

Cirugía y Cirujanos

Volumen 72
Volume

Número 6
Number

Noviembre-Diciembre 2004
November-December

Artículo:

Hiperglucemia en pacientes graves y en estado crítico. Implicaciones clínicas para su tratamiento

Derechos reservados, Copyright © 2004:
Academia Mexicana de Cirugía

Otras secciones de
este sitio:

- 👉 Índice de este número
- 👉 Más revistas
- 👉 Búsqueda

*Others sections in
this web site:*

- 👉 *Contents of this number*
- 👉 *More journals*
- 👉 *Search*



Medigraphic.com

Hiperglucemia en pacientes graves y en estado crítico. Implicaciones clínicas para su tratamiento

Dr. Rogelio Miranda-Ruiz,* Acad. Dr. Jorge Alberto Castañón-González*

Resumen

La hiperglucemia es un hallazgo frecuente durante la etapa de estrés que acompaña al enfermo grave y en estado crítico; a menudo se percibe como parte de la respuesta metabólica de adaptación paralela al curso clínico de la enfermedad aguda. Se asocia a mayor frecuencia de infecciones nosocomiales, y en los pacientes con infarto agudo del miocardio o evento vascular cerebral agudo aumenta la morbilidad y mortalidad. Sólo la tercera parte de los pacientes que presentan hiperglucemia en la unidad de cuidados intensivos tiene diabetes mellitus. Se acepta como norma general que la hiperglucemia durante esta condición de estrés debe tratarse con insulina sólo cuando la glucemia es igual o mayor a 200 mg/dl. Recientemente se demostró en pacientes en estado crítico que mantener la glucemia entre 80 y 110 mg/dl mediante un tratamiento intensivo con insulina intravenosa disminuye la morbilidad y mortalidad de forma significativa. Aunque este tratamiento intensivo incrementa el riesgo de hipoglucemia, estos episodios no provocan consecuencias clínicas adversas. Si se mantiene la glucemia en límites normales los pacientes presentan una mejoría notoria. Se postula que la hiperglucemia es un factor que favorece la respuesta pro inflamatoria, mientras que la insulina participa de manera activa en la respuesta antiinflamatoria. Con base en estas evidencias se recomienda que la hiperglucemia que desarrollan los pacientes durante el estrés agudo debe tratarse y mantenerse en límites normales independientemente de que tengan o no diabetes mellitus.

Palabras clave: hiperglucemia del estrés, respuesta inflamatoria sistémica, insulina.

Summary

Hyperglycemia is frequent during critical illness and is perceived by the clinician as part of the systemic metabolic response to stress. Of all patients with "stress hyperglycemia" only one third are known to have diabetes mellitus. Previous studies reported that patients presenting hyperglycemia during acute illness have an increased risk for nosocomial infections. Morbidity and mortality also increases in patients with myocardial infarction or stroke who develop hyperglycemia. Contemporary medical practice states that hyperglycemia under these conditions should only be treated with insulin if blood glucose levels are > 200 mg/dl. A recent trial showed that intensive insulin treatment of critically ill patients in the intensive care unit with the goal of maintaining blood glucose levels between 80 and 110 mg/dl significantly reduced morbidity and mortality without significant risk of hypoglycemia. These benefits of insulin treatment are not yet well understood, but some pathophysiological evidence suggests that hyperglycemia contributes to perpetuate the systemic proinflammatory response, and insulin—a natural endogenous hormone that has a major role in the intermediary metabolism—participates actively in the systemic anti-inflammatory response. As a result of these findings, we recommend that hyperglycemia during critical illness should be treated with insulin, in order to achieve blood glucose levels in a normal range, regardless of whether or not these patients have diabetes mellitus.

Key words: Stress hyperglycemia, Systemic inflammatory response syndrome, Insulin.

Introducción

Se considera a la hiperglucemia como parte de la respuesta metabólica de adaptación al estrés. Claude Bernard en 1878 describió que tiene como finalidad mantener la homeostasis⁽¹⁾.

Los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con frecuencia cursan con un estado hipermetabólico⁽²⁾ caracterizado por elevación del gasto energético, resistencia celular a la acción de la insulina y elevación de la glucemia. Entre los factores que favorecen el desarrollo de hiperglucemia están el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis grave, diabetes mellitus, obesidad, hipertrigliceridemia, así como el tratamiento con propofol, aminas vasopresoras o glucocorti-

* Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS, Facultad de Medicina, UNAM.

Solicitud de sobretiros:

Doctor Rogelio Miranda-Ruiz,
Unidad de Cuidados Intensivos y Medicina Crítica,
Cuauhtémoc 330, Col. Doctores,
06725 México, D. F.
E-mail: mirandarogelio@aol.com

Recibido para publicación: 13-02-2004.

Aceptado para publicación: 18-06-2004.

coides. El tratamiento de los pacientes con hiperglucemia durante estas situaciones se ha considerado “necesario” cuando el nivel de glucosa plasmática es ≥ 200 mg/dl, ya que se ha propuesto que concentraciones de glucemia mayores de 110 mg/dl pero menores de 200 mg/dl se pueden “tolerar” porque no producen efectos secundarios⁽³⁾. Incluso desde hace tiempo se ha aseverado que por la demanda energética de glucosa de ciertos órganos, la hiperglucemia moderada es “benéfica” para el cerebro, glóbulos rojos, hígado y riñón. Este argumento se basa en evidencias anecdóticas que parecen haberse extrapolado de la observación inicial descrita desde 1878. La explicación a esta conducta probablemente se debe a varios factores: primero, a la información de la literatura médica con respecto a la prevalencia de hiperglucemia durante el estrés, que se ha descrito en un intervalo que va de 3 a 71%⁽⁴⁾; segundo, porque a diferencia de las normas que existen para el diagnóstico de diabetes mellitus⁽⁵⁾, en pacientes graves y en estado crítico no existen criterios para definir qué concentración de glucosa se considera “normal”; y, tercero, la percepción que tienen los médicos al considerar que es más importante evitar el riesgo de hipoglucemia que el control de la hiperglucemia⁽⁶⁾. Aunque son escasos los informes que demuestran la asociación entre la hiperglucemia y la frecuencia de infecciones nosocomiales, ésta se considera común, según las demostraciones recientes⁽⁷⁾.

En esta revisión se proporcionan evidencias actuales que sustentan que en los pacientes graves y en estado crítico, con y sin diabetes, la hiperglucemia es un factor de riesgo y mal pronóstico; también enfatizamos la eficacia y la seguridad de implementar un tratamiento estricto para el control de la misma, lo que demuestra que normalizar la glucemia, aun cuando la elevación sea moderada, disminuye la morbilidad y mortalidad en forma significativa⁽⁸⁾.

Regulación normal de glucemia durante el ayuno y la alimentación

El estado basal o postabsorción, que se define como una condición metabólica que prevalece por la mañana después de una noche de ayuno de 10 a 14 horas (algunos autores incluyen también al intervalo de 4 a 6 horas que se presenta después de la ingestión de un alimento), la concentración de glucemia en una persona sana se mantiene en límites estrechos entre 80 y 100 mg/dl. El consumo tisular total de glucosa es aproximadamente de 2 mg/kg/min, de éste, el cerebro consume 1 mg/kg/min, lo que corresponde aproximadamente a 100 g en 24 horas. Durante el estado basal los tejidos no dependientes de la acción de insulina consumen la mayor parte de la glucosa corporal, el cerebro, por ejemplo, consume aproximadamente 50 a 60%, el hígado, así como otros órganos espláncnicos, de 20 a 25% y el músculo y tejido adiposo dependientes de insulina consumen el restante 20 a 25%. En ayuno, el consumo tisular total de glucosa es igual a la pro-

ducción hepática, entre 80 y 85% y renal de 15 a 20%. Después de la ingestión o infusión de glucosa, este delicado balance entre la producción hepática de glucosa y su consumo se pierde. Para mantener la homeostasis de glucosa en esta condición, son necesarios tres procesos fundamentales que se realizan en forma simultánea y coordinada: 1) se estimula la secreción de insulina en respuesta a la elevación de la glucemia; 2) incremento en la captación de glucosa por el hígado, intestino y músculo como consecuencia de la combinación de hiperglucemia e hiperinsulinemia; 3) supresión de la producción de glucosa hepática por ambas, insulina y glucosa⁽⁹⁾.

Hormonas liberadas durante el estrés

El papel más importante de las hormonas denominadas de “contrarregulación”, como glucagon, 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^(10,11). Una disminución de la glucemia en 10 a 15 mg/dl es suficiente para inhibir la liberación endógena de insulina,⁽¹²⁾ 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⁽¹³⁾. El glucagon 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 glucagon, 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⁽⁹⁾.

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, glucagon y cortisol, combinados o no con norepinefrina⁽¹⁴⁾. 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⁽¹⁵⁾. 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⁽¹⁶⁾. 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⁽¹⁷⁾. 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⁽¹⁸⁾. 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⁽¹⁹⁾. 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⁽²⁰⁾. 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⁽²¹⁾.

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⁽²²⁾. 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⁽²³⁾.

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 citocinas proinflamatorias también son una causa de resistencia periférica a la insulina⁽²⁴⁾.

Factores que favorecen la hiperglucemia

Se ha identificado que en sujetos sanos el reposo en cama se asocia con reducción de la sensibilidad a insulina en mús-

culo esquelético⁽²⁵⁾; el estudio mediante el clamp o pinza de insulina demostró que en estos pacientes existe una alteración en la captación de glucosa por el músculo, mientras que la producción hepática de glucosa se mantiene normal. Durante la fase hipo e hipermetabólica el incremento de la edad se asocia con una mayor incidencia de hiperglucemia⁽²⁶⁾, pero no se acompaña de una elevación plasmática de insulina, lo que sugiere que a mayor edad la respuesta de la insulina es inadecuada en comparación con pacientes jóvenes.

Con el desarrollo vertiginoso de la medicina crítica y la terapia intensiva en las últimas dos décadas, los pacientes son capaces de sobrevivir por largo tiempo en condiciones de extrema gravedad, por lo que hoy, con el apoyo farmacológico y electromecánico avanzado de las diferentes disfunciones o fallas de órganos vitales, los pacientes se pueden mantener en un fase crítica crónica⁽²⁷⁾. En la época anterior a la terapia intensiva, el traumatismo agudo o la enfermedad grave se acompañaba de ayuno temporal y con frecuencia prolongado, así el organismo dependía de sus reservas corporales para la producción endógena de nutrimentos a órganos vitales. Para prevenir la desnutrición aguda durante esta fase y sobre todo cuando ésta se vuelve crónica, el apoyo nutricional es una parte fundamental del tratamiento. Aunque el tratamiento con nutrición parenteral total (NPT) ha demostrado una disminución en las complicaciones no infecciosas, la infección se presenta dos veces más frecuente que en pacientes con NPT⁽²⁸⁾. La elevación en la tasa de infecciones se asocia con un aporte excesivo de calorías procedentes de la dextrosa, por lo general mayor de 4 g/kg/día, y también con el desarrollo de hiperglucemia. Una glucemia mayor de 300 mg/dl se encontró en 20% de los pacientes con NPT en comparación con 1% del grupo control. De igual manera la NPT incrementa el riesgo de infecciones cuando se compara con nutrición enteral.

Otra fuente de glucosa, que con frecuencia no se reconoce como causa de hiperglucemia, es secundaria a la administración de dextrosa en las soluciones de diálisis. En algunos estudios con ultrafiltración se ha demostrado un aporte de dextrosa hasta de 300 g/día. Si se utiliza diálisis peritoneal con glucosa a 4.25%, se pueden absorber hasta 500 g de dextrosa por día⁽²⁹⁾. En estos casos, cuando se administra en conjunto con NPT, se debe vigilar el nivel de glucemia y ajustar el aporte calórico⁽³⁰⁾.

Complicaciones asociadas con la hiperglucemia de larga evolución en pacientes con diabetes mellitus

Las complicaciones crónicas de la diabetes mellitus se han dividido de manera general en micro y macrovasculares. En 1993 la publicación del Estudio de Control y Complicaciones de Diabetes (DCCT por sus siglas en inglés), solucionó el debate existente hasta ese momento en relación de si el control

estricto de glucosa era benéfico en pacientes con diabetes mellitus tipo 1. En ese estudio se demostró claramente que el control estricto de la glucemia disminuye significativamente el porcentaje de retinopatía, nefropatía, neuropatía autonómica y periférica, así como su progresión⁽³¹⁾. En 1998 con la publicación del Estudio Prospectivo de Diabetes del Reino Unido (UKPDS), se demostraron evidencias similares en pacientes con diabetes tipo 2⁽³²⁾. En este estudio, la disminución de la hemoglobina glucosilada en 0.7% resultó en una incidencia menor de retinopatía de 21%, de microalbuminuria en 33%, de cataratas en 24%, de infarto al miocardio en 16% y de 5% en enfermedad cerebrovascular. Aunque el estudio UKPDS demostró una tendencia en la disminución de la mortalidad, ésta no alcanzó diferencia estadísticamente significativa.

Efecto del control de la hiperglucemia en pacientes en estado crítico

Control de glucemia y enfermedad macrovascular

Los pacientes con diabetes tienen de 1.5 a 2 veces más riesgo de mortalidad si presentan un infarto agudo al miocardio (IAM) cuando se comparan con pacientes sin diabetes⁽⁵⁾. Además, los pacientes con IAM sin diabetes pero con hiperglucemia a su ingreso al hospital presentan infartos extensos, mayor frecuencia de insuficiencia cardíaca y disminución de supervivencia a un año⁽³³⁾. En múltiples estudios se ha demostrado que el control estricto de la glucemia en pacientes con diabetes e IAM mejora su pronóstico. Uno de los estudios más importantes a este respecto fue el denominado Diabetes e Infusión de Insulina en Infarto Agudo al Miocardio (DIGAMI). En el estudio los pacientes con diabetes e IAM fueron asignados en forma aleatoria para recibir un tratamiento "estándar" (a criterio del médico tratante) y otro intensivo, mediante una infusión de glucosa e insulina que se inició lo más rápido posible después de su ingreso y se continuó por 48 horas. En forma posterior se mantuvo un régimen estricto de administración de insulina subcutánea para mantener en los siguientes tres meses después de su egreso un nivel de glucemia por abajo de 200 mg/dl; los pacientes en este régimen mejoraron su supervivencia a 30 días y presentaron al año una disminución de 29% en el riesgo relativo de muerte^(34,35), así como una reducción significativa en la frecuencia de infarto y de un nuevo evento de insuficiencia cardíaca⁽³⁶⁾. Recientemente con base en estos antecedentes, un metaanálisis de todos los ensayos clínicos sugiere que en pacientes no diabéticos con IAM es recomendable una infusión de glucosa, insulina y potasio⁽³⁷⁾.

En pacientes con enfermedad vascular cerebral aguda la hiperglucemia se asocia a mayor mortalidad y mal pronóstico en la recuperación neurológica⁽³⁸⁾. En pacientes con traumatismo craneoencefálico la hiperglucemia en el postoperatorio predijo en forma independiente la mortalidad⁽³⁹⁾. No obstante, ninguno

de estos estudios fue concluyente, ya que su objetivo no fue evaluar el efecto al disminuir la hiperglucemia. El GIST (*Glucose Insulin Stroke Trial*) es el único estudio de intervención que evaluó el efecto del tratamiento con una infusión de glucosa e insulina en pacientes con infarto cerebral agudo; en el estudio los pacientes recibieron un tratamiento estándar con insulina y una infusión de glucosa, insulina y potasio durante 24 horas, sin que se demostrara una disminución significativa en la glucemia o la mortalidad⁽⁴⁰⁾. Debe destacarse que ninguno de los estudios en pacientes con cardiopatía isquémica o infarto cerebral que recibieron tratamiento con glucosa, insulina y potasio, tuvo como objetivo normalizar la glucemia.

Control de glucemia y enfermedad microvascular

La fisiopatología de la nefropatía diabética comparada con la disfunción o falla renal que se presenta en pacientes en estado crítico es sustancialmente diferente; la primera se origina principalmente por daño del glomérulo, con engrosamiento de la membrana basal y evolución posterior a glomeruloesclerosis⁽⁴¹⁾; cuando los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) desarrollan falla renal, ésta habitualmente se origina por necrosis tubular aguda cuya etiología suele ser multifactorial⁽⁴²⁾. El apoyo terapéutico en este tipo de pacientes inestables se realiza con hemofiltración extracorpórea o diálisis peritoneal⁽⁴³⁾. En estos pacientes la estrategia preventiva es crucial, incluye mantener u optimizar la perfusión renal, evitar en lo posible y vigilar los tratamientos que pueden ser nefrotóxicos, limitar el uso de materiales de contraste no iónicos⁽⁴⁴⁾. Recientemente se demostró en un ensayo clínico, que incluyó un cuantioso número de pacientes graves en la UCI, que el tratamiento intensivo con insulina redujo en 42% los eventos de falla renal aguda que requerirían sustitución o apoyo de la función renal⁽⁸⁾. Hasta el momento actual, no existe información en relación con la incidencia de retinopatía en pacientes en estado crítico.

Control de glucemia y neuropatía

En pacientes con diabetes, la neuropatía más frecuente es distal de tipo sensorial, con la distribución clásica en "calcetín". Ésta evoluciona gradualmente como neuropatía sensorial y a través del tiempo puede producir algún grado de disfunción motora y atrofia muscular. Se han involucrado numerosos factores en la patogénesis de esta neuropatía⁽⁴⁵⁾. Éstos comprenden, entre otros, un elevado estrés oxidativo, incremento en las especies de oxígeno reactivo y disminución en la depuración de estos desechos tóxicos, microangiopatía con activación de plaquetas y disfunción celular endotelial, alteración en la ruta de los polioles y formación de productos finales y avanzados de glucosilación. Los estudios DDCT y UKPDS demostraron que

el control estricto de la glucemia disminuyó la incidencia de polineuropatía. Este resultado fue independiente del tratamiento usado para controlar la glucemia.

Los pacientes en estado crítico crónico con frecuencia desarrollan una polineuropatía axonal difusa⁽⁴⁶⁾, que se presenta como una tetraparesia con atrofia muscular. En algunos pacientes el curso es autolimitado y se espera la recuperación al resolverse el estado crítico. Sin embargo, la polineuropatía que presentan estos enfermos influye en forma importante en su movilización y retiro del ventilador⁽⁴⁷⁾. Los factores que contribuyen al desarrollo de polineuropatía en estos pacientes es múltiple e incluyen primordialmente a la sepsis, el uso de dosis elevadas de glucocorticoides y de medicamentos que bloquean la transmisión neuromuscular. Actualmente se describe una fuerte relación entre el riesgo de desarrollar polineuropatía, con el aumento de la glucemia y disminución en la concentración de albúmina, ambas alteraciones se observan en pacientes con sepsis y disfunción orgánica múltiple. En la sepsis, la liberación de citocinas pro inflamatorias se considera como uno de los factores causales, ya que también puede producir microangiopatía que participa en la génesis de la polineuropatía⁽⁴⁸⁾. Recientemente se ha demostrado que el control estricto de la glucemia disminuye la frecuencia de polineuropatía en enfermos graves y la duración de los días de ventilación mecánica⁽⁸⁾.

Control de la glucemia y dislipidemia

En los pacientes con resistencia a la insulina o con diabetes tipo 2 son frecuentes las alteraciones en el metabolismo de los lípidos. Se distingue un perfil de lipoproteínas pro aterogénico, con elevación de lipoproteínas de muy baja densidad, baja densidad y de triglicéridos, con disminución de lipoproteínas de alta densidad⁽⁴⁹⁾. Los ácidos grasos libres se derivan de la hidrólisis o síntesis endógena de triglicéridos, o de la ingesta a través de los alimentos. El incremento de los ácidos grasos hacia el hígado favorece el desarrollo de esteatosis hepática⁽⁵⁰⁾.

Contrario a la situación que se observa en diabetes, los pacientes en estado crítico presentan un perfil de lípidos con elevación de los triglicéridos y una concentración de colesterol baja⁽⁵¹⁾. Aunque la hipocolesterolemia parece relacionarse con la gravedad de la enfermedad o la desnutrición aguda, la causa exacta se desconoce. Estos pacientes con hipocolesterolemia presentan un riesgo mayor de choque séptico, que parece relacionarse con la disminución en el transporte de endotoxinas por las lipoproteínas. Se desconoce por qué los pacientes en estado crítico presentan esta divergencia entre hipertrigliceridemia e hipocolesterolemia. Aunque en estas circunstancias es seguro que el apoyo nutricional y el control de la glucemia influyen en el metabolismo

de los lípidos, no ha sido analizada su influencia en el pronóstico de los pacientes críticos.

Control de la glucemia, inflamación y coagulación

Los pacientes con diabetes presentan una condición de inmunodepresión, ya que durante la hiperglucemia tienen alteraciones en la función de leucocitos y macrófagos. En pacientes graves el tratamiento intensivo con insulina disminuye la severidad de la respuesta inflamatoria sistémica⁽⁸⁾, con disminución en la duración de leucocitosis, leucopenia y los períodos de hipotermia e hipertermia. También el tratamiento intensivo con insulina produjo efectos antiinflamatorios, ya que se disminuyó la respuesta de fase aguda, expresada a través de la liberación de la proteína C reactiva⁽⁵²⁾.

Se sabe que la diabetes favorece un estado de hipercoagulabilidad⁽⁵³⁾ e incremento en la mortalidad por trombosis (infarto agudo del miocardio, trombosis periférica y cerebrovascular). Las causas más postuladas son, entre otras: disfunción endotelial, incremento en la concentración de factores de la coagulación, mayor activación de plaquetas e inhibición del sistema fibrinolítico, y disminución en los niveles de la proteína C⁽⁵⁴⁾. De igual manera, los pacientes graves en estado crítico presentan un estado pro coagulable, cuya representación más grave es la coagulación intravascular diseminada⁽⁵⁵⁾. Este estado pro coagulable involucra una activación global de la hemostasia, con formación de fibrina en la microcirculación, que produce una amplia trombosis microvascular y progresa eventualmente a disfunción o falla orgánica múltiple. Aunque muchos factores inician esta alteración, la sepsis parece ser el más importante. Recientemente se demostró que en pacientes con sepsis grave la administración de proteína C activada de origen recombinante (drotecogin α) disminuye en 6% la mortalidad a 28 días⁽⁵⁶⁾.

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⁽⁸⁾ 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%. Asi-

mismo, 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⁽⁵⁷⁾.

La hiperglucemia de estrés refleja una deficiencia relativa de insulina o resistencia a su acción; se ha identificado recientemente que favorece la elevación de ácidos grasos libres (AGL) no oxidados, éstos son tóxicos para la función del miocardi. Durante los períodos de hipoperfusión e isquemia, la acumulación local favorece la aparición de arritmias⁽⁵⁸⁾. Esta elevación de AGL y el fenómeno de resistencia a la insulina se observan durante la sepsis y el choque séptico⁽⁵⁹⁾. En cultivo de células de endotelio de aorta la hiperglucemia incrementa la producción de especies reactivas de oxígeno⁽⁶⁰⁾. El anión O_2 superóxido inactiva al óxido nítrico y la prostaciclina a nivel endotelial, que son potentes vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios⁽⁶¹⁾. Los radicales libres son tóxicos para las células del miocardio y deprimen también su función⁽⁶²⁾. Así, los radicales libres producen disfunción endotelial y miocárdica. 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 $k\beta$ (NF- $k\beta$)⁽⁶³⁾. La relación NF- $k\beta$ /I $k\beta$ 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- $k\beta$, 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⁽⁶⁴⁾. Los efectos que produce la hiperglucemia cuando se presenta en pacientes con infarto agudo del miocardio, puede explicar en parte el aumento en la morbilidad y mortalidad, así como la incidencia elevada de sepsis y choque séptico en pacientes en estado crítico con y sin diabetes⁽⁶⁵⁾.

En contraste a la hiperglucemia, la insulina suprime la expresión de NF- κ B, la generación de radicales libres (especialmente el anión superóxido), la producción de MIF y aumenta la generación de óxido nítrico^(66,67); 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⁽⁶⁸⁾. Normalizar la glucemia tiene un efecto antiinflamatorio en pacientes graves, lo que explica la disminución en la morbilidad y mortalidad⁽⁶⁹⁾.

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.

Podemos especular que en el futuro la combinación de proteína C activada de origen recombinante^(54,70) y el tratamiento intensivo de insulina, potenciará los efectos benéficos que han demostrado ambos tratamientos en forma aislada, con la subsecuente mejoría en sobrevida de los pacientes con sepsis grave.

Conclusiones

En la actualidad se ha dilucidado el efecto deletéreo que produce la elevación de glucosa y el beneficio que se logra al normalizar su concentración sérica con la administración de insulina. Los mecanismos fisiopatológicos están en estrecha relación con la participación de la insulina y la hiperglucemia en el proceso de la inflamación.

Las evidencias sustentan que al normalizar la glucemia y mantenerla entre 80 y 110 mg/dl disminuye la morbilidad y la mortalidad en pacientes graves y en estado crítico. No obstante que el tratamiento intensivo con insulina incrementa el riesgo de hipoglucemia, no se han informado consecuencias clínicas adversas durante estos episodios. Consideramos que deben evaluarse con nuevos ensayos clínicos los efectos que el normalizar la glucemia tiene sobre la disminución del uso de antibióticos, de transfusiones y diálisis, así como en los días estancia/paciente en la UCI.

Es también importante evaluar si otra población, diferente a la de los pacientes que se encuentran en la UCI, se beneficiarían con el control estricto de la glucemia mediante insulina intravenosa.

Referencias

1. Bernard C. Les phénomènes de vie. Paris: Balliere; 1878.
2. Miranda RR, Castañón GJ, Espinosa de los Monteros L, Vázquez de Anda G, Gallegos PH, León GMA. Gasto energético en pacientes graves y en estado crítico. *Gac Med Mex* 1995;1324:459-460.
3. Boor JB, Graber AL, Christman JW, et al. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1773-1778.
4. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and increase risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.
5. Report of the Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 1997;20:1183-1197.
6. Bistrian BR. Hyperglycemia and infection: which is the chicken and which is the egg. *J Parenter Enteral Nutr* 2001;25:180-181.
7. Montori VM, Bistrian BR, McMahon MM. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002;288:2167-2169.
8. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
9. DeFronzo, 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.
10. Fanelli C, Pampanelli S, Epifano L, et al. Relative roles of insulin and hypoglycaemia on induction of neuroendocrine response to symptoms, and deterioration of cognitive function in hypoglycaemia in male and female humans. *Diabetologia* 1994;37:797.
11. Mitrakou A, Ryan C, Veneman T, et al. Hierarchy of glycemic thresholds for counterregulatory hormone secretion, symptoms, and cerebral dysfunction. *Am J Physiol* 1991;260:E67.
12. Schwartz N, Clutter W, Shah S, et al. Glycemic thresholds for activation of glucose counterregulatory systems are higher than the thresholds for symptoms. *J Clin Invest* 1987;79:777.
13. Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counterregulation to hypoglycemia. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:467-493.
14. Shamoon H, Hendler R, Sherwin RS. Synergistic interactions among antiinsulin hormones in the pathogenesis of stress hyperglycemia in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1981;52:1235-1241.
15. Heise T, Heinemann L, Starke AA. Simulated postaggression metabolism in healthy subjects: metabolic changes and insulin resistance. *Metabolism* 1998;47:1263-1268.
16. McGuinness OP, Fugiwara T, Murrell S, et al. Impact of chronic stress hormone infusion on hepatic carbohydrate metabolism in the conscious dog. *Am J Physiol* 1993;265:E314-E322.
17. Vary TC. Sepsis-induced alterations in pyruvate dehydrogenase complex activity in rat skeletal muscle: effects on plasma lactate. *Shock* 1996;6:89-94.
18. Cuthbertson DP. Post-shock metabolic response. *Lancet* 1942;1:433.
19. 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.
20. Cerra FB. Hypermetabolism, organ failure, and metabolic support. *Surgery* 1987;101:114.
21. Miranda RR, Castañón GJA, Torres RE, Morales LR, León GMA, Gallegos PH. Gasto energético y estado metabólico en pacientes con pancreatitis aguda grave con y sin sepsis asociada. *Rev Med IMSS* 1998;36-39.
22. Abumrad NN, Molina PE. The role of the nervous system in modulating the catabolic state. In: Revhaug A, editor. *Acute Catabolic State: Update in Intensive Care and Emergency Medicine*. Berlin: Springer; 1996. pp. 23-31.
23. De Feo P, Perriello G, Ventura MM, et al. The pancreatic-adrenocortical-pituitary clamp technique for study of counterregulation in humans. *Am J Physiol* 1987;252:E565.
24. Hack CE, Lambertus GT. Role of inflammatory mediators in sepsis. In: Dhainaut JF, Thijs LG, Park G, editors. *Septic Shock*. Philadelphia: WB Saunders; 2000. pp. 41-127.
25. Stuart CA, Shangraw RE, Prince MI, et al. Bed-rest-induced insulin resistance occurs primarily in muscle. *Metabolism* 1988;37:802-806.
26. Desai D, March R, Watters JM. Hyperglycemia after trauma increases with age. *J Trauma* 1989;29:719-723.
27. Van der Verghe G, de Zegher F, Bouillon R. Clinical review 95: acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1827-1834.

28. Veterans Affairs Total Parenteral Nutrition Cooperative Study Group. Perioperative total parenteral nutrition in surgical patients. *N Engl J Med* 1993;325:525-532.
29. Manji S, Shikora S, McMahon M, et al. Peritoneal dialysis for acute renal failure: overfeeding resulting from dextrose absorbed during dialysis. *Crit Care Med* 1990;18:29-31.
30. Frankenfield DC, Reynolds HN, Badellino MM, et al. Glucose dynamics during continuous hemodiafiltration and total parenteral nutrition. *Intensive Care* 1995;21:1016-1022.
31. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
32. United Kingdom Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998;352:837-853.
33. Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;79:207-214.
34. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
35. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-1515.
36. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one year mortality and morbidity in diabetes patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1996;17:1337-1334.
37. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997;96:1152-1156.
38. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.
39. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:335-342.
40. Scot JF, Robinson GM, French JM, et al. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trials (GIST). *Stroke* 1999;30:793-799.
41. Raptis AE, Viberti G. Pathogenesis of diabetic nephropathy. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2): S424-437.
42. Nissenson AR. Acute renal failure: definition and pathogenesis. *Kidney Int* 1998;66, (Suppl):S7-S10.
43. Murray P, Hall J. Renal replacement therapy for acute renal failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:777-781.
44. Corwin HL. Acute renal failure in critically ill patients: is there a magic bullet. In: Vincente JL, editor. *Intensive Care Medicine*. Annual Update. Berlin: Springer-Verlag; 2002. pp. 838-849.
45. Vinik AI, Park TS, Stansberry KB, et al. Diabetic neuropathies. *Diabetologia* 2000;43:957-973.
46. Hund E. Neurological complications of sepsis: critical illness polyneuropathy and myopathy. *J Neurol* 2001;248:929-934.
47. Leijten FS, De weerd AW, Poortvliet DC, et al. Critical illness: polyneuropathy in multiple organ dysfunction syndrome and weaning from the ventilator. *Intensive Care Med* 1996;22:856-861.
48. Lorin S, Nierman DM. Critical illness: neuromuscular abnormalities. *Crit Care Clin* 2002;18:553-568.
49. Taskinen MR. Pathogenesis of dyslipidemia in type 2 diabetes. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;109(Suppl 2):S180-188.
50. Fong DG, Nehra V, Lindor KD, et al. Metabolic and nutritional considerations in nonalcoholic fatty liver. *Hepatology* 2000;32:3-10.
51. López MJ, Sánchez-Castilla M, García-de-Lorenzo A. Hypocholesterolemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2000;26: 259-260.
52. Hansen TK, Thiel S, Wouters PJ, et al. Intensive insulin therapy exerts anti-inflammatory effects in critically ill patients and counteracts the adverse effect of low mannose-binding lectin levels. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(3):1082-1088.
53. Carr ME. Diabetes mellitus: a hypercoagulable state. *J Diabetes Complications* 2001;15:44-54.
54. Vukovich TC, Schernthaner G. Decreased protein C levels in patients with insulin dependent type 1 diabetes mellitus. *Diabetes* 1986;35:617-619.
55. Bick RL. Disseminated intravascular coagulation: a review of etiology, pathophysiology, diagnosis, and management: guidelines for care. *Clin Appl Thromb Hemost* 2002;8:1-31.
56. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
57. Koprosky J, Pretto Z, Poretsky L. Effects of an intervention by diabetes team in hospitalized patients with diabetes. *Diabetes Care* 1997;20:1553-1555.
58. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343:155-158.
59. Lind L, Lithell H. Impaired glucose and lipid metabolism seen in intensive care patients is related to severity of illness and survival. *Clin Intensive Care* 1994;5:100-105.
60. Giardino I, Edelstein D, Brownlee M. BCL-2 expression or antioxidants prevent hyperglycemia-induced formation of intracellular advanced glycation end products in bovine endothelial cells. *J Clin Invest* 1996;97:1422-1428.
61. Laight DW, Kaw AV, Carrier MJ, Anggard EE. Interaction between superoxide anion and nitric oxide in the regulation of vascular endothelial function. *Br J Pharmacol* 1998;124:238-244.
62. Das UN. Free radicals, cytokines and nitric oxide in cardiac failure and myocardial infarction. *Mol Cell Biochem* 2000;215:145-152.
63. Nishikawa T, Eldstein D, Du XL, et al. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 2000;404:787-790.
64. Das UN. Current advances in sepsis and septic shock with particular emphasis on the role of insulin. *Med Sci Monit* 2003;9:181-192.
65. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, et al. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-982.
66. Das UN. Is insulin an anti-inflammatory molecule? *Nutrition* 2001;17: 409-413.
67. Das UN. Insulin and inflammation: further evidence and discussion. *Nutrition* 2002;18:526-527.
68. Das UN. Insulin and the critically ill. *Crit Care* 2002;262-263.
69. Law WR, Mc Lane MP, Raymond RM. Adenosine restores myocardial responsiveness to insulin during acute endotoxin shock *in vivo*. *Circ Shock* 1989;28:333-345.
70. Joyce DE, Gelbert L, Ciaccia A, et al. Gene expression profile of antithrombotic protein C defines new mechanism modulating inflammation and apoptosis. *J Biol Chem* 2001;276:11199-11203.