



Variabilidad glucémica en la Unidad de Cuidados Intensivos. Revisión de tema y presentación de caso clínico

Glycemic variability in the Intensive Care Unit. Topic review and clinical case presentation

Abraham Velázquez Crespo,* Jonathan David Morales Ramírez,*[‡] Amayrany Díaz González,* Daniel Alonso Martínez,* Jorge Cruz López,* Ramsés Hidalgo Lara*

RESUMEN

Introducción: la variabilidad glucémica se refiere a cualquier métrica que se caracterice por la variación de los niveles séricos de glucosa a partir de una monitorización en serie temporal en un periodo o intervalo específico. Es una de las mediciones al alcance de los pacientes propensos a desarrollar alteraciones en el metabolismo de la glucosa debido a sus condiciones críticas, y una herramienta en desarrollo para usar de forma rutinaria dentro de las unidades de cuidados intensivos. **Objetivo:** describir la importancia de la variabilidad glucémica como una herramienta de uso práctico aplicable en la monitorización de los pacientes en unidades de cuidados intensivos, así como una herramienta que brinde la facilidad de modificar la terapéutica empleada. Exponer la condición clínica de una paciente en condición crítica con lesiones traumáticas por quemaduras con extensión de 90% de superficie corporal. **Conclusiones:** el uso de mediciones de glucosa sérica que involucren los cambios en valores mínimos, máximos y a lo largo de un intervalo de tiempo genera una herramienta útil para modificar el tratamiento y prevenir complicaciones que ocasionan mayor daño orgánico, de esta forma se modifica la mortalidad y las complicaciones asociadas con las condiciones de cualquier enfermo en estado crítico. Es por eso que la variabilidad glucémica pretende ser una herramienta de uso rutinario dentro de las unidades de cuidados intensivos que facilitará el monitoreo de los pacientes y explicará la condición de desequilibrio metabólico susceptible de ser tratado.

Palabras clave: variabilidad glucémica, glucosa, metabolismo, quemadura.

ABSTRACT

Introduction: glycemic variability refers to any metric that is characterized by the variation in serum glucose levels from time series monitoring over a specific period or interval. It is one of the measurements available to patients prone to developing alterations in glucose metabolism due to their critical conditions, and a tool in development for routine use within intensive care units. **Objective:** to describe the importance of glycemic variability as a practical tool applicable to the monitoring of patients in intensive care units, as well as a tool that provides the facility to modify the therapy used. To present the clinical condition of a patient in critical condition with traumatic burn injuries extending to 90% of the body surface. **Conclusions:** the use of serum glucose measurements involving changes in minimum and maximum values and over a time interval generates a useful tool to modify treatment and prevent complications that cause greater organic damage, thus modifying mortality and complications associated with the conditions of any critically ill patient. That is why glycemic variability aims to be a routine tool in intensive care units that will facilitate patient monitoring and explain the condition of metabolic imbalance susceptible to treatment.

Keywords: glycemic variability, glucose, metabolism, burn.

Abreviaturas:

ERO = especies reactivas de oxígeno

KDIGO = *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (Enfermedad Renal: Mejorando los Resultados Mundiales)

MAG = *Mean Absolute Glucose* (glucosa absoluta media)

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ = índice presión arterial de oxígeno/fracción de oxígeno inspirado

TIR = *Time in Range* (tiempo en rango)

UCI = Unidad de Cuidados Intensivos

UCP2 = *UnCoupling Protein 2* (proteína desacoplante 2)

INTRODUCCIÓN

En el paciente en estado crítico una de las variables que se encuentra directamente relacionada con la mortalidad es el control glicémico, independiente de las subcategorías en las cuales se puedan clasificar a los pacientes graves y con esto hacemos referencia a la afección pulmonar, cardíaca, neurológica, quirúrgica y por trauma múltiple. Es por eso por lo que este tema ha causado gran interés en el área de cuidados intensivos y se han desarrollado diferentes recomendaciones con evidencia científica en torno al cuidado y objetivos específicos del control glucémico en el paciente crítico.

Existen diversos objetivos y metas en el control glicémico del paciente crítico entre los cuales se encuentran la hiperglucemia, hipoglucemia y la variabilidad glucémica. Siendo esta última una variable que puede predecir con mayor eficacia la gravedad y la mortalidad del paciente en estado crítico.

Antecedentes: uno de los principales escenarios en el paciente crítico es comúnmente el estado de hiperglucemia, el cual se presenta con mayor frecuencia dentro de las primeras 24 a 48 horas de estancia desde el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), aproximadamente en 70-80% de los ingresos a UCI. De este grupo de pacientes, cerca de 25% cuentan ya con diagnósticos previamente conocidos de diabetes mellitus, 5% tiene diabetes no reconocida y hasta 50% desarrollan hiperglucemia secundaria al estrés sin tener antecedente de diabetes.¹ La presencia y persistencia del estado de hiperglucemia en el paciente crítico se encuentra fuertemente relacionada con la mortalidad y la morbilidad en distintas subcategorías de gravedad.²

Diferentes ensayos clínicos han demostrado que el control glucémico en el paciente grave beneficia el estado de morbilidad-mortalidad y días de estancia intrahospitalaria. En 2001, el estudio «LEUVEN», un ensayo prospectivo, aleatorio y controlado que involucró a adul-

* Secretaría de Marina, Centro Médico Naval. México.

[‡] ORCID: 0009-0007-7353-0204

Recibido: 17/01/2025. Aceptado: 19/02/2025.

Citar como: Velázquez CA, Morales RJD, Díaz GA, Alonso MD, Cruz LJ, Hidalgo LR. Variabilidad glucémica en la Unidad de Cuidados Intensivos. Revisión de tema y presentación de caso clínico. Med Crit. 2026;40(3):227-232. <https://dx.doi.org/10.35366/123723>

tos ingresados en una UCI quirúrgica demostró que, a los 12 meses, con un total de 1,548 pacientes inscritos, la terapia intensiva con insulina disminuyó la mortalidad durante los cuidados intensivos de 8.0% con tratamiento convencional a 4.6%. Una reducción de la morbilidad entre los pacientes que permanecieron en la UCI durante más de cinco días 20.2% con el tratamiento convencional, en comparación con 10.6% con la terapia intensiva con insulina. Además, demostró que la terapia intensiva con insulina para mantener la glucosa en sangre en o por debajo de 110 mg/dL reduce la morbilidad y la mortalidad entre los pacientes críticos en la UCI.³

Uno de los estudios más representativos y grandes que sentaron las bases científicas y las recomendaciones para el control glucémico fue el ensayo «NICE-SUGAR», el cual pretendía aclarar el perfil de seguridad para el uso de terapia intensiva con insulina en un rango de control establecido entre 81-108 mg/dL; demostró que este tipo de control aumentaba la mortalidad de los pacientes y destaca que el estado de hipoglucemia grave se encontraba fuertemente asociado a un incremento de 2.6% en la mortalidad a 90 días.⁴

Posteriormente, un metaanálisis que revisó 26 estudios, entre éstos el ensayo «NICE-SUGAR», afirmó que la terapia intensiva con insulina para logara controles estrictos de glucosa no mejoraba la mortalidad en todos los pacientes de las UCI. La terapia intensiva con insulina aumentó significativamente el riesgo de hipoglucemia; sin embargo, esta terapia podía ser beneficiosa sólo para los pacientes ingresados en una UCI quirúrgica, los cuales parecían beneficiarse de controles de glucosa estrictos.⁵

Diversos escenarios se encuentran presentes en los pacientes graves; sin embargo, los estados en los que la respuesta inflamatoria sistémica se encuentra exacerbada representan la principal causa del descontrol glucémico. Es por esto que la sepsis, la cual continúa siendo una entidad con una incidencia alta en los ingresos a la UCI, es uno de los estados de gravedad en los que las recomendaciones del control glucémico han demostrado cambios en la mortalidad. En 2016 uno de los principales cambios en la «Campaña para Sobrevivir a la Sepsis» fue hacer la recomendación de mantener límites superiores de glucosa de 180 mg/dL; sin embargo, no proponía niveles de objetivos de glucosa más bajos.⁶

Definiciones y estudios: en la actualidad el abordaje de los pacientes con descontrol glucémico en estado crítico se encuentra facilitado al establecer tres escenarios que alteran el metabolismo de la glucosa, es por eso por lo que debemos de protocolizar a los pacientes de acuerdo con el descontrol primario que presenten para buscar la forma más adecuada de corregirlo.

Hipoglucemia: el descontrol glucémico más frecuentemente diagnosticado debido a las características clí-

nicas que predominan en los pacientes es la hipoglucemia, la cual se define de forma objetiva por niveles de glucosa en sangre menores a 2.8 mmol/L (50 mg/dL) y menor a 3.9 mmol/L (70 mg/dL) en pacientes diabéticos asociado con signos y síntomas de hipoglucemia,⁷ lo cual ocupa una incidencia variable de 18 a 65% en los pacientes en estado crítico⁸ y una mortalidad de 35.4 a 50.2% en el caso de hipoglucemia grave, la cual se define por niveles de glucosa menor a 2.22 mmol/L (40 mg/dL). Sin embargo, dentro de esta condición una de las variables que se encuentran asociadas de forma independiente con el aumento de la mortalidad en los pacientes en estado crítico es el número de episodios de hipoglucemia.⁹

Hiperglucemia: la hiperglicemia en el paciente en estado crítico de forma inicial es la respuesta que se condiciona por el estrés al que se somete el cuerpo, entre estos el trauma, la cirugía, las infecciones, y los diferentes factores de comorbilidad que se suman a estas condiciones críticas resultan en una producción excesiva de citocinas proinflamatorias y una secreción insuficiente de insulina.¹⁰ En la actualidad la hiperglucemia se define de forma objetiva por niveles de glucosa en sangre mayores a 7 mmol/L (126 mg/dL), en dos o más pruebas puntuales, o más de 11.1 mmol/L (200 mg/dL).¹¹ Otra de las determinaciones que pueden favorecer el diagnóstico de pacientes con condicionantes comórbidas previas como lo es la diabetes mellitus es la determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA1c), al encontrarse en niveles mayores a 6.5% en este grupo de pacientes y en niveles menores a este rango en pacientes con desarrollo de hiperglucemia asociada a condiciones de estrés.¹²

Variabilidad glucémica. La variabilidad glucémica describe las fluctuaciones de los niveles de glucosa en sangre a lo largo de tiempo, sugiriéndose como el tercer dominio adicional para lograr un mejor control metabólico de los pacientes en condiciones críticas. Sin embargo, la medición de la variabilidad glucémica es un concepto que ha evolucionado a lo largo del tiempo y del cual se han propuesto diferentes medidas estadísticas para su determinación. (*13 Glucose Variability Measures in Critical Care*).

La desviación estándar (DE) y el coeficiente de variación (CV) para cuantificar la variabilidad, así como diferentes medidas que se desarrollaron como el valor M, la amplitud de media de las excursiones de la glucosa, son diferentes medidas disponibles para la determinación de este parámetro; sin embargo, no son fácilmente reproducibles y en ocasiones mal aplicadas.¹³

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Mujer de 43 años, que cuenta con antecedentes de consumo de benzodiazepinas e inhibidores de la recaptura

de serotonina por diagnóstico de episodios depresivos, consumo de metformina con mal apego al tratamiento por diagnóstico de diabetes mellitus, y obesidad con índice de masa corporal de 32. Inició su padecimiento al sufrir de forma accidental quemaduras por fuego directo al encontrarse manipulando sustancias químicas corrosivas y estar en contacto éstas con fuego, sufriendo lesiones por quemaduras de segundo grado profundas y de tercer grado con extensión de 90% de superficie corporal. Fue atendida en el Servicio de Urgencias dentro de un periodo menor a tres horas, ingresó para realizar tratamiento en sala quirúrgica con lavado mecánico de zonas de quemaduras y posteriormente ingresó a una Unidad de Cuidados Intensivos.

Durante las primeras 12 horas desde su ingreso cursó con requerimiento de uso de sedantes, infusiones de vasopresores, soporte ventilatorio, desequilibrios hidroelectrolíticos y alteraciones del equilibrio ácido-base.

Durante las primeras 72 horas de hospitalización dentro de la Unidad de Cuidados Intensivos Adultos (UCIA) cursó con cifras de control glucémico; sin embargo, posteriormente desarrolló falla orgánica múltiple.

Sistema cardiovascular: presentó vasoplejía y miocardiopatía asociada con estrés, con requerimiento de mayor infusión de vasopresores, así como de infusión de inotrópicos.

Sistema respiratorio: cursó con mayor requerimiento de parámetros ventilatorios, así como infección asociada con la ventilación mecánica por *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa* y *Stenotrophomonas maltophilia*, desarrollando además síndrome de distrés respiratorio al cursar con $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ 54%.

Sistema nefrourinario: desarrollo lesión renal aguda clasificada como KDIGO 2.

Sistema hematológico: desarrollo pancitopenia.

Durante su estancia en la UCI se brindaron las medidas de soporte orgánico múltiple, así como manejo quirúrgico en el Servicio de Cirugía Plástica. Sin embargo, ante el estado de falla orgánica múltiple y las condiciones de respuesta inflamatoria grave exacerbadas por las lesiones por quemaduras la paciente tuvo un desenlace clínico fatal.

Durante la estancia de la paciente, se tomaron registros de los niveles de glucosa central en diferentes días. Se notó un incremento en el descontrol, a pesar del tratamiento farmacológico, nutricional y multiorgánico destinado a reducir la respuesta inflamatoria aguda (Figura 1).

El daño generado por las lesiones por quemaduras y el desarrollo de falla orgánica múltiple en esta paciente fueron determinantes para perpetuar la respuesta inflamatoria sistémica, así como el descontrol metabólico. En la Tabla 1 se observa la distribución de los niveles séricos de glucosa a lo largo de la hospitalización en UCI, con rangos fuera de los límites mínimos y máximos.

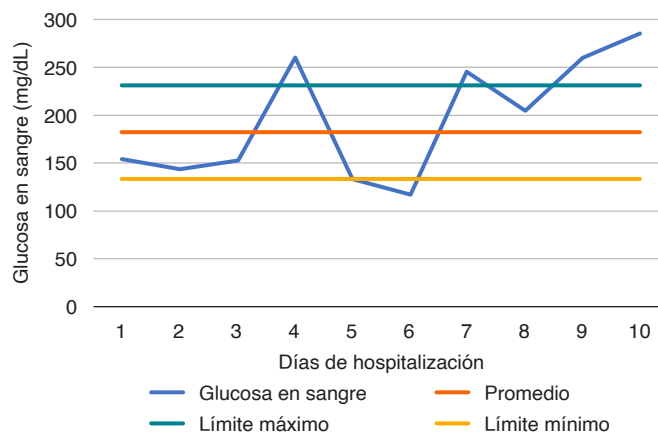


Figura 1: Desviación estándar en relación con variabilidad glucémica.

En relación con la variabilidad glucémica que presentó esta paciente, se ajustó el tratamiento farmacológico con esquemas de insulina de acción rápida e infusión de insulina para lograr el control. Sin embargo, el descontrol metabólico, así como los factores relacionados con la miocardiopatía, síndrome de distrés respiratorio, lesión renal y la infección por múltiples microorganismos fueron determinante para el mal desenlace de la paciente.

REVISIÓN DEL TEMA

Fisiología de la regulación de la glucosa: diversas reacciones bioquímicas transforman la energía de los alimentos y activan varios sistemas fisiológicos. Distintos sustratos energéticos, como los carbohidratos, las grasas y las proteínas, se oxidan en las células para liberar energía; son transformados en el tracto digestivo, produciendo glucosa que alcanza niveles en sangre óptimos para metabolizarse mediante oxidación aeróbica o glicólisis produciendo energía. Los niveles de glucosa en sangre humana son relativamente constantes y se mantienen en 70-110 mg/dL. La absorción, descomposición y metabolismo de los nutrientes y la gluconeogénesis son la base para estabilizar la glucosa en sangre. El metabolismo de la glucosa, la grasa y los aminoácidos y la función metabólica ordenada de varios órganos y tejidos también son fundamentales para la estabilización de los niveles de glucosa en sangre. El equilibrio de los niveles de glucosa en sangre está regulado por hormonas como la insulina, el glucagón, la epinefrina y los glucocorticoides.¹⁴

De la respuesta metabólica en el paciente crítico: la presencia de fluctuaciones de glucosa tiene efectos perjudiciales a nivel endotelial, lo que lleva a enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas. Uno de los principales mecanismos implicados en el daño asociado con la variabilidad

glicémica se encuentra relacionado con la producción de especies reactivas de oxígeno (ERO), que contienen radicales libres que incluyen superóxido, hidroxilo y peróxido de hidrógeno que promueven la oxidación del ADN, las membranas lipídicas y las proteínas. Además, pueden activar las vías relacionadas con el estrés oxidativo y provocar daños celulares indirectos.¹⁵

La presencia de fluctuaciones agudas de glucosa tiene un efecto desencadenante vinculado al aumento de los niveles de ERO. En la actualidad existen pocos estudios que evalúen esta relación; sin embargo, se ha propuesto que el estrés oxidativo excesivo se correlaciona con los requisitos de insulina, lo que conduce a daño de las células β en pacientes con diabetes mellitus en etapa temprana.¹⁶

El estado de hiperglucemia genera la sobreproducción de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial, entre las cuales la xantina oxidasa, la lipoxigenasa y las peroxidasas generan daño directo sobre las células beta del islote pancreático; esto genera desequilibrio de la homeostasis de la glucosa a través de la regulación en la secreción de insulina.¹⁷ De forma simultánea, el glucagón que se secreta en las células alfa del islote y controla la homeostasis de la glucosa en ayuno pierde sus funciones reguladoras.¹⁸ Mecanismos de muerte celular como la apoptosis de las células beta que se encuentran inducidos por proteínas BCL-2 proapoptóticas y por la disminución de la actividad de las BCL antiapoptóticas; estas proteínas son promovidos por la hiperglicemia persistente.

Además de esto, la hiperglucemia induce la apoptosis de células β a través de varias vías de señalización, que se combina con la despolarización de la membrana plasmática a través del cierre del canal K^+ y la apertura del canal Ca^{2+} en respuesta al aumento de la generación de trifosfato de adenosina en los pacientes diabéticos.¹⁹

Sistema cardiovascular: la inflamación y apoptosis de los cardiomiocitos por ERO son un factor promotor de la remodelación estructural cardíaca debido a su influencia en la activación de la vía de señalización mediada por factor de crecimiento tumoral beta (TGF- β) y

en el agravamiento de la apoptosis y la inflamación. Por lo tanto, la restauración del equilibrio de las especies reactivas de oxígeno puede ser crucial en el tratamiento de las complicaciones cardiovasculares.²⁰ El aumento del estrés oxidativo endotelial inducido por la hiperglucemia aguda puede estar relacionado con la activación simultánea de la oxidasa NADPH y la consiguiente generación de superóxido. En este proceso patológico, la sobreexpresión del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) debido al estrés oxidativo endotelial excesivo aumenta la proliferación de células endoteliales retinianas.²¹

Sistema nervioso central: el daño neuronal en el estado de hiperglucemia es una condición que se encuentra asociada a alteraciones en la regulación de las proteínas portadoras de aniones, así como a la proteína 2 de desacoplamiento (UCP2), estas proteínas regulan la homeostasis mitocondrial ayudando a disminuir la producción de ERO a nivel mitocondrial. Los efectos neuronales mediados por las fluctuaciones del nivel de glucosa y UCP2 son estrategia terapéutica prometedora en la prevención de daños neurológicos asociados al descontrol glucémico.²²

Aplicación de medidas de variabilidad glucémica: en la última década se ha sugerido que la variabilidad glucémica es una medida adicional que describe el comportamiento y las fluctuaciones de los niveles de glucosa en sangre, ofreciendo oportunidad para mejorar el control y tratamiento farmacológico.

Estudios iniciales enfocados en la variabilidad glucémica utilizaron la desviación estándar y el coeficiente de variación, posteriormente se exploraron medidas adicionales como son el cambio absoluto de glucosa por hora, el cambio absoluto máximo y el cambio porcentual entre medidas.²³

La desviación estándar puede calcularse a través de la raíz cuadrada del promedio de las diferencias al cuadrado entre los valores individuales de glucosa y la media; la desviación estándar se asocia con un aumento de la mortalidad en la UCI, cuanto más extrema sea la excursión, mayor será el riesgo de muerte.²⁴ Sin embargo, los rangos de desviación estándar no tienen en cuenta el orden de las mediciones de glucosa ni tampoco el momento de medición. Aunque es la medida más común esta puede enmascarar varios aspectos significativos de la variabilidad glucémica, no identifica la rapidez con la que los valores sucesivos cambian.²⁵

Es por eso por lo que se intentó establecer otra medida que tuviera relación con el cambio de glucosa absoluta media (MAG) por hora. Esta medida intenta abordar un segundo principio de variabilidad: más allá de los cambios en la amplitud, mide los cambios en el tiempo. El MAG se determina encontrando la suma de todos los valores absolutos de glucosa durante el ingreso y dividiendo esto por el tiempo total pasado en la UCI en

Tabla 1: Días de hospitalización versus niveles séricos de glucosa.

Días de hospitalización	Glucosa en sangre (mg/dL)
1	154
2	144
3	152
4	260
5	133
6	117
7	245
8	204
9	260
10	285

horas. La variabilidad de la glucosa según lo determinado por MAG se encuentra fuertemente asociado con la muerte en la UCI en poblaciones con niveles bajos de glucosa en sangre.²⁶

Una medida de variabilidad que se presenta con mayor evidencia en la actualidad es el tiempo en rango (TIR), la cual proporciona una métrica del tiempo en la que los niveles de glucosa de un paciente se sitúan en el rango objetivo, el cual debe de ser > 70%.²⁷ Clínicamente TIR demuestra las excursiones hipoglucémicas o hiperglucémicas que corresponden en el tratamiento con el tiempo. Aunque su uso se centra en el paciente ambulatorio, dentro de la UCI rangos < 70% y fluctuaciones de TIR se asocian a una alta mortalidad.²⁸

Variabilidad glucémica en el paciente quemado: en el paciente con respuesta sistémica al trauma por quemaduras, el sistema endocrino es fundamental para coordinar la respuesta metabólica, debido a que se observan cambios patológicos y compensatorios en el eje hipotálamo-hipofisiario-adrenal. Estos cambios actúan en conjunto con los efectos humorales de las citocinas y los mediadores inmunológicos que se encargan de controlar la respuesta adaptativa al estrés; sin embargo, en los pacientes que reciben tratamiento médico, este tipo de respuestas resultan inadecuadas, por lo cual es fundamental conocer los mecanismos implicados. El estado de resistencia a la insulina e hiperglucemia después de la quemadura es un sello distintivo de los pacientes gravemente quemados y un fenómeno fisiopatológico común; la hiperglucemia ocurre como resultado de un aumento de la tasa de producción de glucosa junto con una extracción tisular deteriorada.²⁹

Específicamente, los estudios en pacientes con quemaduras indicaron que la hiperglucemia está asociada con aumento de infecciones y sepsis, incremento de la incidencia de neumonía, elevación significativa del catabolismo y del hipermetabolismo y, lo que es más importante, con aumento de la mortalidad posterior a la quemadura.³⁰

Los primeros estudios centrados en hiperglucemia y control inadecuado de la glucosa en pacientes con quemaduras demostraron que la hiperglucemia estaba asociada con aumento del hipermetabolismo, catabolismo, infección/sepsis, mala cicatrización de heridas y posterior incremento de la mortalidad.^{31,32}

En este contexto, el tratamiento basado en insulina no sólo actúa como una molécula para mediar el control de la glucosa. Se ha demostrado que la insulina mejora la síntesis de proteínas musculares y atenúa la pérdida de masa corporal magra y también se encuentra asociada con aumento de la síntesis de proteínas en la piel y acelera el tiempo de curación del sitio de trasplante.³³ La insulina mejora la oxidación del estado mitocondrial y, en general, contempla efectos anabólicos protectores celulares.

CONCLUSIONES

El uso de mediciones de glucosa sérica que involucren los cambios en valores mínimos, máximos y a lo largo de un intervalo de tiempo genera una herramienta útil para modificar el tratamiento y prevenir complicaciones que ocasionan mayor daño orgánico, de esta forma se modifica la mortalidad y las complicaciones asociadas con las condiciones de cualquier enfermo en estado crítico. Es por eso que la variabilidad glucémica pretende ser una herramienta de uso rutinario dentro de las unidades de cuidados intensivos que facilitará el monitoreo de los pacientes y explicará la condición de desequilibrio metabólico susceptible de ser tratado.

REFERENCIAS

1. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, Annink CE, Sundararajan K, Reddi BA, et al. Dysglycaemia in the critically ill and the interaction of chronic and acute glycaemia with mortality. *Intensive Care Med.* 2014;40(7):973-980. doi: 10.1007/s00134-014-3287-7.
2. Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;18(4):317-325.
3. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-1367. doi: 10.1056/NEJMoa011300.
4. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-1297. doi: 10.1056/NEJMoa0810625.
5. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009;180(8):821-827. doi: 10.1503/cmaj.090206.
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. doi: 10.1007/s00134-017-4683-6.
7. Wu Z, Liu J, Zhang D, Kang K, Zuo X, Xu Q, et al. Expert consensus on the glycemic management of critically ill patients. *J Intensive Med.* 2022;2(3):131-145. doi: 10.1016/j.jointm.2022.06.001.
8. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, Harmsen RE, van Braam Houckgeest F, van der Sluijs JP, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Crit Care.* 2011;15(4):R173. doi: 10.1186/cc10322.
9. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Liu B, Chittock DR, Norton R, Myburgh JA, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1108-1118. doi: 10.1056/NEJMoa1204942.
10. Harp JB, Yancopoulos GD, Gromada J. Glucagon orchestrates stress-induced hyperglycaemia. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(7):648-653. doi: 10.1111/dom.12668.
11. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Gerchman F. Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(1):71-76. doi: 10.5935/0103-507x.20140011.
12. Mifsud S, Schembri EL, Gruppeta M. Stress-induced hyperglycaemia. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(11):634-639.
13. Zhang ZY, Miao LF, Qian LL, Wang N, Qi MM, Zhang YM, et al. Molecular mechanisms of glucose fluctuations on diabetic

- complications. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2019;10:640. doi: 10.3389/fendo.2019.00640.
14. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(1):175-201. doi: 10.1016/j.ecl.2012.01.001.
 15. Wold LE, Ceylan-Isik AF, Ren J. Oxidative stress and stress signaling: menace of diabetic cardiomyopathy. *Acta Pharmacol Sin*. 2005;26(8):908-917. doi: 10.1111/j.1745-7254.2005.00146.x.
 16. Monnier L, Mas E, Ginot C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295(14):1681-1687. doi: 10.1001/jama.295.14.1681.
 17. Kohnert KD, Freyse EJ, Salzieder E. Glycaemic variability and pancreatic β -cell dysfunction. *Curr Diabetes Rev*. 2012;8(5):345-354. doi: 10.2174/157339912802083513.
 18. Li K, Song WJ, Wu X, Gu DY, Zang P, Gu P, et al. Associations of serum glucagon levels with glycemic variability in type 1 diabetes with different disease durations. *Endocrine*. 2018;61(3):473-481. doi: 10.1007/s12020-018-1641-1.
 19. Tomita T. Apoptosis in pancreatic β -islet cells in type 2 diabetes. *Bosn J Basic Med Sci*. 2016;16(3):162-179. doi: 10.17305/bjbm.2016.919.
 20. Saito S, Teshima Y, Fukui A, Kondo H, Nishio S, Nakagawa M, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res*. 2014;104(1):5-14. doi: 10.1093/cvr/cvu176.
 21. Sun J, Xu Y, Sun S, Sun Y, Wang X. Intermittent high glucose enhances cell proliferation and VEGF expression in retinal endothelial cells: the role of mitochondrial reactive oxygen species. *Mol Cell Biochem*. 2010;343(1-2):27-35. doi: 10.1007/s11010-010-0495-5.
 22. Montesanto A, Crocco P, Dato S, Geracitano S, Frangipane F, Colao R, et al. Uncoupling protein 4 (UCP4) gene variability in neurodegenerative disorders: further evidence of association in Frontotemporal dementia. *Aging (Albany NY)*. 2018;10(11):3283-3293. doi: 10.18632/aging.101632.
 23. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, Dortch MJ, Morris JM Jr, May AK. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg*. 2008;74(8):679-685; discussion 685. doi: 10.1177/000313480807400802.
 24. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2010;38(3):838-842. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181cc4be9.
 25. Meynaar IA, Eslami S, Abu-Hanna A, van der Voort P, de Lange DW, de Keizer N. Blood glucose amplitude variability as predictor for mortality in surgical and medical intensive care unit patients: a multicenter cohort study. *J Crit Care*. 2012;27(2):119-124. doi: 10.1016/j.jcrc.2011.11.004.
 26. Eslami S, Taherzadeh Z, Schultz MJ, Abu-Hanna A. Glucose variability measures and their effect on mortality: a systematic review. *Intensive Care Med*. 2011;37(4):583-593. doi: 10.1007/s00134-010-2129-5.
 27. Kovatchev B, Cobelli C. Glucose variability: timing, risk analysis, and relationship to hypoglycemia in diabetes. *Diabetes Care*. 2016;39(4):502-510. doi: 10.2337/dc15-2035.
 28. Lanspa MJ, Krinsley JS, Hersh AM, Wilson EL, Holmen JR, Orme JF, et al. Percentage of time in range 70 to 139 mg/dL is associated with reduced mortality among critically ill patients receiving iv insulin infusion. *Chest*. 2019;156(5):878-886. doi: 10.1016/j.chest.2019.05.016.
 29. Jeschke MG. Clinical review: Glucose control in severely burned patients - current best practice. *Crit Care*. 2013;17(4):232.
 30. Jeschke MG, Chinkes DL, Finnerty CC, Kulp G, Suman OE, Norbury WB, et al. Pathophysiologic response to severe burn injury. *Ann Surg*. 2008;248(3):387-401. doi: 10.1097/SLA.0b013e3181856241.
 31. Gore DC, Chinkes D, Heggors J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma*. 2001;51(3):540-544. doi: 10.1097/00005373-200109000-00021.
 32. Gore DC, Chinkes DL, Hart DW, Wolf SE, Herndon DN, Sanford AP. Hyperglycemia exacerbates muscle protein catabolism in burn-injured patients. *Crit Care Med*. 2002;30(11):2438-2442. doi: 10.1097/00003246-200211000-00006.
 33. Wilmore DW, Long JM, Mason AD Jr, Skreen RW, Pruitt BA Jr. Catecholamines: mediator of the hypermetabolic response to thermal injury. *Ann Surg*. 1974;180(4):653-669. doi: 10.1097/00000658-197410000-00031.

Correspondencia:

Abraham Velázquez Crespo

E-mail: warpaint18@hotmail.com