

Metabolismo de la glucosa en niños sometidos a circulación extracorpórea: correlación con peso y con grado de hipotermia

Jacek Bialkowski*, José Rubí**, José Manuel Valiño*([†]), Pedro Antonio Sánchez*, Fernando Domínguez* y Alonso Alonso*

Servicios de *Cirugía Cardíaca Infantil y **Bioquímica Clínica. Hospital Ramón y Cajal. Madrid.

metabolismo de hidratos de carbono/ infancia/ circulación extracorporea/ peso/ hipotermia/ hiperglucemia

Introducción y objetivos. En un estudio prospectivo efectuado en 33 niños con cardiopatía (edades comprendidas entre 5 días y 16 años) sometidos a cirugía extracorpórea, se realizó una valoración del comportamiento intra y postoperatorio de la glucemia en relación con la edad (el peso) de los niños y con la temperatura de perfusión intracirugía extracorpórea.

Material y métodos. Se determinaron las concentraciones plasmáticas de glucosa, lactato, insulina, péptido C, hormona de crecimiento y cortisol en cinco tiempo distintos, desde precirugía extracorpórea hasta 18 h poscirugía extracorpórea. Se constituyeron un grupo I de 13 niños con peso inferior a 10 kg, frente a un grupo II de 20 niños con peso superior a 10 kg, así como un grupo A de 15 niños intervenidos con temperatura de perfusión inferior a 27 °C, frente a un grupo B de 18 niños intervenidos con temperatura superior a 27 °C.

Resultados. Hubo hiperglucemia intraoperatoria en todos los casos. En relación al peso de los niños, la evolución de la glucemia fue similar, pero en el grupo I el grado de glucólisis anaerobia fue significativamente superior a la del grupo II. En relación a la temperatura, la glucemia y la lactacidemia y el péptido C poscirculación extracorpórea eran significativamente mayores en el grupo A que en el B. La insulinemia estaba descendida intraoperatoriamente y los valores séricos de hormona de crecimiento estaban significativamente más elevados perioperatoriamente en los grupos I y A que en los grupos II y B, respectivamente, pero cayeron de forma drástica poscirugía extracorpórea en todos los grupos.

Conclusiones. En niños operados con cirugía extracorpórea es importante el control perioperatorio de glucemia, y conveniente el de lactacidemia. El trastorno metabólico de carbohidratos y su regulación hormonal parecen estar más alterados en niños de menor edad y con hipotermia más baja.

GLUCOSE METABOLISM IN CHILDREN SUBMITTED TO CARDIOPULMONARY BYPASS: WEIGHT AND HYPOTHERMIA CORRELATION

Introduction. A prospective study has been carried out in 33 children with congenital heart disease, aged 5 days to 16 years, operated on with the aid of cardiopulmonary bypass (CPB), in order to evaluate intra and postoperative glycemia in relation to children's weight and intra-CPB perfusion temperature.

Material and methods. Plasmatic levels of glucose, lactate, insulin, C-peptide, growth hormone (GH) and cortisol were measured at five different times, from pre-CPB up to 18 hours post-CPB. Thirteen children weighing less than 10 kilograms (group I) were compared to 20 children weighing more than 10 kilograms (group II), and 15 children operated on with perfusion temperature below 27 °C (group A) were compared to 18 with perfusion temperature above 27 °C.

Results. All the cases showed intraoperative hyperglycemia. In relation to weight, evolution of glycemia was similar in both groups but anaerobic glycolysis was significantly higher in group I. In relation to temperature, glycemia, lactic acidemia intra-and post-CPB and serum C-peptide post-CPB were significantly higher in group A. Intraoperative insulin was decreased and GH serum levels were also higher in group I and A, but fell drastically post-CPB in all groups.

Conclusions. Perioperative control of glycemia is important in children operated on with the aid of CPB. Control of lactic acidemia is also expedient. Carbohydrates metabolism and its hormonal regulation are more disturbed in infants and in children operated on with low perfusion temperature.

([†]) fallecido.

Correspondencia: Dr. P.A. Sánchez.
Avda. Filipinas, 1, 2.º B. 28003 Madrid.

Recibido el 4 de noviembre de 1996.
Aceptado para su publicación el 27 de junio de 1997.

INTRODUCCIÓN

Los avances conseguidos en cirugía cardíaca son obvios. Sin embargo, el conocimiento de los cambios metabólicos frente al estrés quirúrgico durante la cirugía extracorpórea (CEC) es aún relativamente escaso; pero es importante conocerlos mejor, con el fin de mejorar la pauta terapéutica y el control perioperatorio de los pacientes sometidos a este tipo de intervención. La respuesta metabólica del organismo ante la cirugía cardíaca con CEC es objeto de estudio desde hace más de 30 años, pero existen datos muy contradictorios en la bibliografía, posiblemente debido, al menos en parte, a la utilización de diferentes tipos de anestesia, de CEC, etc. En todo caso, hay un reconocimiento unánime sobre la existencia de una elevación de la glucemia debida al estrés quirúrgico¹⁻⁴. Los cambios metabólicos son más importantes en niños que en adultos⁵ y las diferencias son aún más llamativas en lactantes y neonatos^{1,2}. Últimamente se ha hecho hincapié en el posible efecto perjudicial de la hiperglucemia intra-CEC sobre la célula nerviosa^{6,7}.

La realización del presente estudio se llevó a cabo al observar, en la revisión de una serie de 13 niños intervenidos con CEC, que los valores perioperatorios de glucemia en 6 de ellos eran superiores a 350 mg/dl. Se sospechó que esta excesiva hiperglucemia se debía a la infusión del suero glucosado administrado como líquido de mantenimiento durante la CEC, por lo que se suprimió el aporte de éste en dicho período. Tras ello, los niños intervenidos presentaban también hiperglucemia perioperatoria, pero ésta no era ya tan importante como antes.

Sobre el comportamiento de la glucemia y de otros parámetros en relación al grado de hipotermia durante la CEC, existe disparidad de datos en estudios realizados en adultos^{4,8}. En niños hay varios estudios com-

parativos realizados en hipotermia profunda y, sin embargo, no hemos encontrado ningún trabajo comparativo en grupos de hipotermia moderada y superficial. Por ello, decidimos analizar las variaciones de la glucemia respecto a la edad (peso) y al grado de hipotermia en niños sometidos a cirugía cardíaca correctora con CEC.

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Se llevó a cabo un protocolo prospectivo en 33 niños consecutivos remitidos al servicio de cirugía cardíaca pediátrica de nuestro hospital entre mayo y julio de 1993. En relación al peso, se hicieron dos grupos: *grupo I*, con peso inferior a 10 kg (13 niños), todos ellos de edad inferior a 2 años; *grupo II*, con peso igual o superior a 10 kg, formado por 20 niños con edades superiores a los 2 años. La temperatura durante CEC en el grupo I fue de $26,6 \pm 0,83$ °C (media \pm error estándar de la media: $\bar{X} \pm$ EEM) y en el grupo II, de $28,6 \pm 1,06$ (diferencia no significativa [NS]).

En relación al grado de hipotermia, se establecieron, asimismo, otros dos grupos: *grupo A* (hipotermia moderada, temperatura 21-27 °C) formado por 15 niños y el *grupo B* (hipotermia superficial, temperatura 28-35 °C), formado por 18 niños. En el grupo A la edad fue de $4,59 \pm 1,02$ años y en el grupo B de $5,55 \pm 1,04$ años (NS). Los detalles clínicos de estos grupos se presentan en la **tabla 1**.

Nuestro estudio fue aleatorio, con la salvedad de que no fueron incluidos ningún paciente de urgencia, ni con franca insuficiencia cardíaca.

El tipo de hipotermia utilizado venía dado en función de criterios de rutina del servicio y también de la decisión del cirujano.

TABLA 1
Detalles clínicos de los grupos I (niños de < 10 kg) y II (niños > 10 kg) y de los grupos A (hipotermia 21-27 °C) y B (hipotermia 28-35 °C)

	Grupo I	Grupo II	Grupo A	Grupo B
Número	13	20	15	18
Varones	5	11	7	9
Mujeres	8	9	8	9
Edad, años ($\bar{X} \pm$ EEM)	$1,12 \pm 0,17$	$7,72 \pm 0,74$	$4,59 \pm 1,02$	$5,55 \pm 1,04$
Peso, kg ($\bar{X} \pm$ EEM)	$7,45 \pm 0,57$	$23,9 \pm 2,17$	$15,31 \pm 2,20$	$19,17 \pm 3,04$
Tipo de cardiopatía				
CIV	2	3	1	4
CIA	2	3	0	5
Canal AV completo	2	0	2	0
Tetralogía de Fallot	3	6	5	4
TGA	1	0	1	0
Ventrículo único	0	5	3	2
Otras cardiopatías	3	3	3	3

$\bar{X} \pm$ EEM: media \pm error estándar de la media; CIV: comunicación interventricular; CIA: comunicación interauricular; TGA: transposición de las grandes arterias.

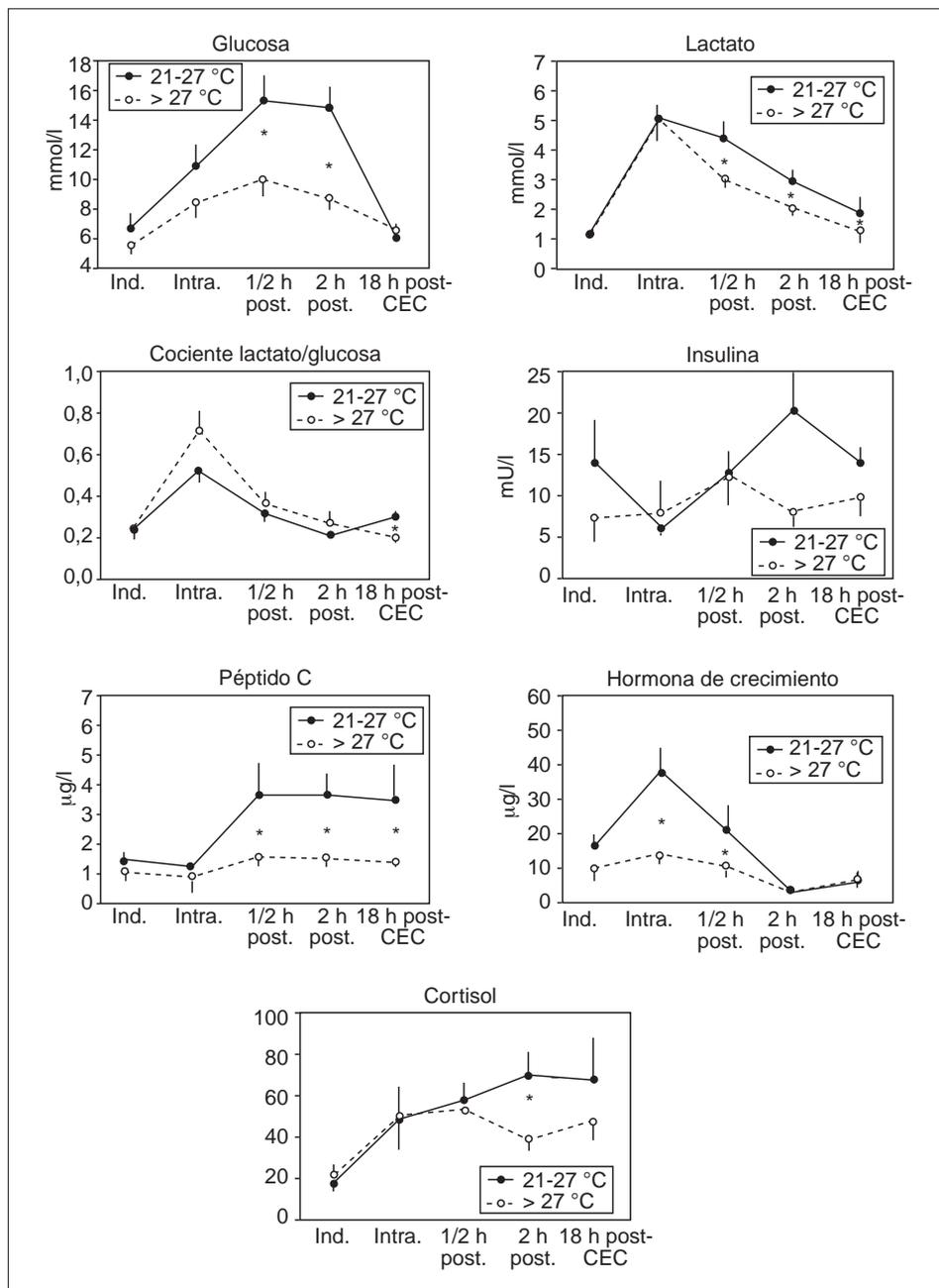


Fig. 1. Evolución comparativa de los parámetros estudiados según grupos de peso. Grupo I (< 10 kg), en trazo continuo, grupo II (> 10 kg), en trazo discontinuo. Eje de ordenadas: concentraciones séricas. Eje de abscisas: tiempos de extracción. *si p < 0,05 entre grupos en un mismo punto de extracción. Las barras verticales corresponden al EEM. Ind.: inducción; Intra.: intraoperatorio; post.: poscirugía.

Técnica

La técnica anestésica, así como la de CEC, fueron las mismas en todos los casos. Se utilizó fentanilo, en megadosis, junto con bloqueantes neuromusculares y bomba rotatoria no pulsátil, y manejo de *alpha-stat*. Los oxigenadores utilizados fueron: de burbuja, en 15 casos; de membrana, en 8 casos, y capilares, en 10 casos. El cebado y las soluciones cardioplégicas fueron sin glucosa. En niños con peso menor de 15 kg, y en los que sufrían previamente un fallo ventricular izquierdo y/o hematocritos menores del 35%, el cebado se hizo con sangre. Se administró heparina en dosis de

3 mg/kg al iniciar la CEC, con posteriores dosis adicionales según requerimientos. Durante la CEC se utilizaron en todos los pacientes cantidades estándar de relleno, con manitol, bicarbonato, cloruro cálcico, Ringer lactato o sangre, hasta obtener hematocritos del 25 al 35%. Como líquido de mantenimiento, se utilizó Ringer lactato a 8 ml/kg/h. Antes del clampaje aórtico se administraron 30 mg/kg de metilprednisolona.

El tiempo de CEC varió desde 35 hasta 210 min (media, 81 min) en el grupo I y desde 23 hasta 223 min (media, 90 min) en el grupo II. La mayoría de los pacientes necesitaron soporte inotrópico positivo de dopamina y dobutamina en el postoperatorio y, algu-

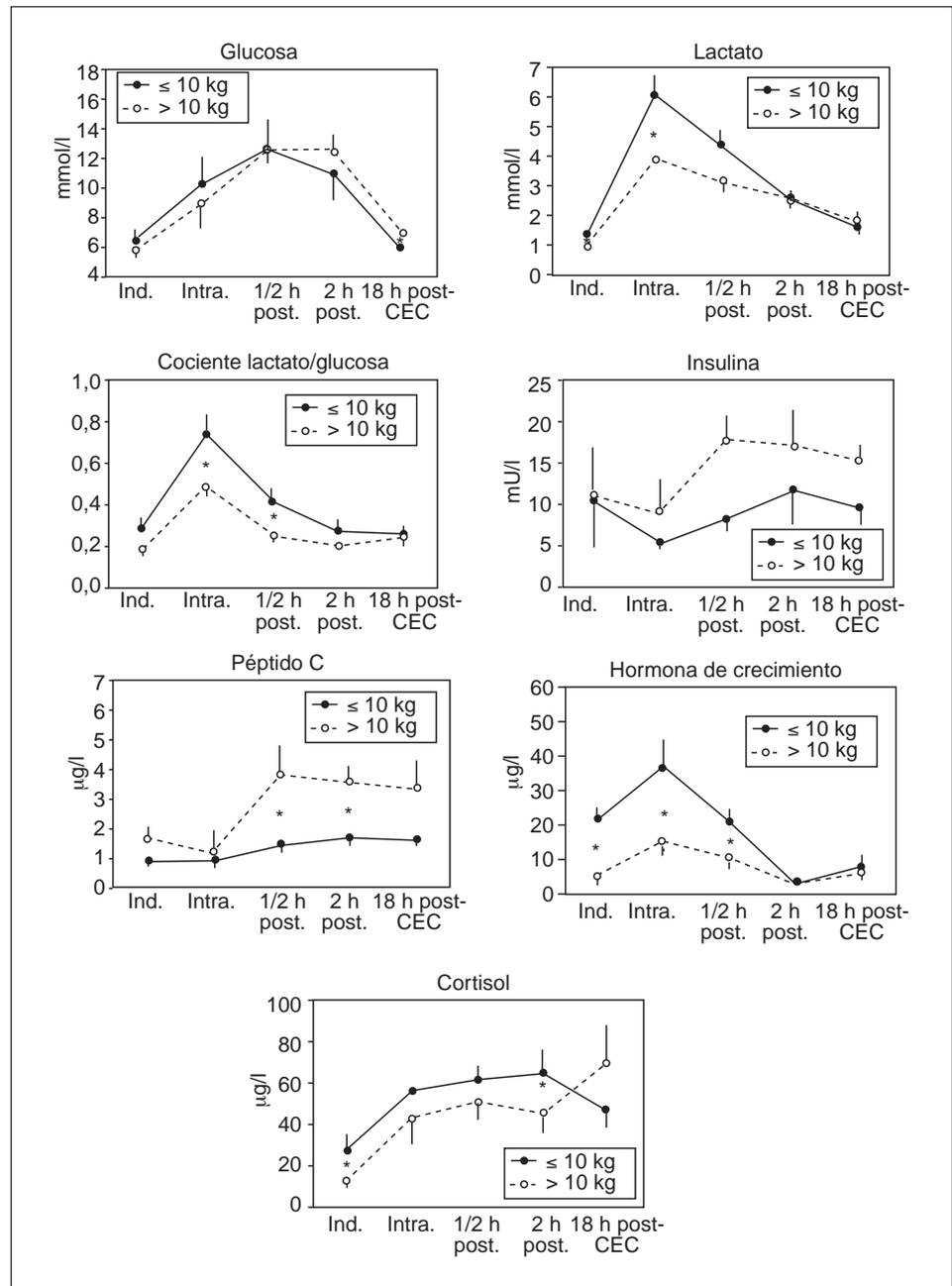


Fig. 2. Comparación de los diversos parámetros según grupos de temperatura de perfusión. Grupo A (21-27 °C), en trazo continuo y grupo B (28-35 °C) en trazo discontinuo. Resto de parámetros como en la fig. 1.

nos, de amrinona, adrenalina y otros medicamentos, según las indicaciones habituales.

Se tomaron muestras de sangre arterial en los siguientes tiempos: a) antes de la CEC; b) intra-CEC; c) media hora; d) 2 h, y e) 18 h después de finalizada la CEC. En cada muestra se cuantificaron los valores sanguíneos de glucosa, lactato, insulina, péptido C, hormona de crecimiento (GH) y cortisol.

Metodología de laboratorio

Para la cuantificación sérica de hormonas se recogió sangre en tubo seco sin gel y para la de glucosa y de

lactato, en tubo con EDTA-K₃ y fluoruro como anticoagulantes para inhibir la glucólisis anaerobia de las células sanguíneas. Ambos tubos se centrifugaron (10 min a 3.000 rpm el tubo seco y 3 min a 10.000 rpm el tubo con EDTA/fluoruro). La determinación de glucosa y lactato se llevó a cabo inmediatamente en plasma obtenido tras centrifugación del tubo con EDTA-K₃/fluoruro. El suero separado tras centrifugación del tubo seco se guardó a -40 °C determinándose en él las hormonas, en un breve plazo.

La determinación de las hormonas se realizó por métodos de radioinmunoanálisis comerciales; la de glucosa, por técnica enzimática (hexocinasa) en un

analizador automático; la del lactato, por técnica acoplada a sustrato de NAD⁺ oxidorreductasa (EC 1.1.1.27) en un analizador discreto.

La imprecisión de las técnicas fue inferior al 10% en todo el rango de lectura de los instrumentos.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó según el test de ANOVA de factores múltiples corregido por variable cuantitativa y las diferencias entre grupos, según test LSD de Friedman. Se consideraron diferencias estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

RESULTADOS

Los resultados se exponen en las **figuras 1 y 2**. En la **figura 1** se presenta el comportamiento de los parámetros estudiados en los dos grupos (I y II) según el peso. En la **figura 2** se exponen los datos de los grupos A y B según la temperatura de perfusión. Hicimos también una valoración comparativa del comportamiento de los parámetros según tiempo de CEC, ya publicada anteriormente⁹, así como de cardiopatías cianóticas/no cianóticas y curso postoperatorio favorable/no favorable, no encontrando diferencias importantes en el comportamiento de los parámetros según estos grupos, por lo que no la incluimos en este trabajo.

Glucosa

En el conjunto global de pacientes se aprecia un incremento progresivo de los valores plasmáticos, hasta alcanzar el pico inmediatamente después de finalizada la CEC, en cuyo momento los valores muestran diferencias estadísticamente significativas con respecto a los valores pre-CEC. Posteriormente, los valores descienden, hasta llegar a ser a las 18 h post-CEC equiparables a los valores iniciales (pre-CEC).

En relación al peso, no hemos observado diferencias estadísticamente significativas entre los grupos I y II y sí, en cambio, en cuanto al grado de hipotermia (grupos A y B), ya que en el grupo A (hipotermia moderada) los valores del postoperatorio temprano (0,5 y 2 h post-CEC) fueron significativamente más altos que en el grupo B (hipotermia superficial).

Lactato

En conjunto, el comportamiento de las concentraciones plasmáticas era similar a las de la glucosa, pero el pico ocurrió durante CEC con valores significativamente distintos a los de pre-CEC, y se produjo un posterior descenso, hasta llegar a ser a las 18 h post-CEC, los valores equiparables a los de pre-CEC. En relación al peso, los valores intra-CEC fueron significativa-

mente superiores en el grupo I que en el II. Respecto al grado de hipotermia, los valores en todo el postoperatorio fueron más altos en el grupo A que en el B.

Cociente lactato/glucosa

Este parámetro mostraba una subida significativa desde el momento inicial hasta el intra-CEC, y un posterior descenso hasta alcanzar los valores previos a la cirugía a las 18 h post-CEC. Durante la fase intra-CEC y media hora post-CEC, el grupo I (de bajo peso) presentaba valores significativamente superiores a los del grupo II, pero ambos grupos equiparan sus valores a partir de las 2 h post-CEC. En cuanto a la hipotermia, el grupo A tenía valores significativamente mayores que el grupo B el día siguiente a la cirugía.

Insulina

Globalmente, se produjo un descenso de los valores séricos durante la CEC, con un posterior ascenso en el postoperatorio. En el grupo II, los valores de media hora post-CEC eran significativamente mayores que los del grupo I, así como los del grupo A respecto a los del B 2 h post-CEC.

Péptido C

El comportamiento entre grupos fue parecido al de la insulina, pero las diferencias anteriormente descritas fueron estadísticamente más consistentes (en todo el postoperatorio).

Hormona de crecimiento

El comportamiento global de esta hormona se traduce en una subida importante durante el período intra-CEC, con un descenso drástico posterior hasta valores inferiores a los de la extracción basal a las 2 h post-CEC, mostrando una tímida recuperación a las 18 h post-CEC. Los valores fueron significativamente más altos en el grupo I que en el grupo II antes, durante e inmediatamente después de CEC. En cuanto al grado de hipotermia, los valores en el grupo A eran mayores significativamente que los del grupo B, intra y media hora post-CEC.

Cortisol

Globalmente, se aprecia un suave ascenso en las concentraciones séricas de esta hormona durante todo el período de observación, con valores máximos en el último punto de este estudio (18 h post-CEC). Entre los grupos del peso no se encontraron diferencias significativas, y entre los de hipotermia sucedió lo mismo, salvo por valores significativamente mayores en el grupo A 2 h post-CEC.

DISCUSIÓN

Existen ya varios estudios^{2,3} sobre el comportamiento de la glucemia en hipotermia profunda (< 20 °C), con o sin parada circulatoria, durante la CEC. Por ello, decidimos centrarnos tan sólo en grupos de hipotermia moderada y superficial. Por otro lado, Milne, en su estudio preliminar⁵, sugirió que niños con peso menor de 10 kg tenían una respuesta metabólica diferente frente al estrés provocado por la CEC.

Kuntschen⁸ observó normoglucemia en adultos sometidos a CEC, con hipotermia, e hiperglucemia en los adultos operados con normotermia. En su trabajo, utilizaba diferentes métodos de anestesia y de protección miocárdica. Nosotros, en niños, como Lehot en pacientes sometidos a *bypass*⁴, hemos observado hiperglucemia perioperatoria en todos los casos. En nuestro material, esta hiperglucemia fue más importante en hipotermia de 21-27 °C. Algunos autores^{8,10} encontraron concentraciones de cortisol elevadas después de la CEC. En el presente estudio también ocurría lo mismo. Vale la pena recordar que durante la CEC, cuando la glucemia era ya elevada, las concentraciones de cortisol plasmático eran aún relativamente bajas, lo que indica una falta de correlación directa entre ambos parámetros durante este período. En nuestro protocolo —como es habitual en numerosos servicios— se utilizaron dosis altas de metilprednisolona antes de la CEC como acción protectora del miocardio. Ellis y Steward³, sin embargo, no observaron influencia de esta terapia sobre las concentraciones de glucemia perioperatoria.

Lehot¹¹ no encontró diferencias en las concentraciones plasmáticas de ácido láctico, en pacientes adultos, comparando dos grupos (normotermia e hipotermia). En el estudio actual, como el realizado por Anand en neonatos¹¹, sí se detectan valores más altos de lactato en el grupo de hipotermia y significativamente mayores aún en niños de más corta edad. Pensamos que esta glicólisis anaerobia más acentuada puede estar provocada por una mayor reacción ante el estrés y una mayor inmadurez de los sistemas de control metabólico.

Los mecanismos que provocan hiperglucemia (especialmente durante el postoperatorio inmediato) parecen ser complejos. Una causa importante es el déficit de insulina y la disminución de demandas metabólicas, en relación con el grado de hipotermia durante la CEC^{5,6,12-14}. Este hecho es menos acentuado cuando hay normotermia¹⁵. La «hipoinsulinemia» intra-CEC puede deberse a inadecuado flujo sanguíneo pancreático y/o a reacciones contrainsulínicas de otras hormonas. De acuerdo con nuestros resultados, opinamos que el cortisol no es la hormona directamente responsable de ello, y sí en cambio la GH. Ésta es un importante antagonista de la insulina, y es una hormona cuya liberación se estimula con el estrés quirúrgico, pero debe tenerse en cuenta que su inhibición insulí-

ca ocurre tardíamente. Existen datos controvertidos en la bibliografía sobre el comportamiento de la GH durante la CEC. Según los resultados del actual estudio, como también los del trabajo de Shida¹⁶, la relativa inhibición insulínica pudiera estar en parte provocada por el incremento de valores séricos de catecolaminas o de GH. Para aclarar este asunto, en los primeros 9 pacientes determinamos la concentraciones sanguíneas de adrenalina y noradrenalina (mediante técnica de HPLC: datos no expuestos en esta publicación), pero observamos una gran dispersión de los resultados sin obtener una correlación clara con los valores de glucemia e insulina.

Un factor que puede elevar la glucemia hasta valores peligrosos es el tipo de cebado de la bomba; otro, el tipo de solución intravenosa para mantenimiento de vías, utilizados durante la CEC. Nosotros, de acuerdo con sugerencias de McKnight¹⁷, consideramos que el cebado debe estar exento de glucosa. Según nuestra experiencia, confirmamos la sugerencias de Benzing¹⁸ y otros^{19,20}, de no administrar soluciones con glucosa, ya que ello influye positivamente en la disminución de la hiperglucemia perioperatoria. En el actual estudio, y con este tipo de actuación, sólo se ha producido un caso de hipoglucemia leve transitoria (47 mg/dl).

Últimamente se evidenció, a través de diversos trabajos, un bloqueo beneficioso frente a reacciones de estrés mediante la administración de macrodosis de opiáceos, que provocan una disminución de la hiperglucemia perioperatoria^{2,3}. Nuestra pauta anestésica se apoyó en este tipo de conducta.

A pesar de los avances mencionados (exclusión de glucosa en el cebado y líquido de mantenimiento intra-CEC y administración de opiáceos tipo fentanilo) la prevención de la hiperglucemia, como se evidencia en este estudio, es todavía imposible. Se observa en la bibliografía, a excepción del trabajo de Metz²¹, un acuerdo común: que es importante combatir la hiperglucemia^{6,7,22-24}. Ésta, acompañada de un déficit de oxígeno (que puede ocurrir con facilidad durante la CEC) conlleva un incremento del metabolismo anaerobio con producción de abundante cantidad de lactato, que en estas circunstancias puede ocasionar una lesión a la célula nerviosa^{6,7}. La hiperlactacidemia, en este estudio, fue notable en todos los grupos, si bien globalmente los valores de lactato plasmático habían retornado a la normalidad al día siguiente a la intervención. No obstante, el grado de glicólisis anaerobia (manifestado indirectamente por el cociente lactato/glucosa), fue significativamente superior en los niños de menor peso (edad), especialmente durante la CEC: Asimismo, hubo un retraso en el retorno de los valores de este cociente, hasta los previos a la CEC, en niños que fueron sometidos a un grado de hipotermia más profundo (grupo A).

Steward²⁴ encontró, en 3 niños sometidos a CEC con valores de glucemia mayores de 400 mg/dl, dos

casos de déficit neurológico, y lo mismo entre 6 niños, de 23 estudiados, cuyos valores de glucemia se encontraban entre 200 y 400 mg/dl. Estos resultados ratifican los encontrados en experimentación animal^{6,7}. Existen, por otro lado, datos demostrados de que la utilización clínica de insulina durante la CEC proporciona una mejoría en el rendimiento cardíaco²⁵⁻²⁷. La forma de llevarlo a cabo fue utilizando insulina con suero glucosado^{26,27} o con glucosado y potasio²⁵. Pero este tipo de terapia no suprimía la hiperglucemia, y los valores de lactato en sangre eran similares a los del grupo no tratado con insulina²⁵. Quizá, la utilización de insulina sola en bajas dosis sea una alternativa más razonable.

CONCLUSIÓN

1. La monitorización de las concentraciones plasmáticas de glucosa, en el intra y el postoperatorio inmediato de niños sometidos a CEC es algo obligado y debería llegar a ser un procedimiento analítico de rutina para controlar hiperglucemias potencialmente peligrosas. Desaconsejamos por ello —como otros autores— la infusión sistemática de suero glucosado durante la CEC, ya que la hiperglucemia producida en dichos casos es excesiva (valores generalmente superiores a 300 mg/dl).

2. La hiperglucemia no está inmediatamente condicionada por las concentraciones séricas de cortisol.

3. La hipoinsulinemia transitoria relativa, observada durante la CEC, sí parece depender de la edad y del grado de hipotermia y puede deberse, en parte, a inmadurez parcial en los niños más jóvenes (menor secreción de dicha hormona y mayor liberación de GH, antagonista de la insulina). En hiperglucemias excesivas (> 300 mg/dl) cabría plantearse el uso de insulina a bajas dosis.

4. En los niños de menor peso (de menos de 2 años de edad), existe un mayor nivel de glucólisis anaerobia, con valores de lactacidemia que doblan las cifras a los de los niños de mayor peso, lo que lleva a pensar en la necesidad de una mayor exigencia del control gaseométrico y del equilibrio ácido base, pre, intra y postoperatorio de estos pacientes. Teniendo en cuenta que existen, en la actualidad, métodos precisos y rápidos de cuantificación de lactato en la sangre, sería de gran ayuda determinar sus concentraciones, simultáneamente a las determinaciones de glucemia y de gaseometría para llevar a cabo una valoración cuantitativa inmediata del grado de anaerobiosis.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anand K, Phil D, Hansen D, Hickey PR. Hormonal-metabolic stress responses in neonates undergoing cardiac surgery. *Anesthesiology* 1990; 73: 661-670.

2. Anand K, Phil D, Hickley PR. Halotane-morphine compared with high doses sufentanil for anesthesia and postoperative analgesia in neonatal cardiac surgery. *N Engl J Med* 1992; 326: 1-9.

3. Ellis D, Steward D. Fentanyl dosage is associated with reduced blood glucose in pediatric patients after hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesthesiology* 1990; 72: 812-815.

4. Lehot JJ, Piriz H, Villard J, Cohen R, Guidollet J. Glucose homeostasis. Comparison between hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *Chest* 1992; 102: 106-111.

5. Milne E, Elliot M, Pearson D. The effect on intermediary metabolism of open-heart surgery with deep hypothermia and circulatory arrest in infants of less than 10 kilograms body weight: a preliminary study. *Perfusion* 1986; 1: 99-140.

6. Sieber FS, Smith DS, Traystman RJ, Wolan H. Glucose: a reevaluation of its intraoperative use. *Anesthesiology* 1987; 67: 72-81.

7. Sieber FS, Traystman RJ. Special issues: glucose and the brain. *Crit Care Med* 1992; 20: 104-114.

8. Kuntschen FR, Galletti PM, Mahn C. Glucose-insulin interactions during cardiopulmonary bypass. Hypothermia versus normothermia. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 451-459.

9. Alonso A, Bialkowski J, Rubí J, Valiño JM, Lobo A, Arboleada MA et al. Hiperglucemia durante CEC en niños. Estudio prospectivo. *Rev Asoc Esp Perf* 1995; 20: 11-16.

10. Taggart DP, Fraser W, Gray CE, Beastall G, Shenkin A, Wheatley DJ. The effects of systemic intraoperative hypothermia on the acute-phase and endocrine response to cardiac surgery. *Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 40: 74-78.

11. Lehot JJ, Villard J, Piriz H, Philbin D, Carry PY, Gauguelin G et al. Hemodynamic and hormonal responses to hypothermic and normothermic cardiopulmonary bypass. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1992; 6: 132-139.

12. Baum D, Dillard D, Porte D. Inhibition of insulin release in infants undergoing deep hypothermic cardiovascular surgery. *N Engl J Med* 1968; 279: 1-309-1.314.

13. Landymore RW, Murphy DA, Longley WJ. Effect of cardiopulmonary bypass and hypothermia on pancreatic endocrine function and peripheral utilization of glucose. *Can J Surg* 1979; 22: 248-250.

14. Stremmel W, Schlosser V, Koehnlein E. Effect of open-heart surgery with hemodilution perfusion upon insulin secretion. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1972; 64: 263-271.

15. Hewitt R, Woo R, Ryan J, Drapanas T. Plasma insulin and glucose relationships during cardiopulmonary bypass. *Surgery* 1972; 71: 905-912.

16. Shida H, Morimoto M, Inokawa K, Ikeda Y. Inhibitory mechanism of insulin secretion associated with hypothermia open-heart surgery. *Jap J Surg* 1981; 11: 67-71.

17. McKnight CK, Elliot MJ, Pearson DT, Holden MP, Alberti KG. The effects of four different crystalloids bypass pump-priming fluids upon the metabolic response to cardiac operation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985; 90: 97-111.

18. Benzing G, Francis P, Kaplan S, Helmsworth JA, Sperling MA. Glucose and insulin changes in infants and children undergoing hypothermic open heart surgery. *Am J Cardiol* 1983; 52: 133-136.

19. Bustos A, Muñoz M, Guerrero M, Pajuelo A, Pueyo JA. Efecto sobre la glucemia postoperatoria de soluciones de mantenimiento con o sin glucosa en anestesia pediátrica [resumen]. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1992; 39: 32.

20. Hughes C, Bell C, Oh Th. Hyperglycemic in the pediatric patient undergoing hypothermic cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1988; 67: (Supl): 266.

21. Metz S, Keats AS. Benefits of glucose-containing priming solution of cardiopulmonary bypass. *Anesth Analg* 1991; 72: 428-434.

22. Ekroth R, Thompson R, Lincoln C, Scallan M, Rossi R, Tsang V. Elective deep hypothermia with total circulatory arrest: changes in plasma kinase BB, blood glucose and clinical variables. *J Thorac Surg* 1989; 97: 30-35.

23. Lanier WL. Glucose management during cardiopulmonary bypass; cardiovascular and neurologic implications. *Anesth Analg* 1991; 72: 423-427.
24. Steward DJ, Da Silva CA, Flegel T. Elevated blood glucose levels may increase the danger of neurological deficit following profoundly hypothermic cardiac arrest [carta]. *Anesthesiology* 1988; 68: 653.
25. Gradinac S, Coleman G, Taegmeyer H, Sweeney MS, Frazier H. Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 484-489.
26. Kuntschen FR, Galletti PM, Han C, Arnulf JJ, Isetta C, Dor V. Alterations of insulin and glucose metabolism during cardiopulmonary bypass under normothermia. *J Thorac Cardiovascular Surg* 1985; 89: 97-106.
27. Mescheryakov AV, Kozlov IA, Dementyeva II, Lakhter MA, Er-nolyn AJ, Galybin AA. Glucose metabolism and insulin activity during cardiac surgery. *J Cardiothorac Anest* 1989; 3: 536-543.