

Hiperglicemia de estrés en Pediatría

Hugo Tejerina M.¹, Carlos Castillo D.¹

Resumen

La glicemia aumenta en forma precoz durante una enfermedad aguda, pero no están claros los márgenes de aumento según intensidad del estrés metabólico en Pediatría. **Objetivos:** Estudiar la glicemia en pacientes pediátricos asociada a estrés metabólico agudo. **Sujetos y métodos:** Se estudiaron 107 niños entre 29 días y 13 años, seleccionados en el Servicio de Urgencia, previo a cualquier administración de medicamentos o soluciones glucosadas y categorizados según tipo de enfermedad y magnitud de estrés: estrés metabólico leve (EL, n = 22), moderado (EM, n = 46) o severo (ES, n = 23). En forma prospectiva, se estudiaron las glicemias según la edad, lactantes y mayores de 2 años, y según la severidad de estrés metabólico, categorizada según las patologías asociadas; como grupo control se estudió pacientes ambulatorios sin enfermedad aguda o asociada. También se consideraron la temperatura y determinación de proteína C reactiva como marcadores de estrés. El estado nutritivo de los pacientes se evaluó según tablas antropométricas y por puntaje z del estándar NCHS. **Resultados:** Las glicemias obtenidas por grupos fueron en el grupo de EL 89,8 mg/dl (DE 17,7), EM 97,7mg/dl (DE 22,9) y ES 112,8 (DE 29,4) (ANOVA, NS). No se encontró correlación entre valores de PCR y glicemia de los diferentes grupos, pero se observaron incrementos de los promedios de 8,7mg/l para EL, 33,8 y 45,6 mg/l para EM y ES respectivamente. No hubo correlación entre glicemia y proteína C-reactiva o temperatura, pero si una tendencia a un registro de mayores temperaturas en niños de los grupos de EM y ES. Los valores máximos de glicemia fueron 177 mg/dl en el grupo de ES; glicemias por sobre 110 mg% se observaron en 2 de 22 (9%) en pacientes con EL, 9 de 46 (19,6%) en EM y 14 de 23 (60%) en ES, la glicemia máxima en el grupo de control fue de 105. En los controles por edades de los pacientes se observó una tendencia al incremento en las glicemias a mayor edad, que no fue estadísticamente significativa. **Conclusiones:** Encontramos una tendencia a mayores glicemias en los grupos de mayor estrés metabólico (NS) y mayor riesgo de presentar hiperglicemia en el grupo de estrés moderado y severo vs control y leve. La hiperglicemia no presentó asociación significativa con otros marcadores como fiebre, PCR o el estado nutritivo. La respuesta es semejante a diversas edades. Las glicemias > 180 mg% pueden considerarse fuera de los marcos metabólicos aceptables. **(Palabras clave:** Hiperglicemia, estrés metabólico, proteína C reactiva, niños). Rev Chil Pediatr 74 (1); 31-36, 2003

1. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina Campus Centro, Universidad de Chile. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA), Universidad de Chile. Servicio de Pediatría, Hospital San Borja-Arriarán.

Hyperglycaemia of stress in Paediatrics

Glucose levels rise early in response to an acute illness, but what is not clear are the limits of this increase according to the level of metabolic stress in children. **Objectives:** To study glycaemia in paediatric patients with an acute metabolic stress. **Patients and methods:** 107 children, aged between 29 days and 13 years were recruited in the Emergency unit before the administration of drugs or glucose solutions and classified according to disease and level of metabolic stress (MS): MS low (n = 22), intermediate (n = 46) or severe (n = 23). We study prospectively glucose levels and analyze it according to age (younger or older than 2 years), level of MS, associated pathology. A group of outpatients without an acute illness were used as controls. Temperature and the CRP were used as markers of stress. Anthropometric tables and the z point of standard NCHS tables were used to assess nutritional status. Statistics analysis were done using ANOVA and univariate correlation coefficient. **Results:** The glucose levels were for the low group 89.9 mg/dl, (SD 17.7), intermediate 97.7 mg/dl (SD 22.9) and severe 112.8 (SD 29.4). There was no relation between the CRP and glucose level in the different groups, but increases of 8.7 mg/l, 33.8 mg/l and 45.6 mg/l respectively for low, intermediate and severe groups. While there was no correlation between glucose level, PCR and temperature there was a tendency of higher temperatures in children in the intermediate and severe groups. The maximum glucose levels were 177 mg/dl in the severe group. Levels above 110 mg/dl were observed in 9% (2/22) in the low group, 19.6% (9/46) in the intermediate and 60% (14/23) in the severe, the maximum level in the control group was 105 mg/dl. In the controls, there was a non significant increase in the glucose level according to age. **Conclusions:** A tendency to greater glycaemias in intermediate and severe metabolic group (NS) and high risk of hyperglycemia in these groups vs low group and controls were found. Hyperglycemia was not correlated with other stress markers such as CRP or fever. The response is similar at all ages studied and levels above 180 mg/dl should be considered outside of acceptable levels.

(Key words: Hyperglycemia, metabolic stress, C reactive protein, children). Rev Chil Pediatr 74 (1); 31-36, 2003

INTRODUCCIÓN

La glicemia es uno de los indicadores metabólicos más importantes en el ser humano. Representa un marcador del metabolismo, asociado al transporte de energía para su aprovechamiento por los tejidos glucodependientes. Está regulada por factores metabólico-hormonales (Glucagón, Insulina, Cortisol) por lo que se mueve en un rango normalidad relativamente estrecho (70-110 mg/dl).

Resulta de mucha importancia analizar los problemas asociados a una glicemia que esté fuera del rango de la normalidad.

La hiperglicemia es una condición observada frecuentemente en la práctica pediátrica, tiene múltiples causas, pero la más frecuente esta asociada a estrés metabólico. La hiperglicemia de estrés es un proceso en el cual existe un aumento transitorio de la glicemia como respuesta a un proceso de enfermedad aguda, mediada por la acción de hormonas contrarreguladoras. Hay escasos estudios analizando la asociación entre

estados febriles y estrés metabólico e hiperglicemia en niños¹. En la mayoría de los casos las hiperglicemias de estrés se mueven en rangos entre 110-150 mg/dl, pudiendo llegar en forma ocasional a valores superiores. La glucosa en sangre es producto de varios factores: aportes dietarios de hidratos de carbono, degradación de glucógeno, neoglucogénesis a partir de otros substratos no hidrocarbonados. En el estrés metabólico, un factor importante es la acción de hormonas de estrés metabólico como el cortisol y la glucosa proveniente de la degradación de proteína de origen muscular y eventualmente visceral⁴.

No está claro cual es el rango de variación de la glicemia en estrés metabólico y cual es su relación con la intensidad de éste, existe datos diferentes en trabajos revisados, que aceptan niveles de glicemia de hasta 350 mg/dl, que se consideran como resultado de estrés metabólico, como casos clínicos que llegan a describir glicemias hasta de 520 mg/dl por esta causa¹⁰.

Bajo la hipótesis de que la magnitud de

hiperglicemia es proporcional a la severidad del estrés metabólico, el propósito de esta investigación fue el de estudiar la asociación entre hiperglicemia y la intensidad del estrés metabólico agudo en pacientes en edad pediátrica.

SUJETOS Y MÉTODOS

Se estudió a pacientes hospitalizados en observación pediátrica del Servicio de Urgencia del Hospital San Borja-Arriarán, con edades entre 29 días y 13 años, documentando su diagnóstico de hospitalización definitiva en servicios pediátricos o de alta del Servicio de Urgencia.

Como grupo control se estudiaron pacientes en edad pediátrica sin signos de estrés metabólico ni de enfermedad aguda, controlados en diversos policlínicos pediátricos o en programación de cirugía electiva, con exámenes tomados en forma ambulatoria.

Las muestras se tomaron dentro de las primeras 3 horas de ingresados al servicio de urgencia. La glicemia se procesó en laboratorio por el método de glucosa deshidrogenasa; se consideró como hiperglicemia a valores mayores a 110 mg/dL. La proteína C reactiva se analizó en laboratorio por el método inmuno orgánico turbimétrico, siendo consideradas como alteradas cifras mayores a 20 mg/L. La temperatura y los signos vitales fueron tomadas al ingreso al Servicio de Urgencia Pediátrica en condiciones basales, consignando hipertermia en casos de temperatura axilar mayor a 38° C y rectal mayor a 38,5° C.

La intensidad del estrés metabólico se categorizó según el tipo de enfermedad en:

a) estrés leve: Infecciones respiratoria agudas (IRA) altas, SBO leves, SDA sin deshidratación, hiperemesis sin deshidratación e infecciones del tracto urinario bajas (ITU).

b) estrés moderado: IRA bajas (Laringitis G. II-III, neumonías, bronconeumonías), SBO moderados, SDA con deshidratación moderada, ITU altas.

c) estrés severo: Meningitis, encefalitis, sepsis, SBO severos, insuficiencia respiratoria global, convulsiones febriles (post ictales), grandes quemados.

Los criterios de exclusión incluyeron: pacientes recibiendo infusión parenteral

glucosada al momento o previa a la toma de muestra, pacientes que hubieran recibido previamente algún fármaco $\beta 2$ adrenérgico en forma inhalatoria u oral (6 horas previas a toma de muestra) y pacientes con ayuno menor a 3 horas, por la variabilidad que estos factores producen sobre la glicemia.

En una hoja estadística se registró: nombre, sexo, edad del paciente, estado nutricional, temperatura, frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, glicemia, proteína C reactiva, diagnósticos principales y destino del paciente, ya sea a su domicilio, al Servicio de Pediatría, Unidad de Cuidados Intermedios o a la Unidad de Cuidados Intensivos. Se analizó la información según grupos etáreos en dos grupos: lactantes, desde 30 días a 2 años y un segundo grupo con pacientes con edades entre 2 y 13 años. El estado nutricional de los pacientes se evaluó según tablas antropométricas NCHS y puntaje z de peso/talla, considerando valores normales entre -1 y +1 para este puntaje.

La información recogida se registró en una base de datos que se incorporó a una planilla computacional excel. Se realizó un análisis estadístico, comparando las variables según edad e intensidad del estrés metabólico entre sí y con el grupo control, usando el coeficiente de correlación en análisis univariados y ANOVA al comparar los valores de glicemia entre los grupos de estrés metabólico. También se efectuó el análisis de los marcadores de estrés metabólico. PCR/glicemia, T°/glicemia, calculando riesgos relativos e intervalos de confianza.

RESULTADOS

Se analizaron cuatro grupos de estudio entre pacientes sin estrés metabólico, con estrés leve, moderado y severo, con un total de 107 pacientes en edad pediátrica, de los cuales 45,7% fueron de sexo femenino. Se dividieron dos grupos etareos: lactantes (29 días a 2 años) y pacientes en edad pediátrica entre 2 y 13 años (tabla 1). El estado nutricional del promedio de los grupos se encontró dentro la normalidad con puntaje z de + 0,09 para el grupo de lactantes y + 0,38 para el grupo mayor de dos años.

Se consideraron las diferentes patologías para clasificar el estrés metabólico, con un franco predominio de enfermedad respiratoria. En el grupo de estrés leve el grupo prin-

Tabla 1. Distribución de edades según grupos de estrés metabólico

Edades	Sin estrés	Estrés leve	Estrés mod.	Estrés severo	Totales
29 días - 2 años	10 (9-23 m)	12 (29 d-2 ã)	34 (30 d- 2 ã)	12 (1 m-23 m)	68 (29 d-2 ã)
2 - 13 años	6 (2,1-9 ã)	10 (2 -11 ã)	12 (2 - 13 ã)	11 (2,8 -12 ã)	39 (2 -13 ã)

cial se relacionó a infecciones respiratoria altas y el porcentaje de hospitalización definitiva fue del 20,7%, los niños con estrés moderado cursaron principalmente con cuadros bronconeumónicos y/o síndromes bronquiales obstructivos moderados con una hospitalización del 50%, en los que presentaron estrés severo las principales patologías diagnosticadas fueron síndromes convulsivos, principalmente febriles y síndromes sépticos con un 78,2% de hospitalización, 25% directamente a terapia intensiva (tabla 2).

Los resultados de las glicemias obtenidas en los diferentes grupos de estrés metabólico (EM) expresada en media y desviación estándar (DE) (tabla 3) fueron para EM leve de 89,8 mg/dl (17,7), EM modera-

do 97,7 mg/dl (22,9) y EM severo 112,8 (29,4), las diferencias entre las medias no fueron significativas (ANOVA) pero si mostraron una tendencia de incremento con diferencia de 8,7 mg/dl entre las glicemias del grupo de estrés leve y moderado y 15,1 mg/dl entre estrés moderado y severo (figura 1). El valor máximo de glicemia fue 177 mg/dl en el grupo de ES; glicemias por sobre 110 mg% se observaron en 2 de 22 (9%) en pacientes con EM leve, 9 de 46 (19,6%) en EM moderado y 14 de 23 (60%) en EM severo. Las glicemias en los diferentes grupos variaron, entre 66 a 136 mg/dl en el grupo con EM leve, 52 y 157 mg/dl y 57 a 177 mg/dl en los grupos de EM moderado y severo respectivamente.

Tabla 2. Patologías según estrés metabólico

Estrés leve	N°	Estrés moderado	N°	Estrés severo	N°
IRA Alta	10	Neumonía + SBO moderado	11	Sd. Convulsivo	9
SBO leve	5	Neumonía	19	Sd. Séptico	4
SDA sin deshidrat.	1	SDA + deshidrat. Moderada	3	Insuficiencia resp. Global	4
Hiperemesis	2	Hiperemesis + deshidrat. Moderada	4	Encefalitis	3
Bronquiolitis	1	ITU alta	2	Gran quemado	2
Lipotimia	1	Bronquiolitis moderada	4	Paro respiratorio	1
ITU baja	1	SBO moderado	3		
Erisipela	1				
Total	22	Total	46	Total	23

Tabla 3. Glicemias (mg/dL, $\bar{x} \pm DE$) en niños, según magnitud de estrés metabólico

	Sin estrés	E. leve	E. moderado	E. severo
29 días-2 años	79,1 $\pm$ 12,9	83,9 $\pm$ 15,4	97,7 $\pm$ 20,2	104,5 $\pm$ 22,9
2 - 13 años	82,9 $\pm$ 15,2	93,3 $\pm$ 19,2	98,7 $\pm$ 29,9	114,2 $\pm$ 35,1
Total	81,8 $\pm$ 13,4	89,8 $\pm$ 17,7	97,7 $\pm$ 22,9	112,8 $\pm$ 29,4

*Las diferencias entre los grupos de estrés no fueron significativas (ANOVA).

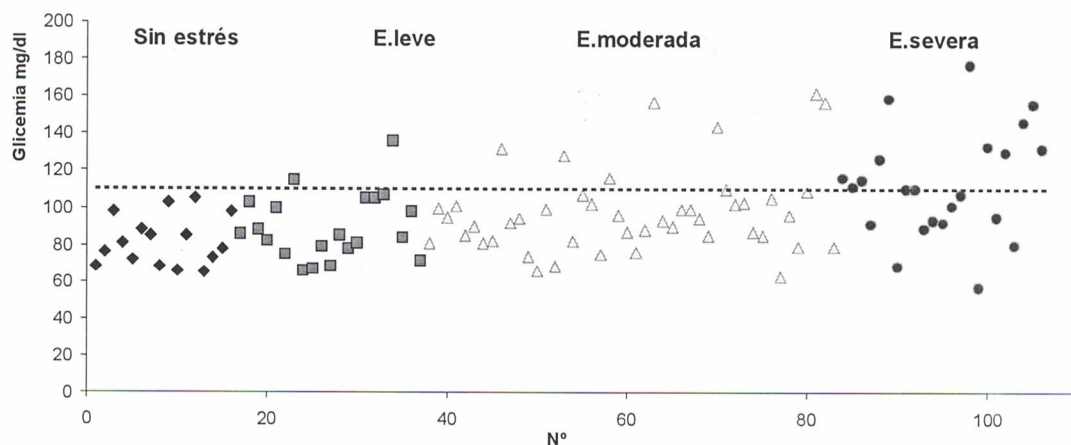


Figura 1. Glicemia según estrés metabólico: La línea punteada en 110 mg/dl muestra el valor a partir del cual se consideró hiperglicemia.

Tabla 4. Riesgo relativo de hiperglicemia según PCR y T° alteradas, de acuerdo a los diferentes grupos de estrés metabólico

	PCR RR (IC)	T° RR (IC)
E. leve	0	1 (0,07 - 14)
E. moderado	1,22 (0,31 - 4,86)	0,94 (0,24 - 3,7)
E. severo	1,31 (0,56 - 3,05)	3,46 (0,95 - 12,6)

Sin embargo, se observó un significativo mayor riesgo de presentar hiperglicemia al comparar la frecuencia de ella en el grupo de EM severo sumado al de EM moderado en comparación a los grupos control y EM leve (χ^2 , RR: 4,96, intervalo de confianza: 1,2-20,2).

Dentro de los marcadores de estrés considerados se realizó una correlación entre proteína C reactiva y glicemias de los diferentes grupos, no encontrando valores estadísticamente significativos entre ellos en los grupos de estrés leve y moderado pero si una tendencia importante el grupo de estrés severo (tabla 4). Los promedios de PCR de los diferentes grupos fueron claramente diferentes, con valores de 8,7 mg/L, para estrés leve, 33,8 y 45,6 mg/L, para los grupos de estrés moderado y severo respectivamente.

La correlación de la temperatura registrada al ingreso de cada paciente con los diferentes grados de estrés no dio resultados estadísticamente significativos (tabla 4), se observó una tendencia tanto a registro de

mayores temperaturas como porcentaje mayor de niños febriles tanto en los grupos de mayor severidad como en los de mayor edad. Los valores entre niños con estrés moderado y severo fueron muy similares tanto en medias de temperatura como en porcentaje de niños febriles por grupo (tabla 4).

DISCUSIÓN

Para comprender los mecanismos que desencadenan la hiperglicemia en estrés es importante recordar, las bases fisiológicas de la homeostasis de glucosa, esta sigue cinco fases, la velocidad de utilización de glucosa varía según el periodo de ayuno, actividad física y otros. Inicialmente la glicemia depende del aporte dietario, en una segunda fase el sustrato energético depende de la neoglucogénesis hepática a partir de lactato y glicerol, al consumir esta reserva energética el principal sustrato es la alanina y finalmente los cuerpos cetónicos.

En el estrés metabólico existe un au-

mento en las concentraciones plasmáticas de cortisol, catecolaminas, glucagon y hormona del crecimiento, también hay un aumento de los ácidos grasos libres pero la ketogénesis se hace insuficiente llevando a la proteólisis de las reservas musculares. En la hiperglicemia de estrés la acción de interleuquina 1, interleuquina 6 y factor de necrosis tumoral, intervienen en varios procesos: la IL-1 va a producir proteólisis muscular esquelética, la IL-6 estimula la proteína hepática. Las interleuquinas no sólo estimulan la producción de sustancias de fase aguda como las proteínas del complemento, alfa 2 macroglobulina y fibrinógeno, sino también actúan estimulando la producción de neoglucogénesis.

Dentro de los estudios de hiperglicemia como respuesta a estrés metabólico, se preconizan diferentes teorías, una de ellas con relación a la hipoxemia como gatillante. Siendo las infecciones de vía respiratoria con diferentes grados de obstrucción bronquial e hipoxemia las principales patologías encontradas en el grupo estudiado, es importante comprender la fisiología de este mecanismo. Frente al estímulo de la hipoxemia (disminución en la presión arterial de oxígeno) se desencadena un estímulo simpático, aumenta la respuesta adrenérgica sobre receptores β y K , con predominio β , promoviendo la acción del glucagon y frenando la liberación de insulina; también existe un estímulo sobre la glicogenólisis hepática y un clearance de glucosa disminuido con un elevado nivel de catecolaminas circulantes y bajo nivel de insulina⁷.

De esta manera los niveles elevados de glucosa parecen tener una acción protectora tanto a nivel cerebral como de otros órganos, que se ven afectados con tensiones de oxígeno bajas³. En protocolos similares se describen glicemias de hasta 270 mg/dl, como resultado de estrés metabólico. Existe una correlación positiva entre glicemias más elevadas con mayor edad del paciente y porcentaje de hospitalización definitiva. La hiperglicemia también se describe como un factor pronóstico desfavorable en la evolución de la patología de base⁴.

En conclusión, los valores de glicemia máximos encontrados no superaron cifras de 180 mg/dl en el grupo con estrés severo y tampoco se encontró hipoglicemia a pesar de existir tomas de muestra con periodos de ayuno de hasta 24 h.

En nuestro estudio no encontramos diferencias entre las glicemias promedios y severidad del estrés, sin embargo, observamos una tendencia de mayores glicemias en los grupos de mayor estrés. Un significativo mayor riesgo de presentar hiperglicemia en los grupos con estrés moderado y severo *versus* estrés leve y control. Por otra parte, no encontramos correlación directa entre los niveles de glicemia y otros marcadores de estrés, como la proteína C reactiva, fiebre ni con el estado nutritivo.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos sinceramente la colaboración entregada por el personal del Servicio de Urgencia Pediátrico del Hospital San Borja Arriarán.

REFERENCIAS

1. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A: High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr* 2001; 90: 618-22.
2. William W, Hay, Jr, MD: Addressing hypoglycemia and hyperglycemia. *Pediatrics in Review* 1999; 20: 4-5.
3. Siember EF, Traystman RJ: Special issues: Glucose and the brain. *Critical Care Medicine* 1992; 20: 104-14.
4. Bhisitkul DM, Morrow AL, et al: Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr* 1994; 124: 547-51.
5. Gupta P, Natarajan G, Agarwal KN: Transient hyperglycemia in acute childhood illnesses: to attend or ignore? *Indian J Pediatr* 1997; 205: 10.
6. Ronan A, Azad AK, Rahman O, Phillips RE: Hyperglycemia during childhood diarrhea. *J Pediatr* 1997; 130: 45-51.
7. Baum D, Porte D Jr: Stress hyperglycemia and the adrenergic regulation of pancreatic hormones in hypoxia. *Metabolism* 1980; 29: 1176-85.
8. Desai D, March R, Watters JM: Hyperglycemia after trauma increases with age. *J Trauma* 1989; 29: 719-23.
9. Schwartz R, Cowett R: Glucose homeostasis in the Neonate and Infant. *Nestle Nutrition Workshop Series* 1987; 2: 25-37.
10. Chernow B, Rainey TG, Heller R: Marked stress hyperglycemia in a child. *Crit Care Med* 1982; 10: 696-7.
11. Vargas L, Paredes O, Kawada ME: Stress-induced hyperglycemia and hypoinsulinemia are suppressed by sulfonylurea. Predominant role of insulin. *Biol Res* 1994; 27: 135-43.