5,45-9,8)	6 (5,2-7,05)	0,161
CV glucosa (n (%))2/			
>36%	7 (20)	27 (47,37)	0,008*
<36%	28 (80)	30 (52,63)	
Tiempo vasopresor (mediana (IQR))1/	4 (3-8)	6 (4-9,75)	0,122
Días VMI (mediana (IQR))1/	5 (3,5-11,5)	10 (5,25-16,5)	0,562
Estancia en UCI (mediana (IQR))1/	13 (8-31,5)	13 (6-25,75)	0,066

Nota: IQR=rango intercuartílico; * diferencias significativas, 1/ prueba de Mann Whitney, 2/ Prueba Chi-cuadrado

Al realizar el análisis univariante se evidenció que el CV > 36% es factor de riesgo para mortalidad con valor $p=0.010$ OR (3.60, 95% IC 1.35-9.57) lo cual indica que pacientes con shock séptico y variabilidad de la glicemia elevada tienen 3.60 veces mayor probabilidad de fallecer en comparación a CV < 36%. En el análisis multivariante los resultados evidencian que el CV > 36% fue un predictor de mortalidad (OR: 7.63, 95% IC: 1.48-39.3) valor $p=0.015$. Indicando que los pacientes en este grupo tienen 7.63 veces mayor riesgo de fallecer en comparación a pacientes con CV normal, confirmando así nuestra hipótesis. (ver Tabla 3)

Tabla 3. Análisis univariante y multivariante para predecir mortalidad en pacientes con shock séptico

Características clínicas	Univariante		p-valor	Multivariante		p-valor
	OR	IC-95% OR		OR	IC-95% OR	
Edad						
<65 (referencia)						
≥65	3,21	1,28 - 8,05	0,013*	2,97	0,87 - 10,07	0,081
DM II						
Si	1,30	0,47 - 3,63	0,613	2,59	0,51 - 13,25	0,253
No (referencia)						
CV glucosa						
>36%	3,60	1,35 - 9,57	0,010*	7,63	1,48 - 39,31	0,015*
<36% (referencia)						
Apache						
<22 (referencia)						
≥22	5,00	1,99 - 12,51	0,001*	2,12	0,49 - 9,07	0,309
SOFA						
<9 (referencia)						
≥9	4,15	1,70 - 10,15	0,002*	0,48	0,09 - 2,49	0,379

Nota: * variable significativa para predecir mortalidad, basada en regresión logística

Discusión

Chao H., et al. en el año 2017 evidenció en su estudio que un coeficiente de variabilidad de la glucosa mayor al 30% incrementó la mortalidad en pacientes sépticos (11). Además, Xiaofei Li et al. en su reciente metaanálisis publicado en el año 2022 mostró en 4296 pacientes que la elevación en el CV en pacientes sépticos está asociada a mayor riesgo de mortalidad (RR: 1.91, 95% CI 1.57-2.31, $p<0.001$) (12).

En base a esto, se planteó en este estudio retrospectivo, cohorte la hipótesis que la variabilidad de la glicemia mayor al 36% se relaciona a mayor mortali-

dad en shock séptico. Hay estudios previos que toman como valor de corte el 30% como lo hizo Wen Cheng Chao (2020) (13) y Hsiao – Yun Chao (2017) (11). La diferencia de este valor no tiene impacto en estos resultados. Se utilizó el valor de 36% ante el último consenso internacional de monitoreo continuo de la glucosa (14-16).

La mortalidad de shock séptico en esta población fue del 61.96%, 57 pacientes fallecieron. Al comparar con los estudios previamente mencionados, es mayor, Wen Cheng Chao et al y Hsiao Yun et al tuvieron una mortalidad del 31% y 27.3% respectivamente. Esta diferencia se debe a que esta población de estudio tuvo pacientes más graves, con APACHE II y SOFA más elevados, además se analizó una población más específica al tomar únicamente a pacientes con shock séptico mientras que los estudios previos tomaron pacientes con sepsis (11,13).

La variabilidad de la glucosa sérica tiene efectos perjudiciales comprobados en estudios experimentales, se relaciona a aumento de estrés oxidativo por aumento de NADH, lipoxigenasas, clooxigenasas, óxido nítrico sintetasa; también lesión endotelial por apoptosis celular secundaria a radicales libres de oxígeno (17,18). Se forma en el organismo un estado proinflamatorio que produce efectos epigenéticos inclusive posterior a normalizar los valores de glicemia, efecto conocido como memoria hiperglicémica, lo que lleva al paciente a un estado proinflamatorio crónico (19).

En el análisis multivariante se llegó a la conclusión que un CV > 36% en pacientes con shock séptico se relaciona a 7.63 veces mayor riesgo de mortalidad en comparación a variabilidad normal (OR: 7.63, 95% IC: 1.48-39.3. Resultados similares al metaanálisis de Xiao Fei Li et al que mostró a la variabilidad de la glicemia mayor a 30% también como predictor de mortalidad OR 2.08 95% CI: 1.61-2.69, (p<0.001) (12) Al analizar otras variables como días de ventilación mecánica y estancia en UCI en ambos grupos no se evidenció diferencia estadísticamente significativa con valor p: 0.86 y 0.14 respectivamente. Estos resultados indican debemos llevar un control de la glicemia más estricto y evitar las fluctuaciones del mismo, no sólo haciendo hincapié a episodios de hiperglicemia o hipoglicemia. Y además llevar un control de la glicemia más personalizado en el paciente crítico como lo sugiere Krinsley según los diversos dominios de la glucosa. (20)

Conclusión

En conclusión, los resultados de este estudio brindan más información hacia la importancia del monitoreo y control de la glicemia en pacientes con shock séptico debido a su estricta relación con la mortalidad, tanto en hiperglicemia, hipoglicemia y variabilidad de la glicemia. Evidenciamos una variabilidad de la glicemia elevada podrían ser un predictor independiente de mortalidad en paciente con choque séptico. Se esperó encontrar una relación de la variabilidad y la presencia de DM II y diferencias de mortalidad entre ambos subgrupos sin embargo no fue así el caso, requerimos una mayor población y también estudios prospectivos, observacionales para un mejor control de las variables, tomas protocolizadas de la glicemia y disminución de sesgos.

Contribución de los autores

Nickolas Ponce: Conceptualización, Metodología, Investigación, Preparación del borrador original, Visualización, Software, Análisis de datos, Administración del proyecto. **Dayanara Delgado:** Metodología, Investigación, Supervisión, Preparación del borrador original, Análisis de datos, Edición de la escritura. **Luis Gonzalez:** Validación, Recursos, Revisión, Edición de la escritura, Aprobación del manuscrito final.

Declaración ética

El presente estudio recibió las autorizaciones necesarias para ser realizado por el departamento de investigación del hospital. Toda la información fue tratada de forma anónima y confidencial para resguardar la protección de datos personales de los pacientes.

Declaración de disponibilidad de datos

Los datos que respaldan las conclusiones de este estudio están disponibles previa solicitud razonable al autor correspondiente. Los datos no están a disposición del público debido a restricciones éticas o de privacidad.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Financiamiento

Los autores declaran no recibir un financiamiento específico para la realización del presente estudio.

ORCID

Dra. Dayanara Delgado <https://orcid.org/0009-0009-4955-4876>

Dr. Nickolas Ponce <https://orcid.org/0009-0003-3146-5791>

Dr. Luis Gonzalez Z. <https://orcid.org/0000-0002-4755-1024>

Referencias

1. Cdc.gov. [citado el 17 de julio de 2024]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/sepsis/what-is-sepsis.html>
2. Gob.ec. [citado el 17 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.ecuadorencifras.gob.ec/documentos/webinec/Estadisticas_Sociales/Camas_Egresos_Hospitalarios/Cam_Egre_Hos_2019/Boletin%20tecnico%20ECEH_2019.pdf
3. Zhang Z-Y, Miao L-F, Qian L-L, Wang N, Qi M-M, Zhang Y-M, et al. Molecular mechanisms of glucose fluctuations on diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2019;10. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2019.00640>

4. Becker CD, Sabang RL, Nogueira Cordeiro MF, Hassan IF, Goldberg MD, Scurlock CS. Hyperglycemia in medically critically ill patients: Risk factors and clinical outcomes. *Am J Med* [Internet]. 2020;133(10):e568–74. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2020.03.012>
5. Aramendi I, Burghi G, Manzanares W. Dysglycemia in the critically ill patient: current evidence and future perspectives. *Rev Bras Ter Intensiva* [Internet]. 2017;29(3). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.5935/0103-507x.20170054>
6. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: an international multicenter cohort study. *Crit Care* [Internet]. 2013;17(2):R37. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/cc12547>
7. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action — implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* [Internet]. 1999;341(4):248–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/nejm199907223410406>
8. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* [Internet]. 2008;36(11):3008–13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0b013e31818b38d2>
9. Aroda VR, Rosenstock J, Wysham C, Unger J, Bellido D, González-Gálvez G, et al. Efficacy and safety of LixiLan, a titratable fixed-ratio combination of insulin glargine plus lixisenatide in type 2 diabetes inadequately controlled on basal insulin and metformin: The LixiLan-L randomized trial. *Diabetes Care* [Internet]. 2016;39(11):1972–80. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1495>
10. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva* [Internet]. 2010;34(4):273–81. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medint.2009.10.003>
11. Chao H-Y, Liu P-H, Lin S-C, Chen C-K, Chen J-C, Chan Y-L, et al. Association of in-hospital mortality and dysglycemia in septic patients. *PLoS One* [Internet]. 2017;12(1):e0170408. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0170408>
12. Li X, Zhang D, Chen Y, Ye W, Wu S, Lou L, et al. Acute glycemic variability and risk of mortality in patients with sepsis: a meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr* [Internet]. 2022;14(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13098-022-00819-8>
13. Torimoto K, Okada Y, Mori H, Tanaka Y. Relationship between fluctuations in glucose levels measured by continuous glucose monitoring and vascular endothelial dysfunction in type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2013;12(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1475-2840-12-1>
14. Battelino T, Danne T, Bergenstal RM, Amiel SA, Beck R, Biester T, et al. Clinical targets for continuous glucose monitoring data interpretation: Recommendations from the international consensus on time in range. *Diabetes Care* [Internet]. 2019;42(8):1593–603. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dci190001>

org/10.2337/dci19-0028

15. Danne T, Nimri R, Battelino T, Bergenstal RM, Close KL, DeVries JH, et al. International consensus on use of continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* [Internet]. 2017;40(12):1631–40. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc17-1600>
16. Monnier L, Colette C, Wojtuszczyz A, Dejager S, Renard E, Molinari N, et al. Toward defining the threshold between low and high glucose variability in diabetes. *Diabetes Care* [Internet]. 2017;40(7):832–8. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.2337/dc16-1769>
17. Chao W-C, Tseng C-H, Wu C-L, Shih S-J, Yi C-Y, Chan M-C. Higher glyce-mic variability within the first day of ICU admission is associated with increa-sed 30-day mortality in ICU patients with sepsis. *Ann Intensive Care* [Internet]. 2020;10(1). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/s13613-020-0635-3>
18. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* [Internet]. 2006;105(2):244–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/00000542-200608000-00006>
19. Gutiérrez-Rodelo C, Roura-Guiberna y Jesús Alberto Olivares-Reyes A. Mecanismos Moleculares de la Resistencia a la Insulina: Una Actualización [Internet]. *Org.mx*. [citado el 17 de julio de 2024]. Disponible en: https://www.anmm.org.mx/GMM/2017/n2/GMM_153_2017_2_214-228.pdf
20. Krinsley JS. The long and winding road toward personalized glycemic control in the critically ill. *J Diabetes Sci Technol* [Internet]. 2018;12(1):26–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1177/1932296817728299>