

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**



**ASOCIACION ENTRE HIPERGLUCEMIA Y MORTALIDAD  
EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS**

**ALAN GUILLERMO ESTRADA PAC**

TESIS

Presentada ante las autoridades de la Escuela  
de Estudios de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas

Maestría en Pediatría.

Para obtener el grado de Maestro en pediatría.

Febrero 2012.

## **INDICE**

I.	Resumen.....	1
II.	Introducción.....	2
III.	Objetivos.....	3
IV.	Antecedentes.....	4
V.	Material y métodos.....	15
VI.	Resultados.....	16
VII.	Discusión y análisis.....	24
VIII.	Referencias bibliográficas.....	29
IX.	Anexos.....	30

**VI. INDICE DE TABLAS Y GRAFICAS**

I.	Cuadros .....	6
II.	Graficas.....	10

## I. RESUMEN

El niño en situación crítica presenta en forma frecuente hiperglucemia vinculada al estrés y se asocia a morbimortalidad en diferentes publicaciones.

**Objetivo** determinar la asociación entre los valores altos de hiperglucemia y mortalidad en los niños críticamente enfermos.

**Material y métodos:** se estudiaron un total de 78 pacientes entre las edades de 1 mes a 13 años que ingresaron a la unidad cuidados intensivos de pediatría del Hospital Regional de Occidente, catalogados como críticamente enfermos, en un periodo de 1 año. Se evaluaron los valores de glucosa a su ingreso así como en las primeras 72 horas de estancia intrahospitalaria, controles cada 8 horas.

**Resultados:** la prevalencia de hiperglucemia fue, según las cifras observadas, 66.66% más de 120 mg/dl; 52% más de 150 mg/dl y 23% mas de 200 mg/dl.

Se encontró una relación entre los niveles de glucosa altos en las primeras 24 horas y mortalidad, teniendo que la mortalidad es mayor cuando los valores superan los 150 mg/dl, de un 1.2% con cifras inferiores a 120 mg/dl a un 4.5% con cifras por arriba de 150 mg/dl, con riesgo relativo de 1.08, intervalo de confianza del 95% (0.08771; 0.09229) de 1.174 y un puntaje P de 0.135, con lo cual se demuestra lo estadísticamente significativa la relación.

También se puede considerar que la hiperglucemia es un indicador de mal pronóstico en el niño críticamente enfermo, sobre todo si persiste en las primeras 24 horas y con niveles mayores a los 150 mg/dl.

## II. INTRODUCCION

La hiperglucemia del estrés es un fenómeno frecuente en pacientes diabéticos y que en los últimos años se le asocia con un aumento en la morbimortalidad, especialmente en pacientes hospitalizados que tienen una condición hemodinámica comprometida secundaria ya sea procesos infecciosos como no infecciosos como lo son los estados de trauma de cráneo, eventos de asfixia, traumatismos y otras entidades que inducen una respuesta inflamatoria sistémica.

La hiperglucemia se asocia con una serie de efectos nocivos, tales como: inmunodepresión (por disminución de la quimiotaxis, adherencia, fagocitosis e inactivación de las inmunoglobulinas por la glucosilación), aumenta de la producción de radicales libres de oxígeno con el consecuente disfunción endotelial y la inducción de efectos proinflamatorios, lo que hace que el estado hemodinámico del paciente se vea aun más comprometido y aumente el riesgo de mortalidad.

En el ámbito pediátrico pocos son los estudios que se han realiza al respecto, la información que se tiene hasta el momento acerca del tema son resultados que aunque si se ve un aumento de la mortalidad de los pacientes que han sido hospitalizados y que desarrollan hiperglucemia en el tiempo de estancia en la unidad, son estudios que alientan a seguir la investigación.

El llegar a establecer una relación entre este factor y la mortalidad, nos da no solo una idea de la respuesta inflamatoria que pueda llegar a tener el paciente sino también de los efectos de este sobre la hemodinamia, es por ello que en el presente informe se establece la asociación de hiperglucemia en el paciente críticamente enfermo y su riesgo de mortalidad, esto con el fin de establecer un tratamiento adecuado y oportuno del paciente, así como para poder predecir el riesgo mortalidad y saber a lo que en determinado momento el medico tratante se esta enfrentando. La asociación entre hiperglucemia y mortalidad de los pacientes que ingresan al servicio de UCIP críticamente enfermos tienen un riesgo de muerte del 65% según los datos obtenidos, aunque no fue una muestra significativa ya que solo se llevo a cabo durante un año. Otro de los aspectos a tomar en cuenta es que los pacientes que presentaron hiperglucemia al momento de su ingreso tuvieron un riesgo de mortalidad mayor que lo que se les identifico ya en su estancia intrahospitalaria.

### III. OBJETIVOS

- Determinar la asociación entre valores altos de glucemia y mortalidad en niños críticamente enfermos.
- Determinar si los valores altos de glucemia son un buen predictor de deterioro clínico.
- Determinar los factores que influyen en la presentación de la hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos.
- Determinar cual es la afección que más esta asociada a la hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos.

#### IV. ANTECEDENTES

La hiperglucemia es un hallazgo frecuente durante la etapa de estrés que acompaña al enfermo grave y en estado crítico; a menudo se percibe como parte de la respuesta metabólica de adaptación paralela al curso clínico de la enfermedad aguda. Se asocia a mayor frecuencia de infecciones nosocomiales, y en los pacientes con infarto agudo del miocardio o evento vascular cerebral agudo aumenta la morbilidad y mortalidad. Sólo la tercera parte de los pacientes que presentan hiperglucemia en la unidad de cuidados intensivos tiene diabetes mellitus. Se acepta como norma general que la hiperglucemia durante esta condición de estrés debe tratarse con insulina sólo cuando la glucemia es igual o mayor a 200 mg/dl. Recientemente se demostró en pacientes en estado crítico que mantener la glucemia entre 80 y 110 mg/dl mediante un tratamiento intensivo con insulina intravenosa disminuye la morbilidad y mortalidad de forma significativa. Aunque este tratamiento intensivo incrementa el riesgo de hipoglucemia, estos episodios no provocan consecuencias clínicas adversas. Si se mantiene la glucemia en límites normales los pacientes presentan una mejoría notoria. Se postula que la hiperglucemia es un factor que favorece la respuesta pro inflamatoria, mientras que la insulina participa de manera activa en la respuesta antiinflamatoria. Con base en estas evidencias se recomienda que la hiperglucemia que desarrollan los pacientes durante el estrés agudo debe tratarse y mantenerse en límites normales independientemente de que tengan o no diabetes mellitus.(1)

Se considera a la hiperglucemia como parte de la respuesta metabólica de adaptación al estrés. Claude Bernard en 1878 describió que tiene como finalidad mantener la homeostasis(1). Los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con frecuencia cursan con un estado hipermetabólico( 2) caracterizado por elevación del gasto energético, resistencia celular a la acción de la insulina y elevación de la glucemia. Entre los factores que favorecen el desarrollo de hiperglucemia están el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis grave, diabetes mellitus, obesidad, hipertrigliceridemia, así como el tratamiento con propofol, aminas vasopresoras o glucocorticoides. El tratamiento de los pacientes con hiperglucemia durante estas situaciones se ha considerado “necesario“ cuando el nivel de glucosa plasmática es  $\geq 200$  mg/dl, ya que se ha propuesto que concentraciones de glucemia mayores de 110 mg/dl pero menores de 200 mg/dl se pueden “tolerar” porque no producen efectos secundarios(3). Incluso desde hace tiempo se ha aseverado que por la demanda energética de glucosa de ciertos

órganos, la hiperglucemia moderada es “benéfica” para el cerebro, glóbulos rojos, hígado y riñón. Este argumento se basa en evidencias anecdóticas que parecen haberse extrapolado de la observación inicial descrita desde 1878. La explicación a esta conducta probablemente se debe a varios factores: primero, a la información de la literatura médica con respecto a la prevalencia de hiperglucemia durante el estrés, que se ha descrito en un intervalo que va de 3 a 71%(4); segundo, porque a diferencia de las normas que existen para el diagnóstico de diabetes mellitus(5), en pacientes graves y en estado crítico no existen criterios para definir qué concentración de glucosa se considera “normal”; y, tercero, la percepción que tienen los médicos al considerar que es más importante evitar el riesgo de hipoglucemia que el control de la hiperglucemia(6). Aunque son escasos los informes que demuestran la asociación entre la hiperglucemia y la frecuencia de infecciones nosocomiales, ésta se considera común, según las demostraciones recientes(3). En esta revisión se proporcionan evidencias actuales que sustentan que en los pacientes graves y en estado crítico, con y sin diabetes, la hiperglucemia es un factor de riesgo y mal pronóstico; también enfatizamos la eficacia y la seguridad de implementar un tratamiento estricto para el control de la misma, lo que demuestra que normalizar la glucemia, aun cuando la elevación sea moderada, disminuye la morbilidad y mortalidad en forma significativa(3).

### **Hormonas liberadas durante el estrés**

El papel más importante de las hormonas denominadas de “contrarregulación”, como glucagon, epinefrina, cortisol y hormona de crecimiento, es la defensa contra la hipoglucemia. El umbral para la liberación de estas hormonas durante el descenso de la glucemia es 67 mg/dl; esta concentración está por abajo del nivel de la glucemia normal en ayuno. Una disminución de la glucemia en 10 a 15 mg/dl es suficiente para inhibir la liberación endógena de insulina, el objetivo básico de este mecanismo tiene como finalidad mantener el metabolismo y la función cerebral. Durante la hipoglucemia, la producción hepática de glucosa se incrementa ya que el metabolismo del cerebro depende en 90% de la oxidación de glucosa. El glucagon y la epinefrina juegan el papel más importante en la recuperación de la hipoglucemia, debido a que ambas hormonas estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La epinefrina también es un potente antagonista periférico de la insulina. Cuando la hipoglucemia se prolonga, el cortisol y la hormona de crecimiento (GH) ejercen su efecto de contrarregulación 2 a 4 horas después del descenso de la glucemia; ambas hormonas estimulan la lipólisis elevando la

concentración plasmática de ácidos grasos libres y glicerol, que a su vez incrementan la gluconeogénesis. Otro efecto de GH es suprimir la oxidación periférica de glucosa. Excepto para el glucagon, cuya concentración aumenta durante el ayuno e induce la producción de glucosa a través de gluconeogénesis hepática, no es claro aún el papel que tiene el resto de hormonas en la regulación de la glucemia entre el paso de un período de ayuno o basal al de alimentación. Probablemente, bajo condiciones fisiológicas, todas estas hormonas contribuyen a la movilización de sustratos competitivos, especialmente en la liberación de ácidos grasos libres hacia el hígado y músculo, donde se utilizan como una fuente importante para la producción de energía. La concentración circulante del resto de hormonas no aumenta durante el ayuno. La insulina plasmática declina en paralelo con la disminución de glucosa sanguínea, lo cual favorece la lipólisis y la formación de cetonas y la consecuente desviación del metabolismo de glucosa hacia el de ácidos grasos libres(4).

El papel de las hormonas de estrés o de “contrarregulación” en pacientes en estado crítico se estableció mediante estudios con voluntarios sanos; éstos se sometieron a la administración intravenosa de una mezcla de epinefrina, glucagon y cortisol, combinados o no con norepinefrina(1). La instilación de hormonas fue sostenida durante tres días en niveles similares a los que se producen durante estrés severo; se produjo un incremento constante de la glucosa plasmática en el orden de 60 a 80% y de su producción en 100%, a pesar de hiperinsulinemia. Con la combinación de estas hormonas, la glucemia se elevó tres veces más que la suma de la respuesta individual a cada una, asimismo la excreción de nitrógeno urinario se duplicó. En otros estudios con el clamp o pinza de insulina, se instiló la combinación hormonal hasta alcanzar niveles similares a los que se observan en pacientes graves; al mismo tiempo por otra vía se infundió glucosa a una velocidad de 4.5 mg/kg/min. Con esta combinación se demostró una elevación notable de la glucemia en promedio de 360 mg/dl, que contrastó con la elevación de 130 mg/dl en el grupo al que sólo se administró glucosa.

En otro estudio con pacientes hipermetabólicos la producción media de glucosa hepática fue de 4 mg/kg/min, en contraste con los 2.8 mg/kg/min que se reportó en los controles sanos. La tasa de depuración y oxidación de glucosa fue similar en ambos grupos. Este resultado indica que en la hiperglucemia del estrés la resistencia hepática a la insulina parece ser un factor más importante que la resistencia muscular a la misma. Estudios experimentales con perros en donde se administró durante 70 horas una infusión de

cortisol, glucagon y catecolaminas, demostraron que a pesar de un incremento de tres veces la concentración plasmática normal de insulina, la producción hepática de glucosa se mantuvo sin que se presentaran alteraciones en la depuración periférica. Con el aporte de sustratos como alanina y a través de medir su extracción, se determinó que la gluconeogénesis es un factor determinante en la generación de hiperglucemia. De manera notable, vía gluconeogénesis, el riñón contribuye con una tercera parte de los cambios en la concentración de glucosa. En pacientes en estado crítico la elevación de lactato es frecuente, éste es un precursor de glucosa hepática y refleja la elevación de la glucólisis anaerobia por los tejidos periféricos. Con la liberación de hormonas de contrarregulación se incrementa también la lipólisis a través de liberación de triglicéridos del tejido adiposo; el glicerol proveniente de su hidrólisis va hacia el hígado para la formación de glucosa.(6)

### **La respuesta al estrés**

En 1942, sir David Cuthbertson en un estudio clásico introdujo los términos “ebb” y “flujo” para describir las fases que ahora se conocen como hipo e hipermetabólica, éstas se producen después de un traumatismo grave, pero también se presentan durante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis grave. La fase “ebb” o hipometabólica se presenta en forma inmediata al daño tisular, dura de 12 a 24 horas, pero puede ser de mayor duración, depende de la severidad de la agresión o magnitud del daño y se caracteriza principalmente por hipoperfusión, vasoconstricción e hiperglucemia. La fase de “flujo” o hipermetabólica también se relaciona con la severidad de la agresión y se asocia con las complicaciones posteriores. Con frecuencia esta fase presenta su acmé entre los tres y cinco días, para posteriormente disminuir de intensidad a los siete o 10 días si no existen complicaciones y entonces pasa a una fase anabólica en las siguientes semanas. Además se caracteriza por una actividad metabólica elevada que se manifiesta por el aumento del gasto energético, el consumo de oxígeno, el gasto cardíaco y de la producción de bióxido de carbono. Los hidratos de carbono y las reservas de grasa se movilizan para mantener las demandas energéticas, al mismo tiempo concurre el catabolismo del músculo esquelético que proporciona aminoácidos para la gluconeogénesis y la síntesis proteínica, este ambiente metabólico favorece el desarrollo de hiperglucemia. Debe enfatizarse que aunque estas fases están bien definidas, el modelo de respuesta es individual y único para cada paciente, y posiblemente esté determinado por un componente genético. También está matizado por una interrelación

de factores preexistentes como la edad, sexo, estado nutricional, enfermedad crónica subyacente, asociación con sepsis y estímulos múltiples y repetitivos.(6)

La respuesta metabólica al estrés se inicia con la estimulación del sistema nervioso central, la activación del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo. Los factores que con mayor frecuencia estimulan esta respuesta incluyen la hipoglucemia, hipotensión, hipoxia, acidosis y dolor. El control principal de este sistema durante el estrés se inicia con la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y las neuronas que producen norepinefrina localizadas en el *locus ceruleus* del hipotálamo y del tallo cerebral. Las neuronas del hipotálamo producen CRH que estimula la liberación de ACTH por la hipófisis, que a su vez estimulan la secreción de glucocorticoides y norepinefrina. Durante el estrés agudo, la magnitud con que se estimula este eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es proporcional a la severidad de la enfermedad.(6)

Se ha demostrado que entre las citocinas el factor de necrosis tumoral  $\alpha$  (TNF  $\alpha$ ), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) son capaces de estimular la liberación de ACTH por un efecto directo en el hipotálamo y la hipófisis, así como también de glucagon e insulina del páncreas. Las citocinas proinflamatorias también son una causa de resistencia periférica a la insulina.(5)

### **Factores que favorecen la hiperglucemia**

Se ha identificado que en sujetos sanos el reposo en cama se asocia con reducción de la sensibilidad a insulina en músculo esquelético; el estudio mediante el clamp o pinza de insulina demostró que en estos pacientes existe una alteración en la captación de glucosa por el músculo, mientras que la producción hepática de glucosa se mantiene normal. Durante la fase hipo e hipermetabólica el incremento de la edad se asocia con una mayor incidencia de hiperglucemia, pero no se acompaña de una elevación plasmática de insulina, lo que sugiere que a mayor edad la respuesta de la insulina es inadecuada en comparación con pacientes jóvenes. Con el desarrollo vertiginoso de la medicina crítica y la terapia intensiva en las últimas dos décadas, los pacientes son capaces de sobrevivir por largo tiempo en condiciones de extrema gravedad, por lo que hoy, con el apoyo farmacológico y electromecánico avanzado de las diferentes disfunciones o fallas de órganos vitales, los pacientes se pueden mantener en un fase crítica crónica. En la época anterior a la terapia intensiva, el traumatismo agudo o la enfermedad grave se acompañaba de ayuno temporal y con frecuencia prolongado, así el organismo dependía

de sus reservas corporales para la producción endógena de nutrimentos a órganos vitales. Para prevenir la desnutrición aguda durante esta fase y sobre todo cuando ésta se vuelve crónica, el apoyo nutricional es una parte fundamental del tratamiento. Aunque el tratamiento con nutrición parenteral total (NPT) ha demostrado una disminución en las complicaciones no infecciosas, la infección se presenta dos veces más frecuente que en pacientes con NPT.(4)

La elevación en la tasa de infecciones se asocia con un aporte excesivo de calorías procedentes de la dextrosa, por lo general mayor de 4 g/kg/día, y también con el desarrollo de hiperglucemia. Una glucemia mayor de 300 mg/dl se encontró en 20% de los pacientes con NPT en comparación con 1% del grupo control. De igual manera la NPT incrementa el riesgo de infecciones cuando se compara con nutrición enteral. Otra fuente de glucosa, que con frecuencia no se reconoce como causa de hiperglucemia, es secundaria a la administración de dextrosa en las soluciones de diálisis. En algunos estudios con ultrafiltración se ha demostrado un aporte de dextrosa hasta de 300 g/día. Si se utiliza diálisis peritoneal con glucosa a 4.25%, se pueden absorber hasta 500 g de dextrosa por día. En estos casos, cuando se administra en conjunto con NPT, se debe vigilar el nivel de glucemia y ajustar el aporte calórico.(6)

### **Efecto del control de la hiperglucemia en pacientes en estado crítico**

Los pacientes con diabetes tienen de 1.5 a 2 veces más riesgo de mortalidad si presentan un infarto agudo al miocardio (IAM) cuando se comparan con pacientes sin diabetes. Además, los pacientes con IAM sin diabetes pero con hiperglucemia a su ingreso al hospital presentan infartos extensos, mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca y disminución de supervivencia a un año. En múltiples estudios se ha demostrado que el control estricto de la glucemia en pacientes con diabetes e IAM mejora su pronóstico. Uno de los estudios más importantes a este respecto fue el denominado Diabetes e Infusión de Insulina en Infarto Agudo al Miocardio (DIGAMI). En el estudio los pacientes con diabetes e IAM fueron asignados en forma aleatoria para recibir un tratamiento “estándar” (a criterio del médico tratante) y otro intensivo, mediante una infusión de glucosa e insulina que se inició lo más rápido posible después de su ingreso y se continuó por 48 horas. En forma posterior se mantuvo un régimen estricto de administración de insulina subcutánea para mantener en los siguientes tres meses después de su egreso un nivel de glucemia por abajo de 200 mg/dl; los pacientes en este régimen mejoraron su supervivencia a 30 días y presentaron al año una disminución de 29% en el riesgo relativo

de muerte, así como una reducción significativa en la frecuencia de infarto y de un nuevo evento de insuficiencia cardíaca. Recientemente con base en estos antecedentes, un metaanálisis de todos los ensayos clínicos sugiere que en pacientes no diabéticos con IAM es recomendable una infusión de glucosa, insulina y potasio.

En pacientes con enfermedad vascular cerebral aguda la hiperglucemia se asocia a mayor mortalidad y mal pronóstico en la recuperación neurológica. En pacientes con traumatismo craneoencefálico la hiperglucemia en el postoperatorio predijo en forma independiente la mortalidad. No obstante, ninguno de estos estudios fue concluyente, ya que su objetivo no fue evaluar el efecto al disminuir la hiperglucemia. El GIST (*Glucosa Insulin Stroke Trial*) es el único estudio de intervención que evaluó el efecto del tratamiento con una infusión de glucosa e insulina en pacientes con infarto cerebral agudo; en el estudio los pacientes recibieron un tratamiento estándar con insulina y una infusión de glucosa, insulina y potasio durante 24 horas, sin que se demostrara una disminución significativa en la glucemia o la mortalidad. Debe destacarse que ninguno de los estudios en pacientes con cardiopatía isquémica o infarto cerebral que recibieron tratamiento con glucosa, insulina y potasio, tuvo como objetivo normalizar la glucemia.

Control de glucemia y enfermedad microvascular La fisiopatología de la nefropatía diabética comparada con la disfunción o falla renal que se presenta en pacientes en estado crítico es sustancialmente diferente; la primera se origina principalmente por daño del glomérulo, con engrosamiento de la membrana basal y evolución posterior a glomeruloesclerosis; cuando los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) desarrollan falla renal, ésta habitualmente se origina por necrosis tubular aguda cuya etiología suele ser multifactorial. El apoyo terapéutico en este tipo de pacientes inestables se realiza con hemofiltración extracorpórea o diálisis peritoneal. En estos pacientes la estrategia preventiva es crucial, incluye mantener u optimizar la perfusión renal, evitar en lo posible y vigilar los tratamientos que pueden ser nefrotóxicos, limitar el uso de materiales de contraste no iónicos.

Recientemente se demostró en un ensayo clínico, que incluyó un cuantioso número de pacientes graves en la UCI, que el tratamiento intensivo con insulina redujo en 42% los eventos de falla renal aguda que requerirían sustitución o apoyo de la función renal(8). Hasta el momento actual, no existe información en relación con la incidencia de retinopatía en pacientes en estado crítico.

Control de glucemia y neuropatía En pacientes con diabetes, la neuropatía más frecuente es distal de tipo sensorial, con la distribución

clásica en “calcetín”. Ésta evoluciona gradualmente como neuropatía sensorial y a través del tiempo puede producir algún grado de disfunción motora y atrofia muscular. Se han involucrado numerosos factores en la patogénesis de esta neuropatía. Éstos comprenden, entre otros, un elevado estrés oxidativo, incremento en las especies de oxígeno reactivo y disminución en la depuración de estos desechos tóxicos, microangiopatía con activación de plaquetas y disfunción celular endotelial, alteración en la ruta de los polioles y formación de productos finales y avanzados de glucosilación. Los estudios DDCT y UKPDS demostraron que el control estricto de la glucemia disminuyó la incidencia de polineuropatía.

Este resultado fue independiente del tratamiento usado para controlar la glucemia. Los pacientes en estado crítico crónico con frecuencia desarrollan una polineuropatía axonal difusa, que se presenta como una tetraparesia con atrofia muscular. En algunos pacientes el curso es autolimitado y se espera la recuperación al resolverse el estado crítico. Sin embargo, la polineuropatía que presentan estos enfermos influye en forma importante en su movilización y retiro del ventilador. Los factores que contribuyen al desarrollo de polineuropatía en estos pacientes es múltiple e incluyen primordialmente a la sepsis, el uso de dosis elevadas de glucocorticoides y de medicamentos que bloquean la transmisión neuromuscular. Actualmente se describe una fuerte relación entre el riesgo de desarrollar polineuropatía, con el aumento de la glucemia y disminución en la concentración de albúmina, ambas alteraciones se observan en pacientes con sepsis y disfunción orgánica múltiple. En la sepsis, la liberación de citocinas pro inflamatorias se considera como uno de los factores causales, ya que también puede producir microangiopatía que participa en la génesis de la polineuropatía. Recientemente se ha demostrado que el control estricto de la glucemia disminuye la frecuencia de polineuropatía en enfermos graves y la duración de los días de ventilación mecánica. Control de la glucemia y dislipidemia.

En los pacientes con resistencia a la insulina o con diabetes tipo 2 son frecuentes las alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Se distingue un perfil de lipoproteínas proaterogénico, con elevación de lipoproteínas de muy baja densidad, baja densidad y de triglicéridos, con disminución de lipoproteínas de alta densidad. Los ácidos grasos libres se derivan de la hidrólisis o síntesis endógena de triglicéridos, o de la ingesta a través de los alimentos. El incremento de los ácidos grasos hacia el hígado favorece el desarrollo de esteatosis hepática. Contrario a la situación que se observa en diabetes, los pacientes

en estado crítico presentan un perfil de lípidos con elevación de los triglicéridos y una concentración de colesterol baja. Aunque la hipocolesterolemia parece relacionarse con la gravedad de la enfermedad o la desnutrición aguda, la causa exacta se desconoce. Estos pacientes con hipocolesterolemia presentan un riesgo mayor de choque séptico, que parece relacionarse con la disminución en el transporte de endotoxinas por las lipoproteínas. Se desconoce por qué los pacientes en estado crítico presentan esta divergencia entre hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia. Aunque en estas circunstancias es seguro que el apoyo nutricional y el control de la glucemia influyen en el metabolismo de los lípidos, no ha sido analizada su influencia en el pronóstico de los pacientes críticos. Control de la glucemia, inflamación y coagulación. Los pacientes con diabetes presentan una condición de inmunodepresión, ya que durante la hiperglucemia tienen alteraciones en la función de leucocitos y macrófagos.

En pacientes graves el tratamiento intensivo con insulina disminuye la severidad de la respuesta inflamatoria sistémica(8), con disminución en la duración de leucocitosis, leucopenia y los períodos de hipotermia e hipertermia. También el tratamiento intensivo con insulina produjo efectos antiinflamatorios, ya que se disminuyó la respuesta de fase aguda, expresada a través de la liberación de la proteína C reactiva. Se sabe que la diabetes favorece un estado de hipercoagulabilidad e incremento en la mortalidad por trombosis (infarto agudo del miocardio, trombosis periférica y cerebrovascular).

Las causas más postuladas son, entre otras: disfunción endotelial, incremento en la concentración de factores de la coagulación, mayor activación de plaquetas e inhibición del sistema fibrinolítico, y disminución en los niveles de la proteína C. De igual manera, los pacientes graves en estado crítico presentan un estado pro coagulable, cuya representación más grave es la coagulación intravascular diseminada. Este estado pro coagulable involucra una activación global de la hemostasia, con formación de fibrina en la microcirculación, que produce una amplia trombosis microvascular y progresa eventualmente a disfunción o falla orgánica múltiple. Aunque muchos factores inician esta alteración, la sepsis parece ser el más importante. Recientemente se demostró que en pacientes con sepsis grave la administración de proteína C activada de origen recombinante (drotrecogin  $\alpha$ ) disminuye en 6% la mortalidad a 28 días. Beneficio al controlar la hiperglucemia en pacientes en estado crítico El impacto que tiene un control estricto de la hiperglucemia sobre la morbilidad y mortalidad de pacientes en estado crítico fue evaluado mediante un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado que

incluyó 1,548 pacientes ingresados a la UCI por cirugía extensa o traumatismo y ventilación mecánica asistida.

Los pacientes recibieron uno de dos tratamientos: el grupo experimental recibió tratamiento intensivo con insulina intravenosa, con la finalidad de mantener un control estricto de la glucemia entre 80 y 110 mg/dl; al grupo control se administró insulina con un esquema "habitual" sólo si la glucemia excedía 215 mg/dl, para mantenerla entre 180 y 200 mg/dl. En el grupo con control estricto se disminuyó la mortalidad en más de 40%. En los pacientes con una estancia prolongada, la mortalidad se redujo de 20.2% a 10.6%. Asimismo, el control estricto de la glucemia influyó en la morbilidad al disminuir la duración del apoyo con ventilación mecánica, el número de transfusiones, la incidencia de septicemia y la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica. De igual forma, el tratamiento intensivo con insulina y control estricto de la glucemia disminuyó significativamente el desarrollo de neuropatía e insuficiencia renal aguda.

Efectos de la insulina y control de la hiperglucemia Con anterioridad se estableció que durante el período preoperatorio y postoperatorio, la instilación endovenosa continua de insulina es superior a la administración subcutánea en términos de control de la glucemia, especialmente en pacientes con diabetes. La hiperglucemia de estrés refleja una deficiencia relativa de insulina o resistencia a su acción; se ha identificado recientemente que favorece la elevación de ácidos grasos libres (AGL) no oxidados, éstos son tóxicos para la función del miocardio. Durante los períodos de hipoperfusión e isquemia, la acumulación local favorece la aparición de arritmias. Esta elevación de AGL y el fenómeno de resistencia a la insulina se observan durante la sepsis y el choque séptico. En cultivo de células de endotelio de aorta la hiperglucemia incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno. El anión O<sub>2</sub> superóxido inactiva al óxido nítrico y la prostaciclina a nivel endotelial, que son potentes vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios. Los radicales libres son tóxicos para las células del miocardio y deprimen también su función. Así, los radicales libres producen disfunción endotelial y miocárdica. Si se evita la hiperglucemia, se normalizan los niveles de las especies reactivas de oxígeno en mitocondrias, se suprime el efecto sobre la formación de productos avanzados de glucosilación, se disminuye la acumulación de sorbitol y se impide la activación del factor nuclear  $\kappa\beta$  (NF- $\kappa\beta$ ). La relación NF- $\kappa\beta$ / I $\kappa$ b regula la transcripción de genes pro inflamatorios que codifican para varias moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas (TNF  $\alpha$ , IL-1). Por otro lado IL-1, TNF  $\alpha$  e IL-6 pueden activar el NF- $\kappa\beta$ , e inducir también

la liberación de ácido araquidónico que es precursor de prostaglandinas y leucotrienos, que a su vez estimulan la liberación de óxido nítrico y radicales libres. Todas estas moléculas o factores producen alteración en el flujo sanguíneo con agregación de neutrófilos y plaquetas. La elevación de la glucemia tiene la capacidad de estimular citocinas, radicales libres, la expresión de moléculas de adhesión y la inhibición de óxido nítrico. Los efectos que produce la hiperglucemia cuando se presenta en pacientes con infarto agudo del miocardio, puede explicar en parte el aumento en la morbilidad y mortalidad, así como la incidencia elevada de sepsis y choque séptico en pacientes en estado crítico con y sin diabetes. En contraste a la hiperglucemia, la insulina suprime la expresión de NF- $\kappa$ B, la generación de radicales libres (especialmente el anión superóxido), la producción de MIF y aumenta la generación de óxido nítrico; de esta manera, inhibe el proceso inflamatorio.

Estas acciones pueden explicar los efectos benéficos observados durante el tratamiento intensivo con insulina al mantener un control estricto de la glucemia. Normalizar la glucemia tiene un efecto antiinflamatorio en pacientes graves, lo que explica la disminución en la morbilidad y mortalidad. En este contexto, la insulina \_una molécula endógena natural\_ tiene un papel antiinflamatorio bien definido; sin embargo, no es posible establecer por ahora si este efecto se debe a la disminución de la hiperglucemia o a la insulina misma. Podemos especular que en el futuro la combinación de proteína C activada de origen recombinante y el tratamiento intensivo de insulina, potenciará los efectos benéficos que han demostrado ambos tratamientos en forma aislada, con la subsecuente mejoría en sobrevida de los pacientes con sepsis grave.(9)

## V. METODOLOGIA

### 5.1 Tipo de estudio:

- Transversal.

### 5.2 Población:

- Pacientes críticamente enfermos ingresados a la unidad de cuidados intensivos.
- **Muestra:**
  - El total de pacientes críticamente enfermos que ingresen a la unidad de cuidados intensivos que desarrollen hiperglucemia.
- **Criterios de inclusión**
  - Todo aquel paciente que sea catalogado como críticamente enfermo, con hiperglucemia a su ingreso.
- **Criterios de exclusión**
  - Todo aquel paciente que tenga el antecedente de padecer de diabetes.
  - Pacientes que permanezcan normoglucémicos

### 5.3 Recursos:

- **Humano:**
  - Personal médico y paramédico; investigador; asesor; revisores.
- **Material:**
  - Expedientes clínicos
  - Glucómetro
  - Tiras reactivas

## VI. RESULTADOS

Cuadro No. 1

### ASOCIACION ENTRE HIPERGLUCEMIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS

Distribución de pacientes, según grupo etario y sexo al que pertenecen que ingresaron a la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del HRO críticamente enfermos.

<b>GRUPO ETAREO</b>	<b>MASCULINO</b>	<b>FEMENINO</b>	<b>TOTAL</b>
LACTANTE (1 mes – 1 año)	12	11	23
INFANTE (más de 1a – 3a)	15	13	28
PREESCOLAR (más de 3a – 6a)	10	7	17
ESCOLAR (más de 6a – 12a)	5	5	10
<b>TOTAL</b>	<b>42</b>	<b>36</b>	<b>78</b>

**Fuente:** boleta de recolección de datos.

**Interpretación:** del total de los pacientes incluidos en el estudio, el grupo etáreo mas afectado fue el de los infantes, epidemiológicamente, se hubiera esperado que el grupo de mayor riesgo, el de lactantes, sin embargo no se comporto a lo esperado

## Cuadro No. 2

### ASOCIACION ENTRE HIPERGLUCEMIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS

Distribución de pacientes según la patología asociada a hiperglucemia en niños críticamente enfermos tratados en la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del HRO

DX DE INGRESO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
CHOQUE SEPTICO	51	59
NEUMONIA	17	16
SX EPILEPTICO	4	5
SEPSIS	6	6
TCE	8	0
<b>TOTAL</b>	<b>86</b>	<b>100%</b>

**Fuente:** boleta de recolección de datos.

**Interpretación:** siguen siendo los procesos infecciosos, las patologías que desarrollan hiperglucemia en niños en estado crítico, fisiopatológicamente se puede explicar, sin embargo en nuestro medio, la patología neurológica es causa importante de mortalidad.

**Cuadro No. 3**

**ASOCIACION ENTRE HIPERGLUCEMIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS**

Comportamiento de los valores de glucosa en los pacientes críticamente enfermos ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del HRO críticamente enfermos.

<b>Controles</b>	<b>Hiperglucemia</b>	<b>Normoglucemia</b>	<b>Total</b>
24 hrs	51	27	78
48 hrs	28	50	8
72 hrs	15	63	78

**Fuente:** boleta de recolección de datos

**Interpretación:** el comportamiento de los valores de glucosa, que se observó en el estudio, es el esperado, si tomamos en cuenta aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos de las entidades que más se asociaron, la respuesta inflamatoria de la mayoría de los pacientes es importante y determinante en la evolución.

#### Cuadro No. 4

### ASOCIACION ENTRE HIPERGLUCEMIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS

Asociación de la hiperglucemia y mortalidad de los pacientes críticamente enfermos ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del HRO críticamente enfermos.

<b>Asociación</b>	<b>Numero</b>	<b>Total</b>
Mortalidad	42	78
No mortalidad	36	36
<b>Total</b>	<b>78</b>	<b>78</b>

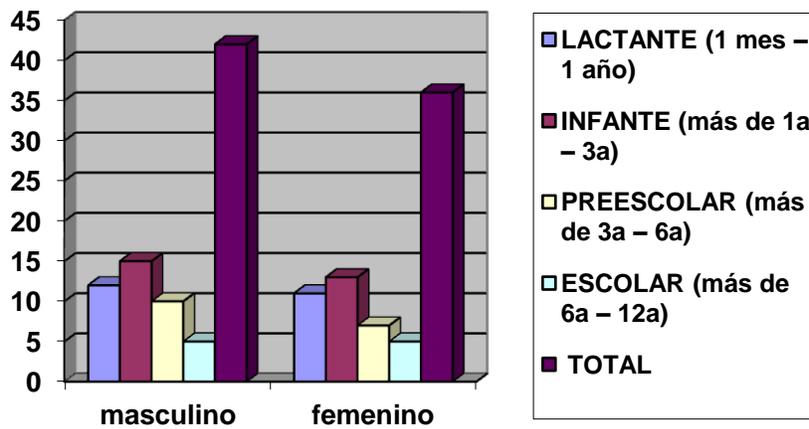
**Fuente:** boleta de recolección de datos

**Interpretación:** la mortalidad que se observó en los pacientes críticamente enfermos y que presentaron hiperglucemia a su ingreso y en las primeras 24 hrs de hospitalización, es importante, del total de los incluidos un 55% fallecieron, en relación a los que presentaron una hiperglucemia a su ingreso y se lograron mantener los valores de glucosa entre límites aceptables.

Grafica No. 1

### ASOCIACION ENTRE HIPERGLUCEMIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS

Distribución de pacientes, según grupo etario y sexo al que pertenecen que ingresan a la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del HRO críticamente enfermos.

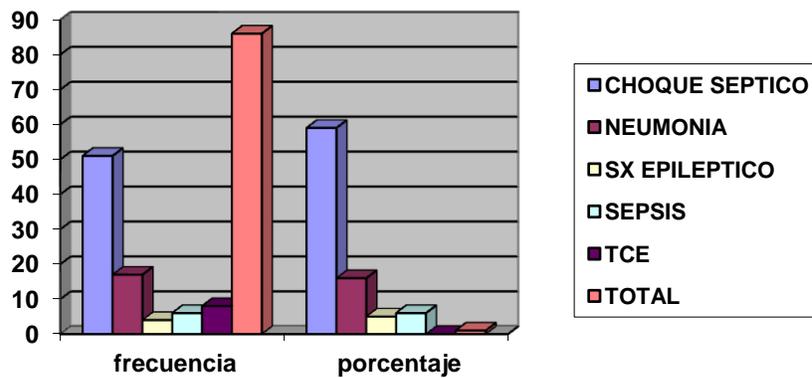


**Interpretación:** del total de los pacientes incluidos en el estudio, el grupo etáreo mas afectado fue el de los infantes, epidemiológicamente, se hubiera esperado que el grupo de mayor riesgo, el de lactantes, sin embargo no se comporto a lo esperado.

Grafica No. 2

### ASOCIACION ENTRE HIPERGLUCEMIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS

Distribución de pacientes según la patología asociada a hiperglucemia en niños críticamente enfermos tratados en la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del HRO

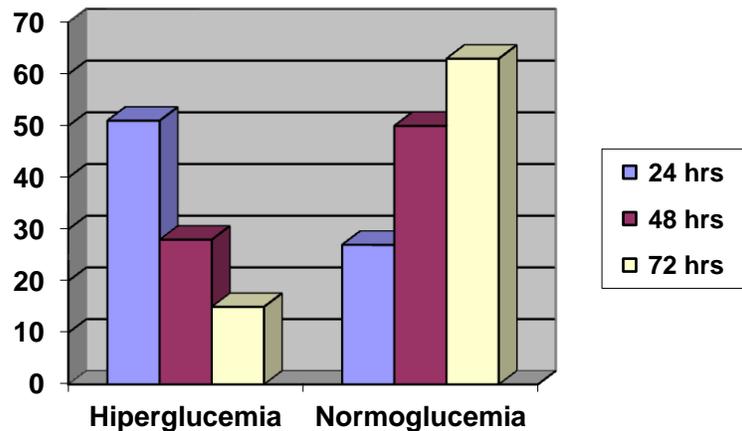


**Interpretación:** siguen siendo los procesos infecciosos, las patologías que desarrollan hiperglucemia en niños en estado crítico, fisiopatológicamente se puede explicar, sin embargo en nuestro medio, la patología neurológica es causa importante de mortalidad.

Grafica No. 3

### ASOCIACION ENTRE HIPERGLUCEMIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS

Comportamiento de los valores de glucosa en los pacientes críticamente enfermos ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del HRO críticamente enfermos.

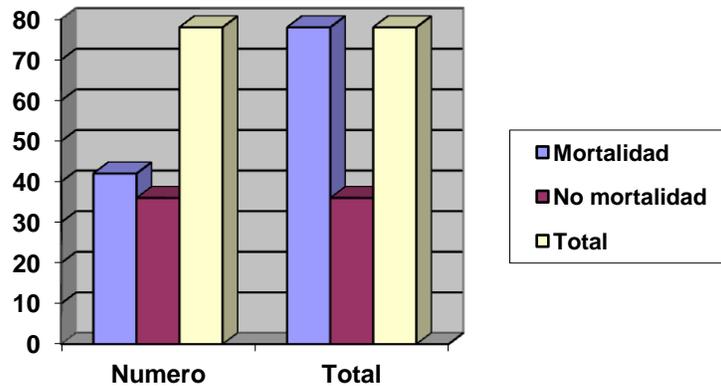


**Interpretación:** el comportamiento de los valores de glucosa, que se observó en el estudio, es el esperado, si tomamos en cuenta aspectos epidemiológicos y fisiopatológicos de las entidades que más se asociaron, la respuesta inflamatoria de la mayoría de los pacientes es importante y determinante en la evolución.

**Grafica No. 4**

**ASOCIACION ENTRE HIPERGLUCEMIA Y MORTALIDAD EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS**

Asociación de la hiperglucemia y mortalidad de los pacientes críticamente enfermos ingresados a la Unidad de Cuidados intensivos Pediátricos del HRO críticamente enfermos.



**Interpretación:** la mortalidad que se observó en los pacientes críticamente enfermos y que presentaron hiperglucemia a su ingreso y en las primeras 24 hrs de hospitalización, es importante, del total de los incluidos un 55% fallecieron, en relación a los que presentaron una hiperglucemia a su ingreso y se lograron mantener los valores de glucosa entre límites aceptables.

## VII. ANALISIS y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

La hiperglucemia en la última década ha cobrado un interés como un marcador que puede ser predictivo del riesgo de mortalidad que presenta un paciente en estado crítico, todo ello basado en la fisiopatología del cuadro clínico y lo más importante por los efectos de la hiperglucemia especialmente en el sistema cardiovascular y en la regulación de la respuesta inflamatoria del paciente.

La mayoría de estudios se centran en el paciente adulto, pocos son los estudios llevados a cabo en el campo pediátrico, quizás por lo complejo de los pacientes y que cada grupo etáreo presenta particularidades en el manejo.

El presente estudio se realizó con sus limitantes importantes de ser prospectivo en término de un año de duración con un total de 78 niños no diabéticos ingresados a la unidad de cuidados intensivos pediátricos y que cumplieron con los criterios de inclusión del estudio.

Se analizaron los valores de glucosa al ingreso, el máximo durante las primeras 24 horas y el máximo en las 72 horas de su ingreso. La prevalencia de hiperglucemia durante las primeras 24 horas fue, según las cifras observadas: 66.66 % más de 120 mg/dl, 52 % más de 150 mg/dl, y 23% más de 200 mg/dl. Se encontró una relación entre los niveles de glucemia máximo en las primeras 24 horas y la Mortalidad, observando un riesgo de mortalidad de 1.2 % con glucemia inferior a 120 mg/dl a 4.5 % con glucemia superior a 150 mg/dl. Esto en base al puntaje Z. El aumento de la mortalidad fue significativo a partir de una glucemia de 150 mg/dl. Cabe mencionar que en las primeras 24 horas de estancia en el servicio la administración oportuna de insulina redujo a valores normales la glucosa, lo que modifica enormemente pronóstico. También existió relación entre la máxima glucemia en los primeros 3 días y la duración del ingreso en la UCIP.

De los 78 casos incluidos en el estudio el 55% correspondió al sexo masculino, 45% al sexo femenino, con una edad promedio de 1.5 a 2 años (24.5 meses).

Las patologías observadas con más frecuencia a estados de hiperglucemia están los estados infecciosos, así como también los traumas múltiples, especialmente los traumas de cráneo, no era objetivo del estudio ver las complicaciones de la patología de base y propias del servicio, que muchos de los pacientes atendidos y estabilizados luego de un

tiempo, adquirieron infecciones nosocomiales, que la mayoría tuvieron un desenlace fatal y que si llegan a desarrollar hiperglucemia, pero no fueron tomados en cuenta en este estudio.

Considero que es un tiempo muy corto de estudio, se necesita un tiempo mas prudente como para poder emitir una conclusión certera, si bien se tiene una correlación de lo observado, con los estudios publicados en el campo pediátrico.

## **7.1 DISCUSIÓN**

Los resultados del estudio muestran claramente dos circunstancias: a) una elevada frecuencia de hiperglucemia de los pacientes admitidos a la unidad de cuidados intensivos y catalogados como críticamente enfermos y b) la asociación de hiperglucemia a la admisión con una mayor mortalidad.

La asociación entre hiperglucemia y desenlace desfavorable ha sido descrita en diversos estudios tanto en adultos como en niños, en donde se han planteado los mecanismos fisiopatológicos que explicarían ese desenlace, uno de ellos es el efecto sobre el sistema inmune, especialmente en la función de eliminación de los microorganismos, así como también la generación de radicales libres de oxígeno, determinantes de la hemodinamia del paciente.

La frecuencia de hiperglucemia que se observo en el presente estudio es semejante a la de otros estudios, aproximadamente el 50% incluso mas, presentan hiperglucemia en las primeras 24 horas, por lo que se puede afirmar que la hiperglucemia, es un fenómeno frecuente en los niños críticamente enfermos admitidos en la unidad de cuidados intensivos.

Una limitante que se encontró en el presente estudio, fue la definición de corte para hiperglucemia ya que es un dato hasta ahora no definido, especialmente en ámbito pediátrico, se tomo como corte un valor por encima de 120 mg/dl que es hasta ahora lo publicado en los textos de cuidados intensivos. Una segunda limitante cual de los diferentes niveles de glucosa, es el mejor índice para predecir el desenlace, en el estudio se tomo el dato de los valores de glucosa a su ingreso ya que eran los datos que se tenia en la boleta de recolección de datos y porque existen estudios que demuestran que el valor de la glucosa al momento de la admisión se asocia a desenlace desfavorable.

A pesar de lo observado en el estudio que demuestra una asociación entre hiperglicemia y mortalidad, no podemos descartar que hallan otros factores que influyan en el desenlace del paciente, factores como estado de nutrición, variable que no se considero en el estudio.

Los estados patológicos observados en el estudio y que suponen un estrés importante para el paciente, hablamos de estado de choque, especialmente séptico, trauma craneoencefálico, distres respiratorio, son los que mas han presentado hiperglucemia, con lo se pone de manifiesto el estado hipercatabolico de los pacientes, que considero determinante en el desenlace.

## **7.2 CONCLUSIONES**

- 7.2.1** La hiperglucemia es un indicador de mal pronóstico del paciente críticamente enfermo.
- 7.2.2** La hiperglucemia es común en los niños críticamente enfermos.
- 7.2.3** Existe una correlación entre hiperglucemia y riesgo de muerte.
- 7.2.4** Los valores de glucosa por arriba de 150 mg/dl se asocio mas con mal pronostico.
- 7.2.5** Estudio con muy poco tiempo para poder emitir una conclusión certera.

### **7.3 RECOMENDACIONES**

- 7.3.1** Realizar un estudio si el tratamiento con insulina modifica el pronóstico.
- 7.3.2** Iniciar precozmente el tratamiento con insulina ya que al mantener los niveles séricos aceptables del glucosa, modificamos la respuesta a la hemodinamia.
- 7.3.3** Analizar si la nutrición tanto enteral como parenteral influyen en los estados de hiperglucemia ya que sería una variable fácilmente modificable.
- 7.3.4** Realizar controles de glucosa con horario, para mantener valores del mismo entre límites aceptables.

## VIII. BIBLIOGRAFIA

1. Crocetti Michael, Barone Michael, Compendio de pediatria oski, 2da. Edición, 2006, McGraw-Hill-Interamericana de España.
2. Hospital Infantil de México, Urgencias en Pediatría, 5ta. Edición, 2002, McGraw-Hill-Interamericana.
3. Meneghello, J., E. Fanta, E. Paris, y T. Puga. 1997. Pediatría Meneghello. Editorial Médica Panamericana. Argentina.
4. Rudolph Colin, Rudolph Abraham, Pediatría de Rudolph. 21ª. Edición, 2003, McGraw-Hill-Interamericana de España
5. Ruzza Tarrio Francisco, Cuidados Intensivos Pediátricos, 3era. Edición, 2003, Ediciones Norma – Capitel.
6. Troconis, T. German, Alvarado, M. A., Medicina Crítica en Pediatría, 2003, Editorial Prado.

**IX. ANEXOS**

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA**  
**FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS**  
**ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO DE MEDICINA**  
**MAESTRIA EN PEDIATRIA**  
**HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE.**

**BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS**

Edad: \_\_\_\_\_ No. Expediente: \_\_\_\_\_

Sexo: M\_\_\_ F\_\_\_

Valor de glucosa a su ingreso: \_\_\_\_\_

Puntaje PRISM: \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO DE INGRESO: \_\_\_\_\_

Valores de Glucosa (controles) cada 8 horas:

Primeras 24 hrs: 1ra \_\_\_\_\_ 2da \_\_\_\_\_ 3ra \_\_\_\_\_

De 24 a 48 hrs: 1ra \_\_\_\_\_ 2da \_\_\_\_\_ 3ra \_\_\_\_\_

A las 72 hrs: 1ra \_\_\_\_\_ 2da \_\_\_\_\_ 3ra \_\_\_\_\_

Patología asociada a hiperglucemia: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

MORTALIDAD: SI \_\_\_\_\_ No \_\_\_\_\_

Diagnostico de Muerte: \_\_\_\_\_