

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

**TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA EN PACIENTES CON
DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO E HIPERGLICEMIA**

MARÍA DEL PILAR GALLARDO SAMAYOA

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Enero 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.365.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **María del Pilar Gallardo Samayoa**

Registro Académico No.: **201490044**

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO E HIPERGLICEMIA**

Que fue asesorado: **Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa**

Y revisado por: **Dr. Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc.**

Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2018**

Guatemala, 15 de noviembre de 2017



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
* Director
Escuela de Estudios de Postgrado



Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades

/mdvs

Guatemala, 22 de Mayo de 2017

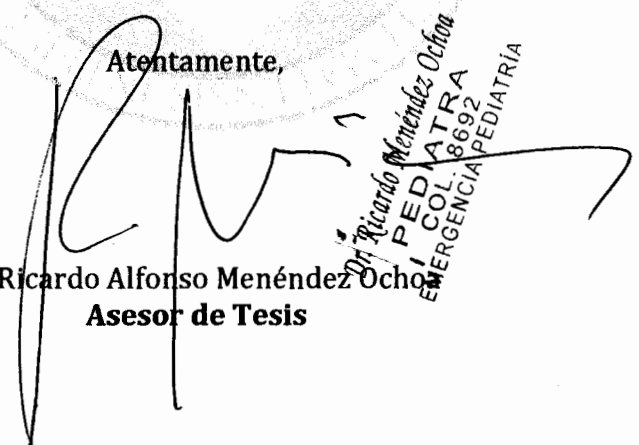
Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **ASESORADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MARÍA DEL PILAR GALLARDO SAMAYOA** carne **201490044**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO E HIPERGLICEMIA"**.

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. **MARÍA DEL PILAR GALLARDO SAMAYOA**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,


Dr. Ricardo Alfonso Menéndez Ochoa
Asesor de Tesis

Dr. Ricardo Menéndez Ochoa
PEDIATRÍA
COL. 8692
EMERGENCIA PEDIATRÍA

Guatemala, 22 de Mayo de 2017

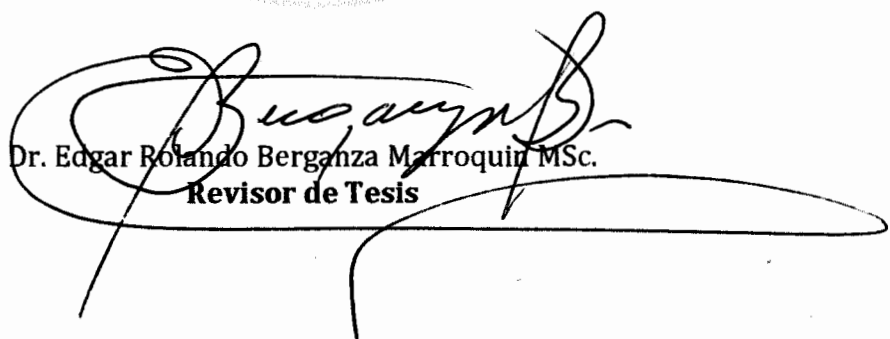
Doctor
Edgar Rolando Berganza Bocaletti MSc
DOCENTE RESPONSABLE
MAESTRÍA EN CIENCIAS MÉDICAS CON
ESPECIALIDAD EN PEDIATRÍA
Hospital Roosevelt
Presente

Estimado Dr. Berganza:

Por este medio informo que he **REVISADO** a fondo el informe final de graduación que presenta la Doctora **MARÍA DEL PILAR GALLARDO SAMAYOA** carne **201490044**, de la carrera Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO E HIPERGLICEMIA"**.

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. **MARÍA DEL PILAR GALLARDO SAMAYOA**, ha incluido las sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el dictamen positivo sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Postgrado de la Facultad de Ciencias Médicas.

Atentamente,



Dr. Edgar Rolando Berganza Marroquin MSc.
Revisor de Tesis



A: Dr. Edgar Berganza Bocaletti, MSc.
Docente de Maestrías Pediatría.

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 24 de Julio 2017

Fecha de dictamen: 27 de Julio de 201

Asunto: Revisión de Informe final de:

MARIA DEL PILAR GALLARDO SAMAYOA

Título:

TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA EN PACIENTES CON DIAGNOSTICO DE CHOQUE SEPTICO E HIPERGLICEMICO

Sugerencias de la revisión:

- Solicitar examen privado.

Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis, Escuela de Estudios de Post-grado



AGRADECIMIENTOS

A Dios

Por siempre **haberme** permitido estudiar esta profesión y permitirme cumplir una meta mas.

A mis padres

Gracias por su apoyo incondicional en que momento de esta etapa, por luchar junto a mí para alcanzar los sueños que me propuse, este logro es suyo.

A mis hermanos

Por sus palabras de aliento cuando más lo necesite

A mis asesores

Gracias por su tiempo, y ayuda para que este trabajo fuera de calidad.

A mis Amigos

Gracias por su apoyo durante estos cuatro años,

INDICE DE CONTENIDOS

	PAGINA
RESUMEN	i
I. INTRODUCCION	1
II. ANTECEDENTES	3
III. OBJETIVOS	14
IV. MATERIALES Y METODOS	15
V. RESULTADOS	24
VI. DISCUSION Y ANALISIS	33
VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	37
VIII. ANEXOS	40

INDICE DE GRAFICAS

	PAGINA
GRAFICA 1	29
GRAFICA 2	29
GRAFICA 3	30
GRAFICA 4	31

INDICE DE TABLAS

	PAGINA
TABLA 1	4
TABLA 2	4
TABLA 3	5
TABLA 4	7
TABLA 5	9

RESUMEN

En los pacientes con choque séptico se presentan alteraciones metabólicas, endocrinas entre ellas la hiperglicemia, ocasionando desenlaces desfavorables en ellos como mayor riesgo de mortalidad. El objetivo determinar el impacto del control de la glicemia en la mortalidad a corto plazo de los pacientes con diagnóstico de choque séptico, al igual que determinar si el uso de una terapia intensiva de insulina (infusión de insulina en pacientes con GMT ≥ 150 mg/dl) reduce la mortalidad en comparación de la terapia convencional de insulina (2 dosis de insulina a 0.1 UI/kg en pacientes con GMT ≥ 250 mg/dl y si persiste por encima de este iniciar infusión de insulina a 0.1/kg/hr) en pacientes con choque séptico y Hiperglicemia, ambos grupos incluyeron 45 pacientes cada uno.

Resultados que se obtuvieron del estudio son que la mortalidad de la terapia intensiva de insulina se reduce en un 38% ($P \leq 0.05$) en comparación con los pacientes sometidos a una terapia convencional de insulina, presentándose en el primer grupo 26% de mortalidad comparado con 51% en el segundo grupo con una χ^2 de 14.12 la cual no es estadísticamente significativa $> p 0.05$. La terapia intensiva con insulina presenta una mortalidad del 27.9% en comparación con el otro esquema que presenta 48% de mortalidad. Los pacientes con terapia intensiva de insulina tienen riesgo de presentar 4.8 veces más hipoglicemia que los de terapia convencional.

PALABRAS CLAVES: Terapia Intensiva de insulina, Terapia convencional de Insulina, Hipoglucemia, choque séptico, Unidad de cuidados Intensivos, Unidad de Cuidados Intermedios.

I. INTRODUCCION

La causa de la hiperglicemia en los pacientes críticos es multifactorial, en pacientes sanos las células β son las encargadas de liberar insulina cuando la glucosa en sangre excede los 70 mg/dl, en los pacientes que se encuentran en estado crítico la resistencia a la insulina se desarrolla, con aumento del factor de crecimiento similar a la insulina lo que ocasiona respuesta inadecuada del hepatocito a la insulina, lo que ocasiona mayor riesgo a la mortalidad. La resistencia periférica a la insulina se desarrolla como resultado al aumento a las hormonas de estrés (adrenalina, hormona de crecimiento etc). Anteriormente se consideraba que la presencia de hiperglucemia en pacientes críticamente enfermos era una respuesta al estrés, se convirtió en un objetivo terapéutico hasta en el 2001, al tener estudios que demostraron una disminución en la mortalidad el utilizar una terapia intensiva de insulina.

La hiperglicemia es una complicación frecuente en pacientes en estado crítico, y se asocia a mayor mortalidad, estudios realizados en adultos³ demostraron que el control de la glicemia con insulina reduce la mortalidad tres veces comparado con los pacientes que no se controla y presentan menos riesgo de desarrollar una falla cardiaca. En estudio multicentrico realizado en 13 hospitales del Reino Unido demostró que el control estricto de la glicemia con terapia intensiva de insulina se comparaba con una estadía de menor tiempo en el hospital t reducía los costos en salud en 12 meses y además tenía un efecto protector al reducir el número de pacientes que necesitaban terapia de remplazo renal (diálisis). La hipoglicemia es el efecto secundario más frecuente en los pacientes que eran sometidos a terapia intensiva de insulina y aunque antes se creía era causa de aumento de la mortalidad este estudio siguió a los pacientes por 12 meses y se evidencia no presentaban mayor mortalidad o daño en el neurodesarrollo.

En el hospital Roosevelt no se ha establecido un protocolo del manejo de la glicemia en pacientes críticamente enfermos, ya que todos los pacientes hasta el 2014 eran tratados con terapia convencional, por lo que a partir de enero del 2015 en pacientes en la unidad de urgencias y unidad de cuidados intermedios se inició a utilizar la terapia intensiva de insulina en pacientes que presentaban glicemia sérica ≥ 150 mg/dl y compararla con los pacientes en la unidad de cuidados intensivos donde se permitían glicemias mayores a 250 mg/dl y al tener valores mayores se inicia la terapia convencional de insulina. Al comparar estas dos terapias se pudo evidenciar la mortalidad en los pacientes con terapia intensiva de insulina es de 26.6% comparada con un 48.8% en los pacientes con terapia

convencional de insulina, con un razón de probabilidad del 34% de reducir la mortalidad con la terapia intensiva este valor es estadísticamente significativo. Además se estableció que los pacientes bajo la terapia intensiva de insulina están más propensos a presentar hipoglucemias 4.52 veces más según la razón de posibilidad y este si es estadísticamente significativo, sin embargo se llevó a cabo un análisis adicional donde se evidencio que ningún paciente a fallecido en el momento que se presenta la hipoglucemia.

II. ANTECEDENTES

A. SEPSIS

a. **DEFINICION:**

Sepsis es la presencia de una infección junto con manifestaciones sistémicas de la misma, la sepsis se origina de un *síndrome de respuesta inflamatoria*, la cual se define como una reacción inflamatoria no específica (trauma, infecciones, quemaduras, etc), en la conferencia de consenso en pediatría se llegó al acuerdo que SIRS debería de presentar alteración en la temperatura corporal o en el recuento de leucocitos según la edad. TABLA 1. El SIRS se caracteriza por un conjunto de signos y síntomas los cuales son

1. Temperatura corporal $> 38,5^{\circ}\text{C}$ o $< 36^{\circ}\text{C}$
2. Taquicardia, definida como una media >2 SD por encima de la normal para su edad en ausencia de estímulos externos, medicación o estímulo doloroso; o elevación persistente inexplicable durante 0,5-4 horas o bradicardia $<$ percentil 10 para su edad en ausencia de estímulo vagal, medicación beta-bloqueante o cardiopatía congénita o disminución de la frecuencia durante más de 0,5 horas
3. Taquipnea: frecuencia respiratoria > 60 /minuto en lactantes, > 50 en niños
4. Recuento leucocitario: $> 12.000/\text{mm}^3$ o $>10\%$ de segmentados

La sepsis en si se origina por una interacción entre el huésped y el agente patógeno y se diagnostica cuando los signos y síntomas de SIRS están presentes y debe de afirmarse la presencia de una infección.

Sepsis grave se define como sepsis sumada a disfunción orgánica inducida por sepsis o hipoperfusión tisular. TABLA 2

INCIDENCIA: Es la principal causa de muerte en las unidades de cuidados intensivos en pediatría en países industrializados como en países en vías de desarrollo. En Los Estados Unidos existe una incidencia de 3 por 1000 personas al año. En Guatemala, en los servicios de pediatría ocupa la tercera causa en de morbilidad, mortalidad según datos del Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social.

b. **FISIOPATOLOGIA:** Se considera una reacción incontrolada de la respuesta inflamatoria iniciada por un patógeno, se considera que la propia reacción del huésped es la que origina la reacción sistémica y la que define el fin del proceso o pronóstico del mismo en el paciente. La sepsis se origina de una cascada de reacciones entre el patógeno y el huésped, un ejemplo de esto será que la reacción del huésped dependerá de si es un agente Gram positivo o Gram negativo o un hongo o virus, en el caso se los GRAM negativos estos liberan lipopolisacaridos (LPS) una endotoxina de la pared celular durante la lisis. Los GRAM positivos, Hongos y virus inician la reacción de la sepsis liberando exotoxinas y componentes antígenos celulares.

TABLA 1

Age Group ^d	Heart Rate, Beats/Min ^{b,c}		Respiratory Rate, Breaths/Min ^d	Leukocyte Count, Leukocytes × 10 ³ /mm ^{3b,c}	Systolic Blood Pressure, mm Hg ^{b,c,d}
	Tachycardia	Bradycardia			
0 days to 1 wk	>180	<100	>50	>34	<65
1 wk to 1 mo	>180	<100	>40	>19.5 or <5	<75
1 mo to 1 yr	>180	<90	>34	>17.5 or <5	<100
2-5 yrs	>140	NA	>22	>15.5 or <6	<94
6-12 yrs	>130	NA	>18	>13.5 or <4.5	<105
13 to <18 yrs	>110	NA	>14	>11 or <4.5	<117

TABLA 2

SIRS^a

The presence of at least two of the following four criteria, one of which must be abnormal temperature or leukocyte count:

- Core^b temperature of >38.5°C or <36°C.
- Tachycardia, defined as a mean heart rate >2 SD above normal for age in the absence of external stimulus, chronic drugs, or painful stimuli; or otherwise unexplained persistent elevation over a 0.5- to 4-hr time period OR for children <1 yr old: bradycardia, defined as a mean heart rate <10th percentile for age in the absence of external vagal stimulus, β-blocker drugs, or congenital heart disease; or otherwise unexplained persistent depression over a 0.5-hr time period.
- Mean respiratory rate >2 SD above normal for age or mechanical ventilation for an acute process not related to underlying neuromuscular disease or the receipt of general anesthesia.
- Leukocyte count elevated or depressed for age (not secondary to chemotherapy-induced leukopenia) or >10% immature neutrophils.

Infection

A suspected or proven (by positive culture, tissue stain, or polymerase chain reaction test) infection caused by any pathogen OR a clinical syndrome associated with a high probability of infection. Evidence of infection includes positive findings on clinical exam, imaging, or laboratory tests (e.g., white blood cells in a normally sterile body fluid, perforated viscus, chest radiograph consistent with pneumonia, petechial or purpuric rash, or purpura fulminans)

Sepsis

SIRS in the presence of or as a result of suspected or proven infection.

Severe sepsis

Sepsis plus one of the following: cardiovascular organ dysfunction OR acute respiratory distress syndrome OR two or more other organ dysfunctions. Organ dysfunctions are defined in Table 4.

Septic shock

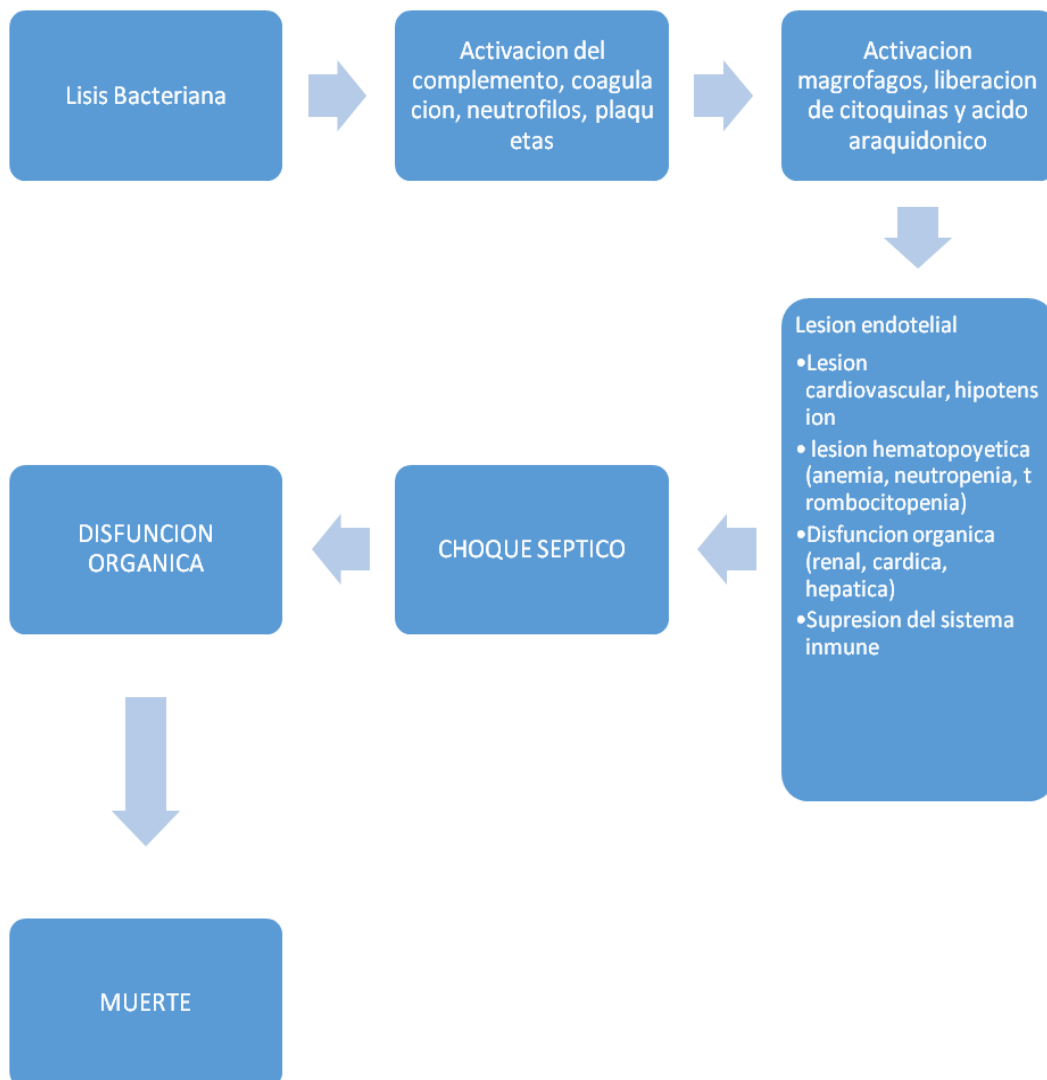
Sepsis and cardiovascular organ dysfunction as defined in Table 4.

Ambas respuestas inician la respuesta la respuesta de la cascada inflamatoria por medio de la liberación de los primeros mediadores inflamatorios de los macrófagos, la liberación de

estos mediadores también activan la cascada de la coagulación y del complemento y el sistema de citoquinas que llevan al daño del endotelio resultando en migración de leucocitos afuera del vaso sanguíneo hacia el parénquima hacia el sitio de infección y la formación de micro trombos en el endotelio lesionado.

CASCADA INFLAMATORIA

TABLA 3



A. CHOQUE SEPTICO

El shock es una situación de insuficiencia circulatoria con hipoperfusión tisular hipoxia celular que lleva a un mecanismo anaerobio, con producción y liberación de iones de lactato, se denomina choque séptico cuando esta entidad se asocia a una infección.

B. ETIOPATOGENIA: esta radica por la activación de varios sistemas por el agente patógeno, como ya se mencionó anteriormente en la descripción de sepsis, con la activación del SIRS y de citoquinas pro inflamatorias (IL.-1, 6 y TNF-alfa) los cuales ocasionan vasodilatación, aumento de la permeabilidad capilar y lesión endotelial. La hipovolemia es relativa como característica de choque séptico como distributivo, a la vasodilatación con aumento del espacio intravascular y el aumento de la permeabilidad capilar se asocian las pérdidas por la infección, al inicio se reajusta la vasoconstricción periférica por aumento del gasto cardiaco y la hipoperfusión no afectara la función orgánica mientras el proceso este compensado. La integridad del endotelio juega un factor crucial para la homeostasis de la coagulación, Mediadores del SIRS inducen la expresión de factor tisular, procoagulante, de monocitos y células endoteliales que activarán la cascada de la coagulación y supresión de fibrinólisis endógena al igual que la supresión de fibrinólisis por inhibición del activador del plasminógeno y la inactivación de la Proteína C. La coagulación intravascular diseminada (CID), con isquemia y trombosis de la microcirculación es la consecuencia dela activación del SIRS y ocasionara daño tisular e hipoperfusión. . El consumo de oxígeno, aumenta en esta situación de stress y precisa aumentar el transporte del mismo mediante aumento del gasto cardíaco teniendo una limitada capacidad residual para ello, el aumento en esta demanda precisa un aumento del gasto cardiaco, con aumento de la Fc, y se limitara el gasto cardiaco debido a la disminución de la precarga debido a un retorno venoso que no es suficiente, la inmadurez del sistema adrenérgico pediátrico y la imposibilidad de aumentar el volumen de eyección por la pobre complianza ventricular y la disfunción miocárdica asociada al proceso séptico.

CLINICA: el choque séptico se caracteriza por lesion de varios sistemas orgánicos que llevan a la disfunción de los mismos, lo que ocasionara una serie de manifestaciones clínicas en el paciente que pueden llevar hasta la muerte, ver tabla 4.

Este es un trastorno hemodinámico asociado a un proceso infeccioso focal o sistémico, la cual puede ser inespecífica y pobre en los pacientes pediátricos con compromiso sistémico, coagulopatía y disfunción orgánica.

La triada principal en estos pacientes será fiebre, taquicardia y vasoconstricción, los pacientes pediátricos manifiestan alteraciones en la temperatura hipotermia o hipertermia, afectación del estado de conciencia (irritabilidad, indiferencia a la madre, tendencia al sueño) signos clínicos de disminución de la perfusión tisular como disminución de la diuresis < 1 ml/kg/h y, en la fase de shock “frío” (por aumento de resistencias vasculares periféricas), relleno capilar alargado > 2 seg., extremidades moteadas con gradiente térmico entre zonas proximales y distales, y pulsos periféricos débiles, o, en el shock “caliente” (con disminución de las resistencias vasculares periféricas), relleno capilar acelerado, extremidades calientes y pulsos periféricos hiperdinámicos, “saltones”.

La HIPOTENSION es un signo tardío de choque, y no debe de esperarse hasta su aparición en los pacientes para tratarlos ya que es un signo de mal pronóstico.

TABLA 4

Table 4. Organ dysfunction criteria

<i>Cardiovascular dysfunction</i>	
Despite administration of isotonic intravenous fluid bolus ≥ 40 mL/kg in 1 hr	
• Decrease in BP (hypotension) <5th percentile for age or systolic BP <2 sd below normal for age ^d	OR
• Need for vasoactive drug to maintain BP in normal range (dopamine >5 μ g/kg/min or dobutamine, epinephrine, or norepinephrine at any dose)	OR
• Two of the following	
Unexplained metabolic acidosis: base deficit >5.0 mEq/L	
Increased arterial lactate >2 times upper limit of normal	
Oliguria: urine output <0.5 mL/kg/hr	
Prolonged capillary refill: >5 secs	
Core to peripheral temperature gap >3°C	
<i>Respiratory^e</i>	
• P_{aO_2}/F_{iO_2} <300 in absence of cyanotic heart disease or preexisting lung disease	OR
• P_{aCO_2} >65 torr or 20 mm Hg over baseline P_{aCO_2}	OR
• Proven need ^f or >50% F_{iO_2} to maintain saturation $\geq 92\%$	OR
• Need for nonelective invasive or noninvasive mechanical ventilation ^g	OR
<i>Neurologic</i>	
• Glasgow Coma Score ≤ 11 (57)	OR
• Acute change in mental status with a decrease in Glasgow Coma Score ≥ 3 points from abnormal baseline	
<i>Hematologic</i>	
• Platelet count <80,000/mm ³ or a decline of 50% in platelet count from highest value recorded over the past 3 days (for chronic hematology/oncology patients)	OR
• International normalized ratio >2	
<i>Renal</i>	
• Serum creatinine ≥ 2 times upper limit of normal for age or 2-fold increase in baseline creatinine	
<i>Hepatic</i>	
• Total bilirubin ≥ 4 mg/dL (not applicable for newborn)	OR
• ALT 2 times upper limit of normal for age	

MANEJO: el manejo de los pacientes con choque séptico está basado en la resucitación inicial, en los antibióticos necesarios para la erradicación del agente causal, así como la corrección de trastornos de la coagulación y del sistema inmunológico del huésped.

La resucitación inicial se inicia al evidenciar los signos de choque e ingresar al paciente a una unidad de cuidados intensivos, la mayoría de los pacientes pediátricos se encuentran taquicardicos e hipovolémicos antes de presentar cambios en la presión arterial, para una mejor observación de estado del paciente se deberán de medir la saturación de oxígeno u el lactato y no la presión arterial.

Carcillo propuso un esquema para el reconocimiento y manejo de los pacientes con choque séptico, el cual es utilizado mundialmente en todas las unidades de cuidados intensivos.

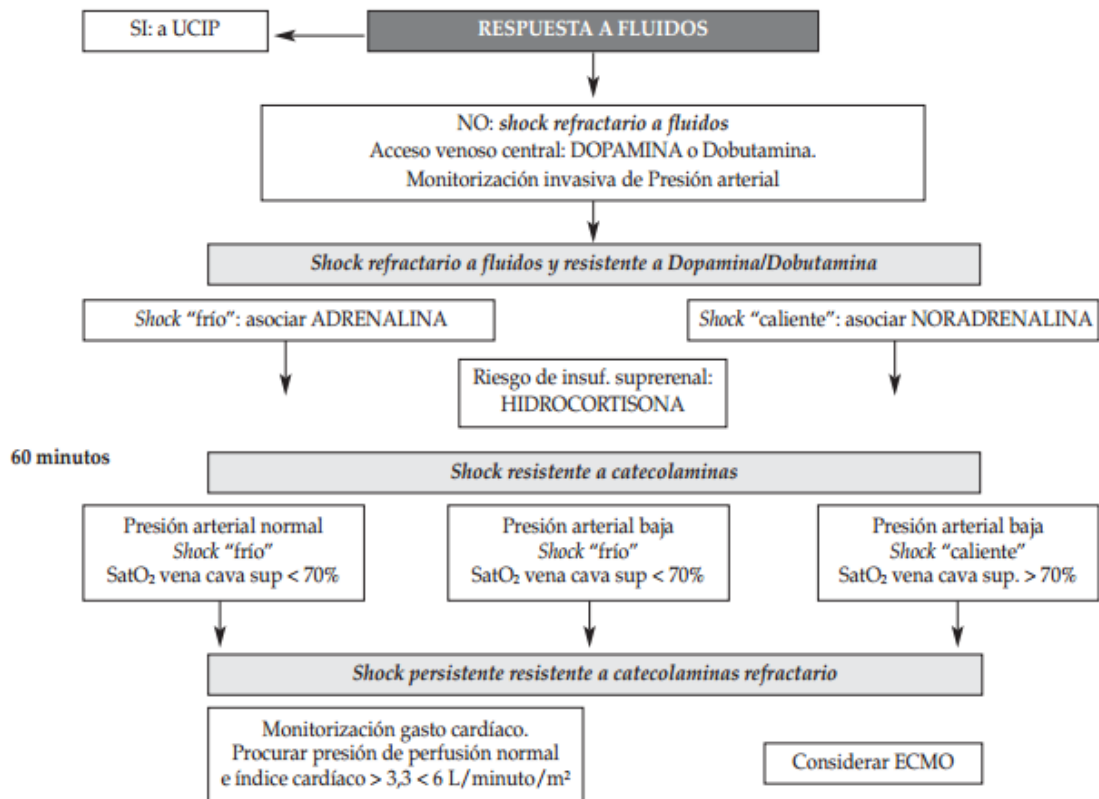
0 minutos - 5 minutos

Reconocimiento y constatación de hipoperfusión tisular y deterioro del estado mental. Garantizar vía aérea, ventilación y oxigenación. Accesos venosos

Hasta 15 minutos

Perfusión de salino isotónico o coloides de 20 cc/kg/h a 60 cc/kg/h
Corrección de hipoglucemia e hipocalcemia

15 minutos - 60 minutos



B. HIPERGLICEMIA EN NIÑOS CRITICAMENTE ENFERMOS

Los valores de la glucosa sérica utilizados para el inicio de la terapia con insulina son de 110 mg/dL- 200mg/ dL, el aumento en los niveles de glicemia se han asociado consistentemente con mayor morbilidad y mortalidad en lo niños, a intensidad y la duración de la misma afectan el resultado o pronóstico del paciente. El control estricto de la glicemia entre 80-110 mg/dL resulto en una reducción de la mortalidad de un 34% en pacientes en cuidados intensivos, el control de la glicemia se asocio a menor lesión renal, destete más rápido de la ventilación mecánica y menos tiempo en UCI y el hospital.

Aunque todas las células están implicadas en la captación de glucosa, solo el hígado y el riñón se encargan de su producción, dos procesos contribuyen a la formación de glucosa , la degradación de glucógeno en el hígado y la producción de nuevas moléculas de glucosa en el hígado y riñon. La glucogénesis proporciona la mayor parte de glucosa durante el ayuno. La insulina disminuye la concentración de glucosa en la sangre al aumentar su captación y la glucogenesis e inversamente la inhibición de la gluconeogénesis.

Durante el estrés el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal y el sistema simpático se activan, lo que aumenta la secreción de cortisol y catecolaminas, las otras hormomascontrareguladoras (tabla 5) y las citoquinas son secretadas, lo combinación de todos estos factores conlleva a la resistencia a la insulina y la elevación de la glucosa en la sangre, otros precursores de la gluconeogénesis como lactato, alanina, glicerol se producen durante el estrés , el hígado extrae el lactato de la circulación y lo convierten el glucosa por el ciclo de cori.

TABLA 5

HORMONA / CITOQUINA	MECANISMO
GLUCAGON	Incremento de la gluconeogénesis Incremento de la glucogenólisis hepática
EPINEFRINA	Insulinorresistencia en músculo esquelético (posreceptor) Incremento de la gluconeogénesis Incremento de la glucogenólisis hepática y muscular Incremento de la lipólisis Incremento de los ácidos grasos libres Supresión directa de la secreción de insulina
NOREPINEFRINA	Incremento de la lipólisis Incremento de la gluconeogénesis
GLUCOCORTICOIDES	Insulinorresistencia en músculo esquelético Incremento de la lipólisis Incremento de la gluconeogénesis
HORMONA DEL CRECIMIENTO	Insulinorresistencia en músculo esquelético Incremento de la lipólisis Incremento de la gluconeogénesis
FACTOR DE NECROSIS TUMORAL	Insulinorresistencia en músculo esquelético (posreceptor) Insulinorresistencia hepática

Se han descrito varios factores de riesgo de los pacientes que se encuentran bajo estrés que propensa la aparición de hiperglicemia, los cuales se detallan en el cuadro siguiente

Factores de Riesgo	Mecanismo Principal
Diabetes Mellitus	Deficiencia de Insulina
Infusión catecolaminas	Insulinorresistencia
Terapia glucocorticoides	Insulinorresistencia
Obesidad	Insulinorresistencia
Administración excesiva de glucosa	Tasa de depuración de glucosa superada por la sobreproducción hepática de glucosa
Sepsis	Insulinorresistencia
Hipotermia	Deficiencia de Insulina
Hipoxia	Deficiencia de Insulina
Uremia	Insulinorresistencia

Los eventos fisiopatológicos que se ven asociados al desarrollo de hiperglicemia en los pacientes que están sometidos a estrés son:

1. **INCREMENTO DE LA CAPTACION PERIFERICA DE GLUCOSA**: este no se asocia a la acción de insulina si no es mediado por el sistema inmune, es decir por acción de las citoquinas, el cual se debe al transportador tipo GLUT-1, por lo que la glucosa es captada por órganos ricos en macrófagos

2. **INCREMENTO EN LA UTILIZACION PERIFERICA DE LA GLUCOSA:** por aumento de acción glucolítica, mediado por un efecto de masa, tanto como aumento de la captación de la glucosa como por el incremento de la activación de la enzima fosfofructoquinasa que limita el proceso de glucólisis

3. **HIPERLACTATEMIA:** observado en pacientes sépticos. La hiperlactatemia se asocia a niveles elevados de piruvato, manteniendo una relación 10:1, 15:1, lo que diferencia de los estados de hipoperfusión, esta hiperlactatemia se asocia a mayor excreción urinaria de nitrógeno, con mayor consumo de oxígeno y una mayor resistencia a la insulina.

4. **INCREMENTO DE LA GLUCONEOGENESIS:** principal mecanismo para mantenimiento de la disponibilidad de glucosa durante el estrés. A través de los sustratos alanina, lactato y glicerol para asegurar la glucosa para los tejidos que más lo necesitan que participan en la respuesta inmune, eritrocitos, cerebro y tejidos injuriados. Regulado por las hormonas cortisol, glucagón y epinefrina.

5. **DISMINUCION DE LA GLUCONEOGENESIS:** debido a la disminución de la actividad de la glucógeno sintetasa, mediada por acción de la epinefrina y glucagón, lo que inhibe la síntesis de glucógeno.

6. **INTOLERANCIA A LA GLUCOSA E INSULINORESISTENCIA:** los GLUT-4 se encargan de llevar a cabo la acción mediada por la insulina, encontrándose en tejidos sensibles a ella, músculo, adipocito, corazón, al unirse la insulina a los receptores promueve el ingreso de la glucosa a la célula, las hormonas contra reguladores a la insulina disminuyen la actividad de este receptor, generando resistencia a esta hormona en los tejidos.

C. TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA

La terapia intensiva de insulina se define como una terapia de basal-prandial que trata de reproducir el patrón de secreción endógena de insulina de una forma más precisa que la terapia convencional.

Existen dos tipos de terapia intensiva: la multidosis subcutánea de insulina (MDI) y la infusión continua subcutánea de insulina (ICSI).

1. MDI el componente basal se cubre con inyecciones de insulina de acción prolongada administradas cada 12 o 24 horas y el componente posprandial con inyecciones múltiples de insulina de acción rápida.
2. ICSI, el componente basal se cubre con una infusión continua de insulina rápida administrada con bomba y el componente posprandial con bolos extra de insulina rápida según necesidad.

Las ventajas de este tipo de terapia frente a la convencional son múltiples:

- 1) Alcanzar valores medios más bajos de glucosa, lo cual se asocia a una reducción de las complicaciones microvasculares,
- 2) Control más estrecho de la glicemia plástica en ayunas y posprandial que explica la menor incidencia de complicaciones con la terapia intensiva.
- 3) La posible disminución de las complicaciones vasculares

Hasta el 2001, no se tomaba en cuenta el impacto que la hiperglicemia podría tener la evolución de la enfermedad y la muerte, poca atención se le ponía a la hiperglicemia en pacientes en cuidados intensivos. En el 2001 en un estudio en Bélgica que incluyó a 1548 pacientes que fueron sometidos a una cirugía y que el manejo de la insulina se mantuvo entre valores de 80-110 mg/dl por medio de la terapia intensiva de insulina contra un grupo control que mantuvo la glicemia entre 180-200 mg/dl, se estableció que el grupo que recibió la terapia intensiva de insulina se redujo la mortalidad (4.6% vs 8%) pero tuvo como consecuencia mayor aparición de hipoglicemia. También los pacientes sometidos a esta terapia intensiva presentaban menor tasa de insuficiencia renal y menor tiempo de ventilación mecánica.

En un estudio realizado en Inglaterra en cuidados intensivos pediátricos, estableció que había poca diferencia entre el tiempo de ventilación entre ambos grupos, pero sí evidenció que los pacientes sometidos a una terapia intensiva de insulina recibieron menor tratamiento de remplazo renal, y estuvieron más propensos a presentar hipoglicemia con este esquema de insulina. Este estudio no evidenció una diferencia entre las tasas de mortalidad entre ambos grupos.

E. TERAPIA CONVENCIONAL CON INSULINA:

Pauta no fisiológicas únicamente suple las necesidades basales de insulina con una o dos dosis al día de una insulina de acción intermedia/prolongada

La principal ventaja de la terapia convencional es la simplicidad de los regímenes (menos controles de la glucemia al día, variaciones de dosis menos frecuentes y menos administraciones de insulina), Por el contrario, consigue un peor control glucémico.

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL

3.1.1 Determinar la eficacia de la terapia intensiva de insulina para reducir el riesgo de muerte en niños con choque séptico e hiperglicemia en la Unidad de Cuidados Intermedios y Emergencia del Hospital Roosevelt de junio del 2015 a agosto del 2016.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

3.2.2 Determinar el impacto del control de la glicemia en la mortalidad a corto plazo de pacientes con diagnóstico de choque séptico

3.2.3 Determinar la razón de probabilidad de los pacientes con diagnóstico de choque séptico e hiperglicemia y que fueron tratados con terapia intensiva de insulina en el 2015 en las áreas de Emergencia y Cuidados Intermedios versus los pacientes con el mismo diagnóstico que recibieron tratamiento convencional de insulina en el en el área de intensivo.

3.2.4 Determinar el riesgo de desarrollar complicaciones metabólicas con la terapia intensiva de insulina versus la terapia convencional con insulina en pacientes críticamente enfermos

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO:

Estudio de casos y controles externos

4.2 POBLACION

Pacientes con diagnóstico de choque séptico que desarrollan hiperglicemia

4.3 SELECCIÓN Y TAMAÑO DE MUESTRA

Todo paciente con diagnóstico de choque séptico que desarrolle hiperglicemia en la emergencia del pediatría del hospital Roosevelt y cuidados intermedios serán tomados como casos de los meses enero 2015 a julio del 2016

4.4 UNIDAD DE ANALISIS

Pacientes con diagnóstico de Choque Séptico y que Desarrollen Hiperglicemia

4.5 CRITERIOS DE INCLUSION Y EXCLUSION

Criterios de Inclusión	Criterios de Exclusión
<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico de Choque Séptico• Glicemia ≥ 150 mg/dl• Firma de consentimiento informado por el cuidador primario.• Hemoglobina glicosilada ≥ 6	<ul style="list-style-type: none">• Diagnóstico de Diabetes• Paro cardiorrespiratoria

4.6 VARIABLES ESTUDIADAS Y OPERACIONALIZACION DE LAS VARIABLES

Variable	Definición	Operacionalización	Escala	Unidad de Análisis
Letalidad	[Tasa de muertes por una enfermedad específica determinada durante un período de tiempo / Nº de casos de esta enfermedad durante este periodo] x 1000	Numero de muertes de choque séptico más hiperglicemia dividido el número de muertes por 1000	Cuantitativa	porcentaje
Mortalidad Específica	Indica el número de fallecimientos de una población en concreto por cada 1000 habitantes, durante un período de tiempo determinado, este puede ser durante un año.	Número de fallecidos con diagnóstico de choque séptico e hiperglicemia que reciban tratamiento con insulina convencional e intensivo respectivamente.	Cualitativas Nominales	Porcentaje
Terapia convencional	Utilización de 1 o 2 dosis de a 0.1U/kg de insulina al día en paciente con	Dosis de insulina a 0.1UI/Kg aplicada únicamente cuando la	Cuantitativa	UI/Kg/dosis

con insulina	hiperglicemia ≥ 215 mg/dl	glicemia en sangre exceda 215mg/dl, con objetivo de mantener la glicemia en valores de 180-200 mg/dl		
Terapia convencional de insulina que amerita infusión de insulina.	Utilización de 2 dosis de 0.1UI/Kg/dosis insulina en bolus con una hora de diferencia entre cada una y al no disminuir la hora de aplicar la segunda dosis la glicemia se inicia infusión de insulina 0.1UI/Kg para y cada 6 hrs	Utilización de 2 dosis de 0.1UI/Kg/dosis de insulina en bolus y al no disminuir la glicemia ≤ 215 mg/dl iniciar infusión de insulina 0.1UI/Kg para y cada 6 hrs	Cuantitativa	UI/kg/dosis para y cada 6 hrs
Terapia intensiva con insulina	Utilización de insulina en infusión incluyendo al tener un glucómetro >150 mg/dl con monitoreo de la glicemia a cada hora, con el objetivo de alcanzar glicemias en valores de 80-100mg/dl	infusión de insulina cuando la glicemia en sangre sea ≥ 150 mg/dl con el objetivo de mantener la glicemia en valores de 80-100mg/dl, a dosis basadas en el protocolo de la Universidad de Washington que va de dosis de 1.5 a 6 UI/hr según el valor de Glicemia	Cuantitativa	150-179mg/d- 1.5 UI/hr 180-239- 2UI/hr 240-299-3UI/hr 300-360 mg/dl— 4UI/hr ≥ 360 mg/dl- 6UI/hr

Hiperglicemia	En ayunas la glucosa sanguínea no debe exceder de 126 mg/dl, y 200 mg/dl el resto del tiempo	Valores de glicemia en sangre >150mg/dl Tanto en muestra capilar y sérica	Cuantitativa De Razón o Proporción	Mg/dl
Complicaciones Asociado a tratamiento con insulina Hipoglicemia	Valores de Glucosa en Sangre <70mg/dl	Glucosa en sangre con valor por debajo de los 70mg/dl	Cuantitativa De Razón o Proporción	SI NO
Choque séptico	Disfunción Cardiovascular A pesar de la administración de fluidos isotónicos EV ≥ 40 ml/Kg. en 1 hora presenta: Hipotensión o Necesidad de drogas vasoactivas. O Dos de los siguientes criterios: Acidosis metabólica, déficit de bases	Disfunción Cardiovascular A pesar de la administración de fluidos isotónicos EV ≥ 40 ml/Kg. en 1 hora presenta: Hipotensión o Necesidad de drogas vasoactivas. O Dos de los siguientes criterios: Acidosis metabólica, déficit de	Cualitativa	PRESENTE AUSENTE

	<p>>5 mEq/l.</p> <p>Aumento del ácido láctico.</p> <p>Oliguria: < 0,5 ml/Kg/hora.</p> <p>Relleno capilar prolongado.</p> <p>Diferencia entre temperatura central y periférica > 3 °C</p> <p>Taquicardia y pobre perfusión con o sin hipotensión.</p>	<p>bases > 5 mEq/l.</p> <p>Aumento del ácido láctico.</p> <p>Oliguria: < 0,5 ml/Kg/hora.</p> <p>Relleno capilar prolongado.</p> <p>Diferencia entre temperatura central y periférica > 3 °C</p> <p>Taquicardia y pobre perfusión con o sin hipotensión</p>		
Hiperlactatemia tipo A	<p>Por disminución de la perfusión y oxigenación, en estados de choque en los cuales el aporte de oxígeno es insuficiente para alcanzar las demandas energéticas celulares, activándose el HIF.1, que inhibe a la enzima piruvato deshidrogenasa, ocasionando su rápida acumulación a nivel intracelular para posteriormente desviarse por la vía anaerobia hacia la formación de lactato, llevando su</p>	<p>Lactato por encima de 2mmol/L en pacientes que cumplan con criterios de choque séptico, debido a la disminución de la perfusión y oxigenación.</p>	Cualitativa	<p>Presente</p> <p>Ausente</p>

	<p>excreción al torrente sanguíneo.</p> <p>Lactato por encima de 2mmol/L</p>			
Fallo Pulmonar	<p>PaO₂/FIO₂ <300 (en ausencia de cardiopatía o lesión pulmonar previa)</p> <p>PaCO₂>65 Torr or 20mmHg de la basal</p> <p>Necesidad de FIO₂>50% para mantener Sat 92%</p> <p>Necesidad de ventilación invasiva o no invasiva.</p>	<p>PaO₂/FIO₂ <300 (en ausencia de cardiopatía o lesión pulmonar previa)</p> <p>PaCO₂>65 Torr or 20mmHg de la basal</p> <p>Necesidad de FIO₂>50% para mantener Sat 92%</p> <p>Necesidad de ventilación invasiva o no invasiva.</p>	Cualitativa	<p>Presente</p> <p>Ausente</p>
Fallo cardiovascular	<p>A pesar de la administración de Bolus de solución isotónica >40ml/Kg en una hora, persistencia de hipotensión (presión sistólica debajo del percentil 5 para la edad.</p> <p>Necesidad de utilización de aminas vasoactivas para mantener P/A en</p>	<p>A pesar de la administración de Bolus de solución isotónica >40ml/Kg en una hora, persistencia de hipotensión (presión sistólica debajo del percentil 5 para la edad.</p> <p>Necesidad de utilización de</p>	Cualitativa	<p>Presente</p> <p>Ausente</p>

	<p>valores normales para la edad.</p> <p>O 2 de las siguientes</p> <p>Acidosis metabolica sin causa aparente (EB>5 mEq/L)</p> <p>Lactato arterial mayor de 2</p> <p>Oliguria</p> <p>Llenado capilar >5min</p>	<p>aminas vasoactivas para mantener P/A en valores normales para la edad.</p> <p>O 2 de las siguientes</p> <p>Acidosis metabolica sin causa aparente (EB>5 mEq/L)</p> <p>Lactato arterial mayor de 2</p> <p>Oliguria</p> <p>Llenado capilar >5min</p>		
Fallo Neurológico	Condición que interrumpe las funciones neurológicas básicas y que alteran los componentes neurovegetativos , neuroendocrinos, nueromusculares y neurológico.	Condición que interrumpe las funciones neurológicas básicas y que alteran los componentes neurovegetativos , neuroendocrinos, nueromusculares y neurológico.	Cualitativa	Presente Ausente
Fallo Hematológico	Disfunción de la medula osea que consiste en falta de respuesta a estímulos debido a toxinas exógenas y	Disfunción de la medula osea que consiste en falta de respuesta a estímulos debido	Cualitativo	Presente Ausente

	endógenas	anoxas exógenas y endógenas		
Falla Renal	Disfunción de los riñones que evita que mantengan el control ácido base, electrolítico e hídrico del organismo.	Disfunción de los riñones que evita que mantengan el control ácido base, electrolítico e hídrico del organismo.	Cualitativo	Presente Ausente
Falla Hepática	Disfunción del sistema hepático que conlleva a la elevación de Bilirubinas totales >4mg/dl O 2 veces su valor para la edad de ALT	Disfunción del sistema hepático que conlleva a la elevación de Bilirubinas totales >4mg/dl O 2 veces su valor para la edad de ALT	Cualitativo	Presente Ausente
Fallo sistémico	Cuadro clínico que se caracteriza por la disfunción progresiva, y en ocasiones secuencial, de más de un sistema fisiológico y que puede ser el resultado directo de una lesión conocida (FMO primario) o consecuencia de la respuesta del huésped a una agresión englobándose en el SRIS (FMO secundario); en ambos casos la lesión puede ser de tipo infeccioso o no.	Cuadro clínico que se desarrolla al presentarse una disfunción progresiva de más de un sistema fisiológico del organismo.	Cualitativa	Presente Ausente

<p>MUERTE</p>	<p>Evento obtenido como resultado de la incapacidad orgánica de sostener la homeostasis. Dada la degradación del ácido desoxirribonucleico (ADN) contenido en los núcleos celulares, la réplica de las células se hace cada vez más costosa.</p> <p>O el cese global de funciones sistémicas en especial de las funciones bioeléctricas cerebrales, y por ende de las neuronales.</p>	<p>Evento obtenido como resultado de la incapacidad orgánica de sostener la homeostasis. Dada la degradación del ácido desoxirribonucleico (ADN) contenido en los núcleos celulares, la réplica de las células se hace cada vez más costosa.</p> <p>O el cese global de funciones sistémicas en especial de las funciones bioeléctricas cerebrales, y por ende de las neuronales.</p>	<p>cualitativa</p>	<p>Presente</p> <p>Ausente</p>
---------------	---	---	--------------------	--------------------------------

V. RESULTADOS

El estudio se llevo a cabo comparando a dos poblaciones, a los pacientes diagnosticados con choque séptico e hiperglicemia en la unidad de cuidados Intensivos de pediatría en el Hospital Roosevelt que fueron tratados con una terapia convencional la cual busca mantener la glicemia entre 180-200mg/dl, con la administración de bolus de insulina en el año 2015 y 2016 , comparados con los pacientes con el diagnóstico de choque séptico e hiperglicemia que recibieron una terapia intensiva con insulina la cual busca alcanzar niveles de glicemia 80-100mg/dl con infusión de insulina en el año 2015 y 2016 en las Áreas de Cuidados Intermedios y Emergencia Hospital Roosevelt.

Para el grupo control externo, se incluyeron los pacientes que durante el año 2015 y 2016 presentaron hiperglicemia y hayan tenido diagnóstico de choque séptico, se revisaron las papeletas de estos y se evaluó a que rango de hiperglicemia se les inicio tratamiento con insulina y cuál fue el valor de glicemia alcanzado con el mismo tratamiento y evaluar posteriormente la evolución de estos pacientes y si sobrevivieron o fallecieron.

El segundo grupo de pacientes fueron los que durante el año 2015 y 2016, desarrollaron choque séptico e hiperglicemia en los servicios de Emergencia y Cuidados Intermedios, a estos pacientes se les inicio tratamiento intensivo de insulina cuando alcanzaron un valor de glicemia ≥ 150 mg/dl para mantener valores de glicemia 80-100mg/dl ya que estos valores reducen la mortalidad en pacientes críticamente enfermo³ y se evaluó posteriormente si en pacientes que se utilizó este régimen de insulina se presento menor o mayor mortalidad comparada con aquellos pacientes que recibieron tratamiento convencional de insulina.

El estudio consistió en detectar desde el momento del ingreso a todo paciente que estuviera en riesgo de desarrollar un choque séptico, al cumplir los criterios se tomaran los laboratorios de rutina (hematología, química sanguínea) y Hemoglobina glicosilada, se y según el valor de glicemia del paciente, se evaluó el inicio de insulina o se siguió 12 hrs tras su ingreso³¹, si desarrollo hiperglicemia entre las primeras 12 hrs de su ingreso se incluyó en el estudio, si el paciente cumplía con los criterios de inclusión y exclusión.

Ambos grupos debían de cumplir con los criterios de choque séptico según Carcillo, los cuales son:

1. Disfunción Cardiovascular

A pesar de la administración de fluidos isotónicos EV ≥ 40 ml/kg en una hora presenta:

Hipotensión

Necesidad de drogas vasoactivas

O dos o más de los siguientes criterios:

- a. Acidosis Metabólica, déficit de bases ≥ 5 mEq/L
- b. Aumento del ácido láctico
- c. Oliguria $< 0,5$ ml/Kg/hora
- d. Relleno Capilar prolongado
- e. Diferencia entre temperatura central y periférica $> 3^{\circ}\text{C}$

1. Taquicardia y pobre perfusión con o sin hipotensión

Al paciente cumplir con los criterios de inclusión y exclusión y presentar una glicemia ≥ 150 mg/dl se inicio a administrar la insulina según el protocolo de la Universidad de Washington Algoritmo 1 para el manejo de hiperglicemia en pacientes con hiperglicemia por estrés. (Anexo 1)

Se inicio la infusión de insulina cuando la glicemia estuviera ≥ 150 mg/dl, según el protocolo ya mencionado se calculo el valor de insulina le debía de aplicar la paciente, la preparación de la insulina se realizo 24 unidades de insulina en 24 ml de Solución Salino al 0.9%, o en pacientes con restricción de líquidos 24 unidades en 12ml de solución salina al 0.9%, el paciente deberá de tener al momento de la infusión una solución dextrosa al 5 o solución mixta calculada a 100 ml/kg/dia o su APT para evitar hipoglicemias. La via de infusión fue través del catéter central por el lumen azul o vía periférica para evitar que sea desconectado con cada toma de muestra de sangre y eso afecte a su concentración en sangre y afecte los valores de glicemia en el paciente.

Los Controles de glucosa capilar y muestra sérica, se realizaron cada hora hasta lograr mantenerla en los valores deseados por 4 horas, luego al tener los 4 tomas con el valor deseado se realizaron cada 2 horas los glucómetros por dos valores normales, y luego se continuó realizando cada cuatro horas. Conforme los valores de glicemia se mantuvieron dentro de rangos normales, la infusión de insulina se suspendía al lograr valores de glicemia ≤ 150 mg/dl. Al suspender la infusión de insulina el paciente continuo con la solución ya sea dextrosa o salino calculado desde el principio.

El protocolo indica que cuando se vayan disminuyendo los valores de la glicemia en sangre conforme se fue monitorizando con los glucómetros se disminuyo la dosis de la insulina asía la parte superior de del logaritmo, en cambio si la glicemia continuo elevadose debe ir bajando en los alogaritmos para ir aumentando la dosis de insulina.

Durante el estudio también se evaluó si estos pacientes ya sea tanto los que recibieron tratamiento convencional como los que recibieron tratamiento intensivo con insulina desarrollaron hipoglicemia y si la aparición de esta tuvo alguna relación con el desenlace del paciente.

El manejo de la hipoglicemia según el protocolo a fue discontinuar la infusión de insulina, administrar bolus a 2cc/ kg de dextrosa al 10 y reevaluar la glicemia capilar cada 20 min, repetir dosis si glicemia < 60 mg/dl, y colocar aporte de glucosa en solución a 4 mg/dl.

El seguimiento de los pacientes en el estudio se realizara a su ingreso durante las primeras 12 hrs, para evaluar si desarrollo o no hiperglicemia, y el seguimiento hasta cuando con el régimen de insulina implementado se alcancen valores de normoglicemia y posteriormente 48 hrs posteriores para evaluar el desenlace del paciente y si presenta o no complicaciones o si fallece o sobrevive

TABLA NO. 1

No de Pacientes	
Casos	45
Controles	45
Controles con Infusión insulina	23
Controles sin Infusión	22

Ordenamiento de Variables:

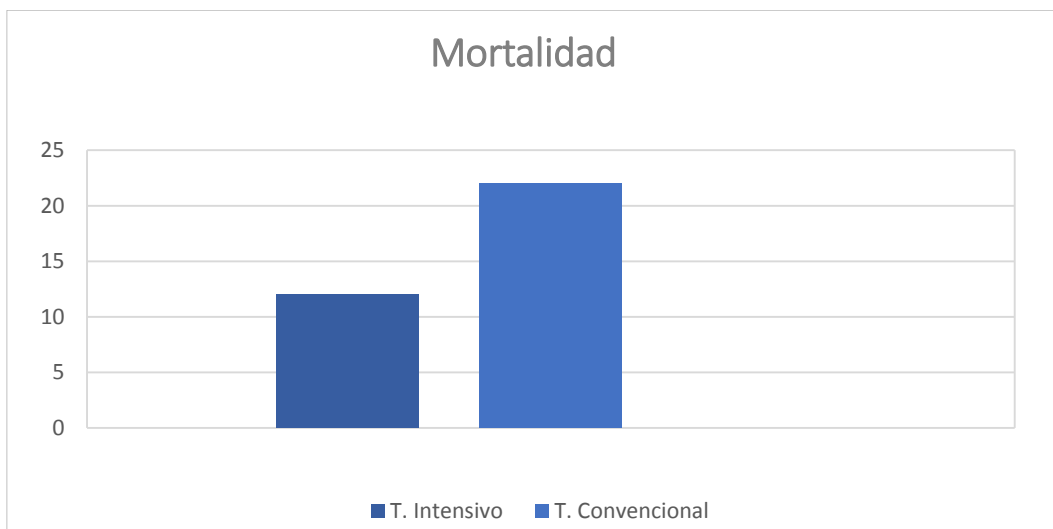
TABLA 2

Variables	CASOS	Controles	
		CON INFUSION	No Infusión
Mortalidad	12	14	8
ORIGEN INFECCION			
Pulmonar	32	18	17
Gastrointestinal	6	2	4
Urinario		1	
SNC	5	2	1
Hipoglicemia	11	3	0
Acidosis Metabólica	26	18	13
Hiperlactatemia	25	19	14
Fallo Pulmonar	25	19	12

Fallo Cardiovascular	15	10	14
Fallo Neurologico	5	4	2
Fallo Renal	14	11	3
Fallo Hepatico	14	6	2
Fallo Sistemico	16	11	4
Fallo Hematologico	10	8	2

GRAFICA 1

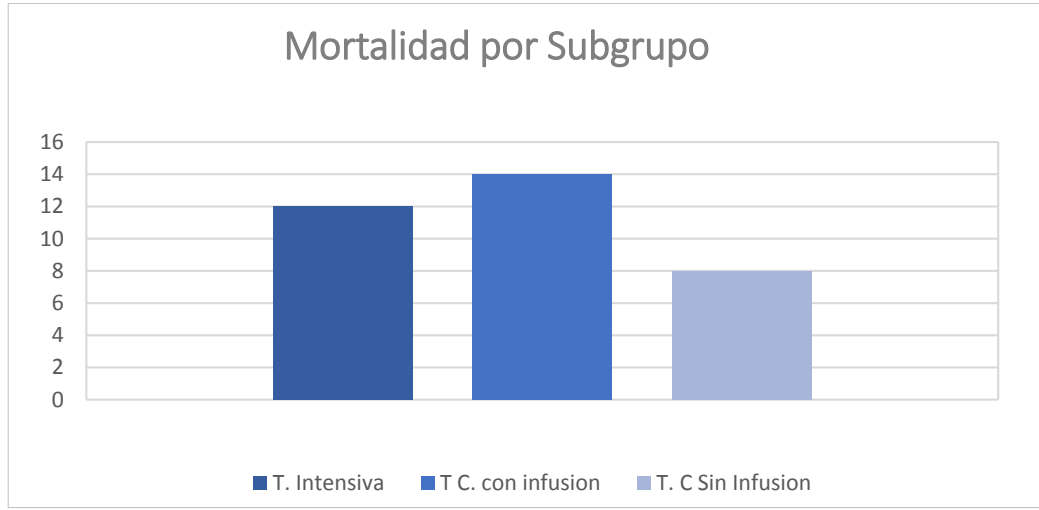
A. Mortalidad por Muestras



De los casos, que son los pacientes sometidos a terapia intensiva de insulina el 26.6% fallecieron, en cuanto a los controles, que son aquellos pacientes con terapia de insulina convencional el 48.8 % fallecieron.

GRAFICA 2

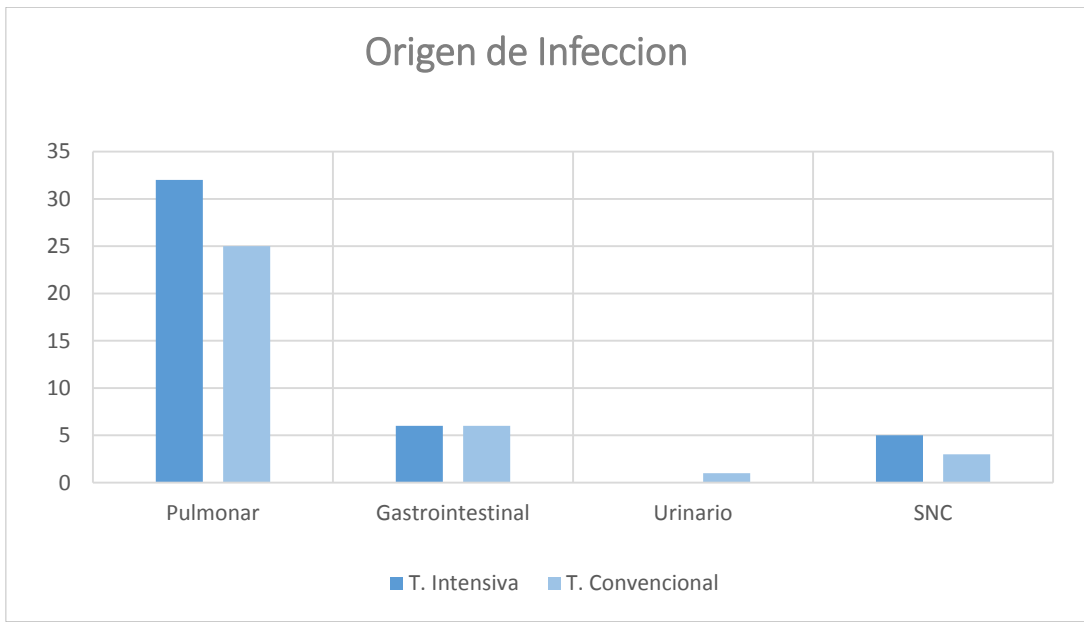
B. Mortalidad por Subgrupos



De los pacientes tomados como casos, 12 fallecieron que representan el 26.6% de los casos. De los casos controles que recibieron infusión de insulina el 60% falleció en comparación de los que no ameritaron infusión.

GRAFICA 3

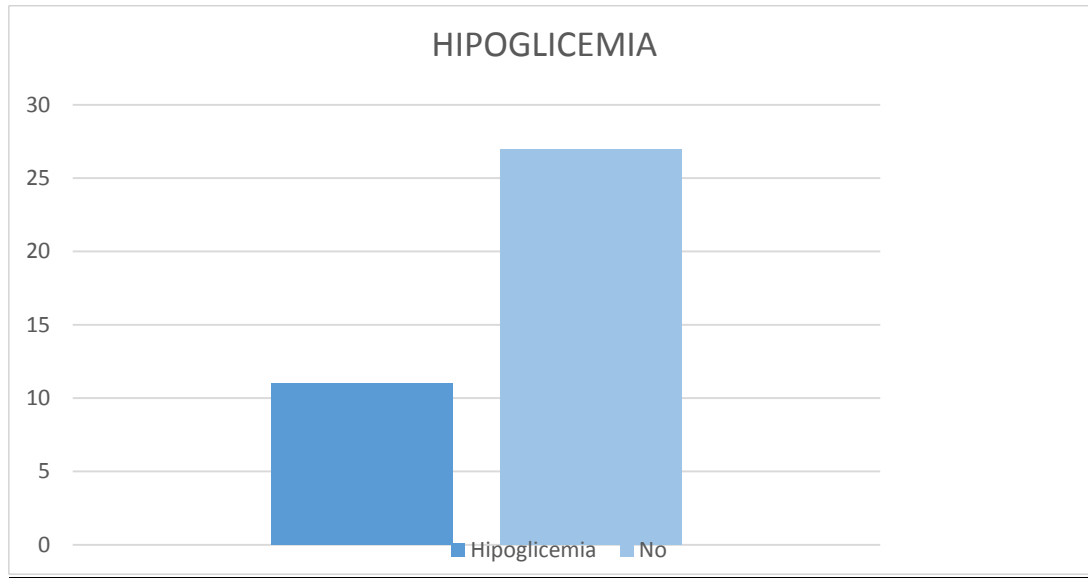
C. Origen Infeccioso



De ambos grupos de pacientes, el foco principal de infección es de origen pulmonar.

GRAFICA 4

D. CASOS QUE DESARROLLARON HIPOGLICEMIA



De los casos hasta el momento el 24.4% presentaron descenso del glucómetro por debajo de ≤ 70 mg/dl debido al incumplimiento de la toma del glucómetro a cada hora al encontrarse la infusión de insulina pasando, en estos el 95% no amerito aporte extra de glucosa, en un solo caso amerito aporte adicional de dextrosa para restablecer la glicemia, se desconoce si estas hipoglicemias fueron sintomáticas o no ya que los pacientes se encuentran bajo efectos de sedación.

ANALISIS DE DATOS:

ODD RATIO:

MORTALIDAD

TABLA 3

	CASOS	CONTROLES
MUERTOS	12	23
VIVOS	33	22

$$OR = \frac{12 \times 22}{264} = 0.34 = 34\%$$

$$33 \times 23 = 759$$

La mortalidad disminuye un 34 % en los pacientes sometidos a terapia intensiva de insulina comparada con los pacientes tratados con una terapia convencional de insulina sin importar si estos reciben infusión o no.

Intervalo de confianza (-0.079-0.17) >0.95

TABLA 4

Mortalidad infusión temprana vrs infusión tardía

	CASOS	CONTROLES
MUERTE	12	14
VIVOS	33	31

$$OR = \frac{12 \times 34}{372} = 0.80 = 80\%$$

$$33 \times 14 = 462$$

La mortalidad se puede reducir en un 80% de los pacientes bajo terapia intensiva de insulina comparada con los pacientes en terapia convencional que se les instaura terapia con infusión tardíamente. Lo que demuestra que hay diferencia entre ambos esquemas al momento de disminuir la mortalidad de los pacientes que presentan hiperglicemia, siendo mejor la terapia intensiva de insulina.

Intervalo de confianza (0.00083-0.0023)

TABLA 5

Hipoglicemia ≤ 70 mg/dl

	CASOS	CONTROLES
Presente	11	3
Ausente	34	42

OR= $11 \cdot 42 = 462 = 4.52$

$34 \cdot 3 = 102$

Los pacientes sometidos a una terapia intensiva de insulina presentan un riesgo de 4.52 de presentar hipoglicemia ≤ 70 mg/dl en comparación a la utilización del esquema de insulina convencional, con un intervalo de confianza del 95%.

INTERVALO DE CONFIANZA (-14.36,20.5)

VI. DISCUSION Y ANALISIS

En el estudio se incluyeron 38 pacientes que fueron tomados como casos al ser sometidos a terapia intensiva de insulina en la Emergencia y Unidad de cuidados Intermedios del Hospital Roosevelt y 45 pacientes fueron tomados como controles de la Unidad de Cuidados Intensivos de estos 23 casos requirieron infusión de insulina tras 2 bolus de insulina y 22 solo requirieron bolus de insulina. El estudio *Hiperglicemia y mortalidad en niños críticamente enfermos* Dr. José Tantaleán Da Fieno de la Facultad de Medicina Humana, Universidad Nacional Federico Villarreal establece El promedio del nivel de glicemia en los niños que fallecieron (172.07 mg%) fue significativamente mayor que el de los niños que no fallecieron (144.55 mg%) (Prueba U de Mann – Whitney para valores de distribución no normal de variables) por lo que este estudio pretendía mantener glicemias por menos de 150 mg/dl.

De los pacientes que fueron tomados como casos en 26.6 % se presento mortalidad en comparación a los controles en los que en 48.8% se presento mortalidad, al aplicar OR se evidencio que el protocolo aplicado de terapia intensiva de insulina disminuía 38% la mortalidad versus en protocolo de insulina convencional. De los pacientes tomados como casos 12 fallecieron que representa el 26.6 % de la muestra. De los pacientes tomados como controles los que recibieron insulina en infusión presentaron una mortalidad del 60%, esto se puede asociar a un retraso en el control de la glucosa sérica y aumento de los efectos secundarios del aumento de glucosa en sangre y aumento de la mortalidad. Al comparar el inicio temprano versus el inicio tardío de infusión de insulina al aplicar el OR al iniciarla de forma más rápida se reduce en un 85% la mortalidad en estos casos comparados con el grupo control. En el estudio *Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU* Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D., Alexander Wilmer, M.D., Ph.D., establece que la terapia intensive de insulín reduce los niveles de glucose serica sin embargo no presenta un resultado clinicamente significativo para reducir la mortalidad (37.3%) versus la terapia convencional de insulina que reduce el 40%.

El Origen de la infección en los pacientes que posteriormente progresaba a un choque séptico fue pulmonar en ambos grupos (78% en los casos y 77.7 % en los controles), seguido por gastrointestinal.

Otra evaluación realizada en el estudio fue que tan propenso fue el desarrollo de hipoglucemias en los pacientes del grupo de casos que fue sometido a terapia intensiva de

insulina ya que en estudios anteriores se evaluó que más del 79% desarrollaban hipoglucemia, tendencia que se presentó también durante este estudio ya que 11 casos de los 45 presentaron hipoglucemia al suspender la infusión de insulina, por lo que al aplicar OR se evidenció que es 4.5 más propenso que se desarrolle hipoglucemia en los pacientes que son sometidos a una terapia intensiva de insulina comparada con una terapia convencional. Estos datos son similares a los presentados en el estudio A Randomized Trial of Hyperglycemic Control in Pediatric Intensive Care en el cual se presentó mayor hipoglicemia en aquellos pacientes en los que se buscaban niveles de glucosa de 70-126 con la terapia intensiva de insulina en el cual 7.3% vs. 1.5%, $P < 0.001$ de los pacientes tratados con terapia convencional.

Se realizó un análisis si los pacientes que fallecieron durante la aplicación de este protocolo habían fallecido al presentar hipoglucemia o durante la infusión de insulina (ver anexo 1) pero ninguno de los 4 pacientes que fallecieron durante las 6 hrs iniciado el protocolo u omitido fallece con glucómetro ≤ 70 mg/dl.

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1. Los pacientes tratados con terapia intensiva de insulina presentan una disminución de la mortalidad del 34% en comparación con los pacientes sometidos a una terapia convencional de insulina, siendo este resultado estadísticamente significativo con una $p > 0.005$

6.1.2 Los pacientes sometidos a una terapia intensiva de insulina tiene un riesgo de 4.52 de presentar hipoglicemia en comparación con los que utilizaron el esquema convencional de insulina con un intervalo de confianza del 95%.

6.1.3 El impacto en la mortalidad de los pacientes con choque séptico al controlarla glicemia con la terapia intensiva de insulina es del 14% sin embargo al realizar el análisis estadístico este dato es estadísticamente significativo ya que tiene un $p > 0.005$.

6.1.4 la razón de probabilidad de reducir la mortalidad en los pacientes con terapia intensiva de insulina en el 2015 en las áreas de cuidados intermedios y emergencia fue de 34%, este valor no es estadísticamente significativo.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 Se recomienda que al utilizar la terapia intensiva de insulina se lleve un control estricto de la glicemia cada hora, ya que se evidencio en este estudio que al tener un control más estricto de este se redujo la presencia de hipoglicemias.

6.2.2. Este protocolo se llevo a cabo en pacientes mayores de 1 mes, no deberá de utilizarse en neonatos ya que las dosis de insulina son altas y no se a estudiado en esta población.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Macrae Duncan, Grieve Richard, Allen Elizabeth, Sadique Zia, Morris Kevin. A Randomized Trial of Hiperglycemic Control in Pediatric Intensive Care. Rev N ENG J MED (Estados Unidos) 2014 Vol 314 No 2
2. The NICE-SUGAR study Investigators. Intensive versus Conventional Glucose Control in critically ill patients. Rev N ENG J MED (Estados Unidos) 2009. Vol 360 No 13
3. Van de Berghe Greet, Wouters Pieter, Weekers Frank, Verwaest Charles, Bruyninckx Frans. Intensive Insuline Therapy in Critically Ill Patients. Rev N ENG J MED (Estados Unidos) 2001 Vol 345 No 19.
4. Malhotra Atul. Intensive Insulin in Intensive Care. Rev N ENG J MED (Estados Unidos) 2006. Vol354 No 5.
5. Finney Simon, Zekveld Cornelia, Elia Andi, Evans Timothy. Glucose Control and Mortality in Critically Ill Patients. JAMA (Estados Unidos) 2003 Vol 290 No 15
6. Berganza Edgar, Blanco Ricardo, Velasco Raul, Zaldaña Juan. Hiperglicemia al Momento del ingreso como factor de mortalidad en niños con shock septico. Revista de la Facultad de Medicina, Universidad Francisco Marroquin. (Guatemala) 2012, Vol 1 No 14.
7. Villamarin Ricardo, Puentes Fabian. Terapia Intensiva Con Insulina En el Paciente Con Sepsis Severa y Choque Septico. Universidad de Manizales- Facultad de Medicina (Colombia) 2009 Vol 9 No 2.
8. Castañeda Mario. La problematica del control estricto de la hiperglicemia en el paciente grave. Acta Medica Grupo Angel (Mexico) 2006 Vol 4 No 4.
9. Da Fieno Jose, Leon P Rosa, Barrientos A Armando, Hiperglicemia y Mortalidad en Niños críticamente enfermos. Revista Peruana de Pediatría. (Peru) 2006
10. Survival Using Glucose Algorithm Regulation (SUGAR STUDY). Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation (NICE STUDY) Protocol 293201. A multi-centre, open

label, randomised controlled trial of two target ranges for glycaemic control in Intensive Care Unit patients (Estados Unidos) 2004

11. Santos P Luis, Merlan Mabel. PREDICTORES DE MORTALIDAD EN LA SEPSIS GRAVE Y EL CHOQUE SÉPTICO. Medicentro. (Villa Clara) 2012;16(1)
12. Carrillo Raul, Carrillo Jorge, Vinay Brenda. Impacto de los vasopresores en la determinación de glucosa en el enfermo grave. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Y TERAPIA INTENSIVA Crítica (México) 2010 Vol XXIV No 3.
13. Baltazar Jose, Sanchez Luis, Cañas Nayeli. Disglucemia y mortalidad en pacientes críticamente enfermos. Revista de la Asociación Mexicana de Medicina Y TERAPIA INTENSIVA Crítica (México) Vol. XXVI, Núm. 2 / Abr.-Jun. 2012 pp 68-74
14. Gonzalez Felix, Nicolau Orlando, Coll Diosdado, Roura Juan, Perez Raul Tratamiento insulínico intensivo versus convencional de la hiperglucemia en el paciente grave. Revista Archivo Médico de Camagüey (Cuba) 2011 Vol 15 No 4
15. Carlson Damian. Hiperglicemia en pacientes críticos. Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario (Argentina) 2006
16. Nichols David G. Rogers Textbook of Pediatric Intensive Care. Four edition. 2008 Lippincott Williams & Wilkins
17. Raurell Marta, del Llano Cesar, Almirall Dolores, Catal Rosa Control glucémico en el enfermo crítico: comparación de dos protocolos de insulización intravenosa. The optimal blood glucose target in critically ill patient: comparison of two intensive insulin therapy protocols. 2009 (Estados Unidos) Volume 142, Issue 5.
18. Perez Objetivos de control glucémico en los pacientes críticos. Reflexiones acerca del estudio NICE-SUGAR Glycemic control in critically ill patients. Considerations about NICE-SUGAR study. Av Diabetol. 2009;(España, Barcelona) 25:347-8.
19. Kavanagh Brian, McCowen Karen. Glycemic Control in the ICU . Rev N ENG J MED (Estados Unidos) 2010. Vol 363 No 26
20. Van de Berghe Greet, Wilmer Alexander, Hermans Greet, Meersseman Wouter. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. Rev N ENG J MED (Estados Unidos) 2006 vol. 354 no. 5

21. Brunkhorst Frank, Engel Christoph, Bloos Frank, Meier-Hellmann, Ragaller Max,. Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis Rev N ENG J MED (Estados Unidos)2008;358:125-39
22. Cruz Mangas, Viñau Losada, Lopez Pumar. Manejo de la hiperglucemia en el paciente ingresado en UCI médicas y quirúrgicas. Inpatient glucose management in medical and surgical ICUs. Av Diabetol. 2006 (España, Sevilla); 22(3): 216-222
23. Martinez-Garcia, Leon-Sicairos, Vasquez-Cuadras, Torres-Galicia. Prevalencia de hiperglicemia en niños graves: ¿Es la hiperglicemia un factor de riesgo para mortalidad?. Mexico.
24. Montori Victor, Bistran, McMahon Molly. Hyperglycemia in Acutely Ill Patients
25. JAMA. 2002 (Estados Unidos) ; 288(17):2167-2169.
26. Soylemez Renda, Weiner Daniel, Larson Robin Benefits and Risks of Tight Glucose Control in Critically Ill Adults A Meta-analysis. JAMA. 2008 (Estados Unidos) Vol 300, No. 8 93
27. Dr. Hernandez Karel, Dr. Santos Jose. Falla organica multiple: acercamiento al tema Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Unidad de Cuidados Intensivos Quirúrgicos. 1999. Disponible en http://bvs.sld.cu/revistas/car/vol13_1_99/car10199.htm
28. Branco R. et al. Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock Pediatr Crit Care Med; 6:470-472, 2005
29. Yung M. et al Glucose control, organ failure, and mortality in pediatric intensive care Pediatr Crit Care Med; 9:147-152, 2008
30. Dr Tangari Elsa, Talasimov Carolina, Cabaleiro Mariela, Dra Alberti Marta. Relación entre nivel de glicemia y morbimortalidad en el paciente pediátrico crítico Archivos de Pediatría del Uruguay 2009; 80 (3)
31. Faustino E, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children. J Pediatr 2005; 146.

VIII. ANEXOS

INSTRUMENTO UTILIZADO PARA RECOLECCION DE DATOS

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS

Nombre del Paciente _____

Servicio _____ Fecha _____ Edad _____

Registro _____

Sexo M__ F__

Familiar o Encargado que autoriza: _____

- Diagnósticos:

- Mortalidad

SI _____ NO _____ Fecha _____

Hora	Dosis Insulina	de		Glicemia		Observación
				SERICA	CAPILAR	

Días de estancia Hospitalaria	
ORIGEN Infección	
PULMONAR	
GASTROINTESTINAL	
URINARIO	
Días de Antibiótico	
Días de Catéter	
Días de Ventilación Mecánica	
Hipoglicemia	
Acidosis Metabólica	
Hiperlactatemia	
Fallo Pulmonar	
Fallo Cardiovascular	
Fallo Neurológico	
Fallo Hematológico	
Fallo Renal	
Fallo Hepático	
Fallo sistémico	

OBSERVACIONES

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medios la tesis titulada TERAPIA INTENSIVA DE INSULINA EN PACIENTES CON DIAGNÓSTICO DE CHOQUE SÉPTICO E HIPERGLICEMIA para pronósticos de consulta académica sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala, lo que conduzca a su reproducción comercialización total o parcial.