



UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS

FACULTAD DE MEDICINA HUMANA

ESCUELA DE POST-GRADO

Hiperglicemia y morbimortalidad en pacientes no diabéticos con traumatismo craneoencefálico grave en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital María Auxiliadora. Enero 2010 - diciembre 2012

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN

Para optar el Título de Especialista en Medicina Intensiva

AUTOR

Saúl Percy Castillo Romani

LIMA – PERÚ
2015

RESUMEN

Objetivos: Determinar si la hiperglicemia incrementa la morbimortalidad en los pacientes no diabéticos con traumatismo craneoencefálico en el Hospital María Auxiliadora.

Método: Se estudiaron a los pacientes con diagnóstico de traumatismo encéfalo craneano grave en el Hospital María Auxiliadora, durante enero del 2010 hasta diciembre 2012. Se describe las variables demográficas y clínicas de los pacientes, además se utilizó el modelo de regresión logística para determinar los factores asociados a la morbimortalidad en los pacientes.

Resultados: Se analizaron 55 pacientes, que presentaron una media de edad de 37,82 años, el 80% fueron hombres. Se calculó una proporción de muertos del 7.2%. IC 95% (0,24-0,058). El análisis demostró que la hiperglicemia representa asociación significativa con la neumonía intrahospitalaria (p-valor=0,048) con un RR 1,9; La hiperglicemia de ingreso se ha relacionado con mayor número de días de necesidad de ventilación mecánica y mayor estancia hospitalaria permitiendo afirmar que la relación entre las variables es directa y significativa para un nivel de confianza del 99%.

Conclusiones: La hiperglicemia incrementa el riesgo de presentar neumonía intrahospitalaria, mayor número de días de soporte ventilatorio y mayor estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos en pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. No se encontró asociación entre hiperglicemia y mortalidad, fiebre, convulsiones e hipertensión endocraneana.

Autor: Saúl Percy Castillo Romaní

Asesor: Dra. Ana María Alva Correa

Palabras clave: Hiperglicemia, Morbimortalidad, Traumatismo craneoencefálico grave.

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia se consideraba como un evento transitorio y adaptativo en el paciente grave, por lo que no se realizaban intervenciones terapéuticas para su control. El manejo habitualmente se iniciaba cuando los niveles de glucosa rebasaban los 250 mg/dl. En la actualidad este concepto se ha modificado radicalmente y en base a la evidencia científica acumulada se ha demostrado que la hiperglucemia es factor de riesgo y de mal pronóstico en el paciente grave, motivo por el cual la recomendación actual es mantener un control estricto de la glucosa. Se ha demostrado que la elevación moderada de la glucosa incrementa 3 veces riesgo de mortalidad y el tiempo de recuperación comparado con aquellos pacientes que mantienen un nivel normal.

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina, en el paciente grave con enfermedades neurológicas, cardiopatía isquémica, trauma y en el estado postoperatorio, se han atribuido al estrés, a la acción de las hormonas contrarreguladoras, a la respuesta inflamatoria, efecto de citocinas y a factores iatrogénicos. La hiperglucemia resultante se asocia a un mayor número de complicaciones y la normalización del nivel de glucosa de estos pacientes mejora el pronóstico. La hiperglucemia es un factor predictor de mal pronóstico en pacientes admitidos por infarto agudo de miocardio, traumatismo craneoencefálico, sepsis y hemorragia subaracnoidea. El paciente grave que requiere cuidados intensivos por más de 5 días, incrementa su mortalidad en más del 20%, sobre todo si cursa con hiperglucemia.

Existe evidencia de que los pacientes internados en la Unidad de Terapia Intensiva que desarrollan hiperglucemia tienen mayor tasa de mortalidad y peor pronóstico que aquéllos a los que previamente se les hizo diagnóstico de diabetes mellitus y los que cursan con normoglucemia. Lo que está relacionado a una mayor incidencia de infecciones, eventos neurológicos e intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica.

En el traumatismo craneoencefálico se demostró que la hiperglucemia es un factor independiente de riesgo de mortalidad. En un estudio realizado en pacientes no diabéticos con traumatismo craneoencefálico se observó que las concentraciones de glucosa al ingreso eran directamente proporcionales, en la escala de coma de Glasgow, a la gravedad de la lesión y a la supervivencia. La hiperglucemia en estos enfermos estuvo estrechamente relacionada con altas concentraciones de epinefrina y norepinefrina.

La hiperglucemia daña a la microvasculatura, lo que resulta en disminución de la perfusión tisular, así como en el incremento en la expresión de moléculas de adhesión endotelial y modificación de la función fisiológica endotelial, el cual se torna proinflamatorio y procoagulante.

Diversos estudios demostraron que la normalización de los niveles de glucosa en los enfermos con lesión cerebral aguda mejora la supervivencia, disminuye las complicaciones y se relaciona con mejor recuperación neurológica.

I. CAPITULO 1:

DATOS GENERALES

1.1 Titulo

Hiperglicemia y morbimortalidad en pacientes no diabéticos con traumatismo craneoencefálico grave. Enero 2010-Diciembre 2012

1.2 Área de Investigación

Unidad de cuidados intensivos

1.3 Autor responsable

Médico Residente de Tercer Año, Saúl Percy Castillo Romaní

1.4 Asesor

Dra. Ana María Alva Correa

1.5 Institución

Hospital María Auxiliadora

1.6 Entidades con las que se coordinara el proyecto

Unidad de Docencia y Capacitación
Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital María auxiliadora
Unidad Estadística del Hospital María Auxiliadora

1.7 Duración

Del 01 de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2012

1.8 Palabras clave

Hiperglicemia
Morbimortalidad
Traumatismo craneoencefálico grave

II. CAPITULO 2:

PLANTEAMIENTO DEL ESTUDIO

2.1 Planteamiento del Problema

2.1.1 Descripción del Problema

El traumatismo craneoencefálico (TCE) es una importante causa de morbimortalidad en cualquier lugar del mundo; afecta más a varones jóvenes y genera un problema de salud pública. Desafortunadamente, los avances en los conocimientos fisiopatológicos no han ido seguidos de similar desarrollo en las opciones terapéuticas, y no se dispone en la actualidad de fármacos neuroprotectores contrastados.

Esta es una patología endémica mundial, con gran repercusión personal, social y económica por la morbilidad y mortalidad que ocasiona. El Traumatismo craneoencefálico es en la actualidad una de principales causas de atención en los servicios de emergencia de los hospitales del Perú. Esta patología constituye el diagnóstico de ingreso en un 18% de los pacientes de un servicio de emergencia. Según el informe de OPS de 1998, en el Perú los traumatismos son la segunda causa de mortalidad en la población masculina con una tasa de 29.3 por 100,000 habitantes, predominando en la población económicamente activa (1)

En el traumatismo craneoencefálico, tras el impacto se produce un daño progresivo y van apareciendo lesiones cerebrales primarias, pero también lesiones cerebrales secundarias como consecuencia de la activación de cascadas bioquímicas. Esta respuesta puede ser modulada por factores que agravan la lesión cerebral secundaria si ocurren en el período de vulnerabilidad cerebral. La isquemia, la disfunción mitocondrial, la excitotoxicidad y la inflamación tienen un importante papel, pues alteran propiedades básicas para el funcionamiento cerebral como la autorregulación, el acoplamiento flujo-metabolismo, la hemodinámica cerebral y la permeabilidad de la barrera hematoencefálica.

La hiperglucemia de estrés es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbimortalidad durante la enfermedad crítica (2). Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y la duración de esta al pronóstico de la enfermedad crítica (3). Así, por ejemplo, en pacientes traumatizados, la hiperglucemia precoz se ha asociado a un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento de la estancia en la unidad de cuidados intensivos y de la estancia hospitalaria, así como a una mayor mortalidad (4).

2.1.2 Antecedentes del Problema

Un estudio, Capes SE, Hunt publicado el 2001 sobre Hiperglucemia de estrés y el pronóstico del ictus en pacientes no diabéticos y pacientes diabéticos: una revisión sistemática donde se demostraba que la mortalidad hospitalaria por cualquier causa durante los primeros 30 días era 3 veces superior en aquellos pacientes no diabéticos que presentaban hiperglucemia (riesgo relativo [RR] = 3,07; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,5-3,79), pero no se relacionaba con la mortalidad inmediata. El aumento de la mortalidad era especialmente significativo en pacientes no diabéticos con un evento cerebrovascular isquémico y glucemia superior a 108 mg/dl (RR = 3,28; IC del 95%, 2,32-4,64). En el ictus hemorrágico, la hiperglucemia no se relacionaba con una mayor mortalidad, ni tampoco se observaba ninguna relación en los sujetos diabéticos. (5)

Van den Berghe y colaboradores en el año 2001 han publicado que el tratamiento metabólico intensivo reducía la mortalidad y la morbilidad en los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica. En este estudio, realizado durante un año, incluyeron a 1.548 pacientes, y los aleatorizaron, según el tipo de enfermedad crítica, en un primer grupo con tratamiento intensivo de insulina (tratamiento insulínico si la glucemia > 110 mg/dl, y ajustada entre 80 y 110 mg/dl), y en un segundo grupo con tratamiento convencional (tratamiento insulínico si la glucemia > 215 mg/dl y ajustada entre 180 y 200 mg/dl). La administración de la insulina fue realizada en ambos grupos mediante un administrador intravenoso. La mortalidad ajustada disminuyó en los pacientes con tratamiento intensivo (el 4,6 frente al 8%). Este beneficio se observaba en pacientes con un ingreso en la UCI superior a los 5 días (el 10,6 frente al 20,2%). La mayor reducción de la mortalidad se produjo en pacientes sépticos con fallo multiorgánico. La pauta de insulinización intensiva también redujo la mortalidad hospitalaria (34%), las infecciones (46%), el fallo renal agudo que requería diálisis o hemofiltración (41%), las transfusiones (50%), el desarrollo de polineuropatía (44%), y la probabilidad de requerir ventilación asistida prolongada y cuidados intensivos.(6)

Posteriormente, Krinsley y colaboradores en el 2004 evaluaron los efectos del control estricto de la glucemia (valor promedio de glucemia de 132mg/dl) en pacientes críticos médicos y quirúrgicos. La implementación del protocolo de control estricto redujo en un 29,3% la mortalidad hospitalaria, un 10,8% la estancia en la UCI, un 75% la IRA y en un 18,7% los requerimientos de transfusión de glóbulos rojos. (7)

Un estudio publicado por Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. En el año 2004 sobre Relación de la hiperglucemia temprana con la mortalidad en pacientes con traumatismos, se encontró que la hiperglucemia temprana tal como se define por la glucosa ≥ 200 mg/dl se asocia con un número significativamente mayor infección y las tasas de mortalidad en los pacientes de trauma independientes de las características de lesiones. Esto no fue así en los puntos de corte de ≥ 110 mg/dl o ≥ 150 mg/dl. Estos datos apoyan la necesidad de un análisis prospectivo del control estricto de la glucosa, manteniendo la glucemia < 200 mg/dl en los pacientes con trauma gravemente enfermos. Sin embargo, el mantenimiento agresivo de los niveles de < 110 mg/dl como se informó por otros puede no ser necesaria. (8)

En un estudio publicado por Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. En el año 2005, sobre El impacto de la hiperglucemia en pacientes con Traumatismo craneoencefálico grave, un análisis retrospectivo en una unidad de cuidados intensivos de un centro de trauma de nivel 1 investigó a 77 pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. Los pacientes con una escala de coma de Glasgow (GCS) de 8 o más bajo que sobrevivieron más de 5 días fueron revisados. La glucosa sérica, déficit de base, GCS, el uso de esteroides, y las cantidades de insulina y los hidratos de carbono se registraron durante 5 días, junto con la edad. De los 77 pacientes, 24 (31,2%) fallecieron. Los pacientes que no sobrevivieron tuvieron niveles más altos de glucosa cada día. El score de hiperglicemia fue mayor para aquellos que murieron: $2,4 \pm 1,7$ frente a $1,5 \pm 1,4$ ($p = 0,02$). La hiperglucemia temprana se asocia con malos resultados para los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave. El control estricto de la glucemia sin reducción del apoyo nutricional puede mejorar el pronóstico de estos pacientes en estado crítico. (9)

Un estudio publicado por Encarnación Molina Domínguez en el 2005, sobre los Efectos de la hiperglucemia en el traumatismo craneoencefálico grave. Los autores analizan retrospectivamente 77 pacientes con TCE grave (GCS menor de 9 puntos) que sobrevivieron 5 o más días desde el ingreso. Se registró durante 5 días la mayor puntuación diaria en el GCS, el nivel más elevado de glucosa sérica, los esteroides, insulina y carbohidratos administrados, estancia, edad, diabetes, y puntuaciones ISS y AIS. Se estableció una puntuación de hiperglucemia (PH) de 0 a 5 puntos, asignándose un punto por cada día que el nivel de glucosa fue mayor de 170 mg/dl (días 1 a 5). Murieron 24 de los 77 pacientes (31,2%), y los fallecidos tuvieron una mayor puntuación de hiperglucemia ($2,4 \pm 1,7$ frente a $1,5 \pm 1,4$; $p = 0,02$). El análisis univariante mostró que solo la PH y el ISS se asociaban con los 4 desenlaces estudiados: mortalidad, días de estancia en UCI y hospitalaria y GCS al día 5º. El análisis de regresión de Cox mostró que la edad y el ISS fueron

predictores independientes de mortalidad, mientras que el AIS craneal y la PH fueron predictores independientes del GCS del día 5. Se asociaron a puntuaciones mayores de hiperglucemia la edad, la diabetes y la menor puntuación de Glasgow el día 1, mientras que la cantidad de carbohidratos administrada, el uso de corticoides y las puntuaciones AIS craneal e ISS no tuvieron influencia. El estudio muestra que la hiperglucemia precoz está asociada a una mayor mortalidad en los pacientes con traumatismo craneal grave cuando existe aumento diario en los niveles de glucosa superior a 170 mgr/dl. Un control estricto de los niveles de glucemia sin restringir el aporte nutricional podría mejorar el pronóstico en esta población de pacientes. (10)

En el año 2005 Van den Berghe y colaboradores publicaron los resultados del análisis de los 63 pacientes con lesión encefálica aislada extraídos de los 1.548 pacientes del estudio Leuven1. En dicha serie los pacientes a los que se les realizó control estricto de la glucemia presentaron un mejor control de la hemodinámica cerebral con valores óptimos de presión intracraneana, menores requerimientos de fármacos vasopresores, así como una menor incidencia de convulsiones y de diabetes insípida central. Finalmente, los pacientes a los que se les realizó tratamiento intensivo con insulina presentaban menor incidencia de polineuropatía del paciente crítico y mejor recuperación funcional evaluada por score de Karnofsky al año del episodio neurológico. (11)

Sin embargo, Vespa en un estudio retrospectivo en el año 2006 compararon 30 controles históricos a los que se les realizó control convencional frente a pacientes a los que se les realizó control estricto de la glucemia. Los autores observaron en este grupo signos de sufrimiento energético cerebral traducido en un incremento de los niveles de glutamato y de la relación lactato/piruvato y una reducción en los niveles de glucosa en la microdiálisis cerebral. Por otra parte, la estrategia de tratamiento intensivo no estuvo asociada a una mejoría de resultados clínicos ni de la mortalidad (14vs.15%; $p = 0,9$). (12)

El estudio Leuven 2 publicado en el año 2006 evaluó los efectos del control estricto de la glucemia en pacientes críticos médicos mediante la aplicación del protocolo del estudio Leuven 1. El análisis por intención de tratar de los 1.200 pacientes enrolados no demostró una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria (40 vs. 37,3% [$p=0,33$] en los grupos control y terapéutico, respectivamente). Sin embargo, la incidencia de insuficiencia renal aguda (IRA) se redujo del 8,9 al 5,9%; ($p=0,04$), así como también se redujeron los tiempos de ventilación mecánica ($p=0,03$) y la estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) ($p=0,04$). Este estudio demostró una reducción significativa de la mortalidad entre aquellos pacientes que estaban durante más de 3 días en la UCI (52,5 vs.

43,0%; $p=0,009$); por su parte, en este grupo de estancia prolongada en la UCI también se apreció una reducción de la incidencia de IRA (12,6 vs. 8,3%; $p=0,05$), duración de la ventilación mecánica ($p<0,001$), días de UCI ($p=0,02$) y estancia hospitalaria ($p<0,001$). (13)

Reed y colaboradores en el año 2007 han evaluado la aplicación de un protocolo de tratamiento intensivo con insulina entre los años 2003-2006 en una UCI de trauma ($n=3.536$). En dicha serie, los autores demostraron que la aplicación del protocolo fue capaz de reducir temporariamente la mortalidad ($p<0,01$), así como la incidencia de abscesos abdominales ($p=0,002$) y los días de ventilación mecánica ($p=0,03$). (14)

Krinsley en el año 2008 han indicado una estrategia *stepwise* para controlar la glucemia, la que se ha denominado "control efectivo y seguro de la glucemia" (*safe, effective glucose control*). Esta estrategia persigue como objetivo el control de la incidencia de hiperglucemia y reduce los efectos adversos de la hipoglucemia. Para lograr dicho objetivo se indica como máximo nivel de glucemia 150 mg/dl; este objetivo está basado en estudios retrospectivos que describen un incremento de la mortalidad con niveles de glucemia superiores a dicha cifra. (15)

En el año 2009 se han publicado los resultados del estudio multicéntrico Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR), hasta el momento actual el estudio más importante sobre el control de la glucemia en pacientes críticos realizado por la Australia and New Zealand Intensive Care Society y por los Canadian Critical Care Groups. Este estudio enroló 6.104 pacientes con el objetivo de evaluar el impacto de 2 rangos de glucemia (0,80-1,10g/l y 1,40-1,80g/l) sobre la mortalidad a los 90 días. El análisis de los resultados revela que no existieron diferencias entre ambos grupos en cuanto a estancia en la UCI ($p=0,84$), estancia hospitalaria ($p=0,86$), días de ventilación mecánica ($p=0,56$) y uso de técnicas de reemplazo renal ($p=0,39$). Por su parte, la incidencia de hipoglucemia grave (glucemia $\leq 0,40$ g/l) se constató en 206/3.016 pacientes (6,8%) del grupo de tratamiento intensivo frente a 15/3.014 pacientes (0,5%) en el grupo de tratamiento convencional ($p<0,001$)³⁰. Finalmente, la mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo fue significativamente mayor que en el grupo de tratamiento convencional (27,5 vs. 24,9%; $p=0,02$). Asimismo, no hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes críticos quirúrgicos y médicos (OR en los grupos intensivo y convencional fue de 1,31 y de 1,07, respectivamente; $p=0,1$). Los resultados del NICE-SUGAR permiten concluir que un objetivo convencional de glucemia ($<1,80$ g/l) se asocia a una menor mortalidad que un objetivo intensivo. (16)

Por su parte, el estudio multicéntrico europeo GluControl realizado en el año 2009 se interrumpió precozmente debido a la inaceptablemente elevada incidencia de hipoglucemia en el grupo de tratamiento intensivo (8,7 vs. 2,7; $p < 0,0001$) y una mortalidad semejante (15,3 vs. 17,2%). Arabi y colaboradores aleatorizaron y asignaron 523 pacientes críticos a un objetivo de tratamiento intensivo (80-110mg/dl) o convencional (180-200mg/dl). Los resultados demuestran que no existen diferencias entre ambos grupos en la mortalidad ($p = 0,30$), aunque la incidencia de hipoglucemia fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento intensivo (28,6 vs. 3,1%; $p < 0,0001$ o 6,8/100 días de tratamiento vs. 0,4/100; $p < 0,0001$). (17)

En un estudio publicado por Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, Brown C, Inaba K, Chan LS, Margulies D. En el 2009 sobre La hiperglucemia persistente en el traumatismo craneoencefálico grave: un predictor independiente de los resultados. En los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave (TCE), la hiperglucemia al ingreso se asocia con un peor pronóstico. El efecto de la hiperglucemia persistente (PH) en el resultado de un TCE grave, sin embargo, sigue siendo desconocido. Se realizó una revisión retrospectiva de todos los pacientes con trauma cerrado con TCE grave (cabeza Abreviada de Lesiones Score ≥ 3) ingresó en la unidad de cuidados intensivos en un centro de trauma de nivel I desde enero de 1998 hasta diciembre de 2005. Se midieron los niveles de glucosa al ingreso y diarias en la unidad de cuidados intensivos hasta el final de la primera semana. PH se define como una glucemia media diaria ≥ 150 mg/dl en todos los días de la primera semana de la estancia hospitalaria. Pacientes con TCE con y sin PH fueron comparados con respecto a los datos demográficos de referencia, las características de lesiones y resultados. Factores de riesgo independientes de mortalidad fueron identificados mediante análisis de regresión logística. Ciento cinco (12,6%) de un total de 834 pacientes con TCE graves tuvieron PH. Los pacientes con PH eran mayores, más gravemente herido y tuvo peor lesión en la cabeza en comparación con los pacientes sin PH. Después de ajustar por factores de riesgo importantes, PH fue identificado como un factor de riesgo independiente para la mortalidad (odds ratio (OR): 4,91 [intervalo de confianza del 95% (IC), 2,88-8,56, $P < 0,0001$]). PH se asocia con una mortalidad significativamente mayor en los pacientes con TCE graves. (18)

En un estudio publicado por Mowery NT, Gunter OL, Guillamondegui O, Dossett LA, Dortch MJ, Morris JA Jr, May AK. En el 2009 sobre, la Resistencia a la insulina El estrés es un marcador para la mortalidad en Traumatismo craneoencefálico. De 1636 pacientes con trauma admitidos en cuidados intensivos, 160 pacientes (lesión severa, mortalidad 13,1%) tenían 10.071 muestras recogidas. La mediana

de glucosa 115,6 mg / dl, con un 41% de los valores entre 80 y 110 mg / dl, 81% entre 80 y 150 mg / dl, y 0,3% <40 mg / dl. La glucemia media fue estadísticamente diferente, pero no es clínicamente diferente entre los pacientes que vivieron y murieron (114; rango intercuartil, 109-132 vs 118, 111-136, $p = 0,01$). La mediana de la dosis de insulina era una unidad por hora más alto entre el paciente que murió (4.2; 2.7 a 5.9 vs 3.2; 2,4 a 5,0, $p = 0,006$). Un modelo demostrado tasa de regresión logística la insulina (OR 0,736, IC del 95%, 0,549-0,985, $p = 0,039$) como el único predictor independiente de mortalidad entre las medidas de control de glucosa en sangre. Pacientes con traumatismo craneoencefálico que no sobrevivieron tenían marcadores perceptiblemente más altos de resistencia a la insulina(RI). Los marcadores de control de la glucosa (glucosa mediana, episodios de hipoglucemia, y el porcentaje de valores en el rango) no difirieron entre los grupos clínicamente. A pesar de esta RI al estrés, parece posible y seguro el control estricto de la glicemia con bajos niveles de episodios de hipoglucemia en la población con Traumatismo craneoencefálico. (19)

Arabi en el año 2009, han establecido en 523 pacientes que la hipoglucemia ocurrió en el 16%, es un factor de riesgo mayor el tratamiento intensivo con insulina (OR: 50,65; IC95%: 17,36–147,78; $p < 0,001$). Por su parte, otras variables consideradas como factores de riesgo para hipoglucemia fueron sexo femenino, diabetes, ventilación mecánica, estancia prolongada en la UCI y técnicas de reemplazo renal continuo. (20)

Un estudio publicado por Liu-DeRyke X, Collingridge DS, Orme J, Roller D, Zurasky J, Rhoney DH. En el año 2009 sobre Impacto clínico de la hiperglucemia temprana durante la fase aguda de la lesión cerebral traumática. Este estudio observacional se realizó para definir la relación entre los niveles de glucosa y los resultados clínicos durante la fase aguda (primeros 5 días) de la lesión traumática cerebral. Un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier mostraron que los pacientes con glucosa <160 mg / dl durante el primer día de ingreso en la UCI tenían una tasa de supervivencia significativamente mejor en comparación con aquellos con glucosa ≥ 160 mg/dl ($p < 0,001$). Dos bandas de glucosa, <60 y ≥ 160 mg / dl, se identificaron con una mayor mortalidad, independientemente de la gravedad de la lesión (OR = 1,130, IC 95% 1,034-1,235, $p = 0,007$, OR = 1,034, IC 95% 1,021 a 1,047, $P < 0,001$; respectivamente). Los resultados de nuestro estudio sugieren que un nivel de glucosa ≥ 160 mg/dl en las primeras 24 h del ingreso después de la lesión traumática cerebral se asocia con malos resultados, independientemente de la gravedad de la lesión, y esto representa un calendario para que las intervenciones terapéuticas activas pueden

mejorar los resultados clínicos. Se necesitan ensayos de eficacia prospectivos para corroborar estos hallazgos. (21)

2.1.3 Fundamentos

2.1.3.1 Marco Teórico

La hiperglucemia de estrés, también denominada diabetes del estrés o diabetes por lesión aguda, es aquella hiperglucemia (nivel de glucosa sanguínea >126mg/dl en ayuno o un valor superior a 200mg/dl medido en cualquier momento) que aparece en un paciente crítico u hospitalizado por enfermedad no crítica sin antecedentes previos de diabetes mellitus de tipo1 o 2 (22). Esta forma de hiperglucemia es la consecuencia de una serie de alteraciones hormonales caracterizada por: a) incremento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento) y b) respuesta inflamatoria sistémica. Estos cambios son los causantes del incremento de la gluconeogenia y glucogenolisis hepática y de la resistencia periférica a la acción de la insulina que caracterizan el metabolismo glucídico durante el estrés (22). De acuerdo con Sakarova la hiperglucemia de estrés es el resultado de la contraposición de efectos entre las hormonas contrarreguladoras de la insulina y la reserva funcional de las células b del páncreas. (23)

La hiperglucemia de 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 esta al pronóstico de la enfermedad crítica. Así, por ejemplo, en pacientes traumatizados, la hiperglucemia precoz se ha asociado a un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento de la estancia en la UCI y de la estancia hospitalaria, así como a una mayor mortalidad. Recientemente, en una serie retrospectiva(n= 555), Kreutziger y colaboradores han demostrado que la hiperglucemia al ingreso a la unidad de cuidados intensivos es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria ($p<0,0001$). (24)

Hormonas liberadas durante el estrés.

El papel más importante de las hormonas denominadas de “contrarregulación”, como glucagón, epinefrina, cortisol y hormona de crecimiento, es la defensa contra la hipoglucemia. El umbral para la liberación de estas hormonas durante el descenso de la glucemia es 67 mg/dl; esta concentración está por abajo del nivel

de la glucemia normal en ayuno. Una disminución de la glucemia en 10 a 15 mg/dl es suficiente para inhibir la liberación endógena de insulina, el objetivo básico de este mecanismo tiene como finalidad mantener el metabolismo y la función cerebral. Durante la hipoglucemia, la producción hepática de glucosa se incrementa ya que el metabolismo del cerebro depende en 90% de la oxidación de glucosa. El glucagón y la epinefrina juegan el papel más importante en la recuperación de la hipoglucemia, debido a que ambas hormonas estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La epinefrina también es un potente antagonista periférico de la insulina. Cuando la hipoglucemia se prolonga, el cortisol y la hormona de crecimiento (GH) ejercen su efecto de contrarregulación 2 a 4 horas después del descenso de la glucemia; ambas hormonas estimulan la lipólisis elevando la concentración plasmática de ácidos grasos libres y glicerol, que a su vez incrementan la gluconeogénesis. Otro efecto de GH es suprimir la oxidación periférica de glucosa. Excepto para el glucagón, cuya concentración aumenta durante el ayuno e induce la producción de glucosa a través de gluconeogénesis hepática, no es claro aún el papel que tiene el resto de hormonas en la regulación de la glucemia entre el paso de un período de ayuno o basal al de alimentación. Probablemente, bajo condiciones fisiológicas, todas estas hormonas contribuyen a la movilización de sustratos competitivos, especialmente en la liberación de ácidos grasos libres hacia el hígado y músculo, donde se utilizan como una fuente importante para la producción de energía. La concentración circulante del resto de hormonas no aumenta durante el ayuno. La insulina plasmática declina en paralelo con la disminución de glucosa sanguínea, lo cual favorece la lipólisis y la formación de cetonas y la consecuente desviación del metabolismo de glucosa hacia el de ácidos grasos libres. (25)

El papel de las hormonas de estrés o de “contrarregulación” en pacientes en estado crítico se estableció mediante estudios con voluntarios sanos; éstos se sometieron a la administración intravenosa de una mezcla de epinefrina, glucagón y cortisol, combinados o no con norepinefrina (26). La instilación de hormonas fue sostenida durante tres días en niveles similares a los que se producen durante estrés severo; se produjo un incremento constante de la glucosa plasmática en el orden de 60 a 80% y de su producción en 100%, a pesar de hiperinsulinemia. Con la combinación de estas hormonas, la glucemia se elevó tres veces más que la suma de la respuesta individual a cada una, asimismo la excreción de nitrógeno urinario se duplicó. En otros estudios con el clamp o pinza de insulina, se instiló la combinación hormonal hasta alcanzar niveles similares a los que se observan en pacientes graves; al mismo tiempo por otra vía se infundió glucosa a una velocidad de 4.5 mg/kg/min. Con esta combinación se demostró una elevación notable de la glucemia en promedio de 360 mg/dl, que contrastó con la elevación de 130 mg/dl en el grupo al que sólo se administró glucosa (27). En otro estudio

con pacientes hipermetabólicos la producción media de glucosa hepática fue de 4 mg/kg/min, en contraste con los 2.8 mg/kg/min que se reportó en los controles sanos. La tasa de depuración y oxidación de glucosa fue similar en ambos grupos. Este resultado indica que en la hiperglucemia del estrés la resistencia hepática a la insulina parece ser un factor más importante que la resistencia muscular a la misma. Estudios experimentales con perros en donde se administró durante 70 horas una infusión de cortisol, glucagon y catecolaminas, demostraron que a pesar de un incremento de tres veces la concentración plasmática normal de insulina, la producción hepática de glucosa se mantuvo sin que se presentaran alteraciones en la depuración periférica. Con el aporte de sustratos como alanina y a través de medir su extracción, se determinó que la gluconeogénesis es un factor determinante en la generación de hiperglucemia. De manera notable, vía gluconeogénesis, el riñón contribuye con una tercera parte de los cambios en la concentración de glucosa. En pacientes en estado crítico la elevación de lactato es frecuente, éste es un precursor de glucosa hepática y refleja la elevación de la glucólisis anaerobia por los tejidos periféricos (28). Con la liberación de hormonas de contrarregulación se incrementa también la lipólisis a través de liberación de triglicéridos del tejido adiposo; el glicerol proveniente de su hidrólisis va hacia el hígado para la formación de glucosa.

La respuesta al estrés.

En 1942, Sir David Cuthbertson en un estudio clásico introdujo los términos “ebb” y “flujo” para describir las fases que ahora se conocen como hipo e hipermetabólica, éstas se producen después de un traumatismo grave, pero también se presentan durante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis grave. La fase “ebb” o hipometabólica se presenta en forma inmediata al daño tisular, dura de 12 a 24 horas, pero puede ser de mayor duración, depende de la severidad de la agresión o magnitud del daño y se caracteriza principalmente por hipoperfusión, vasoconstricción e hiperglucemia. La fase de “flujo” o hipermetabólica también se relaciona con la severidad de la agresión y se asocia con las complicaciones posteriores. Con frecuencia esta fase presenta su acmé entre los tres y cinco días, para posteriormente disminuir de intensidad a los siete o 10 días si no existen complicaciones y entonces pasa a una fase anabólica en las siguientes semanas. Además se caracteriza por una actividad metabólica elevada que se manifiesta por el aumento del gasto energético, el consumo de oxígeno, el gasto cardíaco y de la producción de bióxido de carbono (29). Los hidratos de carbono y las reservas de grasa se movilizan para mantener las demandas energéticas, al mismo tiempo concurre el catabolismo del músculo esquelético que proporciona aminoácidos para la gluconeogénesis y la síntesis proteínica, este ambiente metabólico favorece el desarrollo de hiperglucemia. Debe enfatizarse que aunque estas fases están bien definidas, el modelo de

respuesta es individual y único para cada paciente, y posiblemente esté determinado por un componente genético. También está matizado por una interrelación de factores preexistentes como la edad, sexo, estado nutricional, enfermedad crónica subyacente, asociación con sepsis y estímulos múltiples y repetitivos.

La respuesta metabólica al estrés se inicia con la estimulación del sistema nervioso central, la activación del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo. Los factores que con mayor frecuencia estimulan esta respuesta incluyen la hipoglucemia, hipotensión, hipoxia, acidosis y dolor. El control principal de este sistema durante el estrés se inicia con la hormona liberadora de corticotropina (CRH) y las neuronas que producen norepinefrina localizadas en el *locus ceruleus* del hipotálamo y del tallo cerebral. Las neuronas del hipotálamo producen CRH que estimula la liberación de ACTH por la hipófisis, que a su vez estimulan la secreción de glucocorticoides y norepinefrina. Durante el estrés agudo, la magnitud con que se estimula este eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es proporcional a la severidad de la enfermedad (30).

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

Fisiopatología

La enfermedad o el traumatismo incrementan la producción hepática de glucosa mediante la gluconeogénesis, a pesar de la hiperglucemia y la abundante liberación de insulina. La resistencia hepática a la insulina se caracteriza por concentraciones circulantes elevadas de la proteína 1 fijadora de IGF-1 (IGFBP-1), también en el músculo esquelético y cardíaco el transporte de glucosa estimulado por insulina está alterado. En general, en pacientes críticos el transporte de glucosa está incrementado; sin embargo, este incremento puede tomar lugar, principalmente en los tejidos que no son dependientes de insulina para el transporte de glucosa, entre otros el sistema nervioso y las células sanguíneas.

Los casos más severos de hiperglucemia inducida por estrés y las concentraciones circulantes más altas de IGFBP-1, se observan en pacientes con mayor riesgo de muerte. (31-32).

De manera orquestada, las hormonas contrarreguladoras, la liberación de citocinas y las señales del sistema nervioso, afectan las vías metabólicas de la glucosa y dan lugar a la hiperglucemia de estrés. Las hormonas involucradas son:

catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento. Las citocinas proinflamatorias afectan indirectamente la homeostasia de la glucosa, por estimulación de la secreción de hormonas contrarreguladoras y, directamente, por alterar la señalización del receptor de insulina. (33).

Aunque los mecanismos de señalización del receptor de la insulina no están completamente comprendidos, la generación de SOCS-1 y SOCS-3 puede estar involucrada. La IL-6 estimula la generación de SOCS-3, que se ha demostrado inhibe la fosforilación del receptor tirosinasa de la insulina y promueve la regulación a la baja de las señales de transducción y, además, se ha mostrado que el SOCS-1 y SOCS-3 degradan los sustratos del receptor de la insulina tipo 1 (IRS-1) y 2 (IRS-2).

Además, las catecolaminas exógenas y endógenas inhiben de manera temprana la secreción de insulina por las células β del páncreas y, junto con la angiotensina II, ejercen un efecto anti insulina. (34)

La diabetes mellitus tipo 2 y, en menor extensión, la obesidad, se caracterizan por hiperglucemia, reducción del transporte de glucosa y de su oxidación, no supresión de gluconeogénesis y alteración en la síntesis de glucógeno y óxido nítrico. Aquí, las consecuencias metabólicas de la resistencia a la insulina son mediadas, predominantemente, por anomalías a través de la vía de señalización IRS-1-PI3K de la insulina. Sin embargo, una alteración en la vía PI3K no implica, necesariamente, que las otras vías de señalización de la insulina son igualmente insensibles. En efecto, la señalización mediante la cascada Ras-MAPK, por ejemplo, vía Erk 1 y Erk 2, puede mantener su sensibilidad normal. En ciertos tipos celulares la hiperinsulinemia compensatoria puede ejercer acciones mitogénicas, mientras que las acciones metabólicas dependientes de PI3K están suprimidas. Esta discrepancia puede ocurrir en las células del músculo liso vascular y en las células de los capilares endoteliales de pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.

Mecanismos de toxicidad de la glucosa

La bicapa lipídica de la membrana celular sólo permite la entrada de glucosa a través de una familia de transportadores de glucosa. El principal grupo conduce la glucosa por difusión facilitada y consiste de GLUT- 1, 2, 3 y 4. Cada una de estas proteínas o GLUT tiene distinta especificidad de sustrato, cinética, y distribución en distintos tejidos, lo que dicta su rol funcional. El GLUT-1 simplemente se expresa y se le encuentra en altas concentraciones en el cerebro, eritrocito y células endoteliales. El GLUT-1 proporciona una vía basal de entrada a la glucosa con una constante de Michaelis-Menten para la glucosa de 20 mmol/L en

condiciones fisiológicas. En condiciones de hiperglucemia existe regulación a la baja (down-regulation) lo que reduce el transporte de glucosa. El GLUT-2 tiene baja afinidad y alta capacidad transportadora (K_m 42 mmol/L) y se encuentra en el riñón, intestino delgado, hígado y en las células beta pancreáticas, donde actúa como un sensor de glucosa, lo que a su vez lo hace eficaz como transportador. El GLUT-3 posee una alta afinidad como transportador de glucosa (K_m 10 mmol/L) y se encuentra en las neuronas. El GLUT-4 tiene una alta afinidad por la glucosa en respuesta a la insulina (K_m 2-10 mmol/L), este transportador se encuentra en el músculo esquelético, músculo cardíaco y los adipocitos. (35)

Durante el estrés, los mediadores inflamatorios promueven una sobreexpresión de los transportadores GLUT-1 y GLUT-3, por medio de esto incrementan la entrada de glucosa a una amplia variedad de células. Las citocinas, la angiotensina II, la endotelina-1, el VEGF, TGF- β y la hipoxia promueven la regulación a la alta de la expresión del GLUT-1 y GLUT-3 en la membrana celular de diferentes tipos de células, como el endotelio, neuronas, astrocitos, células epiteliales alveolares y células del músculo liso vascular. Esta respuesta al estrés puede anular la protección normal de las células contra la hiperglucemia, lo que permite una sobrecarga celular de glucosa. Por lo tanto, el paciente en estado crítico se caracteriza por tener concentraciones circulantes altas de estos reguladores; todos los sistemas orgánicos que utilizan glucosa de forma pasiva pueden tener, teóricamente, alto riesgo de glucotoxicidad directa. En contraste, el músculo esquelético y el miocardio, que toman la glucosa de manera normal, predominantemente vía el transportador dependiente de insulina GLUT-4, pueden estar relativamente protegidos contra los efectos tóxicos de la glucosa circulante.

Estos cambios pueden alterar el down-regulation fisiológico del GLUT-1 que aparece de manera normal en la hiperglucemia, lo que expone a la célula a mayor entrada de glucosa y, por ende, a glucotoxicidad. Durante el metabolismo aeróbico de la glucosa, la cadena respiratoria mitocondrial produce pequeñas cantidades de superóxido, que posteriormente son detoxificadas por la enzima manganeso superóxido dismutasa (MnSOD).

Durante la hiperglucemia, la producción de superóxido se incrementa lo que aunado al óxido nítrico (aumentado en el estrés) forma peroxinitrito. Esto induce nitración de los complejos mitocondriales I y IV, MnSOD, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y canales aniónicos dependientes de voltaje. Estos cambios, finalmente, tienen efectos de deterioro (por ejemplo, supresión de la cadena mitocondrial de transferencia de electrones, alteración de la detoxificación del superóxido, lanzadera de glucosa dentro de vías tóxicas e incremento de la apoptosis) y sugiere que la hiperglucemia puede ser tóxica para las células.

De manera sistemática la hiperglucemia influye directamente en la respuesta al estrés e incrementa la concentración de citocinas proinflamatorias (TNF- alfa, IL-1, IL-6), altera la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis y disminuye la respuesta de la microvasculatura. (36)

El TNF- α es una citocina trimérica de 51 Kd, formada por la combinación de tres monómeros de proteínas de 17 Kd, inactivos y solubles, que se secreta por los monocitos, macrófagos y células T. El gen que codifica estos monómeros se encuentra en el brazo corto del cromosoma 6, dentro del complejo mayor de histocompatibilidad. El TNF- α se une con afinidad similar a dos receptores (proteínas de 55 Kd y 75 Kd, también conocidas como TNF-R1 y TNF-R2, respectivamente). La unión del TNF- α al TNF-R1 resulta en una serie de eventos intracelulares que culminan en la activación de dos factores de transcripción mayores: el factor nuclear $\kappa\beta$ y c-Jun, que inducen genes responsables de un amplio rango de actividades biológicas que incluyen: crecimiento celular y muerte, desarrollo, oncogénesis, respuesta inmunitaria, inflamatoria y respuesta al estrés. En general, la familia del factor de transcripción nuclear kappa β (NF- $\kappa\beta$) consiste en cinco diferentes miembros de proteínas denominados: p65 (RelA), c-Rel, RelB, p50 y p52.10 Todas estas proteínas se caracterizan por una estructura que conserva un extremo amino terminal de 300 aminoácidos que contiene dominios específicos que permiten la dimerización, localización nuclear y unión al ADN. De estos miembros de la familia NF- $\kappa\beta$, sólo las proteínas p65, c-Rel y RelB, son capaces de activar de manera directa la transcripción de genes.

Enfermedad neurológica aguda grave.

En la enfermedad neurológica grave traumática o vascular, la hiperglucemia es un predictor independiente de resultados negativos, por lo que el control de la glucemia se recomienda ampliamente en la lesión encefálica estructural o metabólica. En el ACV isquémico la hiperglucemia se ha asociado a un incremento de la morbimortalidad; en tal sentido, estudios de experimentación animal han mostrado una expansión en el tamaño del área de isquemia y de penumbra isquémica en presencia de hiperglucemia. Baird et al evaluaron el perfil glucémico mediante monitorización continua de la glucemia plasmática y capilar en 25 pacientes con ACV isquémico. El análisis de regresión múltiple demostró que la hiperglucemia (evaluada por ambos métodos) estuvo independientemente asociada a un mayor tamaño del área de infarto y a peor resultado funcional. (37)

Por su parte, en la hemorragia subaracnoidea, Frontera et al demostraron que la hiperglucemia se asocia a una estancia más prolongada en la UCI, mayor número de complicaciones neurológicas (infarto o hidrocefalia) y complicaciones

extraneurológicas (infecciosas o insuficiencia cardiaca), así como a riesgo de muerte o deterioro funcional.

En el año 2007 Bilotta et al en 78 pacientes con hemorragia subaracnoidea constataron una reducción en la incidencia de infecciones en el grupo de pacientes a los que se les realizó tratamiento intensivo con insulina, en tanto que no existieron diferencias significativas en la incidencia de complicaciones neurológicas, en particular, vasoespasma ($p = 0,7$) y resultados globales a los 6 meses (mortalidad: 15 vs. 18%; $p = 0,9$). (38)

En el año 2005 Vanden Berghe et al publicaron los resultados del análisis de los 63 pacientes con lesión encefálica aislada extraídos de los 1.548 pacientes del estudio Leuven1. En dicha serie los pacientes a los que se les realizó control estricto de la glucemia presentaron un mejor control de la hemodinámica cerebral con valores óptimos de presión intracraneana, menores requerimientos de fármacos vasopresores, así como una menor incidencia de convulsiones y de diabetes insípida central. Finalmente, los pacientes a los que se les realizó tratamiento intensivo con insulina presentaban menor incidencia de polineuropatía del paciente crítico y mejor recuperación funcional evaluada por score de Karnofsk y al año del episodio neurológico. (39)

En la actualidad existe suficiente evidencia que permite afirmar que el tratamiento intensivo con insulina en pacientes con enfermedad neurológica aguda grave conduce a neuroglucopenia relativa con disfunción energética neuronal, que es causa de lesión encefálica secundaria, en particular cuando el nivel de glucemia sistémica es inferior a 80 mg/dl. Así pues, de acuerdo con estudios clínicos y de experimentación animal es posible afirmar que el control estricto de la glucemia en el paciente neurocrítico es deletéreo, por lo que el rango de glucemia óptima en esta categoría de pacientes críticos debe ser de 110–180 mg/dl. (40)

Beneficio al controlar la hiperglucemia en pacientes en estado crítico.

El impacto que tiene un control estricto de la hiperglucemia sobre la morbilidad y mortalidad de pacientes en estado crítico fue evaluado mediante un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado y controlado que incluyó 1,548 pacientes ingresados a la UCI por cirugía extensa o traumatismo y ventilación mecánica asistida. Los pacientes recibieron uno de dos tratamientos: el grupo experimental recibió tratamiento intensivo con insulina intravenosa, con la finalidad de mantener un control estricto de la glucemia entre 80 y 110 mg/dl; al grupo control se administró insulina con un esquema "habitual" sólo si la glucemia excedía 215 mg/dl, para mantenerla entre 180 y 200 mg/dl. En el grupo con control estricto se disminuyó la mortalidad en más de 40%. En los pacientes con una estancia prolongada, la

mortalidad se redujo de 20.2% a 10.6%. Asimismo el control estricto de la glucemia influyó en la morbilidad al disminuir la duración del apoyo con ventilación mecánica, el número de transfusiones, la incidencia de septicemia y la intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica. De igual forma, el tratamiento intensivo con insulina y control estricto de la glucemia disminuyó significativamente el desarrollo de neuropatía e insuficiencia renal aguda.

Efectos de la insulina y control de la hiperglucemia.

Con anterioridad se estableció que durante el período preoperatorio y postoperatorio, la instilación endovenosa continua de insulina es superior a la administración subcutánea en términos de control de la glucemia, especialmente en pacientes con diabetes.

La hiperglucemia de estrés refleja una deficiencia relativa de insulina o resistencia a su acción; si se evita la hiperglucemia, se normalizan los niveles de las especies reactivas de oxígeno en mitocondrias, se suprime el efecto sobre la formación de productos avanzados de glucosilación, se disminuye la acumulación de sorbitol y se impide la activación del factor nuclear $\kappa\beta$ (NF- $\kappa\beta$)(63). La relación NF- $\kappa\beta$ /I κ b regula la transcripción de genes pro inflamatorios que codifican para varias moléculas de adhesión, quimiocinas y citocinas (TNF α , IL-1). Por otro lado IL-1, TNF α e IL-6 pueden activar el NF- $\kappa\beta$, e inducir también la liberación de ácido araquidónico que es precursor de prostaglandinas y leucotrienos, que a su vez estimulan la liberación de óxido nítrico y radicales libres. Todas estas moléculas o factores producen alteración en el flujo sanguíneo con agregación de neutrófilos y plaquetas. La elevación de la glucemia tiene la capacidad de estimular citocinas, radicales libres, la expresión de moléculas de adhesión y la inhibición de óxido nítrico (41).

En contraste a la hiperglucemia, la insulina suprime la expresión de NF- $\kappa\beta$, la generación de radicales libres (especialmente el anión superóxido), la producción de MIF y aumenta la generación de óxido nítrico; de esta manera, inhibe el proceso inflamatorio. Estas acciones pueden explicar los efectos benéficos observados durante el tratamiento intensivo con insulina al mantener un control estricto de la glucemia. Normalizar la glucemia tiene un efecto antiinflamatorio en pacientes graves, lo que explica la disminución en la morbilidad y mortalidad.

En este contexto, la insulina una molécula endógena natural tiene un papel antiinflamatorio bien definido; sin embargo, no es posible establecer por ahora si este efecto se debe a la disminución de la hiperglucemia o a la insulina misma.

Hipoglucemia como complicación del control de la glucemia en pacientes críticos

Existen diferentes valores de corte para definir hipoglucemia, los más comúnmente utilizados son 40mg/dl o 45mg/ dl. La incidencia de hipoglucemia descrita en los diferentes estudios es ampliamente variable y esto obedece a la definición utilizada y al valor objetivo de glucosa definido en el protocolo de estudio. En tal sentido, cuando la hipoglucemia se define por un valor inferior a 40mg/dl su incidencia oscila entre el 2–19%, en tanto que cuando el criterio diagnóstico es menos estricto (<60 mg/dl), su incidencia es del 30%.

El cuadro clínico traduce la disfunción energética neuronal secundaria a neuroglucopenia; en el ámbito de la UCI, éste es variable, según los valores de glucemia y de las medidas terapéuticas previamente instauradas. Vriesendorp y colaboradores han establecido como factores de riesgo para la hipoglucemia: tratamiento con insulina, diabetes mellitus previa, sepsis grave, uso de vasopresores, detención no programada de la nutrición sin ajuste de la insulino terapia, infusión de soluciones bicarbonatadas, insuficiencia renal y uso de técnicas de reemplazo renal continuo. (42)

Por su parte, Krinsley en una revisión retrospectiva analizaron los episodios de hipoglucemia de 102 pacientes críticos. El análisis de regresión logística multivariada reveló como factores de riesgo para la hipoglucemia grave: diabetes previa, shock séptico, insuficiencia renal, gravedad de la enfermedad crítica, puntuación del score APACHEII y la existencia de ventilación mecánica. La mortalidad fue del 55,9% entre los 102 pacientes que desarrollaron hipoglucemia grave, en tanto que en los 306 pacientes del grupo control la mortalidad fue del 39,5% ($p = 0,0057$). Asimismo, se identificó a la hipoglucemia grave como un predictor independiente de mortalidad (OR: 2,28; IC 95%: 1,41–3,70; $p = 0,008$). (43)

Mechanick en el año 2007 publicaron los resultados de su meta análisis referente al riesgo relativo de hipoglucemia (<40 mg/dl) en los pacientes que recibían tratamiento intensivo con insulina. El análisis de los estudios incluidos (7 estudios, $n = 3.728$) permite concluir que el riesgo de hipoglucemia es superior al 25% entre los pacientes a los que se les realizó tratamiento intensivo (RR = 4,97; IC 95%: 3,65–6,76; $p < 0,001$). (44)

El tratamiento de la hipoglucemia debe evitar la administración excesiva de glucosa parenteral, puesto que la sobre corrección en las cifras de glucemia es potencialmente deletérea. En efecto, Suhetal en un modelo experimental en ratas

confirmaron que la excesiva corrección con glucosa (período de reperfusión) y la generación de RL(O₂) vía activación de la NADPH (del inglés Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate) oxidasa neuronal con liberación masiva de cinc hacia el espacio extracelular provocan lesión y muerte neuronal, fenómenos que explican el daño neurológico persistente e irreversible.

Los riesgos atribuibles a la hipoglucemia secundaria al tratamiento con insulina pueden evitarse o minimizarse con la implementación de algoritmos terapéuticos adecuados, minimizar los errores de monitorización y evitar la sobre corrección de la hipoglucemia con la finalidad de prevenir el daño neuronal secundario a la hipoglucemia “perse” y a la hiperglucemia de reperfusión.

2.1.4 Formulación del Problema

¿La Hiperglicemia incrementa la morbimortalidad en pacientes no diabéticos con traumatismo craneoencefálico grave del Hospital María Auxiliadora. Enero 2010-Diciembre 2012?

2.2 Objetivos de la Investigación

2.3.1 Objetivo General

Determinar si la hiperglicemia incrementa la morbimortalidad en los pacientes no Diabéticos con traumatismo craneoencefálico en el Hospital María Auxiliadora. Periodo Enero 2010-Diciembre 2012.

2.3.2 Objetivos Específicos

- Determinar la morbimortalidad de los pacientes no diabéticos con Traumatismo craneoencefálico Grave que cursan con hiperglicemia en fase aguda.
- Determinar la morbimortalidad de los pacientes no diabéticos con Traumatismo craneoencefálico Grave que cursan normoglicémicos en fase aguda.
- Comparar la morbimortalidad en ambos grupos.

- Calcular el riesgo relativo de morbilidad en los pacientes no diabéticos con Traumatismo craneoencefálico Grave que cursan con hiperglicemia, según grupo de edad.
- Evaluar la relación de la hiperglicemia con las complicaciones intrahospitalarias de pacientes con Traumatismo craneoencefálico grave.

2.4 Evaluación del Problema

Se evaluará a los pacientes con Traumatismo craneoencefálico grave tomando en cuenta los valores de glicemia para medir su asociación con la morbilidad. Es de gran utilidad conocer la morbilidad asociada a la hiperglicemia para que de esta manera se pueda incidir con mayor fuerza en el manejo de la hiperglicemia cuyas actitudes beneficiaran a los pacientes.

2.5 Justificación e Importancia del Problema

2.5.1 Justificación Legal-Ético

Dentro de las normas del Residentado médico que promueve la investigación en cada especialidad y siendo el Hospital María Auxiliadora un ente rector y líder en investigación, es factible realizar esta investigación a fin de generar nuevos conocimientos.

Este es un estudio retrospectivo y los datos están registrados en la historia clínica. Para realizarlo se solicitará la autorización del Hospital María Auxiliadora. El investigador se compromete a manejar la información respetando las normas éticas establecidas

2.5.2 Justificación Teórico-Científico

Si bien la mortalidad del traumatismo craneoencefálico, en los centros hospitalarios de alto nivel, se sitúa entre el 20% al 30%, existen, asimismo, notables diferencias de mortalidad según la edad. En general, el mayor porcentaje de fallecidos aparece entre los menores de 10 años y los mayores de 65 años, siendo el traumatismo craneoencefálico la primera causa absoluta de muerte en los individuos con edad inferior a los 45 años. Su elevado índice de mortalidad, las prolongadas hospitalizaciones y las graves secuelas resultantes, hacen que los Traumatismos craneoencefálicos constituyan uno de los problemas socioeconómicos más importantes del momento actual. No se cuenta en nuestro medio con información sobre mortalidad. Por ello es importante la realización de

este estudio a fin de conocer las estadísticas y la morbimortalidad asociados a la hiperglicemia, además este estudio servirá como base para futuras investigaciones.

2.5.3 Justificación Práctica

Es factible la realización de este estudio, porque al ser retrospectivo los datos ya están registrados en las Historias clínicas.

Los resultados obtenidos luego de realizado el estudio permitirá implementar esquemas de tratamientos o protocolos de intervención, a fin de mejorar el manejo de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave.

III CAPITULO 3:

METODOLOGIA

3.1 Tipo de Estudio: Descriptivo correlacional con nivel analítico, porque permite relacionar la variable morbimortalidad en traumatismo craneoencefálico grave versus hiperglicemia.

3.2 Diseño de Investigación: Retrospectivo, no experimental.

3.3 Población de estudio:

Constituido por la población de pacientes que ingresa a la Unidad de cuidados intensivos del Hospital María Auxiliadora con diagnóstico de traumatismo craneoencefálico grave desde el 01 de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2012.

3.4 Muestra

Conformada por el total de pacientes no diabéticos que ingresaron al Servicio de UCI del Hospital María Auxiliadora con diagnóstico de Traumatismo craneoencefálico Grave en las primeras 24 horas de evolución, en el transcurso de 01 de Enero del 2010 hasta el 31 de Diciembre del 2012. Dado el tipo de estudio, el tamaño de la muestra estuvo conformado por el total de casos que reunieron los criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

- Pacientes entre 18 a 80 años de edad con diagnóstico clínico y tomográfico de TEC Grave que acudieron en las primeras 24 horas de inicio del evento.
- Pacientes con controles de seguimiento hasta los 3 meses. Considerándose, inclusive los fallecidos.

Criterios de exclusión

- Pacientes diabéticos.
- Pacientes que cursaron con hipoglicemia (glucosa < 50 mg/dl) en las primeras 72 horas de evolución.
- Pacientes que recibieron tratamiento con hipoglicemiantes en las primeras 72 horas del evento.

3.4 Variable de Estudio

3.4.1 Independientes

- Edad
- Sexo
- Hiperglicemia

3.4.2 Dependientes

- Morbimortalidad en Traumatismo craneoencefálico grave
- Número de días en Ventilación Mecánica
- Neumonía Intrahospitalaria
- Convulsiones

- Número de días de estancia en Unidad de cuidados Intensivos

3.4.1 Intervinientes

- Hipertensión endocraneana

3.5 Operacionalización de Variables

VARIABLE	DEFINICION CONCEPTUAL	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICION	CRITERIO DE MEDICION	INSTRUMENTO DE MEDICION	INDICADOR
Edad	Años cumplidos a la fecha de recolección de datos	Cuantitativa	De razón continua	Números de años cumplidos	Fecha de nacimiento	Número de años
Sexo	Genero del paciente	Cualitativa	Nominal	Femenino Masculino	Historia Clínica	Femenino o Masculino
Hiperglicemia	Nivel de glucosa sanguínea >126 mg/dl en ayuno o un valor superior a 200mg/dl medido en cualquier momento que aparece en un paciente critico sin antecedentes previo de diabetes mellitus	Cualitativa	Nominal	Hiperglicemia que presenta durante su ingreso y la hospitalización	Historia Clínica	Si No

Complicaciones	Evolución medica desfavorable	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia Clínica	Si No
Mortalidad	Fallecimiento atribuido a causa directa del TEC grave	Cualitativa	Nominal	Vivo Muerto	Historia Clínica	Vivo Muerto
Días en Ventilación Mecánica	Tratamiento de soporte vital, en el que utilizando una máquina que suministra un soporte ventilatorio, facilitamos el intercambio gaseoso y el trabajo respiratorio de los pacientes con insuficiencia respiratoria	Cuantitativa	De razón continua	Número de días que el paciente requirió Soporte Ventilatorio	Historia Clínica	Número de días
Neumonía Intrahospitalaria (NIH)	La NIH es la que comienza después de 48 h de ingreso hospitalario (para evitar la confusión con la neumonía adquirida en la comunidad)	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia Clínica	Si No
Convulsiones	Alteración súbita en la actividad eléctrica cortical, una descarga neuronal hipsincrónica, que se manifiesta clínicamente por alteración de la conciencia o por aparición de	Cualitativa	Nominal	Si No	Historia Clínica	Si No

		sintomatología motora, sensitiva o conductual.					
Días estancia Unidad Cuidados Intensivos	de en de	Pacientes críticos que necesitan soporte para la inestabilidad hemodinámica requiriendo supervisión y monitorización intensiva.	Cuantitativa	De razón continua	Número de días hospitalizado en la Unidad de Cuidados Intensivos	Historia Clínica	Número de días

3.6 Técnica y Método del Trabajo

- Se presenta el proyecto de investigación al Hospital María Auxiliadora para obtener la aprobación correspondiente.
- Se procedió a coordinar con el servicio de estadística e Informática, para obtener las Historias clínicas de los pacientes hospitalizados con el diagnóstico Traumatismo craneoencefálico grave, del periodo de estudio descrito.
- Una vez identificadas las Historias clínicas que formaran parte del estudio se procederá al llenado de la ficha de recolección de datos.
- Los datos recolectados de las historias clínicas y el total de la información obtenida son manejados confidencialmente por el investigador, así mismo se mantendrá en anónimo la identificación de los pacientes.

3.7 Tareas específicas para el logro de resultados, recolección de datos u otros

- Se elaboró la ficha de recolección de los datos de las historias clínicas comprendidas en el periodo de estudio a partir del 01 de Enero del 2010 al 31 de Diciembre del 2012.
- La recolección de datos estuvo a cargo del investigador y de un colaborador.

- Se realizara la revisión de las historias clínicas y llenado de las fichas de volcado de datos.
- Se elaborara la base de datos.
- Se procederá al análisis estadístico.

3.8 Procesamiento y Análisis de Datos

- Una vez recolectada la información, se elaborara una base de datos, utilizando el paquete estadístico SPSS versión 17 para el respectivo análisis de variables cualitativas y cuantitativas y la correlación entre ellas.
- Las variables cualitativas se expresaran en frecuencia y porcentaje, mientras que las variables cuantitativas se expresaran en media +/- Desviación Estándar (DE).
- El estudio de correlación se realizara con el cociente de correlación de Pearson.
- Para todo los test estadísticos se considerara significativo un valor de $p < 0,05$.

IV. CAPITULO 4:

RESULTADOS

Se tiene que la edad promedio de los pacientes que son atendidos en el Hospital María Auxiliadora y que participan en la investigación es de 37,82 años, con una desviación de 17,66 años, lo que permite afirmar que la edad de los pacientes son heterogéneas (53,81%). El 25% de los pacientes tienen menos de 24 años, la mitad de los pacientes tienen menos de 34 años y el 75% tienen menos de 48 años de edad. El 14,54% de los pacientes tienen menos de 20 años de edad, la mayoría (38,18%) tienen de 20 a 34 años y el 47,28% tienen de 35 a más años de edad. La mayoría de los pacientes (80%) son del género masculino.

Tabla 1: Descripción de los datos generales de la muestra de investigación

	fi	%
Edad del paciente		
Promedio	37,82	
DS	17,66	
C.V.(%)		53,81
Q ₁	24,00	
Me	34,00	
Q ₃	48,00	
Intervalos de edad		
<20	8	14,54

20 a 34	21	38,18
35 a 49	13	23,64
50 a +	13	23,64
Género del pacientes		
Femenino	11	20,00
Masculino	44	80,00

Leyenda:

fi: Frecuencia de casos

DS: Desviación estándar

C.V.(%): Coeficiente de variabilidad

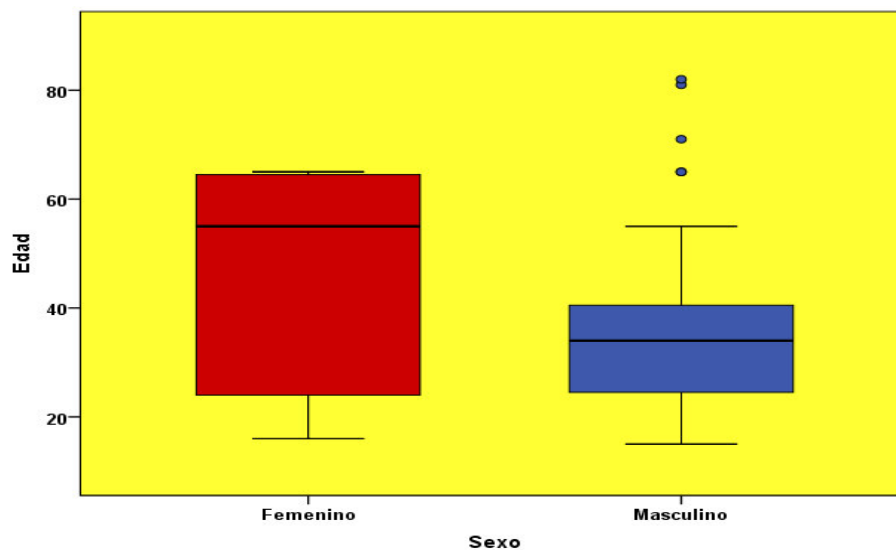
Q₁: Cuartil 1

Me: Mediana

Q₃: Cuartil 3

Gráfico N° 1

Edad de la muestra de investigación según género



En la tabla 2 se observa que el puntaje promedio de Escala de Coma de Glasgow de los 55 pacientes que participan en el estudio es de 6,64 indicando su estado neurológico grave, además la desviación típica (1,74) indica que los puntajes son homogéneos. Según las edades se observa que los pacientes de 50 a más años presentan mayor puntuación en la Escala de Glasgow (7,15) y los pacientes de 35 a 49 años de edad tienen una puntuación menor en comparación a los otros grupos de pacientes. Las mujeres (7,27) presentan una puntuación mayor en la Escala de Glasgow en comparación con los pacientes varones (6,48).

Tabla 2: Características del estado neurológico grave de los pacientes

	Media	DS
Total	6,64	1,74
Por edades		
<20	6,63	1,30
20 a 34	6,62	1,94
35 a 49	6,15	1,95
50 a +	7,15	1,41
Según género		
Femenino	7,27	1,27
Masculino	6,48	1,81

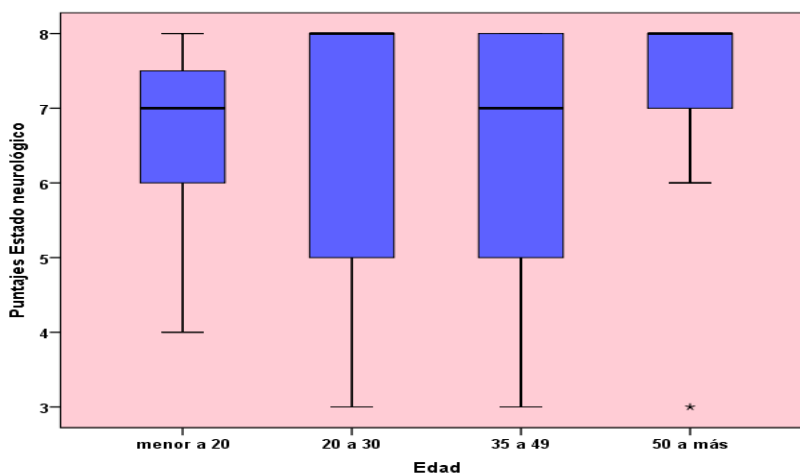
Leyenda:

Media: Media aritmética

DS: Desviación estándar

Gráfico N° 2

Estado neurológico grave de los pacientes según Edad



En la tabla 3 se observa que a la mayoría (67,67%) de los pacientes se les ha realizado craneotomía descompresiva.

El 76,36% de los pacientes con traumatismo craneoencefálico grave presentó hiperglicemia al ingreso y durante su estancia en la Unidad de Cuidados Intensivos. Los niveles de glicemia de los pacientes va disminuyendo a medida que se les realiza el tratamiento, ya que se inicia con una media de 157,93 (al ingreso) y a las 72 horas presenta una media de 133,82. La desviación estándar va disminuyendo (de 42,75 a 36,33) a lo largo del tratamiento, lo que indica que los puntajes se están homogenizando en el proceso del tratamiento.

Tabla 3: Craneotomía, e hiperglicemia de los pacientes que ingresaron a la UCI-Hospital María Auxiliadora.

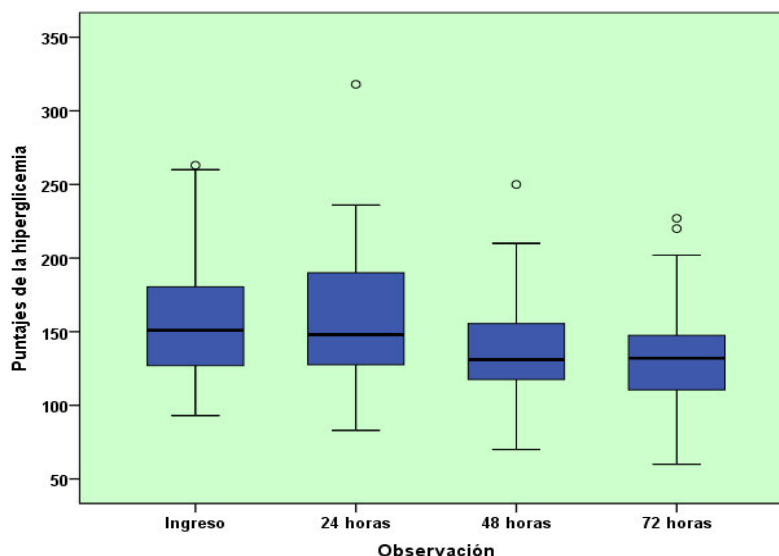
	Media	DS	fi	%
Craneotomía			55	100,00
No			11	33,33
Si			44	67,67
Hiperglicemia				
No			13	23,64
Si			42	76,36
Glucosa en la sangre				
Al ingreso	157,93	42,75		
24 horas	156,29	44,48		
48 horas	139,36	36,33		
72 horas	133,82	33,87		

Leyenda: DS: Desviación estándar

fi: Frecuencia

Gráfico N° 3

Observaciones de los niveles de Hiperglicemia en los pacientes



En la tabla 4 se presenta el cuadro clínico de los pacientes que ingresaron al Hospital María con hiperglicemia y su correspondiente asociación con la morbilidad.

Tabla 4: Morbilidad e hiperglicemia de los pacientes al Ingreso

Secuelas y complicaciones de morbilidad	Hiperglicemia		Total	p-valor
	fi	%		
	42	76,36	55	

Fiebre				
No	17	68,00	25	
Si	25	83,33	30	0,183
Convulsiones				
No	39	81,25	48	
Si	3	42,86	7	0,026
Hipertensión endocraneana				
No	1	100,00	1	
Si	41	75,93	54	0,574

Leyenda: fi: frecuencia de casos
p-valor: nivel de significación

Se observa, en la tabla 4, los pacientes que presentan fiebre al ingreso (30) el 83,33% tienen hiperglicemia (25), pero no representan asociación significativa; se observa también que el 42,86% (3) de los pacientes que tienen convulsiones (7) hacen hiperglicemia, siendo estadísticamente significativo; el 75,93% (41) de los pacientes que tienen Hipertensión endocraneana (54) presentan hiperglicemia pero estadísticamente no representan asociación significativa. A continuación se muestra los gráficos correspondientes:

Gráfico N° 4
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y la fiebre de los pacientes al ingreso

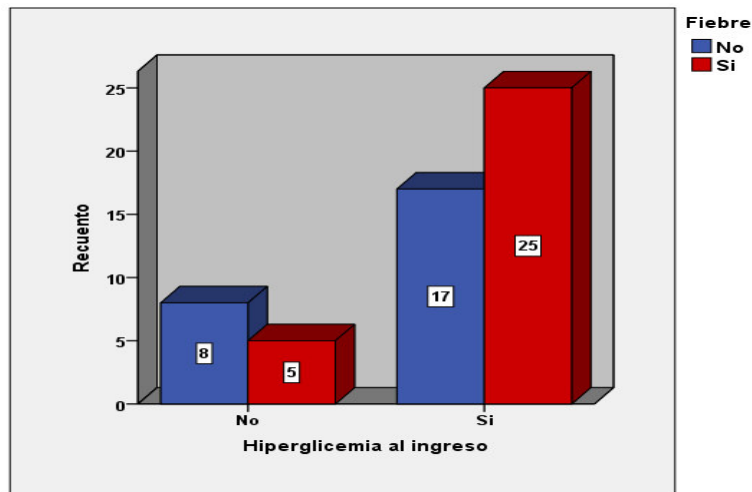


Gráfico N° 5
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y las convulsiones de los pacientes al ingreso

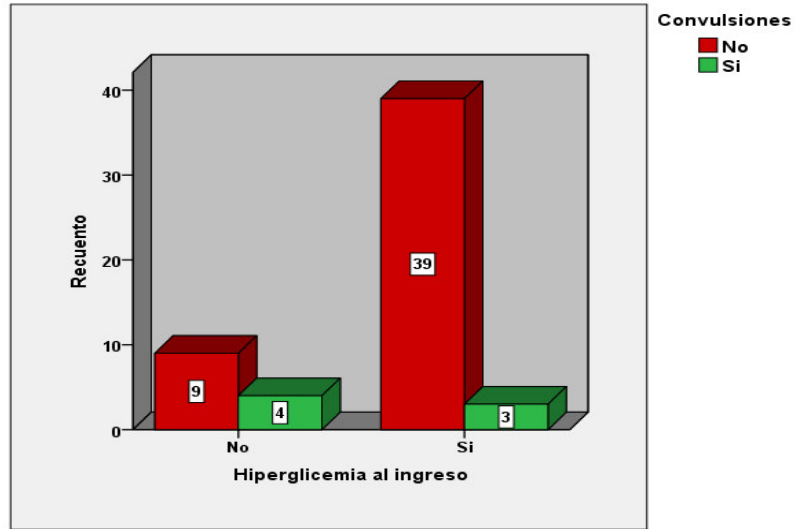
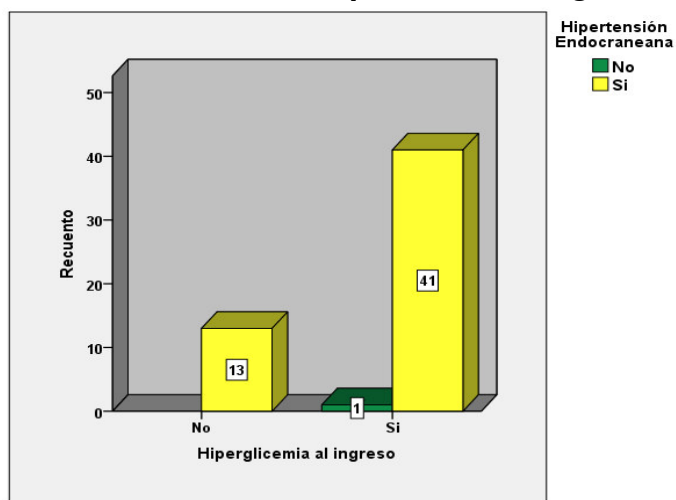


Gráfico N° 6
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y la hipertensión endocraneana de los pacientes al ingreso



En la tabla 5, se observa la evaluación de la hiperglicemia al ingreso y el número de días que han permanecido con el ventilador mecánico se asocian de manera significativa, debido a que el coeficiente de correlación de Pearson (0,497) permite afirmar que la relación entre las variables es directa y significativa para un nivel de confianza del 99%, es decir a mayor hiperglicemia existe mayor número de días con el ventilador mecánico y a menor hiperglicemia existe menor número de días con el ventilador mecánico. También se observa que la hiperglicemia y el número de días de hospitalización en cuidados intensivos se asocian de manera significativa, ya que el coeficiente de correlación de Pearson (0,398) permite afirmar que la relación entre las variables también es directa y significativa para un nivel de confianza del 99%, es decir a mayor hiperglicemia existe mayor número de días de estancia en UCI y a menor hiperglicemia existe menor número de días de estancia en UCI.

Tabla 5: Correlación entre morbilidad e hiperglicemia al Ingreso.

Secuelas y complicaciones de morbilidad	Hiperglicemia		p-valor
	r	N	
Nº días ventilador mecánico	0,497**	55	0,000
Nº días de estancia en UCI	0,398**	55	0,000

** : La correlación es significativa en el nivel 0,01

Leyenda: N: total de casos

R: coeficiente de correlación de Pearson

p-valor: nivel de significación

Gráfico N° 7

Diagrama de dispersión de la evaluación de la hiperglicemia (al ingreso al hospital) y el número de días de ventilador mecánico

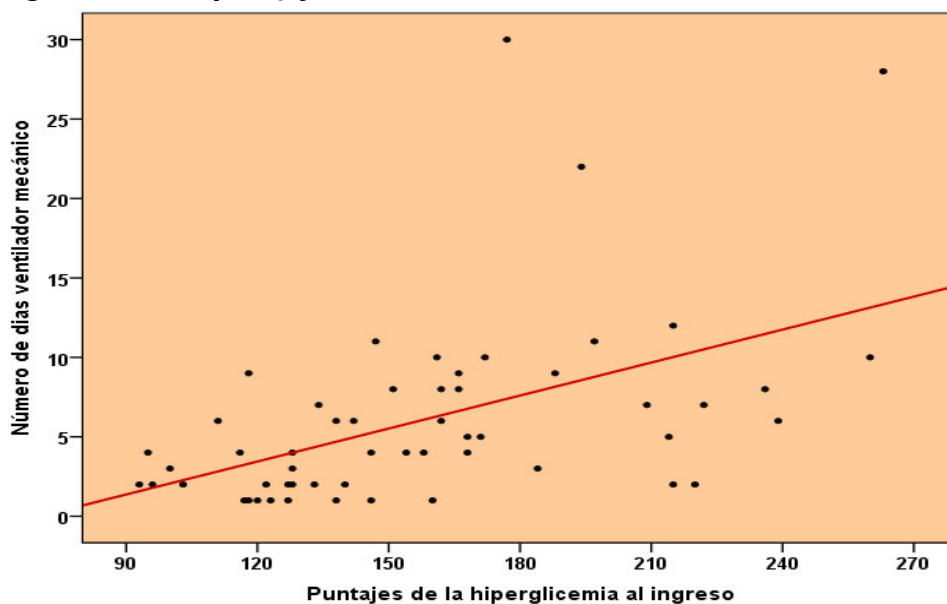
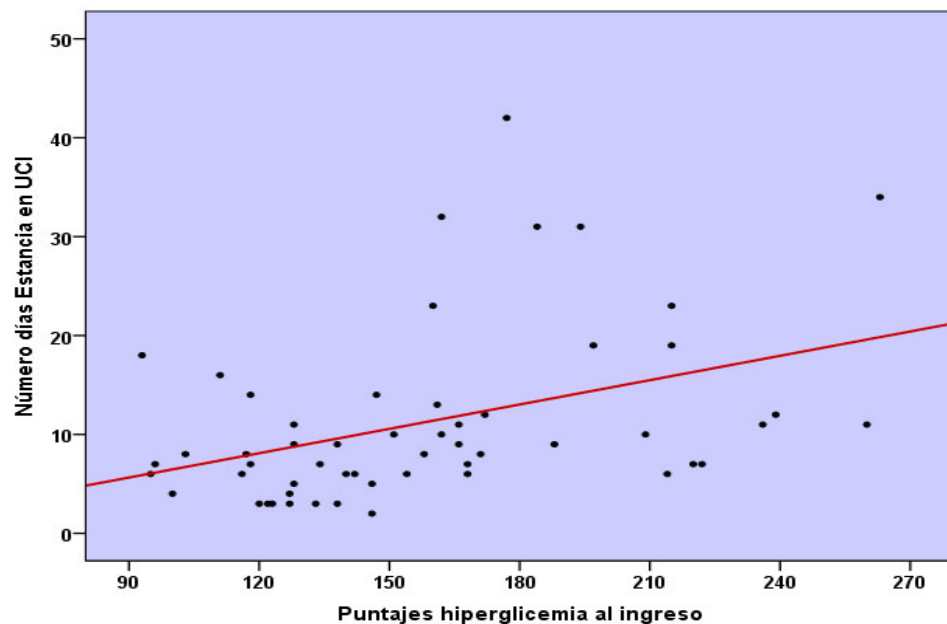


Gráfico N° 8

Diagrama de dispersión de la evaluación de la hiperglicemia (al ingreso al hospital) y la estancia en Cuidados intensivos (UCI)



En la tabla 6 se presenta el cuadro clínico de los pacientes a las 24 horas de su ingreso al Hospital María con hiperglicemia y su asociación con la morbilidad.

Tabla 6: Morbilidad e hiperglicemia de los pacientes a las 24 horas

Secuelas y complicaciones de la morbilidad	Hiperglicemia		Total	p-valor
	fi	%		
	43	78,18	55	
Fiebre				
No	20	80,00	25	
Si	23	76,67	30	0,776
Convulsiones				
No	39	81,25	48	
Si	4	57,14	7	0,149
Hipertensión endocraneana				
No	1	100,00	1	
Si	42	77,78	54	0,594

Leyenda: fi: frecuencia de casos

p-valor: nivel de significación

En la tabla 6, se observa que la mayoría 76,67% (23) de los pacientes que tuvieron fiebre (30) presentan hiperglicemia, pero esta asociación no es significativa; se observa también que el 57,14% (4) de los pacientes que tienen convulsiones (7) hacen hiperglicemia, y estadísticamente no es significativo; el 77,78% (42) de los pacientes que tienen Hipertensión endocraneana (54) presentan hiperglicemia y estadísticamente no representan asociación significativa.

A continuación se muestran los gráficos que corresponden a la hiperglicemia y morbilidad observadas a las 24 horas de haber ingresado los pacientes al Hospital María Auxiliadora.

Gráfico N° 9

Contingencia entre los casos de hiperglicemia y la fiebre de los pacientes a las 24 horas de atención

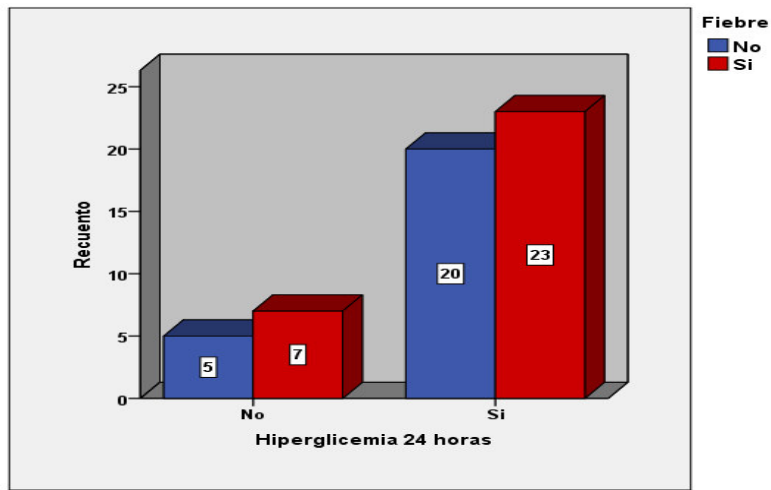


Gráfico N° 10

Contingencia entre los casos de hiperglicemia y las convulsiones de los pacientes a las 24 horas de atención

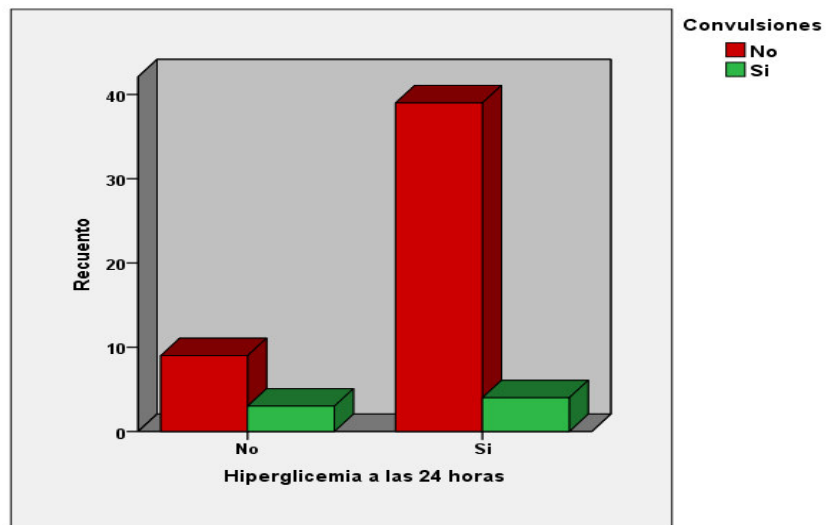
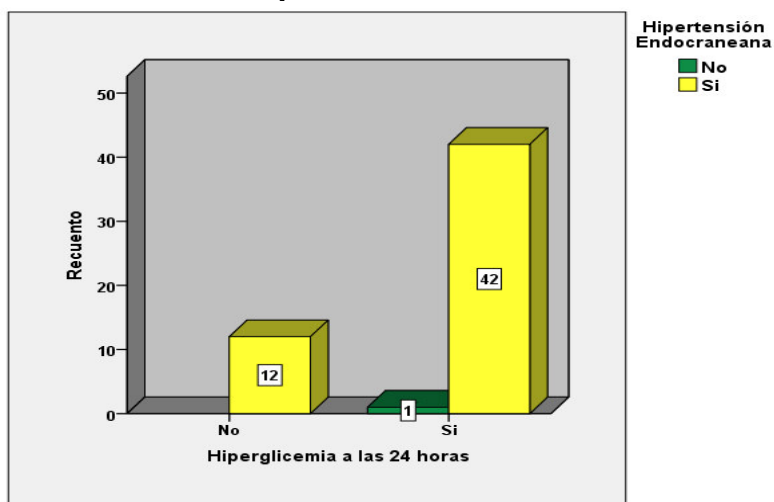


Gráfico N° 11
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y la hipertensión endocraneana de los pacientes a las 24 horas de atención



En la tabla 7 se presenta el cuadro clínico de los pacientes a las 48 horas de su ingreso al Hospital María con hiperglicemia y su correspondiente asociación con la morbilidad. Se observa que el 63,33% (19) de los pacientes que tienen fiebre (30) hacen hiperglicemia, y estadísticamente no representan asociación significativa con la hiperglicemia; se observa también que el 42,86% (3) de los pacientes que tienen convulsiones (7) hacen hiperglicemia y estadísticamente no es significativo; el 55,56% (30) de los pacientes que tienen Hipertensión endocraneana (54) hacen hiperglicemia pero estadísticamente no representan asociación significativa con la hiperglicemia.

Tabla 7: Morbilidad e hiperglicemia de los pacientes a las 48 horas

Secuelas y complicaciones de la morbilidad	Hiperglicemia		Total	p-valor
	fi	%		
	31	56,36	55	
Fiebre				
No	12	48,00	25	0,254
Si	19	63,33	30	
Convulsiones				
No	28	58,33	48	0,441
Si	3	42,86	7	
Hipertensión endocraneana				
No	1	100,00	1	0,375
Si	30	55,56	54	

Leyenda: fi: frecuencia de casos
p-valor: nivel de significación

A continuación se muestran los gráficos que corresponden a la hiperglicemia y las secuelas y complicaciones observadas a las 48 horas de haber recibido atención en el Hospital María Auxiliadora.

Gráfico N° 12
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y la fiebre de los pacientes a las 48 horas de atención

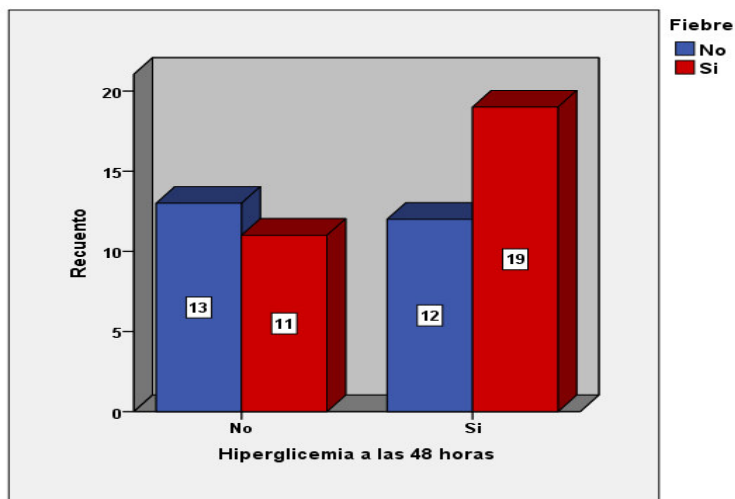


Gráfico N° 13
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y las convulsiones de los pacientes a las 48 horas de atención

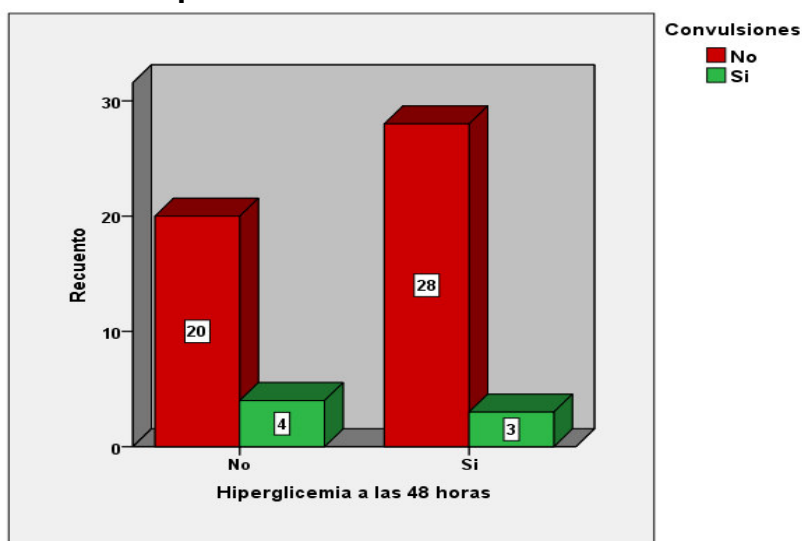
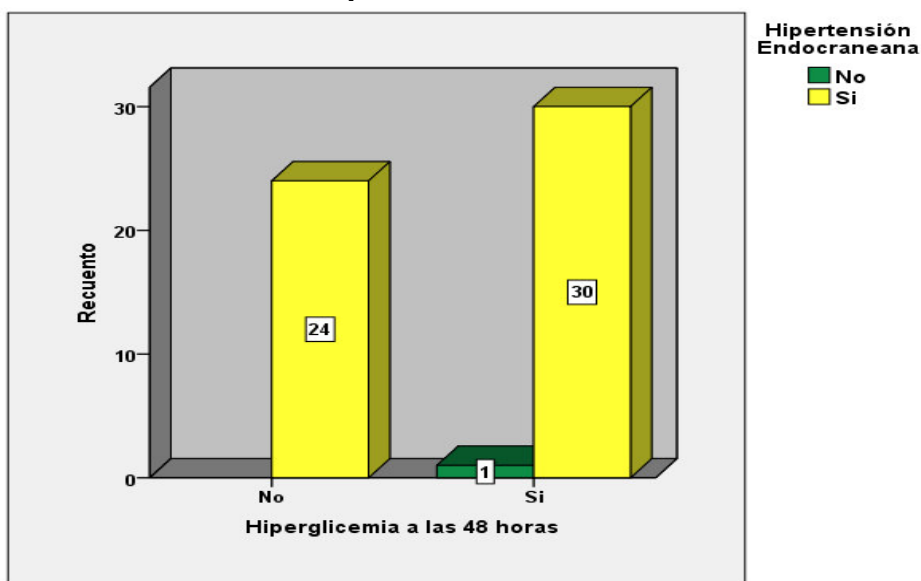


Gráfico N° 14
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y la hipertensión endocraneana de los pacientes a las 48 horas de atención



Se observa, en la tabla 8, el cuadro clínico de los pacientes a las 72 horas de atención a los pacientes en el Hospital María con hiperglicemia y su correspondiente asociación con la morbilidad. El 60,00% (18) de los pacientes que tienen fiebre (30) hacen hiperglicemia, y estadísticamente no representan asociación significativa con la hiperglicemia; el 70,00% (14) de los pacientes que tienen neumonía intrahospitalaria (20) hacen hiperglicemia, y estadísticamente si representan asociación significativa con la hiperglicemia (p-valor=0,048); se observa también que el 42,86% (3) de los pacientes que tienen convulsiones (7) hacen hiperglicemia y estadísticamente no es significativo; el 53,70% (29) de los pacientes que tienen Hipertensión endocraneana (54) hacen hiperglicemia pero estadísticamente tampoco no representan asociación significativa con la hiperglicemia.

Tabla 8: Morbilidad e hiperglicemia de los pacientes a las 72 horas

Secuelas y complicaciones de la morbilidad	Hiperglicemia		Total	p-valor
	fi	%		
	30	54,55	55	
Fiebre				
No	12	48,00	25	0,373
Si	18	60,00	30	
Neumonía intrahospitalaria				
No	16	45,71	35	0,048
Si	14	70,00	20	
Convulsiones				
No	27	56,25	48	0,506
Si	3	42,86	7	
Hipertensión endocraneana				
No	1	100,00	1	0,357
Si	29	53,70	54	

Leyenda: fi: frecuencia de casos
p-valor: nivel de significación

A continuación se muestran los gráficos que corresponden a la hiperglicemia y las secuelas y complicaciones observadas a las 72 horas de haber recibido atención en el Hospital María Auxiliadora.

Gráfico N° 15
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y la fiebre de los pacientes a las 72 horas de atención

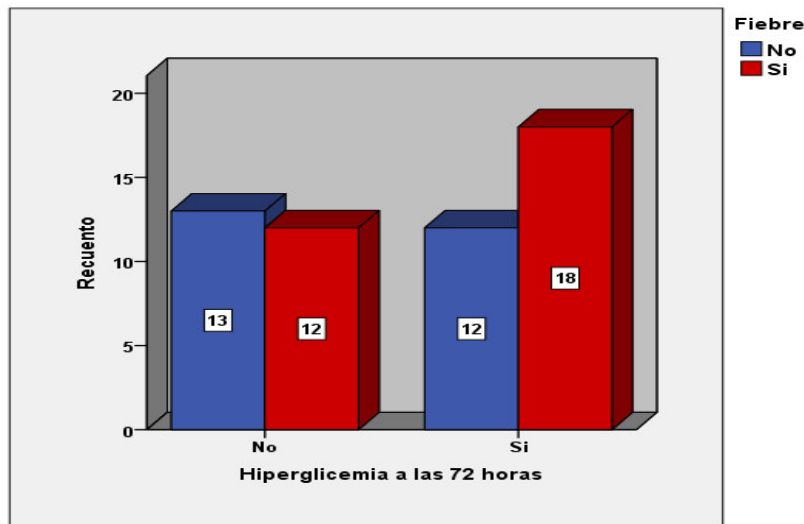


Gráfico N° 16
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y la neumonía intrahospitalaria de los pacientes a las 72 horas de atención

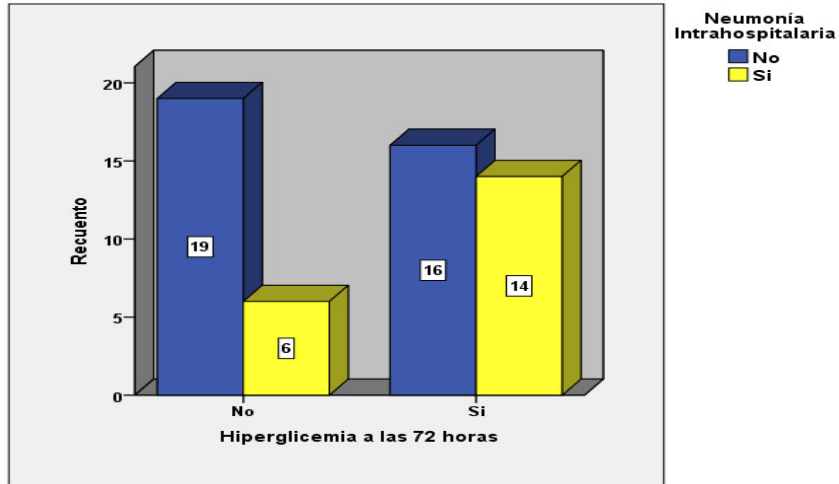


Gráfico N° 17
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y las convulsiones de los pacientes a las 72 horas de atención

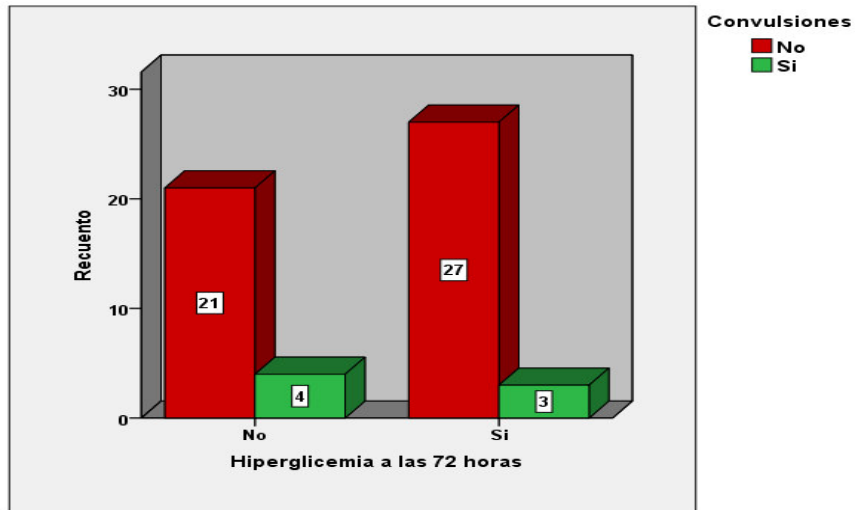
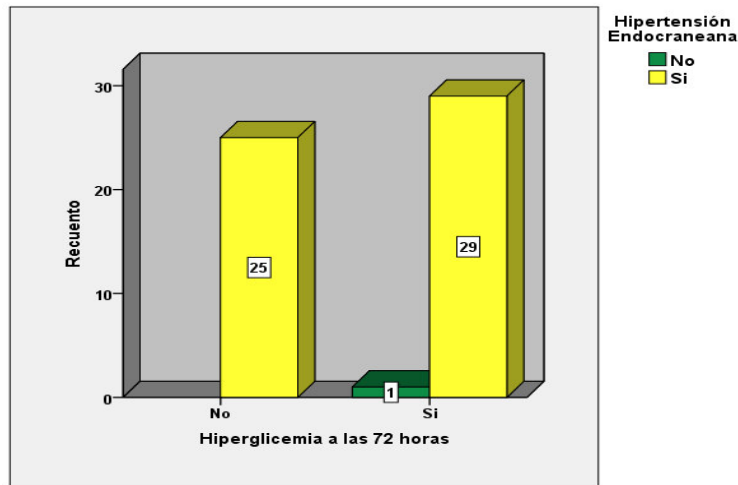


Gráfico N° 18
Contingencia entre los casos de hiperglicemia y la hipertensión endocraneana de los pacientes a las 72 horas de atención



En la tabla 9, se observa la asociación de la craneotomía con el cuadro clínico de los pacientes con la hiperglicemia al ingreso, a las 24 horas, 48 horas, 72 horas de atención. La mayoría de los pacientes 83,33% (35) que han tenido hiperglicemia cuando ingresaron al Hospital María Auxiliadora se les realizó craneotomía, sin embargo no representan asociación significativa entre las variables. Se observa que la mayoría de los pacientes 81,40% (35) que han tenido hiperglicemia a las 24 horas de atención en el Hospital María Auxiliadora se les ha realizado la craneotomía y no existe una asociación significativa entre las variables. El 87,10% (27) de los pacientes que presentaron hiperglicemia a las 48 horas del ingreso se les realizó craneotomía y estadísticamente no están asociados las variables de manera significativa. Se observa que la mayoría de los pacientes 80,00% (24) que han tenido hiperglicemia a las 72 horas de atención en el Hospital María Auxiliadora se les ha realizado la craneotomía y no existe una asociación significativa entre las variables.

Tabla 9: Craneotomía e hiperglicemia de los pacientes al ingreso, 24, 48, y 72 horas.

	Craneotomía		Total	p-valor
	fi	%		
	44	80,00	55	
Hiperglicemia al ingreso				
No	9	69,23	13	
Si	35	83,33	42	0,267
Hiperglicemia a 24 horas				
No	9	75,00	12	
Si	35	81,40	43	0,624
Hiperglicemia a 48 horas				
No	17	70,83	24	
Si	27	87,10	31	0,135
Hiperglicemia a 72 horas				
No	20	80,00	25	
Si	24	80,00	30	1,000

Leyenda: fi: frecuencia de casos
p-valor: nivel de significación

A continuación se muestran los gráficos que corresponden a la craneotomía y la hiperglicemia de los pacientes al ingreso al Hospital María Auxiliadora, a las 24 horas, 48 horas y 72 horas de atención.

Gráfico N° 19
Contingencia entre la Craneotomía y los casos de hiperglicemia al ingreso al Hospital María Auxiliadora

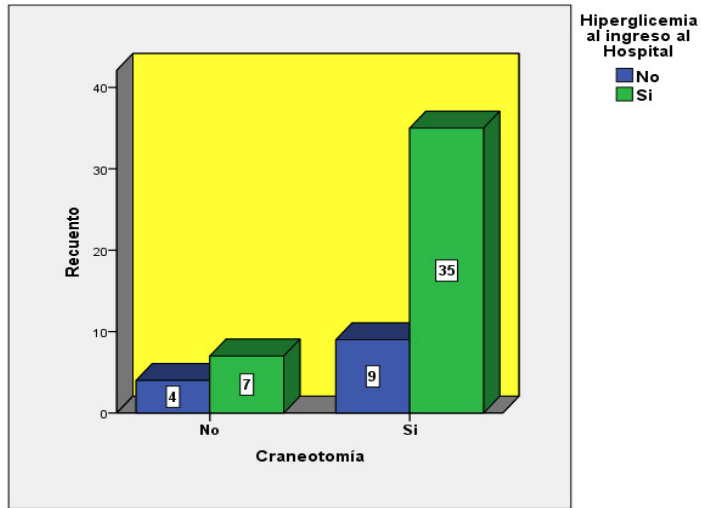


Gráfico N° 20
Contingencia entre la Craneotomía y los casos de hiperglicemia a las 24 horas de atención en el Hospital

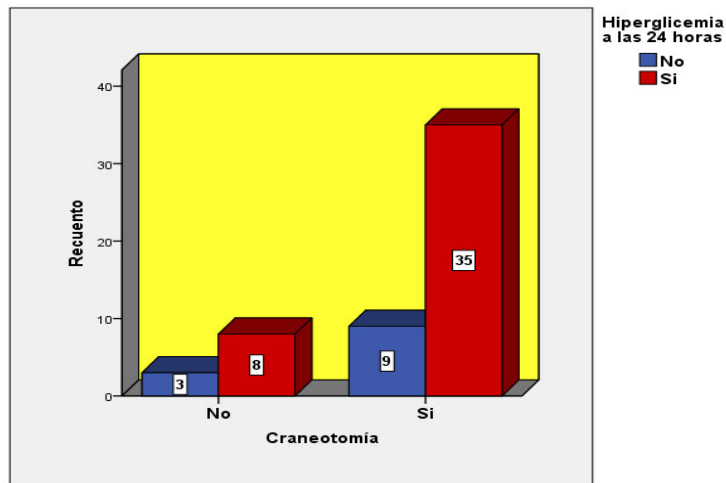


Gráfico N° 21
Contingencia entre la Craneotomía y los casos de hiperglicemia a las 48 horas de atención en el Hospital

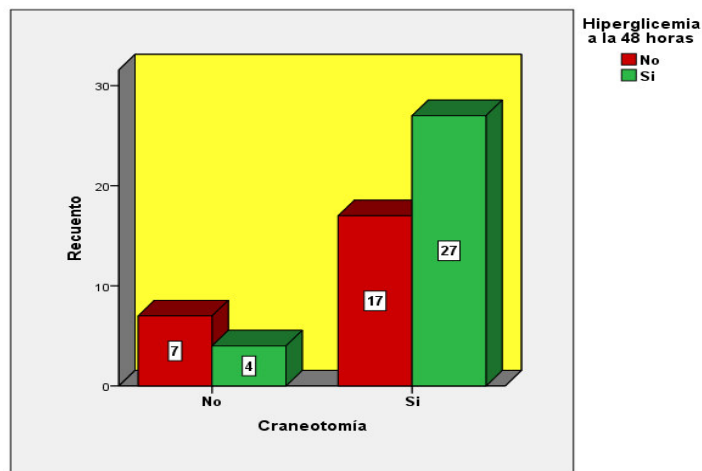
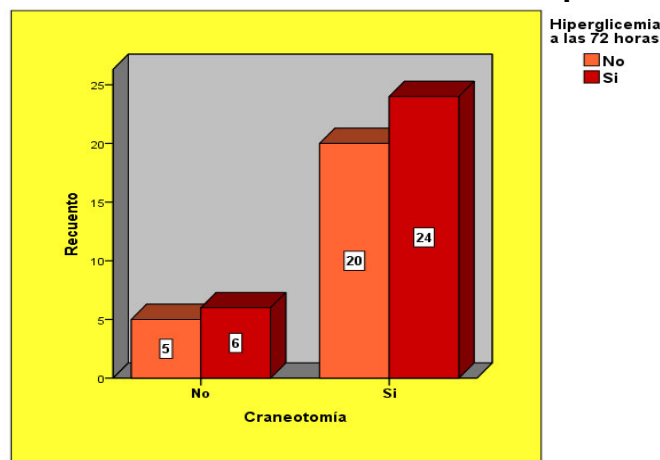


Gráfico N° 22
Contingencia entre la Craneotomía y los casos de hiperglicemia a las 72 horas de atención en el Hospital



En la tabla 10, se observa la asociación de Hiperglicemia y morbilidad con su correspondiente riesgo relativo. De los pacientes que presentan fiebre al ingreso (30) la mayoría es decir el 83,33% tienen hiperglicemia (25), presentando un riesgo relativo 1,220 no siendo estadísticamente significativo. El 42,86%(3) de los

pacientes que presentaron convulsiones (7) hacen hiperglicemia al ingreso y estadísticamente presentan una asociación significativa entre las variables (p-valor=0,026), pero la hiperglicemia no presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan convulsiones. La mayoría de los pacientes 75,93% (41) que han tenido hiperglicemia al ingreso al Hospital han presentado hipertensión endocraneana y estadísticamente no existe una asociación significativa entre las variables (p-valor=0,574), y la hiperglicemia no presenta un riesgo relativo para aquellos pacientes con hipertensión endocraneana.

Tabla 10: Asociación de la Hiperglicemia con la Morbilidad en los pacientes al ingreso al Hospital María Auxiliadora y su respectivo riesgo relativo.

	Hiperglicemia			RR	IC 95%		p-valor
	al ingreso		Total		Inferior	Superior	
	fi	%					
Fiebre	42	76,36	55				
Si	25	83,33	30	1,220	0,524	2,534	0,183
No	17	68,00	25				
Convulsiones							
Si	3	42,86	7	0,232	0,33	0,913	0,026
No	39	81,25	48				
Hipertensión endocraneana							
Si	41	75,93	54	0,976	0,931	1,023	0,574
No	1	100,00	1				

Leyenda: fi: frecuencia de casos

p-valor: nivel de significación

RR: riesgo relativo.

En la tabla 11, La mayoría de los pacientes 76,67% (23) que han tenido hiperglicemia a las 24 horas de atención en el Hospital María Auxiliadora han presentado fiebre y estadísticamente no presentan una asociación significativa entre las variables y no presentando un riesgo relativo para que los pacientes tengan fiebre. La mayoría de los pacientes 57,14 (4) que han tenido convulsiones a las 24 horas hacen hiperglicemia y estadísticamente no existe una asociación significativa, y la hiperglicemia no presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan hipertensión endocraneana. La mayoría de los pacientes 77,78 (42) que han tenido hiperglicemia a las 24 horas han presentado hipertensión

endocraneana y no existe una asociación significativa entre las variables (p-valor=0,594), y la hiperglicemia tampoco presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan hipertensión endocraneana.

Tabla 11: Asociación de la Hiperglicemia con la Morbilidad en los pacientes a las 24 horas de atención en el Hospital María Auxiliadora y su correspondiente riesgo relativo.

	Hiperglicemia a las 24 horas		Total	RR	IC 95%		p- valor
	fi	%			Inferior	Superior	
	43	78,18	55				
Fiebre							
Si	23	76,67	30	0,955	0,660	1,898	0,776
No	20	80,00	25				
Convulsiones							
Si	4	57,14	7	0,703	0,365	1,355	0,149
No	39	81,25	48				
Hipertensión endocraneana							
Si	42	77,78	54	---	0,674	0,897	0,594
No	1	100,00	1				

Leyenda: fi: frecuencia de casos

p-valor: nivel de significación

RR: riesgo relativo.

En la tabla 12, el 63,33 (19) de los pacientes que tienen fiebre (30) han tenido hiperglicemia a las 48 horas y estadísticamente no representan asociación significativa entre las variables (p-valor=0,254), pero la hiperglicemia presenta un riesgo relativo 1,3 para que los pacientes presenten fiebre. El 42,86% (3) de los pacientes que tienen convulsiones (7) a las 48 horas hacen hiperglicemia y estadísticamente no existe una asociación significativa, y la hiperglicemia no presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan convulsiones. La mayoría de los pacientes 55,56% (30) de los que tienen hipertensión endocraneana (54) hacen hiperglicemia no existiendo asociación significativa entre las variables, y la hiperglicemia tampoco presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan hipertensión endocraneana.

Tabla 12: Asociación de la Hiperglicemia con la Morbilidad en los pacientes a las 48 horas de atención en el Hospital María Auxiliadora y su correspondiente riesgo relativo.

	Hiperglicemia a las 48 horas		Total	RR	IC 95%		p- valor
	fi	%			Inferior	Superior	
	31	56,36			55		
Fiebre							
Si	19	63,33	30	1,318	0,684	2,738	0,254
No	12	48,00	25				
Convulsiones							
Si	3	42,86	7	0,581	0,143	2,352	0,441
No	28	58,33	48				
Hipertensión endocraneana							
Si	30	55,56	54	---	0,908	1,032	0,375
No	1	100,00	1				

Leyenda: fi: frecuencia de casos

p-valor: nivel de significación

RR: riesgo relativo.

En la tabla 13, el 60,00% (18) de los pacientes que tienen fiebre (30) hacen hiperglicemia con un RR 1,2 sin asociación significativa. La mayoría de los pacientes 70,00% (14) de los pacientes que presentaron neumonía intrahospitalaria (20) hacen hiperglicemia con un RR 1,9 con asociación significativa. El 42,86% (3) de los pacientes que han tenido convulsiones (7) han presentado convulsiones y estadísticamente no existe una asociación significativa (p-valor=0,506), y la hiperglicemia no presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan convulsiones. La mayoría de los pacientes 53,70% (29) de los pacientes con hipertensión endocraneana (54) hacen hiperglicemia y no existe una asociación significativa entre las variables y tampoco presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan hipertensión endocraneana.

Tabla 13: Asociación de la Hiperglicemia con la Morbilidad en los pacientes a las 72 horas de atención en el Hospital María Auxiliadora y su correspondiente riesgo relativo.

	Hiperglicemia a las 72 horas		Total	RR	IC 95%		p- valor
	fi	%			Inferior	Superior	
	30	54,55					
Fiebre			55				
Si	18	60,00	30	1,250	0,687	2,275	0,373
No	12	48,00	25				
Neumonía intra-hospitalaria							
Si	14	70,00	20	1,944	0,878	4,308	0,048
No	16	45,71	35				
Convulsiones							
Si	3	42,86	7	0,625	0,154	2,534	0,506
No	27	56,25	48				
Hipertensión endocraneana							
Si	29	53,70	54	---	0,905	1,033	0,357
No	1	100,00	1				

Leyenda: fi: frecuencia de casos

p-valor: nivel de significación

RR: riesgo relativo.

En la tabla 14, el 62,50% (5) de los pacientes que tienen menos de 20 años de edad han tenido hiperglicemia y estadísticamente no presentan una asociación significativa entre las variables, y la edad no presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan hiperglicemia. La mayoría 71,43% (15) de los pacientes que tienen de 20 a 34 años de edad han tenido hiperglicemia y no existe una asociación significativa entre las variables, y la edad de 20 a 30 años no presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan hiperglicemia. El 100,00% (13) de los pacientes que tienen de 35 a 49 años de edad presentaron hiperglicemia y estadísticamente existe una asociación significativa entre las variables, y la edad de 35 a 49 años no presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan hiperglicemia. La mayoría 69,23% (9) de los pacientes que tienen de 50 a más años de edad han tenido hiperglicemia y no existe una asociación significativa

entre las variables, y se concluye que los pacientes de 50 a más años no presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan hiperglicemia.

Tabla 14: Asociación de la Hiperglicemia con la edad de los pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora y su correspondiente riesgo relativo.

	Hiperglicemia		Total	RR	IC 95%		p-valor
	al ingreso				Inferior	Superior	
	fi	%					
Menores de 20	42	76,36	55				
Si	5	62,50	8	0,794	0,455	2,215	0,318
No	37	78,72	47				
De 20 a 34							
Si	15	71,43	21	0,899	0,653	1,239	0,498
No	27	79,41	34				
De 35 a 49							
Si	13	100,00	13	---	1,183	1,773	0,022
No	29	69,05	42				
De 50 a más							
Si	9	69,23	13	0,881	0,593	1,308	0,488
No	33	78,57	42				

Leyenda: fi: frecuencia de casos

p-valor: nivel de significación

RR: riesgo relativo.

En la tabla 15, se observa que el 100,00% (4) de los pacientes que presentaron hiperglicemia a las 72horas fallecieron, sin embargo estadísticamente no presenta una asociación significativa entre las variables, por lo tanto la hiperglicemia no presenta un riesgo relativo para que los pacientes fallezcan al ingreso (p-valor=0,248), a las 24 horas (p-valor=0,273), a las 48 horas (p-valor=0,068) y a las 72 horas (p-valor=0,058).

Tabla 15: Asociación de la Hiperglicemia con la condición de alta de los pacientes atendidos en el Hospital María Auxiliadora y su correspondiente riesgo relativo.

Condición de alta	Hiperglicemia		Total	RR	IC 95%		p-valor
	fi	%			Inferior	Superior	
			55				
Al ingreso							
Muerto	0	00,00	0	1,342	1,143	1,576	0,248
Vivo	38	69,09	55				
A las 24 horas							
Muerto	0	00,00	0	1,308	1,123	1,523	0,273
Vivo	39	70,91	55				
A las 48 horas							
Muerto	0	00,00	0	1,889	1,458	2,447	0,068
Vivo	27	49,09	55				
A las 72 horas							
Muerto	4	100,00	4	1,962	1,499	2,567	0,058
Vivo	26	50,98	51				

Leyenda: fi: frecuencia de casos
p-valor: nivel de significación
RR: riesgo relativo.

V. CAPITULO 5:

DISCUSION

En nuestro estudio encontramos que el promedio de edad fue de 37,82 años, casi comparable a lo reportado por Boto GR (45), y por debajo del promedio de edad reportado por Ortiz A (46) y los menores de 49 años fueron los más afectados, representando un importante problema de salud, con un costo socioeconómico elevadísimo, el 100% de los pacientes comprendidos en el grupo etario 35 a 49 años de edad han tenido hiperglicemia y estadísticamente existe una asociación significativa entre las variables (p -valor=0,022). A nivel mundial, la lesión cerebral postraumática es una de las primeras causas de muerte y discapacidad en la población joven y laboralmente activa (1).

El género masculino tuvo el mayor porcentaje, similar a lo reportado en la mayoría de los estudios, siendo la proporción 4:1. Estos datos guardan relación con el hecho de que el sexo masculino, desempeña habitualmente actividades con mayor peligro de accidentes.

La puntuación media de la Escala de Coma de Glasgow de los 55 pacientes que participan en el estudio es de 6,64. La edad 35-49 años tuvo el promedio más bajo (6,15), se observó que las mujeres (7,27) presentan una puntuación mayor en la Escala de Glasgow en comparación con los pacientes varones (6,48). Es imprescindible tener en cuenta, que el universo estuvo integrado solo por pacientes con TCE grave, los cuales presentan una peor evolución que aquellos con EGC mayores de 8 puntos.

Los niveles de glicemia disminuyen durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos, ya que se inicia con una media de 157,93 (al ingreso) y a las 72 horas presenta una media de 133,82. (4)(6).

En cuanto a las características al ingreso de la hiperglicemia y morbilidad de nuestros pacientes, encontramos que las convulsiones muestra asociación con la hiperglicemia ($p=0,026$) dato comparable con Vanden Berghe et al.(39), pero la hiperglicemia no presenta un riesgo relativo para que los pacientes tengan convulsiones.

Se sabe que en la enfermedad neurológica grave traumática, la hiperglicemia es un predictor independiente de resultados negativos por lo que el control de la glucemia se recomienda ampliamente en la lesión encefálica estructural o metabólica, no se observó asociación de hiperglicemia con fiebre, convulsiones e

hipertensión endocraneana, clásicamente descritos en la literatura, no han sido comprobados en nuestro estudio.

En relación a la Neumonía Intrahospitalaria, el análisis demostró que la hiperglicemia si representan asociación significativa con la neumonía intrahospitalaria (p-valor=0,048) con un RR 1,9. Estos hallazgos estarían en relación a lo reportado por Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. (8) donde se menciona se asocia a mayor infección y Ewings y Cols) (47) hacen hincapié en el papel de la sepsis respiratoria como una de las primeras causas de muerte en pacientes con TEC grave.

La hiperglicemia de ingreso se ha relacionado con mayor número de días de necesidad de ventilación mecánica y permite afirmar que la relación entre las variables es directa y significativa para un nivel de confianza del 99%, tal como lo describe la literatura (13), (16), (20).

La Hiperglicemia de ingreso mostro mayor la estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos, permitiendo afirmar que la relación entre las variables también es directa y significativa para un nivel de confianza del 99%, similar a lo reportado por Encarnación Molina Domínguez en el 2005(10), (13), (20), (24).

La Hiperglicemia de ingreso no se asoció a mayor mortalidad como se observa en nuestro estudio comparado a la literatura, sin embargo el efecto de la persistencia de la hiperglicemia a las 72 horas se asoció a mayor mortalidad comparable a lo descrito por Encarnación Molina Domínguez; Salim A, Hadjizacharia P; Mowery NT, Gunter OL;Liu-DeRyke X, Collingridge DS, (10), (18),(19) (21) publicando que la resistencia a la insulina al estrés es un marcador para la mortalidad en Traumatismo craneoencefálico(19)

Limitaciones: consideramos que una limitante de nuestro estudio es el seguimiento ya que la hiperglicemia asociado a morbimortalidad por traumatismo craneoencefálico grave deberían ser mejor evaluados en un estudio de seguimiento por un periodo no menor de 1 mes.

VI. CAPITULO 6:

6.1 CONCLUSIONES

- El traumatismo craneoencefálico grave predominó en los pacientes menores de 49 años, y del sexo masculino.
- Los niveles de glucemia disminuyeron durante su hospitalización en la unidad de cuidados intensivos comparados al del ingreso.
- No se encontró asociación entre hiperglicemia y fiebre, convulsiones e hipertensión endocraneana.
- La hiperglicemia incrementa el riesgo de presentar Neumonía Intrahospitalaria.
- Se encontró asociación entre hiperglicemia y mayor estancia en la Unidad de cuidados Intensivos.
- Se encontró asociación entre hiperglicemia y mayor número de días de necesidad de ventilación mecánica.
- Los pacientes que no sobrevivieron tuvieron niveles más altos de glicemia cada día y persistencia de hiperglicemia.

6.2 RECOMENDACIONES

- Recomendamos el control estricto de la glucemia.
- La implementación de un protocolo de control de glicemia.

VII. CAPITULO 7:

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). 2004 Informe Mundial sobre Prevención de los Traumatismos causados por los accidentes de tránsito. Ginebra.
2. Manzanares, W.; Aramendi, I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva*. 2010;34:273-81. - vol.34 núm 04
3. Corstjens AM, Van der Horst IC, Zijlstra JG, Groeneveld AB, Zijlstra F, Tulleken JE, et al. Hyperglycaemia in critically ill patients: Marker or mediator of mortality? *Crit Care*. 2006; 10:216.
4. Ellger B, Debaveye Y, Van horebeekl, Langouche L, Giulietti A, Van EttenE, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes*. 2006;55: 1096–1105.
5. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in non-diabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001; 32:2426-32.
6. 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.
7. Krinsley J.S. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004; 79:992-1000
8. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma*. 2004 May;56(5):1058-62.
9. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham CM, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma*. 2005 Jan;58(1):47-50.

10. Encarnación Molina Domínguez. Efectos de la hiperglucemia en el traumatismo craneoencefálico grave. *Revista Electrónica de Medicina Intensiva* Artículo nº 829. Vol 5 nº 2, febrero 2005.
11. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*.2005;64: 1348–1353.
12. Vespa P, Boonyaputthikul R, McArthur DL, Miller C, Etchepare M, Bergsneider M, et al. Intensive insulin therapy reduces micro- dialysis glucose values without altering glucose utilization or improving the lactate/pyruvate ratio after traumatic brain injury.*Crit Care Med*. 2006;34:850–6.
13. Van den Berghe G., Wilmer A., Hermans G., Meersseman W., Wouters P.J., Milants I., et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006; 354:449-61.
14. Reed C.C., Stewart R.M., Sherman M., Myers J.G., Corneille M.G., Larson N., et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Surg Coll*. 2007; 204:1048-54.
15. Krinsley J.S., Preiser J.C. Moving beyond tight glucose control to safe effective glucose control. *Crit Care*. 2008; 12:149.
16. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S., Chittock D.R., Su S.Y., Blair D., Foster D., Dhingra V., et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009; 360:1283-97.
17. Preiser J.C., Devos P., Ruiz-Santana S., Mélot C., Annane D., Groeneveld J., et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The GluControl study. *Intensive Care Med*. 2009; 35:1738-48.
18. Salim A, Hadjizacharia P, Dubose J, Brown C, Inaba K, Chan LS, Margulies D. Persistent hyperglycemia in severe traumatic brain injury: an independent predictor of outcome. *Am Surg*. 2009 Jan;75(1):25-9.
19. Mowery NT, Gunter OL, Guillamondegui O, Dossett LA, Dortch MJ, Morris JA Jr, May AK. Stress insulin resistance is a marker for mortality in traumatic brain

injury. *J Trauma*. 2009 Jan;66(1):145-51; discussion 151-3. doi: 10.1097/TA.0b013e3181938c5e.

20. Arabi YM, Tamim HM, Rishu AH. Hypoglycemia with intensive insulin therapy in critically ill patients: Predisposing factors and association with mortality. *Crit Care Med*. 2009;37:2536–44.

21. Liu-De Ryke X, Collingridge DS, Orme J, Roller D, Zurasky J, Rhoney DH. Clinical impact of early hyperglycemia during acute phase of traumatic brain injury. *Neurocrit Care*. 2009;11(2):151-7. doi: 10.1007/s12028-009-9228-6. Epub 2009 May 29.

22. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2009;31:1769–76.

23. Sakharova OV, Inzucchi SE. Endocrine assessments during critical illness. *Crit Care Clin*. 2007;23:467–90.

24. Kreutziger J, Wenzel V, Kurz A, Constantinescu MA. Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatized patients. *Intensive Care Med*. 2009;35:1234–9.

25. De Fronzo, Ferranini E. Regulation of intermediary metabolism during fasting and feeding. In: De Groot LJ, Jamenson JL, editors. *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders; 2001. pp. 737-755.

26. Shamon H, Hendler R, Sherwin RS. Synergistic interactions among anti-insulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:1235-1241.

27. Heise T, Heinemann L, Starke AA. Simulated post aggression metabolism in healthy subjects: metabolic changes and insulin resistance. *Metabolism* 1998;47:1263-1268.

28. Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996;6:89-94.

29. Castañón GJA, Miranda RR, León GMA, Torres RE. Cálculo y medición del gasto energético en pacientes en estado crítico. *Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int* 1999;13:24-27.

30. De Feo P, Perriello G, Ventura MM, et al. The pancreatic-adrenocortical-pituitary clamp technique for study of counter regulation in humans. *Am J Physiol* 1987;252:E565.
31. Van den Berghe G, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1311-1323.
32. Van den Berghe G, et al. Paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:183-192.
33. Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:377-383.
34. McCowen KC, et al. Sustained endotoxemia leads to marked down-regulation of early steps in the insulin-signaling cascade. *Crit Care Med* 2001;29:839-846.
35. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-257.
36. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004;30:748-756.
37. Baird TA, Parsons MW, Planh T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke*. 2003;34:2208–14.
38. Bilotta F, Spinelli A, Giovannini F, Doronzio A, Delfini R, Rosa G. The effect of intensive insulin therapy on infection rate, vasospasm, neurologic outcome and mortality in neurointensive care unit after intracranial aneurysm clipping in patients with acute subarachnoid hemorrhage: A randomized prospective pilot trial. *JNeurosurgAnesthesiol*.2007;19:156–60.
39. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninckx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology*.2005;64: 1348–1353.
40. Oddo M, Schmidt JM, Mayer S, Chioloro RL. Glucose control after severe brain injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2008;11:134–9.

41. Das UN. Current advances in sepsis and septic shock with particular emphasis on the role of insulin. *Med Sci Monit* 2003;9:181-192.
42. Vriesendorp TM, Van Santen S, De Vries JH, De Jonge E, Rosendaal FR, Schultz MJ, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006; 34: 96–101.
43. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes. *Crit Care Med*.2007; 35:2262–7.
44. Mechanick JI, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Hypoglycemia in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2007;10:193–6.
45. Boto GR, Gómez PA, de la Cruz J, Lobato RD. Modelos pronósticos en el traumatismo craneoencefálico grave. *Neurocirugía*. 2006; 17(3): 215-225.
46. Ortiz A. Traumatismo encefalocraneano. Una puesta al día. *Rev Méd Clín Condes*. 2006;17:98–105.
47. Ewigs S, Yorres A, El-Elbiary M, Fabregas N, Hernández C, González J. Bacterial colonization patterns in mechanically ventilated patients with traumatic and medical head injury. Incidence, risk factors, and association with ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003; 159(1):188-198.

ANEXO N° 1
HIPERGLICEMIA Y MORBIMORTALIDAD EN PACIENTES NO DIABETICOS CON TEC GRAVE HOSPITAL MARIA
AUXILIADORA, ENERO 2010-DICIEMBRE 2012
FICHA DE RECOLECCION DE DATOS

Fecha: HCL: N° de Ord: UCI- Cama:

1. FILIACION:

Edad:
Sexo: Raza: Procedencia:
Ocupación.....

2. ENFERMEDAD ACTUAL:

TE:..... FI:..... Curso:
Síntomas:

3. EXAMEN FISICO

PA: FC: FR: T°:

Hallazgos Neurologicos:

Glasgow: (AO: RV: RM:)
Cirugia:
Hallazgos:
.....
Diagnostico:
.....
.....

4. ANTECEDENTES GENERALES

DM() HTA() Tabaquismo()
Alcoholismo() Dislipidemia() Otros:

5. EXAMENES AUXILIARES

Glicemia: Ingreso:..... 24horas: 48horas: 72horas:
Ph: Pao2: PaCO2: HCO3: FIO2:..... SaO2:
TAC1.....TAC2.....
.....

6. COMPLICACIONES

NIH () Convulsiones ()
HTEC () N° días VM.....
Otros:

7. INSULINOTERAPIA:

8. ESTANCIA HOSPITALARIA:

9. CONDICION AL ALTA: VIVO.....

MUERTO.....