

Adriana Campos Narváez

**Uso secundario de las historias clínicas electrónicas para
caracterizar el control de la glucosa**

Trabajo de Fin de Grado

**Dirigido por Dr Josep Gómez Álvarez
y Dr Alejandro Rodríguez Oviedo**

Grado en Ingeniería Biomédica



UNIVERSITAT ROVIRA I VIRGILI

**Tarragona
2022**

Resumen

Se sabe que un buen mantenimiento de niveles adecuados de glucosa en sangre en el paciente crítico se relaciona con un mejor pronóstico. Sin embargo, no existe un protocolo único de mantenimiento apropiado de la glucemia, por lo que cada centro se genera sus propios protocolos. Además, tener un protocolo no garantiza su aplicación y, a menudo, debido a la heterogeneidad del paciente crítico y al gran número de procedimientos de urgencia que se les aplican, el control adecuado de la glucemia puede quedar en un segundo plano.

Gracias a los sistemas de información clínica (SIC), todos los datos del cuidado de los pacientes quedan registrados en la historia clínica electrónica (HCE). El acceso a éstos permite analizar los llamados "Datos del mundo real" ("Real-World Data") y así evaluar la calidad de la atención. En el presente trabajo nos hemos centrado en comparar el control de la glucemia en dos unidades de curas intensivas (UCI), la UCI del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII y la UCI del Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston.

Palabras clave: paciente crítico; unidad de cuidados intensivos; hiperglucemia; hipoglucemia.

Agradecimientos

Me gustaría expresar mi más sincero agradecimiento a Josep, por su confianza y por todo el conocimiento que ha compartido conmigo para que fuera posible realizar este trabajo.

También quiero agradecer a mi hermana por su ayuda incondicional, y a mis compañeras por todo su apoyo estos últimos 4 años.

Por último, pero no por ello menos importante, agradecer a mis padres, a mi familia, y a mis amigos.

Índice de figuras

1	Mapa conceptual.	14
2	Boxplot de las glucosas medias de cada centro a lo largo de la primera semana en la UCI.	15
3	Evolución de los pacientes at goal durante la primera semana en la UCI en función del centro.	17
4	Evolución de los pacientes hiperglucémicos durante la primera semana en la UCI en función del centro.	17
5	Evolución de los pacientes hipoglucémicos durante la primera semana en la UCI en función del centro.	18
6	Evolución de los pacientes at goal durante la primera semana en la UCI en función del centro y de si eran diabéticos.	20
7	Evolución de los pacientes hiperglucémicos durante la primera semana en la UCI en función del centro y de si eran diabéticos.	21
8	Evolución de los pacientes hipoglucémicos durante la primera semana en la UCI en función del centro y de si eran diabéticos.	21
9	Distribución de las lecturas medias de glucosa en MIMIC IV el día 1 y el día 7. .	25
10	Distribución de las lecturas medias de glucosa en ICU23DB el día 1 y el día 7. .	25
11	Evolución de la hiperglucemia e hipoglucemia durante la primera semana por subgrupos en MIMIV IV.	29
12	Evolución de la hiperglucemia e hipoglucemia durante la primera semana por subgrupos en ICU23DB.	29

Índice de cuadros

1	Rangos de glucemia que los especialistas tienen en cuenta para saber si el paciente sufre hiperglucemia o hipoglucemia.	2
2	Plazos y fechas de publicación de las cuatro versiones de MIMIC.	6
3	Tabla de los datos clínicos del paciente que utilizamos.	9
4	Tabla de los ID relacionados con las entras de glucosa [29].	9
5	Ejemplo del dataframe. En las columnas tenemos las características y las filas las muestras.	10
6	Ejemplo del dataframe. En las columnas tenemos las características y las filas las muestras.	11
7	Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos at goal día 1 vs día 7 en Boston.	22
8	Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos hiperglucémicos día 1 vs día 7 en Boston.	22
9	Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos hipoglucemicos día 1 vs día 7 en Boston.	23
10	Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos at goal día 1 vs día 7 en Tarragona.	23
11	Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos hiperglucémicos día 1 vs día 7 en Tarragona.	23
12	Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos hipoglucemicos día 1 vs día 7 en Tarragona.	24

Índice de abreviaturas

UCI Unidad de cuidados intensivos

DM Diabetes Mellitus

MIMIC Medical Information Mart for Intensive Care

OMS Organización Mundial de la Salud

FID Federación Internacional de Diabetes

MIT Instituto Tecnológico de Massachusetts

HR Hazard ratio

RR Riesgo Relativo

Índice

1	Introducción	1
1.1	Marco teórico.....	1
1.2	Perfil heterogéneo del paciente crítico	2
1.3	Digitalización de las historias clínicas electrónicas	3
1.4	Motivación y justificación del tema	4
1.5	Hipótesis y objetivos	5
2	Metodología	6
2.1	Bases de datos	6
2.1.1	MIMIC.....	6
2.1.2	ICU23DB	7
2.2	Permisos para acceder y acceso a los datos	7
2.2.1	MIMIC.....	7
2.2.2	ICU23DB	8
2.3	Procesamiento de datos médicos y creación de la cohorte	8
2.3.1	MIMIC.....	8
2.3.2	ICU23DB	10
2.4	Análisis de datos	11
3	Resultados y Discusión	13
3.1	Cohorte.....	13
3.2	Rango medio de glucosa	15
3.3	Evolución del paciente crítico la primera semana en la UCI.....	16
3.4	Diabéticos y no Diabéticos	19
3.4.1	Evolución diabéticos vs no diabéticos	19
3.4.2	Porcentaje de pacientes con lecturas anormales de glucosa el día 1 y el día 7 de la UCI	22
3.5	Diferencias significativas día 1 vs día 7	24
3.5.1	Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon	24
3.5.2	Prueba chi-cuadrado (χ^2).....	26
3.6	Evolución en la UCI en función del tipo de ingreso	28
4	Conclusión	32
5	Bibliografía	33
	Anexo 1. CITI Program course.....	36
	Anexo 2. Violin plot glucosa media	36

Anexo 3. Código de programación 37

1 Introducción

1.1 Marco teórico

La glucemia es la medida de concentración de glucosa libre en la sangre, suero o plasma sanguíneo. La glucosa es la principal fuente de energía de las células y es necesaria para el desempeño de muchas actividades diarias. Como por ejemplo el latido cardíaco, la digestión, la respiración, la multiplicación de células, la reparación de tejidos, y los movimientos musculares [1]. Por este motivo es conveniente tener valores normales de glucosa. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), en ayunas (ocho horas después de una comida) el rango normal de azúcar debe estar entre 70 y 100 mg/dl [2].

El organismo emplea dos hormonas para mantener la glucosa en el rango adecuado. Estas son producidas por el páncreas: la insulina, encargada de disminuir los niveles de glucosa en sangre y facilitar la entrada de la glucosa en las células; y el glucagón, que contraria a la anterior, aumenta los niveles de glucosa en sangre, consiguiendo principalmente de las reservas hepáticas [3]. De esta forma, cuando el páncreas no produce suficiente insulina o cuando el organismo no puede utilizarla de forma eficaz los niveles de glucosa aumentan, ya que la glucosa se acumula en la sangre. Así, cuando los niveles de glucosa en sangre son superiores a 126 mg/dl en ayunas, decimos que el paciente sufre diabetes mellitus (DM) [4]. Las consecuencias de sufrir DM pueden ser varias; los adultos con diabetes tienen un riesgo 3 veces mayor de infarto de miocardio y accidente cerebrovascular, es la principal causa de insuficiencia renal y es una causa importante de la ceguera, ya que la glucosa se va acumulando a lo largo del tiempo en los pequeños vasos sanguíneos de la retina [5].

La medicina intensiva es una especialidad que se encarga del cuidado de los pacientes, tanto quirúrgicos como clínicos, en estado crítico y que apoya otras especialidades [6]. En la unidad de cuidados intensivos (UCI) los pacientes están en peores condiciones, y la variación de los niveles de glucosa puede dar lugar a complicaciones y un pobre resultado evolutivo. Además, se ha comprobado que la variabilidad de la glucosa es más frecuente en el paciente críticamente enfermo, debido al estrés metabólico en el que se encuentran [7]. Por este motivo, el rango en el que varía la glucosa es muy importante a la hora de determinar la evolución del paciente crítico, y una forma de hacerlo es medir la disglucemia. La disglucemia en el paciente crítico es un concepto que reúne cuatro variables relacionadas con el control glucémico. La hiperglucemia de estrés, la hipoglucemia, la variabilidad de la glucemia (VG), y al tiempo en rango [8].

En primer lugar, la hiperglucemia significa cantidad excesiva de glucosa en la sangre, y la hiperglucemia de estrés es la hiperglucemia que aparece durante una enfermedad grave. Los valores que indican una hiperglucemia dependen del momento en el que se realiza la toma de sangre, si la toma de sangre se hace después de una comida, valores superiores a 180 mg/dl consideramos que el paciente sufre hiperglucemia, y si la toma se realiza en ayuno valores superiores a 126 mg/dl se consideran hiperglucemia. Si las concentraciones altas de glucosa perduran, pueden llegar a ocasionar disfunción mitocondrial, activando vías inflamatorias y activando el sistema inmune innato, y está relacionado con el daño endotelial. Además, en algunos procesos como quemaduras, cirugía mayor, accidentes vasculares cerebrales, síndromes coronarios agudos y traumatismos craneoencefálicos graves la hiperglucemia se asocia a un aumento de la morbimortalidad. Por lo tanto, se puede afirmar que niveles altos de glucosa en el paciente crítico se asocia a una pobre evolución. Asimismo, la hiperglucemia

se caracteriza por ser más peligrosa en pacientes con diabetes mellitus [7],[8],[9].

En segundo lugar, la hipoglucemia es una enfermedad en la que el nivel de glucosa en sangre es más bajo que lo normal, actualmente se considera que una persona tiene hipoglucemia cuando su nivel de azúcar en sangre es menor de 70 mg/dl. Hay ciertas enfermedades como la sepsis, la diabetes mellitus, la injuria renal o la disfunción hepática que aumentan el riesgo de padecer hipoglucemia. El factor de riesgo más común es el tratamiento estricto con insulina. Asimismo, las causas más comunes de la hipoglucemia son la escasa ingesta de alimentos, el consumo de alcohol y drogas, estrés, infecciones.

La hiperglucemia y la hipoglucemia son muy comunes en pacientes críticos, normalmente producidas por el estrés. Hoy en día, existe evidencia científica que tener niveles de glucosa alterados aumentan la morbimortalidad, los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y los días de ventilación mecánica [8],[10].

Table 1. Rangos de glucemia que los especialistas tienen en cuenta para saber si el paciente sufre hiperglucemia o hipoglucemia.

Tipo	En ayuno	Normal
Hipoglucemia	70 mg/dl	80 mg/dl
Normal (at goal)	70-100 mg/dl	140-180 mg/dl
Hiperglucemia	126 mg/dl	180 mg/dl

En tercer lugar, la variabilidad de la glucosa (VG) se define como la desviación estándar del valor medio de la glucemia. Por un lado, los cambios bruscos de glucemia podrían activar estrés oxidativo en pacientes con diabetes mellitus previa, dicho estrés oxidativo puede resultar en disfunción endotelial y daño vascular. Por otro lado, se ha observado que la VG aumenta la adhesión de monocitos a las células endoteliales en modelos animales y aumento la apoptosis en cultivos de células humanas. También se ha observado que la variabilidad de la glucosa se ha relacionado con un aumento de la mortalidad [7],[8].

Por último, el tiempo en rango objetivo es el tiempo acumulado en la banda objetivo, expresando el porcentaje de tiempo en el cual la glucemia se encuentra dentro del rango objetivo.

Todos estos conceptos ayudan a cuantificar el control de la glucemia en las unidades de cuidados intensivos. Cabe destacar que, en el futuro próximo la investigación clínica deberá considerar nuevas tecnologías que faciliten optimizar el monitoreo de la glucemia, de tal forma que se permita detectar variaciones de glucosa durante las 24 horas del día, así como episodios de hiperglucemia e hipoglucemia [11].

1.2 Perfil heterogéneo del paciente crítico

Las unidades de cuidados intensivos han tenido un gran desarrollo en los últimos años y han demostrado que la atención de los profesionales se asocia a una disminución de la morbimortalidad, es decir, la tasa de muertes por enfermedad en una población y en un tiempo determinado. Esto ha generado que en los últimos años haya aumentado el número

de pacientes en la UCI y, al mismo tiempo, ha provocado que el perfil de los pacientes que ingresan en la UCI sea muy heterogéneo [12].

En concreto, los pacientes que sufren DM y los pacientes que no sufren DM no responden igual al tratamiento de insulina y su evolución en la UCI es distinta, los pacientes diabéticos en la UCI presenta un aumento en su morbimortalidad y una pobre evolución clínica[13]. Debido a que, un efecto común de la diabetes no controlada es la hiperglucemia que con el tiempo daña gravemente muchos órganos y sistemas del cuerpo, sobre todo los nervios y los vasos sanguíneos, Y que en los pacientes diabéticos de larga evolución mal controlados el desarrollo de cetoacidosis con la aparición de una enfermedad grave es muy frecuente [11], [14].

Este perfil heterogéneo de los pacientes de la UCI ha repercutido directamente en el control de la glucosa y el tratamiento de insulina en la UCI. Por este motivo, hoy por hoy no hay unanimidad a la hora de decidir cuál es el rango de valores de glucemia adecuado, ya que en muchos casos se debe adaptar a las diferentes poblaciones y enfermedades. Dicho esto, lo que sí que se puede afirmar con certeza es que el control de la glucemia en el rango óptimo es muy importante a la hora de determinar la evolución del paciente en estado crítico [15], [16].

Por un lado, en cuanto a los estudios que comparan el tratamiento intensivo con insulina, es decir, cuando los valores de glucemia están entre 80-110 mg/dl, con un tratamiento convencional con insulina, cuando el rango óptimo de valores de glucosa va de 180-200 mg/dl en una UCI médico-quirúrgica, han demostrado que ambos grupos no son el objetivo óptimo de los pacientes en la UCI y los niveles de glucosa son muy extremos. Así, el tratamiento intensivo con insulina se asocia con mayor riesgo a padecer hipoglucemia y el tratamiento convencional con insulina se asocia con un aumento de la mortalidad. Sin embargo, se ha demostrado que niveles inferiores a 146 mg/dl representan un mejor pronóstico, ya que se tienen en cuenta tanto la mortalidad como la hipoglucemia [17].

Por otro lado, según estudios revisados y las recomendaciones de la American Diabetes Association y la American Association of Endocrinologists los niveles óptimos de glucosa para aumentar la supervivencia deben estar entre 140 y 180 mg/dl, y esto se considera un control moderado [18]. Para poder realizar un buen control de la glucosa se debe realizar una monitorización de la glucemia correcta. Por último, teniendo en cuenta toda esta información y el perfil heterogéneo del paciente en la UCI se puede afirmar que actualmente no hay consenso sobre los valores de glucosa, pero se recomienda evitar valores extremos de glucosa y mantener el rango de glucosa entre 140 y 180 mg/dl [19], [20].

1.3 Digitalización de las historias clínicas electrónicas

La historia clínica digital es una de las principales fuentes y repositorios de datos en el ámbito de la salud, ya que en esta se recoge mucha información sobre el paciente; enfermedades, tratamientos e intervenciones. La digitalización de la historia clínica es un proceso basado en el registro de datos en equipos informáticos, estos registros han ayudado a mejorar el acceso a la información y permite el tratamiento adecuado y aprovechamiento de los datos para convertirlos en conocimiento útil y seguir mejorando los procesos y protocolos médicos [21].

El hecho de que en los últimos años se haya incrementado enormemente el número de UCI que disponen de sistemas de información clínica ha permitido digitalizar la historia clínica de los pacientes para ser posteriormente analizada de forma electrónica. Por tanto, los sistemas de información clínica almacenan ingentes cantidades de datos en sus bases de datos, datos recogidos durante la rutina diaria de los profesionales de la salud que reflejan la realidad de la asistencia realizada. Pese a que el potencial del análisis de toda esta Big-Data es enorme y prometedor, hay que ir con cuidado, ya que en muchos casos es difícil evaluar la calidad de los datos [22],[23].

Actualmente, existen iniciativas como la del Massachusetts Institute of Technology (MIT) Critical Data que buscan democratizar el conocimiento que se pueda extraer de estas grandes bases de datos impulsando la investigación colaborativa [24]. Ellos han sido pioneros en lanzar una versión des-identificada de su base de datos para incentivar la colaboración entre profesionales de la salud y tecnólogos para hacer un uso secundario de estos datos con fines de investigación. En esa misma línea se están uniendo instituciones europeas como el hospital universitario de Ámsterdam, Países Bajos, y el departamento de medicina intensiva del hospital universitario de Berna, Suiza [25],[26].

En España, la UCI del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII ha sido pionera en la explotación de los datos de la historia clínica electrónica. Esta UCI dispone de un sistema de información clínica desde finales de 2013, y ya en 2018 organizó una Datathon junto con el MIT y Google para impulsar la investigación colaborativa y multidisciplinar en la región. Aunque no han logrado, por ahora, liberar una versión anonimizada de su base de datos para la comunidad científica, si disponen de acceso a la misma (ICU23DB) para realizar estudios concretos por su propio grupo de investigación [27],[28].

1.4 Motivación y justificación del tema

En primer lugar, a lo largo de los años se han publicado numerosos artículos relacionados con la importancia de realizar un buen control de la glucosa en los pacientes críticos. Sin embargo, existen pocos ensayos que estudien el control glucémico en las UCI. Esto se debe a la heterogeneidad del paciente crítico y a la falta de datos, que ha hecho que estandarizar protocolos para el control de la glucosa sea gran reto para los especialistas. Asimismo, nunca se le ha dado la importancia que debe recibir [29].

En segundo lugar, durante la pandemia de COVID-19 aumentó el interés sobre el control metabólico de la glucosa, ya que se observó que los diabéticos infectados con SARS-CoV-2 tienen una tasa más alta de admisión hospitalaria, neumonía severa y mayor mortalidad en comparación con sujetos no diabéticos [30], [31]. A esto hay que añadirle que en los últimos años la incidencia de pacientes con diabetes ha aumentado. En el informe mundial de diabetes el número de afectados ha aumentado de 108 millones en 1980 a 425 millones en 2017 [32].

Dado el interés clínico de la cuestión, en este trabajo se obtuvo las entradas procesadas de lecturas de glucosa en la UCI de dos bases de datos, MIMIC IV e ICU23DB, para poder comparar el control de la glucosa en ambos hospitales. Esta extracción y procesamiento de datos sirve como base para futuros estudios. Un posible objetivo sería alinear las entradas de glucosa obtenidas con las entradas de insulina para comprobar que se está administrando la insulina en función de las mediciones de glucosa.

1.5 Hipótesis y objetivos

La atención al paciente queda registrada, de forma rutinaria, en la historia clínica electrónica gracias a los sistemas de información clínica. Mediante el análisis de estos datos es posible caracterizar como se ha llevado a cabo el control glucémico de los pacientes sin necesidad de generar bases de datos paralelas que requieran un esfuerzo extra por parte del personal sanitario.

- Caracterizar el control de la glucemia en UCI a partir de datos de la historia clínica electrónica.
- Comparar los resultados obtenidos entre 2 UCI, la del Beth Israel Deaconess Medical Center (Boston) y la del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII (Tarragona).

2 Metodología

2.1 Bases de datos

La medicina genera una amplia gama de datos y se necesitan herramientas para poder darle el máximo rendimiento. En este aspecto, los enfoques bioinformáticos son clave, ya que les ofrecen a los médicos la capacidad de mejorar la atención al paciente, como, por ejemplo, mediante el desarrollo de algoritmos.

De tal forma, gracias a los nuevos sistemas de información y la gran capacidad de datos almacenados se ha podido realizar este estudio. Las dos bases de datos a las que hemos recurrido para hacer el estudio son; por un lado, la base de datos MIMIC IV de la UCI del Hospital Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston y, por otro lado, la base de datos ICU23D de la UCI del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

2.1.1. MIMIC

La base de datos Medical Information Mart for Intensive Care (MIMIC)-III proporciona datos de cuidados críticos de más de 40.000 pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos del Beth Israel Deaconess Medical Center (BIDMC) entre 2001 y 2012. Esta base de datos incluye información personal del paciente (edad, sexo, nacionalidad...), mediciones de signos vitales, anotaciones del personal sanitario, resultados de pruebas... Cabe destacar que, en MIMIC-III se desidentificó y se eliminaron los identificadores de los pacientes de acuerdo con la disposición de puerto seguro de la Ley de Portabilidad y Responsabilidad del Seguro Médico (HIPAA) [33], [34].

MIMIC-IV, una actualización de MIMIC-III y proporciona datos de 2008 a 2019 con información de 60.000 pacientes admitidos en la UCI. Incorpora datos contemporáneos, mejora numerosos aspectos de MIMIC-III, adopta un enfoque modular para la organización de los datos, resaltando la procedencia de estos y facilitando el uso individual y combinado de fuentes de datos dispares [35]. En la Tabla 2 podemos observar los años de vigencia y la fecha de publicación de cada versión.

Table 2. Plazos y fechas de publicación de las cuatro versiones de MIMIC.

Versión	Años de vigencia	Fecha de publicación
MIMIC	1994-1996	Marzo 2000
MIMIC-II	2001-2007	Febrero 2010
MIMIC-III	2001-2012	Septiembre 2016
MIMIC-IV	2008-2019	Agosto 2020

Para poder acceder a la información de forma correcta hay que entender cómo está estructurada. MIMIC-IV se agrupa en tres grandes módulos: core, hosp e icu. En primer lugar, el módulo core almacena la información de seguimiento de los pacientes necesaria para cualquier análisis de datos con MIMIC-IV. En segundo lugar, el módulo hosp contiene datos derivados de

la historia clínica electrónica del hospital. Estas mediciones se registran predominantemente durante la estancia en el hospital, aunque algunas tablas incluyen también datos de fuera del hospital. En tercer lugar, módulo icu contiene datos procedentes del sistema de información clínica del BIDMC: MetaVision. Por último, hay módulo que se llama derived y contiene tablas derivadas de las tablas principales.

2.1.2. ICU23DB

Por un lado, la UCI del Hospital Universitario Joan XXIII se trata de una UCI polivalente, en la que se da asistencia a la patología médica y quirúrgica compleja, además de la patología traumática grave. Asimismo, es la UCI de referencia de la provincia de Tarragona para pacientes politraumatizados graves y neurocríticos, incluyendo los neuroquirúrgicos y los pacientes con accidente vascular cerebral que necesitan tratamiento fibrinolítico [36].

Por otro lado, desde finales de 2013 disponen del sistema de información clínica Centricity Critical Care(R) de General Electric. Este sistema permite al profesional clínico registrar información referente a tratamientos, procedimientos, diagnósticos, etc. Además, integra los resultados de laboratorio y los datos de los dispositivos de monitorización. Todos los datos son almacenados en una base de datos de tecnología Sybase [37].

2.2 Permisos para acceder y acceso a los datos

Hay bases de datos médicas que son de libre acceso, para acceder a estas es necesario obtener primero los permisos y para ello se debe seguir un procedimiento previo. Otras bases de datos médicas son privadas y no se puede acceder a ellas.

2.2.1. MIMIC

El acceso a los datos de MIMIC fue sencillo, debido a que se trata una base de datos de libre acceso y gratuita. El primer lugar, realizamos el curso de formación CITI, este fue necesario porque trabajamos con datos de pacientes. A continuación, nos registramos, seleccionando la opción 'Afiliados del Instituto Tecnológico de Massachusetts', y rellenamos la información personal requerida por MIMIC.

En segundo lugar, indicamos a qué curso nos queríamos inscribir, en nuestro caso 'Data or Specimens Only Research', y respondimos a las preguntas de cada módulo, todos los módulos constan de una explicación teórica y de preguntas tipo test sobre el texto.

En tercer lugar, una vez completado el curso, guardamos una copia del informe de finalización y creamos una cuenta en PhysioNet, desde esta se puede acceder a cualquier base de datos si se solicita acceso. En nuestro caso, para acceder a la base de datos de MIMIC debimos leer y aceptar el Acuerdo de Uso de Datos, adjuntar el certificado del curso CITI, explicar por qué estábamos interesados en acceder a esta base de datos e indicar una persona de referencia. Debido a que el Hospital Universitario Joan XXIII ya había colaborado en otros proyectos con el MIT, no tuvimos ningún problema en obtener los permisos.

Una vez comentado el proceso que seguimos para obtener los permisos, accedimos a

estos datos. En esta ocasión, nosotros utilizamos Colaboratory, es un producto de Google Research que está basado en los Notebooks de Jupiter y se necesita autenticar este cuaderno con Google Cloud Platform (GCP) para poder consultar MIMIC-IV. Para poder iniciamos sesión debemos usar la cuenta de Google a la que se nos había concedido acceso a MIMIC-IV a través de PhysioNet. Además, para acceder a los datos desde Colab usamos `execute query`, ya que proporciona una forma sencilla de interactuar con las bases de datos, desde simples consultas hasta la creación de tablas y la importación/exportación de los datos de un esquema completo.

2.2.2. ICU23DB

Para acceder a los datos de la UCI de Joan XXIII no tuve que realizar ningún curso, ya que Josep Gómez Álvarez, mi tutor de trabajo final de grado, me paso un archivo en formato 'csv' con los datos necesarios para dicho proyecto anonimizados. La base de datos del Joan XXIII no es de acceso público. Desde google colab importamos los ficheros csv.

2.3 Procesamiento de datos médicos y creación de la cohorte

Una vez pudimos acceder a los datos, la primera fase fue seleccionar y comprender los datos con los que íbamos a trabajar. Los datos clínicos que utilizamos en el presente estudio están relacionados con las mediciones de glucosa en la UCI. No obstante, también se requería información personal del paciente.

Con el objetivo de realizar una mejor comprensión de estos datos hicimos varias reuniones, a través de la plataforma Zoom, con el equipo del MIT para poder entender todas las variables relacionadas con este proyecto antes de pasar al análisis de datos.

A la hora de seleccionar los pacientes, decidimos establecer una cohorte de entre todos ellos. El motivo fue que no todos los pacientes cumplían las características y requisitos necesarios para este estudio y porque si no la hubiesemos implantado los resultados se hubiesen alterado.

2.3.1. MIMIC

Como input data se utilizaron 5 tablas, 4 relacionadas con los datos clínicos del paciente y 1 relacionada con las lecturas de glucosa. En primer lugar, recogimos los datos personales de los pacientes de la tabla ICUSTAY DETAIL. A continuación, de la tabla CHARLSON seleccionamos todos los pacientes con la etiqueta de diabetes. Y de las tablas ADMISSIONS Y SERVICES seleccionamos las variables relacionadas con la fecha de defunción y el tipo de paciente: médico, quirúrgico o cardiaco. En la Tabla 3 podemos observar las tablas y los datos seleccionados de cada una. Con esta información obtuvimos un dataframe con las variables que consideramos necesarias. El número de admisiones fue 69.211, de pacientes 53.150 y de estancias en la UCI de 76.540.

Table 3. Tabla de los datos clínicos del paciente que utilizamos.

Datos clínicos del paciente	
Tabla	Características
ICUSTAY DETAIL	Datos personales
CHARLSON	Etiqueta de diabetes
ADMISSIONS	Fecha de defunción
SERVICES	Tipo de paciente

En segundo lugar, con respecto a la recogida de datos de glucosa, estas se registraban en la tabla CHARTEVENTS. Los items ID relacionados con los valores de glucosa identificados en MIMIC IV se especifican en la Tabla 4. El número de instancias de glucosa registrada fue de 1.402.355 dentro de una población de 52.231 pacientes. Con la información de esta tabla obtuvimos un dataframe con las variables necesarias sobre las mediciones de glucosa [29],[38].

Table 4. Tabla de los ID relacionados con las entradas de glucosa [29].

Entradas de glucosa		
Tabla	Identificador	Método analítico
CHARTEVENTS	807	Fingerstick
CHARTEVENTS	811	Fingerstick
CHARTEVENTS	1529	Fingerstick
CHARTEVENTS	3744	Fingerstick
CHARTEVENTS	3745	Laboratory Analyzer
CHARTEVENTS	225664	Fingerstick
CHARTEVENTS	220621	Laboratory Analyzer
CHARTEVENTS	226537	Fingerstick

Tras obtener los datos de estas tablas, unimos los dataframes y establecimos una cohorte de pacientes que compartían unas características comunes. En primer lugar, eliminamos los pacientes que permanecían en la UCI menos de 7 días. Seguidamente, eliminamos las entradas de glucosa erróneas, estas estaban indicadas en la columna WARNING, si era igual a uno, se eliminaban. Asimismo, eliminamos los valores de glucosa inferiores a 0, ya que eran errores en la medición de glucosa. A continuación, se eliminaron los valores duplicados cuando las lecturas de glucosa tenían el mismo valor glucosa y el mismo tiempo. Por último, eliminamos los pacientes que no tenían mediciones de glucosa todos los días durante la primera semana, y calculamos la glucosa máxima, mínima, media y la desviación típica de cada día de cada paciente.

Debemos tener en cuenta que, hay dos formas de medir la glucosa: la glucosa medida a partir del analizador de laboratorio, y la glucosa medida con el glucómetro de varilla. Se considera más precisa la glucosa medida a partir del glucómetro del laboratorio, sobre todo

en valores de glucosa elevados. Si se tomaba una muestra con el método de varilla, y el valor de glucosa era superior a 500 mg/dl se sustituía por 500 mg/dl, y si era inferior se quedaba ese valor, y eliminamos todos los valores de glucosa, tanto del analizador de laboratorio como el glucómetro de varilla, superiores a 1.000 mg/dl.

Las marcas de tiempo registradas sobre las mediciones de glucosa las realizan el personal de enfermería de las UCI. En algunas ocasiones hay prioridades clínicas y la marca de tiempo no se toma en el momento correcto y hay dos fechas para la misma medición. De esta forma en algunos ocasiones el STORETIME (hora indicada por las enfermeras para el control de la glucosa) se registró antes que la CHARTTIME (la hora en que se produjo la entrada de datos real). En ese caso, consideramos que el STORETIME era la hora en que se produjo el control de la glucemia. En caso contrario, mantuvimos CHARTTIME como la hora del control glucémico. Al final nos quedamos con la variable CHARTTIME.

En definitiva, como outputdata obtuvimos un dataframe con datos personales del paciente y con las respectivas entradas de glucosa de cada paciente de la base de datos MIMIC IV. En la Tabla 5 podemos observar un ejemplo del dataframe obtenido de la base de datos MIMIC IV.

Table 5. Ejemplo del dataframe. En las columnas tenemos las características y las filas las muestras.

stay id	rel time d	rel time h	...	glucose	los icu	age
30004018	1.0	2.0	...	97.0	16	56.0
30004018	1.0	8.0	...	102.0	16	56.0

Teniendo en cuenta todos estos criterios se incluyeron ingresos de 3.463 pacientes en nuestro análisis. La media de edad de los pacientes fue de 66 años, el 59% eran hombre y el 41% mujeres. El 46% eran diabéticos y el 54% no diabéticos. Asimismo, el 43% de los pacientes son quirúrgicos y 57% médicos. Y el 20% muere en el hospital.

2.3.2. ICU23DB

Como input data se utilizaron 2 ficheros CSV. El fichero Patients.csv contenía información demográfica anonimizada de los pacientes (sexo, edad, diabetes, alta...). El fichero Glycaemia.csv contenía todas las mediciones de glucemia por cada paciente en cada tiempo relativo a la admisión.

Cabe destacar, que la cohorte realizada es la misma que utilizamos para la base de datos MIMIC IV, es decir, seguimos los mismos criterios de inclusión y exclusión, ya que, como se ha mencionado anteriormente, el objetivo era comparar el control glucémico de ambos centros. Al final, como output data obtuvimos un dataframe con datos personales del paciente y con las respectivas entradas de glucosa de cada paciente de la base de datos del hospital universitario Joan XXIII. En la Tabla 6 podemos observar un ejemplo del dataframe obtenido de la base de datos ICU23DB.

Teniendo en cuenta todos estos criterios se incluyeron ingresos de 2.405 pacientes en

Table 6. Ejemplo del dataframe. En las columnas tenemos las características y las filas las muestras.

stay id	rel time d	rel time h	...	glucose	los icu	age
4258	1.0	1.0	...	106.0	16	67.0
4258	1.0	5.0	...	88.0	16	67.0

nuestro análisis. La media de edad de los pacientes fue de 64 años , el 67 % eran hombre y el 33 % mujeres. El 65 % eran diabeticos y el % 35 no diabeticos. Asimismo, el 30 % de los pacientes son quirúrgicos y el 70 % médicos . Y el 21 % muere en el hospital.

2.4 Análisis de datos

Después de haber obtenido la información de las respectivas bases de datos, unimos los dos dataframes anteriores en un dataframe final. Para así, poder cumplir con el objetivo principal del trabajo.

Una vez obtenido este dataframe final, calculamos los minutos, horas y días desde que los pacientes ingresaban en el hospital hasta que se les hacía la medición de glucosa, de esta forma pudimos comprobar si el centro estaba monitorizando bien la glucosa. También, calculamos si el paciente era: hiperglucémico, cuando tenía valores de glucosa superiores a 180 mg/dl; hipoglucémicos, cuando tenía valores de glucosa inferiores a 80 mg/dl o at goal, cuando la medición de glucosa estaba entre 80 mg/dl y 180 mg/dl.

Las variables obtenidas en el dataframe final fueron las siguientes:

- **Stay id** : identificador único de cada paciente para el ingreso en la UCI.
- **Rel time d** : días desde el ingreso en la UCI hasta la primera medición de glucosa.
- **Rel time h** : horas desde el ingreso en la UCI hasta la primera medición de glucosa.
- **Rel time min** : minutos desde el ingreso en la UCI hasta la primera medición de glucosa.
- **Glucose** : valor de la glucosa en mg/dl.
- **Los icu** : días de estancia en la UCI.
- **Diabetic** : esta variables toma dos valores: 0 y 1, en función si es diabético o no diabético.
- **Where** : nos indica si es de la base de datos de Boston o Tarragona.
- **Glucat** : nos indica si el paciente es hiperglucémico, hipoglucémico o at goal.
- **Age** : la edad del paciente en el momento del ingreso.
- **Sex** : si el paciente era hombre o mujer.
- **Died** : esta variable nos indica si el paciente ha muerto en la UCI.
- **Patient type** : si el paciente es quirúrgico o médico.

Tras haber obtenido este dataframe final, el siguiente paso fue estudiar la información y comparar el control glucémico que se realiza en ambas UCI. Antes de pasar a los resultados, teniendo en cuenta los criterios de inclusión ya descritos anteriormente, queremos recalcar que el número de pacientes final fue 3.463 pacientes de la base de datos de MIMIC IV y 2.405 pacientes de ICU23DB, en total el número de pacientes del dataframe final fue de 5.868. Esta información es relevante a la hora de desarrollar los resultados, ya que el número de pacientes se debe tener en cuenta en el estudio.

3 Resultados y Discusión

3.1 Cohorte

Consideramos oportuno diseñar un mapa conceptual para resumir la información y poder comprender la metodología del trabajo.

Con respecto a la base de datos de MIMIC IV, cuando juntamos la información personal de los pacientes con las lecturas de glucosa, el número total de pacientes fue 52.231. Después establecimos la cohorte, primero excluimos a los pacientes que no permanecen en la UCI más de 7 días, el número obtenido de pacientes fue 7.469. A continuación, eliminando los valores erróneos, los valores de glucosa inferiores a 0 y las entradas repetidas de glucosa nos quedamos con 7.423 pacientes. Por último, nos quedamos con los pacientes que tenían durante la primera semana mediciones de glucosa todos días, aplicando este último criterio el número final de pacientes de la base de datos de MIMIC IV fue 3.463.

En el caso de la base de datos ICU23DB, cuando unimos la información personal de los pacientes con las lecturas de glucosa el número total de pacientes fue de 7.402. Después excluimos a los pacientes que no permanecen en la UCI más de 7 días, y el número de pacientes fue 2.553. A continuación, eliminando los valores erróneos, los valores de glucosa inferiores a 0 y las entradas repetidas de glucosa nos quedamos con 2.531 pacientes. Por último, nos quedamos con los pacientes que tenían durante la primera semana mediciones de glucosa todos días, aplicando este último criterio el número final de pacientes de la base de datos de ICU23DB fue 2.405.

Por último, uniendo la información de las dos bases de datos obtuvimos un dataframe final. El número final y definitivo de pacientes fue de 5.868. El mapa se puede ver en la Figura 1.

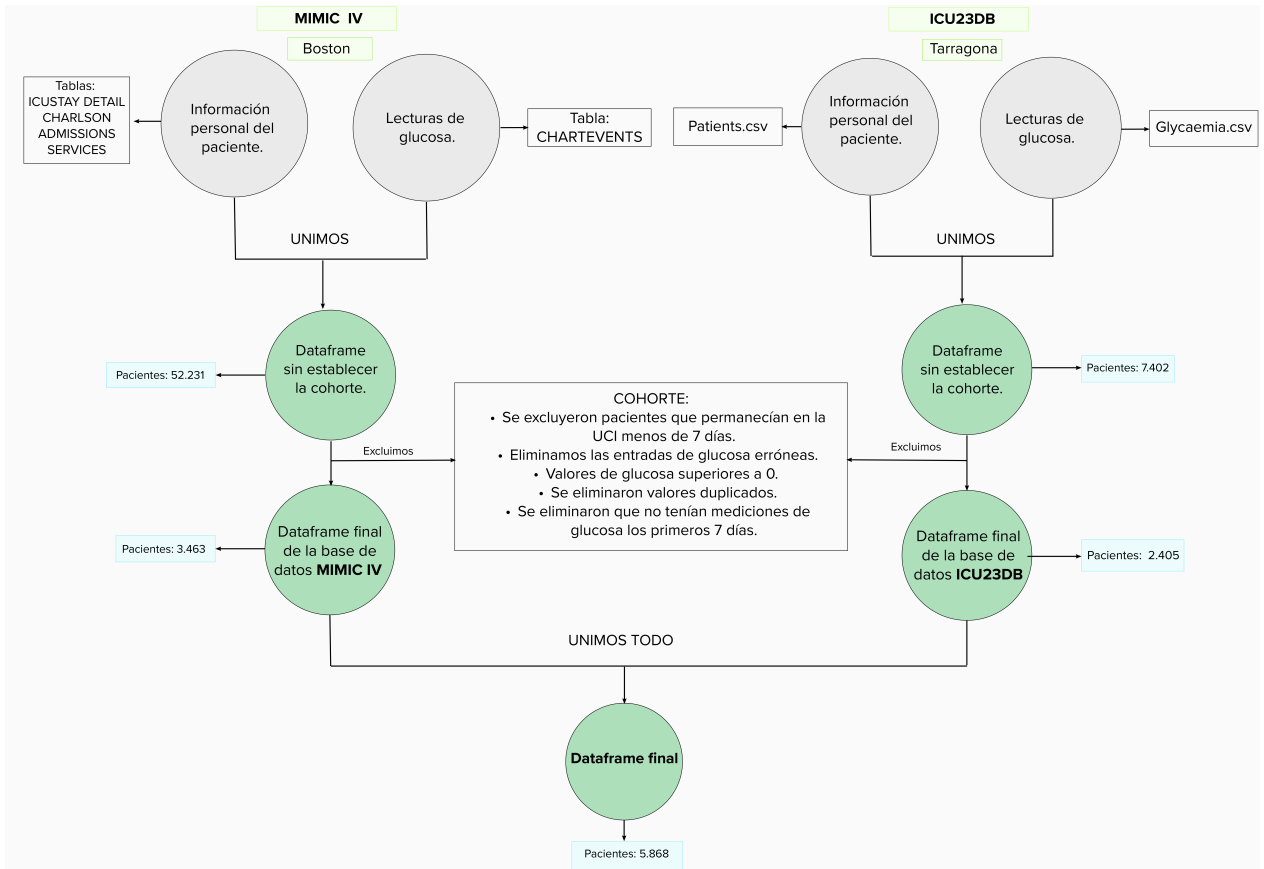


Figure 1. Mapa conceptual.

3.2 Rango medio de glucosa

En la introducción se ha afirmado que el rango medio de glucosa óptimo debe estar aproximadamente entre 140 mg/dl y 180 mg/dl [18]. Pese a ello, no todos los hospitales tienen en cuenta esta recomendación. En el Beth Israel Deaconess Medical Center el rango óptimo de glucemia está entre 120 mg/dl - 180mg/dl. En cambio, en el Hospital Univeristario Joan XXIII de Tarragona el rango óptimo de glucemia está entre 110 mg/dl - 150 mg/dl.

Un diagrama de caja es una poderosa herramienta de visualización de datos, este se utiliza para comprender la distribución de datos. Además de conocer de una forma cómoda y rápida como se distribuyen el 50 % de los valores centrales[39]. Nosotros recurrimos al diagrama de cajas para observar la distribución de lecturas medias de glucosa durante la primera semana en la UCI. Asimismo, el rango intercuartílico, los valores máximos y mínimos de glucosa nos proporcionó información relevante.

Por un lado, si nos fijamos en la Figura 2 en la UCI de **Boston** el rango intercuartílico en el día 1 fue 112 mg/dl -177 mg/dl, y en el día 7 el rango fue 121 mg/dl - 180 mg/dl, es decir el 50 % de las lecturas medias de glucosa estaban entre estos intervalos. Podemos afirmar que el rango intercuartílico se mantuvo igual a lo largo de la primera semana de estancia en la UCI y que el hospital siguió el protocolo. En la UCI de **Tarragona** el rango intercuartílico en el día 1 fue 122 mg/dl - 167 mg/dl, y en el día 7 el rango intercuartílico fue 111 mg/dl - 147 mg/dl. Teniendo en cuenta estos últimos resultados y si nos fijamos en la Figura 2 el rango intercuartílico de lecturas medias de glucosas varió notablemente del día 1 al día 7, con el objetivo de cumplir el protocolo.

Por otro lado, si observamos los valores máximos de cada día, en la UCI de **Boston** los niveles máximos a lo largo de toda la semana son superiores. En contraposición, los valores mínimos se encuentran en la UCI de **Tarragona**. Esta representación también se realizó con un violin plot, se puede ver en el Anexo 2, pero decidimos optar por el boxplot, ya que la representación es más visual.

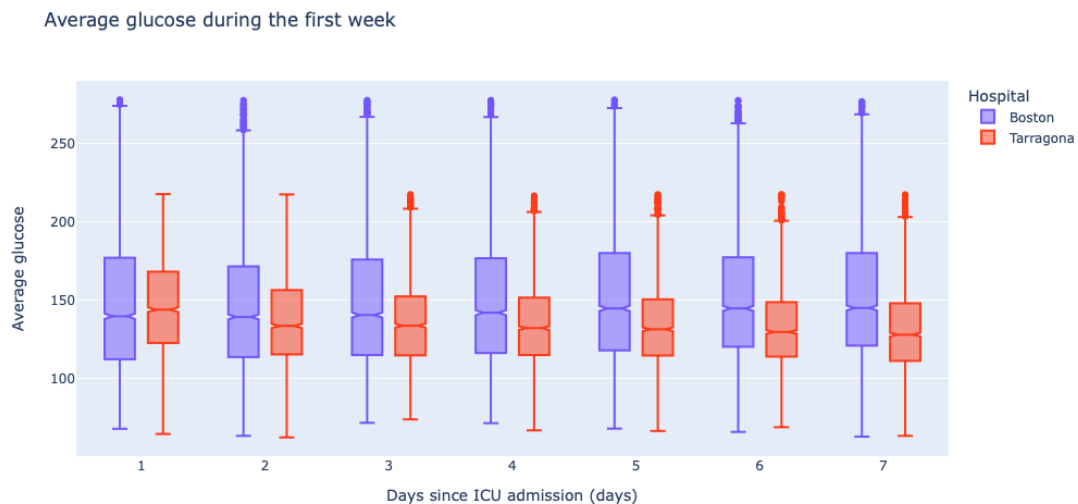


Figure 2. Boxplot de las glucosas medias de cada centro a lo largo de la primera semana en la UCI.

El rango óptimo de glucosa en sangre de ambos centros es distinto. El primer lugar, en la UCI de **Boston** el rango óptimo de glucosa fue similar al que se había mencionado en la introducción, de 140 mg/dl - 180 mg/dl, es decir, en este hospital los especialistas establecen un protocolo para mantener a los pacientes críticos con glucemias de entre 120 mg/dl - 180 mg/dl. En segundo lugar, en la UCI de **Tarragona** el rango óptimo de valores de glucosa fue de 110 mg/dl - 150 mg/dl, es decir, no siguieron el protocolo que recomendado. De esta forma, en la UCI de Tarragona evitaron valores altos de glucosa, es decir, evitaron que los pacientes sufriesen eventos de hiperglucemia, ya que es uno de los problemas más frecuentes en el paciente crítico, de ahí la importancia de un buen control de esta en las UCI.

3.3 Evolución del paciente crítico la primera semana en la UCI

Con el objetivo de poder estudiar gráficamente si el número de episodios hipoglucémicos o hiperglucémicos aumentaban o disminuían a lo largo de la primera semana dividimos a los pacientes en función de que hospital procedían, tenemos dos grupos:

- Pacientes del Beth Israel Deaconess Medical Cente de Boston.
- Pacientes del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

En la Figura 3 observamos el porcentaje de episodios dentro del rango normal (at goal) cada día durante la primera semana de cada centro. En el eje de las y tenemos el porcentaje de eventos que dentro del rango normal, y en el de las x los días en la UCI. En primer lugar, en la UCI de **Boston** pudimos observa que el número de pacientes con valores normales de glucosa se mantuvo la primera semana de estancia en la UCI. En segundo lugar, en la UCI de **Tarragona** aumentó considerablemente el número de pacientes que tenían valores de glucosa normales.

En la Figura 4 observamos el porcentaje de episodios de hiperglucemia cada día durante la primera semana. Por un lado, en la UCI de **Boston** el número de pacientes con hiperglucemia no disminuyo con el paso del tiempo, sino que aumentó. Por otro lado, en la UCI de **Tarragona** el número de pacientes que sufrían hiperglucemia disminuyo considerablemente del día 1 al día 7 de estancia en la UCI

En la Figura 5 observamos el porcentaje de episodios de hipoglucemia cada día durante la primera semana. En la UCI de **Boston** el número de pacientes que sufrían hipoglucemia disminuyo considerablemente del día 1 al día 7. Al mismo tiempo, en la UCI de **Tarragona** el número de pacientes que sufrían hipoglucemia también disminuyó, pero muy poco.

Con estos resultados pudimos confirmar que el control que se realiza de la glucosa de la UCI de Tarragona consiguió que los pacientes con hiperglucemia disminuyese a lo largo de la primera semana de estancia en la UCI. De la misma manera el número de pacientes que tenían valores de glucosa dentro del rango normal aumento considerablemente del día 1 al día 7. El control de la glucosa que se lleva a cabo en la UCI de Boston consiguió que los eventos de hipoglucemia disminuyan considerablemente a lo largo de la primera semana. Sin embargo, esto no compensa la gran frecuencia de episodios de hiperglucemia.

Evolution of the patients at goal during the first week

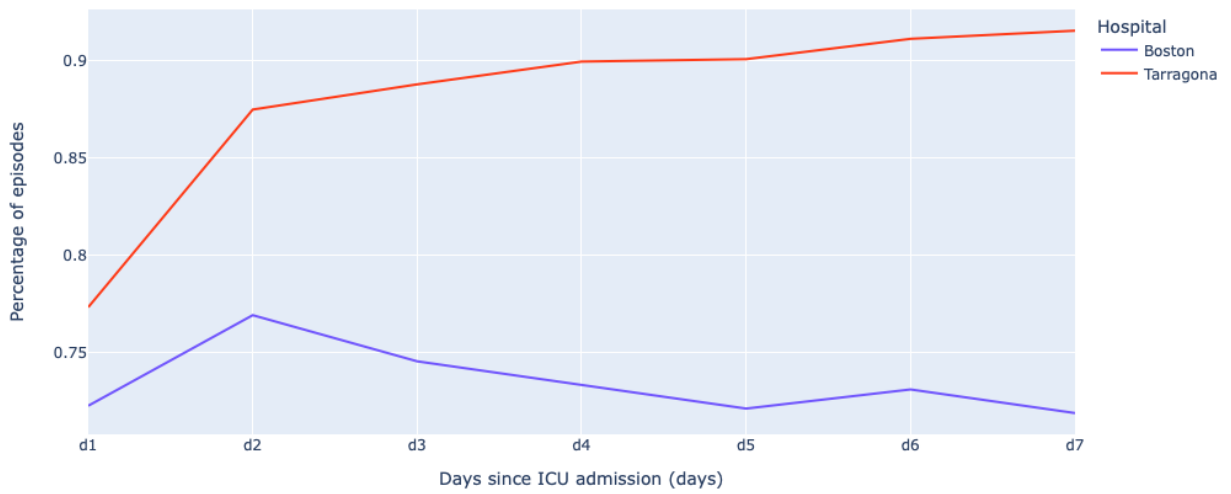


Figure 3. Evolución de los pacientes at goal durante la primera semana en la UCI en función del centro.

Evolution of the patients hyperglycemics during the first week

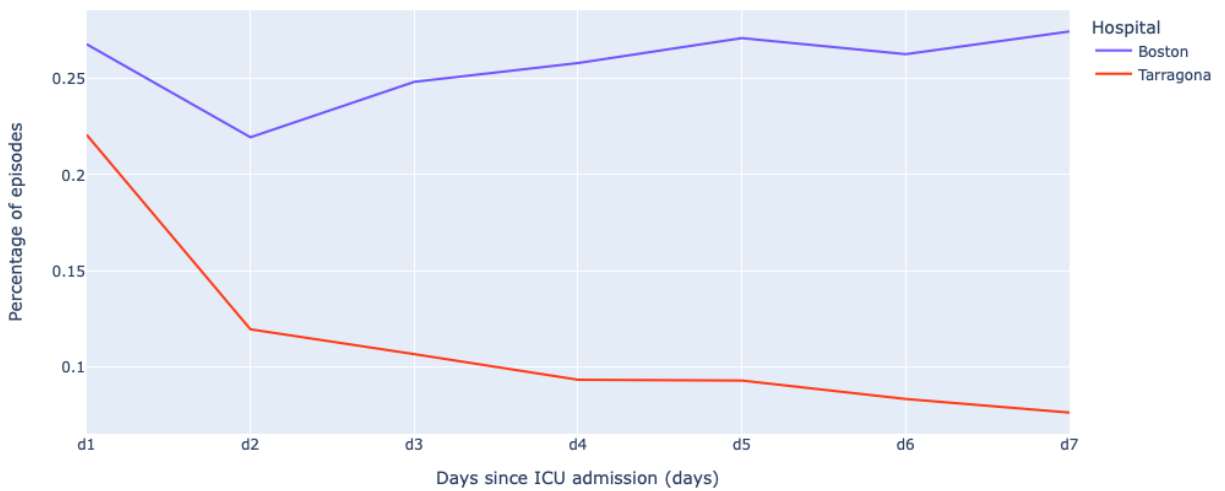


Figure 4. Evolución de los pacientes hiperglucémicos durante la primera semana en la UCI en función del centro.

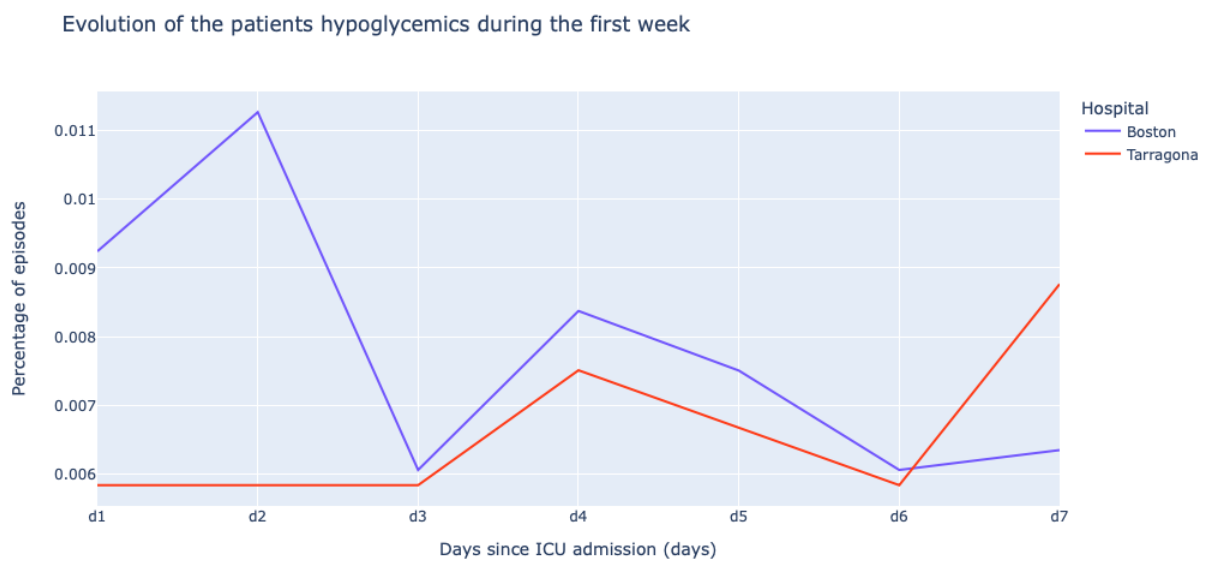


Figure 5. Evolución de los pacientes hipoglucémicos durante la primera semana en la UCI en función del centro.

3.4 Diabéticos y no Diabéticos

Como ya se ha mencionado en la introducción, ciertos estudios sostienen que el paciente diabético y el no diabético no evoluciona igual ante ciertas enfermedades [30], [31]. Además, también se ha confirmado que los diabéticos no responden igual al tratamiento de insulina que los no diabéticos [40]. Esto puede provocar que, su evolución en la UCI la primera semana no sea la misma.

Para revisar que los pacientes diabéticos y no diabéticos no evolucionaban igual calculamos el Hazard ratio. El Hazard ratio (HR) o cociente de riesgo, es el riesgo relativo de que ocurra un evento, por ejemplo, progresión de la enfermedad en un grupo del ensayo en comparación al otro, durante toda la duración del estudio. Una HR >1 indica más riesgo de producción en el grupo de intervención y una HR <1 menor riesgo en el grupo de intervención que en el control [41].

En nuestro caso, lo que quisimos estudiar fue la progresión de eventos hipoglucémicos e hiperglucémicos durante la primera semana de estancia. Los resultados fueron similares en ambos hospitales, tanto para los eventos de hipoglucemia como para los de hiperglucemia. Por un lado, los pacientes diabéticos y no diabéticos tenían más o menos las mismas probabilidades de sufrir **hipoglucémica**. El HR fue de 0.96 en MIMIC IV y 1.2 en ICU23DB. Por otro lado, los pacientes diabéticos tenían más posibilidad de sufrir **hiperglucemia** que los pacientes no diabéticos. El HR obtenido fue de 2.94 y de 2.1 en las respectivas bases de datos.

Con estos resultados pudimos confirmar que la posibilidad de sufrir eventos hiperglucémicos no es la misma en los dos grupos, el paciente diabético tendrá más probabilidades. De esta forma, para el resto del estudio nos interesó tener en cuenta este factor, y dividir a los pacientes en subgrupos para observar los resultados y ver su evolución en la UCI.

3.4.1. Evolución diabéticos vs no diabéticos

En el apartado 3.3 observamos la evolución gráfica de los pacientes la primera semana en la UCI, gracias a esto pudimos comparar la evolución del número de eventos hiperglucémicos e hipoglucémicos en los dos centros. Tras haber comprobado en el apartado 3.4 que los pacientes diabéticos y no diabéticos no evolucionan igual durante su estancia en la UCI, volvimos a calcular las Figuras 3, 4 y 5 para los nuevos subgrupos. Estos subgrupos eran:

- Pacientes diabéticos del Beth Israel Deaconess Medical Cente de Boston.
- Pacientes no diabéticos del Beth Israel Deaconess Medical Cente de Boston
- Pacientes diabéticos del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.
- Pacientes no diabéticos del Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona.

En primer lugar, calculamos el número de eventos que estaban dentro del rango normal para los 4 subgrupos. En la Figura 6 observamos que los pacientes **no diabéticos** tienen más número de eventos de glucemia dentro del rango de glucemia normal, esto sucede en ambos centros. Con respecto a los pacientes **diabéticos**, en el caso de la UCI de Boston el día 1 son pocos los que tienen valores normales de glucosa, lo curioso es que el día 7 siguen en la

misma línea. En cambio, en la UCI de Tarragona el día 1 son pocos los pacientes con valores normales de glucosa, pero el día 7 el número de pacientes que tienen valores normales de glucosa aumenta.

En segundo lugar, calculamos el número de eventos hiperglucémicos para los 4 subgrupos. En la Figura 7 podemos apreciar que eran pocos los pacientes **no diabéticos** que tenían valores de hiperglucemia en el día 1 y que la evolución fue lineal a lo largo de toda la semana en ambos centros. Sin embargo, en el día 1 el número de pacientes **diabéticos** con eventos hiperglucémicos fue alto en ambos centros. Si miramos la gráfica en el día 7, podemos observar que los especialistas de la UCI de Tarragona consiguen que el número de eventos hiperglucémicos disminuya después de una semana. En cambio, en la UCI de Boston no consiguieron disminuir el número de eventos hiperglucémicos en los pacientes diabéticos.

En tercer lugar, calculamos el número de eventos hipoglucémicos para los 4 subgrupos. En la Figura 8 los pacientes **diabéticos** y **no diabéticos** tenían un número de eventos de hipoglucemia parecida tanto el día 1 como el día 7 en los dos centros.

Gracias a estos resultados pudimos comprobar que las altas tasas de hiperglucemia e hipoglucemia estaban impulsadas por los pacientes diabéticos. Asimismo, dicho esto, consideramos que sería óptimo proponer que los pacientes diabéticos tuviesen un control más estricto de la glucosa, ya que tanto su estado al ser ingresados como su evolución es desfavorable en comparación con los no diabéticos. De hecho, hay estudios que confirman que los pacientes con DM ingresan dos veces más en la UCI y su estancia hospitalaria se alarga un 30% más de tiempo en comparación con los no DM ??.

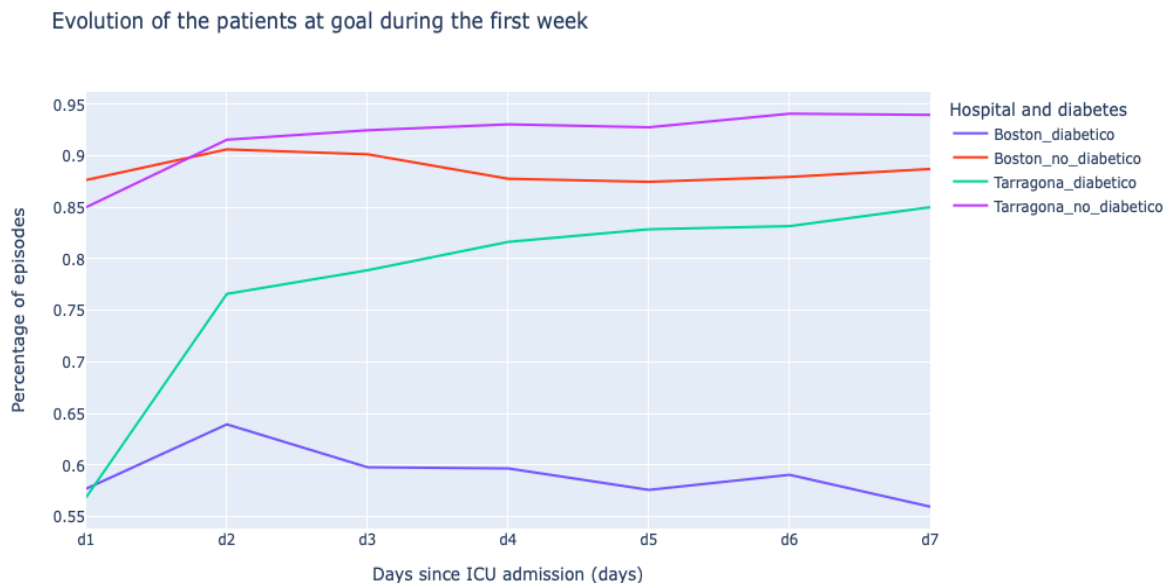


Figure 6. Evolución de los pacientes at goal durante la primera semana en la UCI en función del centro y de si eran diabéticos.

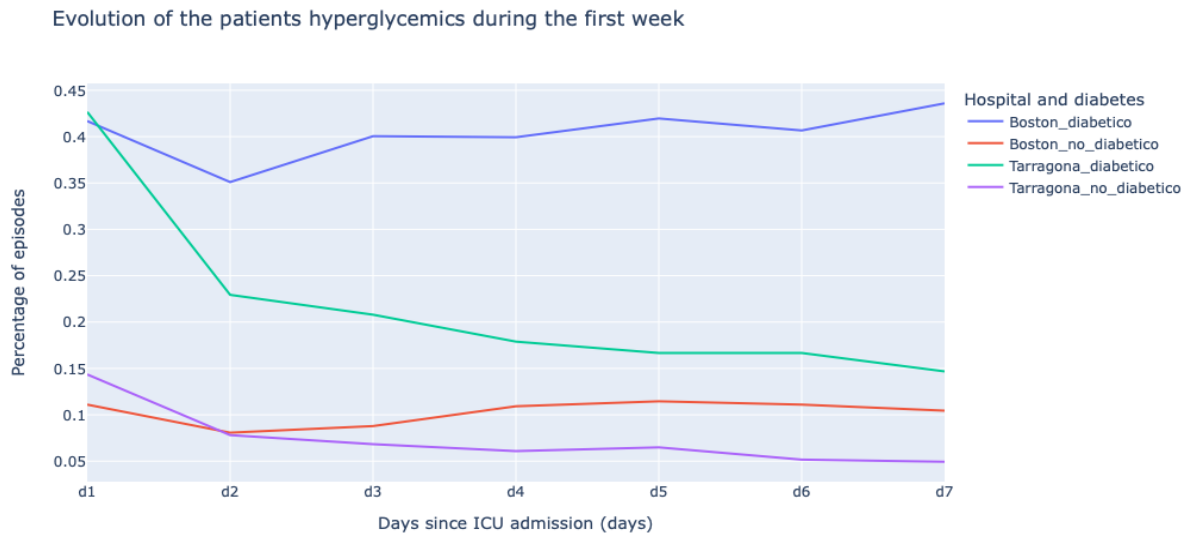


Figure 7. Evolución de los pacientes hiperglucémicos durante la primera semana en la UCI en función del centro y de si eran diabéticos.

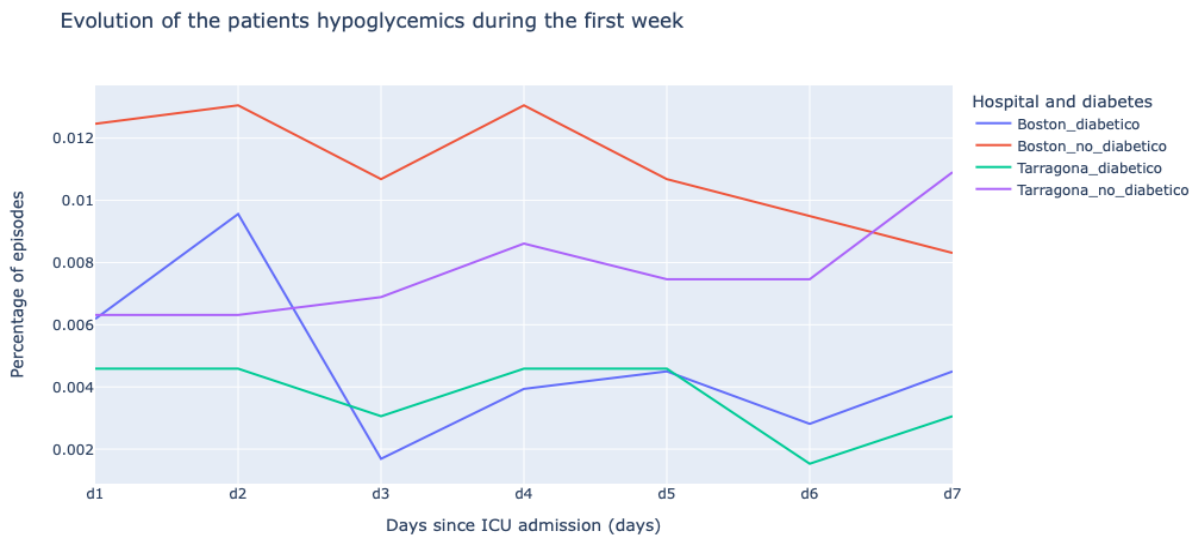


Figure 8. Evolución de los pacientes hipoglucémicos durante la primera semana en la UCI en función del centro y de si eran diabéticos.

3.4.2. Porcentaje de pacientes con lecturas anormales de glucosa el día 1 y el día 7 de la UCI

En un primer momento, muchos pacientes ingresan a las UCI con altas tasas de hiperglucemia e hipoglucemia, si el control glucémico se realiza bien, lo que esperábamos es que el número de pacientes que sufrían hiperglucemia e hipoglucemia fuese disminuyendo con respecto al tiempo, y que el número de pacientes con valores de glucosa dentro del rango normal aumentase. Vimos que esto no era siempre así en ambas unidades y para asegurarnos calculamos el porcentaje de pacientes con valores normales de glucosa, hiperglucémicos e hipoglucémicos el día 1 y el día 7, ya que con las gráficas anteriores no se observaban los valores exactos. Los cálculos se ejecutaron en función si el paciente era diabético o no diabético.

Por un lado, en la UCI de **Boston** obtuvimos los siguientes resultados, con respecto a los valores de glucosa at goal, en el día 1 de ingreso el 58 % de los pacientes diabéticos tenían valores de glucosa dentro del rango normal y de no diabéticos el 88 %. En el día 7 el 56 % de los pacientes diabéticos tenían valores de glucosa dentro del rango normal y de no diabéticos el 89 %. Si nos fijamos, los pacientes no diabéticos tienen más probabilidad de tener valores de glucosa dentro del rango normal. Estos valores se pueden observar en la Tabla 8.

En cuanto a los episodios de hiperglucemia, en día 1 de ingreso el 42 % de los pacientes diabéticos y el 11 % de los no diabéticos tenían valores de glucosas medias superiores a 180 mg/dl. En el día 7 de estancia en la UCI el 44 % de los diabéticos y el 10 % de los no diabéticos tenían glucosas medias superiores a 180 mg/dl. Estos valores se pueden observar en la Tabla 8. Por último, en relación a los eventos hipoglucémicos, en el día 1 de ingreso el 0.6 % de los pacientes diabéticos y el 1.2 % de los no diabéticos tenían valores de glucosas medias inferiores a 80 mg/dl. El día 7 de estancia en la UCI el 0.4 % de los diabéticos y el 0.8 % de los no diabéticos tenían glucosas medias inferiores a 80 mg/dl. Estos valores se pueden observar en la Tabla 9.

Table 7. Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos at goal día 1 vs día 7 en Boston.

	day 1	day 7
Diabeticos %	58	56
No diabeticos %	88	89

Table 8. Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos hiperglucémicos día 1 vs día 7 en Boston.

	day 1	day 7
Diabeticos %	42	44
No diabeticos %	11	10

Table 9. Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos hipoglucémicos día 1 vs día 7 en Boston.

	day 1	day 7
Diabeticos %	0.6	0.4
No diabeticos %	1.2	0.8

Por otro lado, en la UCI de **Tarragona**, con respecto a los valores de glucosa at goal, en el día 1 de ingreso el 57 % de los pacientes diabéticos tenían valores de glucosa dentro del rango normal y de no diabéticos el 85 %. En el día 7 el 85 % de los pacientes diabéticos tenían valores de glucosa dentro del rango normal y de no diabéticos el 94 %. Observamos que los pacientes no diabéticos tienen más probabilidad de tener valores de glucosa dentro del rango normal, algo que también sucedió en Boston. Cabe destacar que, en esta unidad consiguen aumentar considerablemente el número de pacientes con valores de glucosa dentro del rango normal. Estos valores se pueden observar en la Tabla 10.

En cuanto a los episodios de hiperglucemia, en el día 1 de ingreso el 42 % de los pacientes diabéticos y el 14 % de los no diabéticos tenían valores de glucosas medias superiores a 180 mg/dl. El día 7 de estancia en la UCI el 15 % de los diabéticos y el 5 % de los no diabéticos tenían glucosas medias superiores a 180 mg/dl. Estos valores se pueden observar en la Tabla 11. Por último, sobre los episodios de hipoglucémicos, en el día 1 de ingreso el 0.5 % de los pacientes diabéticos y el 0.6 % de los no diabéticos tenían valores de glucosas medias inferiores a 80 mg/dl . El día 7 de estancia en la UCI el 0.3 % de los diabéticos y el 1.1 % de los no diabéticos tenían glucosas medias inferiores a 80 mg/dl. Estos valores se pueden observar en la Tabla 12.

Table 10. Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos at goal día 1 vs día 7 en Tarragona.

	day 1	day 7
Diabeticos %	57	85
No diabeticos %	85	94

Table 11. Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos hiperglucémicos día 1 vs día 7 en Tarragona.

	day 1	day 7
Diabeticos %	42	15
No diabeticos %	14	5

Table 12. Porcentaje de pacientes diabéticos y no diabéticos hipoglucémicos día 1 vs día 7 en Tarragona.

	day 1	day 7
Diabeticos %	0.5	0.3
No diabeticos %	0.6	1.1

Los resultados confirmaron que el día del ingreso el número de episodios con valores medios de glucosa superiores a 180 mg/dl fue muy alto en ambos centros. Sin embargo, el número de eventos con valores medios inferiores a 80 mg/dl no fue tan alto, es decir, podemos afirmar que son más frecuentes los eventos hiperglucémicos. Cabe destacar que, en la UCI de Tarragona se consiguen disminuir el porcentaje de eventos hiperglucémicos a lo largo de la primera semana, ya que el día 1 el 50 % de los diabéticos tenían hiperglucemia y el día 7 disminuye al 15 %. Asimismo, estos resultados reafirman que los pacientes diabéticos tenían más probabilidad de sufrir hiperglucemia.

3.5 Diferencias significativas día 1 vs día 7

Para comprobar el grado de certeza de estos resultados, realizamos pruebas estadísticas no paramétricas. Las pruebas estadísticas no paramétricas son las que, a pesar de basarse en determinadas suposiciones, no parten de la base de que los datos analizados adoptan una distribución normal [42].

Elegimos estas pruebas estadísticas porque nos basamos en el artículo 'Real-world characterization of blood glucose control and insulin use in the intensive care unit' publicado por la facultad del MIT sobre la base de datos de MIMIC III.

3.5.1. Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon

Para comprobar que las lecturas medias de glucosa cambiaban a lo largo de la estancia en la UCI se recurrió a una prueba de rangos de signo de Wilcoxon. Esta prueba compara el rango medio de dos muestras relacionadas y determina si existen diferencias significativas entre ellas [43]. Cabe destacar que, el nivel de significación en todas las pruebas fue de 0.05. Este número significa que un resultado estadísticamente significativo tiene menos de un 5 % de probabilidad de que ocurra producto de la casualidad.

Anteriormente, hemos mencionado que en la cohorte excluimos a los pacientes que no permanecían en la UCI más de 7 días y los que no tenían mediciones de glucosa todos los días durante la primera semana. Uno de los motivos por los que implantamos este criterio fue porque revisamos que, por ejemplo, los pacientes que fallecen antes de los 7 días tenían valores medios de glucosa muy elevados, y afectarían los resultados de pruebas como esta.

Por un lado, en la UCI de **Boston** se comprobó que sí había diferencia significativa entre las lecturas medias de glucosa el día 1 y el día 7 ($p=4.8e-07$). En la Figura 9 observamos la distribución de lectura media de glucosa en el día 1 y en el día 7 en la UCI de Boston. Por

otro lado, en la UCI de **Tarragona** también hubo diferencias significativas entre las lecturas medias de glucosa en el día 1 y en el día 7 ($p= 1.2 \text{ e-}87$). En la Figura 10, observamos la distribución de lectura media de glucosa en el día 1 y en el día 7 en la UCI de Tarragona. En ambas figuras observamos que en el día 7 aumentan las lecturas medias de glucosa dentro del rango óptimo.

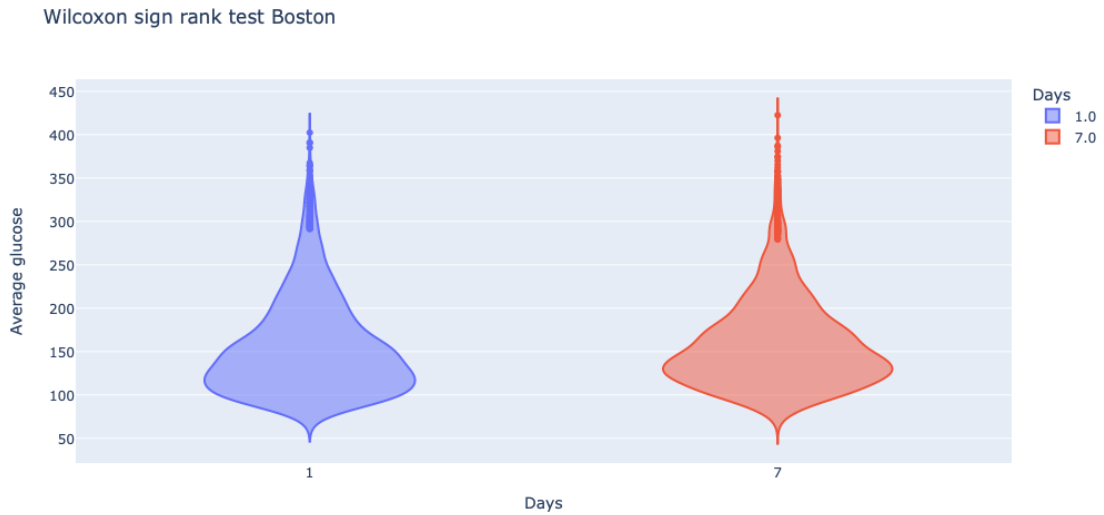


Figure 9. Distribución de las lecturas medias de glucosa en MIMIC IV el día 1 y el día 7.

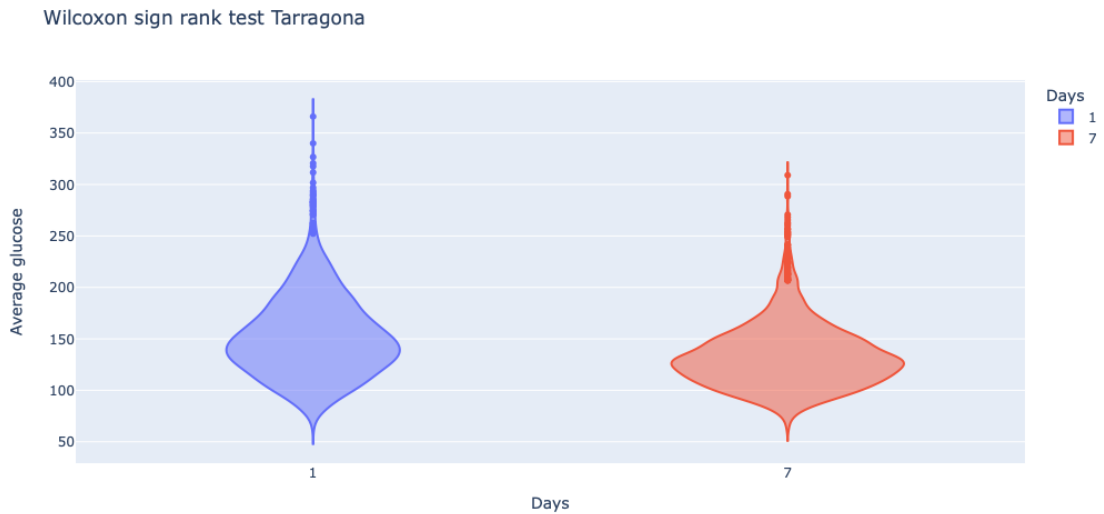


Figure 10. Distribución de las lecturas medias de glucosa en ICU23DB el día 1 y el día 7.

En la actualidad para los médicos de las UCI es un gran reto mantener estables los niveles de glucosa de los pacientes críticos. Los resultados confirmaron que en ambas UCI están realizando un buen control de la glucosa. Si no hubiese habido diferencia significativa quería decir que no se estaba realizando un buen control de la glucosa, ya que hubiese significado que los pacientes no mejoraban tras su ingreso en la UCI y cuando ingresan tienen valores de glucosa elevados debido a su estrés metabólico.

3.5.2. Prueba chi-cuadrado (X²)

Con el mismo grupo de pacientes que utilizamos para realizar la prueba de signo de Wilcoxon, recurrimos la prueba Chi-cuadrado para comprobar por separado si el número de eventos hiperglucémicos e hipoglucémicos variaba del día 1 al día 7. La prueba Chi-cuadrado es utilizada para analizar variables nominales o cualitativas, es decir, para determinar la existencia o no de independencia entre dos variables [44].

En **MIMIC IV** la prueba confirmo que no hubo diferencias significativas para los eventos hiperglucémicos entre el día 1 y el día 7 ($p=0.064$), para esta prueba el nivel de significación también fue de 0.05. Sin embargo, sí que hubo diferencias significativas en el número de eventos hipoglucémicos ($p=5.964 \text{ e-}15$), disminuyo considerablemente el número de eventos de hipoglucemia el día 7 con respecto al 1. Asimismo, realizamos estas pruebas por separado en función si los pacientes eran diabéticos o no diabéticos, ya que no respondían igual al tratamiento de insulina y su evolución es diferente. Para los eventos de hiperglucemia, en el caso de los diabéticos sí que hubo diferencias significativas en el número de episodios hiperglucémicos ($p=0.005$), y no hubo cambios significativos para los no diabéticos ($p=0.993$). Para los hipoglucémicos sí que hubo diferencias significativas para ambos grupos, en el caso de los diabéticos ($p=4.702 \text{ e-}05$) y de los no diabéticos ($p=3.680 \text{ e-}10$).

A modo de conclusión, pudimos afirmar que en la UCI de Boston no hubo diferencias significativas en los eventos de hiperglucemia, esto pareció estar impulsado por los no diabéticos. En cambio, sí que hubo diferencias significativas en los eventos hipoglucémicos, tanto en diabéticos como no diabéticos.

Por otro lado, en **ICU23DB** los resultados fueron diferentes. En primer lugar, hubo diferencias significativas para los eventos hiperglucémicos entre el día 1 y el día 7 ($p=5.76\text{e-}52$), disminuye a más de la mitad el número de eventos hiperglucémicos. Sin embargo, no hubo una diferencia significativa en el número de eventos hipoglucémicos ($p=0.55$), disminuyo muy poco el número de eventos de hipoglucemia el día 7 con respecto al 1. Luego hicimos los cálculos por separado para los diabéticos y los no diabéticos. Para los hiperglucémicos no hubo cambios, sí que hubo diferencias significativas para ambos de los dos grupos, diabéticos ($p=2.84\text{e-}16$) y no diabéticos ($p=3.97\text{e-}38$). Y para los hipoglucémicos tampoco hubo cambios, no hubo diferencias significativas en los eventos hipoglucémicos del día 1 al día 7, diabéticos ($p=0.966$) y no diabéticos ($p=0.134$).

A modo de conclusión, pudimos afirmar que en la UCI de Tarragona hubo diferencias significativas en los eventos hiperglucémicos, pero no hubo diferencias en los eventos hipoglucémicos.

A continuación, realizamos la corrección de Bonferroni. En estadística, la corrección de Bonferroni es uno de los varios métodos utilizados para contrarrestar el problema de las comparaciones múltiples. Dividimos el nivel de significancia entre el número de comparaciones. La prueba de hipoglucemia en MIMIC IV siguió siendo significativa tras hacer la corrección de Bonferroni (0.0125) y la prueba de hiperglucemia en ICU23DB también.

Con estos resultados pudimos afirmar que en el Beth Israel Deaconess Medical Center de Boston controlaban mejor los niveles bajos de glucemia, ya que consiguieron disminuir el número de eventos hipoglucémicos. Asimismo, los resultados revelan que en el Hospital Universitario Joan XXIII de Tarragona realizaron un mejor control en los pacientes hiperglucémicos, porque consiguieron disminuir considerablemente el número de episodios hiperglucémicos. En concreto se disminuyó a un valor inferior a la mitad, en el día 1 el número episodios de hiperglucemia es de 1129 y en el día 7 de 607.

3.6 Evolución en la UCI en función del tipo de ingreso

En el presente trabajo nos interesó ver la evolución de los pacientes en función de sus características. Por ejemplo, en el caso de los diabéticos y no diabéticos vimos que los primeros tienen mayor riesgo de sufrir hiperglucemia. Asimismo, nos interesó ver la evolución de los pacientes en función de sus valores de glucosa, es decir, si el primer día tenían valores normales de glucosa son hiperglucémico o hipoglucémico. De esta forma pudimos estudiar si los pacientes que el primer día ya tenían hiperglucemia tienen más probabilidades de seguir teniendo en comparación con los pacientes con valores normales de glucosa.

Así, dividimos a los pacientes en distintos grupos para ver sus respectivas evoluciones, en concreto en 6 subgrupos para cada hospital;

- Todos los pacientes.
- Pacientes diabéticos.
- Pacientes no diabéticos.
- Pacientes con hiperglucemia el día 1.
- Pacientes at goal el día 1.
- Pacientes con hipoglucemia el día 1

Cabe destacar que, en este apartado se recurrieron resultados explicados anteriormente para entender la Figura 11 y la Figura 12.

Por un lado, si nos fijamos en la primera, segunda y tercera gráfica de la Figura 11 y de la Figura 12, pudimos observar que en general los eventos hiperglucémicos fueron más frecuentes que los hipoglucémicos, tanto en la UCI de Boston como la UCI de Tarragona. Asimismo, pudimos analizar que el paciente diabético tenía más probabilidad de tener hiperglucemia. Estos resultados coincidieron con los resultados del Hazard ratio que calculamos anteriormente.

Por otro lado, queríamos estudiar que probabilidades tienen los pacientes que están mal controlados a seguir estando mal controlados. Estos conceptos están relacionados con las 3 gráficas inferiores de la Figura 11 y de la Figura 12. En la UCI de **Boston**, el 64% de los pacientes que el día 1 eran hiperglucémicos lo siguieron siendo el día 2. El 68% de los pacientes que tienen valores entre 80 mg/dl y 180 mg/dl el primer día siguen teniendo valores normales el día 2. Asimismo, el 38% de los pacientes que eran hipoglucémicos el día 1 lo siguieron siendo al día siguiente. Por otra parte, en la UCI de **Tarragona**, el 51% de los pacientes que el día 1 eran hiperglucémicos lo siguen siendo el día 2. El 71% de los pacientes que tienen valores entre 80 mg/dl y 180 mg/dl el primer día siguieron teniendo valores normales el día 2. Asimismo, el 29% de los pacientes que eran hipoglucémicos el día 1 lo siguieron siendo al día siguiente.

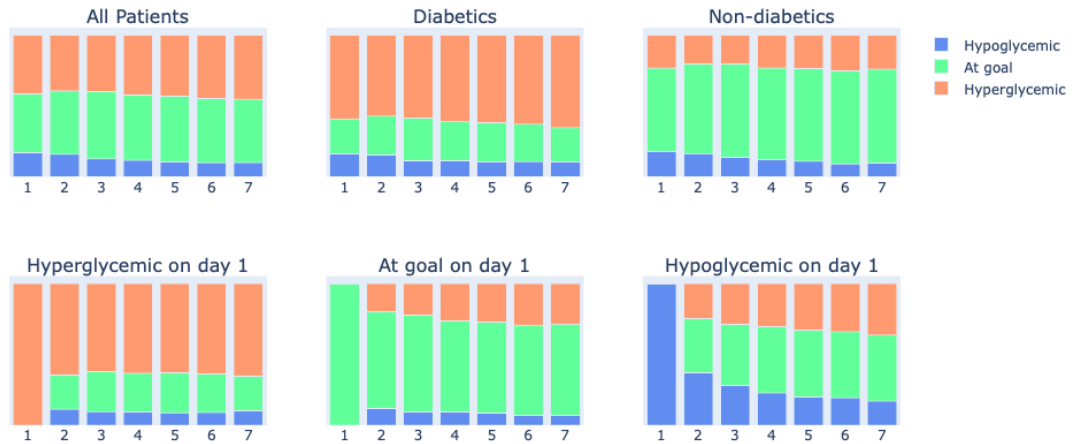


Figure 11. Evolución de la hiperglucemia e hipoglucemia durante la primera semana por subgrupos en MIMIV IV.

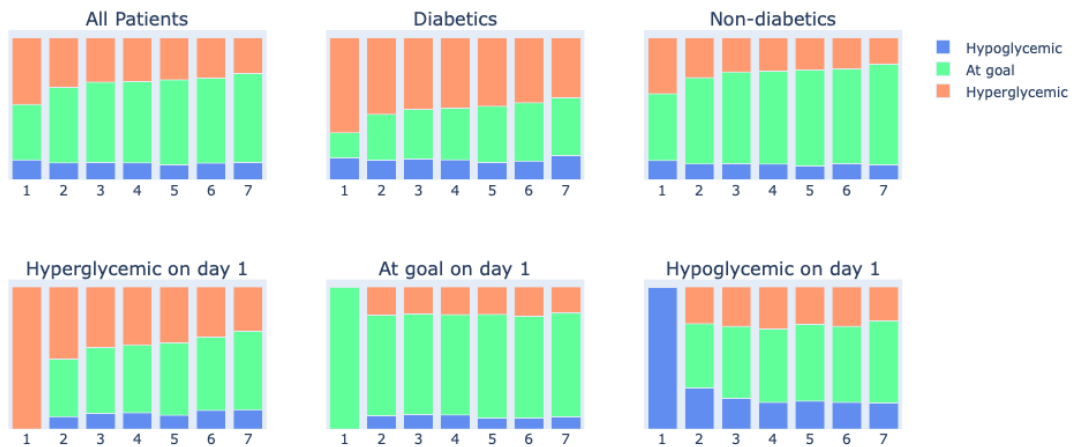


Figure 12. Evolución de la hiperglucemia e hipoglucemia durante la primera semana por subgrupos en ICU23DB.

Para poder estudiar la relación entre el tipo de ingreso y la evolución calculamos el riesgo relativo (RR). El RR calcula la probabilidad de muerte, lesión o enfermedad en quienes se exponen a algo peligroso o beneficioso en comparación con los que no se exponen. Cuando el $RR > 1$ indica que existe asociación positiva, es decir, la presencia del factor de riesgo se asocia a una mayor posibilidad de que suceda el evento. Sin embargo, cuando el $RR < 1$ indica que existe una asociación negativa, es decir, que no existe factor de riesgo.

Nosotros quisimos calcular, por un lado, la probabilidad de sufrir hiperglucemia en quienes ya son hiperglucémicos comparado con los que tienen valores normales de glucosa y, por otro lado, la probabilidad de sufrir hipoglucemia en quienes ya son hipoglucémicos comparado con los que tienen valores normales de glucosa. Estos cálculos se realizaron por separado para cada UCI.

En la UCI de **Boston**, el riesgo de sufrir hiperglucemia del grupo de pacientes hiperglucémicos fue de 72 % y del grupo de pacientes con valores at goal de glucosa fue de 23 %. El RR fue 3.1 (72/23), o sea, el riesgo de sufrir hiperglucemia fue 3 veces mayor en los pacientes que eran hiperglucémicos el día 1 en comparación con los at goal el día 1. Al obtener un $RR > 1$, pudimos afirmar que existe asociación positiva, es decir, que la presencia de eventos hiperglucémicos se asocia a una mayor frecuencia de sufrir hiperglucemia, si nos hubiese dado $RR = 1$ quería decir que ambos grupos tienen la misma probabilidad de sufrir hiperglucemia.

El riesgo de sufrir hipoglucemia del grupo de pacientes hipoglucémicos fue de 49 % y del grupo de pacientes con valores at goal de glucosa fue de 13 %. El RR fue 3.8 (49/13), es decir, el riesgo de sufrir hipoglucemia fue casi 4 veces mayor en los pacientes que eran hipoglucémicos el día 1. Al igual que en el caso anterior obtuvimos un $RR > 1$, por lo tanto, pudimos confirmar que la asociación fue positiva, es decir, que la presencia de eventos hipoglucémicos se asocia a una mayor frecuencia de sufrir hipoglucemia.

En la UCI de **Tarragona**, el riesgo de sufrir hiperglucemia del grupo de pacientes hiperglucémicos fue de 56 % y del grupo de pacientes con valores at goal de glucosa fue de 22 %. El RR fue 2.5 (56/22), o sea, el riesgo de sufrir hiperglucemia fue 2 veces mayor en los pacientes que eran hiperglucémicos el día 1. Como el $RR > 1$, pudimos afirmar que existe asociación positiva, es decir, que la presencia de eventos hiperglucémicos se asocia a una mayor frecuencia de sufrir hiperglucemia, si nos hubiese dado $RR = 1$ quería decir que ambos grupos tienen la misma probabilidad de sufrir hiperglucemia.

El riesgo de sufrir hipoglucemia del grupo de pacientes hipoglucémicos fue de 39 % y del grupo de pacientes con valores at goal de glucosa fue de 11.3 %. El RR fue 3.5 (38/11.3), o sea, el riesgo de sufrir hipoglucemia fue 3 veces mayor en los pacientes que eran hipoglucémicos el día 1. Al obtener una asociación positiva, concluimos que la presencia de eventos hipoglucémicos se asocia a una mayor frecuencia de sufrir hipoglucemia.

Estos resultados confirmaron que los pacientes con valores de glucosa fuera del rango adecuado en el día 1 son propensos a seguir en este mismo estado en los días siguientes, o dicho de otra forma, tienen más probabilidad de estar mal controlados que aquellos que tenían valores de glucosa dentro del rango normal. Asimismo, a pesar de no haber tenido en cuenta todas las enfermedades, los resultados reafirmaron la evidencia de que existe una gran heterogeneidad de pacientes en la unidad de cuidados intensivos. De esta forma, podemos decir que cada paciente evoluciona de una manera, esto nos llevó a concluir que no hay control

único de la glucosa que sea válido para todos los pacientes.

Por último, pese a que llegamos a la conclusión de que no hay un control único, tras todas las pruebas realizadas, observamos que sí hay un rango óptimo en el que deben estar los valores de glucosa para potenciar una buena evolución del paciente crítico, como ya se afirmó en la introducción.

4 Conclusión

El objetivo principal del proyecto fue comparar el control glucémico entre 2 UCI, la del Beth Israel Deaconess Medical Center (Boston) y la del Hospital Universitario de Tarragona Joan XXIII (Tarragona). Este objetivo se pudo llevar a cabo gracias a bases de datos de libre acceso como es MIMIC y Google Colab, que nos permitió crear el entorno de acceso a MIMIC-IV mediante BigQuery y mezclar los datos obtenidos con csv mediante Google Drive usando Python. Hemos cumplido nuestro objetivo principal, y podemos determinar que la comparación ha demostrado que en el Hospital Universitario Joan XXIII se realiza un mejor control de los valores altos de glucosa.

También quisimos examinar otros objetivos secundarios relacionados con la heterogeneidad del paciente crítico, por ejemplo, la evolución clínica del paciente diabético y no diabético. Pudimos determinar que el paciente diabético tiene más probabilidades de sufrir eventos hiperglucémicos. Asimismo, comprobamos que los pacientes críticos que están mal controlados el día 1 son propensos a seguir están mal controlados.

Por último, nos gustaría destacar posibles trabajos futuros que se pueden continuar a partir de este estudio. Por un lado, alinear temporalmente las lecturas de glucosa con las entradas de insulina, esto nos permitiría saber si se esta administrando la insulina en función de los valores de glucosa. Por otro lado, esta heterogeneidad del paciente crítico puede servir para promover ensayos terapéuticos individualizados basándose en los distintos fenotipos de los pacientes críticos en un futuro.

5 Bibliografía

- [1] Elsevier, *Bioquímica Sanguínea: Glucemia, Solicitud Urgente e interpretación clínica de los parámetros*. dirección: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/bioquimica-sanguinea-glucemia>.
- [2] M. Chavarrías, *¿Cuáles son los niveles normales de glucosa en sangre?* Feb. de 2022. dirección: https://www.eldiario.es/consumoclaro/cuidarse/cuales-son-los-niveles-normales-glucosa-sangre_1_8752414.html.
- [3] L. M. Karabatas, L. F. D. Bruno y J. C. Basabe, "FUNCIÓN DEL PÁNCREAS ENDOCRINO," en *Tratado de endocrinología pediátrica, 4e*, M. Pombo, L. Audí, M. Bueno y col., eds. New York, NY: McGraw-Hill Education, 2015. dirección: accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?aid=1118812907.
- [4] R. Molina, C. Rodríguez y col., "Definición, clasificación y diagnóstico de la diabetes mellitus," *Revista venezolana de endocrinología y metabolismo*, vol. 10, págs. 7-12, 2012.
- [5] C. Saldarriaga-Giraldo, V. Navas y C. Morales, *De La diabetes a la insuficiencia cardiaca ¿Existe La Miocardiopatía Diabética?* Feb. de 2020. dirección: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0120563319302256>.
- [6] A. C. Cruz y J. R. Guíseris, *Tratado de medicina intensiva*. Elsevier Health Sciences, 2022.
- [7] Á. A. Pérez-Calatayud, A. Guillén-Vidaña, I. S. Fraire-Félix, E. D. Anica-Malagón, J. C. B. Garduño y R. Carrillo-Esper, "Actualidades en el control metabólico del paciente crítico: hiperglucemia, variabilidad de la glucosa, hipoglucemia e hipoglucemia relativa," *Cirugía y cirujanos*, vol. 85, n.º 1, págs. 93-100, 2017.
- [8] I. Aramendi, G. Burghi y W. Manzanares, "Disglucemia en el paciente crítico: evidencia actual y perspectivas futuras," *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, vol. 29, págs. 364-372, 2017.
- [9] W. Manzanares e I. Aramendi, "Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual," *Medicina intensiva*, vol. 34, n.º 4, págs. 273-281, 2010.
- [10] M. Á. Nares-Torices, A. González-Martínez, F. A. Martínez-Ayuso y M. O. Morales-Fernández, "Hipoglucemia: el tiempo es cerebro. ¿Qué estamos haciendo mal?" *Medicina interna de México*, vol. 34, n.º 6, págs. 881-895, 2019.
- [11] F. J. Lavallo-González, C. Antillón-Ferreira, O. Flores-Caloca y col., "Recomendaciones del uso de monitoreo continuo y evaluación de la variabilidad glucémica en diabetes," *Medicina Interna de México*, vol. 36, n.º 2, págs. 185-198, 2020.
- [12] M. O. Parra, "Historia y evolución de la medicina crítica: de los cuidados intensivos a la terapia intensiva y cuidados críticos," *Acta Colombiana de Cuidado Intensivo*, vol. 17, n.º 4, págs. 258-268, 2017.
- [13] 5.6.4. *Aproximación Al Paciente diabético ingresado en UCI*. dirección: <https://www.uninet.edu/tratado/c050604.html>.
- [14] *Diabetes*. dirección: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>.
- [15] C. S. Calfee, K. Delucchi, P. E. Parsons y col., "Subphenotypes in acute respiratory distress syndrome: latent class analysis of data from two randomised controlled trials," *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 2, n.º 8, págs. 611-620, 2014.

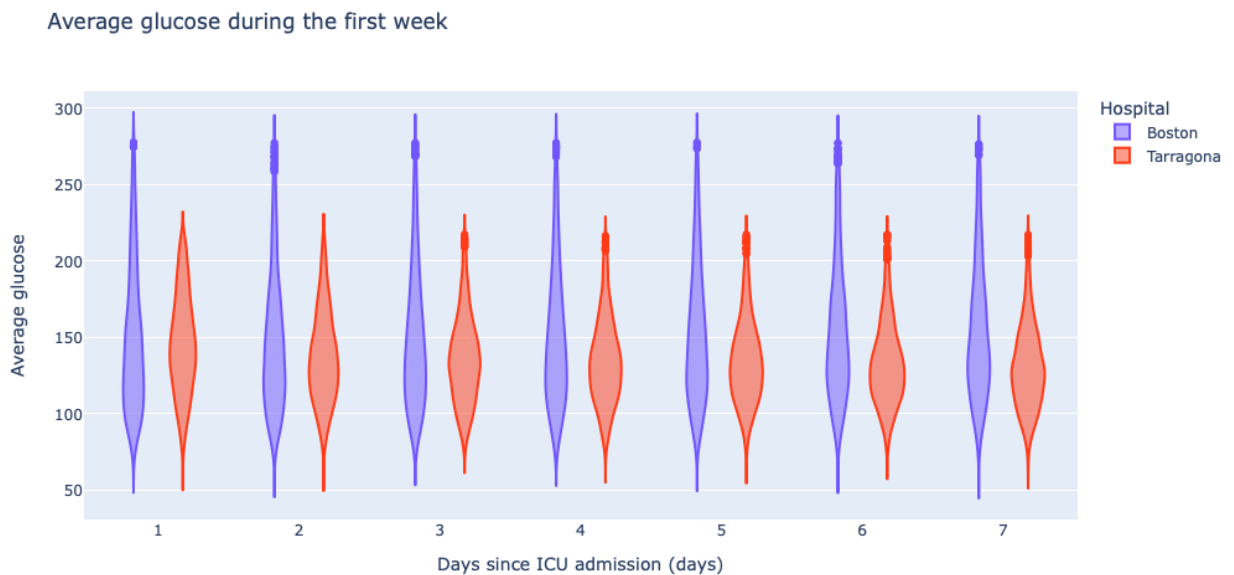
- [16] C. W. Seymour, J. N. Kennedy, S. Wang y col., "Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis," *Jama*, vol. 321, n.º 20, págs. 2003-2017, 2019.
- [17] A. Al-Tarifi, N. Abou-Shala, H. M. Tamim, A. H. Rishu e Y. M. Arabi, "What is the optimal blood glucose target in critically ill patients? A nested cohort study," *Annals of thoracic medicine*, vol. 6, n.º 4, pág. 207, 2011.
- [18] E. S. Moghissi, M. T. Korytkowski, M. DiNardo y col., "American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control," *Diabetes care*, vol. 32, n.º 6, págs. 1119-1131, 2009.
- [19] J. M. G. Acuña y E. A. Assi, "Control de la glucemia en el paciente crítico," *Revista Española de Cardiología Suplementos*, vol. 15, págs. 3-7, 2015.
- [20] L. Martínez-Gangoso y C. Fuentes-Pumarola, "La hiperglucemia en el paciente crítico. Vía de elección, controles y valores: revisión bibliográfica," *Enfermería Intensiva*, vol. 25, n.º 4, págs. 146-163, 2014.
- [21] C. U. Lucia, *La protección de datos de carácter sensible: historia clínica digital y Big Data en salud*. JM Bosch, 2018.
- [22] S. Harris, S. Shi, D. Brealey y col., "Critical Care Health Informatics Collaborative (CCHIC): Data, tools and methods for reproducible research: A multi-centre UK intensive care database," *International Journal of Medical Informatics*, vol. 112, págs. 82-89, 2018.
- [23] E. J. Schenck, K. L. Hoffman, M. Cusick, J. Kabariti, E. T. Sholle y T. R. Champion Jr, "Critical care Database for Advanced Research (CEDAR): An automated method to support intensive care units with electronic health record data," *Journal of Biomedical Informatics*, vol. 118, pág. 103 789, 2021.
- [24] Dirección: <https://criticaldata.mit.edu/>.
- [25] P. J. Thorat, J. M. Peppink, R. H. Driessen y col., "Sharing ICU patient data responsibly under the society of critical care Medicine/European Society of intensive care medicine joint data science collaboration: the Amsterdam University medical centers database (AmsterdamUMCdb) example," *Critical care medicine*, vol. 49, n.º 6, e563, 2021.
- [26] M. Faltys, M. Zimmermann, X. Lyu y col., *HirID, a high time-resolution ICU dataset*, mayo de 2020. dirección: <https://physionet.org/content/hirid/1.0/>.
- [27] D. G. Mesa, *Critical Care Data Analysis Summit and Tarragona DATATHON*. dirección: <http://www.datathontarragona.com/2018/index.html#fh5co-features>.
- [28] Redacció, *La Uci del Joan XXIII, Pionera en el Uso 'Secundario' de los Datos de los Pacientes para la gestión clínica*, feb. de 2019. dirección: https://www.diarimes.com/es/noticias/tarragona/2019/02/06/la_uci_del_joan_xxiii_pionera_uso_secundario_los_datos_los_pacientes_para_gestion_clinica_54591_1091.html.
- [29] A. Robles Arévalo, J. H. Maley, L. Baker y col., "Data-driven curation process for describing the blood glucose management in the intensive care unit," *Scientific Data*, vol. 8, n.º 1, págs. 1-13, 2021.
- [30] M. M. Lima-Martínez, C. C. Boada, M. D. Madera-Silva, W. Marín y M. Contreras, "COVID-19 y diabetes mellitus: una relación bidireccional," *Clinica E Investigacion En Arteriosclerosis*, vol. 33, n.º 3, págs. 151-157, 2021.

- [31] N. Alonso y S. Batule, "COVID-19 y diabetes mellitus. Importancia del control glucémico," *Clínica e Investigación en Arteriosclerosis*, vol. 33, n.º 3, pág. 148, 2021.
- [32] G. González-Robledo, M. J. Jaramillo y J. Comín-Colet, "Diabetes mellitus, insuficiencia cardiaca y enfermedad renal crónica," *Revista Colombiana de Cardiología*, vol. 27, págs. 3-6, 2020.
- [33] A. Johnson, T. Pollard y R. Mark, *Mimic-III clinical database*, sep. de 2016. dirección: <https://physionet.org/content/mimiciii/1.4/>.
- [34] P. Rogers, D. Wang y Z. Lu, *Medical Information Mart for intensive care: A foundation for the fusion of Artificial Intelligence and real-world data*, ene. de 1AD. dirección: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frai.2021.691626/full>.
- [35] A. Johnson, L. Bulgarelli, T. Pollard, S. Horng, L. A. Celi y R. Mark, *Mimic-IV*, ago. de 2020. dirección: <https://physionet.org/content/mimiciv/0.4/>.
- [36] *Medicina Intensiva*. dirección: <https://icscampdetarragona.cat/web/index.php/hospital-joan-xxiii/els-nostres-serveis/medicina-intensiva/?lang=es>.
- [37] *Centricity High Acuity Critical Care*. dirección: <https://latam.gehealthcare.com/products/centricity-high-acuity-critical-care>.
- [38] A. R. Arévalo, R. Mateo-Collado y L. A. Celi, *Curated data for describing blood glucose management in the Intensive Care Unit*, ene. de 2021. dirección: <https://physionet.org/content/glucose-management-mimic/1.0.0/>.
- [39] *Diagrama Boxplot*, oct. de 2018. dirección: <https://www.pgconocimiento.com/diagrama-boxplot/>.
- [40] M. S. Ríos y M. C. Angosto, "Resistencia a la insulina, inflamación y obesidad," *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia [Internet]*, vol. 16, 2015.
- [41] M. Molina Arias, "Hazard ratio: cuando el riesgo varía a lo largo del tiempo," *Pediatría Atención Primaria*, vol. 17, n.º 66, págs. 185-188, 2015.
- [42] V. Berlanga y M. J. Rubio Hurtado, "Clasificación de pruebas no paramétricas. Cómo aplicarlas en SPSS," *REIRE. Revista d'Innovació i Recerca en Educació*, 2012, vol. 5, num. 2, p. 101-113, 2012.
- [43] R. S. Turcios, "Prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney: mitos y realidades," *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr*, vol. 2, págs. 18-21, 2015.
- [44] L. A. A. Cedrón, "Prueba Chi-Cuadrado en la estadística no paramétrica," *Ciencias*, vol. 1, n.º 1, págs. 13-17, 2017.

Anexo 1. Certificado CITI Program course



Anexo 2. Violin plot glucosa media



Anexo 3. Código de programación

El código está disponible en el repositorio: https://github.com/AdrianaC304/TFG_Adriana_Campos.git. El código es privado, ya que hay información de ambas bases de datos, se puede solicitar permiso para entrar.