



La problemática del control estricto de hiperglucemia en el paciente grave

Mario Castañeda*

La hiperglucemia en el enfermo grave (en estado crítico y denominado también como paciente crítico) ha sido secuencialmente interpretada como una respuesta más del organismo puesto en esas condiciones o como un franco factor patogénico. En el primer caso y dada su obvia inmersión dentro de los sistemas de conservación del medio interno de Claude Bernard,¹ de la homeostasis de Walter Cannon² y de los derivados conceptos de la reacción al estrés y del síndrome de adaptación general de Hans Selye³ como ajuste a la acción prolongada de factores agresores (estresantes en lenguas anglosajonas y agresores en las romances) que aumentan los requerimientos energéticos y la gluconeogénesis por ejemplo (además de acciones médicas, como corticosteroides, vasopresores y diálisis entre otras, que inducen también hiperglucemia), la respuesta médica fue, simplemente, de observación. Pero, si la hiperglucemia formara parte mecanística, a través de hormonas contrarreguladoras con acciones maladaptativas (glucocorticoides, catecolaminas, glucagón y resistencia a insulina), de la segunda etapa del síndrome (la etapa de resistencia) donde disminuyen las capacidades y habilidades de responder a otros agresores y se favorece una caída fácil hacia la tercera etapa de agotamiento o de catástrofe, la conducta médica debería de cambiar hacia una intervencionista; sobre todo, teniendo en cuenta que la hiperglucemia es un factor modificable.

Reportes provenientes de investigación básica en el laboratorio experimental han documentado efectos adver-

sos de la hiperglucemia (≥ 250 mg/dL) en los sistemas inmune y vascular en procesos tales como: actividad leucocitaria, producción de inmunoglobulinas, de colágeno, cicatrización, radicales libres, daño endotelial, factores inflamatorios, flujo de electrolitos, extravasación de líquidos, trabajo cardíaco y estado procoagulante, entre otros. Estos resultados en modelos experimentales han servido de base para fortalecer el concepto nocivo de la hiperglucemia en el enfermo crítico y, por ende, empezar estudios sobre el control de los niveles de glucosa sanguínea y su relevancia clínica en cuanto a morbilidad y mortalidad. En la literatura al respecto existen varios estudios clínicos de tipo observacional (de menor calidad evidencial en investigación clínica) que por falta de randomización (comparados con controles históricos) son insuficientes para cambiar conductas terapéuticas. Otros randomizados, DIGAMI y DIGAMI-2, han tenido errores en el diseño experimental o han carecido de poder estadístico (error β), respectivamente.

Un artículo recientemente publicado en esta revista⁴ tiene el gran mérito de llamar la atención acerca de la conducta del médico intensivista con respecto a la hiperglucemia en el paciente crítico. Las recomendaciones ahí mencionadas de control estricto estuvieron basadas, de manera fundamental en un ensayo clínico⁵ (ver párrafo siguiente). Sin embargo, la evidencia actual es insuficiente para adoptar tal conducta; los datos existentes, aunque interesantes, son discutibles para una recomendación clase 1. Dado que a la fecha solamente existen los reportes, formales y aceptables desde el punto de vista experimental, de dos ensayos clínicos sobre control estricto de glucosa sanguínea en el paciente crítico,^{5,6} es de importancia analizar ambos reportes y mencionar su repercusión en el ámbito médico.

Los ensayos clínicos de tipo prospectivo, randomizado y con grupo control, constituyen en la actualidad la fuente para adquirir la mejor evidencia (evidencia de nivel I) en investigación clínica y, por lo tanto, el medio primario para recomendar o no (junto con otros tipos de evidencia de menor calidad que juegan un papel secundario) cambios en

* Ex-Investigador Titular «C». Universidad Nacional Autónoma de México.

Correspondencia:
Mario Castañeda
Lomas Palmas 52788,
Huixquilucan, Edo. de México
Correo electrónico: marjorcast@cts.com

Aceptado: 12-12-2005.

procedimientos, conductas o medicamentos. En el año de 2001 el grupo de la Universidad Católica de Leuven reportó⁵ su ensayo clínico (randomizado y controlado) en relación a este tipo de problema con pacientes admitidos a su Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) Quirúrgica (principalmente de cirugía cardíaca). El total de pacientes incluidos fue de 1,548 (todos con ventilación mecánica). Tanto el grupo control (tratamiento convencional con insulina) como el de tratamiento intensivo (tratamiento intensivo con insulina) recibieron insulina por infusión (50 UI en 50 mL de NaCl 0.9%) controlada por medio de una bomba. La infusión en el grupo control fue únicamente iniciada cuando la glucemia alcanzaba 215 mg/dL y fue ajustada para mantener un nivel entre 180 y 200 mg/dL; cuando descendía de 180, era disminuida y eventualmente suspendida. En el grupo de tratamiento intensivo, la infusión fue iniciada cuando el nivel de glucosa excedía 110 mg/dL y fue ajustada para mantenerlo entre 80 y 110 mg/dL (la dosis máxima permitida fue de 50 UI/h). A la salida de los pacientes de la unidad, el tratamiento convencional fue adoptado. La dosis media de insulina (UI/día) fue de 33 (rango intercuartila [RIC] 17-56) y de 71 (RIC 48-100) en los grupos convencional e intensivo, respectivamente. El promedio de la glucemia de la mañana fue de 173 ± 33 y de 103 ± 18 mg/dL, respectivamente. ¿Qué resultados? La morbilidad (diálisis, septicemia, soporte ventilatorio y transfusiones sanguíneas) fue menor en el grupo intensivo. Aunque hipoglucemia fue casi un orden de magnitud más frecuente en este grupo (5.2% vs 0.7%), no se elaboró sobre este problema de trascendencia clínica (ver párrafo siguiente). La mortalidad total fue de 8.0% en el grupo control y de 4.6% en el intensivo ($P < 0.04$); con lo cual, el número requerido de pacientes a tratar para evitar una muerte (NRT) es de 29 (mi cálculo aquí y en los siguientes valores de NRT). ¿Conclusión inicial? En este tipo de enfermos, y solamente en este tipo (uno de los problemas de los ensayos clínicos), el tratamiento intensivo con insulina es superior (fundamentalmente por disminución en la incidencia de falla orgánica múltiple con foco séptico). Sin embargo, la reducción en mortalidad total fue producto de la reducción en el subgrupo de pacientes que permanecieron en la UCI Quirúrgica por más de 5 días (en los que estuvieron por menos de 5 días la mortalidad fue similar en ambos grupos). En este subgrupo, la mortalidad en el grupo control fue de 20.2% y de 10.6% en el grupo intensivo ($P = 0.005$); con un NRT de 10. Por lo tanto, si el médico intensivista fuese capaz de predecir de antemano, al ingreso de cada paciente quirúrgico a la UCI, una estancia mayor de 5 días, sí, ese paciente tendrá una mayor probabilidad de sobrevivencia ($\approx 10\%$ según el valor de NRT) con el tratamiento intensivo de insulina. ¿Podrá exigírsele al médico la capacidad de tal predicción? ¿O exigírsela él mismo?

En febrero de 2006, el mismo grupo reportó sus datos obtenidos ahora en la Unidad de Cuidados Intensivos Médica⁶ para intentar ampliar el subtipo de enfermos y cubrir pacientes críticos tanto quirúrgicos como médicos. El diseño experimental fue igual al anterior del 2001⁵ pero con enfoque predeterminado en el subgrupo de pacientes que requirió cuidados intensivos durante por lo menos tres días. El número total de pacientes randomizados fue de 1,200 (mayoritariamente de problemas respiratorios, gastrointestinales y hepáticos, sólo 90 con sepsis) con 605 (381 con estancia por 3 días y definidos como aquéllos sin requerimiento ya de apoyo en órganos vitales) asignados al tratamiento convencional de insulina y 595 (386 por 3 días) al intensivo. La dosis media de insulina (UI/día) fue 10 (RIC 0-38) y 59 (RIC 37-86); y el promedio de la glucemia matutina fue 161 ± 28 y 110 ± 30 mg/dL, respectivamente. Los eventos de hipoglucemia (glucemia ≤ 40 mg/dL) ocurrieron en el 3% en el tratamiento convencional y en el 18.7% en el tratamiento intensivo (25% en el subgrupo de más de 3 días de estancia). La morbilidad en la población total y en la que requirió más de tres días fue menor en cuanto a lesión renal adquirida en la UCI, suspensión de ventilación mecánica, alta de la unidad y del hospital. La mortalidad total, el objetivo primario del ensayo fue similar en los grupos de insulina convencional y de insulina intensiva (40.0 y 37.3%, respectivamente; $P = 0.33$) pero menor con el tratamiento intensivo en el subgrupo de estancia mayor a tres días (52.5% vs 43.0%, respectivamente; $P = 0.009$; NRT = 10). Sin embargo, en el subgrupo que permaneció en la UCI Médica por menos de tres días, más pacientes murieron en el grupo de tratamiento intensivo que en el de tratamiento convencional (56 vs 42); la significancia estadística de estos datos fue positiva ($P = 0.05$) con una metodología, pero negativa ($P = 0.41$) con otra. Además y de manera importante, el evento de hipoglucemia se comportó como un factor independiente para mortalidad. Resulta claro entonces, que es inadecuado recomendar el uso general de un control estricto de los niveles de glucemia, tanto con los resultados del primer ensayo⁵ como con los del segundo.⁶ Los mismos autores, en este segundo reporte, reconocen la necesidad de programar ensayos clínicos con suficiente poder estadístico; basados en sus datos, calculan un requerimiento de por lo menos 5,000 pacientes en la UCI Médica que sólo podrán obtenerse en grandes ensayos multicéntricos. Este tipo de ensayos son también requeridos en los cuadros de sepsis ya que la insulina, al tener funciones antiinflamatoria, anticoagulante, antiapoptótica y proteger endotelio y mitocondrias hepáticas (ver ref. 7 para una revisión), podría mostrar beneficio clínico.

Las objeciones anteriores de ninguna manera admiten que la hiperglucemia deba dejar de controlarse; ni

en el enfermo deambulatorio ni mucho menos, en el hospitalizado. La hiperglucemia incide negativamente en la morbilidad y en la mortalidad. Muchos estudios observacionales han mostrado consistentemente esta correlación en el enfermo agudo, en el enfermo en periodo perioperatorio y en el enfermo crítico. El problema, y por lo tanto la discusión, residen en la intensidad del tratamiento con insulina. En el año 2004 el American College of Endocrinology, después de convocar una reunión conjunta con la American Diabetes Association y la Endocrine Society, unilateralmente publicó su recomendación⁸ (basada en la ref. 5) de mantener la glucemia por debajo de 110 mg/dL en el enfermo crítico (las otras dos sociedades no estuvieron de acuerdo). Un año después, la American Diabetes Association recomendó⁹ mantener el nivel lo más cercano a 110 y generalmente por debajo de 180 mg/dL. La tercera sociedad todavía no se ha pronunciado. El College of Critical Care Medicine ha recomendado mantener la glucemia por debajo de 150 mg/dL en pacientes con sepsis severa.¹⁰ Estas últimas actitudes reflejan las opiniones de varios especialistas que prefieren niveles alrededor de 140 mg/dL y/o mantener los niveles durante los primeros tres días de estancia en la UCI en 150 mg/dL como máximo para llegar a normoglucemia en los días posteriores si las condiciones críticas persisten.

Es decir, ya sea que la insulina constituya un insulto más al organismo en estado crítico que responde, en parte y adecuadamente, con hiperglucemia a través del sistema autónomo¹¹ o bien que la insulina solamente exponga la falla previa de este sistema¹² y el organismo se precipite hacia la tercera fase del síndrome de adaptación, se intentan evitar los resultados adversos del control estricto de la hiperglucemia durante los primeros 3-5 días y aprovechar los datos positivos obtenidos después de esos días iniciales (aunque sin llegar al rango de 80-110 mg/dL). En cuanto a la segunda posibilidad de falla autónoma, resulta interesante la asociación de mayor riesgo de muerte con la presentación de hipoglucemia en pacientes ingresados por infarto cardíaco agudo.^{13,14} Dada entonces la importancia de un control «adecuado», cuyo significado está todavía por definirse (un ensayo multicéntrico [NICE-SUGAR] está en proceso),¹⁵ de los niveles de glucemia, los protocolos de infusión de insulina adquieren relevancia. De los 20-30 protocolos que existen en la literatura, los más efectivos son los de cambios dinámicos que basan los ajustes de insulina en la velocidad de variación de la glucemia y que además han sido validados¹⁶ (un protocolo de la Yale University School of Medicine [basado en la ref. 16], si es requerido, está a disposición del interesado). Aunque, por una falla inherente al monito-

reo intermitente de glucosa (cada 1-2 h), resultan inferiores cuando comparados en las cifras de glucemia obtenidas con los prototipos de monitoreo continuo.¹⁷

Por último y en función de los datos anteriores, aunque no hay duda que el problema de hiperglucemia en el paciente crítico tiene que ser tomado, en la actualidad existe incertidumbre en cuanto al nivel de control y el tipo de pacientes críticos que puedan ser beneficiados al tiempo de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos.

REFERENCIAS

1. Bayliss LE. *Living control systems*. English University Press, London 1966.
2. Cannon WB. *The wisdom of the body*. W.W. Norton, New York 1932.
3. Selye H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1998; 10: 230-231 (reimpreso de *Nature* 1936; 138: 32).
4. Carrillo ER, Hernández HDA. Control estricto de la glucosa en el enfermo grave. *Acta Médica Grupo Ángeles* 2006; 4: 193-196.
5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *New Engl J Med* 2001; 345: 1359-1367.
6. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *New Engl J Med* 2006; 354: 449-461.
7. Vanhorebeek I, Langouche L, Van den Berghe G. Glycemic and nonglycemic effects of insulin: how do they contribute to a better outcome of critical illness? *Curr Opin Crit Care* 2005; 11: 304-311.
8. Garber AJ, Moghissi ES, Bransome ED Jr. et al. American College of Endocrinology position statement on inpatient diabetes and metabolic control. *Endocrin Pract* 2004; 10: 77-82.
9. American Diabetes Association. Standards for medical care in diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(Suppl 1): S4-S36. (Erratum *Diabetes Care* 2005; 28: 990).
10. Dellinger R, Carlet J, Masur H, Gerlach H et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee: surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32: 858-873.
11. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-124.
12. Cryer PE. Diverse causes of hypoglycemia-associated autonomic failure in diabetes. *New Engl J Med* 2004; 350: 2272-2279.
13. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ et al. U-shape relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 179-180.
14. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Delborg M. Association between hyper- and hypoglycemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255-1261.
15. Clinical Trials gov. Normoglycemia in intensive care evaluation and survival using glucose algorithm regulation (NICE-SUGAR study). (www.clinicaltrials.gov/ct/show/NCT00220987).
16. Goldberg PA, Roussel MG, Inzucchi SE. Clinical results of an updated insulin infusion protocol in critically ill patients. *Diabetes Spectrum* 2005; 18: 188-191.
17. De Block C, Manuel-y-Keenoy B, Van Gaal L, Rogiers P. Intensive insulin therapy in the intensive care unit: Assessment by continuous glucose monitoring. *Diabetes Care* 2006; 29: 1750-1756.