

Efecto del control de la glucemia en pacientes sépticos en la Unidad de Cuidados Intensivos

Zoila Aguilar-Gutiérrez,* Eduardo Revilla Rodríguez,† Verónica Olvera Sumano,§
Alfonso Chávez Morales,|| José Bernabé Ramírez Cabrera,¶ María del Rocío Ruiz Olivera**

RESUMEN

Antecedentes: La respuesta metabólica al trauma está integrada por diversos mecanismos de contrarregulación que buscan restaurar la homeostasis de forma inmediata; uno de éstos es la acción de hormonas para conservar la glucemia en situaciones de estrés que condicionan a hiperglucemia. A su vez, ha sido asociada con una mayor tasa de infecciones y mortalidad de pacientes sépticos en estado crítico. **Objetivo:** Determinar el efecto del control estricto de la glucemia en la evolución y supervivencia de pacientes sépticos en estado crítico. **Material y métodos:** Estudio retrospectivo, observacional y analítico. **Resultados:** Fueron incluidos 23 pacientes con expedientes completos: 12 hombres (52%) y 11 mujeres (48%), con promedio de edad de 40 años en ambos géneros. Se agruparon como pacientes con control estricto (CE) (glucemias promedio entre 90-120 mg%) y control no estricto CNE (glucemias > a 121 mg%). El grupo CE se conformó de siete hombres (30%) y seis mujeres (26%) en comparación con el grupo de CNE conformado por cinco hombres (22%) y seis mujeres (26%) (OR = 1.17; p = 0.85). El estudio APACHE al ingreso fue: 21 ± 6 del CE versus 25 ± 5 del CNE; los días estancia en la UCI fueron 14 ± 9 del CE versus 13 ± 8 días del CNE; las glucemias centrales promedio fueron de 110 ± 7 mg% del CE versus 137 ± 9 mg% del CNE. Finalmente, el riesgo de fallecimiento fue dos veces mayor en el grupo CNE (p = 0.43). **Conclusión:** El control estricto de la glucosa en pacientes sépticos en estado crítico mejora su evolución y supervivencia.

Palabras clave: Control de la glucemia, sepsis, pacientes graves.

ABSTRACT

Background: The metabolic response to trauma is comprised of various mechanisms of counter looking restore homeostasis immediately; one of which is the action of hormones to keep blood sugar under stress by conditioning hyperglycemia which in turn has been associated with higher rates of infection and mortality in critically ill septic patients. **Objective:** To determine the effect of strict glycemic control on the development and survival of critically ill septic patients. **Material and methods:** Ret-

Recibido para publicación: 18 enero 2014. **Aceptado para publicación:** 28 febrero 2014.

* Médico Intensivista adscrito a la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

† MSP, Médico Genetista encargado del Departamento de Calidad del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

§ Jefe de Servicio de la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

|| Médico Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico adscrito al Hospital General de México OD.

¶ Médico Especialista en Medicina del Enfermo en Estado Crítico adscrito al Centro de Especialidades Médicas del Estado de Veracruz «Dr. Rafael Lucio».

** Química Bióloga adscrita al Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca.

Correspondencia:

Dr. Eduardo A. Revilla Rodríguez
Aldama S/N Paraje El Tule, 71256, San Bartolo, Coyotepec, Oaxaca
Teléfono: (951) 5018080, ext. 1150.
E-mail: eduardorevilla@hotmail.com

rospective, observational and analytical study. **Results:** We included 23 patients with complete clinical records: 12 men (52%) and 11 women (48%), average age in both genders: 40. They were grouped as patients without strict control of blood glucose (CNE) (blood glucose equal to or greater than 121 mg%) strict control of blood glucose (CE) (average blood glucose between 90-120 mg%) and control. The EC group: 7 (30%) males and 6 (26%) women versus CNE: 5 (22%) males and 6 (26%) women (OR = 1.17; $p = 0.85$), admission APACHE score: 21 ± 6 CE versus 25 ± 5 CNE; days ICU long stay: 14 ± 9 CE versus 13 ± 8 CNE; central average blood glucose 110 ± 7 mg% versus EC 137 ± 9 mg% CNE. Risk of died 2 fold in CNE ($p = 0.43$). **Conclusion:** Strict blood glucose control in critically ill septic patients improves their development and survival.

Key words: Glucose blood control, sepsis, critically ill.

INTRODUCCIÓN

La respuesta del organismo a una lesión grave se denomina «respuesta metabólica al trauma» y es una reacción compleja, ya que se encuentra integrada por diversos componentes bioquímicos e inmunológicos. Por su parte, existen mecanismos de contrarregulación que permiten restaurar la homeostasis de forma inmediata. En la mayoría de los casos, esta respuesta es extraordinariamente bien coordinada; sin embargo, en un número reducido de pacientes, resulta ser excesiva y descontrolada, lo que da paso a que se presente falla orgánica múltiple y, consecuentemente, la muerte.¹

Los mecanismos de contrarregulación están conformados fundamentalmente por hormonas (cortisol, glucagón y catecolaminas) que antagonizan las funciones anabólicas de la insulina y, en forma sinérgica, incrementan la producción hepática de glucosa. La acción a corto plazo de las hormonas es conservar la glucemia, evitando la hipoglucemia originada por la respuesta metabólica al estrés, con lo que se da paso a un estado de hiperglucemia. Asimismo, se activa el sistema inmune, el cual libera citoquinas proinflamatorias (entre las que se incluyen a la haptoglobina, alfa 2 macroglobulina, IL-1, IL-6, IL-8, IL-10 y el factor de necrosis tumoral [FNT]), que al salirse de control da lugar a un incremento de la morbimortalidad del paciente séptico.¹⁻³

La respuesta inflamatoria en la sepsis es compleja, redundante y sinérgica. Al mismo tiempo que se secretan las citoquinas proinflamatorias, también se secretan de forma simultánea las citoquinas antiinflamatorias, con el objeto de restaurar la homeostasis. Se propone que la mortalidad elevada en la sepsis está asociada con una falta de equilibrio entre estas dos respuestas, encontrándose a su vez en ellas, el descontrol glucémico.^{7,8} La resistencia a la insulina observada en la sepsis y en el síndrome de disfunción orgánica múltiple está asociado con un incremento en la producción de FNT- α , IL-6, IL-1, IL-2 y con la disminución de los niveles de citoquinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10.^{7,8}

La hiperglucemia se asocia con un pobre pronóstico en los pacientes críticos, lo que fundamenta la utilidad del control glucémico estricto. El mecanismo por el cual se logra la disminución de la mortalidad no ha sido determinado con claridad, ya que la controversia continúa entre el control glucémico solo o bien la regulación bioquímica que desarrolla la insulina sobre los mecanismos inmunomoduladores.^{5,6,9,10}

Este estudio tiene como objetivo determinar si el control estricto de la glucemia tiene algún efecto en la evolución y supervivencia de pacientes sépticos en estado crítico que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional de Alta Especialidad de Oaxaca del primero de enero al 31 de diciembre del año 2010.

MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio retrospectivo, observacional y analítico que tuvo como objetivo analizar la presencia o ausencia de descontrol de la cifras glucosa en sangre y su asociación o no con desenlaces desfavorables durante su estancia en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Se analizaron los registros de un año de pacientes ingresados a la UCI con diagnóstico de sepsis, que no tuviesen antecedentes de padecer diabetes mellitus y que hubiesen estado conectados a ventilación mecánica. Asimismo, se seleccionaron los expedientes completos que cumplieron los criterios de ingreso y se obtuvieron datos demográficos, bioquímicos y clínicos de cada uno de ellos, además se colectaron todas las glucemias centrales tomadas durante su estancia en la UCI y todas las glucemias capilares tomadas durante el día y durante toda su estancia.

Utilizamos estadística descriptiva para calcular las variables cualitativas y cuantitativas como promedio y desviación estándar; el análisis de probabilidad se realizó mediante odds ratio (OR) y para análisis de diferencia entre frecuencias utilizamos χ^2 .

RESULTADOS

Ingresaron 23 pacientes con expedientes completos: 12 hombres (52%) y 11 mujeres (48%) ($p = 0.85$). El promedio de edad fue de 40 años en ambos géneros (desviación estándar: ± 11 para hombres y ± 15 para mujeres). El APACHE al ingreso fue de 22 ± 7 en hombres y 24 ± 5 en mujeres. Los días de estancia fueron en promedio en hombres de 16 ± 9 y en mujeres de 12 ± 8 días. El promedio de glucemias centrales fue de 120 ± 14 mg% en hombres y de 122 ± 15 mg% en mujeres (Cuadro I). En el análisis de diferencias de proporciones por género encontramos: la presencia de neumonía asociada con ventilación mecánica (NAV) fue de 30% en hombres y de 8.7% en mujeres, con una OR = 6.3 ($p = 0.04$). La infección relacionada con el catéter fue de 22% en hombres y 13% en mujeres, con una OR = 1.9 ($p = 0.4$). La aparición de insuficiencia renal aguda se presentó en el 34% de hombres y 22% de mujeres, con una OR = 2.4 ($p = 0.3$). Finalmente, la supervivencia fue similar, con 30% en ambos géneros (Cuadro II).

Un segundo análisis se realizó al dividir los pacientes en dos grupos: el grupo I se conformó de pacientes con **control estricto** (CE), es decir, con glucemias promedio en el rango de 90 a 120 mg% y el grupo II fue conformado por **grupo de control no estricto** (CNE), cuyas glucemias

promedio fueron de 121 mg% o mayores. De este modo, se encontró que el grupo de CE fue de siete hombres (30%) y seis mujeres (26%) y el grupo de CNE se conformó de cinco hombres (22%) y el mismo número de mujeres (OR = 1.17) ($p = 0.85$). El promedio de edad en ambos grupos fue de 42 años, el APACHE al ingreso fue de 21 ± 6 en el grupo CE y 25 ± 5 en el grupo CNE. Los días de estancia en la UCI fueron 14 ± 9 para el grupo CE y 13 ± 8 días para el grupo CNE. Las glucemias centrales promedio fueron de 110 ± 7 mg% en grupo CE y 137 ± 9 mg% en grupo CNE (Cuadro III). En el análisis de diferencias de proporciones por niveles de glucosa, encontramos lo siguiente: la presencia de NAV fue de 17% en el grupo CE y de 22% en el grupo CNE (OR = 0.44) ($p = 0.34$). Las infecciones relacionadas con el catéter fueron de 13% en el grupo CE y de 17% en el grupo CNE (OR = 0.35) ($p = 3.8$). La presencia de falla renal aguda se presentó en 22% del grupo CE y en 30% del grupo CNE (OR = 0.27) ($p = 0.13$). Finalmente, la supervivencia fue de 30% en ambos grupos (OR = 0.5) ($p = 0.43$) (Cuadro IV).

DISCUSIÓN

La pionera en el desarrollo de estudios relacionados con niveles de glucosa en sangre y sus implicaciones pronósticas en pacientes críticos es la Dra. Greet Van Den Berghe, quien desarrolló un trabajo que vio la luz en enero de 2001. Se trata de un ensayo clínico controlado en donde se incluyeron 1,548 pacientes de una unidad de cuidados intensivos quirúrgicos, de los cuales 765 fueron sometidos a insulino terapia intensiva con la intención de mantenerlos normoglicémicos (80-120 mg/dL) en comparación con un segundo grupo de 783 pacientes tratado con terapia de insulina tradicional, manejando libremente cifras de glucosa de hasta 180 mg/dL. Los resultados demostraron que con la insulino terapia intensiva fallecieron 35 pacientes (4.6%); mientras que en el grupo de insulino terapia tradicional fallecieron 63 pacientes (8%), lo que representa una reducción de 42% de riesgo de morir ($p = 0.04$).¹¹

Cuadro I. Resultados por género.

Característica	Hombres (x, SD)	Mujeres (x, SD)
Edad	40 \pm 11	40 \pm 15
APACHE II	22 \pm 7	24 \pm 5
Días de estancia en la UCI	16 \pm 11	12 \pm 4
Glucosa capilar	130 \pm 16	124 \pm 20
Glucosa central	120 \pm 14	122 \pm 15
Días de ventilación	13 \pm 10	10 \pm 6

Cuadro II. Diferencia de proporciones por género.

Característica	Hombres (%)	Mujeres (%)	Valor de p
NAV	0.3	0.09	0.04
Información relacionada con catéter	0.22	0.13	0.4
Falla renal aguda	0.35	0.22	0.3
Supervivencia	0.3	0.3	0.7

NAV = neumonía asociada con ventilación mecánica.

Cuadro III. Resultados por niveles de glucosa.

Característica	Control estricto (x, SD)	Control no estricto (x, SD)
Edad	42 ± 14	42 ± 14
APACHE II	21 ± 6	25 ± 5
Días estancia UCI	14 ± 9	13 ± 8
Glucosa capilar	124 ± 16	137 ± 18
Glucosa central	110 ± 7	137 ± 9
Días de ventilación	12 ± 9	11 ± 7

Cuadro IV. Diferencia de proporciones por nivel de glucosa.

Característica	Control estricto (%)	Control no estricto (%)	Valor de p
NAV	0.17	0.22	0.34
Información relacionada con catéter	0.13	0.17	3.8
Falla renal aguda	0.22	0.3	0.13
Supervivencia	0.3	0.3	0.4

NAV = neumonía asociada con ventilación mecánica.

A partir de entonces, se han realizado innumerables trabajos al respecto. La misma Dra. Van Den Berghe transpoló su estudio a 800 pacientes críticos no quirúrgicos, observando nuevamente que el control glucémico estricto estaba asociado con disminución de la mortalidad, disfunción orgánica múltiple y días de estancia hospitalaria.¹²

Se han atribuido a la insulina propiedades antiinflamatorias, antioxidantes e inmunomoduladoras como resultado de investigaciones en pacientes críticos;¹³⁻¹⁶ lo cierto es que variables biológicas y clínicas también refuerzan el papel benéfico de tener control sobre las cifras de glucosa en los pacientes críticos.^{17,18}

En el análisis por género de nuestros pacientes no encontramos diferencias significativas en la edad, puntuación de APACHE II y los días de ventilación. Tampoco hubo diferencias en la supervivencia y la presencia de falla renal aguda, no así en el porcentaje de infecciones relacionadas con el catéter, en donde pareciera que los hombres tienen mayor riesgo de padecer este tipo de infecciones; sin embargo, no tuvo significancia estadística probablemente por el número de pacientes. En relación con la neumo-

nía asociada con la ventilación mecánica, encontramos un porcentaje notablemente alto en varones comparado con las mujeres (30 versus 9%), con $p = 0.04$ estadísticamente significativa.

En el segundo análisis, nuestro grupo de pacientes con mejor control (CE) de cifras de glucosa presentaron menor puntaje de APACHE II al ingreso, menor porcentaje de neumonía asociada con ventilación mecánica, pero sin significancia estadística. Asimismo, este mismo grupo (CE) presentó menor riesgo y menor porcentaje de infecciones relacionadas con el catéter e insuficiencia renal aguda, pero igualmente, sin significancia estadística; la supervivencia en ambos grupos fue similar y el único rubro significativo fue que el hecho de desarrollar falla renal aguda, y tener niveles mayores de 121 mg% (CNE) de glucosa central promedio favoreció que el paciente requiriese terapia de sustitución renal (terapia lenta).

Pensamos que los hallazgos no difieren de los encontrados en la literatura internacional, y debido al apego de nuestro personal a las guías internacionales de manejo, no encontramos promedio de glucemias centrales por encima de 180 mg%, y los pacientes con niveles de glucosa en el rango de 90 a 120 mg% tuvieron menor desenlace en los rubros estudiados; también por la cantidad de pacientes, algunas de estas variables no tuvieron significancia estadística.

CONCLUSIÓN

El control de la glucosa forma parte de uno de los requisitos en el manejo del paciente con sepsis, sepsis grave y choque séptico; cumplir con este rubro implica mejorar el pronóstico en pacientes críticos. Los efectos inmunomoduladores, antioxidantes, anabólicos y antiinflamatorios sopesan la recuperación en estos pacientes e influyen de manera positiva sobre los días de estancia y los días de ventilación, además disminuyen la tasa de infecciones y mejoran la supervivencia.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brøchner AC, Toft P. Pathophysiology of the systemic inflammatory response after major accidental trauma. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 2009; 17: 43.
2. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth*. 2000; 85 (1): 109-117.
3. Mashkoor A, Choudhry K, Bland I, Irshad H. Trauma and immune response, effect of gender differences. *Injury*. 2007; 38 (12): 1382-1391.
4. Nicole E, Tiaakie V, Luke P. A systematic review of randomized controlled trials exploring the effect of immunomodulative interventions on infection, organ failure, and mortality in trauma patients. *Crit Care*. 2010; 14R: 150-159.

5. Falciglia M, Freyberg R, Amenoff P, D'alessio D. Hyperglycemia related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med.* 2009; 37 (12): 3001-3009.
6. Naeem A, O'Brien J, Dungan K, Phillips G, Marsh C, Lemeshow S et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med.* 2008; 36: 2316-2321.
7. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc.* 2004; 79: 992-1000.
8. Falciglia M, Freyberg R, Amenoff P, D'alessio D. Hyperglycemia related mortality in critically ill patients varies with admission diagnosis. *Crit Care Med.* 2009; 37 (12): 3001-3009.
9. Goldstein DS. Catecholamines and stress. *Endocrine Regulations.* 2003; 37: 69-80.
10. Gómez-González B, Escobar A. Neuroanatomía del estrés. *Rev Mex Neuroci.* 2002; 3: 273-282.
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J.* 2001; 345: 1359-1367.
12. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006; 354: 449-61.
13. Cunneen J, Cartwright M. The puzzle of sepsis. *AACN Clinical Issues.* 2004; 15: 18-44.
14. Carlson GL. Insulin resistance in sepsis. *Br J Surg.* 2003; 90: 259-260.
15. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med.* 1997; 25: 1813-1819.
16. Dellinger RP. Tumor necrosis factor in septic shock and multiple system trauma. *Crit Care Med.* 1997; 25: 1771-1773.
17. Jeschke MG, Klein D, Bolder U, Einspanier R. Insulin attenuates the systemic inflammatory response in endotoxine rats. *Endocrinology.* 2004; 145: 4084-4093.
18. Mesotten D, Van den Berghe G. Clinical potential of insulin therapy in critically ill patients. *Drugs.* 2003; 63: 625-636.