

Administración de tiamina en el paciente crítico para optimizar el metabolismo de carbohidratos y disminuir los requerimientos de insulina

Jessica Esther Herrera Porras,* José Antonio Fonseca Lazcano,*
 Carmen Margarita Hernández Cárdenas*

RESUMEN

Objetivo: Demostrar que la suplementación con tiamina en el paciente crítico optimiza el metabolismo de carbohidratos y reduce requerimientos de insulina.

Diseño: Estudio clínico, prospectivo, longitudinal.

Sitio: La Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Pacientes: 36 enfermos críticos ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos que permanecieron por lo menos 24 horas en la unidad.

Intervenciones: Se administraron dosis de 300 mg/día de tiamina parenteral durante los primeros tres días de estancia.

Mediciones y resultados principales: Fueron registrados diariamente niveles de glucosa en sangre, lactato y requerimientos de insulina. Se estimaron riesgos relativos respecto a la posibilidad de presentar o no por lo menos un evento de hiperglucemia RR 0.46 (0.059, 0.580), p 0.016. Se observó un factor protector 50% cuando se usa tiamina con lo que podemos deducir que la administración de tiamina reduce el riesgo a presentar episodios de hiperglicemia. No hay diferencia significativa en los niveles de lactato, requerimientos de insulina por día, o en el número de eventos en cada grupo, condición debida, principalmente a lo disperso de los resultados.

Conclusiones: Dada la dispersión obtenida en la población, y los resultados obtenidos en el análisis de riesgo relativo valdría la pena aumentar el número de muestra dado que la tendencia a disminuir episodios de hiperglucemia se encuentra en pacientes tratados con tiamina.

Palabras clave: Deficiencia de tiamina, hiperglucemia, paciente crítico, lactato, requerimientos de insulina.

SUMMARY

Objective: To show that thiamine supplementation in critically ill patients optimizing the metabolism of carbohydrates and reduces insulin requirements.

Design: Clinical Study, Prospective, Longitudinal.

Sitting: The Intensive Care Unit of the Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

Patients: Admitted in Intensive Care Unit during their first 24 hours of stay.

Interventions: Doses of thiamine 300 mg for the first three days of stay.

Measurements and principal results: Daily, it was registered: levels of glucose in blood, lactate and in insulin requirements. Relative risks were estimated with respect to the possibility of present or not at least one event of hyperglycemia RR 0.46 (0.059, 0.580), p 0.016. It was observed a protector of factor to 50% when thiamine was used we could deduce that thiamine administration reduces the risk to have episodes of hyperglycemia. There isn't significant difference in the levels of lactate, daily insulin requirement, or the number of events in each group, condition, mainly to the dispersion of the results.

Conclusions: Given the dispersion obtained in the population, and the results obtained in the analysis of relative risk it would be worth to increase the number of sample given that tendency to decrease episodes of hyperglycemia in patients that were treated with thiamine.

Key words: Thiamine deficiency, hyperglycemia, critical patient, lactate, insulin requirements.

* Unidad de Terapia Intensiva del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán».

INTRODUCCIÓN

La respuesta metabólica en el paciente crítico, representa una compleja y fascinante gama de interacciones fisiológicas, hay grandes áreas que significan un desafío, tal es el caso de la nutrición; cuyo papel en el manejo del paciente crítico es relevante para el progreso del mismo, debido a esto es importante considerar el papel de diversos micronutrientes en el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SRIS) y el metabolismo del paciente crítico.¹

En conjunto, los estudios publicados actualmente no son concluyentes en cuanto a si puede haber ciertos subgrupos de población con un límite de bajo consumo y en los cuales sea realmente benéfico el uso de suplementos. Las deficiencias de micronutrientes se encuentran de manera preexistente en los pacientes hospitalizados. Las deficiencias se producen debido a la administración inadecuada o inapropiada, aumento de las necesidades y al aumento de las pérdidas de los mismos que afectan a diversos procesos bioquímicos y que provocan una disfunción orgánica, mala cicatrización de heridas y alteración del estado inmune con secuelas perjudiciales para el paciente. El tratamiento precoz puede prevenir la aparición de daño neurológico permanente.² Como la tiamina está tan íntimamente ligada con el metabolismo de carbohidratos, una dieta rica en glucosa, como por ejemplo, la nutrición parenteral o nutrición enteral aumenta los requerimientos basales. En este contexto, la deficiencia de tiamina puede ser seguida por cambios en el metabolismo intermedio que produce acidosis láctica, y que puede causar o empeorar el estado del enfermo crítico. Es importante determinar si la suplementación de tiamina en estos pacientes disminuye posibles complicaciones y los días de estancia en la Unidad de Terapia Intensiva.³

Nota: Este estudio cuenta con la aprobación de la Comisión de Ética en Investigación del Instituto

Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición «Salvador Zubirán», coordinado por el Dr. Carlos A. Aguilar Salinas con el Número de Referencia 623.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño de estudio: Estudio clínico, prospectivo, longitudinal. Se incluyeron a 50 de los pacientes ingresados en UTI. Se formaron dos grupos de 25 sujetos cada uno. Al grupo de prueba se le administraron 300 mg/día de tiamina intramuscular durante los primeros tres días de estancia, no así al grupo control. Se registraron diariamente por lo menos una medición de glucosa sérica, aunque se realizaron tantas mediciones, según fue necesario para el manejo del paciente. Se registraron además: número de eventos de hiperglucemia (mediciones superiores a 150 mg/dL), requerimientos de insulina para 24 horas y niveles de lactato por lo menos en una ocasión. Los grupos fueron conformados de manera aleatoria, habiendo estimado un tamaño de muestra de 10 pacientes para una potencia de prueba de 90%. El seguimiento individual de los pacientes en ambos grupos se llevó a cabo durante toda su estancia en la Unidad de Terapia Intensiva, y concluyó, al alta de la misma.

Se crearon dos grupos de ocho pacientes cada uno con diagnóstico, previo a su ingreso de diabetes mellitus. Un grupo de prueba al cual se le administró tiamina parenteral (300 mg/día por tres días) y un grupo control o testigo.

En el *cuadro I* se muestran los criterios de inclusión y exclusión al estudio.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se utilizó el software de estadística MINITAB 13.1. Los resultados se expresan en media y desviación estándar, o porcentajes cuando fue necesario. La comparación de medias se realizó por prueba de Mann Whitney y χ^2 cuando se trató de porcentajes. Se estimaron riesgos relativos con intervalos de

Cuadro I. Criterios de inclusión y exclusión para el estudio.

Criterios de inclusión:

Pacientes ingresados por encontrarse en estado crítico a la UTI
Pacientes cuyo tiempo de estancia en UTI no se encuentra definido
Pacientes que presenten inestabilidad de por lo menos un órgano
Pacientes con o sin ventilación mecánica
Pacientes sin requerimientos de insulina

Criterios de exclusión:

Pacientes ingresados a UTI únicamente para vigilancia postquirúrgica
Pacientes con falla hepática
Pacientes con diabetes mellitus (excepto para el subgrupo de diabéticos)
Pacientes alcohólicos con encefalopatía

confianza a 95%. Se tomó como significativa una p menor a 0.05.

RESULTADOS

En el grupo tratamiento de no diabéticos se observaron un promedio menor de eventos de hiperglucemia por día, sin alcanzar significancia estadística contra el grupo sin tiamina como se observa en el *cuadro II*.

Tomando en cuenta el total de eventos de hiperglucemia en ambos grupos, se encontró un número menor de eventos con un total de 47 en el grupo que fue tratado con dosis de tiamina y 57 en el grupo control ($p = 0.341$).

En cuanto a los requerimientos de insulina por día, en el grupo tiamina se encontró un requerimiento de 4.288 ± 4.789 unidades por día, y de 3.37 ± 6.65 unidades por día en el grupo control ($p = 0.1456$).

Los niveles séricos de lactato del grupo tiamina fueron de 1.584 ± 0.629 mL y de 1.856 ± 0.495 mL en el grupo control, con una $p = 0.096$, intervalo de confianza 95% de (-0.05, 1.954).

Al analizar el número de pacientes que nunca presentaron ningún episodio de hiperglucemia se encontró que en el grupo de pacientes con tiamina hubo 14 pacientes, mientras que en el grupo control hubo sólo seis pacientes libres de episodios de hiperglucemia ($p = 0.016$).

Se estimó el riesgo relativo respecto a la posibilidad de presentar o no por lo menos un even-

to de hiperglucemia RR 0.46 (0.059, 0.580), $p = 0.016$, observando una disminución de 50% en el riesgo de presentar estos eventos cuando se administra tiamina.

Subgrupo con diabetes mellitus

Una vez analizados estos datos tomando en cuenta los eventos de hiperglucemia en cada grupo, se obtuvo una media de 0.505 ± 0.282 para los pacientes que recibieron tiamina y 0.644 ± 0.102 para el grupo control ($p = 0.227$). Tampoco hubo diferencia significativa en los niveles de lactato entre grupo tiamina como se muestra en el *cuadro III*.

Los subgrupos de ocho pacientes cada uno con diabetes mellitus tipo 2 que recibieron dosis de tiamina, por el número de eventos de glucosa mayor a 150 mg/dL registrados durante los días de estancia en terapia intensiva, se encontró que el número de episodios de hiperglucemia fue menor en el grupo que recibió tiamina con un total de 41 episodios mientras que en el grupo control se observó un total de 80 episodios de hiperglucemia, como se observa en los *cuadros IV y V*.

Como se muestra en la *figura 1*, se puede deducir que en el grupo que se utilizó tiamina los valores de glucemia tienden a ser más homogéneos que en los grupos de control.

Cuadro II. Análisis estadístico de grupo tiamina y grupo control.

VARIABLES ANALIZADAS	Tipo de prueba	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza 95%	P
Episodios de hiperglucemia en ambos grupos	Análisis descriptivo	GT. 1.880 GC. 2.440	GT. 2.906 GC. 2.973		
Episodios de hiperglucemia en ambos grupos	Prueba de Mann-Whitney			(-2.001, 0.000)	0.1970
Número de episodios de hiperglucemia totales por grupo	Análisis de proporciones			(-0.285528, 0.098891)	0.341
Requerimiento de insulina en ambos grupos	Análisis descriptivo	GT. 4.288 GC. 3.37	GT. 4.789 GC. 6.65		
Requerimiento de insulina en ambos grupos	Prueba de Mann-Whitney			(-0.031, 2.428)	0.1456
Niveles de lactato en ambos grupos	Análisis comparativo	GT. 1.584 GC. 1.856	GT. 0.629 GC. 0.495	(-0.050, 0.594)	0.096
Episodios de hiperglucemia (pacientes con al menos 1 episodio) por grupo	Análisis de riesgo relativo			(0.0595091, 0.580491)	0.016 Riesgo relativo = 0.46

GT: Grupo tiamina, GC: Grupo control.

Cuadro III. Análisis estadístico del subgrupo tiamina y subgrupo control para pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Variables analizadas	Tipo de prueba	Media	Desviación estándar	Intervalo de confianza 95%	P
Episodios de hiperglicemia en ambos grupos	Análisis comparativo	GT. 0.505	GT. 0.282	(-0.383, 0.106)	0.227
		GC. 0.644	GC. 0.102		
Niveles de lactato en ambos grupos	Análisis comparativo	GT. 1.800	GT. 0.220	(-0.331, 0.581)	0.551
		GC. 1.925	GC. 0.526		

GT: Grupo tiamina, GC: Grupo control.

Cuadro IV. Número de eventos de hiperglicemia por paciente con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo de pacientes que recibió tiamina.

Paciente	No. de eventos
1	6
2	1
3	4
4	4
5	12
6	4
7	1
8	9
Total	41

Cuadro V. Número de eventos de hiperglicemia por paciente con diabetes mellitus tipo 2 en el grupo control.

Paciente	No. de eventos
1	6
2	7
3	12
4	10
5	9
6	5
7	14
8	17
Total	80

DISCUSIÓN

En el trauma, accidental o quirúrgico, y en la sepsis, hay una rápida movilización de sustratos calóricos endógenos, una hiperglucemia coincidente con hiperinsulinemia y elevada utilización de las grasas como fuente calórica, todo ello acompañado de un catabolismo proteico exagerado.⁴

Los micronutrientes juegan un papel central en el metabolismo y en el mantenimiento de la función del tejido. La deficiencia subclínica de micronutrientes es más difícil de reconocer y la evaluación de laboratorio es a menudo complicada por la respuesta de fase aguda. El beneficio clínico es más probable en aquellas personas que se encuentran gravemente enfermas y corren el riesgo de complicaciones. Existe un interés creciente en el papel de los micronutrientes (elementos traza esenciales y vitaminas) en el mantenimiento de la salud, en la prevención y en la optimización de los tratamientos de la enfermedad.^{5,6}

Los niveles totales de tiamina (TPP esencialmente) son mucho más bajos en los seres humanos de otras especies,⁷ alrededor de 40% de la tiamina total del cuerpo es en los músculos y sólo 1% en la

sangre, en su mayoría se encuentra en los eritrocitos como TPP (80%). Los niveles de tiamina en el cerebro son bajos, lo que podría explicar la alta sensibilidad del sistema nervioso humano a la deficiencia de tiamina, como se informó en varios grupos de pacientes diferentes. Como la tiamina tiene una vida media corta y sólo una reserva limitada, es necesario un suministro diario exógeno para evitar la deficiencia.⁸

La tiamina en forma de pirofosfato de tiamina, es un cofactor esencial en la descarboxilación oxidativa, glucólisis y para la producción de energía. Diversos estudios han demostrado que la enfermedad grave en adultos y niños se caracteriza por el agotamiento de tiamina absoluta o relativa, y que ésta se asocia con un aumento de casi 50% de la mortalidad. La deficiencia de tiamina se debe sospechar en diferentes escenarios clínicos, tales como sepsis, quemaduras severas, insuficiencia cardíaca inexplicable o acidosis láctica, trastorno neurológico en pacientes con antecedentes de alcoholismo, cirugía, desnutrición crónica o en el uso prolongado del apoyo nutricional artificial. Sin embargo, los suplementos de tiamina no se administran como maniobra única en los pacientes de la Unidad

de Terapia Intensiva. Esta vitamina hidrosoluble, es también componente esencial del metabolismo celular. Una deficiencia puede, por tanto ser potencialmente mortal.³ La tiamina existe en el cuerpo en diferentes formas, incluyendo la tiamina, el monofosfato de tiamina y difosfato de tiamina, también conocida como el pirofosfato de tiamina (PPT),⁹ el derivado más importante de la tiamina. Sirve como una coenzima indispensable para la descarboxilación oxidativa mitocondrial¹⁰ y ofrece el mejor marcador del estado nutricional.^{7,9} TPP es un cofactor de la piruvato y 2-oxoglutarato deshidrogenasa, necesarias para la síntesis mitocondrial de ATP, y para transcetolasa, una enzima citosólica que participa en el ciclo de las pentosas-fosfato, que juega un papel importante en mantener el estado redox celular a través de NADPH y la síntesis de glutatión.^{7,11-13} Por lo tanto, la tiamina es esencial para la producción de energía de la glucosa, a través de la conversión de piruvato a partir de la glucosa en acetilcoenzima A para entrar en el ácido cítrico (Ciclo de Krebs). Como la tiamina está tan íntimamente ligada con el metabolismo de carbohidratos, una dieta rica en glucosa, por ejemplo, la nutrición parenteral o nutrición enteral aumenta los requisitos normales de la vitamina. En este contexto, la deficiencia de tiamina puede ser seguida por cambios en el metabolismo intermedio que produce una acidosis láctica, la cual puede causar o empeorar la acidosis metabólica en el enfermo crítico.^{3,7,14} Pese a esto, hasta ahora no se ha demostrado que la administración de micronutrientes se encuentre relacionada con el control de los niveles de lactato o glicemia en estos pacientes. En 2008, en un estudio prospectivo, aleatorizado, doble ciego, Berger y asociados¹⁵ demostraron que la intervención de micronutrientes no redujo la disfunción orgánica temprana, pero redujo significativamente la respuesta

inflamatoria en la cirugía cardíaca y los pacientes de trauma ($p = 0.039$), así como la duración de la estancia hospitalaria (26 ± 19 frente a 39 ± 24 días, $p = 0.016$, en el grupo de intervención y placebo, respectivamente).¹⁵

En este estudio no se encontró diferencia significativa en los niveles de lactato, requerimientos de insulina por día, así como el número de eventos en cada grupo, condición debida, principalmente, a lo disperso de los resultados (desviación estándar). Este efecto también se observó en el grupo de diabéticos. Dicha condición puede atenuarse cuadruplicando el tamaño de muestra y reevaluar nuevamente. En el grupo que se utilizó tiamina hubo mayor cantidad de pacientes sin eventos de hiperglucemia, a pesar de la semejanza clínica y condición de gravedad, lo cual sugiere que la dispersión de resultados tuvo impacto en el análisis. Cabe recordar que las fórmulas para estimación del tamaño de muestra asumen distribución normal.

Dada la dispersión obtenida en la población de muestra y los resultados obtenidos en el análisis de riesgo relativo, valdría la pena cuadruplicar el número de muestra para lograr obtener un resultado significativo que nos permita comprobar que la administración de tiamina resulta útil para lograr un mejor control glucémico en el paciente crítico dado que la tendencia a tener menos episodios de hiperglucemia se encuentra en los pacientes a los cuales se les administró tiamina y las tablas tienden a ser diferentes; sin embargo, no se puede comprobar esto por la dispersión de la muestra. Además de lo dispersa que resulta la muestra, la significancia no resulta importante debido a que aún hay un factor bioquímico que interactúa con la tiamina el cual no se está tomando en cuenta.

Aunque consideramos que la falta de diferencia entre ambos grupos se ve influenciada por la dis-

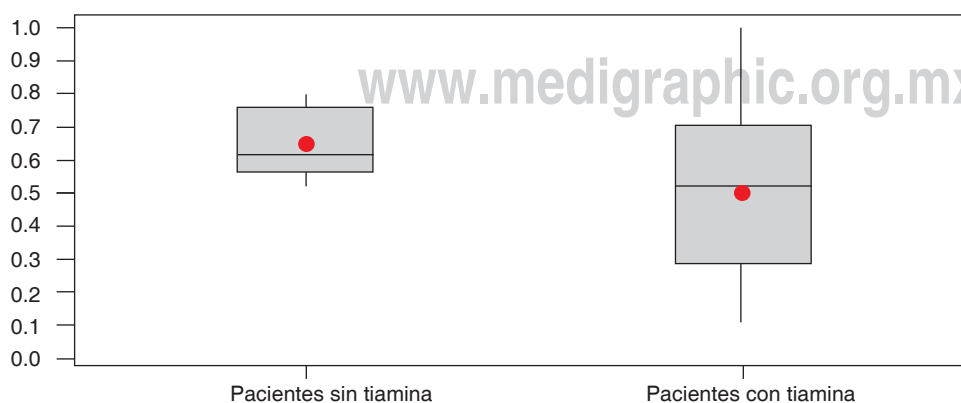


Figura 1.

Episodios de hiperglucemia en ambos grupos.

persión de datos, estos resultados son consistentes con los trabajos de Corcoran y su grupo¹⁶ quienes llevaron a cabo un estudio con una cohorte de 129 pacientes de Australia, y no fueron capaces de demostrar una asociación entre los niveles plasmáticos de estado de tiamina, la inflamación sistémica y la mortalidad en el paciente crítico, y tampoco pudo concluirse beneficio con el uso de la vitamina. En un estudio prospectivo y observacional, Donnino y colaboradores¹⁷ evaluaron el estado de tiamina en los pacientes críticos ingresados en la UCI, y se observó una prevalencia relativamente alta de deficiencia de tiamina así como una correlación de ésta con la acidosis láctica; sin embargo, aún dada la evidencia de la deficiencia de tiamina en el paciente crítico, la muestra obtenida no logró mostrar significancia en cuanto a los niveles de lactato registrados.

CONCLUSIONES

Se observó menor número de eventos de hiperglucemia en el grupo que fue suplementado con tiamina en sus primeros tres días de estancia. No hubo diferencia significativa entre los niveles de lactato e insulina requerida en 24 horas entre todos los grupos. Los enfermos diabéticos muestran un comportamiento semejante. Se requiere de una muestra cuatro veces mayor para poder demostrarlo.

AGRADECIMIENTOS

Al Dr. José Antonio Fonseca Lazcano por su asesoría, apoyo y por todas sus enseñanzas. A mis padres por su esfuerzo y apoyo incondicional.

BIBLIOGRAFÍA

1. Klein M, Weksler N, Gurman GM. Fatal metabolic acidosis caused by thiamine deficiency. *J Emerg Med.* 2004;26:301-303.
2. Cruickshank AM, Telfer AB, Shenkin A. Thiamine deficiency in the critically ill. *Intensive Care Med.* 1988;14:384-387.
3. Wooley JA. Characteristics of thiamine and its relevance to the management of heart failure. *Nutr Clin Pract.* 2008;23:487-493.
4. Soguel L, Chiólero RL, Ruffieux C, et al. Monitoring the clinical introduction of a glutamine and antioxidant so-

- lution in critically ill trauma and burn patients. *Nutrition.* 2008;24:1123-1132.
5. Soukoulis V, DiHu JB, Sole M, et al. Micronutrient deficiencies. An unmet need in heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54:1660-1673.
6. Shenkin A. Micronutrients in health and disease. *Postgrad Med J.* 2006;82:559-567.
7. Gangolf M, Czerniecki J, Radermecker M, et al. Thiamine status in humans and content of phosphorylated thiamine derivatives in biopsies and cultured cells. *Plos One.* 2010;5:e13616.
8. Manzanares W, Hardy G. Thiamine supplementation in the critically ill. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2011;14:610-617.
9. Sica DA. Loop diuretic therapy, thiamine balance, and heart failure. *Congest Heart Fail.* 2007;13:244-247.
10. Klooster A, Leuvenink HGD, Gans ROJ, et al. Tissue thiamine deficiency as potential cause of delayed graft function after kidney transplantation: thiamine supplementation of kidney donors may improve transplantation outcome. *Med Hypotheses.* 2007;69:873-878.
11. Kopelman MD, Thomson AD, Guerrini I, et al. The Korsakoff syndrome: clinical aspects, psychology and treatment. *Alcohol Alcohol.* 2009;44:148-154.
12. Berger MM, Shenkin A, Revelly JP, et al. Copper, selenium, zinc, and thiamine balance during continuous venovenous hemodiafiltration in critically ill patients. *Am J Clin Nutr.* 2004;80:410-416.
13. Lima LF, Leite HP, Taddei JA. Low blood thiamine concentrations in children upon admission to the intensive care unit: risk factors and prognostic significance. *Am J Clin Nutr.* 2011;93:57-61.
14. Depeint F, Bruce WR, Shangari N, et al. Mitochondrial function and toxicity: role of the B vitamin family on mitochondrial energy metabolism. *Chem Biol Interact.* 2006;163:94-112.
15. Berger MM, Soguel L, Shenkin A, et al. Influence of early antioxidant supplements on clinical evolution and organ function in critically ill cardiac surgery, major trauma, and subarachnoid hemorrhage patients. *Crit Care.* 2008;12:R101.
16. Corcoran T, O'Neill M, Webb S, et al. Prevalence of vitamin deficiencies on admission: relationship to hospital mortality in critically ill patients. *Anaesth Intensive Care.* 2009;37:254-260.
17. Donnino MW, Carney E, Cocchi MN, et al. Thiamine deficiency in critically ill patients with sepsis. *J Crit Care.* 2010; 25:576-581.

Correspondencia:

L.N. Jessica Esther Herrera Porras
Calle 16 de Septiembre Núm. 306,
Col. Centro, 38260.
Cel: (52) 461 150 1212
E-mail: jessy_ehp@hotmail.com