



La hiperglucemia como factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos

Horacio Márquez-González,^a Mireya Cleotilde Muñoz-Ramírez,^b Miguel Ángel Ramírez-García,^c María Fernanda Pineda-Frutos,^a Claudia Hernández-Ramírez,^a Antonio Rafael Villa-Romero,^d Ana Carolina Sepúlveda-Vildósola^e

Hyperglycemia as a risk factor for mortality in critically ill neonates

Background: The sick neonate is susceptible to uncontrolled hyperglycemia by several factors. Our objective was to determine the mortality-predictive role of hyperglycemia in critically ill neonates.

Methods: A cohort study was conducted in neonates admitted during the first hour of life in the intensive care unit. Prenatal and perinatal variables were recorded including ventilatory management, comorbidities, arterial blood gas, blood chemistry and blood count. Serum glucose ≥ 126 mg/dL and ≥ 180 mg/dL was considered consistent with hyperglycemia in neonates born at term and preterm infants, respectively. The children were followed until discharge from the unit. Measures of central tendency and dispersion for quantitative variables and frequencies for qualitative variables were obtained, as well as Kaplan-Meier curves. Association test using the chi-square test for exposed and non-exposed groups and Cox regression analysis was performed and risk calculation was made using the hazard ratio.

Results: Out of 146 patients, 16 died (10.7 %). Most common causes were respiratory distress syndrome, perinatal asphyxia, meconium aspiration and sepsis. Association was found between hyperglycemia and chest compression, metabolic acidemia, hyperlactatemia, mechanical ventilatory support, intraventricular hemorrhage and death.

Conclusions: Hyperglycemia was an independent risk factor for the prediction of death, with a likelihood of death of 56.8 % when it was present.

Keywords Palabras clave

Hyperglycemia	Hiperglucemia
Perinatal mortality	Mortalidad perinatal
Intensive care	Cuidados intensivos
Newborn	Recién nacido

La hiperglucemia que se instaura en los adultos en estado crítico ha mostrado estar relacionada con el incremento de la morbilidad y la mortalidad.¹ La hiperglucemia también se observa en población pediátrica con trauma, sepsis, quemaduras o sometida a cirugía.²

En la etapa neonatal es una complicación común durante la primera semana de vida, frecuentemente relacionada con la corta edad gestacional y el bajo peso al nacimiento. Entre los mecanismos responsables están la infusión alta de glucosa, la nutrición parenteral excesiva y la respuesta metabólica al estrés,³ probablemente secundaria a baja sensibilidad a la insulina en el hígado o a la inmadurez del páncreas.⁴

Existe discrepancia sobre los parámetros para definir a la hiperglucemia. Por un lado se han tomado valores de corte entre 125 y 150 mg/dL (de 7 a 8.3 mmol/L), parámetro derivado del estudios de neonatos a término.⁵ Por otro lado, una definición funcional toma en cuenta la capacidad de mantener el metabolismo cerebral en situaciones de estrés, en cuyo caso los neonatos que presenten glucosuria con diuresis osmótica y deshidratación podrían ser manejados con insulina.⁶

Los riesgos relacionados con la hiperglucemia neonatal incluyen muerte,⁷ hemorragia intraventricular, enterocolitis necrosante, alteraciones en el sistema nervioso central,⁸ displasia broncopulmonar y estancia hospitalaria prolongada. Asimismo, se ha informado un incremento en la prevalencia de retinopatía del prematuro en neonatos con muy bajo peso al nacimiento.⁹

La prevalencia de esta entidad es variable, sin embargo, en una investigación en la que se valoraron 188 neonatos con muy bajo peso al nacimiento se encontró que durante la primera semana de vida 80 % presentó hiperglucemia (> 145 mg/dL en más de 10 % del tiempo) y que 32 % presentaba cifras > 180 mg/dL.¹⁰

En los últimos tiempos, el estudio de los factores que desempeñan un papel determinante en el pronóstico de los pacientes críticamente enfermos y en aquellos en etapa neonatal ha sido del interés de la comunidad médica. Por ello, un estudio comparativo que relacione el efecto de la hiperglucemia en neonatos

^aServicio de Hospitalización

^bServicio de Terapia Intensiva Pediátrica

^cServicio de Genética

^dDepartamento de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Autónoma de México, Distrito Federal, México

^eDirección de Investigación y Educación en Salud

^{a,b,c,e}Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, Distrito Federal, México

Comunicación con: Horacio Márquez-González

Teléfono: (55) 3754 1562

Correo electrónico: horaciomarquez84@hotmail.com

Resumen

Introducción: el neonato enfermo es susceptible al descontrol de la glucosa por varios factores. Nuestro objetivo fue determinar el papel predictor de mortalidad de la hiperglucemia en neonatos críticamente enfermos.

Métodos: se realizó un estudio de cohorte en neonatos que durante la primera hora de vida ingresaron a cuidados intensivos. Se registraron variables prenatales, perinatales, manejo ventilatorio, comorbilidades, gasometría arterial, química sanguínea y biometría hemática. Se consideró que la glucosa sérica ≥ 126 y ≥ 180 mg/dL indicaba hiperglucemia en los neonatos a término y en los pretérmino, respectivamente. Se realizó seguimiento hasta el egreso de la unidad. Se obtuvieron medidas de dispersión y de tendencia central para las variables cuantitativas y

frecuencias para las cualitativas, así como curvas de Kaplan-Meier. Se realizó prueba de asociación por χ^2 para los grupos expuestos y no expuestos, análisis de regresión de Cox y cálculo de riesgo por *hazard ratio*.

Resultados: de 146 pacientes, fallecieron 16 (10.7%). Las principales causas fueron síndrome de dificultad respiratoria, asfixia perinatal, aspiración de meconio y sepsis. Se encontró asociación entre hiperglucemia y compresión torácica, acidemia metabólica, hiperlactatemia, asistencia mecánica ventilatoria, hemorragia intraventricular y muerte.

Conclusiones: la hiperglucemia fue un factor de riesgo independiente para predecir muerte, con probabilidad de muerte de 56.8 % cuando se encontró presente.

con otros factores de riesgo para mortalidad permitirá al clínico ponderar los posibles efectos de esta complicación y el establecimiento de un tratamiento oportuno. Con el objetivo de determinar el papel de la hiperglucemia como un factor predictor de mortalidad en neonatos críticamente enfermos, se decidió realizar un estudio de cohorte en un hospital de referencia del Instituto Mexicano del Seguro Social en el Distrito Federal.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte en un hospital general de zona de Distrito Federal que atiende a población materno-infantil. Los criterios de inclusión fueron que el nacimiento ocurriera en el hospital y que el ingreso a la unidad de cuidados intensivos aconteciera durante la primera hora de vida. Se excluyeron los neonatos trasladados a otro hospital, que ingresaron referidos de otras unidades o del área de cuñero o a quienes se les administró una carga de glucosa antes del ingreso a la unidad de cuidados intensivos. Fueron eliminados del estudio los neonatos en quienes no se dispuso de una muestra durante la primera hora de vida o cuya información fuera insuficiente.

El ingreso a la unidad de cuidados intensivos durante los primeros 60 minutos de vida se consideró como el tiempo inicial de la cohorte; el seguimiento concluyó con el fallecimiento o el egreso al cuñero patológico o al área de crecimiento y desarrollo.

La logística fue la siguiente: al ingreso a la unidad de tococirugía, la madre fue interrogada para recolectar la información sobre sus datos generales: número de embarazos, vía de nacimiento de los hijos anteriores, presencia de amenaza de aborto o parto pretérmino, infecciones o sangrado durante cada uno de los trimestres, número de consultas prenatales y desarrollo de comorbilidades como diabetes gestacional o preeclampsia.

La información sobre la vía de nacimiento, edad gestacional (estimada por Capurro para mayores de 32 semanas y por Ballard para mayores de 26 semanas), calidad de la reanimación (Apgar, Silverman-Andersen, necesidad de presión positiva con bolsa, compresiones torácicas o uso de aminas vasoactivas) fue obtenida del médico pediatra que recibió al neonato.

Al ingreso a la unidad de cuidados intensivos se obtuvo sangre arterial para la realización de gasometría, biometría hemática y química sanguínea. Se registraron el modo y los parámetros de ventilación.

Médicos adscritos y residentes ajenos a la investigación llevaron a cabo el seguimiento de los pacientes. Se tomaron los egresos de los censos diarios del hospital y los diagnósticos de defunción se obtuvieron del certificado de defunción.

En el grupo expuesto se consideró que los neonatos a término presentaban hiperglucemia si al ingreso a la unidad de cuidados intensivos presentaban cifras ≥ 126 mg/dL y en los neonatos pretérmino si sus cifras eran ≥ 180 mg/dL.

Se consideraron otras variables de riesgo ya identificadas en la literatura como prematuridad, aspiración de meconio, Apgar < 6 puntos al minuto 5, prueba de Silverman-Andersen > 3 puntos, requerimiento de presión positiva y de compresiones torácicas durante los primeros minutos de reanimación, acidemia metabólica, lactato sérico > 3 mmol/L, sepsis neonatal temprana e índice de oxigenación < 200 mm Hg.

Para el análisis estadístico se obtuvieron medidas de tendencia central (media, mediana y moda), de dispersión (desviación estándar, mínimos y máximos) y de incidencia acumulada (casos incidentes/población libre de muerte al final de seguimiento).

Para comparar las diferencias entre los grupos expuesto y no expuesto se realizó prueba de asociación con χ^2 en las variables cualitativas y con *t* o *U* de Mann-Whitney en las variables cuantitativas, dependiendo de la distribución de la curva. Para determinar

la independencia de las variables como predictoras de mortalidad se realizó análisis de regresión de Cox con método *forward long-rank* y se ajustó el riesgo por *hazard ratio* (HR).

Con las variables dependientes resultantes se aplicó el método de Kaplan-Meier para determinar la probabilidad de supervivencia; su significación se determinó por el método de Breslow-Day.

Los datos fueron analizados con el programa estadístico SPSS versión 15.

Resultados

En el hospital de referencia donde se realizó el estudio, de enero de 2010 a enero de 2011 se atendie-

ron 7300 nacimientos, de los cuales 181 ameritaron manejo en la unidad de cuidados intensivos neonatales. La cohorte quedó integrada por 146 pacientes (10 fallecieron antes de su ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales, ocho fueron referidos de otras unidades, cinco ingresaron después de la primera hora, seis recibieron una carga de glucosa antes de los exámenes de laboratorio y en seis no se dispuso de los datos completos). Se registraron 16 defunciones en el periodo.

De los pacientes incluidos, 88 (60 %) fueron varones, la mediana de la edad gestacional fue de 33 semanas (de 26 a 42) y la talla fue de 43 cm (de 39 a 55).

Durante la reanimación, 88 pacientes (60 %) ameritaron apoyo con bolsa reservorio, 11 (7.5 %) compresión torácica y cuatro (3 %), aminas vasoactivas.

Cuadro I Diferencias entre neonatos críticamente enfermos con hiperglucemia y sin hiperglucemia

	Sin hiperglucemia (n = 105)		Con hiperglucemia (n = 41)		p*
	n	%	n	%	
Preeclampsia	14	13	8	20	0.2
Amenaza de parto pretérmino	7	6	4	10	0.3
Sexo masculino	62	58	26	65	0.3
Infecciones prenatales	16	15	7	17	0.4
Mala calidad de control prenatal	2	2	2	5	0.9
Prematurez	86	81	29	72	0.1
Reanimación					
Apgar < 6 puntos	10	9	8	20	0.07
Silverman y Andersen > 6 puntos	54	51	24	60	0.2
Presión positiva	59	55	28	70	0.08
Compresiones torácicas	5	5	6	15	0.04
Aminas vasoactivas	2	2	2	5	0.9
Metabólicas y ventilatorias					
Acidemia metabólica	39	36	24	60	0.01
Lactato sérico > 3 mmol/L	29	27	21	52	0.004
Plaquetopenia < 100 000 células/mm ³	9	8.5	6	15	0.1
Índice de oxigenación < 200 mm Hg	85	80	35	87	0.2
CPAP nasal	41	38	19	47	0.2
Ventilación mecánica asistida	53	50	27	68	0.04
Diagnósticos de ingreso					
Síndrome de deficiencia respiratoria	29	27	17	42	0.06
Neumonía intrauterina	9	8.5	7	17	0.1
Sepsis	20	18	12	30	0.1
Enterocolitis	5	5	5	13	0.1
Hemorragia intraventricular	3	3	10	24	0.001
Defunción	6	6	10	25	0.002

* χ^2

CPAP = presión positiva continua en la vía aérea

Los diagnósticos por los que se solicitó el ingreso a la unidad de cuidados intensivos neonatales fueron síndrome de dificultad respiratoria en 46 neonatos (31 %), asfixia perinatal en 53 (36 %), aspiración de meconio en dos (3 %) y sepsis temprana en 32 (22 %).

Del total, 80 neonatos (60 %) ameritaron apoyo con ventilación mecánica asistida.

La mediana de estancia intrahospitalaria fue de seis días (de 1 a 106). Se registraron 16 defunciones, que correspondieron a una incidencia acumulada de 10.7 muertes por cada 100 pacientes; las principales causas fueron hipertensión pulmonar y membrana hialina (37 %), choque séptico (37 %) y enterocolitis necrosante (26 %).

Al realizar las asociaciones entre el grupo expuesto y el no expuesto se encontró significación estadística en compresión torácica, cinco pacientes (5 %) comparados con seis (15 %), $p = 0.04$; acidemia metabólica, 39 (36 %) comparados con 24 (60 %), $p = 0.01$; hiperlactatemia, 29 (27 %) comparados con 21 (52 %), $p = 0.004$; ventilación mecánica asistida, 53 (50 %) comparados con 27 (68 %), $p = 0.04$; y defunción, seis (6 %) comparados con 10 (25 %), $p = 0.002$ (cuadro I). La mediana de la estancia intrahospitalaria de los pacientes con hiperglucemia fue de seis días (de dos a 40) comparados con cuatro días (de dos a 106) de los pacientes que no la presentaron ($p = 0.2$).

Al relacionar las mismas variables con la mortalidad se identificaron cuatro factores de riesgo independientes: prematuridad (HR = 6.9, IC 95 % = 1.2-61), acidemia metabólica (HR = 3.4, IC 95 % = 1.8-18), hiperlactatemia (HR = 22.5, IC 95 % = 5.6-90) e hiperglucemia (HR = 16.2, IC 95 % = 1.4-78).

Respecto a la supervivencia global, los pacientes sin hiperglucemia presentaron una probabilidad libre de muerte de 90 % comparado con 56.8 % de los neonatos que presentaron hiperglucemia al ingreso a la unidad ($p < 0.0001$) (figura 1).

Discusión

La cohorte compuesta por 146 neonatos presentó una mortalidad de 10.7 %, semejante a la informada en otras unidades.¹¹

También semejante a la casuística mundial, las principales causas de muerte correspondieron a morbilidades propias de la prematuridad como síndrome de deficiencia respiratoria, asfixia perinatal, aspiración de meconio y sepsis temprana.¹²

La hiperglucemia como principal factor de exposición tuvo asociación estadísticamente significativa con la reanimación mediante compresión torácica, hiperlactatemia y acidemia metabólica.

Cuadro II Análisis de factores asociados con mortalidad en neonatos críticamente enfermos con hiperglucemia y sin hiperglucemia

	Vivos (n = 130)		Muertos (n = 16)		RM (intervalo de confianza de 95 %)	HR (intervalo de confianza de 95 %)
	n	%	n	%		
Prematuridad	86	81	12	75	1.3 (0.2-1.4)	6.9 (1.2-61)*
Reanimación						
Apgar < 6 puntos	12	9	6	37	5.9 (1.8-19) [¶]	ns
Presión positiva	72	55	15	98	12 (1.5-94) [‡]	ns
Compresiones torácicas	7	5	4	25	3.5 (1-12.4)*	ns
Metabólicas y ventilatorias						
Acidemia metabólica	51	39	12	75	4.5 (1.4-15) [‡]	3.4 (1.8-18)*
Hiperglucemia	30	23	10	62	5.5 (1.8-16) [‡]	16.2(1.4-78)*
Lactato > 3 mmol/L	35	26	15	93	40 (5.8-319) [¶]	22.5 (5.6-90)*
Plaquetopenia < 100 000 células/mm ³	10	7	5	31	1.9 (0.6-5.7) [†]	ns
Índice de oxigenación < 200 mm Hg	104	80	15	94	1.1 (1-1.2)*	ns
CPAP nasal	60	46	1	6	0.8 (0.7-0.9) [¶]	ns
Ventilación mecánica asistida	64	49	16	100	1.2 (1.1-1.3) [¶]	ns

* $p < 0.05$, [†] $p < 0.01$, [‡] $p < 0.001$, [¶] $p < 0.0001$

RM = razón de momios, HR = hazard ratio, CPAP = presión positiva continua en la vía aérea, ns = no significativo

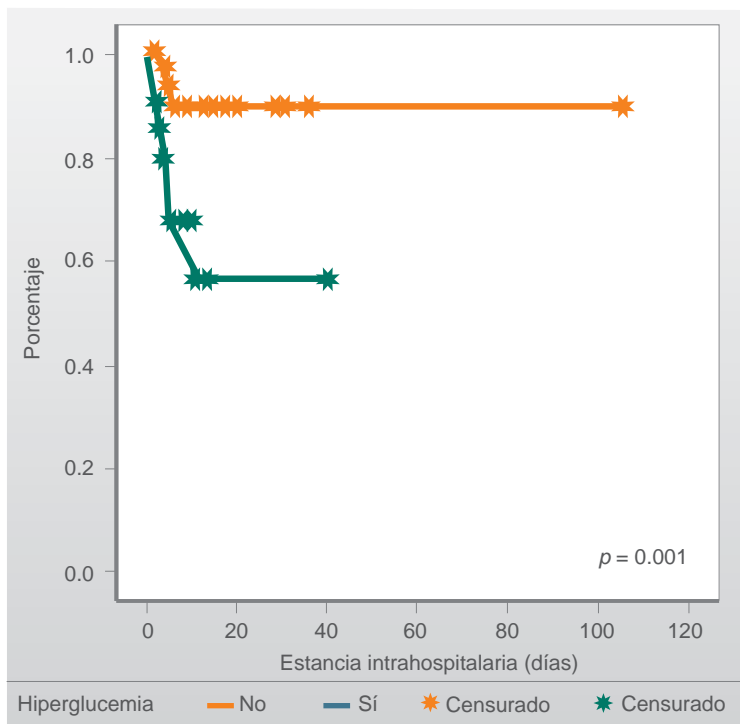


Figura 1 Probabilidad de estar libre de muerte en neonatos con hiperglucemia y críticamente enfermos

Consideramos que estos resultados pueden estar condicionados por la propia situación mórbida de estos recién nacidos que presentan circunstancias que exacerban la hipoxia. Un estado de hipoxemia sostenida estimula la secreción de hormonas contrarreguladoras y, consecuentemente, la elevación de la glucosa sérica.¹³ De manera simultánea se llevan a cabo procesos anaerobios para la producción de energía¹⁴ que generan como producto final la elevación del lactato,¹⁵ uno de los principales condicionantes del desarrollo de acidemia metabólica de brecha aniónica elevada.¹⁶

También identificamos asociación de la hiperglucemia con hemorragia intraventricular, asistencia mecánica ventilatoria y muerte, desenlaces previamente descritos en amplias series de neonatos con características semejantes a los de nuestra cohorte.^{17,18} A diferencia de los resultados de otras investigaciones, no encontramos asociación con enterocolitis necrosante,¹⁹ retinopatía del prematuro²⁰ ni estancia hospitalaria prolongada.

La relación entre hiperglucemia y mortalidad en la edad pediátrica ha cobrado relevancia en los últimos años y es suficientemente clara en pacientes pediátricos, como lo reportan Hirshberg *et al.*²¹ en 863 sujetos y Klein *et al.*²² en 1500 pacientes que fueron atendidos en unidades de cuidados intensivos pediátricos.

Al realizar el análisis de regresión de Cox de todos los predictores de mortalidad, encontramos indepen-

dencia en las variables de prematuridad, acidemia metabólica, hiperlactatemia e hiperglucemia.

La prematuridad es conocida como una de las principales causas de muerte en los neonatos y en los niños menores de un año de vida.²³ La hiperglucemia, hiperlactatemia y acidemia metabólica son parte de una serie de predictores vinculados con el estrés metabólico al que se ve sometido el neonato, y que de persistir ocasiona disfunción orgánica. Este proceso ha sido ya descrito en pacientes adultos que ingresan a las unidades de urgencias con incremento en estas variables y ha sido relacionado con la muerte.²⁴

El fin último de esta evidencia es justificar una intervención temprana que reduzca la mortalidad. Sinclair *et al.*²⁵ publicaron un metaanálisis acerca de la infusión de insulina en neonatos con peso < 1500 g e hiperglucemia. Concluyeron que es necesaria la realización de estudios con grupos más grandes de pacientes en los que se observen desenlaces a largo plazo en el neurodesarrollo.

Conclusiones

Algunas fortalezas de nuestro estudio fueron la inclusión de neonatos de todas las edades gestacionales y peso > 1500 g, que los criterios de hiperglucemia abarcaron ambos grupos susceptibles (pretérmino y término) y que la hiperglucemia fue un factor riesgo de mortalidad estadísticamente significativo independiente de otros factores asociados (perinatales, bioquímicos y ventilatorios).

Estamos conscientes que nuestro trabajo presenta debilidades como un tamaño pequeño de muestra, considerando todos los factores de riesgo investigados, la probabilidad de sesgo en la clasificación de algunas variables de desenlace, como los diagnósticos de ingreso y defunción, ya que fue realizada por los médicos tratantes al momento de la recepción a la unidad de cuidados intensivos neonatales, así como un sesgo por confusión debido a que la medición de la glucosa sérica se realizó en una sola determinación y no hubo otras subsecuentes para documentar su permanencia.

A manera de síntesis consideramos conveniente puntualizar acerca de algunos de nuestros hallazgos:

- La mortalidad en nuestra cohorte fue de 10.7 %
- Las principales causas de muerte fueron el síndrome de deficiencia respiratoria, la asfixia perinatal, la aspiración de meconio y la sepsis temprana.
- La hiperglucemia se presentó en 72 % de los pacientes.
- Existió asociación significativa entre hiperglucemia y asistencia con compresión torácica durante la

reanimación, hiperlactatemia, academia metabólica, asistencia mecánica ventilatoria, hemorragia intraventricular y muerte.

- La hiperglucemia, hiperlactatemia, prematuridad y academia metabólica fueron factores de riesgo independientes para la mortalidad.
- El *hazard ratio* ajustado de la hiperglucemia fue de 16.2 (1.4-78).

- La probabilidad de muerte de los neonatos con hiperglucemia fue de 56.8 %.

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno relacionado con este artículo.

Referencias

- Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78(12):1471-8.
- Melo JR, Reis RC, Lemos Jr LP, Coelho HM, Almeida CE, Oliveira-Filho J. Hyperglycemia in pediatric head trauma patients: A cross-sectional study. *Arq Neuropsiquiatr.* 2009;67(3B):804-6.
- Sunehag AL, Treuth MS, Toffolo G, Butte NF, Cobelli C, Bier DM, et al. Glucose production, gluconeogenesis, and insulin sensitivity in children and adolescents: An evaluation of their reproducibility. *Pediatr Res.* 2001;50(1):115-23.
- Decaro MH, Vain NE. Hyperglycaemia in preterm neonates: What to know, what to do. *Early Hum Dev.* 2011;87 Suppl 1:S19-22.
- Hays SP, Smith EO, Sunehag AL. Hyperglycemia is a risk factor for early death and morbidity in extremely low birth-weight infants. *Pediatrics.* 2006;118(5):1811-8.
- Falcao MC, Ramos JL. Hiperglicemia e glicosuria em recém-nascidos pre-termo recebendo glicose parenteral: influencia do peso, idade gestacional e velocidade de infusão. *J Pediatr (Rio J).* 1998;74(5):389-96.
- Kao LS, Morris BH, Lally KP, Stewart CD, Huseby V, Kennedy KA. Hyperglycemia and morbidity and mortality in extremely low birth weight infants. *J Perinatol.* 2006;26(12):730-6.
- Alexandrou G, Skiöld B, Karlén J, Tessma MK, Norman M, Adén U, et al. Early hyperglycemia is a risk factor for death and white matter reduction in preterm infants. *Pediatrics.* 2010;125(3):e584-91.
- Ertl T, Gyarmati J, Gaál V, Szabó I. Relationship between hyperglycemia and retinopathy of prematurity in very low birth weight infants. *Biol Neonate.* 2006;89(1):56-9.
- Beardsall K, Vanhaesebrouck S, Ogilvy-Stuart AL, Vanhole C, Palmer CR, Ong K, et al. Prevalence and determinants of hyperglycemia in very low birth weight infants: Cohort analyses of the NIRTURE Study. *J Pediatr.* 2010;157(5):715-9e1-3.
- Wilkinson DJ, Fitzsimons JJ, Dargaville PA, Campbell NT, Loughnan PM, McDougall PN, et al. Death in the neonatal intensive care unit: Changing patterns of end of life care over two decades. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2006;91(4):F268-71.
- Islas-Domínguez LP, González-Torres P, Cruz-Díaz J, Verduzco-Gutiérrez M. Prematuro tardío: Morbilidad y mortalidad en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2013;76(1):29-33.
- Desai D, March R, Watters JM. Hyperglycemia after trauma increases with age. *J Trauma.* 1989;29(6):719-23.
- Schwartz R, Cowett R. Glucose homeostasis in the neonate and infant. *Nestle Nutrition Workshop Series.* 1987;2:25-37.
- Tejerina MH, Castillo DC. Hiperglucemia de estrés en pediatría. *Rev Chil Pediatr.* 2003;74(1):31-6.
- Ratanarat R, Sodapak C, Poompichet A, Toomthong P. Use of different approaches of acid-base derangement to predict mortality in critically ill patients. *J Med Assoc Thai.* 2013;96 Suppl 2:S216-23.
- Louik C, Mitchell AA, Epstein MF, Shapiro S. Risk factors for neonatal hyperglycemia associated with 10 % dextrose infusion. *Am J Dis Child.* 1985;139(8):783-6.
- NICE-SUGAR Study Investigators; Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009;360(13):1283-97.
- Grover A, Khashu M, Mukherjee A, Kairamkonda V. Iatrogenic malnutrition in neonatal intensive care units: Urgent need to modify practice. *JPEN J Parenter Enteral Nutr.* 2008;32(2):140-4.
- Löfqvist C, Engström E, Sigurdsson J, Hård AL, Niklasson A, Ewald U, et al. Postnatal head growth deficit among premature infants parallels retinopathy of prematurity and insulin-like growth factor-I deficit. *Pediatrics.* 2006;117(6):1930-8.
- Hirshberg E, Larsen G, Van Duker H. Alterations in glucose homeostasis in the pediatric intensive care unit: Hyperglycemia and glucose variability are associated with increased mortality and morbidity. *Pediatr Crit Care Med.* 2008;9(4):361-6.
- Klein GW, Hojsak JM, Schmeidler J, Rapaport R. Hyperglycemia and outcome in the pediatric intensive care unit. *J Pediatr.* 2008;153(3):379-84.
- Tucker J, McGuire W. Epidemiology of preterm birth. *BMJ.* 2004;329(7467):675-8.
- Green JP, Berger T, Garg N, Horeczko T, Suarez A, Radeos MS, et al. Hyperlactatemia affects the association of hyperglycemia with mortality in non-diabetic adults with sepsis. *Acad Emerg Med.* 2012;19(11):1268-75.
- Sinclair JC, Bottino M, Cowett RM. Intervenciones para la prevención de la hiperglucemia neonatal en recién nacidos con muy bajo peso al nacer. *Biblioteca Cochrane Plus.* 2009 Jul 8;(3):CD007615. Texto libre en <http://www.biblioteca-cochrane.com/BCPGetDocument.asp?SessionID=8871956&DocumentID=CD007615>