



Asociación entre hiperglucemia de estrés y complicaciones intrahospitalarias

Gerardo Galindo-García,^a María Eugenia Galván-Plata,^b Haiko Nellen-Hummel,^c Eduardo Almeida-Gutiérrez^b

Association of stress hyperglycemia and in-hospital complications

Introduction: Stress hyperglycemia is the elevation of serum glucose found in a patient, once he is admitted in the hospital. The objective of this study was to evaluate the impact of admission serum glucose level in the outcome of noncritical hospitalized patients.

Methods: A prospective analytical cohort study was conducted in patients hospitalized in the Internal Medicine service of the Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI (Instituto Mexicano del Seguro Social), from September 2011 to February 2012.

Results: We included 89 patients with serum glucose level < 110 mg/dL (group A) and 90 patients with serum glucose > 110 mg/dL (group B). Diabetes mellitus was more frequent in group B ($p < 0.001$). Glycosylated hemoglobin greater than 6.5 % was found in 36.4 % of the patients in group B and in 8.7 % in group A ($p < 0.001$). Patients in group B had higher APACHE II score ($p = 0.02$) and worse in-hospital outcomes.

Conclusions: Stress hyperglycemia was associated with higher APACHE II score and more medical complications, such as sepsis, urinary tract infection, pneumonia and use of pressor amines. Mortality independent predictors were systemic arterial hypertension and APACHE II score.

Keywords Palabras clave

Diabetes mellitus	Diabetes mellitus
Hyperglycemia	Hiperglucemia
Patients	Pacientes
Hospitalization	Hospitalización

La hiperglucemia de estrés es cualquier elevación de la glucosa sérica al momento de la admisión hospitalaria en pacientes con y sin diabetes mellitus previamente diagnosticada.¹

La prevalencia de diabetes no diagnosticada previamente en pacientes hospitalizados varía según la población estudiada. Los cálculos van del 1.9 %, basados en la medición de la glucosa plasmática en ayunas, hasta el 18 % en pacientes con infarto agudo del miocardio, con base en una prueba de tolerancia a la glucosa, realizada tres meses después del egreso hospitalario en un estudio europeo.² Umpierrez et al. estudiaron 2030 pacientes y encontraron que hasta un tercio de todos los individuos ingresados a un hospital con hiperglucemia no tenían el diagnóstico previo de diabetes mellitus.³

La hiperglucemia de estrés es secundaria al incremento de la gluconeogénesis hepática y de la resistencia periférica a la acción de la insulina por inhibición del transportador de glucosa dependiente de la insulina 4 (GLUT-4), debido a la liberación de hormonas contrarreguladoras (glucagon, catecolaminas), factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) e interleucinas (IL) 1 y 6.⁴ La hiperglucemia per se es capaz de inducir un estado proinflamatorio debido a la sobrecarga celular de glucosa y el estrés oxidativo celular por el aumento en la producción de radicales libres. Por otra parte, la hiperglucemia afecta la inmunidad celular y humoral,⁵ además de que es un factor procoagulante.⁶

Varios estudios han documentado la asociación entre la hiperglucemia de ingreso con el riesgo de mayor mortalidad y complicaciones intrahospitalarias; en una cohorte prospectiva, Kosiborod et al. estudiaron sujetos mayores de 65 años con diagnóstico de infarto agudo al miocardio. Demostraron una relación lineal entre hiperglucemia de ingreso y mortalidad a 30 días y a un año;⁷ por otro lado, la hiperglucemia de ingreso constituye un factor pronóstico de mortalidad y pobre recuperación funcional en pacientes no diabéticos con enfermedad vascular cerebral (EVC) isquémica,⁸ así como un aumento del riesgo de transformación hemorrágica de un EVC isquémico.⁹ También se ha relacionado

^aServicio de Medicina Interna, Hospital General Regional 2, Villa Coapa

^bCoordinación de Investigación en Salud

^cJefatura del Servicio de Medicina Interna, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional Siglo XXI

Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Gerardo Galindo-García

Teléfono: 55 22 17 98 79

Correo electrónico: gerardo3g2010@hotmail.com

Recibido: 29/05/2013

Aceptado: 11/08/2014

Introducción: la hiperglucemia de estrés es la elevación de la glucosa sérica que se encuentra a la admisión hospitalaria de un paciente. El objetivo fue evaluar el impacto de la hiperglucemia de estrés al ingreso en el desenlace de pacientes no críticos hospitalizados en un servicio de Medicina Interna.

Métodos: estudio de cohorte prospectivo y analítico realizado en pacientes de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, de septiembre de 2011 a febrero de 2012.

Resultados: se incluyeron 89 pacientes con niveles séricos de glucosa < 110 mg/dL (grupo A) y 90 pacientes con niveles de glucosa > 110 mg/dL (grupo B).

La diabetes mellitus fue más frecuente en el grupo B ($p < 0.001$). La hemoglobina glucosilada mayor a 6.5 % se encontró en el 36.4 % de los pacientes del grupo B y en el 8.7 % del grupo A, ($p < 0.001$). Los pacientes del grupo B tuvieron mayor puntuación en el APACHE II ($p = 0.02$) y tendencia a mayor frecuencia de complicaciones.

Conclusiones: la hiperglucemia de estrés se asocia a una mayor puntuación de APACHE II, y tiende a una mayor frecuencia de enfermedad crítica, sepsis, infección de vías urinarias, neumonía y uso de aminas vasopresoras. Los predictores independientes de muerte fueron la presencia de hipertensión arterial y el score APACHE II.

Resumen

con mayor tasa de complicaciones posoperatorias en pacientes intervenidos de revascularización coronaria (EVC, infarto de miocardio, sepsis, infección de la esternotomía, falla renal, requerimiento de medicamentos inotrópicos y ventilación mecánica prolongada)¹⁰ y con un aumento de la mortalidad en pacientes con exacerbación de EPOC¹¹ y neumonía secundaria a bacterias gram negativas.¹² La hiperglucemia de estrés también es un marcador de morbimortalidad durante la enfermedad crítica.²

En la presente investigación analizamos la asociación entre la hiperglucemia de estrés y las complicaciones intrahospitalarias en los pacientes de un servicio de Medicina Interna.

Métodos

Se trató de un estudio de cohorte prospectiva y analítica, de septiembre de 2011 a marzo de 2012. Se incluyeron pacientes de cualquier sexo, mayores de 18 años, ingresados al servicio de Medicina Interna del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI. Se excluyeron los pacientes procedentes de la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), pacientes internados por lo menos 24 horas en otro hospital y pacientes procedentes de otro servicio médico o quirúrgico del mismo hospital (cambio de servicio), así como las mujeres embarazadas y púerperas.

Cuadro I Características generales y comorbilidades de pacientes normo e hiperglucémicos

Variable	Normoglucemia (grupo A) <i>n</i> = 89		Hiperglucemia (grupo B) <i>n</i> = 90		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
Sexo femenino	53	59.6	48	53.3	0.24
Tabaquismo	24	27	30	33.3	0.22
Diabetes mellitus	10	11.4	44	48.9	< 0.001
Hemoglobina glucosilada > 6.5 %	6	8.7	28	36.4	< 0.001
Hipertensión arterial sistémica	37	41.6	56	62.2	0.004
Neumopatía crónica	13	14.6	16	17.8	0.35
Cardiopatía isquémica			16	17.8	0.004
Enfermedad renal crónica	12	13.5	12	13.3	0.57
Insuficiencia hepática	3	3.4	5	5.6	0.36

La comparación entre medianas se realizó con la prueba *U* de Mann-Whitney. La comparación entre proporciones se realizó con la prueba χ^2 o con la prueba exacta de Fisher en su caso

Cuadro II Medicamentos utilizados por los pacientes al inicio del estudio

Variable	Normoglucemia (grupo A) <i>n</i> = 89		Hiperglucemia (grupo B) <i>n</i> = 90		<i>p</i>
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%	
AAS	6	6.7	11	12.2	0.28
Estatinas	3	3.4	12	13.3	0.01
Betabloqueadores	13	14.6	14	15.6	0.85
IECA	14	15.7	17	18.9	0.57
ARA II	11	12.4	18	20	0.16
Furosemida	9	10.1	12	13.3	0.50
Tiazidas	3	3.4	9	10	0.07
Espironolactona	6	6.7	6	6.7	0.98
Digoxina	4	4.5	3	3.3	0.49
Calcioantagonistas	13	14.6	17	18.9	0.44
Esteroides	14	15.7	6	6.7	0.06
Antibióticos	30	33.7	40	44.4	0.14

AAS = ácido acetilsalicílico; IECA = inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARA II = antagonistas del receptor de angiotensina

La comparación entre proporciones se realizó con la prueba χ^2 o, en su caso, con la prueba exacta de Fisher

Las decisiones con respecto al abordaje diagnóstico, terapéutico, ingreso a la UCI y egreso hospitalario de los pacientes fueron tomadas por los médicos tratantes del servicio de Medicina Interna. Los análisis clínicos se realizaron en el laboratorio del hospital.

Se evaluaron diferentes grados de hiperglucemia al ingreso: Grupo A (normoglucemia, glucosa < 110 mg/dL), Grupo B (hiperglucemia) con un subgrupo B1 (glucosa 111-160 mg/dL), un subgrupo B2 (glucosa 160-210 mg/dL) y el subgrupo B3 (glucosa > 210 mg/dL). Para el análisis univariado y multivariado se designó el grupo con glucosa menor a 110 mg/dL como el referente principal a comparar y este análisis también se realizó entre los grupos con diferentes grados de hiperglucemia.

Se definieron los resultados adversos como la presencia de neumonía, infección de vías urinarias, trombosis (a cualquier nivel), enfermedad renal aguda, hemorragia digestiva, enfermedad vascular cerebral, sepsis, necesidad de asistencia mecánica ventilatoria, infección de herida quirúrgica, dehiscencia de herida quirúrgica, reintervención, ingreso a UCI y muerte. También se registró el uso de antibióticos, aminos vasoactivas, uso de glucocorticoides y nutrición parenteral total.

Se realizó análisis estadístico descriptivo y analítico. Las variables cuantitativas se muestran como mediana

(rango intercuartílico), mientras que las variables nominales se muestran con frecuencias absolutas y relativas. El análisis de contraste se realizó con U de Mann Whitney para variables cuantitativas y con χ^2 o, en caso necesario, prueba exacta de Fisher para las variables nominales; para evaluar la magnitud de la asociación entre variables se calculó el riesgo relativo (RR), mientras que el análisis multivariado se realizó con regresión logística binaria, con criterio estadístico de entrada al modelo < 0.20 y salida del mismo ($p \geq 0.05$). Se utilizó el programa estadístico SPSS, versión 20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EUA).

Resultados

En el presente estudio se incluyeron 179 pacientes; 89 con normoglucemia y 90 con hiperglucemia (cuadro I). Se dio seguimiento a todos los pacientes durante el periodo que duró su internamiento y no hubo pérdidas en el estudio.

La mediana de edad de los sujetos del grupo con hiperglucemia de estrés fue significativamente mayor comparada con la de los sujetos normoglucémicos (66 frente a 54 años, con un rango intercuartílico de 54-78 para los primeros y de 38-71 para los segundos, $p = 0.003$). La diabetes mellitus fue más

Cuadro III Comparación de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con y sin hiperglucemia de estrés

Variable	Normoglucemia (grupo A) n = 89		Hiperglucemia (grupo B) n = 90		p	RR (IC 95%)
	n	%	n	%		
APACHE II > 18 puntos	13	14.6	20	22.2	0.17	1.27 (0.92-1.7)
Uso de aminos	0	0	4	4.4	0.06	0.99 (0.52-1.88)
Esteroides	5	5.6	4	4.4	0.34	1.34 (0.74-2.40)
Neumonía	1	1.1	4	4.4	0.18	1.61 (1.0-2.57)
IVU	2	2.2	4	4.4	0.34	1.34 (0.74-2.40)
Trombosis	0	0	1	1.1	0.50	-
IRA	0	0	2	2.2	0.25	-
HTD	1	1.1	1	1.1	0.74	0.99 (0.24-4.0)
Sepsis	9	10.1	15	16.7	0.19	1.29 (0.26-2.33)
Ingreso a UCI	3	3.4	2	2.2	0.49	0.79 (0.26-2.33)
AMV	5	5.6	6	6.7	0.77	1.09 (0.62-1.91)
Muerte	5	5.6	5	5.6	0.62	0.99 (0.52-1.88)

RR = riesgo relativo; IC = intervalo de confianza; IVU = infección de vías urinarias; IRA = insuficiencia renal aguda; HTD = hemorragia de tubo digestivo; UCI = unidad de cuidados intensivos; AMV = asistencia mecánica ventilatoria. La comparación entre proporciones se realizó con la prueba χ^2 o, en su caso, con la prueba exacta de Fisher.

frecuente en el grupo B que en el grupo A (11.4 % frente a 48.9 %, $p < 0.001$), así como la presencia de hipertensión arterial sistémica (41.6 % frente a 62 %, $p = 0.004$). La hemoglobina glucosilada > 6.5 % se encontró en el 36.4 % de los pacientes del grupo B y en el 8.7 % del grupo A, ($p < 0.001$). El antecedente de cardiopatía isquémica fue significativamente mayor en el grupo B (4.5 % frente a 17.8 %, $p = 0.004$). El resto de las variables demográficas y de otras comorbilidades se presentaron de manera similar en ambos grupos (cuadro I).

El uso de estatinas fue más frecuente en el grupo con hiperglucemia (3.4 % frente a 13.3 %, $p = 0.01$) y no se encontraron diferencias significativas en el uso del resto de fármacos entre los dos grupos (cuadro II).

La comparación entre las medianas del grupo con normoglucemia frente al grupo con hiperglucemia de estrés (la cual se hizo con U de Mann-Whitney) mostró que estos últimos sujetos tienen una puntuación de APACHE II significativamente mayor (8 frente a 10 puntos, respectivamente, con un rango intercuartílico de 4-13 los primeros y 6-15 los segundos, $p = 0.02$), así como una mayor frecuencia de pacientes críticamente enfermos (definidos con puntuación APACHE > 18 puntos, 14.6 % frente a 22.2 %, $p = 0.17$).

Hubo similitud en relación con los días de estancia intrahospitalaria, en los que los pacientes normoglucémicos presentaron una mediana de 9 frente a la de 8 que presentaron los pacientes hiperglucémicos (ambos grupos con un rango intercuartílico de 6-12 y una p de 0.40). Asimismo, se observó una clara tendencia a la mayor necesidad del uso de aminos en el grupo con hiperglucemia (0 % frente a 4.4 %, $p = 0.06$). De igual manera, los pacientes hiperglucémicos tuvieron una frecuencia mayor de complicaciones intrahospitalarias, como neumonía, infección de vías urinarias, enfermedad renal aguda, sepsis y uso de medicamentos vasopresores, aunque sin demostrarse diferencia estadísticamente significativa (cuadro III).

Al análisis de las comorbilidades de acuerdo con el grado de hiperglucemia se encontró un porcentaje de diabéticos mayor en el subgrupo B3 (subgrupo B1, 26 %; subgrupo B2, 67 %; subgrupo B3, 90 %, $p < 0.001$), así como hemoglobina glucosilada mayor de 6.5 % en los subgrupos 2 y 3 (subgrupo 1, 20 %; subgrupo 2, 62 %; subgrupo 3, 61 %, $p < 0.001$). No se encontraron otras diferencias en las características demográficas, presencia de comorbilidades, uso de medicamentos y otros valores de laboratorio entre los tres subgrupos de hiperglucemia.

Cuadro IV Comparación de morbilidad y mortalidad intrahospitalaria en pacientes con hiperglucemia de estrés de acuerdo con el grado de esta

Variable	110-160 mg/dL n = 52		161-210 mg/dL n = 18		> 210 mg/dL n = 20		p
	n	%	n	%	n	%	
APACHE II >18 pts	10	19.2	3	16.7	8	40	0.09
Uso de aminas	2	3.8	0	0	2	10	0.31
Esteroides	3	5.8	1	5.6	1	5	0.99
Neumonía	2	3.8	2	11.1	1	5	0.50
IVU	3	5.8	1	5.6	0	0	0.55
Trombosis	0	0	1	5.6	0	0	0.13
IRA	1	1.9	0	0	1	5	0.56
HTD	1	1.9	0	0	0	0	0.69
Sepsis	7	13.5	4	22.2	4	20	0.62
Ingreso a UCI	0	0	1	5.6	1	5	0.24
AMV	4	7.7	1	5.6	2	10	0.87
Muerte	3	5.8	1	5.6	1	5	0.99

IVU = infección de vías urinarias; IRA = insuficiencia renal aguda; HTD = hemorragia de tubo digestivo; UCI = unidad de cuidados intensivos; AMV = asistencia mecánica ventilatoria; La comparación entre proporciones se realizó con la prueba χ^2 o, en su caso, con la prueba exacta de Fisher

El estudio por subgrupos de hiperglucemia mostró que el porcentaje de pacientes críticos (puntuación APACHE II > 18 puntos) fue mayor en el subgrupo B3 (subgrupo B1, 19.2 %; subgrupo B2, 16.7 %; subgrupo B3, 40 %, $p = 0.09$) al igual que la presencia de sepsis, (subgrupo B1, 13.5 %; subgrupo B2, 22.2 %; subgrupo B3, 20 %, $p = 0.62$), sin demostrar diferencia estadísticamente significativa. En relación con la medición APACHE II los dos primeros subgrupos tuvieron una mediana de 10 y el tercero una de 15, las cuales fueron comparadas mediante *U* de Mann-Whitney (con rangos intercuartílicos de 6-14, 7-14 y 10-25, respectivamente, y una p de 0.10). No se hallaron diferencias entre los subgrupos en la mediana de días de estancia intrahospitalaria (grupo B1, 8; grupo B2, 6.5; grupo B3, 9) ni en la presencia de complicaciones intrahospitalarias (cuadro IV).

Finalmente, el análisis multivariado mostró una asociación de la mortalidad con la presencia de hipertensión arterial sistémica (RM 11.79, IC 95 % 1.29-107.2, $p = 0.02$) y por cada punto que se eleva el APACHE II (RM 1.39, IC 1.16-1.67, $p < 0.001$), ajustados para la edad, antecedente de diabetes, glucosa al

ingreso, antecedente de diabetes mellitus, de cardiopatía isquémica y de uso de estatinas (cuadro V).

Discusión

El presente estudio muestra que la hiperglucemia de estrés es una alteración que se presenta frecuentemente en sujetos enfermos que no tienen antecedente de diabetes; solamente el 49 % de los pacientes con hiperglucemia eran diabéticos y de aquellos el 37 % tenían hemoglobina glucosilada mayor de 6.5 %, lo que indica que la mayoría de estos pacientes presentaron la hiperglucemia como parte de la respuesta metabólica al trauma. Con valores de glucosa al ingreso superior a 210 mg/dL (subgrupo 3) hasta el 43 % de los pacientes están críticamente enfermos, comparados con el 15 % de los pacientes con normoglucemia. El 90 % de los pacientes del subgrupo 3 tenían antecedente previo de diabetes comparados con el 11 % de los pacientes con normoglucemia ($p < 0.001$), lo que indica que los pacientes con diabetes previamente diagnosticada tienen mayor probabilidad de tener enfermedad crítica. Sin embargo, el subgrupo

Cuadro V Análisis multivariado: predictores independientes de muerte

	Coefficiente β	p^*	Razón de momios	IC 95 %
Hipertensión arterial sistémica	2.46	0.02	11.79	1.29-107.26
APACHE II	0.33	< 0.001	1.39	1.16-1.67
Constante	-12.25	< 0.001		

IC = intervalo de confianza

*Se empleó la prueba de Wald

1 (glucosa entre 110-160 mg/dL) también mostró un porcentaje mayor de pacientes críticos, comparados con los pacientes con normoglucemia (14.6 % frente a 22.2 %), lo que sugiere que la presencia de hiperglucemia, incluso en dichos valores, confiere un pronóstico adverso; solo el 26 % de dichos pacientes tenían diagnóstico previo de diabetes, además de que el 80 % tenían la hemoglobina glucosilada normal.

La presencia de complicaciones intrahospitalarias también fue mayor en el grupo de hiperglucemia y la frecuencia de dichas complicaciones, así como el uso de aminas vasopresoras aumentó conforme lo hacía la glucosa.

No se encontraron diferencias en el promedio de días de estancia intrahospitalaria, ingreso a UCI, muerte, uso de antibióticos y esteroides, así como en el porcentaje de otras complicaciones intrahospitalarias.

Los resultados obtenidos son similares a los de otros estudios realizados en pacientes con diversas enfermedades,^{8,10,11,12,13,14,15} los cuales indican una relación entre la hiperglucemia de estrés a la admisión y el riesgo de muerte y presencia de complicaciones intrahospitalarias.

Este estudio tiene algunas limitaciones, entre ellas se encuentra que en algunos pacientes no fue posible medir algunas variables como cortisol sérico y marcadores de inflamación, lo que finalmente puede influir, dado que no se analizan variables bioquímicas que influyen en los desenlaces clínicos; sin embargo, la fortaleza del estudio es, por un lado, el adecuado seguimiento y, por otra parte, la medición y la cuantificación de variables clínicas que le dan validez externa a otras poblaciones de segundo o tercer nivel de atención. Los subgrupos con hiperglucemia entre 161-220 mg/dL y de más de 210 mg/dL incluyeron a 18 y 20 pacientes respectivamente, lo que nos sugiere que el tamaño muestral por grupo no es suficiente para poder rechazar las hipótesis estadísticas, y se abre una línea de investigación en la que será necesario incluir una mayor cantidad de pacientes para poder determinar con suficiente poder muestral si existen diferencias significativas en los desenlaces clínicos entre estos grupos de pacientes.

Merece la pena mencionar que el servicio de Medicina Interna del Centro Médico Nacional Siglo XXI es un centro de referencia para el abordaje de pacientes con diagnóstico difícil, por lo que muchos de ellos tienen estancia hospitalaria prolongada que está indicada para la realización del protocolo de estudio correspondiente, más que por la gravedad del padecimiento en sí, por lo que esto influye en los días de estancia intrahospitalaria de aquellos que fueron incluidos en el presente estudio.

La hiperglucemia asociada a estrés es una alteración que forma parte de la respuesta metabólica al trauma y que tiene implicaciones en el pronóstico y la evolución de los pacientes hospitalizados; su reconocimiento e identificación permitirá al clínico tratar oportunamente esta alteración y poder incidir sobre la evolución de la historia natural de la enfermedad. Es importante señalar que la medición de la hemoglobina glucosilada forma parte de la evaluación de la hiperglucemia,¹⁶ y a todo paciente con valor superior de 6.5 % se le debe iniciar un plan de tratamiento a largo plazo. Si la intervención es temprana, es posible la prevención de complicaciones;¹⁷ sin embargo, soslayar lo anterior impedirá tener un control adecuado de la glucosa, además de que se expondrá al paciente a tener más complicaciones intrahospitalarias y un peor pronóstico.

Conclusión

La hiperglucemia de estrés se asocia con una tendencia a una mayor morbilidad intrahospitalaria en los pacientes de un servicio de medicina interna de tercer nivel de atención, mientras que los factores independientes asociados a la mortalidad son el antecedente de hipertensión arterial sistémica y el aumento en cada punto de la escala APACHE II.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno en relación con este artículo.

Referencias

1. Pinheiro CP, Oliveira MD, Faro GB, Silva EC, Rocha EA, Barreto-Filho JA, et al. Prognostic value of stress hyperglycemia for in-hospital outcome in acute coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2013;100(2):127-34.
2. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Del Pinto M, Repaci S, et al. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev.* 2010;6(2):102-10.
3. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87(3):978–82.
4. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva.* 2010;34(4):273–81
5. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet.* 2009; 373(9677): 1798-807.
6. Stegenga ME, van der Crabben SN, Blümer RM, Levi M, Meijers JC, Serlie MJ, et al. Hyperglycemia enhances coagulation and reduces neutrophil degranulation, whereas hyperinsulinemia inhibits fibrinolysis during human endotoxemia. *Blood.* 2008;112(1):82-9.
7. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation.* 2005;111(23):3078-86.
8. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke.* 2001;32(10):2426-32.
9. Paciaroni M, Agnelli G, Caso V, Corea F, Ageno W, Alberti A, et al. Acute hyperglycemia and early hemorrhagic transformation in ischemic stroke. *Cerebrovasc Dis.* 2009, 28(2):119-23.
10. Imran SA, Ransom TP, Buth KJ, Clayton D, Al-Shehri B, Ur E, et al. Impact of admission serum glucose level on in-hospital outcomes following coronary artery bypass grafting surgery. *Can J Cardiol.* 2010;26(3):151-4.
11. Baker EH, Janaway CH, Philips BJ, Brennan AL, Baines DL, Wood DM, et al. Hyperglycaemia is associated with poor outcomes in patients admitted to hospital with acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax.* 2006; 61(4):284-9.
12. Peralta G, Sanchez MB, Garrido JC, Ceballos M, Mateos F, Benito I, et al. Altered blood glucose concentration is associated with risk of death among patients with community-acquired Gram-negative rod bacteremia. *BMC Infect Dis.* 2010 Jun 22;10:181. [aprox. 9 pág.].
13. Barsheshet A, Garty M, Grossman E, Sandach A, Lewis BS, Gottlieb S, et al. Admission blood glucose level and mortality among hospitalized nondiabetic patients with heart failure. *Arch Intern Med.* 2006;166(15):1613-9.
14. Vivas D, García-Rubira JC, González Ferrer JJ, Nuñez-Gil I, del Prado N, Fernández-Ortiz A, et al. Valor pronóstico de la primera glucemia en ayunas en comparación con la glucemia al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61(5):458-64.
15. Verges B, Zeller M, Dentan G, Beer JC, Laurent Y, Janin-Manificat L. Impact of fasting glycemia on short term prognosis after acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(6):2136-40.
16. Umpierrez GE, Smiley D, Zisman A, Prieto LM, Palacio A, Ceron M, et al. Randomized study of basal-bolus insulin therapy in the inpatient management of patients with type 2 diabetes (RABBIT 2 trial). *Diabetes care.* 2007;30(9):2181-6.
17. Leite SAO, Anderson RL, Kendall DM, Monk AM, Bergenstal RM. A1C predicts type 2 diabetes and impaired glucose tolerance in a population at risk: the community diabetes prevention project. *Diabetol Metab Syndr.* 2009;1(1):5. [aprox. 7 pág.].