



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE PEDIATRÍA

**RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL ALGORITMO DE MANEJO
CONVENCIONAL "CHIP" PARA HIPERGLUCEMIA POSTOPERATORIA
SEVERA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERVENIDOS DE CIRUGÍA
CARDIACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
MEDICINA CRÍTICA PEDIÁTRICA

Presenta:

Dr. Alex Omar Giles González

Médico Residente en Medicina Crítica Pediátrica
UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico
Nacional Siglo XXI

Tutores:

Dra. Maribel Ibarra Sarlat

Médico adscrito al Servicio de Terapia Intensiva pediátrica,
UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico
Nacional Siglo XXI

M. en C. Juan Carlos Núñez Enríquez

Unidad de Investigación Médica en Epidemiología Clínica
UMAE Hospital de Pediatría del Centro Médico
Nacional Siglo XXI

Ciudad de México

Agosto 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN: RESULTADOS DE LA IMPLEMENTACIÓN DEL ALGORITMO DE MANEJO CONVENCIONAL "CHiP" PARA HIPERGLUCEMIA POSTOPERATORIA SEVERA EN PACIENTES PEDIÁTRICOS INTERVENIDOS DE CIRUGÍA CARDIACA CON CIRCULACIÓN EXTRACORPÓREA.

Introducción: La hiperglucemia severa es una complicación altamente prevalente (cerca al 50%) en los pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea atendidos en nuestra UTIP. Existen algoritmos de manejo para hiperglucemia severa que han sido utilizados en pacientes intervenidos de cirugía cardiaca atendidos en Terapias Intensivas Pediátricas de otros países y que han tenido buenos resultados. En nuestro hospital, se adoptó recientemente por la utilización del algoritmo de manejo convencional CHiP para hiperglucemia postoperatoria. No se han descrito hasta el momento cuáles son los resultados de su implementación. **Objetivo:** Describir los resultados de implementar el algoritmo de manejo convencional "CHiP" para hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea y compararlos con aquellos pacientes que recibieron insulina sin seguir un algoritmo de manejo. **Material y métodos:** Se realizó un estudio transversal comparativo durante el periodo comprendido de Enero a Julio del 2016 en la UTIP del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI del IMSS, se analizaran aquellos pacientes intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea que hayan desarrollado hiperglucemia severa postoperatoria y que hayan recibido infusión de insulina en base al algoritmo de manejo convencional "CHiP" y compararlos con aquellos pacientes que recibieron insulina sin seguir un algoritmo de manejo. Se utilizó estadística descriptiva con cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, así como medianas con mínimos y máximos para las variables cuantitativas. Asimismo, se calculó ji-cuadrada o la prueba exacta de Fisher entre variables categóricas y la prueba de U de Mann-Whitney para las variables de tipo continuo entre ambos grupos. **Resultados:** Se incluyeron 29 pacientes, el 41.4 % (n=12) recibieron infusión de insulina en base al algoritmo CHiP de manejo de hiperglucemia severa. Dentro del grupo que recibió infusión de insulina de manera habitual el 58.8 % (n= 10) eran del sexo masculino y en el grupo que recibió insulina en base al algoritmo de manejo CHiP el 58.3 % (n=7) fueron del sexo femenino. En ambos grupos predominaron los menores de 2 años de edad con 72.7 % (8) y 52.9% (9). Las cardiopatías congénitas cianógenas de flujo pulmonar disminuido representaron 47.1% (n=8) en el grupo de manejo habitual con insulina y en el grupo de manejo en base al algoritmo CHIP las cardiopatías acianógenas con flujo pulmonar aumentado fueron las más representativas con 58.3 % (n=7). El resto de resultados de las variables entre el grupo de manejo con algoritmo CHiP y sin él fue el siguiente: Tiempo de CEC mayor de 90 minutos, 66.7 % (n=8) vs 88.2 % (n=15); pinzamiento aórtico mayor a 60 minutos 58.8 % (n=10) y 58.3 (n=7) respectivamente. Presencia de infecciones nosocomiales 66.7 % (8) vs 88.2 % (15), p= 0,17), alteraciones neurológicas 17.6 % (n= 3) y 16.7 % (2). Tiempo de ventilación mecánica 6 días (rango= 1-33) vs 5 días día (rango 1-22). Días de estancia de UTIP 9.5 días (rango= 3-33) vs 10 días (rango 2-26). La duración de administración de insulina en el grupo de aplicación mediante el algoritmo de manejo CHiP fue significativamente menor comparada con el grupo de administración habitual (p< 0.05). **Conclusiones:** Los pacientes pediátricos operados de cirugía cardiaca mediante CEC, que desarrollan hiperglucemia severa postoperatoria y que son tratados con infusión de insulina mediante el algoritmo de manejo convencional CHIP tiene un menor tiempo de tratamiento con insulina para restablecer los niveles de glucemia a rangos normales.

Palabras clave: hiperglucemia severa, niños, cirugía cardiaca, circulación extracorpórea, algoritmo convencional CHiP.

CONTENIDO

RESUMEN

1. ANTECEDENTES	4
1.1 Antecedentes generales.....	4
1.2 Antecedentes específicos.....	13
2. JUSTIFICACIÓN	18
3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	19
4. HIPÓTESIS	20
5. OBJETIVOS	21
5.1 Objetivo General.....	21
5.2 Objetivos específicos.....	21
6. MATERIAL Y MÉTODOS	22
6.1 Criterios de selección.....	22
6.2 Criterios de inclusión.....	22
6.3 Criterios de exclusión.....	22
6.4 Criterios de eliminación.....	22
6.5 Tipo de Muestreo y tamaño de la muestra.....	22
6.6 Variables de Estudio.....	23
6.7 Descripción general del estudio.....	23
6.8 Análisis estadístico.....	24
7. ASPECTOS ETICOS	25
8. LOGISTICA	25
8.1 Financiamiento y factibilidad.....	25
9. RESULTADOS	26
10. DISCUSIÓN	27
11. CONCLUSIÓN	32
12. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	33
13. ANEXOS	37

ANTECEDENTES

1.1 ANTECEDENTES GENERALES

Hiperglucemia de Estrés

La hiperglucemia de estrés, denominada diabetes del estrés o diabetes por lesión aguda, es aquella hiperglucemia (nivel de glucosa sanguínea mayor de 126 mg/dl en ayuno o un valor superior a 200 mg/dl medido en cualquier momento) que aparece en un paciente crítico u hospitalizado sin antecedentes previos de diabetes mellitus tipo 1 ó 2.¹ Esta forma de hiperglucemia es la consecuencia de una serie de alteraciones hormonales caracterizadas por:

- a) Incremento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona de crecimiento).
- b) Respuesta inflamatoria sistémica.

Estos cambios son los causantes del incremento de la gluconeogénesis y glucogenólisis hepática, y de la resistencia periférica a la acción de la insulina que caracterizan el metabolismo glucídico durante el estrés.²

La hiperglucemia de estrés también puede ser definida como el aumento transitorio en la concentración sérica de glucosa como respuesta a un estímulo nocivo, ya sea un proceso inflamatorio, infeccioso agudo, politraumatismo, cirugía mayor, quemaduras extensas; estos cambios metabólicos son regulados por la acción de mediadores neurohormonales.³

La hiperglucemia por estrés en el paciente crítico es una respuesta adaptativa y también ha sido reconocida como signo de mal pronóstico. Por lo general, la hiperglucemia por estrés se soluciona de manera espontánea después de que se resuelve la enfermedad aguda. El término, generalmente, se refiere a pacientes sin diabetes conocida; sin embargo, pacientes con diabetes pueden desarrollar hiperglucemia por estrés, un factor que, a veces, es pasado por alto en estudios de pacientes internados con y sin diabetes. En varios

estudios, se sugiere que la hiperglucemia por estrés aumenta el riesgo de morbimortalidad sobre todo en los pacientes sin diabetes.⁴

La elevación de estas cifras de glucemia durante la hospitalización se ha asociado de forma consistente con un deterioro del pronóstico del paciente, incluso en ausencia de antecedentes previos de diabetes y con elevaciones mínimas sobre niveles considerados normales; ocurre frecuentemente en pacientes críticamente enfermos, con una prevalencia reportada del 3 al 71%, siendo la prevalencia en niños muy variable encontrándose entre 50 a 70% en diversos estudios.⁵ En otras series se ha reportado una incidencia cercana al 52%, refiriéndose además como una respuesta adaptativa que por lo general, se soluciona de manera espontánea después de que se resuelve la enfermedad aguda. El término, generalmente, hace referencia a pacientes sin diabetes conocida; sin embargo, pacientes con diabetes pueden desarrollar hiperglucemia por estrés, un factor que, a veces, es pasado por alto en estudios de pacientes internados con y sin diabetes. En varios estudios, se sugiere que la hiperglucemia por estrés aumenta el riesgo de morbimortalidad sobre todo en los pacientes sin diabetes.⁶

La hiperglucemia de estrés es un predictor que actúa como marcador de morbilidad durante la enfermedad crítica. Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y la duración de ésta al pronóstico de la enfermedad crítica. Así por ejemplo la hiperglucemia precoz, se ha asociado a un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento en los días de estancia en terapia intensiva y de la estancia intrahospitalaria, así como a una mayor mortalidad. La hiperglucemia per sé es capaz de inducir un estado proinflamatorio, se asocia con una serie de efectos deletéreos tales como: inmunosupresión (por disminución de la quimiotaxis, adherencia, fagocitosis y lisis intracelular de polimorfonucleares y macrófagos; inactivación de inmunoglobulinas causadas por glucosilación, retraso en la cicatrización de heridas, aumento de la producción de radicales libres de oxígeno, disfunción endotelial y la inducción de efectos proinflamatorios.⁷

Hall y cols, investigaron la incidencia de hiperglucemia en recién nacidos con enterocolitis necrotizante (NEC) y la relación entre los niveles de glucosa y el resultado

final en estos pacientes, se realizaron mediciones en 95 recién nacidos con NEC ingresados en la unidad de cuidados intensivos quirúrgicos, 69% de los pacientes desarrollaron hiperglucemia mayor de 144 mg/dL al momento del ingreso, 32 pacientes fallecieron, la mortalidad fue mayor en aquellos pacientes en los cuales en nivel de glucemia superaba 214 mg/dL comparados con aquellos pacientes que el nivel sérico de glucosa era inferior a 214 mg/dL (29 % vs 2 %; $p= 0.0009$), además en un análisis de regresión lineal los niveles altos de glucosa se relacionaron con mayor duración de estancia en terapia ($p<0,0001$).⁸

Cardiopatías Congénitas y la Circulación Extracorpórea (CEC)

Las malformaciones congénitas más frecuentes son las cardiopatías congénitas, la prevalencia reportada a nivel mundial es de 2.1 a 12.3 por cada 1000 recién nacidos, En nuestro país se ubican en el sexto lugar de mortalidad infantil en menores de 1 año y la tercera causa de muerte en niños de entre 1 y 4 años de edad.⁹

En un análisis de 2257 pacientes con cardiopatías congénitas realizado en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, mostró que la persistencia del conducto arterioso (PCA) representó el 20% de los casos, posteriormente la siguió en orden de frecuencia la comunicación interauricular (CIA) en 16.8 %; comunicación interventricular (CIV) en 11 %, tetralogía de Fallot y atresia pulmonar con CIV en 9.3%, coartación aórtica y estenosis pulmonar 3.6% y finalmente la conexión anómala de venas pulmonares en el 3%. De las cardiopatías congénitas que requieren corrección quirúrgica mediante el empleo de circulación extracorpórea (CEC) se encuentran principalmente: CIV, CIA, canal atrioventricular, tetralogía de Fallot, conexión anómala de venas pulmonares, transposición de grandes vasos, ventrículo único, ventrículo izquierdo hipoplásico, entre otras.¹⁰

Uno de los avances en cirugía cardíaca es el uso de la CEC que es un estado de choque controlado por medio de un verdadero circuito venoso arterial que permite drenar la sangre del extremo venoso hacia una máquina que hace que las funciones de corazón-pulmón de manera artificial oxigenado la sangre y posteriormente impulsando la sangre, ya oxigenada, hacia la aorta o al sistema arterial (cuando se utiliza canulación arterial), sin pasar por el aparato cardiopulmonar del paciente, permitiendo de esta forma colocar dicho

sistema en reposo para poder manipularlo quirúrgicamente. El protocolo durante la cirugía cardiaca mediante CEC incluye la administración de una anestesia general balanceada con dosis de metilprednisolona a 30 mg/kg y dosis profiláctica de algún antimicrobiano. El circuito de la CEC se prepara con albúmina al 25% en solución salina al 0.9% (150 mL), 20% de manitol (1.5 mL/Kg), 20 mEq/L de bicarbonato de sodio (dosis que además es ajustada de acuerdo a controles gasométricos), sulfato de magnesio 30-50 mg/Kg y heparina de 500 a 1000 U (de acuerdo al oxigenador). Se agrega concentrado eritrocitario de acuerdo al hematocrito pre circulación extracorpórea del paciente, del circuito y del oxigenador, de 120 a 170 mL, para conseguir un hematocrito en bomba deseado del 30%. Además se administra solución de cardioplejia (solución cristaloides fría balanceada electrolíticamente con cloruro de potasio a 30 mEq/L si el hematocrito predicho es menor del 24%. Además en nuestro hospital, durante la CEC se administra una unidad de plasma fresco congelado así como gluconato de calcio posterior a despinzar la aorta a 30 mg/kg.¹¹

Durante la CEC pediátrica se utilizan 4 métodos de hipotermia, leve de 35-32°, moderada 32-28°, profunda < de 28 °C y profunda con paro circulatorio total. La selección de cada uno de los niveles de hipotermia se basa en la edad del paciente, la técnica quirúrgica y las características de la lesión anatómica que determinará la complejidad y tiempo necesario para corregir el defecto cardiaco. De acuerdo al grado de hipotermia puede tolerarse una disminución de la perfusión tisular o un paro cardiaco que varía de 4 a 10 minutos para la ligera, 10 a 25 minutos para la moderada y de 45 a 60 minutos para la profunda.¹²

En el Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI se realizó la primera cirugía cardiaca en el año 1994 y meses después la primera intervención con CEC.¹³

Hiperglucemia Postoperatoria en Pacientes Pediátricos con Cardiopatía Congénita Sometidos a Circulación Extracorpórea (CEC) Y su Asociación con Mal Pronóstico.

La hiperglucemia es un fenómeno sumamente frecuente en el paciente postoperado de cardiopatía congénita que requiere CEC. En general, se define hiperglucemia severa un nivel de glucosa sérica igual o mayor de 200 mg/dL, dicha complicación se ha asociado a una mayor frecuencia de complicaciones infecciosas, mayor estancia en la terapia intensiva, mayor estancia intrahospitalaria, insuficiencia renal/hepática aguda y de mortalidad postoperatoria inmediata en comparación con aquellos pacientes que no desarrollan hiperglucemia.¹⁴

Fish y cols observaron que la hiperglucemia severa, mayor de 250 mg/dL, posterior a la salida de quirófano está asociada a un riesgo de muerte intrahospitalaria hasta 10 veces mayor. Así mismo, en un estudio realizado por Fumary y cols, se observó un pico de glucemia mayor de 200 mg/dL en las primeras 48 hrs del postoperatorio el cual estaba asociado a un mayor riesgo de desarrollar infecciones.¹⁵

Halverson-Steele et al, demostraron en un estudio retrospectivo en 256 niños operados de cirugía cardíaca, que la hiperglucemia se asoció con malos resultados, diecinueve pacientes (3,6%) fallecieron después de la cirugía, las concentraciones de glucosa plasmática en los sobrevivientes (media 192 mg/dL) fueron significativamente menores que el valor máximo registrado en los no sobrevivientes (media de 257 mg/dL) ($p = 0,0017$). Dentro de las primeras 24 hrs de estancia se dieron de alta a 147 pacientes, este grupo tuvo menores concentraciones de glucosa plasmática al momento del ingreso (media de 135 mg/dL) y menores concentraciones máximas de glucosa plasmática (media de 165 mg/dL) comparadas con los pacientes que permanecieron más de 24 horas en UCI, media 145 mg/dL ($p = 003$) y 203 mg/dL ($p < 0,0001$), respectivamente.¹⁶

En un estudio realizado en el año 2015 por Marín VRR, Núñez EJC y Saldivar MEC, que tuvo como objetivo identificar los factores predictores de hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos sometidos a circulación extracorpórea de la unidad de terapia intensiva pediátrica del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se incluyeron 61 pacientes pediátricos con cardiopatía congénita sometidos a CEC, reportándose que el 45.9 % (N=28) de los pacientes presentó hiperglucemia severa durante las primeras 24 hrs

de su estancia en la UTIP y 60.7 % (17) requirieron administración de insulina durante un periodo de tiempo de entre 5 a 17 horas; encontrando además como predictores independientes más importantes para la presencia de hiperglucemia severa postoperatoria en los pacientes estudiados la presencia de cardiopatías de tipo cianógenas (P=0.04), el lactato sérico post circulación extracorpórea mayor a 3 mmol/L (P=0.001) y un nivel de hipotermia profunda (15-25°C) (P=0.01). La hiperglucemia per se incrementó la estancia en UTIP, pero no se observó el mismo efecto para una mayor estancia intrahospitalaria ni tiempo de ventilación mecánica.¹³

Fisiopatología De La Hiperglucemia Postoperatoria En Pacientes Pediátricos Con Cardiopatía Congénita Sometidos A Circulación Extracorpórea (CEC)

Los mecanismos que provocan hiperglucemia durante el postoperatorio en los pacientes pediátricos con cardiopatías congénitas que requirieron CEC no han sido descritos completamente. Maltinsky y cols, describieron que el tiempo de pinzamiento aórtico se asoció a una elevación de la hormona de crecimiento y una disminución en el nivel sérico de insulina, causando hiperglucemia. Se ha mencionado que una causa importante para que se presente la hiperglucemia postoperatoria en estos pacientes que son sometidos a CEC es el déficit de insulina y la disminución en las demandas metabólicas, en relación con el grado de hipotermia durante la CEC. Este hecho, se ha observado menos acentuado cuando hay normotermia durante el transoperatorio. Al parecer la hipoinsulinemia durante la circulación extracorpórea puede deberse a inadecuado flujo sanguíneo pancreático y/o reacciones contra insulínicas de otras hormonas.¹⁷

Efecto De Las Hormonas Contrarreguladoras

La hiperglucemia grave se correlaciona directamente con la intensidad de la respuesta inflamatoria.¹⁸ Es bien conocido que la inflamación produce una respuesta endocrina que libera las llamadas "hormonas del estrés" que elevan los niveles plasmáticos de glucosa. Una amplia variedad de hormonas y citoquinas afectan la homeostasis de la glucosa por diferentes vías, incluyendo la estimulación de la gluconeogénesis así como la generación de resistencia a la insulina.¹⁹ En las personas sanas, cuando se estimula la

gluconeogénesis, la producción de glucagón es inhibida y se estimula la secreción de insulina a la circulación, en el paciente post operado, hay una respuesta inflamatoria en el que las citoquinas exógenas, o endógenas, y las catecolaminas pueden interferir con el sistema de retroalimentación negativa permitiendo un estado hiperglucémico al aumentar la gluconeogénesis hepática y la glucogenólisis.²⁰ Aunque la adrenalina, noradrenalina y cortisol son las hormonas mejor estudiadas en la respuesta metabólica al trauma, la hormona del estrés más importante en el estrés postquirúrgico es la hormona de crecimiento. Por otra parte la adrenalina y la noradrenalina son catecolaminas que alteran el metabolismo de los carbohidratos, se ha demostrado que la adrenalina aumenta la gluconeogénesis hepática, favorece la glucogenólisis en el músculo esquelético e incrementa los niveles séricos de glucosa, y mediante la estimulación de los receptores B3 adrenérgicos incrementa los niveles de ácidos grasos libres.²¹ La noradrenalina puede estimular la gluconeogénesis porque tiene efectos lipolíticos y estimula la síntesis de glicerol en el hígado. La glucogenólisis regulada por las catecolaminas no dura más de 36 hrs. La hormona de crecimiento es también conocida con la hormona "Diabetogénica" y es la principal hormona contrarreguladora de insulina presente en el estrés postquirúrgico. Esta hormona disminuye la cascada de señalización de la insulina y se ha demostrado en experimentos animales que reduce el número de receptores de insulina, además la hormona de crecimiento también incrementa los ácidos grasos libres en el plasma, y afecta en gran medida la actividad de los receptores GLUT-1 y GLUT-4, estos últimos siendo los principales transportadores de glucosa dependientes de insulina.²²

Efecto De Los Transportadores

La hiperglucemia inducida por estrés parece estar originada principalmente por la resistencia periférica a la insulina, es decir, la incapacidad de los músculos esqueléticos y los adipocitos para la captación de glucosa. Esta condición se presenta debido a la afección del transportador de glucosa 4, llamado GLUT4 que depende de la insulina. Este transportador se encuentra en el músculo esquelético, músculo cardíaco y los adipocitos. Esta proteína es miembro de una familia de proteínas transmembrana que son responsables del transporte de la glucosa al interior de las células. Estos transportadores son responsables de muchos de los fenómenos fisiológicos que mantienen la homeostasis de la glucosa. El

estrés fisiológico inhibe, por diferentes mecanismos, la acción de la insulina en el GLUT4, principalmente por alterar la fosforilación de varias moléculas de la vía de señalización intracelular de la insulina; el resultado es una disminución de la función del transportador y, por tanto, una disminución en la captación de glucosa mediada por la insulina. Además, los transportadores GLUT1 (presentes en las células endoteliales y musculares no esqueléticos) y GLUT3 (presente en las neuronas) se ven afectados por diversas citoquinas que son liberadas en el estrés quirúrgico, tales como IL-1, IL-6 y proteína C reactiva.²³

Cuando las células se exponen a un nivel de glucosa anormalmente elevado disminuyen la cantidad de transportadores del citoplasma con el fin de mantener una cantidad normal de glucosa intracelular sin embargo no todas logran el objetivo y algunas como las de la retina, las células mensajales glomerulares, las neuronas y las células Schwann en los nervios periféricos pueden presentar daños si dicho estado no se corrige. Por otra parte la hiperglucemia pueden causar efectos sistémicos como la estimulación de citocinas inflamatorias y de moléculas de adhesión, daño del sistema inmune inhibición en la función de los leucocitos y aumento de niveles de superóxido en las células endoteliales cuya consecuencia puede ser la lesión microvascular del endotelio.²⁴

El estudio publicado por Vanhorebeek en el 2005 mostró que los pacientes críticos con niveles aumentados de glucosa presentan anomalías en los hepatocitos especialmente mitocondrias hipertróficas, esta anomalía morfológica se asoció con falla bioenergética que a su vez contribuyó a la disfunción orgánica múltiple y a un incremento de la mortalidad en pacientes con sepsis y a los críticamente enfermos que duraron tiempo prolongados en las unidades de terapia, los pacientes con niveles normales de glucosa no presentaron anomalías en sus hepatocitos. La hiperglucemia también produce disfunción mitocondrial en otras células como las del sistema inmune alterando su función, lo que puede desempeñar un papel importante en el hecho de que estos pacientes sufran más infecciones. Además de los efectos tóxicos producidos por la hiperglucemia los pacientes críticos exhiben una marcada resistencia a la insulina que es proporcional a la severidad de la respuesta al estrés.²⁵

Acciones De La Insulina

La glucosa es un metabolito esencial para el mantenimiento de la energía celular, pese a las variaciones individuales en la cantidad, frecuencia y el tipo de alimento, la glucemia permanece en concentraciones plasmáticas relativamente estables. Además de controlar la hiperglucemia la insulina tiene una serie de funciones celulares entre las que sobresale su efecto antiinflamatorio, disminuye la proteína C reactiva, produce estimulación de la cascada antiinflamatoria y disminución de citoquinas proinflamatorias circulantes. Aunque no se conoce por completo el mecanismo que explique los efectos antiinflamatorios de la insulina es probable que estos se deban a que interviene disminuyendo la producción de TNF alfa e inhibe la migración de macrófagos y la producción de superóxidos.²⁶

Los pacientes graves presentan pérdida de peso y de masa muscular debido al catabolismo que sufren, a pesar de recibir nutrición enteral o parenteral adecuada. La administración de insulina puede atenuar este catabolismo por sus propiedades anabólicas que estimulan la síntesis de proteínas musculares. La aplicación de insulina ha demostrado beneficiar la función miocárdica tanto en pacientes que se han sometido a cirugías de corazón abierto, se ha sugerido que el efecto cardioprotector se asocia con la propiedad antiapoptótica de la insulina que es independiente de la captación de glucosa.²⁷

Los pacientes críticamente enfermos presentan un estado de hipercoagulabilidad que contribuye al riesgo de falla orgánica múltiple, la insulina puede prevenir este efecto por varias vías, por un lado puede activar la generación de óxido nítrico sintetasa en las células del endotelio, puede disminuir la respuesta de activación endotelial y la producción de factores de crecimiento endotelial, disminuyendo la expresión de moléculas de adhesión como E- y P-selectinas, ICAM y VCAM. El resultado final será un mejor balance entre los sistemas de coagulación y fibrinólisis.²⁸

1.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

Manejo del Paciente Intervenido de Cirugía Cardíaca que Presenta Hiper glucemia Severa en el Postoperatorio.

En el 2001 la doctora Van den Berghe y colaboradores publicaron un estudio en el que demostraron una importante disminución de la morbilidad y mortalidad de los paciente de su unidad de cuidado intensivo con el mantenimiento de las glucemias en rangos de 80-110 mg. ²⁹

En el estudio LEUVEN realizado por la Dra. Van den Berghe y colaboradores en el 2001, estudiaron 1548 pacientes críticamente enfermos, la mayoría quirúrgicos, los cuales fueron distribuidos en dos grupos: el primer grupo lo mantuvieron con valores de glucemia normal 80-110 mg/dL, mediante la infusión intensiva de insulina mientras que el grupo control recibió terapia convencional de insulina cuando la cifras excedían las cifras de 200 mg/dl. Los investigadores consiguieron reducir en el primer grupo la mortalidad de 8% a 4.6% en la unidad de cuidados intensivos, la mortalidad global hospitalaria en 34%, las infecciones nosocomiales en 4%, la falla renal aguda que requería terapia de reemplazo renal en 41%, el numero de transfusiones sanguíneas en 50%, y las polineuropatías en 44%, con respecto a los pacientes que recibieron terapia convencional con insulina.³⁰

James Krinsley en la UCI del hospital de Stamford comparo el resultado obtenido entre dos grupos de 800 pacientes cada uno, a un grupo se le colocó insulina con el fin de mantener valores de glucosa plasmática por debajo de 140 mg/dL; el otro grupo que actúo como control, se tomó de los pacientes admitidos inmediatamente antes de instaurar el protocolo de manejo con insulina. Las dos poblaciones fueron similares en cuanto a edad, género, patologías (cirugía cardiovascular y pacientes neurológicos) e índice de gravedad. En los pacientes a los que se le controlaba la glucemia, se logró disminuir la aparición de insuficiencia renal, en un 75% disminución del número de transfusiones de glóbulos rojos en 18.7%, disminución de la mortalidad en 29.3% y disminución en la estancia hospitalaria en 10.8%, respecto a los del grupo control.³¹

En el 2004 se realizó un estudio en el hospital de niños de Filadelfia, que revisó una cohorte de 179 niños hospitalizados en la UCI, en dicho estudio se encontró que la

hiperglucemia era común en este grupo de pacientes y que se asociaba con mayores índices de mortalidad.³²

Se ha reportado los niños atendidos en una unidad de cuidados intensivos pediátricos podrían no responder a la terapéutica con insulina de la misma manera que aquellos pacientes con hiperglucemia pero con otro tipo de patologías y que existe una correlación positiva a mayor nivel de hiperglucemia, mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad durante el postoperatorio.³³

La mayoría de estudios realizados en la población pediátrica son retrospectivos y observacionales; no obstante, sugieren que la hiperglucemia está asociada con peores resultados, a pesar de que no existe claridad sobre el beneficio de la insulina. El estudio de Preissig y colaboradores, realizado en Atlanta en el 2008, revisó la historia clínica de 643 pacientes atendidos en un periodo de 5 meses, encontrando 145 pacientes con hiperglucemia, de los cuales 74 fueron manejados con insulina. El estudio excluyó niños menores de 6 meses, con menos de 5 Kg o pacientes con enfermedades hepáticas terminales y diabetes mellitus; 4% de los pacientes incluidos en el protocolo de insulina presentaron hipoglucemia sin que se encontrara diferencia con la hipoglucemia observada en pacientes que no recibieron insulina. En este estudio no se encontró una correlación entre mortalidad e hiperglucemia o entre mortalidad y manejo con insulina.³⁴

En 2009 The Lancet, publicó el estudio Leuven en población infantil, que tiene la ventaja de ser un estudio prospectivo, cuyo objetivo fue probar que mantener una glucemia dentro de límites normales en niños críticamente enfermos mediante infusión de insulina, podría mejorar el resultado final de estos pacientes. Se incluyeron 700 pacientes de los cuales 317 eran lactantes, menores de 1 año, y 383 niños tenían entre 1 y 16 años; el 75 % de estos pacientes llegaron a la UCI en postoperatorio de cirugía cardiovascular por cardiopatías congénitas. Se asignaron los pacientes de manera aleatoria en 2 grupos: el grupo de manejo convencional recibía infusión de insulina si las cifras de glucosa excedían 215 mg/dL, siendo el objetivo mantener glucemias entre 180 y 215 mg/dL. En el grupo de manejo intensivo con insulina, el objetivo fue mantener valores normales de glucemia: en

niños menores de 1 año entre 50 y 80 mg/dL, y en niños de 1 a 16 años entre 70 y 100 mg/dL. Se aseguró una ingesta nutricional similar en los 2 grupos. En cuanto a los resultados, se encontraron niveles de glucemia menores en el grupo de terapia intensiva con insulina que en el de manejo convencional. La hipoglucemia definida como la glucemia menor de 40 mg/dL se presentó en el 25 % de los pacientes con terapia intensiva de insulina frente al 1% de los pacientes con terapia convencional, 89% de estos pacientes habían recuperado los valores normales de glucemia 1 hr después de la detección de la hipoglucemia. Los pacientes que desarrollaron hipoglucemia tuvieron un riesgo de muerte de 6.5% comparado con 3.8% en los pacientes que no la presentaron, aunque en el análisis de regresión logística multivariada, después de la corrección por otros factores de riesgo, la hipoglucemia no fue un factor de riesgo independiente para mortalidad. Debido a las tasas bajas de mortalidad, el principal propósito del estudio fue la disminución en la morbilidad. Los pacientes asignados al grupo de terapia intensiva con insulina tuvieron una estancia menor que los de terapia convencional (5.5 días en comparación con 6.1 días, $p=0.0017$). Los días de ventilación mecánica no variaron de manera significativa entre los dos grupos. La respuesta inflamatoria medida por los valores de PCR se atenuó más rápidamente en los pacientes con terapia intensiva de insulina. En el grupo asignado a terapia intensiva con insulina falleció el 2.6% de los pacientes frente al 5.7% del grupo asignado al manejo convencional. Un análisis posterior mostró que la terapia intensiva con insulina redujo la mortalidad de 4.3% a 1.5% en pacientes que recibieron nutrición enteral y de 7.6% a 3.8 % en los pacientes que no la recibieron. La mortalidad a 30 días también disminuyó en el grupo de terapia intensiva con insulina.³⁵

Algoritmo de Manejo "CHiP: (Control of Hyperglycaemia in Paediatric Intensive Care)"

Hasta el momento, no se ha determinado cuál es la mejor estrategia terapéutica para controlar la glucemia en el postoperatorio de los pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca. El manejo convencional lo constituye en la mayoría de los casos el uso de infusión de insulina intravenosa solo si la glucosa sérica se encuentra por encima de 216 mg/dl (12mmol/l) en dos muestras tomadas en diferentes tiempos (entre una y otra de 30 minutos) mediante un algoritmo de manejo "convencional" denominado "CHiP" por sus

iniciales en idioma inglés "Control of Hyperglycaemia in Paediatric intensive care" y detener la infusión de insulina cuando la glucosa sérica es menor a 180 mg/dl (10mmol/l). Además, existe otro algoritmo CHiP de manejo "estricto" de hiperglucemia severa el cual tiene la finalidad de mantener niveles de glucosa sanguínea dentro de rangos normales, en niños menores de 1 año entre 50 - 80 mg/dL y en niños de 1 a 16 años niveles de glucemia entre 70-100 mg/dL. En un meta análisis reciente se evaluó si otra estrategia terapéutica con criterios más estrictos de control de la glucemia podría ser más costo efectiva que el manejo convencional, sin embargo, los resultados no mostraron superioridad a la terapéutica convencional. ³⁵

En un ensayo clínico aleatorizado controlado en 13 unidades de terapia intensiva en Inglaterra, se utilizaron estos dos algoritmos de manejo CHiP (convencional y estricto) para hiperglucemia severa, en un total de 1369 niños, con edades comprendidas de entre 36 semanas de edad corregida a 16 años de edad, los cuales ameritaron ventilación mecánica y medicamentos vasoactivos posterior a cirugía mayor o enfermedad crítica por al menos 12 hrs, en el grupo de control glucémico convencional se administró infusión de insulina mediante el algoritmo cuando los niveles de glucosa en sangre excedían los 216 mg/dL en 2 determinaciones consecutivas obtenidas con al menos 30 minutos de diferencia entre cada una de ellas y fue suspendida cuando los niveles de glucosa en sangre estaban por debajo de los 180 mg/dL. Mientras que en el grupo de control glucémico estricto se administró una infusión de insulina intravenosa para mantener los niveles de glucosa en sangre en el rango de 72 a 126 mg por decilitro. Un total 694 pacientes recibieron el control estricto de la glucemia y 675 el control glucémico convencional; 60% habían sido sometidos a cirugía cardíaca. No hubo diferencia en la sobrevida ni en los días libres de ventilación mecánica a los 30 días en ambos grupos; la hipoglucemia severa (glucosa en sangre, < 36 mg/dL) ocurrió en una mayor proporción de niños en el grupo de control glucémico estricto que en el grupo de control convencional (7,3% vs. 1,5%, $p < 0,001$). Concluyendo que en la población de niños críticamente enfermos, el control estricto de la glucemia (72 a 126 mg/dL) no tuvo un efecto significativo sobre los principales resultados clínicos entre los niños ingresados en una UCI pediátrica después de la cirugía cardíaca, Sin embargo entre los niños ingresados en una UCI pediátrica por otras razones, el control estricto de la

glucemia, en comparación con el control de la glucemia convencional, dio lugar a una menor duración de la estancia en terapia intensiva, menores costos hospitalarios y disminución en la atención médica a los 12 meses después de la aleatorización. ³⁶

2. JUSTIFICACIÓN

Desde el mes de Enero del presente año se acordó, en sesión conjunta con los médicos adscritos de la unidad de terapia intensiva pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social, utilizar de manera estandarizada el algoritmo de manejo convencional "CHiP" para hiperglucemia severa en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, dicho algoritmo ya se ha utilizado en población pediátrica en otros hospitales de otros países como terapia de manejo de hiperglucemia con buenos resultados. El conocer si los resultados de la implementación de una guía de manejo de hiperglucemia severa en el subgrupo de pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que requirieron de circulación extracorpórea, permitirá, poder definir si es adecuado o no el seguir utilizando dicho algoritmo o si se requieren de algunas modificaciones al mismo con la finalidad de otorgar un tratamiento oportuno y efectivo tratando de disminuir la morbilidad y mortalidad en este subgrupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar hiperglucemia severa durante el postoperatorio.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

De acuerdo a un estudio previo llevado a cabo por Marín-Vivas y cols., la hiperglucemia severa es una complicación altamente prevalente (cerca al 50%) en los pacientes intervenidos de cirugía cardíaca que requirieron de circulación extracorpórea atendidos en nuestra Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica. Asimismo, se conoce que los pacientes con esta alteración metabólica se encuentran en un mayor riesgo de morbimortalidad durante el periodo postoperatorio. Existen algoritmos de manejo para hiperglucemia severa que han sido utilizados en pacientes intervenidos de cirugía cardíaca atendidos en Terapias Intensivas Pediátricas de otros países y que han tenido buenos resultados. En nuestro hospital, se adoptó recientemente la utilización de un algoritmo de manejo de hiperglucemia severa en este grupo de pacientes con alto riesgo de desarrollar dicha complicación metabólica. No se han descrito hasta el momento cuáles son los resultados de su implementación. Por lo cual surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuáles son los resultados de la implementación del algoritmo de manejo convencional "CHiP" para hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea?

4. HIPÓTESIS

Al ser el primer estudio de tipo descriptivo acerca de la implementación de un algoritmo de manejo de hiperglucemia en los pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca que requirieron de circulación extracorpórea no podemos definir una dirección y magnitud de la hipótesis.

5. OBJETIVOS

5.1. Objetivo General

Describir los resultados de implementar el algoritmo de manejo convencional "CHiP" para hiperglucemia postoperatoria severa en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardiaca con circulación extracorpórea.

5.2 Objetivos específicos

- Determinar los días de hospitalización en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica, los días totales de estancia intrahospitalaria, los días de ventilación mecánica y la frecuencia de infección postoperatoria de los pacientes pediátricos manejados de acuerdo al algoritmo CHiP de hiperglucemia severa.
- Determinar la frecuencia de pacientes que presentaron hipoglucemia durante el tratamiento con insulina.
- Comparar los resultados del tratamiento siguiendo el algoritmo de manejo CHIP vs los resultados del tratamiento con insulina sin seguir un algoritmo de manejo

6. MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio transversal comparativo en el cual se incluyeron a pacientes pediátricos operados de cirugía cardíaca que requirieron circulación extracorpórea y que presentaron hiperglucemia severa en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, en el periodo comprendido del mes de Enero a Julio del 2016.

6.1 Criterios de selección

6.2 Criterios de inclusión:

- Pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca que requirieron circulación extracorpórea y que desarrollaron hiperglucemia severa postoperatoria.
- Que hayan recibido infusión de insulina de acción rápida su tratamiento.
- Cualquier edad y género
-

6.3 Criterios de exclusión:

- Pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus, sepsis o presencia de infección previo a la cirugía.
- Pacientes que previo a la cirugía esté con ventilación mecánica asistida.
- Pacientes con administración continua de esteroides sistémicos a su ingreso a UTIP.

6.4. Criterios de eliminación

- Pacientes que no cuente con expediente clínico completo.

6.5 Tipo de Muestreo y Tamaño de la muestra

- Se realizó un muestreo por conveniencia en donde se incluyeron a todos los pacientes que cumplieron los criterios de selección durante el periodo de estudio.

6.6 Variables de Estudio

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	CATEGORÍA
Sexo	Masculino o femenino de acuerdo al fenotipo.	UNIVERSAL	Cualitativa Nominal Dicotómica	Masculino Femenino
Edad al momento de la cirugía	Tiempo transcurrido desde el nacimiento de un individuo hasta el momento de la cirugía.	UNIVERSAL	Cuantitativa Discontinua	Meses
Tipo de cardiopatía	Se registrará el diagnóstico de la cardiopatía.	DESCRIPTIVA	Cualitativa Nominal Politémica	Tipo de cardiopatía
Tipo de manejo con insulina para la hiperglucemia severa.	Se registrará la forma de administración de insulina en infusión.	INDEPENDIENTE	Cualitativa Nominal Dicotómica.	1. Algoritmo CHIP 2. Manejo con insulina sin seguir el algoritmo CHIP
Duración del tratamiento con insulina.	Tiempo transcurrido desde el inicio de la administración de insulina hasta su suspensión.	DESCRIPTIVA	Cuantitativa Discontinua	Horas
Días de hospitalización en terapia intensiva pediátrica	Duración de estancia en terapia intensiva desde el ingreso hasta el egreso a hospitalización.	DEPENDIENTE	Cuantitativa Discontinua	Días
Infección nosocomial.	Se registrará en la hoja de recolección de datos si se documentó en el expediente que el paciente hubiera desarrollado infección postoperatoria	DEPENDIENTE	Cualitativa Dicotómica	Si No
Tiempo de ventilación mecánica.	Duración en horas de ventilación mecánica asistida	DEPENDIENTE	Cuantitativa Discontinua	Horas.

6.7 Descripción General del Estudio

Desde el mes de Enero del presente año se acordó, en sesión conjunta con los médicos adscritos de la Unidad de Terapia intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, utilizar de manera estandarizada el algoritmo de manejo convencional "CHiP" para hiperglucemia severa en pacientes pediátricos intervenidos de cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Previa autorización por el comité local de Ética del Hospital de Pediatría del CMN Siglo XXI, se realizó la revisión de los expedientes clínicos para registrar las variables de estudio de los pacientes pediátricos que ingresaron a la UTIP procedentes de quirófano de entre 1 mes a 14 años de edad, intervenidos de cirugía cardíaca que requirieron circulación extracorpórea, los cuales desarrollaron hiperglucemia severa postoperatoria inmediata y que se les administró infusión de insulina en base al algoritmo de manejo convencional CHiP (Anexo I). La muestra de pacientes obtenida fue comparada con aquellos pacientes que recibieron insulina sin seguir un algoritmo de manejo,

De acuerdo a lo establecido en el algoritmo convencional CHiP para manejo de hiperglucemia severa con insulina, un nivel de hiperglucemia por encima de 216 mg/dl en dos ocasiones requiere del uso de insulina. Se inició la infusión de insulina a 0.05 unidades/kg/hr en el caso de que el nivel de glucemia se encontrara por encima de 216 mg/dL, y en el caso de que el nivel de glucemia fuera mayor de 270 mg/dL se inició a 0.1 unidades/kg/hora, posteriormente a los 30 minutos de iniciada la infusión de insulina se realizó la primera medición de glucemia mediante glucometría y dependiendo del porcentaje de descenso de glucemia respecto al inicial y en base al nivel de glucemia en dicha medición se realizó el primer ajuste en la dosis de insulina en base a lo establecido en el algoritmo de manejo (Anexo I). Posteriormente las siguientes mediciones de glucemia se realizaron con un intervalo de 45 minutos mediante glucometría y de igual forma la decisión de ajustar la dosis de insulina se determinó en base al porcentaje de descenso de glucemia respecto al previo y al nivel de glucemia. Se decidió suspender la infusión de insulina en caso de que el nivel de glicemia se encontrara por debajo de 180 mg/dL, aquellos pacientes que presentaron hipoglucemia, definida como un nivel de glucemia < de 45 mg/dL, se les administró un bolo de solución glucosada al 5% a 5 mL/kg y se tomó un nuevo control de glucometría a los 15 minutos para valorar su corrección, se repitió la dosis de glucosa las veces necesarias hasta lograr la normalización de la glucosa sanguínea.

6.8 Análisis estadístico

Se utilizó el programa estadístico SPSS versión 22, se realizó estadística descriptiva con cálculo de frecuencias y porcentajes para las variables cualitativas, así como medianas con mínimos y máximos para las variables cuantitativas. Asimismo, se calculó ji-cuadrada

o la prueba exacta de Fisher entre variables categóricas y la prueba de U de Mann-Whitney para las variables de tipo continuo entre ambos grupos. . Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$.

7. ASPECTOS ÉTICOS

De acuerdo a la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en el título segundo sobre los aspectos éticos de la investigación en seres humanos y conforme a lo que se comenta en el artículo 17, el estudio correspondió a una investigación sin riesgo debido a que se utilizó un método retrospectivo sin realizar intervenciones en los individuos participantes del estudio. Se mantuvo confidencialidad de los pacientes en todo momento, no se utilizaron sus nombres sino que se asignó un número de folio por paciente y así se capturó la información en la base de datos. No se publicaron nombres de los padres.

8. LOGÍSTICA

8.1 Financiamiento y Factibilidad

El estudio se consideró factible debido a que se contaba con los recursos humanos (la recolección de datos así como el análisis estadístico se llevó a cabo por el investigador y los tutores); económicos (no requirió de financiamiento especial ya que los recursos financieros mínimos requeridos fueron cubiertos por los investigadores); y operativos (disponibilidad de personal y material de consumo para las actividades de recolección de la información) para llevar a cabo la presente investigación.

9. RESULTADOS

En el presente estudio retrospectivo se incluyeron un total de 29 pacientes pediátricos atendidos en la Unidad de Terapia Intensiva Pediátrica del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social intervenidos de cirugía cardíaca mediante circulación extracorpórea y que desarrollaron hiperglucemia severa postoperatoria durante el periodo de estudio del 1 de Enero del 2016 al 31 de Julio del 2016 los cuales cumplieron los criterios de selección. El 41.4 % (n=12) recibieron infusión de insulina en base al algoritmo CHIP de manejo de hiperglucemia severa. (Tabla 1).

Dentro del grupo que recibió infusión de insulina de manera habitual el 58.8 % (n=10) eran del sexo masculino y en el grupo que recibió insulina en base al algoritmo de manejo CHIP el 58.3 % (n=7) fueron del sexo femenino. En ambos grupos predominaron los menores de 2 años de edad con 72.7 % (8) para el grupo que recibió insulina en base al algoritmo CHIP y 52.9% (9) para los de manejo habitual.

Las cardiopatías estudiadas se clasificaron de acuerdo a la presencia o ausencia de cianosis (saturación menor de 90%) y de acuerdo a si se trataba de una cardiopatía de flujo pulmonar aumentado o disminuido. Dentro del grupo de manejo habitual de insulina predominaron las cardiopatías congénitas cianógenas de flujo pulmonar disminuido 47.1% (n=8), y en el grupo de pacientes que recibieron insulina en base al algoritmo de manejo CHIP las cardiopatías acianógenas con flujo pulmonar aumentado fueron las más representativas con 58.3 % (n=7).

En cuanto al tiempo de circulación extracorpórea (CEC) en ambos grupos predominó el tiempo mayor de 90 minutos, se presentó en 88.2 % (n=15) de los pacientes que recibió insulina de manera habitual y en 66.7 % (n=8) pacientes que recibieron insulina en base al algoritmo CHIP, de igual forma el tiempo de pinzamiento aórtico fue mayor a 60 minutos en ambos grupos de paciente, 58.8 % (n=10) y 58.3 (n=7) respectivamente. No se observaron diferencias entre los grupos de manejo con insulina (CHIP vs no-CHIP) en cuanto al sexo, edad, tipo de cardiopatía. Asimismo, tampoco se observaron diferencias con relación al nivel de lactato sérico al final de la circulación extracorpórea ni con el tiempo de pinzamiento aórtico. Por lo cual, podemos decir que nuestros grupos de comparación fueron similares

El grupo de pacientes que recibió insulina en base al algoritmo de manejo CHiP tuvieron menor frecuencia de infecciones nosocomiales en -UTIP comparado con el grupo de manejo habitual 66.7 % (8) vs 88.2 % (15), sin embargo no fue estadísticamente significativo (p: 0,17). La presencia de alteraciones neurológicas fue muy similar en ambos grupos de pacientes, 17.6 % (n= 3) para los de manejo habitual de insulina y 16.7 % (2) para los de manejo con algoritmo CHiP.

Los pacientes que recibieron insulina de manera habitual tuvieron una mediana de tiempo de ventilación mecánica de 5 días (rango 1-22). y en el grupo de pacientes que recibieron insulina en base al algoritmo de manejo CHiP fue e 6 días (rango= 1-33), aunque de manera categórica el tiempo de ventilación mecánica mayor a 72 hrs se presentó en 82.4 % (n=14) de los pacientes que recibieron insulina de manera habitual, y para el grupo que recibió insulina en base al algoritmo de manejo CHiP se presentó en 75% (n=9) de los casos, en ambos casos no fue estadísticamente significativo.

En cuanto a los días de estancia en UTIP el grupo de manejo habitual de insulina tuvieron una mediana de 10 días (rango 2-26). y los pacientes que recibieron insulina en base al algoritmo de manejo CHiP de 9.5 días (rango= 3-33). El tiempo de estancia mayor a 7 días en la UTIP se presentó en 82.4 % (n=14) para el grupo de pacientes de manejo con insulina de manera habitual, y para el grupo de manejo con insulina en base al algoritmo CHiP fue de 75% (n=9).

Finalmente, la duración de administración de insulina en el grupo de aplicación mediante el algoritmo de manejo CHiP fue significativamente menor comparada con el grupo de administración habitual, 5 hrs (rango= 2-10) vs 9.5 hrs (rango= 5-17) (p= 0.001). No se presentaron complicaciones (hipoglucemias) asociadas a la administración de insulina en el grupo de aplicación mediante el algoritmo CHiP. Con la finalidad de evaluar si el manejo de hiperglucemia severa con el algoritmo CHiP y sin él causaba una menor duración en ventilación mecánica asistida (< 72 hrs), menor tiempo de estancia en UTIP (< 7 días) y menor riesgo de presentar infección nosocomial, se calcularon los riesgos para estos desenlaces mediante un modelo de regresión logística, encontrado que aquellos pacientes operados de cirugía cardíaca mediante circulación extracorpórea que presentan hiperglucemia severa postoperatoria y que no se les administra insulina mediante el

algoritmo de manejo CHiP para lograr la normalización de los niveles de glucemia tienen hasta 3 veces más riesgo de presentar infección nosocomial, sin embargo este resultado obtuvo un bajo poder estadístico.

10. DISCUSIÓN

La hiperglucemia de estrés es un predictor que actúa como marcador de morbilidad durante la enfermedad crítica. Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y la duración de ésta al pronóstico de la enfermedad crítica. Así por ejemplo la hiperglucemia precoz, se ha asociado a un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento en los días de estancia en terapia intensiva y mayor necesidad de ventilación mecánica.⁷ Se ha referido que un nivel óptimo de glucemia postoperatoria después de una cirugía cardíaca en pacientes pediátricos debe estar entre 110-126 mg/dL y que niveles mayores a 126 mg/dL y de 200 mg/dL deben ser considerados como hiperglucemia severa postoperatoria, respectivamente.³⁷ Desde hace varios años se ha estudiado si existe asociación entre la hiperglucemia postoperatoria, el riesgo de complicaciones postquirúrgicas y cómo el manejo de esta alteración metabólica con infusión de insulina puede modificar y mejorar el curso de estas morbilidades.⁷ Dentro de las complicaciones reportadas en estos pacientes con hiperglucemia postoperatoria severa se encuentran las complicaciones de tipo neurológicas e infecciosas. En el presente estudio, se realizó la revisión de expedientes clínicos desde el ingreso de los pacientes para ser intervenidos de cirugía cardíaca hasta su egreso de UTIP a hospitalización. Encontramos una frecuencia más baja del 66.7 % (n=8) para complicaciones infecciosas nosocomiales y de 16.7 % (n=2) para complicaciones neurológicas postoperatorias en los pacientes que recibieron infusión de insulina de manera sistematizada mediante el algoritmo de manejo CHiP comparada con los que recibieron insulina sin un algoritmo de manejo, lo cual puede equipararse con lo reportado en un estudio realizado por la Dra. Van den Berghe y colaboradores en el 2001 los cuales encontraron una disminución hasta en la presencia de infecciones nosocomiales postquirúrgicas en 4 % en aquellos pacientes pediátricos que desarrollaron hiperglucemia severa y que se les administró infusión de insulina de manera sistematizada con el algoritmo CHiP, aunque en nuestro estudio este resultado no fue estadísticamente significativo al compararlo con el grupo de manejo con insulina de manera habitual, 66.7 % (8) vs 88.2 % (15), p, 0,17. ⁷

En un estudio realizado en nuestro hospital en el 2015 por Marín VRR, Núñez EJC y Saldivar MEC, al comparar el riesgo de complicaciones postoperatorias y morbilidad

entre aquellos pacientes que recibieron infusión de insulina con aquellos que no la recibieron, no encontraron mayor riesgo para el desarrollo de complicaciones neurológicas, y en nuestro estudio tampoco encontramos diferencias entre la presencia de complicaciones neurológicas entre los pacientes que desarrollaron hiperglucemia severa postoperatoria y que fueron tratados con infusión de insulina de manera de habitual y los que recibieron infusión de insulina de manera sistematizada con el algoritmo CHiP, 17.6 % (n= 3) vs 16.7 % (2), respectivamente.¹³

En el presente estudio no encontramos variaciones en el tiempo de ventilación mecánica entre los grupos de manejo con algoritmo y sin algoritmo CHiP, al igual que en el estudio Leuven en donde tampoco hubo diferencias significativas en cuanto a duración de la ventilación mecánica entre dos grupos de manejo de hiperglucemia de manera sistematizada (CHiP convencional e intenso).⁷

La asociación que encontramos entre la hiperglucemia severa y un mayor riesgo de estancia en UTIP ha sido reportado en otros estudios realizados en pacientes pediátricos críticamente enfermos. James Krinsley en la UCI del hospital de Stamford encontró en pacientes operados de cirugía cardíaca, que al desarrollar hiperglucemia severa postoperatoria y normalizar los niveles de glucemia con infusión de insulina se lograba disminuir la estancia intrahospitalaria hasta en un 10.7%, en nuestro estudio no encontramos modificación alguna en el tiempo de estancia en UTIP con el tratamiento mediante el algoritmo. ³⁰

En el 2009 en el estudio Leuven en población infantil, se encontró que se disminuía la estancia en UTIP en pacientes operados de cirugía cardíaca mediante CEC cuando se controlaba la hiperglucemia severa postoperatoria con el algoritmo de manejo CHiP intenso, 5.5 días vs 6.1 días, $p= 0.0017$, nosotros no encontramos diferencias alguna en los días de estancia en UTIP al controlar la hiperglucemia severa de manera estandarizada con el algoritmo de manejo CHiP convencional comparado con los pacientes que fueron tratados con infusión de insulina de manera no sistematizada, 10 vs 9.5 días, $p= 0.88$. Sin embargo en este mismo estudio la frecuencia de hipoglucemias con el algoritmo intenso se reportó hasta del 25%. En nuestro estudio no se reportaron hipoglucemias en los pacientes que recibieron infusión de insulina de manera sistematizada con el algoritmo CHiP

convencional, los cual es muy similar a lo encontrado en dicho estudio, en donde los pacientes con hiperglucemia severa tratados con este mismo algoritmo presentaron hipoglucemia en 1 % de los casos. ³⁴

Consideramos que nuestros resultados respecto a la asociación entre el manejo de hiperglucemia severa de manera sistematizada con un algoritmo de manejo comparado con el tratamiento con insulina de manera habitual y la asociación a un menor riesgo de morbilidad (estancia en UTIP, tiempo de ventilación mecánica y asociación a infecciones nosocomiales) deben ser interpretados con cautela debido al tamaño de muestra que estudiamos, para lo cual se requeriría de estudios prospectivo.

Cabe mencionar que en nuestro hospital, el tratamiento de hiperglucemia severa con infusión de insulina no se encontraba estandarizado en meses recientes, esto conllevaba a que algunos pacientes con hiperglucemia severa no recibieran tratamiento con insulina. La duración de administración de insulina en el grupo de aplicación mediante el algoritmo de manejo CHiP fue significativamente menor comparada con el grupo de administración habitual de insulina, 5 hrs (rango= 2-10) vs 9.5 hrs (rango= 5-17), $p=0.001$.

11. CONCLUSIÓN

En el presente estudio encontramos que los pacientes pediátricos operados de cirugía cardíaca mediante CEC, que desarrollan hiperglucemia severa postoperatoria y que son tratados con infusión de insulina mediante el algoritmo de manejo convencional CHIP tiene un menor tiempo de tratamiento con insulina para restablecer los niveles de glucemia a rangos normales y esta diferencia fue estadísticamente significativa. Como es bien conocido el tratamiento con insulina en infusión conlleva ciertos riesgos, principalmente hipoglucemias, los cuales no fueron evaluados en el presente estudio, sin embargo indirectamente el menor tiempo de administración de insulina podría correlacionarse con un menor riesgo de complicaciones por el uso de insulina.

12. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med*; 2009;31:1769-7
2. Mizrock B. Alterations in carbohydrate during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995;98:75-107.
3. Bhisitkul MD, Morrow The prevalencia of stress hyperglycemia among patientes attending a pediatric emergency department. *J Pediatric*, 1994; 124:547-551
4. Bilkia MD. Hiperglucemia en la urgencia pediátrica. No todo es diabetes. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):63-68.
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of deth after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a sistematic overview. *Lancet* 2000; 355:773-8.
6. Manuel D. Bilkia. Hiperglucemia en la urgencia pediátrica. No todo es diabetes. *Arch Argent Pediatr* 2015;113(1):63-68.
7. Van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R. Outcome benefit of intensive insuline therapy in the critically ill: Insuline dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31(2): 359-66.
8. Hall NJ, Peters M, Eaton S, Pierro A: Hyperglycemia is associated with increased morbidity and mortality rates in neonates with necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg* 2004, 39:898-901.
9. Semanek M. Congenital heart malformations: prevalence, severity, survival and quality of life. *Cardiol young* 2000; 10: 179-185.
10. Calderon CJ, Cervantes SJL, Curi CPJ, Ramírez MS. Problemática de las cardiopatía congénitas en México. Propuesta de regionalización. *Arch Cardiol Mex*. 2010; 80: 120-138.
11. Tschaut RJ, Latz S. Circulación extracorpórea en neonatos e infantes. En: Tschaut RJ, León WJ, García CE. *Circulación extracorpórea en teoria y practica*. Berlín: Pabst Science Publishers; 2003: 626-40.
12. Lake CL. *Pediatric Cardiac Anesthesia*. Second Edition. Norwalk. Edit Apleton and Lange. 1993.
13. Marín R. Factores predictores de hiperglucemia severa postoperatoria en pacientes pediátricos con cardiopatía congénita que requirieron de circulación extracorpórea

[tesis]. Ciudad de México: Universidad Nacional Autónoma de México. Facultad de Medicina; 2015

14. Alaei F, Davari PN, Alaei M, Azarfarin R, Soleymani e. Postoperative outcome for hyperglycemic pediatric cardiac surgery patients. *Pediatr Cardiol*. 2012 Jan; 33(1):21-6.
15. Fish LH, Weaver TW, Moore AL, Steel LG. Value of postoperative blood glucose in predicting complications and length of stay after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol*. 2003; 92:74-76.
16. Halverson-Steele B: The influence of hyperglycaemia on outcome in children following cardiac surgery. (Abstract PCIC Miami Dec 2004). *Pediatric Critical Care Medicine* 2005.
17. Yates AR, Dyke PC II, Taeed R, Hoffman TM, Hayes J, Feltes TF. Hyperglycemia is a marker for poor outcome in the postoperative pediatric cardiac patient. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:397-398.
18. Collier B, Dossett LA, May AK, Díaz JJ. Glucose control and the inflammatory response. *Nutr Clin Pract*. 2008;23:3–15.
19. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart GK, Hegarty C, et al. Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med*. 2008; 36: 2249–55.
20. Manzanera W., Aramendi I. “Hiperglucemia de estrés y su control con Insulina en el paciente crítico: Evidencia Actual”. *Med Intensiva*.2010;34(4):273–281.
21. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. “Stress-Induced Hyperglycemia”. *Critic Care Clinics* 17,1: 107-124. 2001.
22. Dominici FP, Cifone D, Bartke A, et al: Alterations in the early steps of the insulin signaling system in skeletal muscle of GH-transgenic mice. *Am J Physiol* 277:E447-E454, 1999.
23. Falco G, Ulate K, Kouzekanani K, Bielefeld MR, Morales JM, Rotta AT. Impact postoperative hyperglycemia following surgical repair of congenital cardiac defects. *Pediatr Cardiol* 2008; 29; 628-636.
24. Jellinger PS. Metabolic consequences of hyperglycemia and insulin resistance. *Clin Cornerstone* 2007;8 Suppl 7:S30-42.

25. Vanhorebeek I, De Vos R, Mesotten D, et al. Protection of hepatocyte mitochondrial ultrastructure and function by strict blood glucose control with insulin in critically ill patients. *Lancet* 2005;365(9453):53-9.
26. Jeschke MG, Klein D, Herndon DN. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg* 2004; 239(4):553-60).
27. Gao F, Gao E, Yue, et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the role of P13-Kinase, Akt and endothelial nitric oxide synthase phosphorylation. *Circulation* 2002; 105 (12): 1497-502.
28. Van den Berghe G., Wouters P., Weekers F., Verwaest C, Bruyninckx F., Schetz M., et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001; 345:1359-67.
29. Van den Berghe G., Wouters P.J., Bouillon R., Weekers F., Verwaest C., Schetz M., et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med.* 2003; 31:359-66.
30. Krinsley JS. Effect of an intensive glucosa management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clinic Proc* 2004;79 (8): 992-1000.
31. Srinivasan V, Spinella P, Drott H, et al. Association of timing, duration and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2004; 5(4): 329-36.
32. Srinivasan V, Spinella PC, Drott HR, Roth CL, Helfaer MA, Nadkarni V. Association of timing, duration, and intensity of hyperglycemia with intensive care unit mortality in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med* 2004;5:329–36.
33. Preissig CM. Hansen I, Roerig P, et al. A protocolized approach to identify and manage hyperglycemia in a pediatric critical care unit. *Pediatr Crit care Med.* 2008; 9 (6): 581-8.
34. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al. Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: a prospective, randomized controlled study. *Lancet* 2009; 373:547-56.
35. Macrae D, Grieve R, Allen E, Sadique Z, Betts H, Morris K, Pappachan VJ, Parslow R, Tasker RC, Baines P, Broadhead M, Duthie ML, Fortune PM, Inwald D, McMaster P, Peters MJ, Schindler M, Guerriero C, Piercy D, Slavik Z, Snowdon C, Van Dyck L, Elbourne D. A clinical and economic evaluation of Control of Hyperglycaemia in Paediatric intensive care (CHiP): a randomized controlled trial. *Health Technol Assess.* 2014 Apr;18(26):1-210.

36. Duncan Macrae, F.R.C.A., Richard Grieve, Ph.D., Elizabeth Allen, A Randomized Trial of Hyperglycemic Control in Pediatric Intensive Care. *N Engl J Med* 2014;370:107-18.
37. Polito A, Thiagarajan RR, Laussen PC. Association between intraoperative and early postoperative glucose levels and adverse outcomes after complex congenital heart surgery. *Circulation* 200; 118:2235-2242

13. ANEXOS

TABLAS

Tabla 1. Características generales de los pacientes que desarrollaron hiperglucemia severa

Variables	Grupo de Tratamiento				p*
	Manejo habitual con Insulina		Manejo con Algoritmo CHIP		
	n	%	n	%	
Sexo del paciente					
Masculino	10	58.8	5	41.7	0.29
Femenino	7	41.2	7	58.3	
Edad					
Menos 2 años	9	52.9	8	72.7	0.24
Mayor de 2 años	8	47.1	3	27.3	
Tipo de Cardiopatía					
hipoflujo con cianosis	8	47.1	3	25	0.371
Hiperflujo sin cianosis	5	29.4	7	58.3	
Hiperflujo con cianosis	4	23.5	2	16.7	
Tiempo de CEC					
Menor de 90 minutos	2	11.8	4	33.3	0.52
Mayor de 90 minutos	15	88.2	8	66.7	
Tiempo de Pinzamiento Aórtico					
Menor de 60 minutos	7	41.2	5	41.7	0.68
Mayor de 60 minutos	10	58.8	7	58.3	
Nivel de lactato					
Menor de 3 mmol/L	3	17.6	5	41.7	0.22
Mayor de 3 mmol/L	14	82.4	7	58.3	

*ji-cuadrada/prueba exacta de Fisher

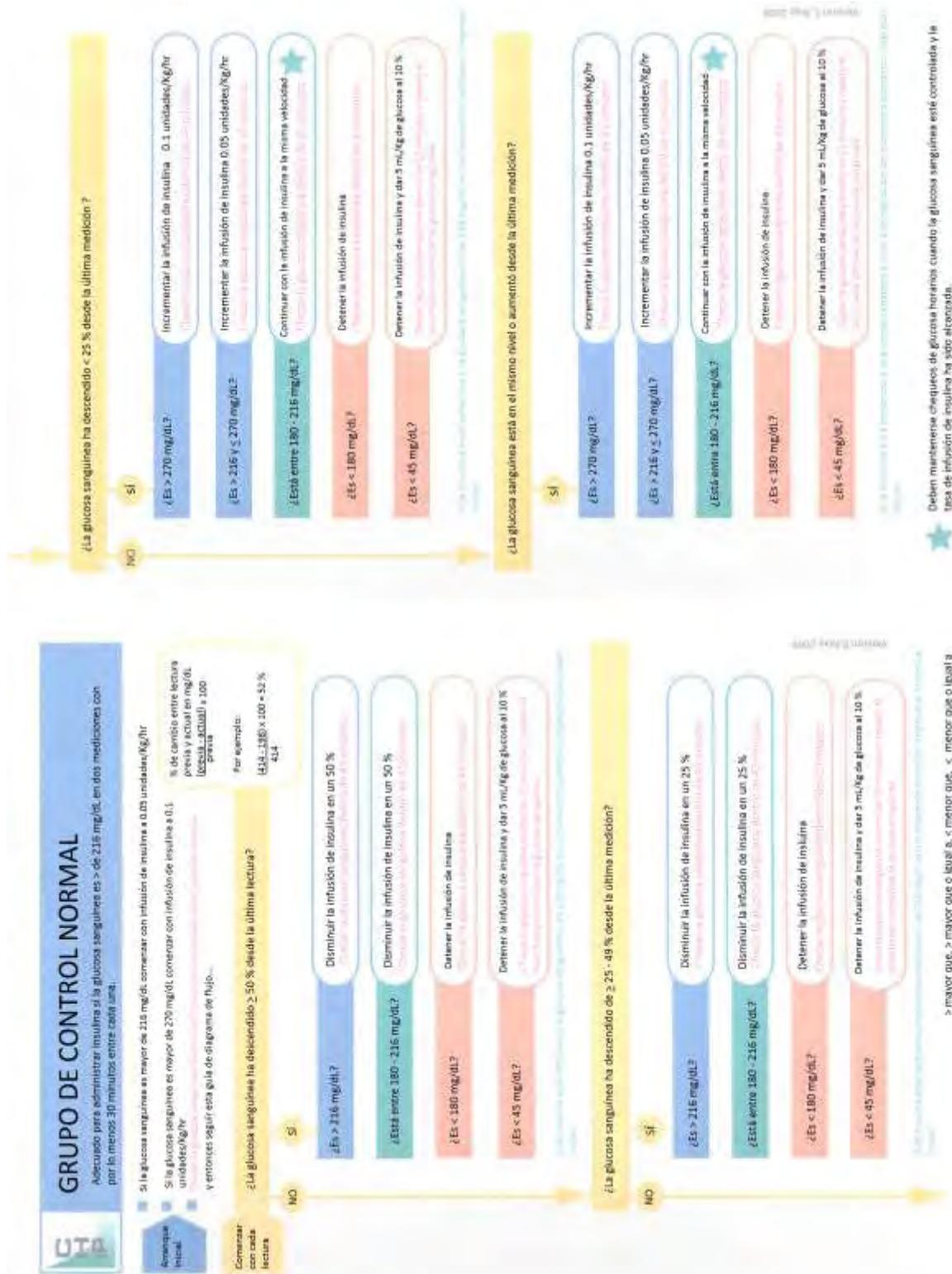
Tabla 2. Análisis comparativo de complicaciones y evolución durante su estancia en UTIP de pacientes que desarrollaron hiperglucemia severa de acuerdo al tipo de tratamiento instaurado

Variables	Manejo habitual con Insulina		Manejo con Algoritmo CHIP		p
	n	%	n	%	
Infección nosocomial en UTIP					
si	15	88.2	8	66.7	0.17*
no	2	11.8	4	33.3	
Alteraciones neurológicas					
Sí	3	17.6	2	16.7	0.67*
No	14	82.4	10	83.3	
Tiempo de Ventilación Mecánica					
Menor de 72 hrs	3	7.6	3	25	0.48*
Mayor de 72 hrs	14	82.4	9	75	
Estancia en UTIP					
Menor de 7 días	3	17.6	3	25	0.48*
Mayor de 7 días	14	82.4	9	75	
Duración de la infusión de insulina (horas)					
mediana (mínimo-máximo)	9.5 (5-17)		5 (2-10)		0.001**
Días de estancia en UTIP					
mediana (mínimo-máximo)	10 (2-26)		9.5(3-33)		0.88**
Tiempo de Ventilación Mecánica					
mediana (mínimo-máximo)	5 (1-22)		6 (1-33)		0.67**

*ji-cuadrada/prueba exacta de Fisher

** U de Mann-Whitney

ANEXO I. ALGORITMO DE MANEJO CONVENCIONAL "CHIP"



ANEXO II. HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS				
Datos Personales				
Nombre:		Fecha de nacimiento:		
NSS:				
Sexo:	1. Masculino	2. Femenino		
Peso (Kg)	Talla (cm)	SC	Fecha de cirugía:	
Tipo de Cardiopatía:				
Fecha de ingreso a Hospitalización:		Fecha de egreso a su domicilio:		
Días de hospitalización:				
Presencia de hiperglucemia durante la cirugía:		1. Sí	2. No	
Hiperglucemia postoperatoria:		1. Sí	2. No	
Fecha de ingreso UTIP:		Fecha de egreso UTIP:		
Días de estancia UTIP:				
Presencia de infección posoperatoria:		1. Sí	2. No	
Fecha y hora de intubación:				
Fecha y hora de extubación:				
Tiempo de ventilación mecánica:				
Defunción:		1. Sí	2. No	
Infusión de insulina en base al algoritmo de manejo convencional (CHiP) 1. Sí 2. No				
Monitoreo Glucémico:		Observaciones		
1	mg/dL	Fecha/Hora		
2	mg/dL	Fecha/Hora		
3	mg/dL	Fecha/Hora		
4	mg/dL	Fecha/Hora		
5	mg/dL	Fecha/Hora		
6	mg/dL	Fecha/Hora		
7	mg/dL	Fecha/Hora		
8	mg/dL	Fecha/Hora		
9	mg/dL	Fecha/Hora		
10	mg/dL	Fecha/Hora		
11	mg/dL	Fecha/Hora		
12	mg/dL	Fecha/Hora		
13	mg/dL	Fecha/Hora		
14	mg/dL	Fecha/Hora		
15	mg/dL	Fecha/Hora		
		Tiempo de duración de la hiperglucemia:		