



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL DE MÉXICO FEDERICO GÓMEZ**

**FRECUENCIA DE HIPERGLUCEMIA COMO
FACTOR ASOCIADO A MORTALIDAD EN
NEONATOS EN ESTADO CRÍTICO**

TESIS

PARA OBTENER EL TÍTULO EN:

PEDIATRÍA

PRESENTA:

DRA. MARÍA ISABEL BALAM EUÁN

DIRECTORA DE TESIS:

DRA. MARÍA ESTHER SANTILLÁN ORGAS

ASESORA ESTADÍSTICA

M.C. ALEJANDRA HERNÁNDEZ ROQUE



HOSPITAL INFANTIL de MÉXICO
FEDERICO GÓMEZ
Instituto Nacional de Salud

MÉXICO, D. F. Febrero de 2011



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

Autor

Dra. María Isabel Balam Euán

Directora de tesis

Dra. María Esther Santillán Orgas.

Asesor estadístico

M.C. Alejandra Hernández Roque.

AGRADECIMIENTOS

A Dios por colocarme en el camino correcto y cuidarme en todo momento.

A mis Padres Arsenio y Ma. Esther, que me dieron el regalo más hermoso de todos, la vida, me hicieron honesta, fuerte y capaz de creer en mí y me han llenado de amor y demostrado su incondicionalidad, quienes a pesar de las su preocupaciones y mi ausencia en muchos momentos difíciles, me han sabido comprender y apoyar en esta etapa tan importante.

A mis hermanas Tere, Martha y Maribel quienes me han demostrado su amor y apoyo en todo momento.

A mis sobrinos, Alejandra, Sacil, Jocelyn, Andrei, Monserrat, Jesús, Ángeles y Mayte, quienes con su sonrisas, sus besos y su amor me han inspirado para no desistir.

A mi mejor amigo Filiberto, quien me ha enseñado de humildad, nobleza, y valentía quien siempre ha estado a mi lado, siempre ha creído en mí y me ha demostrado que no hay nada en la vida que no se pueda alcanzar.

A la Dra. Ma. Esther Santillán Orgas y a la Lic. Alejandra Hernández Roque, quienes con paciencia, me dedicaron de su valioso tiempo para llevar a cabo este proyecto exitosamente, lo cual no podré pagarles con nada, pero puedo recalcarles mi agradecimiento e incondicionalidad en todo momento.

A todas las personas, Médicos Adscritos, Residentes, químicos, técnicos, y personal que forman parte de El Hospital Infantil de México Federico Gómez, mi familia y mi hogar en estos últimos 3 años.

Y finalmente a los protagonistas de esta historia, mis niños y papas del Hospital Infantil de México, los cuales me han permitido ser parte de ellos y confiado en mí, me han brindado una sonrisa a pesar de su dolor, enseñándome lo valioso que es ver un nuevo amanecer.

INDICE

1. INTRODUCCION.....	5
1. MARCO TEORICO.....	7
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	15
3. JUSTIFICACION.....	17
4. OBJETIVOS.....	18
5. METODOLOGIA.....	18
6.1 Lugar.....	18
6.2 Tipo de investigación.....	18
6.3 Diseño del estudio.....	18
6.4 Población.....	18
6.5 Definición operacional de las variables.....	19
6.6 Criterios de inclusión.....	21
6.7 Criterios de exclusión.....	21
6.9 Análisis estadístico.....	22
6. RESULTADOS.....	23
7. DISCUSION.....	35
8. CONCLUSIONES.....	42
9. BIBLIOGRAFIA.....	43

INTRODUCCION

La hiperglucemia es una respuesta metabólica de etiología multifactorial que implica la regulación hormonal de la gluconeogénesis glucogenolisis y la disminución del consumo periférico de glucosa por los tejidos como músculo esquelético e hígado.¹ en la cual aumentan los sustratos de energía para órganos vitales como son cerebro, miocardio, riñones, cuyas demandas se incrementan, y la respuesta esperada sería evitar o disminuir el posible deterioro que podrían presentar.² Representa un trastorno metabólico frecuente entre los pacientes en condiciones graves.¹

.La hiperglucemia ocurre en el 60-80% de los recién nacidos, en especial de bajo peso al nacer, otras causas que se presentan tanto en el recién nacido a término como en el prematuro, incluyen cualquier evento de estrés como inducción anestésica, cirugía o enfermedad sistémica severa (síndrome de dificultad respiratoria, falla cardíaca, sepsis, enterocolitis necrosante, entre otras), con la consecuente elevación de los niveles cortisol, glucagon, catecolaminas y otros factores como son: farmacoterapia con dexametasona, metilxantinas (aminofilina) y catecolaminas (dopamina, y dobutamina), los cuales favorecen la glicólisis.^{3,4}

Existe una falta de consenso sobre el diagnóstico y manejo de la hiperglucemia neonatal. No está perfectamente establecida una definición sobre la hiperglucemia neonatal, varios estudios han sugerido que los niveles en sangre de glucosa por arriba de 125 mg/dl o glucosa en plasma por arriba de 150 mg/dl como límites razonables siendo estos para que riñón comience a excretar glucosa en la orina.⁷ mientras otros apoyan niveles mucho más bajos.^{3,4}

Históricamente la hiperglucemia neonatal ha mostrado una gran relación como el desarrollo de un estado hiperosmolar que lleva a complicaciones severas como diuresis osmótica, desequilibrio hidroelectrolítico, hemorragia interventricular,

hidrocefalia secundaria, leucomalasia periventricular, sepsis, y en últimos estudios se ha relacionado con retinopatía del prematuro, broncodisplasia, etc.^{3,4,5}.

En la actualidad, el tratamiento con insulina en la etapa neonatal es controversial. Algunos estudios sugieren que dicho tratamiento es seguro y benéfico, mientras que otros mencionan riesgos potenciales como hipoglicemia y convulsiones, presencia de acidosis láctica al asociarse con concentraciones altas de glucosa, como también de hígado graso, lo cual debe tenerse en cuenta, sopesando riesgo-beneficio.

La hiperglucemia se ha asociado como un factor asociado muy importante de riesgo de muerte y morbilidad en los pacientes adultos y pediátricos^{5,6} y en nuestro medio es necesario realizar estudios dirigidos a conocer la magnitud del problema y medir los efectos para diseñar estrategias de diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

MARCO TEORICO

La definición de hiperglucemia neonatal no está claramente establecida, algunos autores la consideran como la concentración de glucosa en sangre superior a 125 mg/dl o la concentración plasmática de la misma, mayor o igual a 150 mg/dl, el cual se relaciona con el umbral renal de la glucosa a partir del cual aparece glucosuria. Se sabe que cada 18 mg/dl de glucosa, aumenta la osmolaridad en 1 mOsm/L. 25 mOsm/L, que corresponden a 250 mg/dL de glucosa.³

Diversos estudios indican que la Hiperglucemia es un factor de riesgo independiente de muerte y morbilidad en el paciente pediátrico, y han reportado la alta prevalencia de hiperglucemia en el recién nacido con peso extremadamente bajo, (en especial en los menores de 1000gr).⁷ Se ha encontrado una relación directa, igualmente con la edad posnatal, siendo más frecuente en las primeras 72 horas de vida o aparecer como consecuencia de otras patologías, como los procesos infecciosos. Otras etiologías, incluyen la hipoxia neonatal y el tratamiento farmacológico con corticosteroides, infusión endovenosa de glucosa a tasas por encima del rango considerado como normal (6-8 mg/k/min), uso de catecolaminas, cafeína o cualquier evento estresante que produzca elevación de las hormonas contrareguladoras (cortisol, glucagón y catecolaminas en general).^{3, 7} Recientemente se demostró que el estado de choque por sepsis meningocócica mostró signos de insuficiencia de insulina como respuesta a la hiperglucemia.⁶ Se sabe que cada 18 mg/dl de glucosa, aumenta la osmolaridad en 1 mOsm/L. 25 mOsm/L, que corresponden a 250 mg/dL de glucosa son el nivel máximo permisible lo que condiciona un estado hiperosmolar que lleva a pérdida de glucosa y diuresis osmótica, con riesgo de deshidratación, además causando un estado de hiperosmolaridad incrementando el riesgo de hemorragia cerebral.^{3,7}

La homeostasis de la glucosa es más compleja en el recién nacido ya que en los fetos humanos el equilibrio metabólico depende inicialmente de la madre, la insulina que es la principal hormona para el crecimiento en la etapa fetal se produce en el páncreas en la semana once, y tarda en liberarse hasta la semana 20.⁸ En los recién nacidos prematuros extremos el grado de inmadurez juega un

papel principal en la fisiopatología, al contrario de los recién nacidos a término, en los prematuros no hay supresión de la producción de glucosa hepática regulada por niveles séricos de la misma o de insulina, además de que hay una pobre respuesta de las células B pancreáticas, aparentemente, debido a disminución en la expresión de ciertos transportadores de glucosa (los GLUT-2 y GLUT-4). A esto se agrega que la alimentación enteral en los prematuros extremos, frecuentemente no se inicia sino hasta el final de la primera semana de vida, por riesgos de enterocolitis e intolerancia, lo que lo hace completamente dependiente de la nutrición parenteral y susceptible a la variación en las infusiones de glucosa. otras causa, que se presentan tanto en el recién nacido a término como en el prematuro, incluyen cualquier evento de estrés como inducción anestésica, cirugía o enfermedad sistémica severa (síndrome de dificultad respiratoria, falla cardíaca, sepsis, enterocolitis necrosante, entre otras), con la consecuente elevación de los niveles cortisol, glucagón, catecolaminas y otros factores como son: farmacoterapia con dexametasona, metilxantinas (aminofilina) y catecolaminas (dopamina, y dobutamina), los cuales favorecen la glicólisis. ³

La hiperglucemia por estrés es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbimortalidad durante la enfermedad crítica. Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y la duración de ésta al pronóstico de la enfermedad crítica. ⁹

La hiperglucemia por estrés se define por la existencia de hiperglucemia, hiperinsulinemia con resistencia periférica a la acción de la insulina e hiperproducción de glucosa. Esta hiperglucemia del estrés es secundaria a:

a) Incremento de la gluconeogenia hepática por aumento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento) y, en particular, al aumento de la relación glucagón/insulina a nivel portal.

b) Resistencia periférica a la acción de la insulina por inhibición del transportador de glucosa dependiente de la insulina transportador de glucosa 4 (GLUT-4) en el tejido adiposo, músculo estriado esquelético y cardíaco.⁹

El grado de la hiperglucemia por estrés tiene una relación positiva con la gravedad de la respuesta inflamatoria sistémica. Esto se debe a que ésta es secundaria a una respuesta neuroendocrina con hipersecreción de las hormonas contrarreguladoras de la insulina y a la liberación de citoquinas proinflamatorias, factor de necrosis tumoral α (FNT- α) y las interleucinas (IL) 1 y 6, Esta respuesta neuroendocrina es causante del aumento de la glucogenólisis y de la gluconeogenia hepática. Ambas catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) son causantes directas del incremento de la glucogenólisis hepática, en tanto que la adrenalina explica la respuesta glucogenolítica en el músculo estriado esquelético. Esta respuesta glucogenolítica es de corta duración y se agota en un período de tiempo no mayor a las 36 horas.⁹

La gluconeogenia (síntesis de glucosa a partir de sustratos no glucídicos,) es uno de los mayores determinantes de la hiperglucemia de estrés.⁹ Los sustratos neoglucogénicos más importantes son los siguientes: a) piruvato; b) lactato (secundario al incremento del flujo glucolítico y a la inhibición del complejo piruvato deshidrogenasa por acción de las citoquinas proinflamatorias de IL-1 y de FNT- α); c) alanina, derivada del catabolismo muscular, la que es convertida en glucosa vía el ciclo de Cori, y d) glicerol, producto final de la lipólisis, explica hasta el 20% de la producción hepática de glucosa.⁹

La hiperglucemia es un trastorno metabólico que se caracteriza por ser potencialmente más tóxico en el paciente crítico con relación a los pacientes con diabetes mellitus previa. La hiperglucemia *per se* es capaz de inducir un estado proinflamatorio. Evidencia creciente que permite afirmar que las razones causantes de la toxicidad atribuible a la hiperglucemia son la excesiva sobrecarga celular de glucosa y el estrés oxidativo celular.⁹

a) *Excesiva sobrecarga celular de glucosa.* La glucosa es transportada hacia el interior celular independientemente de la insulina en hepatocitos, inmunocitos, epitelios y tejido nervioso, a través de los transportadores: GLUT-1, GLUT-2 (hepatocitos, epitelio de la mucosa del tracto intestinal, células b de los acinos pancreáticos y epitelio tubular renal) y GLUT-3 (neuronas). En los estados de inflamación sistémica se asiste a una sobreestimulación de los transportadores GLUT-1 y GLUT-3, fenómeno que afecta particularmente a los endotelios, las neuronas, la astrogía y el músculo liso. De acuerdo con los conocimientos actuales, las citoquinas causantes de la resistencia a la insulina son la IL-1, IL-6 y el FNT-a, así como la proteína C reactiva. Por otra parte, el músculo esquelético y cardíaco que captan la glucosa por un mecanismo dependiente de la insulina mediante el transportador GLUT-4 se encuentran protegidos de la sobrecarga de glucosa⁹

b) *Estrés oxidativo celular.* Se debe a la generación de radicales libre (RL) por excesiva glucólisis y fosforilación oxidativa. La sobrecarga citosólica de glucosa conlleva a un incremento de la generación de piruvato y RL, en particular superóxido y peroxinitrito, que son la causa de estrés oxidativo, nitrativo y de apoptosis celular, eventos éstos que son consecuencia directa de la hiperglucemia de estrés. Van den Berghe y colaboradores han demostrado que el tratamiento intensivo con insulina evita la aparición o promueve la reversión de los cambios estructurales a nivel mitocondrial en los hepatocitos; asimismo, estos cambios celulares se han correlacionado con alteraciones funcionales, tales como una mayor actividad de los complejos I y IV de la cadena respiratoria mitocondria^{9,10}. En la célula la sobrecarga de glucosa promueve la activación y traslocación nuclear del factor de transcripción nuclear κ -B con la consiguiente expresión de genes proinflamatorios (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, FNT-a y óxido nítrico [NO] sintasa inducible). Por otra parte, la hiperglucemia es causa de disfunción inmunitaria. En tal sentido, la hiperglucemia afecta la inmunidad celular y provoca: a) reducción de la activación de neutrófilos; b) disminución del quimiotactismo, y c) disminución de la fagocitosis, de la actividad bactericida intracelular e hiperproducción de RL. Finalmente, los efectos de la hiperglucemia sobre la

inmunidad humoral incluyen la inactivación de las inmunoglobulinas por glucosilación y el estímulo de la síntesis de IL-6 y FNT-a por los monocitos periféricos.

La hiperglucemia neonatal puede relacionarse con una alta producción de glucosa, baja eliminación o altas infusiones de glucosa exógena.³ La inhabilidad del recién nacido en especial del pretérmino para inhibir la gluconeogenesis en respuesta a una infusión de glucosa intravenosa está muy bien documentada.⁴ Se ha sugerido que el defecto del procesamiento de la proinsulina y una relativa resistencia a la insulina como principales responsables de la hiperglicemia. Los neonatos en especial recién nacidos enfermos han demostrado una pobre secreción de insulina en respuesta a cargas de glucosa. Se ha visto una pobre sensibilidad del tejido periférico a la insulina y una disminución en la respuesta a las concentraciones de insulina. La resistencia a la insulina puede relacionarse con la inmadurez, con la pobre regulación de los receptores periféricos. La ineficiencia en la producción de hormonas contrarreguladoras también pueden contribuir a la hiperglucemia.¹¹ El uso temprano y agresivo de la nutrición parenteral puede ser un factor que contribuya a elevación de las concentraciones séricas de glucosa. La administración de soluciones lipídicas han mostrado un aumento de las concentraciones de glucosa en el plasma hasta un 24% por arriba de valores basales. Otros efectos han sido reportados cuando glucosa y aminoácidos fueron añadidos a estos sueros intravenosos lipídicos. Los lípidos contribuyen a la aparición de hiperglucemia por un incremento paradójico en la insulina debido a un incremento en los ácidos grasos libres que son obtenidos en la oxidación en especial de la glucosa, adicionalmente suprimen los efectos del hígado a la insulina y disminuyen la acción periférica, en contraste los aminoácidos como la leucina, valina, isoleucina, glutamina y arginina se sabe que funcionan como secretagogos que ofrecen protección que se requiere para un crecimiento normal del páncreas y células beta. Ante una infusión elevada de glucosa condiciona una pobre respuesta a la glucosa, y defectos en el control de la glucoregulación hormonal.¹¹

El estrés clínico generado por problemas como infecciones, dificultad respiratoria, hipoxia, dolor, infección y procedimientos quirúrgicos, también pueden contribuir a la hiperglucemia.¹²

Diversos autores ha realizado estudios en los últimos años sobre la etiología, diagnóstico y tratamiento de la hiperglucemia en los pacientes en estado crítico ya que se ha observado como un factor pronostico desfavorable y aun no se cuenta con un consenso actual, sobre las cifras de glucemia tolerables en el paciente crítico a ninguna edad y con qué cifras de glucemia ya es prudente iniciar manejo con insulina, por lo cual hemos citado varios estudios para conocer la diversidad del tema.

Stephane Hays, y colaboradores observaron que las concentraciones altas de glucosa en sangre tienen efectos significativos en la muerte temprana y hemorragia intraventricular severa, y que las concentraciones de glucosa mayores de 150mg/dl durante la primera semana de vida se asocia a estancia hospitalaria prolongada, además encontraron incremento en la incidencia de broncodisplasia pulmonar probablemente asociado a hiperosmolaridad que condiciona estrés oxidativo y daño pulmonar secundario a hiperglucemia prolongada.⁷

En enfermos pediátricos la hiperglucemia con niveles superiores a 178mg/dl, los cuales se asocian a un aumento en la mortalidad con un grado de evidencia B, los niños enfermos sin embargo también son susceptibles a hipoglucemia, por lo cual aún no se puede recomendar el control estricto de la glucemia en estos pacientes.⁶

En el estudio de Wirz Fabrizio y colaboradores en Argentina (2004), con pacientes adultos se reportó una mortalidad mayor del 50% en el grupo de pacientes hiperglucemicos comparado con los pacientes normoglucémicos, así como estancia hospitalaria.¹³

Faustino y Apkon, reportaron que la hiperglucemia ocurre frecuentemente entre los niños no diabéticos críticamente enfermos y se correlaciona con un incremento en la tasa de mortalidad hospitalaria o una prolongada estancia en la unidad de cuidados intensivos pediátricos.¹⁴

Tibor Ertl et al, realizaron un estudio en el 2005 donde se estudiaron a 201 recién nacidos pretérmino de muy bajo peso (menores de 1000 y 1500 gr) para evaluar la relación de hiperglucemia y retinopatía del prematuro. Reportaron un incremento en la prevalencia de retinopatía del prematuro asociado a hiperglucemia (a concentraciones de más de 155 mg/dl de glucosa sanguíneas) siendo un 35.3 % en los menores de 1000 gr y 19.4% en los menores de 1500 gr, respectivamente. La retinopatía se desarrolló más frecuentemente en los infantes con hiperglucemia, también observaron que la hiperglucemia y la edad gestacional son factores de riesgo independientes para el desarrollo de retinopatía de la prematuridad.¹⁵

Sze May Ng Judith y colaboradores, estudiaron 958 infantes admitidos a la unidad de cuidados neonatales, el estudio demuestra que el 12% (115 pacientes) de los recién nacidos pretérmino de muy bajo peso desarrollaron hiperglucemia y que la terapia con infusión continua de insulina es efectiva en los mismos, siempre y cuando estuvieran recibiendo un adecuada aporte calórico, y son más propensos a padecer hiperglucemia cuando cursan con sepsis, posoperatorio y los que reciben altas dosis de esteroides entre otros.¹⁶

R. Closa Monasterolo observa que la incidencia de hiperglucemia está relacionada con el peso al nacimiento, la cantidad de glucosa intravenosa perfundida y el grado de estrés. El riesgo de hiperglucemia es 18 veces mayor en prematuros de 1000 gr que en los de más de 2000 gr, presentando hasta 86% de ellos glucemias superiores a 125 mg/dl y 72% glucemias sanguíneas superiores a 300 mg/dl. Esta incidencia contrasta con la del recién nacido a término que es inferior a 5%. El peso es determinante con relación a la presencia de hiperglucemia, se ha descrito que el promedio de las concentraciones plasmáticas de glucosa en los prematuros nacido con peso entre 500 y 599 gr es de 218 mg/dl, mientras que en los de 900 a 999 gr el promedio es de 124 mg/dl. La hiperglucemia puede ser causa de diuresis osmótica, deshidratación y pérdida de peso. Probablemente, la consecuencia más temible de hiperglucemia sea el aumento de la osmolaridad y la concentración del espacio intracelular, sobre todo del cerebro de los de más bajo peso, con el riesgo potencial de hemorragia.¹⁷

Capes et al, reportó que la hiperglucemia (glucosa en sangre >110 mg/dl), incrementa la mortalidad hospitalaria y la falla congestiva en pacientes admitidos con infarto agudo de miocardio. Umpierrez et al, notaron que los pacientes quienes desarrollaron hiperglucemia por primera vez (glucemia mayor de 126 mg/dl y o rangos de glucosa >200 mg/dl en dos ocasiones), tenían mayores tasas de mortalidad (16%) comparado con los pacientes con historia previa de diabetes (3%) y pacientes normoglucémicos (1.7%). En adición se observó que los pacientes con nueva hiperglucemia tienen mayor estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos, así como la necesidad de cuidados especiales en su hogar al ser dados de alta.¹⁸

En el estudio multicéntrico NICE-SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation—Survival Using Glucose Algorithm Regulation) en el 2009, se reclutaron 6104 pacientes ingresados en unidades de cuidado intensivo sometiéndolos a dos regímenes de insulina intravenosa, uno para mantener glucemias en rango convencional ≤ 180 mg/dl (144-180) y otro, más estricto, para mantener glucemias entre 80-108 mg/dl. Las conclusiones de este estudio muestran un incremento en la mortalidad en el grupo asignado al control intensivo de glucosa que nos indica que aún no hay una cifra de glucosa ideal en el paciente crítico.¹⁹

Además de desconocer los niveles séricos basales normales del recién nacido por edad gestacional y el beneficio real del uso de insulina para el tratamiento de la hiperglucemia cuando el tratamiento convencional ha sido fallido en estos pacientes, quedan muchas otras preguntas en el aire.

En la revisión de la literatura hemos encontrado muchos y diversos estudios a nivel mundial, sin embargo a pesar de los esfuerzos, el abordaje diagnóstico y terapéutico del recién nacido sigue siendo un reto debido a que los estudios no han sido concluyentes.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los sectores de la población infantil que mayormente se ven afectados son los pacientes hospitalizados en unidades de terapia intensiva, entre estos la población neonatal tiene especial predilección a presentar este tipo de alteraciones metabólicas debido a que sus enfermedades de fondo los someten a una carga de estrés muy intensa, lo cual desencadena tal respuesta metabólica que se manifiesta en los niveles de glicemia elevados.

El problema de la hiperglucemia en el periodo neonatal, se relaciona con varios factores entre los que destacan el que a nivel mundial desconocemos con exactitud los valores de normalidad de los niveles séricos de glucosa en las diferentes edades gestacionales; en la etapa fetal los niveles de glucosa que se han determinado son más bajos que los que se utilizamos habitualmente cuando el feto nace prematuramente, por lo que existe la posibilidad de que el aporte que aportamos cuando el neonato no puede comer normalmente sea mayor de lo sus requerimientos reales. Por otra parte, existen algunos artículos en la literatura mundial en los que se ha relacionado la hiperglucemia como un riesgo para mortalidad no solo entre los pacientes adultos y pediátricos sino también en los recién nacidos y también se ha asociado a graves problemas de discapacidad por ceguera en la que la reconocida Retinopatía del prematuro que hasta hace algún tiempo se atribuía exclusivamente a la terapia con oxígeno, se ha documentado tiene también estrecha relación con la coexistencia de hiperglucemia.

Se sabe también que los sensores de glucosa en los diferentes órganos en general y en el páncreas en particular, se programan durante los estadios tempranos del desarrollo. La exposición del neonato por períodos prolongados de tiempo a concentraciones altas de glucosa, conlleva al desarrollo de otras alteraciones que pueden influir a corto, mediano y largo plazo, como el riesgo de desarrollar diabetes por homeostasis defectuosa de la glucosa, además del riesgo de sangrado del sistema nervioso central y lesiones neurológicas, sepsis,

enterocolitis necrosante, diuresis osmótica con deshidratación secundaria, enfermedad pulmonar crónica.

En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales del Hospital Infantil de México Federico Gómez (UCIN HIMFG) desconocemos la prevalencia y complicaciones relacionadas a hiperglucemia además de la relación con la mortalidad , y al ser un área de estancia para pacientes críticos, el riesgo de estrés tan solo por la hospitalización entre muchos otros factores puede desencadenar la respuesta metabólica de hiperglucemia que pudiera relacionarse con la mortalidad de estos niños, lo que hace imperativa la necesidad de estudiar si existe la relación entre estos factores, y diseñar estrategias adecuadas de manejo que incidan en el control del problema y sus complicaciones.

Por ser el estudio de hiperglucemia neonatal una vasta línea de estudio, para fines de esta tesis centraremos nuestro interés en buscar la frecuencia de asociación de hiperglucemia y mortalidad en los neonatos en estado crítico ingresados a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del Hospital Infantil de México Federico Gómez (HIMFG).

JUSTIFICACION

La morbimortalidad en la población infantil, particularmente en los recién nacidos en México es muy elevada, de hecho se considera los niños de bajo peso al nacimiento como un serio problema nacional de salud.

La hiperglucemia es una condición frecuente especialmente entre los recién nacidos con alto o bajo peso y prematuridad que se encuentran en unidades de terapia intensiva.

Durante la atención del neonato en estado crítico el control de las cifras séricas de glucosa es difícil y complicado. La mayoría de las veces se presentan elevaciones de la glucosa en sangre que pueden complicar la condición basal y repercuten en la respuesta al tratamiento médico y en la aparición de complicaciones de acuerdo a múltiples condiciones, la hiperglucemia es un fenómeno no ha sido estudiado forma concluyente.

Se ha encontrado en estudios recientes que la hiperglucemia puede incidir en el incremento de la morbilidad y mortalidad.

En la UCIN del HIMFG se desconoce el grado de influencia que la hiperglucemia tiene sobre la mortalidad de la población en estado crítico que atienden, por lo que es necesario investigar esta condición y los efectos de la misma que nos permita tener un panorama que permita el desarrollo de estrategias de atención adecuadas y oportunas y a la vez genere otras investigaciones que se dirijan a mejorar la calidad de atención de estos pacientes, sobre todo por los riesgos de afección en el neurodesarrollo a corto, mediano y largo plazo.

OBJETIVOS

OBJETIVOS GENERALES:

- Identificar la prevalencia de hiperglucemia en los recién nacidos ingresados a la Unidad de cuidados intensivos neonatales.
- Determinar la asociación de hiperglucemia con la mortalidad neonatal

OBJETIVO ESPECIFICO:

- Analizar la relación entre hiperglucemia y edad gestacional, peso al nacimiento, tipo de alimentación, Displasia broncopulmonar, Hemorragia intraventricular, Enterocolitis necrosante, sepsis intrahospitalaria, choque séptico, otras infecciones, diuresis osmótica, enterocolitis, displasia broncopulmonar, incremento en los días de tiempo de ventilación asistida y días de estancia hospitalaria.

METODOLOGIA.

- a. Lugar:** Unidad de cuidados intensivos neonatales del Hospital Infantil de México
- b. Tipo de investigación:** Observacional, retrospectivo, transversal
- c. Diseño del estudio:** Transversal analítico.

Se hizo la búsqueda y revisión de los expedientes clínicos de los neonatos que ingresaron y que cubrieran los criterios de inclusión. Se llevó a cabo la recolección de la información, una vez obtenida y recolectada la información se realizó la codificación de los datos y posteriormente para el análisis estadístico se utilizó el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS, V 16).

d. Población: Se estudiaron todos los neonatos que ingresaron en el periodo de estudio de Noviembre del 2007 a Noviembre del 200

DEFINICION OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Variable Independiente	Definición operacional	Tipo.	Escalas.
Hiperglucemia	La presencia de dos valores de glicemia mayor o igual a 126 mg/dl de acuerdo con la American Diabetics Association.	Cuantitativa	>126mg/dl
HG Temprana	Inicia durante las primeras 48hrs del ingreso	Cuantitativa	<48 hrs. >48 hrs. =, > 7días.
HG Temprana Persistente	Inicio durante las primeras 48 hrs del ingreso y su duración igual o mayor de 7 días en días continuos o intermitentes.	Cuantitativa	=, > 7días
HG Tardía	Inicia después de las 48hrs del ingreso.	Cuantitativa	>48hrs
HG Tardía Persistente	Inicia después de las 48hrs del ingreso y su duración igual o mayor de 7 días en días continuos o intermitentes.	Cuantitativa	=, > 7días

VARIABLES DEPENDIENTES	Definición	Tipo.	Escalas.
Mortalidad	Número que busca establecer la cantidad de muerte en una población determinada.	cuantitativa	porcentaje
Edad gestacional.	Edad en semanas al nacimiento valoradas por criterios de Capurro o Ballard.	Cualitativa	Término:37-42SDG Postérmino:>42SDG Pretérmino:(*) a) Moderado:* 31-36SDG b) Extremo:* 30-28 SDG c) Muy extremo:* <28sdg
Peso al nacimiento	Peso del recién nacido en unidades gramas evaluadas al nacimiento.	Cuantitativa	1. AEG p3-97 2. BEG p <3 3. GEG p>97 4. Peso Extremo <1500gr 5. Peso Muy extremo <1000gr

Estancia hospitalaria.	Días de permanencia hospitalaria desde el ingreso hasta el egreso del paciente.	Cuantitativo	Días.
Estancia UCIN	Días en que el menor estuvo exclusivamente en el área de Cuidados críticos.	cualitativa	Días.
Días de ventilación mecánica	Días en los cuales el paciente requirió algún apoyo ventilatorio en fase III.	cuantitativo	Días
Ayuno	Días en que el menor no fue alimentado por la vía enteral.	cuantitativa	Días
Tipo de alimentación	Es el tipo de nutrición con el que contaba el menor al momento de presentar hiperglucemia, y donde recibía el aporte de glucosa.	cualitativo	1. NPT 2. Soluciones de base 3. Vía oral 4. Mixta.
Días de NPT	Son los días en que el menor recibió alimentación con nutrición parenteral.	cuantitativa	Días
Días de insulina	Son los días durante la hiperglucemia que recibió terapéutica con insulina.	cuantitativa	Días
Aporte de glucosa	Aporte de glucosa que estaba recibiendo al momento de presentar hiperglucemia, independientemente del tipo de alimentación.	cuantitativa	Miligramos/ kiligramo/minuto.
Sepsis intrahospitalaria.	síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) asociado a una infección (foco sospechoso o hemocultivo +)	cualitativo	Si o no.
Choque séptico.	La presencia de sepsis con disfunción cardiovascular : <input type="checkbox"/> Hipotensión <input type="checkbox"/> Necesidad de drogas vasoactivas	Cualitativo.	Si o no
Infección nosocomial.	Proceso infeccioso que inicie posterior a las 72 horas de estancia hospitalaria (IVU, Neumonía, infección relacionada a catéter, etc).	Cualitativo	Si o no.
Diuresis osmótica	Aumento del volumen urinario consecutivo a la elevación de la presión osmótica del plasma sanguíneo.	cuantitativa	GU > 5.0mlkhr
Retinopatía de la prematuridad	Es el desarrollo anormal de los vasos sanguíneos en la retina y comúnmente comienza durante los primeros días de vida.	cualitativa	Si o no
Hemorragia intraventricular	Hemorragia localizada intraventricularmente y en la sustancia blanca periventricular originada en la matriz germinal.	cualitativa	Grado I Grado II Grado III Grado IV

Enterocolitis necrosante	Enfermedad grave del RN de etiología multifactorial caracterizada por edema, ulceración y necrosis de la pared intestinal y sobre infección bacteriana de la pared ulcerada.	cualitativa	Estadio IA y IB Estadio IIA y IIB Estadio IIIA y IIIB Clasificación de Bell
Broncodisplasia	Inflamación, fibrosis e hipertrofia de la musculatura lisa en la vía aérea pequeña, que ocurre en recién nacidos con historia de apoyo ventilatorio que presentaban dependencia de oxígeno a las 36 semanas de edad gestacional, con alteraciones radiológicas en este período.	cualitativa	Si o no

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

-Todo recién nacido en estado crítico* que hayan ingresado a la UCIN en el periodo de estudio

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Expedientes de pacientes que hayan presentado hiperglucemia en una sola ocasión y que haya corregido en las siguientes horas.
- Pacientes que hayan presentado hiperglucemia después de los 28 días de vida extrauterina en RN de término o pretérmino 42 semanas de edad gestacional corregida.
- Expediente incompleto para los fines del estudio.

ANALISIS ESTADISTICO

Los datos fueron analizados en el Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS V16.).

Se calculó la prevalencia. La prevalencia de hiperglucemia en pacientes que ingresan a la UCIN es del 53.6%, esto es de 151 pacientes, 81 desarrollan hiperglucemia.

Primero se calculó la distribución de las variables, de forma que las variables que obtuvieron una distribución libre se presentan con los valores de mediana (Me) y valor mínimo y valor máximo (V. mínimo. V. máximo).

Para las variables de tipo nominal y ordinal, se presentan con tablas de distribución que incluye frecuencia (f) y porcentaje (%).

Se calculó la prueba de Chi cuadrada (χ^2) para obtener las diferencias entre los grupos y variables.

Finalmente para la variable de hiperglucemia se calculó la Razón de Momios (RM) para determinar los factores de riesgo.

RESULTADOS

La prevalencia de hiperglucemia en pacientes que ingresan a la UCIN es del 53.6%, esto es de 151 pacientes, 81 desarrollan hiperglucemia.

En la Tabla. 1 se observa que la hiperglucemia es una entidad frecuente en los recién nacidos en estado crítico, 81 pacientes de un total de 151, representando más de la mitad de la población estudiada. Fallecieron 31 pacientes, que representaron el 20.5%, del total de pacientes estudiados, de los cuales 23 pacientes (74.1%) pertenecían al grupo de hiperglucemia, y 8 pacientes (25.9%) al grupo sin hiperglucemia.

Tabla 1. Frecuencia de hiperglucemia

	Vivos Frecuencia	%	Fallecidos frecuencia	%	Total
CON HIPERGLUCEMIA	58	48.3	23	74.19	81
SIN HIPERGLUCEMIA	62	51.66	8	25.8	70
Total	120	100	31	100	151

Se compararon las variables tomando como referencia el egreso del paciente para calcular la Razón de Momios y determinar si alguna de las variables es un factor de riesgo.

Entre algunas variables de interés con distribución libre en todos los pacientes que ingresaron en el periodo de estudio se reportaron (Tabla. 2) la mediana (Me) y rangos que nos permiten tener un panorama descriptivo de estas, que nos dan una idea general de las condiciones que influyen en la evolución de nuestros pacientes.

Tabla. 2 Características generales.

Variable	Mediana (Me)	V. Mínimo – V. Máximo
Semanas de Gestación	37	26 – 41
Peso al nacimiento en gramos	2345	580 – 5000
Glucosa máxima (mg%)	271.50	151 – 567
Días de insulina	3	1 – 15
Apoyo ventilatorio (días)	19	1-164
Días estancia hospitalaria	32	5 – 175
Días de estancia en UCIN	18	2 – 86
Ayuno en días	13	1 – 76
Día Nutrición parenteral total	17.50	1 – 99

La frecuencia general de sexo femenino (Tabla. 3) fue de 48.15% (n=39) y del sexo masculino 51.85% (n=42); entre las defunciones fallecieron el 28.4% (n=23) entre ambos sexos de los pacientes con hiperglucemia, sin mostrarse predominio entre ellos. La $\chi^2=0.20$ con una $p=0.64$ no mostró diferencias significativas en la variable sexo.

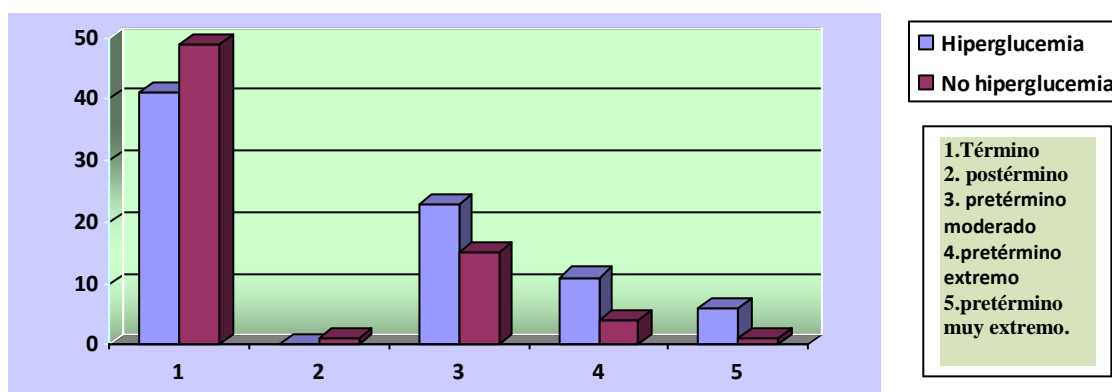
Tabla 3. Sexo			
Egreso	Femenino	Masculino	Total
Vivo	27	31	58
Muerto	12	11	23
Total	39	42	81

En relación a la edad gestacional (Tabla 4.), acorde a lo esperado encontramos que a menor edad gestacional los neonatos presentan más hiperglucemia, particularmente aquellos con menos madurez orgánica, en nuestro grupo de estudio se aprecia una relación inversamente proporcional donde a menor edad gestacional existe una mayor posibilidad de hiperglucemia, en el análisis estadístico la $\chi^2 = 9.48$ con $p=0.05$ no alcanzamos la significancia estadística probablemente porque la muestra es pequeña. Grafico 1.

Tabla. 4. Edad Gestacional

Semanas de gestación.	Término 1	Postérmino 2	Prérmino Moderado 3	Prétermino Extremo 4	Prétermino Muy extremo 5	Total
Hiperglucemia	41	0	23	11	6	81
No hiperglucemia	49	1	15	4	1	70
Total	90	1	38	15	7	151

Grafico 1. Relación de hiperglucemia con edad gestacional



El análisis de la Tabla. 5 apreciamos que entre los neonatos con hiperglucemia todos los grandes para la edad gestacional cursaron con hiperglucemia, de los que fallecieron solo el 25% de los de peso adecuado al nacimiento fallecieron, mientras que el 44.4% de los de bajo peso y el 50% de los grandes para la edad gestacional fallecieron. Se calculó $\chi^2 = 2.44$ con $p .29$, es decir que no hay diferencias entre la condición del egreso del paciente y el peso al nacimiento en los pacientes con hiperglucemia.

Tabla 5. Relación del peso al nacimiento e hiperglucemia.

Egreso	Adecuado	%	Bajo peso	%	Grande	%	Total
Vivo	51	75	5	50.5	2	50	58
Muerto	17	25	4	44.4	2	50	23
Total	68	100	9	100	4	100	81

Entre los pacientes de muy bajo peso MBPN (<1,500g) y peso extremadamente bajo al nacimiento PEBN (< de 1000g) el 25% de los de MBPN y 42.9% (PEBN) fallecieron, se calculó $\chi^2 = .73$ $p .39$ y no se encontraron diferencias y tampoco al relacionar peso al nacer con edad gestacional se obtuvo $\chi^2 = 30.83$ $p=0.42$ (Tabla.6)

Tabla 6. Muy bajo peso e Hiperglucemia.

Egreso	<1,500 gr	%	<1,000gr	%	Total
Vivo	12	75	4	57.1	16
Muerto	4	25	3	42.9	7
Total	16	100	7	100	23

En la Tabla. 7 encontramos las condiciones más importantes que se presentaron en las 72 horas previas al desarrollo de hiperglucemia y que potencialmente podrían ser precursoras del desarrollo de hiperglucemia entre las que destacan los procesos infecciosos, asfixia, estado de choque.

Tabla 7 Condición puede favorecer aparición de hiperglucemia

Condición que favoreció	Frecuencia	Porcentaje
Otros*	17	21
Asfixia	14	17
Sepsis nosocomial	25	31
Estado de Choque**	14	17
Incremento de la GKM	11	14
Total	81	100

*Otros: prematuridad, inicio de esteroide, diurético, trauma, enterocolitis, cirugía.

**Choque hipovolémico, séptico, cardiogénico, mixto.

El análisis estadístico mostró diferencias estadísticamente significativas, $\chi^2 = 15.31$ $p=0.002$, en el tipo de alimentación, que predominantemente fue parenteral total al ingreso, en las que dado que el tamaño de la muestra en la vía oral es demasiado pequeño no se realizaron más pruebas estadísticas. (Tabla.8)

Tabla 8. Tipo de alimentación.

Tipo de alimentación	NTP	SB	VO	MIXTA	Total
Hiperglucemia	51	23	1	6	81
No hiperglucemia	32	31	7	0	70
Total	83	54	8	6	151

Tipo de Hiperglucemia: 58% (n=47) de los pacientes presentaron hiperglucemia temprana, mientras que el 42% (n=34) tuvieron hiperglucemia tardía, entre quienes fallecieron el 65% presentó tempranamente hiperglucemia. $\chi^2=.60$ $p=.40$ no se encontraron diferencias significativas en la comparación de estos grupos. (Tablas 9 y 9.1)

Tabla. 9 Tipos de hiperglucemia

Hiperglucemia	Frecuencia	Porcentaje
Temprana	28	35
Tardía	27	33
Temprana persistente	19	23
Tardía persistente	7	9
Total	81	100

Tabla 9.1 de tipo de hiperglucemia y mortalidad.			
Egreso	Temprana	Tardía	Total
Vivo	32	26	58
Muerto	15	8	23
Total	47	34	81

Complicaciones infecciosas: Solo el 25% de los pacientes (n=20) no presentó complicaciones infecciosas, hasta el 33% cursó con sepsis nosocomial, en 25% de los pacientes se documentó choque séptico y hubo el 17% con otros tipos de infección como infección de vías urinarias, relacionada a catéter, neumonía, etc.. Al calcular la $\chi^2=0.15$ se encontró una $p= 0.69$ es decir que no hubo diferencias significativas. (Tabla 10)

Tabla 10. Complicaciones infecciosas e hiperglucemia.

Complicaciones Infecciosas	Frecuencia	Porcentaje
No presento	20	25
Sepsis nosocomial	27	33
Choque séptico	20	25
Otros*	14	17
Total	81	100

- Complicaciones infecciosas asociadas durante y máximo 72hrs posteriores a la normalización de la glucemia.
*Infección relacionada a catéter, neumonía nosocomial, IVU, infección micótica, endocarditis, infección de herida quirúrgica

El 29.5% de los neonatos con hiperglucemia tuvieron algún tipo de infección, mientras que el 78% de los neonatos con infección que fallecieron cursaron con hiperglucemia. Tabla. 11

Egreso	Tabla 11 Complicaciones infecciosas y mortalidad.		Total
	No	Si	
Vivo	15	43	58
Muerto	5	18	23
Total	20	61	81

Hemorragia cerebral: El 75% de los neonatos con hiperglucemia no presentó hemorragia cerebral (clasificación de Papille), y el 30% de los que fallecieron presentó algún grado de hemorragia, el grado III fue el más frecuente con 6%. y la $\chi^2=.57$ con $p=.45$ no mostró significancia estadística. (Tablas. 12 y 12.1).

Tabla. 12 Hemorragia cerebral con clasificación de Papille.

Hemorragia	Frecuencia	Porcentaje
No presento	61	75
Grado I	4	5
Grado II	5	6
Grado III	6	8
Grado IV	5	6
Total	81	100

Egreso	Tabla 12.1 Hemorragia según condición de egreso		Total
	No	Si	
Vivo	45	13	58
Muerto	16	7	23
Total	61	20	81

Broncodisplasia: Todos los neonatos con esta enfermedad en quienes se presentó hiperglucemia fallecieron, de manera que hubo diferencias estadísticamente significativas $\chi^2= 8.01$ con $p=0.005$ y con razón de momios $RM= 1.23$ (IC 1.09 – 1.39) lo que demuestra que cuando los pacientes con displasia broncopulmonar presentan hiperglucemia aumenta en 1.23 veces el riesgo de muerte. (Tabla 13)

Tabla.13 Displasia broncopulmonar y mortalidad.

Egreso	Broncodisplasia		Total
	No	Si	
Vivo	47	11	58
Muerto	23	0	23
Total	70	11	81

Enterocolitis necrosante: El 9.8% (n= 8) de los pacientes que murieron tenían enterocolitis al tiempo de fallecer el cálculo de $\chi^2=.03$ $p =0 .86$ por lo que no hay diferencias significativas.

La primera tabla hace una comparación de los dos grupos y como se distribuyó el tipo de enterocolitis. Se puede observar que el 78% de la población con o sin hiperglucemia no presento enterocolitis. Tabla. 14

Tabla 14. Enterocolitis por grados de acuerdo a la Clasificación de Bell modificada por Walsh.

Enterocolitis	No presente	IA y IB	IIA y IIB	IIIA y IIIB	Total
Hiperglucemia	54	4	21	2	81
No hiperglucemia	64	2	4	0	70
Total	118	6	25	2	151

En la Tabla 14. 1 En cuanto a la exposición a hiperglucemia entre los niños con enterocolitis, aunque la $\chi^2=0.004$ con $p=0.94$ no hubo diferencias significativas. En la Tabla... al comparar la condición de egreso con la presencia o no de enterocolitis, se observa que de los 33.3% (n=27) pacientes que presentaron enterocolitis fallecieron es decir el 34.7% de los fallecidos (n=8) de los pacientes con hiperglucemia. Sin embargo estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 14.1 Enterocolitis y mortalidad.

Egreso	Enterocolitis y mortalidad		Total
	No	Si	
Vivo	39	19	58
Muerto	15	8	23
Total	54	27	81

Diuresis osmótica: El 22% (n =18) presentaron diuresis osmótica durante los eventos de hiperglucemia, con una $\chi^2=.004$ y $p = .94$ no se encontraron diferencias significativas en esta variable, al analizarla por separado podemos ver que entre quienes fallecieron un 27.7 % si presentaron diuresis osmótica. (Tabla 15)

Tabla 15. Diuresis osmótica y mortalidad.

Egreso	Diuresis osmótica.		Total
	Si	No	
Vivo	13	45	58
Muerto	5	18	23
Total	18	63	81

Retinopatía del prematuro: Solo dos pacientes con hiperglucemia que egresaron vivos cursaron con esta entidad, la $\chi^2=0.81$ con una $p=0.36$ no mostró diferencias significativas. (Tabla.16)

Tabla 16. Retinopatía del prematuro y condición de egreso.

Egreso	Retinopatía del prematuro.		Total
	No	Si	
Muerto	23	0	23
Vivo	56	2	58
Total	79	2	81

Entre los pacientes que egresaron por defunción (Tabla. 17) todos presentaban hiperglucemia, por lo que en la prueba de $\chi^2=13.06$ con $p=0.000$ muestra que hay diferencias significativas y la razón de momios $RM= 1.41$ (IC 1.19 – 1.67), que la hiperglucemia aumenta 1.41.veces el riesgo de mortalidad.

Tabla 17. Condición al egreso e hiperglucemia

Egreso	No	Si	Total
Vivo	17	41	58
Muerto	0	23	23
Total	17	64	81

El total de pacientes ingresados en el periodo de estudio fueron 151, de estos fallecieron el 20.5% (n=31) de los cuales el 28% (n= 23) pertenecían al grupo de hiperglucemia mientras que el 11% (n=8) pacientes (11%) no presentaron hiperglucemia, al comparar ambos grupos encontramos una $\chi^2 = 6.62$ con $p=0.010$ se calculó la razón de momios para la variable de condición al egreso que mostró $RM = 3.07$ $IC_{95}(1.27-7.41)$ por lo que se concluye que el paciente con hiperglucemia tiene 2.07 veces mayor riesgo de morir que un paciente que no tiene este antecedente, como se ha descrito en otros estudios. (Tabla.18)

Tabla 18 .Condición al egreso de la población general del estudio:

Egreso	Muerto	Vivo	Total
Hiperglucemia	23	58	81
No hiperglucemia	8	62	70
Total	31	120	151

DISCUSION

La hiperglucemia es una complicación metabólica frecuente secundaria a múltiples causas. A nivel mundial existe una preocupación por el estudio de esta entidad, sus complicaciones y efectos a corto, mediano y largo plazo.

En pacientes adultos se ha demostrado la asociación entre hiperglucemia y mortalidad, y en estudios en pacientes pediátricos también se ha comprobado dicha relación, en neonatos algunos autores han comprobado esta relación, y en México en la revisión que realizamos no encontramos evidencia fuerte que muestre la magnitud del problema en nuestra población.

Al considerar que la prematuridad y el bajo peso son un grave problema de salud en nuestro país, y que por las características inherentes a estas condiciones de inmadurez orgánica, es lógico pensar que la Hiperglucemia también es un problema que debe analizarse cuidadosamente y buscar el efecto de la enfermedad como causa de otros problemas de salud.

El HIMFG, es una institución de tercer nivel de atención para la salud, al que son referidos los pacientes de otras unidades hospitalarias, en el caso de los recién nacidos estos pueden llegar al área de Urgencias o ser trasladados; es decir, que la población de pacientes que conforma nuestro grupo de estudio es representativa para las unidades de atención especializada para recién nacidos que atienden población abierta, lo que es importante considerando la validez externa que este estudio pueda tener.

El abordaje de estudio y tratamiento de los recién nacidos con hiperglucemia implica múltiples problemas, que incluso, para quien no está familiarizado con la atención de este grupo de pacientes, pudiera tener consideraciones éticas y de costo-beneficio; no obstante, las maniobras que se requieren son necesarias, indispensables e invasivas.

La complejidad en la comprensión de la Hiperglucemia como entidad aislada, está dada por las múltiples condiciones que influyen en su manifestación, desde etapas tempranas en la vida, como el efecto de la hiperglucemia materna sobre el feto durante el embarazo obteniendo recién nacidos hipertóficos cuando es un problema de salud relativamente nuevo o neonatos con peso bajo cuando el problema es crónico, diabetes gestacional o diabetes declarada, su temprana aparición en los neonatos con alto o bajo peso al nacer, su relación con la inmadurez pancreática, afección multisistémica o intolerancia al aporte de glucosa ministrado, o el desarrollo como parte del síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, obesidad), diabetes insulino - dependiente o no, que probablemente formen parte de un todo con un fondo genético común.

Existe una falta de acuerdo a nivel mundial de situaciones tan básicas como son por ejemplo los niveles séricos normales para los recién nacidos de acuerdo primero con su edad gestacional y enseguida con su peso al nacimiento, como lo demuestran cartas al editor relacionadas con el estudio multicéntrico europeo del grupo " NIRTURE " (neonatal insulin replacement therapy in Europe) dirigido por Bearshall (BMC Pediatrics 2007, 7:29 N Engl J Med 359;18), publicado en Pediatrics en el 2007, y relacionado con el uso de insulina en los neonatos de muy bajo peso con hiperglucemia, donde se hace una indicación del medicamento en base a ciertos niveles de glucemia y Greet Van den Berghe, M.D., Ph.D. Dirk Vlasselaers, M.D., Ph.D. e Ilse Vanhorebeek, Ph.D. de la Universidad católica de Leuven en Bélgica, Wojciech M. Fendler, M.D. Wojciech M. Mlynarski, M.D., Ph.D. de la universidad de Lodz en Polonia, y Sudha Kashyap, M.D, Richard A. Polin, M.D. de la universidad de Columbia en Nueva York , Estados Unidos de Norteamérica (n engl j med 360;5 nejm.org january 29, 2009), Insulin Therapy en very low Birth Weight infants.

De manera que los valores laboratoriales que se emplean en la actualidad para el diagnóstico de Hiperglucemia neonatal en la actualidad podemos considerar que son empíricos, ya que la propuesta de los autores mencionados es que si los niveles de glucosa en sangre en la etapa fetal son muy bajos, cuando el neonato nace iguales valores son los convenientes y los valores que empleamos para el

diagnóstico de hiperglucemia concentración de glucosa en sangre superior a 125 mg/dl o la concentración plasmática de la misma, mayor o igual a 150 mg/dl, son arbitrarios y muy por encima de los requerimientos normales de los recién nacidos, por ende al no mantener los niveles ideales de glucosa se genera una serie de complicaciones que tampoco están bien estudiadas si partimos de esta base.

El estudio motivo de esta tesis, es parte de toda una línea de estudio que tiene todas las limitaciones de los estudios retrospectivos, no aleatorizados, no controlados, sin embargo como estudio de diseño transversal nos da la oportunidad de conocer la prevalencia de la enfermedad y plantear hipótesis de asociaciones como hemos demostrado en el análisis estadístico, con también la limitante de tener una muestra pequeña, sin embargo a continuación haremos las consideraciones pertinentes relacionadas a los resultados, que además de interesantes invitan a continuar investigando para definir estrategias de atención dirigidas a mejorar las múltiples acciones que se requieren como una prioridad.

La prevalencia de hiperglucemia entre los pacientes que ingresan a la UCIN es elevada, del 53.6% en el periodo de estudio, situación esperada por las muchas condiciones que influyen en su producción, estrés, peso, edad gestacional, inmadurez orgánica, morbilidad, etcétera, y no existe un predominio de sexo.

Respecto al peso al nacimiento debemos aclarar que los neonatos no solo tienen un diferente comportamiento acorde a la edad gestacional y de vida cronológica, sino que el que el peso sea adecuado para la edad gestacional es importante, ya que tanto en los que presentan peso menor al esperado como los que quedan por arriba del peso que les corresponde para la edad gestacional se espera tengan mayor riesgo de desarrollar problemas metabólicos, a menor edad gestacional los neonatos presentaron más hiperglucemia, los más pequeños, aquellos con menos madurez orgánica, (en nuestro grupo de estudio se aprecia una relación inversamente proporcional donde a menor edad gestacional existe una mayor posibilidad de hiperglucemia), pero también los pequeños y grandes para la edad

gestacional, aunque las diferencias no fueron significativas, ya que analizada la población por grupos la muestra de cada grupo es pequeña.

Las condiciones que más se asociaron con el desarrollo posterior de hiperglucemia fueron las infecciones y después de estas como grupo algunas otras como prematuridad, inicio de esteroide, diurético, trauma, enterocolitis, cirugía.

El tipo de alimentación tiene una relación directa con el desarrollo o no de hiperglucemia, en el análisis de esta variable encontramos que aparentemente esta se presentó más frecuentemente entre los neonatos alimentados con nutrición parenteral total, y en aquellos alimentados de forma mixta, es decir con nutrición parenteral total o vía oral, esto puede explicarse de diferentes maneras, una que el cálculo de los requerimientos energéticos del paciente se sobrepasen las necesidades reales, que la capacidad del neonato enfermo de metabolizar el aporte recibido (a pesar de que el aporte sea calculado adecuadamente) sea superada, que al hacer el cambio progresivo de nutrición parenteral a vía oral las disminuciones de la NPT para completar requerimientos no se hagan tan rápidamente como requiera y convenga al paciente entre otras, dado que el tamaño de la muestra en la vía oral es muy pequeño y no fue el objetivo de este estudio, valdría la pena profundizar al respecto, puesto que la alimentación se relaciona con la producción de algunas sustancias llamadas incretinas, que son unas hormonas intestinales que se liberan en respuesta a la ingestión de alimentos y que, a niveles fisiológicos, aumentan la respuesta insulínica de una manera dependiente de la glucosa

Aunque casi la mitad de los pacientes con hiperglucemia la presentaron tempranamente no se encontraron diferencias significativas en el tiempo de presentación, contra lo reportado en la literatura de que se presenta más frecuentemente en la primera semana de vida, probablemente debido a que

nuestros pacientes se encuentran en estado crítico con múltiples factores que por se pudieran favorecer el desarrollo de hiperglucemia.

Al analizar las condiciones que pudieran asociarse a la mortalidad en los pacientes con hiperglucemia las condiciones infecciosas no fueron significativas en general, no obstante, llama la atención que entre los pacientes que fallecieron hasta el 78.3 % presentaron hiperglucemia, la que se puede considerar como parte del espectro de manifestaciones de respuesta inflamatoria sistémica y se ha demostrado en varios estudios en la UCIN del HIMFG es relevante en relación a la morbimortalidad de nuestros pacientes.

Probablemente debido a que solo el 49% de los pacientes fueron prematuros el desarrollo de Hemorragia cerebral, no fue significativo.

De igual manera, respecto al peso al nacimiento debemos aclarar que los neonatos no solo tienen un diferente comportamiento, sino que el que el peso sea adecuado para la edad gestacional es importante, ya que tanto los que presentan peso menor al esperado como los que quedan por arriba del peso que les corresponde para la edad gestacional se espera tengan mayor riesgo de desarrollar problemas metabólicos.

Considerando que el 51% fueron pacientes a término y que el peso en el 84% de la población con hiperglucemia era adecuado, no se encontraron diferencias entre la condición del egreso del paciente y el peso al nacimiento en los pacientes con hiperglucemia

Aunque la muestra fue pequeña, solo el 25% de los de peso adecuado al nacimiento fallecieron, mientras que el 44.4% de los de bajo peso y el 50% de los grandes para la edad gestacional fallecieron, que no tuvieron diferencias significativas pero que coherentemente podemos explicar que las mejores condiciones nutricionales de los neonatos con un peso adecuado para la edad gestacional, pueden tener mejores condiciones de madurez fisiológica

multisistémica e inmunológicas que les permiten tolerar de mejor forma las eventualidades a que están expuestos como pacientes en estado crítico.

El tipo de alimentación tiene una relación directa con el desarrollo o no de hiperglucemia, en el análisis de esta variable encontramos que aparentemente esta se presentó más frecuentemente entre los neonatos alimentados con nutrición parenteral total, y en aquellos alimentados de forma mixta, es decir con nutrición parenteral total o vía oral, aunque el análisis no se detalló del todo, esto puede explicarse de diferentes maneras, una que el cálculo de los requerimientos energéticos del paciente se sobrepasen las necesidades reales, que la capacidad del neonato enfermo de metabolizar el aporte recibido (a pesar de que el aporte sea calculado adecuadamente) sea superada, que al hacer el cambio progresivo de nutrición parenteral a vía oral las disminuciones de la NPT para completar requerimientos no se hagan tan rápidamente como convienen al paciente entre otras. El análisis estadístico mostró diferencias estadísticamente significativas, $\chi^2 = 15.31$ $p=0.002$, dado que el tamaño de la muestra en la vía oral es demasiado pequeño no se realizaron más pruebas estadísticas

El tipo de alimentación al ingreso tiene una relación directa con el desarrollo o no de hiperglucemia, en el análisis de esta variable encontramos que aparentemente esta se presentó más frecuentemente entre los neonatos alimentados con nutrición parenteral total, que refleja claramente las condiciones de desequilibrio al llegar al hospital; de igual manera en aquellos alimentados de forma mixta (con nutrición parenteral total o vía oral), aunque no fue el objeto de estudio, sería interesante conocer el efecto de la hospitalización sobre el desarrollo de hiperglucemia.

Fue muy llamativo que en la variable de broncodisplasia hayan fallecido todos los neonatos con esta enfermedad asociada a hiperglucemia, lo que explica las claras diferencias estadísticamente significativas lo que demuestra que cuando los pacientes con displasia broncopulmonar presentan hiperglucemia aumenta en 1.23 veces el riesgo de muerte. (Tabla. 13)

En relación a Enterocolitis necrosante: no hay diferencias significativas., aunque el 34.7% de los fallecidos (n=8) de los pacientes con hiperglucemia.

Los neonatos que tuvieron hiperglucemia con diuresis osmótica no se encontraron diferencias significativas en esta variable, al analizarla por separado, lo que indicaría que la glucosuria no sería un parámetro definitivo para considerarle en la definición de hiperglucemia, aunque no investigamos los efectos secundarios de esta alteración sobre todo en los neonatos de muy bajo peso para la edad gestacional y de peso extremadamente bajo para la edad gestacional, ya que es fácil que a consecuencia de esta alteración pudieran complicarse con deshidratación.

La retinopatía del prematuro es una entidad grave, en nuestra población se han diseñado estrategias de atención preventiva y temprana para el diagnóstico de la retinopatía del prematuro, especialmente el tamizaje visual con el sistema Redcam, el uso de concentraciones bajas de oxígeno, y también se trata de mantener un control óptimo de la hiperglucemia, la que por sí misma se ha reportado como un factor de riesgo para el desarrollo de retinopatía, la falta de significancia nos podría explicar indirectamente el efecto de las estrategias mencionadas, pero no es el estudio específico para medir este efecto y el número de prematuros no es suficientemente grande.

Muy importantemente y comprobando la sospecha que generó este estudio, comprobamos que los neonatos que desarrollan hiperglucemia tienen 2.07 veces mayor riesgo de morir que un paciente que no tiene este antecedente, como se ha descrito en otros estudios.

Este estudio aún con las desventajas y limitaciones propias de ser un estudio pequeño y retrospectivo, muestra algunos resultados importantes.

Existen muchas incógnitas aún que resolver y se requieren estudios prospectivos que generen nuevos conocimientos que den luz a los clínicos en la atención de los recién nacidos y mejoren sus oportunidades de crecer y desarrollarse integralmente al máximo de sus posibilidades.

CONCLUSIONES

La prevalencia de hiperglucemia entre los pacientes que ingresan a la UCIN es elevada, del 53.6% en el periodo de estudio, resultado esperado por las muchas condiciones que influyen en su producción; estrés, peso, edad gestacional, inmadurez orgánica, morbilidad, etcétera, y no existe un predominio de sexo.

Existe una relación estadísticamente significativa entre la presencia de Hiperglucemia y mayor mortalidad neonatal.

En neonatos con hiperglucemia la presencia de hiperglucemia se asocia con la presencia de broncodisplasia

Al ingreso a UCIN existe una relación entre el desarrollo de hiperglucemia y necesidad de nutrición parenteral total

Se requieren estudios prospectivos aleatorizados que generen mayor información que permita el diseño de estrategias de prevención y manejo que incidan en la morbi-mortalidad de estos pacientes y su mejor calidad de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Genna W. Kleina, Joanne M. Hojsakb and Robert Rapapor, Hyperglycemia in the pediatric intensive care unit.. 2007 Lippincott Williams & Wilkins 1363-1950.
2. Proinflammatory Effects of Glucose and Anti-Inflammatory Effect of Insulin: Relevance to Cardiovascular Disease. Paresh Dandona, MD, PhD,* Ajay Chaudhuri, MD, Husam Ghanim, PhD, and Priya Mohanty, MD. Am J Cardiol 2007; 99[suppl]:15B–26B).
3. Adriana Montealegre Pomar, MD hiperglucemia neonatal.
4. Controversies in the Management of Hyperglycemia in the ELBW Infant V Kairankonda and M Khashu* From the Neonatal Intensive Care Unit, Leicester Royal Infirmary, Leicester, LE1 5WW, UK; and *Neonatal Intensive Care Unit, Poole Hospital NHS Trust, Poole, Dorset, Uk Volumen 45__January 17, 2008.
5. Neonatal Hyperglycemia. Anusha H. Hemachandra, MD, MPH* Richard M. Cowett, MD* Pediatrics in Review. 1999;20:e16-e24.) 1999 American Academy of Pediatrics
6. Dick G. Markhorst, Marc van Heerde, Frans Plotz..Should strict normoglycaemia be maintained in critically ill children? Intensive care med(2008) 34:1548-1550
7. Stephane P. Hys, E O Brian Smith and Agneta L. Sunehag. Hyperglycemia Is a Risk Factor for Early Death and Morbidity in extremely low, Berth Weight Infants, DIO: 10.1542/peds, 2006-0628 Pediatrics 2006. 118:1811-1818.
8. Stephane P. Hys, E O Brian Smith and Agneta L. Sunehag. Hyperglycemia Is a Risk Factor for Early Death and Morbidity in Extremely low, Berth Weight Infants, DIO: 10.1542/peds, 2006-0628 Pediatrics 2006. 118:1811-1818.
9. Willian manzanares e Ignacio Aremendis- Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico. Evidencia actual, cátedra de

- Medicina Intensiva, centro de tratamiento Intensivo, Hospital de Clínicas , facultad de medicina, UDELAR Montevideo, Uruguay, Octubre de 2009.
10. Intensive insulin Therapy in Critically ill patients. Greet Van Den Bergue, MD Ph Dieter Woorters, Frank Weekers. The New England Journal of Medicine, Massachusset Medical Society, Noviembre de 2001, Volumen 345-Numero 19.
 11. Failure to achieve glycemic control despite intensive insulin therapy in a medical ICU: incidence and influence on ICU mortality. Jean-Claude Lacherade Patricia Jabre Sylvie Bastuji-Garin Intensive Care Med (2007) 33:814–821.
 12. Recién nacido con hiperglucemia persistente e hiperinsulinemia L. Tapia Ceballos, J. Romero Sánchez, B. Picazo Angelin, R. Díaz Cabrera y J. Romero González. Área de Pediatría. Hospital Costa del Sol. Marbella. Málaga. (An Esp Pediatr 2001; 54: 497-501.
 13. Wirz Fabrizio L. Wirz Walter R. Fernandez Andrea B, Gutierrez, Galdys L. Lazzeri Silvio E. Sosa Lombardo L. Ojeda, Jorge A. - Lazzeri, Silvio E. - Sosa, Lombardo L. hiperglucemia en el paciente critico, .Universidad nacional del Nordeste. Argentina 2004.
 14. Faustino EV, Apkon M. Persistent hyperglycemia in critically ill children, J pediatr, 2005;14:30-34.
 15. Eetr T, Gyamati J, Gaal, Vszabo I. relationship between hyperlucemia and retinopahya of prematurity in very low birth weight infants. Biol, Neonate, 2006;89;56-59
 16. Sze May Ng Judith E. May Anthony J.B. Emmerson, Continuous insulin infusion in Hyperglycaemic Extremely low Birth Weight Neonates. Neonatal Medical Unit, StMary Hospital, Manchester, Uk Biol Neonate 2005;87:269-272.
 17. R .Rosa Monasterolo y J. Carretero Bellon, Hiperglucemia en le recién nacido pretermino, unidad de neonatología, Hospital Universitario Joan XXIII, facultad de medicina de ciencias de salud, Universidad Rovari Virgili Tarragona, An Esp Pediatr 2001; 54:431-434.

18. Roberto Izquierdo, MD, Hyperglycemia and Mortality. *Medicine and Pediatrics SUNY, Upstate Medical University, 90 Presential plaza, Syracuse NY 13202. J Pediatr* 2005; 146:5-7.
19. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al (NICE-SUGAR Study Investigators). Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360:1283-1297.sz
20. NIRTURE Neonatal insulin replacement therapy in Europe. Bearshall *BMC Pediatrics* 2007, 7:29 *N Engl J Med* 359;18.