



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,* Ramses 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 período 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, que brinda 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 involucran 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 a 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 que 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.

Conclusion: the use of serum glucose measurements that track changes in minimum and maximum values over a period of time provides a useful tool for adjusting treatment and preventing complications that can lead to further organ damage. This, in turn, can reduce mortality and complications associated with critical illness. Therefore, monitoring glycemic variability is intended to become a routine practice in intensive care units, facilitating patient monitoring and helping to identify and address metabolic imbalances that require treatment.

Keywords: glycemic variability, glucose, metabolism, burn.

Abreviaturas:

ERO = especies reactivas de oxígeno

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

MAGE = amplitud media de las fluctuaciones glucémicas (*Mean Amplitude of Glycemic Excursions*)

* Centro Médico Naval, Secretaría de Marina. Ciudad de México, México.

Recibido: 17/01/2025. Aceptado: 11/08/2025.

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. 2025;39(2):147-153. <https://dx.doi.org/10.35366/121726>

www.medigraphic.com/medicinacritica

TIR = rango de tiempo incluido (*Time-In-Range*)

UCI = unidad de cuidados intensivos

VEGF = factor de crecimiento endotelial vascular (*Vascular Endothelial Growth Factor*)

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, cardiaca, neurológica, quirúrgica y por trauma múltiple. Es por eso que este tema ha despertado 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.

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 a 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 diferentes 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. El estudio «LEUVEN», un ensayo prospectivo, aleatorio y controlado realizado en 2001, involucró adultos ingresados en una UCI quirúrgica demostró, con un

total de 1,548 pacientes inscritos, que a los 12 meses la terapia intensiva con insulina redujo la mortalidad durante los cuidados intensivos de 8.0% con tratamiento convencional a 4.6%. Hubo reducción de la mortalidad entre los pacientes que permanecieron en la UCI durante más de cinco días: 20.2% con el tratamiento convencional frente a 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 ensayos 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 utilizó 26 estudios, entre éstos el ensayo «NICE-SUGAR», afirmó que la terapia intensiva con insulina para lograr 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 eso 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

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 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 clínicas 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 menores de 3.9 mmol/L (70 mg/dL) en personas diabéticas, asociados a signos y síntomas de hipoglucemia.⁷ Tiene una incidencia variable de 18 a 65% en los pacientes en estado crítico⁸ y una mortalidad de 35.4 a 50.2% entre los casos con hipoglucemia grave, la cual se define por niveles de glucosa menores 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 hiperglucemia en el paciente en estado crítico de forma inicial es la respuesta que se condiciona por el estrés al que se somete el cuerpo; 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 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 del tiempo, sugiriéndose como el tercer dominio adicional para lograr un mejor control metabólico de los pacientes en condiciones críticas (*Tabla 1*). Sin embargo, la medición de la variabilidad glucémica es un concepto que ha evolucionado y del cual se han propuesto diferentes medidas estadísticas para su determinación.

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, el índice de amplitud media de las fluctuaciones 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

Se describe el caso de una mujer de 43 años con antecedentes de consumo de benzodiazepinas e inhibidores de la recaptura de serotonina por diagnóstico de episodios depresivos, consumo de metformina con mal ape-

Tabla 1: Medidas que caracterizan la variabilidad glucémica.

Medida	Descripción	Valor de variabilidad
Desviación estándar (DE)	Variación en relación con la media de la glucosa medida	> 1 DE
Coeficiente de variación (CV)	División de la DE entre la media multiplicada por 100 para expresarse como porcentaje	> 36%
Amplitud media de las fluctuaciones glucémicas (MAGE)	Amplitud media de la fluctuación glucémica que está por encima de una DE o por debajo del nivel medio de glucosa en sangre	—
Rango de tiempo incluido (TIR)	Es el porcentaje de tiempo, durante un periodo de 24 horas, en el que la glucosa se encuentra en cifras ideales, es decir, entre 70 y 180 mg/dL	< 70%
Glucosa media absoluta (MAG)	Cambios absolutos totales en los niveles de glucosa entre pares sucesivos de puntos, divididos por el intervalo de tiempo total	—

go al tratamiento por diagnóstico de diabetes mellitus, y obesidad con índice de masa corporal de 32. Inició su padecimiento al sufrir accidentalmente quemaduras por fuego directo al encontrarse manipulando sustancias químicas corrosivas que estaban en contacto con fuego; sufrió 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 en sala quirúrgica para realizar tratamiento con lavado mecánico de zonas de quemaduras y posteriormente ingresó en la unidad de cuidados intensivos.

Durante las primeras 12 horas desde su ingreso, cursó con requerimiento 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 cursó con cifras de control glucémico; sin embargo, posteriormente desarrolló falla orgánica múltiple.

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

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

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

Sistema hematológico: presentó pancitopenia.

Durante su estancia en UCI se brindaron las medidas de soporte orgánico múltiple, así como el manejo quirúrgico por parte del 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.

Desarrollando descontrol glucémico, a pesar de haberse iniciado tratamiento farmacológico, aporte nutricio y las medidas de soporte multiorgánico, con la finalidad de disminuir la respuesta inflamatoria sistémica (*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; la *Figura 2* muestra 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.

Respecto a la variabilidad glucémica que presentó esta paciente, se ajustó el tratamiento farmacológico con esquemas de insulina de acción rápida, así como infusión de insulina para lograr el control de la paciente; 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.

FISIOLOGÍA DE LA REGULACIÓN DE LA GLUCOSA

Diversas reacciones bioquímicas transforman la energía de los alimentos y activan varios sistemas fisiológicos. Los sustratos energéticos, como los carbohidratos, las grasas y las proteínas, se oxidan en las células para liberar energía; transformados en el tracto digestivo, producen glucosa que alcanza niveles en sangre óptimos para metabolizarse mediante oxidación aeróbica o glicólisis y producir 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, las grasas y los aminoácidos y la función metabólica ordenada de varios órganos y tejidos también son fundamentales para la estabilización de los niveles de glucosa sanguínea. El equilibrio de los niveles de glucosa en sangre está regulado por hormonas como la insulina, el glucagón, la epinefrina y los glucocorticoides.¹⁴

LA RESPUESTA METABÓLICA EN EL PACIENTE CRÍTICO

La presencia de fluctuaciones de glucosa tiene efectos perjudiciales a nivel endotelial, lo que conduce a

enfermedades cardiovasculares, cerebrovasculares y vasculares periféricas. Uno de los principales mecanismos implicados en el daño asociado a 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 correlacionaba con los requisitos de insulina, lo que conduce a daño de las células beta 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 Bcl-2 proapoptóticas y por la disminución de la actividad de proteínas Bcl antiapoptóticas son promovidos por la hiperglucemia persistente.

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

SISTEMA CARDIOVASCULAR

La inflamación y apoptosis de los cardiomocitos por ERO son un factor promotor de la remodelación estructural cardiaca 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 endo-

Figura 1:

Niveles de glucosa en sangre durante la hospitalización en la Unidad de Cuidados Intensivos.

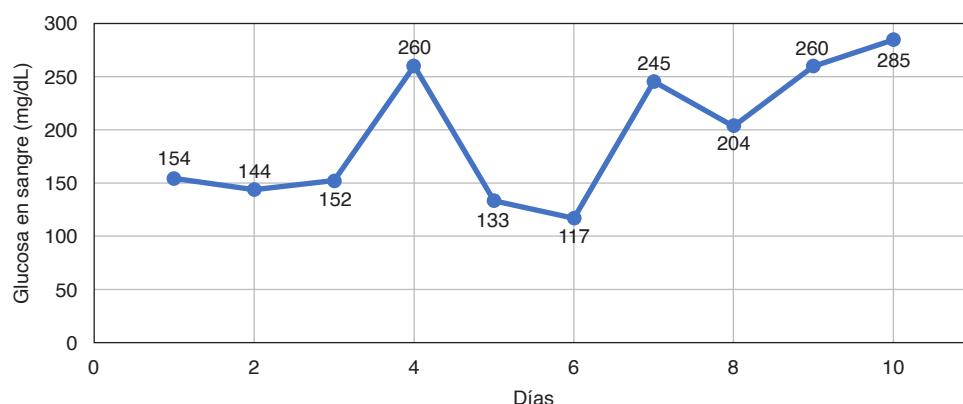
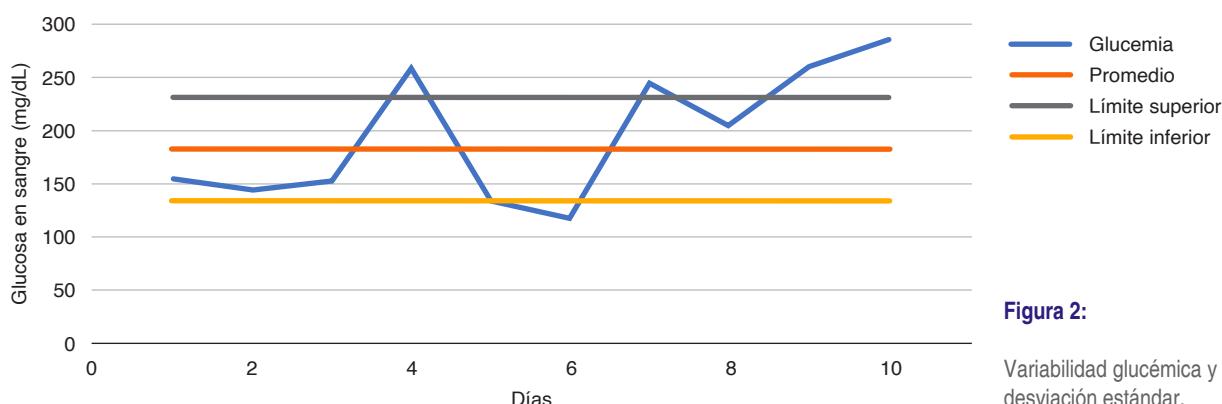


Figura 2:

Variabilidad glucémica y desviación estándar.



telial 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) debida 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 en la mitocondria. Los efectos neuronales mediados por las fluctuaciones del nivel de glucosa y UCP2 representan una 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, lo cual ofrece la 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 UCI, cuanto más extrema sea la fluctuación, mayor será el riesgo de muerte.²⁴ Sin embargo, los rangos de la 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, puede enmascarar varios aspectos significativos de la variabilidad glucémica y no identifica la rapidez con la que los valores sucesivos cambian.²⁵

Es por eso que se intentó establecer otra medida que tuviera relación con el cambio de glucosa media absoluta por hora (MAG). 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 horas. La variabilidad de la glucosa según lo determinado por MAG se encuentra fuertemente asociado a la muerte en 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 rango en el tiempo (TIR) incluido, el 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 fluctuaciones 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-hipofisario-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 inadaptadas, por lo que 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

Los estudios en pacientes con quemaduras indicaron que la hiperglucemia está asociada con un aumento de infecciones/sepsis y de la incidencia de neumonía, así como con un aumento significativo del catabolismo y del hipermetabolismo y, lo que es más importante, con un incremento 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 un 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, demostrándose que la insulina mejora la síntesis de proteínas musculares y atenúa la pérdida de masa corporal magra, también se encuentra asociada con el 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, que 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 a 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 que explicará la condición de desequilibrio metabólico susceptible de ser tratado.

REFERENCIAS

1. Plummer MP, Bellomo R, Cousins CE, 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. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/10.1053/j.semcts.2006.12.003>
3. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1359-1367. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejmoa011300>
4. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-1297. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejmoa0810625>
5. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, 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. Available in: <https://doi.org/10.1503/cmaj.090206>
6. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304-377. Available in: <https://doi.org/10.1007/s00134-017-4683-6>
7. Chen Y, Zhang D, Yang H, Wu J, He W. Advances in the study of disulfidoptosis in digestive tract tumors. *Discover Oncol.* 2025;16(1):186. Available in: <https://doi.org/10.1016/j.jointm.2022.06.001>
8. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Crit Care.* 2011;15(4):R173. Available in: <https://doi.org/10.1186/cc10322>
9. NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Liu B, et al. Hypoglycemia and risk of death in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2012;367(12):1108-1118. Available in: <https://doi.org/10.1056/nejmoa1204942>
10. Harp JB, Yancopoulos GD, Gromada J. Glucagon orchestrates stress-induced hyperglycemia. *Diabetes Obes Metab.* 2016;18(7):648-653. Available in: <https://doi.org/10.1111/dom.12668>
11. Viana MV, Moraes RB, Fabbrin AR, Santos MF, Gerchman F. Avaliacao e tratamento da hiperglicemia em pacientes graves [Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients]. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26(1):71-76. Available in: <https://doi.org/10.5935/0103-507x.20140011>
12. Mifsud S, Schembri EL, Grupetta M. Stress-induced hyperglycemia. *Br J Hosp Med (Lond).* 2018;79(11):634-639.
13. Zhang ZY, Miao LF, Qian LL, et al. Molecular mechanisms of glucose fluctuations on diabetic complications. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:640. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2005.00146.x>
16. Monnier L, Mas E, Ginet C, 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. Available in: <https://doi.org/10.1001/jama.295.14.1681>
17. Kohnert KD, Freyse EJ, Salzsieder E. Glycaemic variability and pancreatic β -cell dysfunction. *Curr Diabetes Rev.* 2012;8(5):345-354.
18. Li K, Song WJ, Wu X, et al. Associations of serum glucagon levels with glycemic variability in type 1 diabetes with different disease durations. *Endocrine.* 2018;61(3):473-481. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/10.17305/bjbms.2016.919>
20. Saito S, Teshima Y, Fukui A, et al. Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res.* 2014;104(1):5-14. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/10.1007/s11010-010-0495-5>
22. Montesanto A, Crocco P, Dato S, 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. Available in: <https://doi.org/10.1863/aging.101632>
23. Dossett LA, Cao H, Mowery NT, et al. Blood glucose variability is associated with mortality in the surgical intensive care unit. *Am Surg.* 2008;74(8):679-685; discussion 685. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/10.2337/dc15-2035>
28. Lanspa MJ, Krinsley JS, Hersh AM, 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. Available in: <https://doi.org/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, et al. Pathophysiology response to severe burn injury. *Ann Surg.* 2008;248(3):387-401. Available in: <https://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181856241>
31. Gore DC, Chinkes D, Heggers J, Herndon DN, Wolf SE, Desai M. Association of hyperglycemia with increased mortality after severe burn injury. *J Trauma.* 2001;51(3):540-544. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/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. Available in: <https://doi.org/10.1097/00000658-197410000-00031>

Correspondencia:

Abraham Velázquez Crespo

E-mail: warpaint18@hotmail.com