

Glucemia como un determinante de morbilidad y mortalidad en el paciente en estado crítico

Dr. Juan Pedro Chávez-Pérez,* Luis David Sánchez-Velázquez*

RESUMEN

Introducción: Con el control estricto de la glucemia se ha logrado una disminución en las tasas de morbilidad y mortalidad en el paciente crítico.

Objetivo: Determinar la importancia de la glucemia como predictor de morbilidad y mortalidad en Unidades de Terapia Intensiva (UTI) mexicanas.

Diseño: Estudio de cohorte prospectiva en doce UTIs en la ciudad de México.

Pacientes. Se incluyeron 3,821 pacientes.

Método. Se colectaron variables demográficas, clínicas y glucemia durante los primeros 20 días de estancia en la UCI. Posteriormente se establecieron las diferencias entre los valores de glucemia en vivos y en no sobrevivientes. Después se realizaron regresiones para los umbrales de glucemia de < 110 , < 125 , < 150 , < 175 y < 200 mg/dL, y finalmente se relacionaron con la comorbilidad adquirida en UTI y con mortalidad. El análisis estadístico fue multivariado considerando significativa una $p < .05$.

Resultados: Los datos obtenidos de las regresiones fueron significativos para todos los umbrales de glucemia investigados (< 110 , < 125 , < 150 , < 175 y < 200 mg/dL) ($p < .001$ para todos los umbrales).

SUMMARY

Introduction: It has been possible to reduce morbidity and mortality rates in critically ill patients by a strict control of glycemia.

Objective: To determine the importance of glycemia as a predictor of morbidity and mortality in Intensive Care Units in Mexico City.

Design: Study of a prospective cohort in twelve Intensive Care Units in Mexico City.

Subjects: 3,821 patients were included.

Method: Demographic and clinical variables as well as glycemia levels in the first 20 days of stay in ICUs were collected. Then differences in glycemia levels between survivors and nonsurvivors were established. Next, regressions for glycemia thresholds of < 110 , < 125 , < 150 , < 175 , < 200 mg/dL were made. Finally, the relationship between glycemia and co-morbidity (acquired in ICUs) and mortality was established. The statistical analysis was multivariate and was considered significant at $p < 0.05$.

Results: The regressions were statistically significant for all the glycemia thresholds investigated (< 110 , < 125 , < 150 , < 175 , < 200 mg/dL), (at a $p < .001$ for all the thresholds).

* Terapia Intensiva de Infectología. Hospital General de México.

* Dr. en Ciencias Médicas.

Lista de abreviaturas empleadas:

APACHE II. Acute Physiology and Chronic Health Evaluation version II.

CID. Coagulación intravascular diseminada.

NF_kB. Factor nuclear kappa beta.

ICAM-1. Molécula de adhesión intracelular tipo 1.

IRA. Insuficiencia renal aguda.

NEMS. Nine equivalents of nursing manpower use score.

SDOM. Síndrome de disfunción orgánica múltiple.

SIRA. Síndrome de insuficiencia respiratoria aguda.

STDA. Sangrado de tubo digestivo alto.

UCI. Unidad de cuidados intensivos.

VM. Ventilación mecánica.

Conclusiones: Los pacientes sobrevivientes tuvieron una menor glucemia que los no sobrevivientes. En pacientes mexicanos en estado crítico el umbral del promedio de glucemia diaria < 150 mg/dL, parece disminuir el riesgo de morbi-mortalidad, aunque como otras valoraciones pronósticas lo confirman, la cifra de glucemia no es muy buen predictor de morbi-mortalidad en UTI.

Palabras clave: Control glucémico estricto, pacientes en estado crítico, Unidades de Cuidados Intensivos médicas y quirúrgicas.

INTRODUCCIÓN

En 1942, David Cuthbertson introdujo los términos *ebb* y flujo para describir las fases de hipo- e hipermetabolismo posteriores a una lesión traumática y también se aplican estos términos en el contexto de la sepsis.¹ La fase *ebb* inicia inmediatamente después de la lesión y se caracteriza por hipoperfusión tisular, vasoconstricción y una disminución en la actividad metabólica global.

La hiperglucemia puede ser observada durante esta fase. La fase *ebb* típicamente dura de 12 a 24 horas, pero puede durar más dependiendo de la gravedad de la lesión y de la efectividad de la reanimación.

La fase de flujo se caracteriza por un aumento de la actividad metabólica: incremento en el gasto basal energético, el consumo de oxígeno, el gasto cardíaco y la producción de bióxido de carbono. Las reservas de carbohidratos y grasas son movilizadas para ajustarse al incremento en las demandas energéticas. El catabolismo del músculo esquelético provee aminoácidos para la gluconeogénesis y la síntesis proteica. Este medio metabólico promueve hiperglucemia, hiperlactacidemia, hipertrigliceridemia, azoemia prerenal y pérdida de nitrógeno urinario.¹

La etiología del hipermetabolismo durante la respuesta de fase aguda no se ha aclarado. Stoner² ha propuesto la etiología como una dicotomía: «detonada *versus* inducida». El metabolismo puede ser llevado a niveles elevados por el medio neuro-hormonal existente (algo similar a lo observado en el hipertiroidismo) detonado por alguna agresión, o puede ser inducido por las demandas metabólicas del área de infección o de lesión.

Wilmore³ usando datos obtenidos de pacientes quemados, ha propuesto que la herida funciona como un «órgano de reparación» que estimula el hipermetabolismo a través de la producción de mediadores neuroendocrinos y citocinas para satisfacer las demandas del proceso de reparación. Este

Conclusions: Surviving patients had lower glycemia levels than non-surviving patients. In Mexican severely ill patients the average thresholds of daily glycemia < 150 mg/dL, seems to lower the risk of morbi-mortality, although as some other prognostic assessment confirm, the glycemia level is not a good predictor of morbi-mortality at ICUs.

Key words: Strict glycemic control, severely ill patients, medical and surgical Intensive Care Units.

mismo concepto puede ser aplicado en pacientes con sepsis donde el tejido infectado constituye el «sitio de reparación» que estimula el hipermetabolismo para satisfacer las demandas del proceso de curación.⁴

Los factores que disparan la respuesta de estrés en pacientes en estado crítico incluyen a la sepsis, el trauma, alteraciones en el volumen intravascular, acidosis, hipoxia y dolor. La respuesta de fase aguda que se presenta en pacientes en estado crítico, está asociada con la activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y de los sistemas adrenérgico y de citocinas. Esta activación produce alteraciones en el metabolismo de proteínas, grasas y carbohidratos, siendo la hiperglucemia, una de las más comúnmente observadas.^{5,6}

La hiperglucemia asociada con resistencia a la insulina es común en pacientes en estado crítico, independientemente si son diabéticos o no. Se ha reportado que una hiperglucemia prolongada puede conducir a complicaciones en estos pacientes, tales como infecciones graves, polineuropatía, síndrome de disfunción orgánica múltiple y muerte.

La aparición de esta comorbilidad relacionada a la hiperglucemia y a la deficiencia relativa de insulina, prolonga la estancia en la UCI y la estancia hospitalaria, lo que representa mayor consumo de recursos y mayores costos de atención y mortalidad.

Van den Berghe^{7,8} ha demostrado reducción de morbilidad y mortalidad en pacientes en estado crítico en una UCI quirúrgica, al mantener un control glucémico entre 80 y 110 mg/dL, sin embargo en pacientes en estado crítico con patología no quirúrgica se demostró una reducción en la morbilidad, pero no en la mortalidad con el control estricto de la glucemia.⁹

El objetivo de este trabajo es determinar la importancia de la cifra de glucemia como determinante de morbi-mortalidad en pacientes médicos y quirúrgicos en estado crítico en una población representativa de pacientes mexicanos.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño. Estudio comparativo entre dos grupos: observacional y longitudinal, con direccionalidad de cohorte y con colección prolectiva de información.

Población. Enfermos hospitalizados durante el periodo de estudio en las UCI participantes, que reunieran los siguientes criterios de inclusión: a) Edad de 14 años o mayor, b) Cualquier género, c) Registro diario de la cifra más alta de glucemia reportada durante el día. El criterio de exclusión fue: a) Ingreso a la Unidad por tránsito hospitalario. El criterio de eliminación fue: a) Información incompleta.

Sitios. Doce UCIs mixtas de hospitales públicos de la ciudad de México.

Periodo. Se recabó información durante 36 meses.

Variables. A) Demográficas: Edad, género, comorbilidad previa, Servicio de procedencia, estancia hospitalaria, estancia en UCI y motivo de egreso. B) Clínicas: Calificación de la gravedad de la enfermedad (APACHE II), de disfunción orgánica múltiple (Bruselas), de intervención terapéutica (NEMS) y de coma de Glasgow. C) Comorbilidad adquirida en la UCI: Choque, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda (SIRA), coma, sangrado de tubo digestivo alto (STDA), insuficiencia renal aguda (IRA), coagulación intravascular diseminada (CID), sepsis y síndrome de disfunción orgánica múltiple (SDOM). D) Terapéuticas: Ventilación mecánica invasiva (VM), hemodiálisis, hemotransfusión, cirugía en UCI y uso de vasoactivos.

Análisis estadístico. Consistió en estadística descriptiva (media aritmética, desviación estándar, mediana, proporciones). Estadística inferencial (prueba de normalidad de Kolmogoroff-Smirnov para determinar el estadístico a aplicar), pruebas χ^2 para variables categóricas y t de Student para muestras independientes para variables dimensionales, y análisis de regresión logística múltiple por pasos hacia atrás para determinar el impacto de la glucemia sobre la morbilidad y mortalidad. La significancia estadística se prefijó en $< .05$.

RESULTADOS

Durante el periodo de estudio, ingresaron 4,549 pacientes. De los cuales se excluyeron 579 por ignorarse el estado vital final (alta hospitalaria voluntaria o reingreso a la UTI) y 149 por no contar con información completa. Los restantes 3,821 pacientes conformaron el grupo de estudio.

De ellos, 1,902 fueron hombres (49.8%) y 1,919 fueron mujeres (50.2%). La edad media fue de 53.0 ± 18.8 años (16-104 años). El estado vital al egreso hospitalario fue vivo en 2,546 pacientes (66.6%) y muerto 1,275 pacientes (33.4%). El APACHE II medio fue de 14.6 ± 6.8 (0-42). La mortalidad predicha fue del 20.0% y la razón de mortalidad estandarizada fue de 1.67. Los valores promedio de glucemia durante los primeros 20 días de estancia en UTI se muestran en el *cuadro I*. Las diferencias entre los valores de glucemia en vivos y en no sobrevivientes se muestran en el *cuadro II*.

Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la glucemia promedio (siempre menor en el grupo de sobrevivientes) en cada uno de los primeros 20 días de estancia en UTI comparativamente con sólo una reducción de la glucemia promedio de 27 mg/dL en el grupo de no sobrevivientes. La asociación entre vivos y muertos de acuerdo al nivel de glucemia promedio durante la estancia en UTI se presenta en el *cuadro III*. Los resultados de estas regresiones fueron significativos para todos los umbrales de glucemia investigados (< 110 , < 125 , < 150 , < 175 y < 200 mg/dL) ($p < .001$ para todos los umbrales).

De las comorbilidades adquiridas en la UCI, 1,965 pacientes (86.6%) tuvieron una o más de ellas (*cuadro IV*).

Cuadro I. Valores promedio de glucemia durante los primeros 20 días de estancia en UCI.

Día	Determinaciones	Glucemia (mg/dL)
1	3,781	217 ± 124 (17-1,212)
2	3,482	196 ± 96 (11-865)
3	2,835	193 ± 95 (17-796)
4	2,302	192 ± 95 (12-900)
5	1,838	194 ± 91 (13-897)
6	1,470	197 ± 89 (19-800)
7	1,225	195 ± 90 (35-843)
8	1,023	196 ± 92 (43-760)
9	872	197 ± 89 (33-800)
10	751	199 ± 90 (49-828)
11	643	195 ± 90 (35-800)
12	549	194 ± 88 (17-945)
13	481	191 ± 82 (45-431)
14	428	193 ± 93 (50-825)
15	365	190 ± 93 (25-800)
16	324	185 ± 79 (24-509)
17	290	180 ± 85 (28-761)
18	259	187 ± 82 (43-523)
19	223	183 ± 80 (29-674)
20	198	183 ± 90 (76-800)

Cuadro II. Diferencias entre los valores de glucemia en vivos y en no sobrevivientes.

Día	Vivos	Muertos	p
1	214 ± 122	223 ± 128	< 0.05
2	189 ± 88	211 ± 108	< 0.001
3	182 ± 88	210 ± 103	< 0.001
4	181 ± 89	209 ± 102	< 0.001
5	185 ± 85	206 ± 97	< 0.001
6	185 ± 82	210 ± 95	< 0.001
7	183 ± 82	207 ± 97	< 0.001
8	179 ± 78	210 ± 101	< 0.001
9	182 ± 80	210 ± 94	< 0.001
10	187 ± 81	208 ± 95	< 0.005
11	181 ± 77	205 ± 99	< 0.005
12	180 ± 78	204 ± 94	< 0.005
13	179 ± 71	200 ± 88	< 0.005
14	180 ± 83	203 ± 98	< 0.05
15	178 ± 87	199 ± 96	< 0.05
16	166 ± 70	198 ± 82	< 0.001
17	163 ± 62	191 ± 96	< 0.01
18	162 ± 64	204 ± 88	< 0.001
19	162 ± 64	197 ± 86	< 0.005
20	164 ± 65	196 ± 103	< 0.05

Las regresiones para el desarrollo de comorbilidad durante la estancia en UTI, considerando la calificación de Bruselas del primer día como la variable predictora principal, alcanzaron significancia estadística en todos los umbrales investigados de glucemia.

De acuerdo a los resultados, el umbral promedio de glucemia < 150 mg/dL parece reducir el riesgo de morbilidad en pacientes mexicanos en estado crítico, sin embargo, como otras valoraciones pronósticas los comprueban, la cifra de glucemia no es muy buen predictor de morbilidad.

DISCUSIÓN

Los pacientes en estado crítico tienen un intenso estrés. La respuesta al estrés se manifiesta como un síndrome que incluye hipermetabolismo (incremento en el consumo de oxígeno, hiperglucemia, catabolismo proteico, etc.), estado cardiovascular hiperdinámico y manifestaciones clínicas de fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea y leucocitosis.¹⁰

De los componentes de la respuesta al estrés, la hiperglucemia y la resistencia a la insulina son muy comunes en los enfermos graves y se han asociado con desenlaces adversos.¹¹⁻¹³

Cuadro III. Asociación entre vivos y muertos de acuerdo al nivel de glucemia promedio durante la estancia en UTI.

Nivel medio de glucemia (mg/dL) durante la estancia en UTI	Vivos (%)	Muertos (%)	p
< 110	243 (6.4)	58 (1.5)	< 0.001
> 110	2,303 (60.3)	1,217 (31.9)	
< 125	460 (12.0)	107 (2.8)	< 0.001
> 125	2,086 (54.6)	1,168 (30.6)	
< 150	925 (24.2)	285 (7.5)	< 0.001
> 150	1,621 (42.4)	990 (25.9)	
< 175	1,347 (35.3)	480 (12.6)	< 0.001
> 175	1,199 (31.4)	795 (20.8)	
< 200	1,673 (43.8)	667 (17.5)	< 0.001
> 200	873 (22.8)	608 (15.9)	

Cuadro IV. Asociación entre ausencia y presencia de comorbilidad adquirida en UTI, de acuerdo al nivel de glucemia promedio durante la estancia en UTI.

Nivel medio de glucemia (mg/dL) durante la estancia en UTI	Sin comorbilidad adquirida en la UTI (%)	Con comorbilidad adquirida en la UTI (%)	p
< 110	38 (1.7)	134 (5.9)	< 0.005
> 110	267 (11.8)	1,831 (80.7)	
< 125	59 (2.6)	263 (11.6)	< 0.01
> 125	246 (10.8)	1,702 (75.0)	
< 150	112 (4.9)	577 (25.4)	< 0.05
> 150	193 (8.5)	1,388 (61.1)	
< 175	171 (7.5)	913 (40.2)	< 0.01
> 175	134 (5.9)	1,052 (46.3)	
< 200	203 (8.9)	1,177 (51.9)	< 0.05
> 200	102 (4.5)	788 (34.7)	

En el año 2001, Van den Berghe reportó una reducción en morbilidad y mortalidad en pacientes en estado crítico en una UCI quirúrgica al mantener un control estricto de la glucemia (entre 80 y 110 mg/dL) mediante la terapia intensiva con insulina.^{7,8}

En el año 2006, el mismo autor en pacientes en estado crítico con patología médica, sólo reportó reducción en la morbilidad siguiendo la misma metodología, pero no en la mortalidad.⁹

En el presente trabajo, aunque no se realizaron intervenciones terapéuticas, por ser un estudio ob-

servacional, encontramos un hallazgo semejante al del estudio de Van den Berghe, ya que los pacientes con un umbral de < 150 mg/dL, parece haber una reducción en la morbilidad en pacientes en estado crítico en las UCI médicoquirúrgicas.

Aunque no son claros los mecanismos por los que la terapia intensiva con insulina ha reducido morbilidad en pacientes en estado crítico, se han postulado como probables la inmunomodulación por acción de la insulina y el fomento de las acciones fisiológicas del óxido nítrico.¹⁴⁻²⁹

Se ha documentado que la insulina tiene efectos proinflamatorios y antiinflamatorios, esto es, su actividad es inmunomoduladora. Sus efectos proinflamatorios principales se relacionan a una mejoría en la actividad fagocítica de neutrófilos y macrófagos; además tiene un efecto antiapoptótico.^{19,20}

Se sabe que la apoptosis favorece la diferenciación de linfocitos CD₄ a Th₂, con la producción de citocinas antiinflamatorias.¹⁶ Al ejercer su efecto antiapoptótico, la insulina determina que el mecanismo principal de muerte celular sea necrosis, con la cual hay una diferenciación de linfocitos CD₄ a Th₁, dando como resultado un predominio en la producción y liberación de citocinas proinflamatorias. Por otra parte, se ha reportado un efecto antiinflamatorio de la insulina, reduce el factor nuclear κ B (NF κ B), la producción de radicales libres derivados de oxígeno, la expresión de moléculas de adhesión intracelular (ICAM-1) y de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1). La señal celular cardinal de la inflamación es la transcripción del NF κ B, el cual induce la transcripción de citocinas proinflamatorias, moléculas de adhesión y enzimas que generan radicales libres derivados de oxígeno.²¹ Ito et al.²⁸ observaron una actividad reducida de la DADH después de incubar células endoteliales con el factor de necrosis tumoral (FNT).

Un hallazgo interesante es que la hiperglucemia estimula la producción del FNT y la insulina al lograr el control glucémico reduce su producción.²⁴ Existió un impacto positivo en nuestros pacientes, ya que en los primeros 20 días en que se analizó el promedio en la cifra de glucemia, los valores reportados siempre fueron menores en el grupo de sobrevivientes y se logró en éstos, un mejor control de la cifra promedio de glucemia durante este periodo de tiempo que en los pacientes que no sobrevivieron. Por lo anterior, parece aconsejable lograr un control glucémico con un umbral menor a 150 mg/dL, a partir del cual se demuestra un menor riesgo de morbilidad en nuestros pacientes.

CONCLUSIONES

La respuesta de fase aguda en pacientes en estado crítico produce hiperglucemia, los mecanismos fisiopatológicos que producen la hiperglucemia en los pacientes en estado crítico son: activación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, activación del sistema adrenérgico y activación del sistema de citocinas.

La terapia intensiva con insulina en pacientes en estado crítico ha reducido la morbilidad y en grupos específicos de pacientes también la mortalidad. Los posibles mecanismos por los cuales se han logrado estos resultados con la terapia intensiva con insulina son: inmunomodulación por insulina y a través de regulación del tono vascular basal y mediante una mejoría circulatoria al favorecer las acciones del óxido nítrico.

En este trabajo se demostró que el umbral de glucemia < a 150 mg/dL, reduce la comorbilidad adquirida en la UCI y reduce la mortalidad. Por lo que se concluye que el mantener la glucemia bajo este umbral, mejora el pronóstico de los pacientes en estado crítico de una gran muestra mexicana.

Se sugiere como blanco terapéutico, que la glucemia más alta registrada durante el día sea menor a 150 mg/dL, cifra coincidente a la sugerida en las guías de manejo de la sepsis grave y choque séptico, para reducir riesgos de mortalidad y costos en la atención de estos padecimientos.^{30,31}

BIBLIOGRAFÍA

1. Mizock BA. Metabolic derangements in sepsis and septic shock. *Crit Care Clin* 2000;16:16-30.
2. Stoner HB. Metabolism after trauma and in sepsis. *Circ Shock* 1986;19:75-87.
3. Wilmore DW. The wound as an organ. In: Little RA, Frayn KN, eds. *The Scientific basis for the care on the critically ill*. Manchester, UK: Manchester University Press; 1986:98:45-59.
4. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of literature. *Am J Med* 1995;98:75-84.
5. Rivier C, Chizzonite R, Cale W. In the mouse, the activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis by a lipopolysaccharide (endotoxin) is mediated through interleukin-1. *Endocrinology* 1989;125:2800 Abstract.
6. Dunn AJ. The role of interleukin-1 and tumor necrosis factor alpha in the neurochemical and neuroendocrine responses to endotoxin. *Brain Res Bull* 1992;29:807 Abstract.
7. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest Ch, Bruyninckx F, Schetz M et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
8. Van den Berghe G, Wouters P, Bouillon R, Weekers F, Verwaest Ch, Schetz M et al. Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31:359-66.

9. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters P, Milants I, Van Wijngaerden et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
10. Anname D, Melchior JC. Hormone replacement therapy for the critically ill. *Crit Care Med* 2003;31:634-5.
11. Sonksen P, Sonkesen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *Br J Anaesth* 2000;85:69-79.
12. Levovitz HE. Insulin resistance: definition and consequences. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2001;2 Suppl:S135-S148.
13. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, Ebans TW. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-7.
14. Saltiel AR, Kahn R. Insulin signaling and the regulation of glucose and lipid metabolism. *Nature* 2001;414:799-806.
15. Modlin R, Brighbill H. The toll of innate immunity on microbial pathogens. *N Engl J Med* 1999;340:1834-5.
16. Voll RE, Hermann M, Roth EA, Stach C, Kalden JR. Immunosuppressive effects of apoptotic cells. *Nature* 1997;390:350-1.
17. Hotchkiss R, Karl I. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med* 2003;348:138-50.
18. Russell J. Management of sepsis. *N Engl J Med* 2006;355:1699-1713.
19. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen P, Beach M, Yeager M. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999;88:1011-16.
20. Gallacher SJ, Thompson G, Fraser WD. Neutrophil bactericidal function in diabetes mellitus: Evidence for association with blood glucose control. *Diabetes Med* 1995;12:916-20.
21. Dandona P, Aljada A, Mohanty P. Insulin Inhibits Intracellular Nuclear Factor- κ B and stimulates 1α 25(OH) $_2$ D $_3$ in Mononuclear Cells in Obese Subjects: Evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3257-65.
22. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor κ B: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066-71.
23. Aljada A, Ghanim H, Saadeh R, Dandona P. Insulin inhibits NF- κ B and MCP-1 expression in human aortic endothelial cells. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3266-70.
24. Siroen MP et al. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: A possible explanation of reduced morbidity and mortality. *Crit Care Med* 2005;33:504-10.
25. Castillo L, Al-Khadra E. Hyperglycemia, asymmetric dimethylarginine, and patient survival: Dysregulation of complex networks and the metabolic basis of disease. *Crit Care Med* 2005;33:674-6.
26. Dayoub H, Achan V, Adimoolam S. Dimethylarginine dimethylaminohydrolase regulates nitric oxide synthesis. Genetic and physiological evidence. *Circulation* 2003;108:3042-7.
27. Stuhlinger M, Abbasi F, Chu J. Relationship between insulin resistance and endogenous nitric oxide synthase inhibitor. *JAMA* 2002;287:1420-6.
28. Ito A, Tsao P, Adimoolam, Kimoto M, Ogawa T, Cooke J. Novel mechanism for endothelial dysfunction. Dysregulation of dimethylarginine dimethylaminohydrolase. *Circulation* 1999;99:3092-5.
29. Williams S, Cusco J, Roddy M, Johnstone M, Creager M. Impaired nitric oxide-mediated vasodilatation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567-74.
30. Dellinger R. Surviving sepsis campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004;32:858-73.
31. Angus D, Linde-Zwirble W, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky M. Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29:1303-10.

Correspondencia:

Dr. Juan Pedro Chávez-Pérez.
 Dr. Balmis Núm. 148 Col. Doctores
 Del. Cuauhtémoc.
 México, D.F.
 Tel. 27-89-20-00 extensión 1363.
 Cel. 04455-2186-1604.
 Correo electrónico: jupechape@hotmail.com