



Control estricto de la glucosa en el enfermo grave

Raúl Carrillo Esper,* Dulce Andrea Hernández Hernández**

Resumen

La hiperglucemia en el enfermo grave se asocia a incremento en la morbilidad, costos y estancia hospitalaria. El control estricto de la glucosa mediante la infusión continua de insulina guiada por un protocolo ha demostrado en diferentes trabajos que disminuye de manera significativa los costos, días de estancia hospitalaria, complicaciones y mortalidad. Por lo anterior se hace una revisión de la literatura para actualizar a la comunidad médica sobre este tema.

Palabras clave: Hiperglucemia, insulina, control estricto, glucosa.

Summary

Hyperglycemia is associated with increase in morbimortality, costs and length of stay in the intensive care unit. The intensive control of glucose using an insulin infusion guided by a protocol, has demonstrated with scientific evidence a decrease in costs, length of stay in the intensive care unit, complications and mortality. The present revision of the literature pretends to update the medical community in this subject.

Key words: Hyperglycemia, insulin, glucose, strict control.

INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia se consideraba como un evento transitorio y adaptativo en el paciente grave, por lo que no se realizaban intervenciones terapéuticas para su control. El manejo habitualmente se iniciaba cuando los niveles de glucosa rebasaban los 250 mg/dL. En la actualidad este concepto se ha modificado radicalmente y en base a la evidencia científica acumulada se ha demostrado que la hiperglucemia es factor de riesgo y de mal pronóstico en el paciente grave, motivo por el cual la recomendación actual es mantener un control estricto de la glucosa. Se ha demostrado que la ele-

vación moderada de la glucosa incrementa 3 veces riesgo de mortalidad y el tiempo de recuperación comparado con aquellos pacientes que mantienen un nivel normal.¹

La hiperglucemia y la resistencia a la insulina, en el paciente grave con enfermedades neurológicas, cardiopatía isquémica, trauma y en el estado postoperatorio, se han atribuido al estrés, a la acción de las hormonas contrarreguladoras, a la respuesta inflamatoria, efecto de citocinas y a factores iatrogénicos. La hiperglucemia resultante se asocia a un mayor número de complicaciones y la normalización del nivel de glucosa de estos pacientes mejora el pronóstico. Se ha demostrado que un solo valor por encima de 80-110 mg/dL de glucosa, se asocia a incremento en la morbilidad. La hiperglucemia es un factor predictor de mal pronóstico en pacientes admitidos por infarto agudo del miocardio, traumatismo craneoencefálico, sepsis y hemorragia subaracnoidea. El paciente grave que requiere cuidados intensivos por más de 5 días, incrementa su mortalidad en más del 20%, sobre todo si cursa con hiperglucemia.¹⁻⁵

Existe evidencia de que los pacientes internados en la Unidad de Terapia Intensiva que desarrollan hiperglucemia tienen mayor tasa de mortalidad y peor pronóstico que aquellos a los que previamente se les hizo diagnóstico de diabetes mellitus y los que cursan con normoglucemia. Lo que está

* Jefe UTI Hospital Ángeles Lomas.

** Lic. en Nutrición. Universidad Iberoamericana.

Correspondencia:

Dr. Raúl Carrillo Esper

Vialidad de la Barranca S/N, Col. Valle de las Palmas,
Huixquilucan, Edo. Méx.

Correo electrónico: seconcapcma@mail.medinet.net.mx

Aceptado: 8-09-2006.

relacionado a una mayor incidencia de infecciones, eventos neurológicos e intensidad de la respuesta inflamatoria sistémica. La hiperglucemia daña a la microvasculatura, lo que resulta en disminución de la perfusión tisular, así como en el incremento en la expresión de moléculas de adhesión endotelial y modificación de la función fisiológica endotelial, el cual se torna proinflamatorio y procoagulante.^{1,6}

En algunos estudios se ha confirmado la importancia de la hiperglucemia como predictor posterior a un infarto agudo del miocardio. La normalización de la glucosa con infusión de insulina, disminuye los efectos adversos y la mortalidad en pacientes diabéticos con infarto agudo al miocardio. En estudios animales la administración de insulina redujo el tamaño del infarto y mejoró el pronóstico.^{7,8}

FISIOPATOLOGÍA

La respuesta fisiológica de la insulina ante una carga de glucosa es mantener el control glucémico estricto a través de la inhibición de la gluconeogénesis y el incremento en la síntesis de glucógeno. El hígado y el músculo esquelético regulan la vía metabólica a través de la fosforilación de la glucosa, lo cual aporta sustrato metabólico para la síntesis de ATP o de glucógeno. Durante la hipoglucemia las hormonas contrarreguladoras estimulan la glucogenólisis, gluconeogénesis e inhiben el consumo periférico de glucosa.⁹

La respuesta neuroendocrina, en el enfermo grave, varía de acuerdo a la fase en la que se encuentre, puede ser aguda o crónica. En las primeras 24 a 48 horas, la respuesta se debe al estrés y se manifiesta con hiperglucemia secundaria a la desactivación de receptores de hormonas anabólicas y el aumento en la secreción de hormonas de la hipófisis anterior.^{10,11}

En la fase aguda, el aumento de cortisol: se debe al incremento de la hormona liberadora de cortisol, lo que provoca desvío en el metabolismo de hidratos de carbono, proteínas y lípidos para que la energía resultante pueda ser aprovechada selectivamente por los órganos vitales. El sistema inmunitario se inhibe como mecanismo antiinflamatorio, que evita que la respuesta inflamatoria sistémica progrese y aumente la disfunción orgánica múltiple. El aumento de los sustratos gluconeogénicos como el glicerol, alanina y lactato se induce por la acción de hormonas contrarreguladoras, como el glucagón y la epinefrina, ambas estimulan la glucogenólisis e inhiben la acción de la insulina, lo que resulta en un flujo de glucosa mayor a la capacidad de depuración y metabolismo.^{10,11,16}

La resistencia a la insulina es la incapacidad de la insulina para realizar su efecto metabólico, estas modificaciones se relacionan con la alteración del receptor y la activación de los componentes de las vías de señalización como es la disminución en la concentración del transportador

GLUT 4 y la disfunción del postreceptor, este fenómeno resulta en hiperinsulinemia e hiperglucemia.^{9,12,13}

Los tejidos que son sensibles a la acción de la insulina, como el músculo esquelético, el músculo cardíaco y el tejido adiposo, cuando son estimulados con insulina, incrementan la entrada de glucosa que activa al transportador de glucosa GLUT 4, esta activación se altera en sepsis y en enfermedades agudas y hay un descenso en la función del GLUT 4.^{12,16}

Los glucocorticoides inhiben la translocación del GLUT 4 y la hormona del crecimiento inhibe la cascada de señalización de la insulina, las catecolaminas, la liberación de citocinas y las endotoxinas derivadas de la pared celular de las bacterias grampositivas también contribuyen a la resistencia a la insulina. El factor de necrosis tumoral alfa es una citocina que actúa directamente, modificando las vías de señalización de la insulina y la translocación del GLUT 4 a la membrana plasmática, también actúa indirectamente, estimulando la secreción de hormonas contrarreguladoras.^{14,15}

En los pacientes graves existen otros mecanismos de resistencia a la insulina e hiperglucemia, son: la inactividad física que incrementa las concentraciones de insulina, el envejecimiento que causa hiperglucemia relacionada con el estrés, y la administración excesiva de dextrosa que no puede oxidarse o almacenarse.¹⁶

EFFECTOS DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL PACIENTE GRAVE

En diversos estudios se ha demostrado que la hiperglucemia y la resistencia a la insulina se relacionan con un mayor número de complicaciones e incremento en la morbi-mortalidad en los pacientes graves.

La susceptibilidad a las infecciones en los enfermos graves con hiperglucemia es secundaria a disfunción de los leucocitos y macrófagos que se caracteriza por la alteración de la adhesión, función oxidativa y fagocitosis, que es proporcional a los niveles de glucosa, el control de la glucosa con la infusión continua de insulina, disminuye de manera significativa la infección del sitio quirúrgico, mejora la cicatrización y la acción de los bactericidas. Los pacientes quemados con hiperglucemia tienen mayor susceptibilidad a bacteriemia y candidemia en comparación a los enfermos quemados que cursan con normoglucemia.¹⁷

En los enfermos con enfermedad vascular cerebral que cursan con hiperglucemia se incrementa tres veces la mortalidad. La normalización de la glucosa en estos pacientes se relaciona con menor mortalidad, reducción de las complicaciones y mejor recuperación neurológica.¹⁸

En los síndromes coronarios agudos se ha demostrado que la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente de mortalidad y complicaciones asociadas. La hiperglucemia

mia induce alteraciones en la contractilidad cardiaca, mayor frecuencia de arritmias, estado protrombótico, disfunción plaquetaria y endotelial y disminución de la actividad del plasminógeno. La hiperglucemia induce disfunción de la relajación vascular coronaria dependiente de endotelio en la macro y microcirculación.¹⁹

El estudio DIGAMI (*Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) demostró que los pacientes tratados con un control estricto de la glucosa tenían mayor índice de supervivencia y se observó que los niveles de glucosa a la admisión son un factor predictivo independiente de reinfarcto o angina postinfarcto.²⁰

La etiología de la hiperglucemia que se presenta en los pacientes graves es compleja y está relacionada a la interacción de citocinas proinflamatorias, resistencia a la insulina, disfunción del eje hipotálamo-suprarrenal e incremento en las concentraciones de hormona de crecimiento y prolactina. La hiperglucemia en el enfermo grave es un factor de riesgo independiente de mortalidad y se ha demostrado en diferentes estudios que incrementa entre un 8-20%. Por otro lado, el control estricto de la glucosa disminuye de manera significativa la mortalidad y las complicaciones.^{9,10,22}

TRATAMIENTO

El control estricto de la glucosa con infusión de insulina y el evitar los picos y valles es el tratamiento recomendado en la actualidad por los diferentes protocolos y algoritmos. Para lograr este objetivo la doctora Van den Berghe desarrolló un protocolo, el cual ha sido validado con algunas modificaciones y toma como variables más importantes la dosis de insulina, la meta a llegar de las cifras deseadas de glucosa, el método de cuantificación, la frecuencia del monitoreo y los criterios de retiro de la infusión de insulina.

El protocolo que se sigue para el control estricto de la glucosa se describe a continuación.

El protocolo de manejo normoglucémico clasifica a los pacientes en categoría 1 (pacientes no graves) y categoría 2 (pacientes graves). La categoría 2 incluye a pacientes con una o más de los siguientes: ventilación mecánica, soporte inotrópico, disfunción orgánica, terapia esteroidea intravenosa, infección sospechada o conocida.

PROTOCOLO PARA LA CATEGORÍA 1 (PACIENTES NO GRAVES)

- Glucosa sanguínea > 250 mg/dL = empezar la infusión de insulina.
- Glucosa sanguínea 111-220 mg/dL = evaluar la glucosa cada 4 horas, y dosificar insulina como sigue: glucosa sanguínea- 100/10; ajustar denominador para alcanzar 80-110 mg/dL.

PROTOCOLO PARA LA CATEGORÍA 2 (PACIENTES GRAVES)

- Glucosa sanguínea > 111-220 mg/dL, = empezar la infusión de insulina vía periférica o por el acceso central.
 - Glucosa sanguínea 111-220 mg/dL = empezar la infusión con 2 unidades/h.
 - Glucosa sanguínea > 220 mg/dL = empezar la infusión de insulina con 4 unidades/h.
- Repetir la evaluación de glucosa cada hora, notificar al médico si la glucosa es > 250 mg/dL.
- Guía para mantener la glucosa entre 80-110 mg/dL.
 - Si la glucosa no cambia, incrementar la insulina en 25-50%.
 - Si la glucosa desciende en 25% o más, descender la dosis de insulina en el mismo porcentaje del descenso de la glucosa.
 - Si la glucosa es < 80 mg/dL, detener la infusión de insulina y monitorear la glucosa cada hora.
 - Si la glucosa es < 60 mg/dL, dar 25 gramos de dextrosa y notificar al médico.
 - Mantener la infusión de insulina si hay alimentación enteral y/o parenteral.²¹

Para la terapia intensiva de insulina se debe estabilizar la glucosa para que no exceda 110 mg/dL, posteriormente se debe ajustar proporcionalmente al cambio observado, y si disminuye entre 40-60 mg/dL debe ser suspendida, mientras que para la terapia convencional de insulina se inicia la infusión cuando se exceden los 215 mg/dL, empezando con 1 Ui/h y cuando se alcanza un valor menor de 180 mg/dL la infusión de la insulina se disminuye. La normoglucemia se puede alcanzar sin problemas después de 24 horas, y puede mantenerse durante la estancia en la UTI a través de vigilancia y supervisión estricta y se sigue puntualmente el protocolo instituido. Es importante mencionar que el efecto indeseable más importante del control estricto es la hipoglucemia, por lo que el monitoreo de los niveles de glucosa es fundamental.⁴

La terapia intensiva con insulina reduce la mortalidad hospitalaria asociada a disfunción orgánica múltiple secundaria a sepsis, además de disminuir los días de ventilación mecánica, el uso de terapia de reemplazo renal, la hiperbilirrubinemia y la dosis y requerimientos de inotrópicos y vasopresores. Se ha demostrado en diferentes estudios que el control estricto de la glucosa reduce el riesgo y la gravedad de la polineuropatía del paciente grave. Por lo anterior el control estricto de la glucosa con infusión de insulina es una de las metas terapéuticas recomendadas por la campaña para incrementar la sobrevida en sepsis.⁴

Se ha confirmado que el control estricto de la glucosa (entre 80-110 mg/dL) reduce la morbilidad del 8 al 4.6%

y de 20.2 al 10.6% entre los pacientes que requieren más de 5 días en la UTI respectivamente. Con la administración de nutrición enteral en el paciente grave asociada a infusión de insulina y control estricto de la glucosa, la mortalidad se reduce del 18.8 al 10.2% y cuando se proporciona nutrición mixta enteral y parenteral, la mortalidad disminuye de 22.3 a 11.1%, adecuando la dosis de insulina para mantener normoglucemia corregida por la ingestión calórica.^{11,13,22}

El control estricto de la glucosa previene la lesión secundaria del sistema nervioso central y periférico, ya que favorece el control de la presión intracraneana, reduce la desmielinización de los nervios periféricos y la glucosilación de la mielina.²³

La reducción en la morbilidad que se ha demostrado con el control estricto de la glucosa ha planteado la interrogante si está en relación al control *per se* de la glucosa o al efecto inmunomodulador y anabólico de la insulina. La normoglucemia regula la función inmunológica, endotelial, metabólica y celular, por otro lado la infusión continua de insulina reduce los niveles de ácidos grasos, normaliza la activación endotelial e incrementa el aporte energético en diferentes tejidos, además de estimular la síntesis proteica, la reparación tisular y el efecto inhibitorio directo sobre citocinas proinflamatorias. Por lo anterior y en base al conocimiento actual el efecto reductor en morbilidad es dual.^{10,11}

Además de la efectividad del control estricto de la glucosa, deberá de evaluarse su costo e impacto en la atención médica. En un estudio recientemente publicado se demostró que una vez aplicado el protocolo se redujo de manera significativa los días de estancia hospitalaria y los costos de atención, economizando 37,000 pesos (2,638 euros), traducidos en 1,000 pesos (72 euros) por paciente, derivado principalmente por la reducción de la estancia hospitalaria, lo que se corroboró en el estudio de Stephen en el cual hubo una reducción significativa en los costos una vez instaurado el control estricto de la glucosa relacionado con la disminución en la incidencia de sepsis, uso prolongado de antibióticos, ventilación mecánica y estancia hospitalaria.^{3,24}

CONCLUSIONES

La hiperglucemia es deletérea en el paciente grave y se asocia al incremento en la morbilidad. Con la evidencia científica actual se ha demostrado que el control estricto de la glucosa con infusión de insulina (80-110 mg/dL) disminuye significativamente la morbilidad, los costos y los días de estancia hospitalaria.

REFERENCIAS

1. Umpierrez G, Isaacs S, Bazargan N et al. Hyperglucemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with

- undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 972-982.
2. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
3. Krinsley JS, Jones R. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* 2006; 129: 3.
4. Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
5. Van Den Berghe G, Wouters P, Kesteloot K et al. Analysis of healthcare resources utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 612-616.
6. Capes SE, Hunt D, Kias M et al. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systemic overview. *Stroke* 2001; 32: 2426-2432.
7. Demchuk A, Morgestern L, Krieger D et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral haemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1999; 30: 34-39.
8. Baird T, Parsons M, Thanh P et al. Persistent post-stroke hyperglucemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke* 2003; 34: 2208-2214.
9. Robins LE, Soeren M. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness. *AACN Clinical Issues* 2004; 15: 45-62.
10. Van Den Berghe G, Zegher F, Bouillon R. Acute and prolonged critical illness as different neuroendocrine paradigms. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 13: 1827-34.
11. Van Den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-366.
12. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-91.
13. Montory V, Bistran B, MacMahon M. Hyperglucemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002; 288: 2167-9.
14. Coursin D, Connery E, Ketzler J. Perioperative diabetic and hyperglucemic management issues. *Crit Care Med* 2004; 32: 4.
15. Solano T, Totaro R. Insulin therapy in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004; 7: 199-205.
16. Preiser J, Devos P, Van Den Berghe G. Tight control of glycaemia in critically ill patient. *Curr Opin Nutr Metab Care* 2002; 5: 533-7.
17. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycemia. *Best Prac Res Clin Endocrinol Metab* 2001; 15: 533-51.
18. Goldberg P, Siegel M, Barret PW et al. Implementation of a safe and effective insulin protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004; 27: 773-8.
19. Malmberg K, Ryden L, Efendic S et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patient with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
20. Mc Cowen K, Malhotra, Bistran B. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. *Stress induced hyperglucemia. Crit Care Clin* 2001; 17: 1.
21. Collier B, Diaz J, Forbes R et al. The impact of a normoglycemic management protocol on clinical outcomes in the trauma intensive care unit. *JPN* 2005; 29: 353-359.
22. Van Den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 32: 2.
23. Van Den Berghe G, Schoonheydt K, Bruyninckx F et al. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005; 64: 1348-1353.
24. Van Den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K et al. Analysis of healthcare resources utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006; 34: 612-616.