

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

**HIPERGLICEMIA COMO FACTOR DE MAL PRONÓSTICO
PACIENTE PEDIÁTRICO CRÍTICO, HOSPITAL NACIONAL DE
OCCIDENTE**

2010.

WILFREDO RIXQUIACCHE SACALXOT



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 Ciencias en Pediatría.

Agosto, 2013

**UNIVERSIDAD SAN CARLOS DE GUATEMALA
ESPECIALIDADES MÉDICAS.
HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE.**

Resumen.

Hiperglucemia como factor de mal pronóstico, paciente pediátrico en estado crítico, Hospital Nacional de Occidente, Quetzaltenango, Guatemala, 2010.

Autor: Dr. Wilfredo Rixquiacche Sacalxot.

Introducción: conocer el comportamiento de los niveles de glucosa nos pueden ayudar a tomar decisiones de tratamiento en el paciente pediátrico, crítico, y tomarlo como un parámetro de mal pronóstico. Se encuentra descrito ampliamente la hiperglucemia en el paciente bajo estrés metabólico y su relación con la evolución tórpida y fallida. se involucran varios mecanismos metabólicos como: 1) Aumento de la captación periférica de glucosa, 2) Aumento de la utilización periférica de glucosa, 3) Hiperlactacidemia, 4) Aumento de la gluconeogénesis y disminución de la glucogénesis, 5) Intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina. Su identificación y tratamiento oportuno han demostrado una evolución favorable. **Objetivo:** Conocer los niveles de hiperglucemia en pacientes en estado crítico como factor de mal pronóstico en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Hospital Regional de Occidente. **Muestra:** 121 niños en estado crítico; 46.7% niñas, 53.2% niños. **Material y Métodos:** estudio prospectivo de tipo longitudinal, realizado en pacientes en estado crítico admitidos en la unidad de cuidado intensivo pediátrico, el cálculo de la muestra fue por simple conveniencia, se incluyeron Pacientes en estado crítico de ambos sexos que cuente con una muestra de glucemia al ingreso y controles cada 24 horas por cinco días continuos y se tomaron patologías crónicas y agudas. Se excluyeron Pacientes con diabetes mellitus y/o cetoacidosis diabética con diagnóstico previo y/o posterior a su ingreso, anomalías congénitas y/o errores del metabolismo y pacientes que egresan en contraindicación médica. **Resultados:** el valor predictivo positivo para tomar los valores de hiperglucemia como factor predictivo de mal pronóstico fue de 1.27, con un valor predictivo negativo de 0.40, el riesgo relativo fue de 0.8, con una sensibilidad de 0.54 y especificidad de 0.38. **Conclusiones:** Los valores de glucosa encontrados en el presente estudio corresponden a hiperglucemias sin embargo no relación pronostica con la mortalidad de los pacientes en estado crítico del servicio de intensivo pediátrico del Hospital Regional de Occidente. La sensibilidad y especificidad de los valores de glucosa encontrados son muy bajas por lo que se determina que no hay significancia estadística.

Summary.

Hyperglycemia as a factor of poor prognosis in critically ill pediatric patients, National Hospital Quetzaltenango. Guatemala, 2010.

Author: Dr. Wilfredo Rixquiacche Sacalxot.

Introduction: To determine the behavior of glucose levels can help us to make treatment decisions in the pediatric patient, critical, and take it as a parameter of poor prognosis. It is widely reported hyperglycemia in patients under metabolic stress and its relation to the torpid and failed. involved several metabolic mechanisms as: 1) Increased peripheral glucose uptake, 2) Increased peripheral glucose utilization, 3) hyperlactataemia, 4) Increased gluconeogenesis and decreased glycogenesis, 5) Glucose intolerance and insulin resistance. Their identification and treatment have shown a positive trend. **Objective:** To determine the levels of hyperglycemia in critically ill patients as a poor prognostic factor in the Pediatric Intensive Care Unit of the Western Regional Hospital. **Sample:** 121 children in critical condition, 46.7% girls, 53.2% boys. **Methods:** Prospective longitudinal, performed in critically ill patients admitted to the pediatric intensive care unit, the sample was calculated by simple convenience, included critically ill patients of both sexes that has a sample admission glycemia and controls every 24 hours for five continuous days and chronic and acute 6tomaron. We excluded patients with diabetes mellitus and / or diabetic ketoacidosis with previous diagnosis and / or after admission, birth defects and / or errors of metabolism and patients that leave on medical contraindication. **Results:** The positive predictive value to take the values of hyperglycemia as a predictor of poor prognosis was 1.27, with a negative predictive value of 0.40; the relative risk was 0.8, with a sensitivity of 0.54 and specificity of 0.38. **Conclusions:** Glucose values found in this study are not yet related hyperglycemia predicts mortality in critically ill patients in the pediatric intensive service Western Regional Hospital. The sensitivity and specificity of glucose values found are very low so it is determined that there is no statistical significance.

INDICE DE COMTENIDOS

RESUMEN.		Pg.
I	INTRODUCCION.	1
II	ANTECEDENTES.	2
III	OBJETIVOS.	12
	3.1 Objetivo General.	12
	3.2 Objetivo Específico.	12
IV	MATERIALES Y METODOS.	13
	4.1 Tipo de Estudio.	13
	4.2 Población.	13
	4.3 Sujeto de Estudio.	13
	4.4 Calculo de Muestra.	13
	4.5 Criterios de Inclusión.	13
	4.6 Criterios de Exclusión.	13
	4.7 Descripción del Proceso de Selección.	13
	4.8 Cuadro de Operación de Variables.	13
V	RESULTADOS.	16
	Cuadro 1 Edad de los Pacientes.	16
	Cuadro 2 Niveles de Glucemia.	17
	Cuadro 3 Cálculo de Medidas de Asociación.	18
	Cuadro 4 Diagnósticos de Hospitalización.	19
VI	DISCUSION Y ANALISIS	20
	6.1 Discusión.	20
	6.2 Conclusiones.	22
	6.3 Recomendaciones.	23
VII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.	24
VIII	ANEXOS.	27

I. INTRODUCCION

En las unidades de cuidado intensivo se utilizan varias escalas de medición algunas cualitativas, otras cuantitativas para determinar el riesgo de mortalidad de los pacientes.

Por muchos años se ha estudiado al ácido láctico como factor pronóstico de los pacientes y se ha encontrado que aquellos que presentan niveles mayores a 5 mmol/l se han asociado a complicaciones y muerte. La mayoría de pacientes que presentan niveles mayores a 10 mmol/l se ha asociado a muerte (1), y en múltiples estudios se ha determinado el valor predictivo del mismo.

Hace algunos años se identificó que en algunos pacientes, en las unidades de cuidado intensivo se cuantificaban hiperglucemias sin ser diagnosticados como diabéticos y más tarde se determinó que los pacientes en condiciones críticas presentan alteraciones de los niveles de glucosa secundaria al proceso de estrés al que está sujeto el organismo en ese momento y que el tratamiento oportuno del mismo mejoraba la supervivencia. Por lo que ha tomado auge la investigación del mismo y establecer como factor pronóstico en los servicios de cuidado intensivo, para tomar las medidas correspondientes como se ha hecho con los niveles de ácido láctico.

En el Hospital Regional de Occidente “San Juan de Dios” se cuenta con un servicio de cuidado intensivo pediátrico donde constantemente se monitorea los niveles de glucosa. En algunos casos debido a las infusiones de glucosa y/ o alimentación enteral o parenteral que se administra a los pacientes, y en muchos casos se han cuantificado hiperglucemias sin determinar o analizar su correlación con la mortalidad. Por lo que el propósito de este estudio es determinar los niveles de glucosa y demostrar su valor pronóstico en los pacientes críticos y su relación con la defunción y las principales patologías para determinar su valor predictivo. Es una prueba de disponibilidad inmediata, fácil de realizar y de bajo costo. Por lo que es un parámetro cuantitativo que puede implementarse en nuestros hospitales para el monitoreo constante del paciente en estado crítico.

II. ANTECEDENTES

La demanda actual de pacientes críticos requiere una monitorización adecuada en las unidades de cuidado intensivo con técnicas menos invasivas y que sean confiables por lo que se han tratado de encontrar indicadores confiables, sencillos y no invasivos.

Como es sabido, el valor pronostico de los niveles de acido láctico se han estudiado ya por muchos años y se ha demostrado que es confiable y se han publicado estudios demostrando su sensibilidad.

El control de la glicemia en pacientes críticos ha sido objeto de un creciente interés y debate en los últimos años. El “disparador” de esta polémica ha sido el artículo de Van den Verghe en 2001 que reportó una reducción muy importante de la mortalidad corrigiendo la hiperglucemia, mayor que la lograda con otras medidas habituales de sostén aplicadas a los pacientes críticos (3).

La asociación entre hiperglucemia y enfermedad aguda crítica es conocida desde hace mucho tiempo, y ha recibido diversos nombres a lo largo de la historia. Diabetes del estrés, diabetes traumática y diabetes de la agresión son algunos de ellos.

Se define como diabetes del estrés cuando, en el contexto de enfermedad crítica, aparece una hiperglucemia de forma transitoria y en ausencia de diabetes previa. La prevalencia con que aparece en la bibliografía varía debido a la diferencia en los criterios diagnósticos. Se han considerado glucemias superiores a 120-200 mg/dl. Se han descrito en el 3,8-5% de los pacientes pediátricos ingresados en urgencias (4,5), en el 50% de los pacientes con sepsis ingresados en unidades de cuidados intensivos (6) en el 3-71% de los pacientes con infarto agudo de miocardio (2) en el 20-50% de los que presentan un accidente cerebro vascular agudo (7) y en el 12% de la población hospitalizada (8).

En el Perú se realizó un estudio prospectivo de cohorte desde el año 2001 al 2005. Se incluyeron 939 pacientes para el estudio, 523 varones y 416 mujeres. La edad promedio fue de 44.54 meses (0.02 – 207), la mediana de estancia fue de 6.45 días. La mortalidad global fue 19.5%. El nivel de glicemia promedio fue 144.55 vs. 172.07 mg% en los sobrevivientes y fallecidos, respectivamente ($p < 0.05$). Se encontró hiperglucemia en 428 casos (45.6%) y 442 casos (47.1%) pertenecieron al grupo control. La mortalidad en el grupo de hiperglucemia fue mayor que la del grupo control (21.7% vs. 15.4%).

Otro estudio realizado en Argentina en pacientes con accidente cerebro vascular concluyeron que con el número de pacientes estudiado ese momento, podían decir que la hiperglucemia al ingreso es un factor de mal pronóstico en pacientes con diagnóstico de Accidente cerebro vascular Isquémico, ya que el aumento precoz de las concentraciones de glucosa en plasma en estos pacientes afecta la evolución clínica y neurológica del cuadro, en forma Estadísticamente significativa.

Con respecto a los pacientes con Accidente cerebro vascular hemorrágico, las escalas estudiadas no mostraron que la hiperglucemia al ingreso represente un factor de mal pronóstico en la evolución de estos pacientes, pero el número de pacientes con diagnóstico topográfico de Accidente Cerebro vascular Hemorrágico fue menor, por lo que creen conveniente reevaluar los datos una vez incluidos más pacientes, para establecer fehacientemente la relación entre hiperglucemia y este subgrupo de pacientes.

En el Hospital Materno Infantil de Argentina se realizó un estudio observacional longitudinal (seguimiento de una cohorte) y analítico en el que cuantificaron los niveles de glucosa en el líquido amniótico y su relación con el parto pretermino y recién nacidos pretermino y encontraron que la glucosa en líquido amniótico fue el mejor predictor del parto prematuro (punto de corte > 37 mg/dl por curva ROC; Área bajo la curva $0.61 + 0.09$, $p=0.226$), con una especificidad del 68%, valor predictivo positivo del 75% y $LR+ = 1.62$.

De acuerdo a lo descrito el valor de la glucosa puede determinarse como un indicador de mal pronóstico hacia una evolución fallida del paciente, por lo que podemos considerarlo como un factor predictor de mal pronóstico.

HIPERGLICEMIA EN EL PACIENTE CRÍTICO.

En condiciones normales la concentración sérica de glucosa se encuentra estrechamente regulada. Luego del ayuno, la euglicemia se mantiene porque la tasa de producción hepática de glucosa iguala a la tasa de captación de la misma. Después de una ingesta, el aumento de la glicemia es seguido por un rápido incremento de la insulina y un descenso del glucagón. Estos cambios conducen a una disminución en la producción hepática de glucosa y a un aumento en su captación periférica, a través del cual se previene que los niveles séricos de glucosa superen los 150 mg/dl.

Durante la enfermedad, el stress, modifica la dinámica de los hechos, a través de un cambio en la utilización de sustratos y en la tasa de síntesis de sustancias.

La injuria accidental o quirúrgica, sepsis, quemaduras u otras enfermedades graves tales como infarto de miocardio o accidente cerebro vascular, provocan una respuesta sistémica conocida como “respuesta de stress”. Esta respuesta es la consecuencia de la liberación de hormonas contrareguladoras (cortisol, catecolaminas, glucagón y hormona del crecimiento), y de citoquinas proinflamatorias que afectan la homeostasis de la glucosa indirectamente estimulando la secreción de hormonas contrareguladoras, y directamente alterando la respuesta celular a la insulina. Esta “*diabetes de la injuria*” se manifiesta como un síndrome que consiste en:

1. Hipermetabolismo (aumento del consumo de oxígeno, hiperglucemia, hiperlactacidemia y catabolismo proteico).
2. Estado hiperdinámico cardiovascular.
3. Manifestaciones clínicas como: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, y leucocitosis.

La respuesta de stress provoca una serie de cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono, que incluyen:

1. Aumento de la captación periférica de glucosa.
2. Aumento de la utilización periférica de glucosa.
3. Hiperlactacidemia.
4. Aumento de la gluconeogénesis y disminución de la glucogénesis.
5. Intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.

1) Aumento de la captación de glucosa.

Es posible que esta respuesta tenga por objetivo proveer a los tejidos de cantidades adecuadas de energía, especialmente en aquellos que participan de la respuesta inmune y en la cicatrización de heridas.

La captación de glucosa en la mayor parte de los órganos ocurre a través de un transportador de membrana, pasivo y saturable. Existen cinco isoformas del mismo, pero tres de ella desempeñan el rol más importante, estas son:

Glut 1: Es responsable de la captación basal de glucosa. Se encuentra en altas concentraciones en células de la barrera hemato-tisular. Tiene alta afinidad por la glucosa, no requiere de insulina para su funcionamiento y asegura el transporte, aún en condiciones de hipoglucemia.

Glut 2: Tiene una distribución más restringida. Se expresa en hígado, riñón, intestino delgado y células Beta pancreáticas. Interviene en la captación y liberación de glucosa en el hígado y en la regulación de la secreción de insulina.

Glut 4: Se presenta solo en tejidos donde la captación de glucosa está mediada por insulina: músculo, tejido adiposo y cardíaco.

La captación periférica de glucosa también se efectúa sin la intervención de insulina (captación de glucosa no insulínica: CGNI). Esto ocurre en sistema nervioso central, hígado, leucocitos y eritrocitos. Algunos tejidos insulinosensibles, como músculo y tejido adiposo, pueden también incorporar glucosa por este mecanismo.

En condiciones basales, post-absortivas, el 80% de la glucosa es captada por CGNI, predominantemente en el cerebro. El músculo da cuenta del 20% de la captación, de la cual el 50% es mediado por insulina y el resto no.

En condiciones de hiperglucemia la captación de glucosa experimenta un efecto de “acción de masa”, en donde la captación aumenta en proporción directa con los niveles sanguíneos. Gran parte de este incremento se debe a un aumento de la CGNI en el músculo, y es el mecanismo de mayor relevancia durante el stress. Sin embargo, como se verá más adelante, a pesar de la mayor captación, esta no alcanzaría a normalizar los niveles séricos como consecuencia de la resistencia insulínica.

Aumento de la utilización periférica de glucosa.

Luego de su captación, la glucosa es metabolizada a piruvato a través de la vía glucolítica. Durante la injuria existe una preferencia por la utilización anaeróbica de la glucosa. Se pensaba que este hecho se debía al déficit de energía celular, que resultaba de la hipoxia durante los estados de injuria. Sin embargo algunos experimentos no han podido demostrar este déficit de la bioenergética celular durante la sepsis. No existe una explicación acerca de porque las células escogen esta vía para satisfacer sus requerimientos, más aún si se tiene en cuenta que no es la forma más eficiente para producir energía, ya que la producción de ATP es 18 veces mayor durante la oxidación aeróbica. Se presume que la glucólisis tendría el beneficio de una mayor “flexibilidad metabólica” ya que le permite a diferentes tejidos compartir la fuente de carbonos (lactato) que pueden ser utilizados para oxidación o gluconeogénesis. El piruvato producido durante la glucólisis puede ser dirigido a cualquiera de las siguientes vías: 1) oxidación a CO_2 , 2) conversión a lactato, 3) transaminación a alanina, 4) reciclado a glucosa vía oxalacetato.

Hiperlactacidemia.

El aumento del ácido láctico es común en los pacientes críticos. La magnitud de la hiperlactacidemia se correlaciona con la severidad del hipermetabolismo y se acompaña de aumento en la excreción de nitrógeno ureico, del consumo de oxígeno y resistencia a la acción de la insulina.

La hiperlactacidemia del stress está provocada por un aumento en la captación periférica de glucosa que estimula la producción de lactato y piruvato por un efecto de “acción de masa”. La mayoría del lactato es reciclado a glucosa a través del ciclo de Cori. Este ciclo no da por resultado la producción neta de glucosa nueva, sin embargo proporciona un medio por el cual los productos finales de la glucólisis pueden entrar en un proceso anabólico en lugar de acumularse en el torrente sanguíneo o experimentar nueva oxidación.

Aumento de la gluconeogénesis y disminución de la glucogénesis.

La gluconeogénesis incluye a aquellas vías metabólicas responsables de la conversión de sustratos “no hidratos de carbono” a glucosa o glucógeno. El lactato y la alanina son los sustratos principales de este proceso durante el stress, otra fuente proviene del glicerol, pero su contribución no sería mayor al 20%.

Las hormonas desempeñan un papel importante en la regulación de la gluconeogénesis. El proceso es estimulado por glucagón, cortisol y adrenalina, mientras que es inhibido por insulina. La hiperglucemia debería ejercer un freno a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, pero durante la respuesta de stress se observa una resistencia a la inhibición por insulina y glucosa. Actualmente se considera que las citoquinas proinflamatorias serían las responsables de este comportamiento.

La depresión de la glucogénesis está bien documentada en sepsis e injuria aguda por otras causas. Sería el resultado de la constante degradación de glucógeno inducida por las hormonas contrareguladoras y por la inhibición de la enzima glucógeno sintetasa inducida

por citoquinas. Esta respuesta podría interpretarse como un recurso, por medio del cual se promueve la producción hepática de glucosa para asegurar su disponibilidad a nivel tisular.

Intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.

Durante la respuesta al stress la captación de glucosa en heridas y otros órganos, que intervienen en la respuesta a la agresión se encuentra aumentada. En estos sitios la incorporación de glucosa no depende de la insulina. Esta mayor captación contribuiría a estabilizar los niveles sanguíneos de glucosa. Sin embargo en cierto momento ocurre una saturación de este proceso que conduce a hiperglucemia. Si bien los niveles de insulina en pacientes con injuria se encuentran normales o levemente elevados existiría una resistencia a la acción de la insulina en los tejidos. El mecanismo exacto de esta resistencia no se ha dilucidado, pero se sabe que ocurre en algún punto posterior a la unión de la insulina con el receptor de membrana (efecto post-receptor).

Mecanismos que aumenta la morbimortalidad.

El mayor riesgo de complicaciones que acarrea la diabetes está ampliamente documentado, así como también es evidente que la normalización de las cifras de glicemia con insulina disminuye la frecuencia de las mismas.

Es difícil establecer con exactitud si esta reducción de los riesgos se debe a los efectos beneficiosos de la insulina “per se”, a la anulación de los efectos perjudiciales de la hiperglucemia o a una combinación e ambas.

Durante la hiperglucemia de stress podrían añadirse algunas particularidades que sumarían efectos tóxicos en este grupo particular de pacientes críticos.

Los factores más importantes que determinan la hiperglucemia asociada a injuria o “diabetes de stress” son:

- 1) Resistencia a la acción insulínica con la consecuente disminución de de la incorporación de glucosa a la célula.
- 2) Aumento de la gluconeogénesis y falta de “freno” de la misma por insulina.

Mayor susceptibilidad a las infecciones

Una mayor predisposición a infecciones es común en pacientes con hiperglucemia. Esto podría deberse a:

- Alteración en la función de los neutrofilos: Esta función está comúnmente alterada en pacientes con diabetes y es proporcional al grado de hiperglucemia. El aumento en los niveles de glicemia reduce la actividad fagocítica, opsónica y bactericida intracelular.
- Mayor adherencia de los microorganismos: Por una alteración en la composición de los hidratos de carbono de los receptores de pared.
- Inhibición de la fagocitosis mediada por complemento.
- Alteración en la inmunoglobulinas por glicosilación no enzimática de las mismas

- Mayor desarrollo bacteriano asociado a la presencia de edema.

Efecto tóxico de la hiperglucemia sobre el sistema vascular.

La hiperglucemia de stress se asocia a un peor pronóstico en eventos isquémicos tales como: infarto agudo de miocardio y accidente cerebro vascular.

Infarto agudo de miocardio.

Los mecanismos invocados para explicar estos hallazgos incluyen:

Disminución de la contractilidad, aumento de la frecuencia de arritmias, deterioro del vaso relajación dependiente del endotelio y un estado protrombótico relacionado a la alteración de la función plaquetaria y a una inhibición del sistema fibrinolítico.

Una revisión de la literatura sobre las consecuencias de la hiperglucemia en pacientes con infarto agudo de miocardio destaca que aquellos pacientes con glicemias mayores de 146 mg/dl al ingreso tenían un riesgo de muerte 3,9 veces mayor. El nivel de glicemia al ingreso fue un factor de riesgo para daño cardíaco y mortalidad tardía aún en pacientes sin diabetes.

El mecanismo a través del cual la hiperglucemia ejerce sus efectos perjudiciales se desconoce. Se especula que la relajación vascular coronaria se afectaría con los niveles elevados de glicemia. Se ha observado a nivel experimental que la vasodilatación dependiente del endotelio, evaluada por medio de la curva dosis respuesta a metacolina, se encuentra atenuada en presencia de hiperglucemia aguda.

El aumento de la glucosa refleja un déficit relativo de insulina, el cual se asocia a aumento de la lipólisis y exceso en los niveles circulantes de ácidos grasos libres (AGL). Este efecto estaría exagerado durante el stress agudo como, el que se observa durante el infarto agudo de miocardio. Los AGL, sustrato de elección para el miocardio sano, serían tóxicos para el miocardio isquémico y provocarían daño en las membranas celulares, sobrecarga de calcio y arritmias.

La potencial importancia del déficit insulínico se ilustra en ensayos terapéuticos controlados en donde la administración de insulina mejora los resultados finales.

En el estudio DIGAMI se incluyeron 620 pacientes con diabetes e infarto agudo de miocardio y fueron asignados en forma randomizada al tratamiento convencional o a una infusión de insulina seguida de la administración de dosis subcutáneas, por al menos tres meses. En este estudio se observó una reducción en la mortalidad del 28% ($p=0.011$) luego de un seguimiento promedio de 3,4 años.

Isquemia cerebral.

En forma similar a los pacientes con infarto de miocardio, la presencia de hiperglucemia al momento de la admisión en pacientes con isquemia cerebral se asocia a un riesgo de muerte 2 a 3 veces mayor y a un mayor detrimento de la recuperación funcional.

Asimismo la persistencia de hiperglucemia luego de instalado el accidente cerebro vascular (ACV) se asocia a expansión del infarto y peores resultados funcionales.

Los mecanismos a través de los cuales la hiperglucemia sería perjudicial para los pacientes con ACV son especulativos, se han planteado las siguientes posibilidades:

1) La acumulación de lactato y la acidosis intracelular en el cerebro isquémico (producida mediante el metabolismo anaeróbico de la glucosa) serían tóxicos. La acidosis intracelular promovería y aceleraría la injuria isquémica aumentando la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres del oxígeno (RLO). Esto, a su vez, permitiría la acumulación de calcio intracelular y deterioraría la función mitocondrial.

Estos efectos neurotóxicos serían particularmente importantes en el área de “penumbra”, esto es, la región de parénquima cerebral que rodea al centro de tejido infartado donde las neuronas se encuentran en situación de injuria pero todavía viables. De esta forma la hiperglucemia podría “reclutar” neuronas potencialmente recuperables dentro del infarto.

2) El déficit relativo de insulina asociado a la hiperglucemia aumentaría los AGL circulantes de un modo similar al descrito en los pacientes con IAM, sin embargo las consecuencias de este efecto en los pacientes con ACV no están dilucidadas.

3) La hiperglucemia podría favorecer la disrupción de la barrera hematoencefálica y aumentar la posibilidad de transformación hemorrágica. Es consistente con esta hipótesis la observación de una mayor posibilidad de conversión hemorrágica en pacientes tratados con activador tisular del plasminógeno y altos niveles de glicemia durante la admisión.

4) En los pacientes sin antecedentes de diabetes pero con hiperglucemia de stress es más probable la presencia de “disglucemia”, definiendo a esta última como aquellos niveles de glucosa por encima de lo normal pero por debajo del umbral diagnóstico de diabetes. Los pacientes con disglucemia se encuentran en un riesgo mayor de enfermedad vascular, debido a que pueden desarrollar infartos mayores como consecuencia de una vasculopatía más extensa.

5) Una pérdida de la relajación vascular dependiente del endotelio se ha documentado en etapas tempranas de la isquemia cerebral experimental y se asocia con la aparición de focos de infarto y muerte neuronal. Se postula también que la hiperglucemia se asocia con la liberación de glutamato, un aminoácido excitador. La insulina podría disminuir la captación de ácido gamma aminobutírico a través de los cuales tendría efectos neuroinhibitorios y neuroprotectores.

A diferencia de la evidencia de los beneficios de la terapia con insulina en pacientes con hiperglucemia e infarto agudo de miocardio aun resta demostrar que esto también ocurre en pacientes con ACV. Se encuentra en marcha un trabajo prospectivo, The Glucose Insulin in Acute Stroke Trial (GIST), que posiblemente responda en el futuro a estos interrogantes.

Toxicidad de la glucosa en los pacientes críticos.

La diabetes se asocia a un gran número de complicaciones crónicas, sin embargo la hiperglucemia de los pacientes críticos, aún en aquellos sin antecedentes de diabetes, se asocia a una mayor morbimortalidad. ¿Cómo es posible que esto ocurra de manera aguda? Las células normales están protegidas a los efectos deletéreos de una breve exposición a hiperglicemias moderadas a través de una “regulación hacia abajo” de los transportadores de glucosa. Se postulan las siguientes hipótesis para explicar esta “toxicidad aguda”.

Sobrecarga de glucosa celular.

El sistema nervioso, las células hepáticas, endoteliales, epiteliales y del sistema inmune pueden captar glucosa independientemente de la insulina. Los transportadores Glut 1,2 y 3 facilitan este transporte. En condiciones normales la hiperglucemia produce una “regulación hacia abajo” de los transportadores Glut 1 con el fin de proteger a las células de la sobrecarga. Durante la respuesta de stress las citoquinas proinflamatorias y otros mediadores aumentan la expresión y la actividad en la membrana celular de Glut 1 y 3 permitiendo la sobrecarga intracelular de glucosa. En contraste, otras células como las musculares y del tejido cardiaco, que captan glucosa a través de los transportadores insulino-dependientes GLUT 4, estarían relativamente protegidos.

Efectos tóxicos de la fosforilación oxidativa en pacientes críticos.

La glucosa en el citosol es transformada en piruvato y este en Acetil-CoA, luego de lo cual y, en presencia de oxígeno, genera ATP a través de la fosforilación oxidativa. La cadena mitocondrial respiratoria, además de producir ATP, genera pequeñas cantidades de anión superóxido. Normalmente 2 a 5% del O_2 usado por la mitocondria es metabolizado a superóxido, el cual es detoxificado por la superóxido-dismutasa (SOD). El exceso de glucosa intracelular produciría un incremento en la formación de superóxido. Este último al interactuar con el óxido nítrico y formaría peróxidonitrito que alteraría la estructura de las proteínas de la cadena mitocondrial, SOD y canales dependientes de voltaje.

Estos eventos teóricamente conducirían a suprimir la actividad de la cadena de transferencia de electrones, dificultarían la detoxificación del superóxido y desviarían la glucosa hacia vías metabólicas posiblemente tóxicas que inducirían la glicosilación de proteínas y un aumento de la apoptosis.

Evidencias de Tratamiento con Insulina.

Durante varias décadas se consideró que cierto grado de hiperglucemia podría resultar beneficioso para las células al promover la captación de glucosa, y que aumentos modestos de la glicemia podían ser tolerados sin necesidad de intervenciones terapéuticas. Niveles entre 160 y 200mg eran aceptados por muchos médicos en la práctica cotidiana.

El reconocimiento de que la hiperglucemia aumentaba la morbimortalidad condujo a ensayos clínicos con el objetivo de comprobar el efecto de la insulina en esta situación. La mayor parte de los trabajos iniciales se realizó en pacientes con infarto agudo de miocardio y demostró un efecto beneficioso en términos de reducción de la mortalidad temprana.

En el año 2001 Greet Van den Berghe publicó un estudio prospectivo randomizado y controlado que incluyó a 1548 pacientes sometidos a ventilación mecánica en una unidad de terapia intensiva predominantemente quirúrgica en la Universidad de Leuven. El objetivo de este trabajo fue comparar una infusión de insulina titulada de modo tal de mantener los niveles de glicemia entre 80 y 110 mg/dl. Vs. un esquema standard que aplicaba insulina cuando las cifras excedían los 200 mg/dl. Esta simple intervención redujo la mortalidad en UTI e intrahospitalaria un 43% y 34% respectivamente. También disminuyó la incidencia de insuficiencia renal severa un 41%, la bacteriemia un 46%, el requerimiento de transfusiones un 50% y la polineuropatía asociada a enfermedades críticas un 44%.

Estos resultados pudieron ser reproducidos en un estudio posterior efectuado por Krinsleyqu que analizó el efecto de la implementación de un protocolo para control de la glicemia con el objetivo de mantenerla por debajo de 140 mg/dl y lo comparó con controles históricos. A diferencia del estudio de Leuven en donde aproximadamente el 80% de los pacientes cursaba un postoperatorio, en este trabajo, la mayoría de los pacientes incluidos cursaba enfermedades no quirúrgicas. También pudo observarse una reducción en la mortalidad de un 29,3% y una disminución en la duración de la hospitalización y del desarrollo de insuficiencia renal.

Insulina, otros Efectos Terapéuticos.

Se ha postulado que además de los efectos de la insulina sobre la glicemia se producirían otros efectos no metabólicos que intervendrían en los beneficios.

Se ha descrito anteriormente que la hiperglucemia afectaría la actividad mitocondrial. Estudios realizados mediante biopsia hepática en pacientes fallecidos durante el estudio de Leuven revelaron profundas anormalidades ultraestructurales en las mitocondrias de los hepatocitos de pacientes que recibieron el tratamiento convencional. En cambio estas alteraciones estaban virtualmente ausentes en el grupo que recibió terapia intensiva con insulina.

Durante la injuria severa se observan anormalidades en el perfil lipídico caracterizadas por aumento de los triglicéridos, disminución de las HDL y LDL y aumento en el número de partículas pequeñas y densas de LDL (de un alto poder aterogénico). La terapia intensiva con insulina permite revertir en forma casi completa la hipertrigliceridemia y aumentar los niveles de HDL y LDL. Un análisis de regresión logística multivariado demostró que la mejoría en la dislipemia con insulina en el estudio de Leuven explicaba una parte significativa de los efectos beneficiosos sobre la mortalidad y el fallo orgánico, y que este efecto era más importante que el control de la glicemia.

Los pacientes críticamente enfermos desarrollan una activación exagerada y sostenida de la cascada inflamatoria. Es posible que la insulina prevenga, al menos en parte, este proceso inflamatorio a juzgar por la disminución que provoca en los niveles de proteína C reactiva y de otros marcadores de inflamación.

Tanto la diabetes como las enfermedades críticas representan estados procoagulantes que en pacientes gravemente enfermos podría influir en el desarrollo de fallo orgánico.

Las causas posibles incluyen: disfunción endotelial, incremento en los niveles circulantes de factores de la coagulación, aumento en la activación plaquetaria e inhibición del sistema fibrinolítico.

El efecto preventivo que tiene el tratamiento intensivo con insulina sobre el fallo orgánico, la septicemia y la mortalidad podría estar influido, al menos en parte, por un efecto beneficioso sobre la hipercoagulabilidad. Se requieren mayores estudios para avalar esta suposición.

Además de los posibles mecanismos mencionados hasta ahora se ha postulado, a nivel experimental, que la insulina tendría efectos cardioprotectores durante la repercusión mediante un mecanismo anti-apoptótico.

Recomendaciones Para el Tratamiento de la Hiperglucemia.

Como tantos problemas en la medicina es difícil, y poco recomendable, extraer conclusiones de solo un estudio clínico o de la opinión de expertos. Es necesario que el concepto evolucione y se llegue a una conclusión de consenso con el paso del tiempo.

El nivel de evidencia actual de que la hiperglucemia en pacientes críticos es nociva y debe ser corregida es robusto y llega desde diferentes escenarios clínicos como cardiología, endocrinología, neurología y terapia intensiva.

No es posible afirmar aún cuál es el “mejor punto de corte” por encima del cual la hiperglucemia aumenta la morbimortalidad y requiere ser corregida.

Un excesivo “celo” en mantener la normoglicemia aumenta el riesgo de hipoglicemia. Este riesgo puede minimizarse mediante controles más frecuentes, pero esto puede resultar costoso y de difícil aplicación en unidades de terapia intensiva sobrecargadas de trabajo y con poco personal de enfermería.

Responder al interrogante acerca de cuál es el mejor nivel de glicemia para los pacientes críticos requerirá de mayores estudios y en la actualidad cada centro deberá utilizar protocolos aplicables a cada institución.

Como se expresó anteriormente no es posible establecer con certeza que mecanismo explica mejor los beneficios observables al corregir la hiperglucemia. Es posible, que en los pacientes críticos, esto se deba a varios mecanismos. Algunos estarán más influenciados por el control metabólico de la glicemia, mientras que otros dependerán de efectos de la insulina independientes de la glucosa y no-metabólicos.

Con respecto a la reducción de la mortalidad, el análisis estadístico indica que el control de la glicemia es más importante que la cantidad de insulina. Sin embargo este control se logra “con” insulina por lo que separar los efectos podría ser algo artificial. Se mencionaron anteriormente algunas especulaciones acerca de los efectos favorables de la insulina en las enfermedades críticas.

III. OBJETIVOS

III.1 Objetivo General:

Conocer los niveles de hiperglucemia en pacientes en estado crítico como factor de mal pronóstico en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Hospital Regional de Occidente.

III.2 Objetivos Específicos:

- Correlacionar las concentraciones séricas de hiperglucemia y la mortalidad en los pacientes críticos en la unidad de cuidado intensivo pediátrico.
- Determinar la sensibilidad y especificidad de la hiperglucemia en los pacientes críticamente enfermos, como factor de mal pronóstico clínico.
- Identificar las principales enfermedades de hospitalización de los pacientes con hiperglucemia.

IV. MATERIAL Y METODOS

IV.1 Tipo de Estudio.

Estudio longitudinal.

IV.2 Población.

Pacientes en estado crítico admitidos en la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico del Hospital Regional de Occidente.

IV.3 Sujeto de Estudio. Todo Paciente pediátrico en estado crítico.

IV.4 Cálculo de Muestra.

Se estimó la muestra, por simple conveniencia.

VI.5 Criterios de Inclusión.

- Paciente pediátrico en estado crítico de ambos sexos que cuente con una muestra de glucemia al ingreso a la Unidad de Cuidado Intensivo Pediátrico.
- Pacientes de ambos sexos con patologías crónicas y agudas.

IV.6 Criterios de Exclusión.

- Pacientes con diabetes mellitus y/o cetoacidosis diabética con diagnóstico previo y/o posterior a su ingreso.
- Pacientes que presente anomalías congénitas y/o errores del metabolismo.
- Todo paciente que egresa en contraindicación médica.

IV.7 Descripción del Proceso.

El presente estudio identifica los niveles de glucosa y su relación con la evolución clínica del paciente para establecer su valor pronóstico. Se realizó en pacientes en estado crítico del Hospital Nacional de Occidente. Es un estudio prospectivo, de tipo longitud. La selección de los pacientes fue por simple conveniencia y se incluyeron pacientes de ambos sexos en estado crítico que cuentan con una toma de glucemia a su ingreso y que tengan un control cada 24 horas. Para estandarizar el método de medición de la glucosa, se tomaron los niveles que reporta los resultados de las gasometrías y se tomara el primer resultado de la mañana por 5 días seguidos. Se anotó el resultado en un cuadro de control y a su lado se identificó en este periodo de tiempo la evolución del paciente según se encuentre vivo o muerto. El valor mínimo de glucemia identificado fue 4 mg/dl y el valor máximo, mayor de 500 mg/dl. Se encontró que 45 pacientes de los 121 estudiados continuaban vivos después de los cinco días de seguimiento. Esto corresponde a 37%, que continuaban vivos luego de los cinco días de seguimiento. Sin embargo, de este porcentaje se desconoce su evolución posterior. A los 5 días la mortalidad corresponde a 63 %, sin embargo los días primero y cuarto presentan las frecuencias más altas de mortalidad. Los datos obtenidos se trasladan a un cuadro de 4x4 para realizar las medidas de asociación entre los niveles de glucosa que se relacionan a la mortalidad de los pacientes, además los puntos de intervalos de glucosa que se relacionan a la misma.

IV.8 Operación de Variables.

Variable	Definición Conceptual.	Definición operacional.	Escala de Medición.	Unidad de Medida.
Edad.	Tiempo que una persona ha vivido desde que nació.	Edad cronológica.	Cuantitativa.	Días. Meses. Años.
Sexo.	Diferencia física y de conducta que distingue a los organismos individuales.	Genero del individuo.	Cualitativa	Masculino. Femenino.
Glucemia	Nivel de glucosa en sangre medido en mg/dl.	Niveles altos de glucosa.	Cuantitativa.	40 - 105 Mg/dl.
Paciente Critico.	Individuo gravemente enfermo, que precisa sostén vital avanzado para mantener sus demandas metabólicas adecuadamente	Persona gravemente enferma.	Cualitativa.	<ul style="list-style-type: none"> • Dificultad Respiratoria. • Convulsiones. • Encefalopatía. • Glasgow menor a 13 pts. • Hemorragia intracraneana. • Hemorragia gastrointestinal. • Anuria. • Choque. • Etc.
Índice Pronostico	Indicador de probabilidad de mejoría o muerte.	Bueno Malo	Cualitativa.	<ul style="list-style-type: none"> • Vivo. • Muerto.
Patología de Base.	Trastorno infeccioso, metabólico, traumático que altera los mecanismos fisiológicos del organismo.	Enfermedades	Cualitativa	<ul style="list-style-type: none"> • Neumonía. • Trauma craneoencefálico. • Hipotiroidismo. • Etc.

V. RESULTADOS

CUADRO No. 1

EDAD Y SEXO DE LOS PACIENTES.

Edad.	Femeninos.		Masculinos.		Total.	
< 28 días	12	9.91%	13	10.74%	24	19.83%
< 1 año	21	17.35%	22	18.18%	43	35.53%
1 - 5 años	16	13.22%	18	14.87%	34	28.09%
6 – 10 años	5	4.13%	7	5.78%	12	9.91%
11 – 15 años	3	2.47%	4	3.30%	7	5.77%
total	57	46.77%	64	53.22%	121	100%

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 2
NIVELES DE GLUCEMIA

Variable.	Niveles de Glucosa	Frecuencia.		Porcentaje.
Hipoglucemia	0-40 mg/dl.	33		7.36%
Normoglucemia	41-130 mg/dl.	247		55.13%
Hiperglucemia.	131-200 mg/dl.	65	168	37.5%
	201-250 mg/dl.	39		
	251-300 mg/dl.	6		
	Mayor de 301 mg/dl.	58		
	Total.	448		100%

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO NO. 3

CÁLCULO DE MEDIDAS DE ASOCIACION PARA SENSIBILIDAD,
ESPECIFICIDAD, VALOR PREDICTIVO Y RIESGO RELATIVO.

Variable.	Vivo.	Muerto.	Total.
Exposición.	20	52	72
No exposición.	17	32	49
Total.	37	84	121.

Variable.	Resultados.
Sensibilidad.	0.54
Especificidad.	0.38
Valor Predictivo Positivo.	0.27
Valor Predictivo Negativo.	0.40
Riesgo Relativo.	0.8

Fuente: boleta de recolección de datos.

CUADRO No. 4**DIAGNOSTICOS DE HOSPITALIZACION.**

ORDEN	DIAGNOSTICO	FRECUENCIA	PORCENTAJE
1	Choque Séptico.	41	20.91%
2	Neumonía.	37	18.87%
3	Neumonía Nosocomial.	22	11.22%
4	Insuficiencia Renal.	15	7.65%
5	Edema Cerebral.	13	6.63%
6	Coagulación Intravascular Diseminada.	18	9.18%
7	Desnutrición Proteico Calórica Severa.	12	6.12%
8	Síndrome Convulsivo.	17	8.67%
9	Prematurez.	14	7.14%
10	Síndrome Aspiración de Meconio.	7	3.57%
	Total	196	100%

Fuente: boleta de recolección de datos.

VI. DISCUSION Y ANALISIS.

VI.1 Discusión.

El monitoreo continuo de los pacientes en estado crítico en las unidades de cuidado intensivo, es de sumo interés. Se requieren de métodos sensibles y específicos para su aplicación clínica. En el presente estudio se investigaron los niveles de glucosa que están asociados a la mortalidad de los pacientes en las unidades de cuidado intensivo. Los pacientes en estado crítico presentan hiperglucemias y estas se encuentran asociadas a mayor índice de mortalidad. Por lo que es de suma importancia conocer el pronóstico de estos pacientes conociendo el comportamiento de los niveles de glucosa. En el Hospital Regional de Occidente se estudiaron 121 pacientes en estado crítico, para conocer el comportamiento de los niveles de glucosa. 58 corresponden al sexo femenino y 66 al sexo masculino. Las edades de los pacientes oscilaron entre menos de 1 día y 12 años de edad. La mayor frecuencia de los pacientes según el peso se encuentra entre 5 y 9 kg. Los niveles de glucosa que se encontraron en hipoglucemia fue el 7.36%, en normoglucemia 55.13% e hiperglucemia el 37.5%. Para determinar el uso de la hiperglucemia como factor pronóstico de mortalidad se utilizaron las pruebas de sensibilidad y especificidad en las que se encontraron 54 y 38% respectivamente, lo que nos indica una validez estadística muy baja. También se determinó por medio de valor predictivo positivo y negativo en los que se encontró que solamente el 27% tienen la probabilidad de presentar hiperglucemia y morir y el 40% tienen la probabilidad de presentar hiperglucemia y no morir. Se encuentra un Riesgo Relativo de 0.8, esto indica que la relación entre la hiperglucemia y la mortalidad de los pacientes críticos ingresados al servicio de intensivo pediátrico es mínimo. Los diagnósticos más frecuentes en los pacientes con hiperglucemia en el servicio de intensivo pediátrico se encuentran: Choque Séptico (20.91%), Neumonía (18.87%), Neumonía Nosocomial (11.22%), Insuficiencia Renal (7.65%), Edema Cerebral (6.63%), Coagulación Intravascular Diseminada (9.18%), Desnutrición Proteico Calórica (6.12%), Síndrome Convulsivo (8.67%), Prematurez (7.14%), Síndrome de Aspiración de Meconio (3.57%).

En este estudio no se identificó a la hiperglucemia como un factor de mal pronóstico, sin embargo al igual que el ácido láctico, se encuentra ampliamente descrita su relación con la mortalidad de los pacientes en las unidades de cuidado intensivo por lo que se debe continuar haciendo estudios para buscar en nuestro medio la relación de la hiperglucemia y la mortalidad como un instrumento pronóstico.

VI.2 Conclusiones.

- Los valores de glucosa encontrados en el presente estudio corresponden a hiperglucemias sin embargo no se encontró relación pronóstica con la mortalidad de los pacientes en estado crítico del servicio de intensivo pediátrico del Hospital Regional de Occidente.
- La sensibilidad y especificidad de los valores de glucosa encontrados son muy bajos y confirmados con valor predictivo positivo y negativo y riesgo relativo en el que se determina que no hay significancia estadística.
- Las 10 principales patologías en pacientes con hiperglucemia en el servicio de intensivo pediátrico fueron: Choque Séptico, Neumonía, Neumonía Nosocomial, Insuficiencia Renal, Edema Cerebral, Coagulación Intravascular Diseminada, Desnutrición Proteico Calórica, Síndrome Convulsivo, Prematurez, Síndrome de Aspiración de Meconio, etc.

VI.3 Recomendaciones.

- Se debe continuar haciendo estudios para establecer la hiperglucemia como una herramienta de valor pronostico y estandarizar la toma y/u control de glucemias para que sean fiables.
- El presente estudio de diseño para utilizar el programa de la curva de ROC sin embargo no se concluyo con el mismo y este es una herramienta muy útil y fácil de utilizar por lo que debe aprovecharse al máximo su aplicación en estudios que estadísticamente deben tener significancia para su aplicación clínica.
- En nuestros hospitales debe estandarizarse el uso de una sola marca de glucómetro y/o la calibración continua de los mismos y/o gasómetros y técnica, para medir los niveles de glucosa, ya que entre una y otra los valores suelen diferir y suele ser no confiable el valor de la misma y uno de los pilares de este estudio es la confiabilidad del valor de glucosa.

VII. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Alberto García Gómez, Erla Delgado Saavedra, Luisa Gutiérrez Gutiérrez, Moraima León Robles, Juan Luis Coca Machado, Sergio de Jesús Santamaría Fuentes. **Ácido Láctico Como Factor Pronóstico del Abdomen Agudo Quirúrgico en la Unidad de cuidados Intensivos.** Unidad De Cuidados Intensivos Polivalente. Hospital Militar Central “Dr. Carlos J. Finlay”. Ciudad Habana.
2. **Enfermedad Aguda Crítica e Hiperglucemia.** Endocrinología y Nutrición. El SEVIER. España. Enero 2003. Artículo 86,761.
3. Aguirre Ackermann, M. - Cardozo, R. - Martínez, C. - Popescu, B. **Valor pronóstico de la Glucemia al ingreso en Accidente Cerebro Vascular.** Argentina. Sociedad De Pediatría. Junio 2009.
4. Dr. Carlos A. Grandi, Dra. María del Carmen Perego, Dra. Graciela Briozzo, Dra. Liliana Botto, Dra. Rosa Fuksman, Dra. Nancy Mazzitelli. **Valor Diagnóstico y Pronóstico del Cultivo del Líquido Amniótico, Cultivo Endocervical, Interleukinas y Glucosa en Líquido Amniótico, y Lesiones Placentarias en el Parto Prematuro.** Hospital Materno Infantil Ramón Sardá, Buenos Aires, Argentina. 1998.
5. Dr. Damián Carlson. **Hiperglucemia en Pacientes Críticos.** Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica Facultad de Ciencias Médicas, Universidad Nacional de Rosario, Santa Fe, República Argentina. Texto disponible en: www.clinica-unr.org.
6. Dr. José Tantaleán Da Fieno, Dra. Rosa León Paredes, Dr. Alejandro Santos Benavides Sr. Armando Barrientos Achata. **“Hiperglucemia y Mortalidad en Niños Críticamente Enfermos”.** Revista Peruana de Pediatría. 2006 pag. 6.
7. Kawai N, Keep RF, Betz AL. **“Hyperglycemia and the vascular effects of cerebral ischemia”.** Stroke 1997 Jan; 28(1):149-54.
8. Keep RF, Betz AL. **“Hyperglycemia and the Endothelial Mechanism of Ischemia”.** Acta Neurochir Suppl. 1997; 70:27- 9.
9. Ricardo García Branco, Robert Charles Tasker, Pedro Celiny Ramos García, Jefferson Pedro Piva, Lisandra Dias Xavier. **“Glycemic Control and Insulin Therapy in Sepsis and Critical Illness”.** Jornal de Pediatría. Sociedad Brasileira de pediatria - Vol. 83, No. 5 2007.

10. Dra. Maia Heredero Valdés, Dra. Vivian R. Mena Miranda y Dr. Raúl L. Riverón_Corteguera. **Acidosis Láctica: Algunas Consideraciones.** Hospital Pediátrico Universitario "Centro Habana". revista Cubana de Pediatría, 2007.
11. M.J. Burgueñoa, J.L. García Bastosb y J.M. González Buitragob. **Las Curvas ROC En La Evaluación De Las Pruebas Diagnósticas.** Servicio de Análisis Clínicos. Hospital General Yagüe. Burgos. Servicio de Bioquímica. Unidad de Investigación. Hospital Universitario. Salamanca. Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Salamanca. Medicina Clínica. Vol. 104. Núm. 17. 1995.
12. López de Ullibarri Galparsoro I, Píta Fernández, S. **Curvas ROC. Unidad de Epidemiología Clínica y Bioestadística.** Complejo Hospitalario Juan Canalejo. A Coruña, España.
13. Perttu J. Lindsberg and Risto O. Roine **Hyperglycemia in Acute Stroke.** Online Stroke is published by the American Heart Association. 7272 Greenville Avenue, Dallas, TX 75214.
14. Eduardo Mekitarian Filho, Werther Brunow de Carvalho, Eduardo Juan Troster. **Hiperglucemia y Mortalidad en Enfermedad Crítica, Analisis Critico Sobre una Revision Sistemática.** Trabajo realizado en Instituto de Criança Professor Pedro de Alcântara de la Universidad de São Paulo – USP e Universidad Federal de São Paulo – UNIFESP, S.Paulo, SP.
15. Dras. Elsa Tangari, Carolina Talasimov, Lic. Enf. Mariela Cabaleiro, Dra. Marta Alberti y Colaboradores. **Relación Entre Nivel de Glicemia y Morbimortalidad en el Paciente Pediátrico Crítico.** Archivos de Pediatría de Uruguay 2009; 80(3): 168-177.
16. Dirk Vlasselaers, Ilse Milants, Lars Desmet, Pieter J Wouters, Ilse Vanhorebeek, Ingeborg van den Heuvel, Dieter, Mesotten, Michael P Casaer, Geert Meyfroidt, Catherine Ingels, Jan Muller, Sophie Van Cromphaut, Miet Schetz, Greet, Van den Berghe. **Intensive Insulin Therapy For Patients In Pediatric Intensive Care: a Prospective, Randomised Rontrolled Study.** Lancet 2009; 373: 547–56.
17. Charles R. J. C. Newton, Clarissa Valim, Sanjeev Krishna, David Wypij. Christopher Olola, Tsiri Agbenyega, Terrie E. Taylor. **The Prognostic Value of Measures of Acid/Base Balance in Pediatric Falciparum Malaria, Compared with Other Clinical and Laboratory Parameters.** Institute of Child Health and Department of Cellular and Molecular Medicine, St. George's Hospital Medical School, London, United Kingdom; Published in final edited form as: Clin Infect Dis. 2005 October: 948–957.
18. Tom Fawcett. **ROC Graphs: Notes and Practical Considerations for Researchers.** HP Laboratories, MS 1143, 1501 Page Mill Road, Palo Alto, CA 94304. March 16, 2004.

19. Kalia Patricia Ulate, Germano Correia Lima Falcao, Mark Richard Bielefeld, John Mark Morales, Alexandre Tellechea Rotta. **Strict Glycemic Targets Need Not Be So Strict: A More Permissive Glycemic Range for Critically Ill Children.** Departments of Pediatrics, Cardiovascular Surgery, and Anesthesiology and Critical Care, Driscoll Children's Hospital, Corpus Christi, Texas; Department of Anesthesiology, University of Texas Medical Branch, Galveston, Texas. *Pediatrics* 2008;122:e898-e904; originally published online Sep 8, 2008. Texto disponible en; www.pediatrics.org/cgi/content/full/122/4/e898.
20. Becky J Kupper A. Wintergerst, Bruce Buckingham, Laura Gandrud, MD, Wong, MS, Saraswati Kache, MD, Darrell M. Wilson, MD. **Association of Hypoglycemia, Hyperglycemia, and Glucose Variability With Morbidity and Death in the Pediatric Intensive Care Unit.** Department of Pediatrics, Stanford University, Stanford, California. *Pediatrics* 2006;118:173-179. Texto disponible en; www.pediatrics.org/cgi/content/full/118/4/e898.
21. Georgios Alexandrou, MD,a Beatrice Skio'ld, MD,a Jonna Karlén, MD, Mesfin K. Tessma, MD, MPH, Mikael Norman, MD, PhD, Ulrika Åde'n, MD, PhD,a and Mireille Vanpe'le, MD, PhDa. **Early Hyperglycemia Is a Risk Factor for Death and White Matter Reduction in Preterm Infants.** *Departments of Woman and Child Health, Learning, Information, Management, and Ethics, and Clinical Science, Intervention, and Technology, Karolinska Institutet, Stockholm,Sweden. Pediatrics* 2010;125:e584-e591.

VIII ANEXOS.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS.

No. _____

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POST GRADO DE MEDICINA.

MAESTRIA EN PEDIATRIA.

HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE "SAN JUAN DE DIOS"

BOLETA DE RECOLECCION DE DATOS.

HIPERGLUCEMIA COMO FACTOR DE MAL PRONOSTICO EN EL PACIENTE PEDIATRICO, CRITICO, HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE, 2010.

Edad: _____ Sexo: M F

Fecha de ingreso: _____ Fecha de Egreso: _____

Días de estancia hospitalaria: _____

Diagnostico de Ingreso: _____

Diagnostico de Egreso: _____

Egreso del paciente: VIVO. MUERTO. CONTRAINDICADO.

Niveles de Glucosa:

Hora.	Días.							
	1		2		3		4	
	glucosa	lactato	glucosa	lactato	Glucosa	lactato	glucosa	lactato

Hora.	Días.			
	5	6	7	8

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA.

No. _____

ESCUELA DE POST GRADO.

MAESTRIA EN PEDIATRIA.

HOSPITAL NACIONAL DE OCCIDENTE “SAN JUAN DE DIOS”

**HIPERGLUCEMIA COMO FACTOR DE MAL PRONOSTICO EN EL PACIENTE
PEDIATRICO, CRITICO, HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE, 2010.**

Consentimiento Informado.

Yo.....por el presente consiento que se le efectúe a mí
hijo/a.....el procedimiento.....

Aconsejado por padecer la siguiente patología:

Se me ha explicado la naturaleza y el objetivo de lo que se me propone, incluyendo riesgos significativos y alternativas disponibles. Estoy satisfecho con esas explicaciones y las he comprendido. Consiento la realización del procedimiento, que en opinión del Dr.....sean inmediatamente necesarios.

Quetzaltenango:.....de.....de 20.....

Firma del padre o tutor.....

Documento Tipo y Número.....

Firma aclarada del testigo.....

Por la presente certifico que he explicado la naturaleza, propósito, beneficios, riesgos y alternativas del procedimiento propuesto, me he ofrecido a contestar cualquier pregunta y he contestado completamente todas las preguntas hechas. Creo que los padres / tutores / encargados / han comprendido completamente lo que he explicado y contestado.

Firma y Matrícula del Médico Cirujano.....

PERMISO DEL AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO.

El autor concede permiso para producir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada “HIPERGLICEMIA COMO FACTOR DE MAL PRONOSTICO, PACIENTE PEDIATRICO EN ESTADO CRITICO, HOSPITAL REGIONAL DE OCCIDENTE, 2010” para propósitos 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 o comercialización total o parcial.