



Hiperglucemia en el enfermo grave. ¿Epifenómeno o factor de riesgo?

Raúl Carrillo Esper,* Antonio González Chávez,** Héctor I. Cedillo Torres***

RESUMEN

La hiperglucemia es frecuente en el paciente grave y es secundaria al desequilibrio inmunometabólico y resistencia a la insulina que se manifiesta como parte de la respuesta inflamatoria local y sistémica. En diversas enfermedades atendidas en la unidad de terapia intensiva como: sepsis, episodio vascular cerebral, cardiopatía isquémica, traumatismo craneoencefálico y quemaduras, la hiperglucemia incrementa significativamente la morbilidad y mortalidad. Por lo anterior, el control estricto de la glucosa es parte fundamental de los protocolos de tratamiento.

Palabras clave: hiperglucemia, control estricto, resistencia a la insulina, sepsis, respuesta inflamatoria local y sistémica.

ABSTRACT

The metabolic disturbances as hyperglycemia are frequent in the critically ill patient. This alteration is consequence of the immunometabolic imbalance and insulin resistance that occurs during local and systemic inflammatory response. Hyperglycemia increases morbidity and mortality in patients admitted to intensive care unit with diagnosis of sepsis, stroke, burns, ischemic disease and trauma. The tight control of glucose serum levels is important in the critical care setting, and is related to better outcome, thus it must be considered in protocols of management at the intensive care unit.

Key words: hyperglycemia, glucose tight control, insulin resistance, systemic and local sepsis, inflammatory response.

La hiperglucemia en el paciente grave es frecuente y secundaria a la respuesta inmunometabólica al estrés y a la resistencia a la insulina.^{1,2} Durante muchos años se le consideró un proceso de adaptación inocuo, pero recientemente se demostró que tiene efectos dañinos que incrementan la morbilidad y mortalidad.^{1,3}

En Estados Unidos cerca del 30% de los enfermos que ingresan a un hospital tienen concentraciones de glucosa en ayuno de 126 a 200 mg/dL, sin ser diabéticos 30% de ellos.³ En la unidad de terapia intensiva este fenómeno se observa con más frecuencia, y en diversos estudios se demostró que tienen hiperglucemia entre 50 y 70% de los pacientes no diabéticos con sepsis, episodio vascular cerebral e infarto agudo de miocardio.³

La hiperglucemia en el enfermo grave no diabético plantea los siguientes cuestionamientos: 1) ¿es una enfermedad propia o un epifenómeno? 2) ¿es diabetes mellitus? 3) ¿tiene un sustrato metabólico o fisiopatológico diferente? y 4) ¿requiere tratamiento especial? El propósito del presente trabajo es contestar a estas interrogantes y actualizarse en los conceptos fisiopatológicos y de tratamiento de este padecimiento.

FISIOPATOLOGÍA

Control fisiológico de la glucosa

Ante una carga de glucosa, la insulina mantiene un control glucémico estricto por inhibición de la gluconeogénesis y el incremento en la síntesis de

* Jefe del Servicio de Terapia Intensiva, HCSAE, PEMEX. Profesor titular del curso de especialización en medicina del enfermo adulto en estado crítico en la Academia Nacional de Medicina. Academia Mexicana de Cirugía.

** Jefe de la Unidad 108 de Medicina Interna del Hospital General de México. Exresidente del Colegio de Medicina Interna de México.

*** Residente de Medicina del Enfermo Adulto en Estado Crítico del Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos, PEMEX.

Correspondencia: Dr. Raúl Carrillo E. Hospital Central Sur de Alta Especialidad, Petróleos Mexicanos. Periférico Sur 4091, colonia Fuentes del Pedregal, México, DF, CP 14140.

E-mail: seconcapcm@mail@medinet.net.mx,
antglez51@yahoo.com.mx, drgedillo2003@yahoo.com.mx
Recibido: agosto, 2005. Aceptado: octubre, 2005.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

glucógeno.¹ En este proceso metabólico el músculo esquelético y el hígado tienen un papel fundamental, pues fosforilan la glucosa y regulan la vía metabólica al seguir a la glucólisis para la síntesis de ATP o a la síntesis de glucógeno, el cual es una forma de almacenamiento energético.^{1,2} Por el contrario, cuando la concentración de glucosa disminuye, las hormonas contrarreguladoras (glucagón, catecolaminas, cortisol y la del crecimiento) incrementan la glucosa sérica y estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis; esto inhibe el consumo periférico de glucosa por su efecto antagonista a la insulina (cuadro 1).^{1,2}

Lo anterior refleja que la regulación de la concentración de la glucosa sérica, en condiciones fisiológicas, resulta de la combinación de mecanismos autorreguladores que están en estrecho equilibrio y tienen como finalidad preservar el aporte energético.¹

Respuesta neuroendocrina en el paciente grave

La respuesta neuroendocrina será distinta según la fase aguda o crónica en la que se encuentra el paciente grave.⁴⁻⁶ La respuesta inicial, inducida por estrés, en las primeras 24 a 48 horas del episodio, deriva en hiper glucemia secundaria al incremento de la secreción de hormonas de la hipófisis anterior y a la desactivación de receptores con distribución periférica de hormonas

anabólicas.^{1,4,6} Esta fase se distingue por la activación del eje somatotrópico, con liberación de cortisol, y de la hormona adrenocorticotropa. La actividad del eje hipotálamo-hipofisiario-adrenocortical se manifiesta en forma característica con un patrón bifásico durante el curso de una enfermedad grave.^{4,6}

En la fase aguda, el incremento de las concentraciones de cortisol sérico se debe al aumento de las concentraciones de hormona adrenocorticotropa ocasionado por efecto de la hormona liberadora de cortisol. Este estado de hipercortisolismo desvía el metabolismo de los carbohidratos, grasas y proteínas para que la energía resultante la aprovechen selectivamente los órganos vitales.^{4,6} La retención de líquidos y el incremento de la respuesta vasopresora e inotrópica (por angiotensina II, catecolaminas y vasopresina) conservan el estado hemodinámico.^{4,6}

Una función importante en esta fase es la inhibición del sistema inmunitario como mecanismo regulador antiinflamatorio, el cual es fundamental para evitar la progresión de la respuesta inflamatoria sistémica y el aumento de la disfunción orgánica múltiple.⁵⁻⁷

Otras respuestas endocrinas agudas comprenden la liberación de glucagón, hipersecreción de prolactina y hormona del crecimiento, con un factor de crecimiento

Cuadro 1. Mecanismos de acción de hormonas contrarreguladoras y citocinas para producir hiperglucemia

Hormonas	Mecanismos
Glucagón	Incrementa la gluconeogénesis Incrementa glucogenólisis hepática
Epinefrina	Resistencia a la insulina en el músculo esquelético por alteraciones en las señales posreceptor Incrementa la gluconeogénesis Incrementa la glucogenólisis del músculo esquelético y hepático Incrementa la lipólisis y ácidos grasos libres circulantes
Norepinefrina	Incrementa la lipólisis Incrementa la gluconeogénesis con hiperglucemia sólo en altas concentraciones
Glucocorticoides	Resistencia a la insulina en el músculo esquelético Lipólisis incrementada Gluconeogénesis aumentada
Hormona del crecimiento	Resistencia a la insulina en el músculo esquelético Lipólisis aumentada Gluconeogénesis aumentada Resistencia a la insulina en el músculo esquelético alterando las señales posreceptor
Factor de necrosis tumoral (FNT)	Resistencia hepática a la insulina

similar a la insulina circulante (IGF-1), relacionado con hipofunción tiroidea y gonadal.^{6,7}

El paciente críticamente enfermo con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos (que se define como la dependencia o el soporte intensivo durante más de 10 días) tiene una respuesta neuroendocrina diferente que se distingue por disfunción hipotalámica. Esta última se manifiesta como hipofunción hipofisiaria con disminución en la síntesis y acción de las hormonas liberadoras.^{4,5}

La respuesta hiperglucémica inicial en las primeras 24 a 48 horas después del episodio está regulada y sostenida a través de mecanismos diferentes que la respuesta tardía (tres a cinco días después del suceso) y la respuesta hiperglucémica en diferentes enfermedades clínicas será distinta, por lo que también serán factores a tomar en cuenta cuando se considere el tratamiento glucémico de estos pacientes.^{2,6}

Alteración del metabolismo de la glucosa en el paciente grave

En el paciente críticamente enfermo, el desequilibrio inmunometabólico de la respuesta inflamatoria sistémica se distingue por el incremento en las hormonas contrarreguladoras y sustratos gluconeogénicos, sobreexpresión de citocinas proinflamatorias (FNT alfa, interleucina 1,6) y resistencia a la insulina, lo que induce un desequilibrio en los mecanismos reguladores de la glucosa sérica que se traduce en hiperglucemia.^{2,4,6}

Hormonas contrarreguladoras y sustratos gluconeogénicos

Las hormonas contrarreguladoras inducen aumento en el flujo de sustratos gluconeogénicos como el glicerol, alanina y lactato que en el hígado incrementan la producción de glucosa.¹ Este proceso es amplificado por la estimulación simpática y la acción de la epinefrina, la cual, además de estimular junto con el glucagón la glucogenólisis, inhibe la secreción de insulina.^{1,2} De esta manera, el flujo de glucosa es mayor a su consumo, depuración y metabolismo. Este proceso metabólico lo corroboraron Gelfand y sus colaboradores⁸ en un estudio en el que administraron hormonas contrarreguladoras a voluntarios sanos hasta alcanzar las concentraciones séricas observadas en estrés grave, lo que resultó en síntesis 300% mayor del basal de la

glucosa a pesar de hiperinsulinemia.⁵ En otros estudios clínicos, en los que se valoraron las concentraciones de glucosa sérica y su síntesis, se observó que la infusión de catecolaminas por sí misma es suficiente para condicionar mayor hiperglucemia que la infusión de altas concentraciones de glucosa. Mediante un estudio de inhibición hormonal con somatostatina, Wolfe⁸ demostró en pacientes quemados que el glucagón es la principal hormona contrarreguladora implicada en la síntesis de la glucosa. La proteólisis del músculo esquelético en el paciente grave es independiente de la síntesis hepática de la glucosa, pero fundamental para mantener la gluconeogénesis a través del aporte de alanina, la cual es el principal aminoácido gluconeogénico.^{1,2} El lactato derivado de la glucólisis anaeróbica y del exceso de piruvato es un sustrato gluconeogénico alterno y precursor de la glucosa en el hígado. La lipólisis inducida por catecolaminas induce incremento en el flujo del glicerol, el cual se comporta en el hígado como sustrato gluconeogénico (figura 1).^{1,9}

Resistencia a la insulina y citocinas proinflamatorias

La resistencia a la insulina se define como la incapacidad de esta hormona de llevar a cabo su efecto metabólico, ya sea por disminución en la cantidad o calidad de sus receptores o por interferencia o disfunción de los mecanismos posreceptores; lo cual resulta, entre otras cosas, en hiperinsulinemia e hiperglucemia.^{1,10} La resistencia a la insulina es común en el paciente grave y se relaciona con múltiples complicaciones. Los factores que predisponen a este fenómeno son: infusión de catecolaminas, consumo de esteroides, obesidad, pancreatitis, politraumatismo, hipoxemia, respuesta inflamatoria sistémica, sepsis, intervención quirúrgica, uremia, cirrosis, edad avanzada, APACHE II y SOFA elevados, etc.^{9,10}

Los mecanismos celulares y moleculares de la resistencia periférica a la insulina en el enfermo grave, de acuerdo con lo demostrado por Shangraw⁹ y sus colaboradores, están relacionados con alteraciones del receptor y de la activación de componentes tempranos e intermedios de las vías de señalización, como son la disminución en las concentraciones del transportador de glucosa GLUT 4 (paso limitante que permite la entrada de glucosa al interior de la célula) y disfunción del posreceptor.^{1,9}

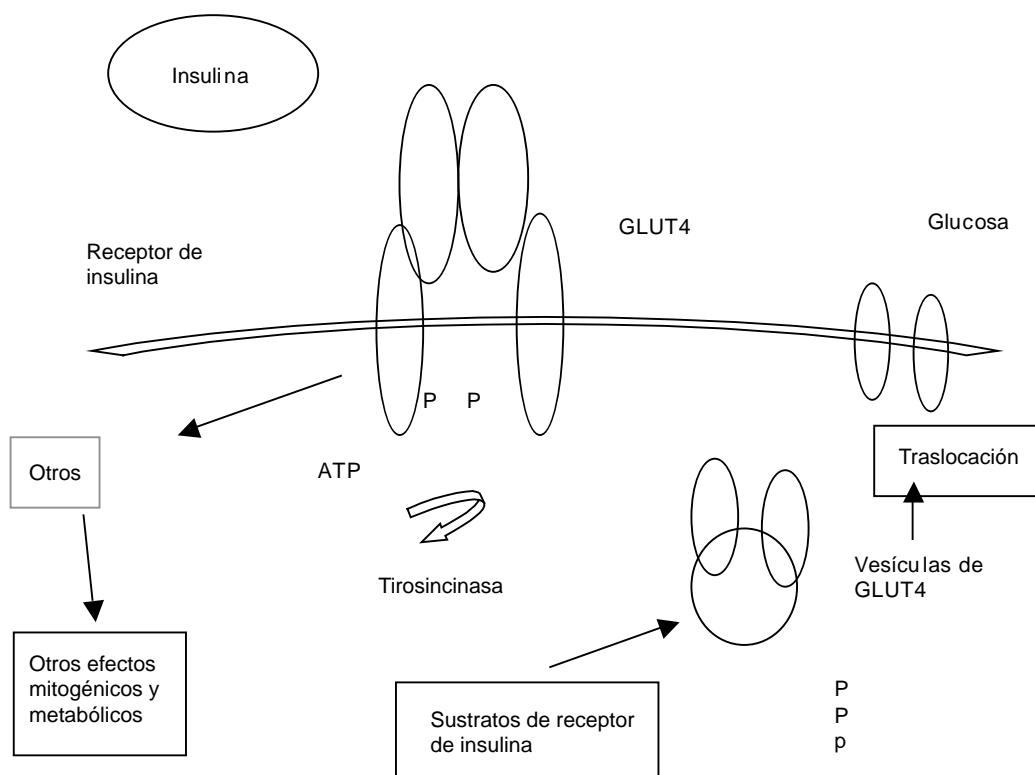


Figura 1. Factores que promueven la gluconeogénesis en el paciente gravemente enfermo.

Las hormonas contrarreguladoras producen resistencia periférica a la insulina en forma directa o indirecta. Los tejidos sensibles a la acción de la insulina, tales como el músculo esquelético (que se encarga de 80% de la captación de la glucosa influida por insulina), el músculo cardíaco y el tejido adiposo, muestran incremento en la entrada de la glucosa cuando se estimula mediante insulina, conduciendo a la activación del glucotransportador GLUT 4.⁹ Esta activación está alterada en sepsis y en enfermedades agudas, con decremento en la función de GLUT 4, el cual es otro mecanismo inductor de hiperglucemia. La resistencia a la insulina en estos enfermos se manifiesta por la disminución en la síntesis de glucógeno hepático.²

El mecanismo de resistencia a la insulina en el enfermo grave depende de hormonas contrarreguladoras y de citocinas proinflamatorias.¹¹ Se demostró, utilizando epinefrina en infusión en ausencia de otras hormonas, que se altera la entrada de glucosa influida por la insulina. En animales, la misma infusión de

epinefrina aumentó la glucogenólisis en el músculo esquelético e incrementó la producción de glucosa 6 P; se inhibió la enzima hexoquinasa, la cual es paso limitante del metabolismo de la glucosa intracelular.^{8,11}

Los glucocorticoides alteran la entrada de glucosa controlada por la insulina mediante su inhibición en la traslocación de GLUT 4 de su almacén en la membrana interna a la membrana plasmática. Esta inhibición ocurre a través de la regulación de varias proteínas de señalización controlada por la fosforilación de la tirosina.^{3,12} El exceso de hormona de crecimiento también inhibe la cascada de señalización de la insulina, y en animales reduce los receptores de insulina a través de la fosforilación de residuos de tirosina, alterando la función de GLUT 4.³ Los ácidos grasos libres se elevan debido a que la lipólisis persiste a pesar de la hiperinsulinemia, ya que la epinefrina, cortisol y la hormona de crecimiento estimulan este proceso.¹

El papel de las catecolaminas en la resistencia a la insulina se apoya en datos que demuestran que el

bloqueo en los receptores adrenérgicos β_2 previene la entrada de glucosa controlada por la insulina en ratas sépticas.²

En los pacientes críticamente enfermos, la liberación de diferentes citocinas de células mononucleares contribuye a la resistencia a la insulina y a la hiperglucemia. Las endotoxinas derivadas de la pared celular de bacterias gramnegativas son un estimulador potente de la producción de FNT α y de IL-1 y -6.¹ Lang y sus colaboradores²¹ demostraron que la infusión del FNT α en ratas, bajo condiciones de hiperinsulinemia, incrementa la producción de glucosa y la resistencia a la insulina en el hígado y en los tejidos periféricos.

La producción de citocinas es el mecanismo primario por el cual se induce la resistencia a la insulina. La IL-6 y el FNT α son secretados en respuesta a la inflamación en los adipocitos e inhiben directamente la fosforilación de tirosina influenciada por insulina.²

El FNT α es la citocina más estudiada y actúa en forma directa alterando las vías de señalización de la insulina y la traslocación de GLUT 4 a la membrana plasmática.¹ Durante un episodio agudo, y principalmente secundario a la inflamación, existe incremento en las concentraciones de FNT α , y éste es un potente inhibidor de tirosincinasa de los re-

ceptores de insulina en el hígado y en el músculo esquelético, lo que induce resistencia mediante la modificación de las propiedades de señalización de los sustratos de insulina. El FNT α también actúa en forma indirecta produciendo hiperglucemia a través de la estimulación de la secreción de hormonas contrarreguladoras, que estimulan la gluconeogénesis (figura 2).^{8,11}

La respuesta a la insulina en las paredes vasculares de animales insulinorresistentes comprende una marcada disminución en la fosforilación del receptor de insulina, del sustrato de insulina (IRS-1) y de la quinasa de fosfatidil inositol 3 (paso crítico en las vías de señalización de insulina y entrada de glucosa), con actividad normal y aumentada de quinasas mitógenas como la proteína quinasa mitógeno activada (MAPK), que juega un papel importante en la regulación de síntesis de glucógeno.¹³

Estudios en modelos animales y humanos de sepsis demostraron la relación que existe entre las catecolaminas y la producción de citocinas proinflamatorias.¹² El efecto benéfico de la supresión de esos mediadores, en forma hipotética, está relacionado con el alivio temprano de la sepsis y la reducción de las infecciones nosocomiales.¹²

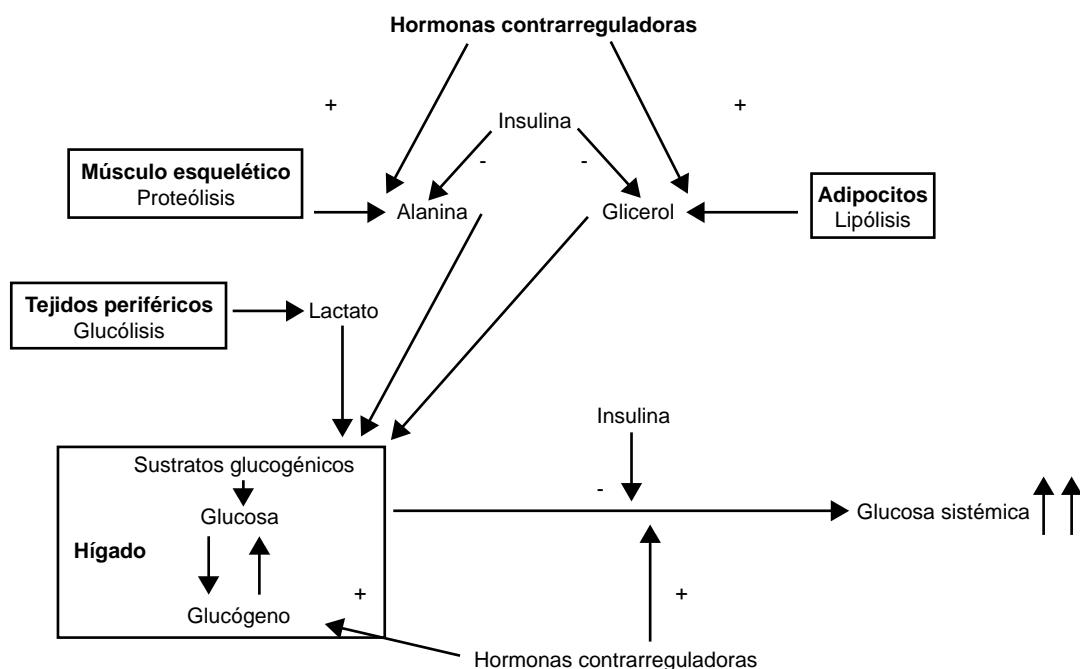


Figura 2. Mecanismo de entrada de glucosa en el músculo esquelético, cardiomiocito y tejido adiposo.

En cualquier proceso inflamatorio, la resistencia a la insulina, generada por citocinas, se estimula por la activación de FN-k B mediante la activación de genes que regulan citocinas proinflamatorias, receptores inmunitarios y moléculas de adherencia. Esta resistencia juega un papel importante en el reclutamiento inicial de leucocitos a los sitios de inflamación y participa en la activación y en la amplificación de la respuesta inflamatoria.¹³

Se ha demostrado que la mayor parte de las enfermedades graves se distinguen por la activación de la vía de cinasa inducible del FN-k B, que se considera decisiva para la activación de la respuesta celular a organismos infecciosos, citocinas proinflamatorias y sintetasa de óxido nítrico.¹³ Uno los factores que inducen la vía de IKK/Nf-kB en experimentos *in vivo* es la hiperglucemia, ya que incrementa la producción de mediadores proinflamatorios al activar esta vía (figura 3).^{14, 15}

Factores modificadores de glucotransportadores

En los pacientes graves, otros mecanismos implicados en la resistencia a la insulina e hiperglucemia, por su interacción con glucotransportadores en el músculo esquelético, son la inactividad muscular por reposo en la cama y el envejecimiento.² Seis días de reposo estricto en voluntarios sanos derivó en intolerancia a la glucosa oral e incrementó las concentraciones de

insulina, tanto en ayuno como después de una carga oral de glucosa. El envejecimiento está relacionado con incidencia elevada de hiperglucemia relacionada con el estrés; los estudios sugieren que es secundario a una respuesta inadecuada de la insulina.²

Una causa frecuente y no considerada de hiperglucemia en el paciente críticamente enfermo es la administración de cargas excesivas de dextrosa, las cuales no pueden oxidarse o almacenarse.² En un análisis de pacientes no diabéticos que recibían nutrición parenteral total, en los cuales la infusión de glucosa era mayor de 4 mg/kg/min, se observó que estaban en alto riesgo de tener hiperglucemia y complicaciones relacionadas con la diabetes, como infección e incremento del cociente respiratorio.² En un estudio en enfermos con insuficiencia renal aguda en unidades de terapia intensiva se demostró que las soluciones dializantes al 4.25% pueden aportar una carga de hasta 500 g de glucosa, lo cual se relaciona con hiperglucemia y con mayor mortalidad.²

Efectos de la hiperglucemia en el paciente grave

En diferentes estudios se ha demostrado que la hiperglucemia no es sólo un epifenómeno en el paciente grave, sino que ésta y la resistencia a la insulina están relacionadas con múltiples complicaciones y con mayor mortalidad.^{4, 6, 7, 10}

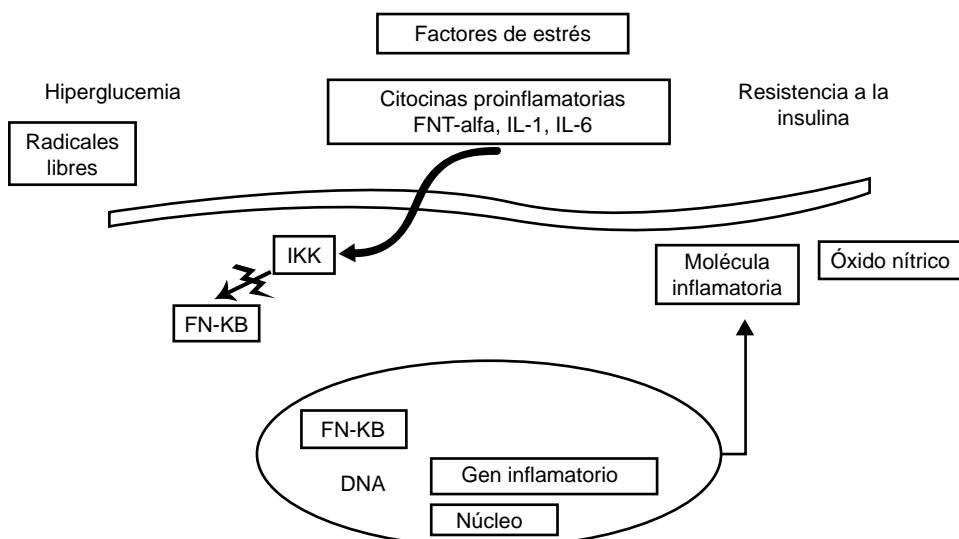


Figura 3. Resistencia a la insulina y citocinas inflamatorias en el paciente grave.

Complicaciones infecciosas

La mayor susceptibilidad a las infecciones en los enfermos graves con hiperglucemia es secundaria a la disfunción leucocitaria y de macrófagos, que se distingue por alteraciones en la adhesión, fagocitosis y función oxidativa, disfunción que es directamente proporcional a los niveles de glucosa.¹¹ Uno de los mecanismos que se altera es el proceso de opinización por glucosilación no oxidativa del complemento y de inmunoglobulinas. Furnary y sus colaboradores⁸ demostraron que en pacientes, después de una operación del corazón, el control estricto de la glucosa, mediante la función de insulina, disminuía de manera significativa la infección del sitio quirúrgico, lo cual, entre otras cosas, se vincula con menor glucosilación de la colágena, mejor cicatrización y acción bactericida más intensa de los polimorfonucleares.¹¹ Los pacientes quemados con hiperglucemia tienen mayor susceptibilidad a bacteremias y candidemia, en comparación con los enfermos quemados con normoglucemia.⁸

Hiperglucemia y lesión cerebral

En los pacientes con padecimiento vascular cerebral (isquémico o hemorrágico), que tienen hiperglucemia, se incrementa hasta tres veces la posibilidad de muerte o de recuperación funcional adversa.¹⁶ En modelos experimentales se demostró que, en el fenómeno de isquemia-reperfusión cerebral, la hiperglucemia disminuye el flujo sanguíneo cerebral, favorece la rotura de la barrera hematoencefálica e incrementa el área de penumbra isquémica.¹⁶

En el traumatismo craneoencefálico se demostró que la hiperglucemia es un factor independiente de riesgo de mortalidad. En un estudio realizado en pacientes no diabéticos con traumatismo craneoencefálico se observó que las concentraciones de glucosa al ingreso eran directamente proporcionales, en la escala de coma de Glasgow, a la gravedad de la lesión y a la supervivencia. La hiperglucemia en estos enfermos estuvo estrechamente relacionada con altas concentraciones de epinefrina y norepinefrina.¹⁶

Diversos estudios demostraron que la normalización de los niveles de glucosa en los enfermos con lesión cerebral aguda mejora la supervivencia, disminuye las complicaciones y se relaciona con mejor recuperación neurológica.^{2, 16}

Hiperglucemia y síndrome coronario agudo

En los síndromes coronarios agudos se demostró que hay una estrecha relación epidemiológica entre los niveles de glucosa al ingreso y la supervivencia. Al igual que en las enfermedades previas, la hiperglucemia es un factor de riesgo independiente de complicaciones y mortalidad.⁸ En un estudio que incluyó pacientes no diabéticos con síndrome coronario agudo, quienes al momento del ingreso tenían niveles de glucosa entre 109 y 144 mg/dL tuvieron mayor riesgo de fallecer y de manifestar insuficiencia cardiaca, en comparación con aquellos con niveles de glucosa menores de 100 mg/dL (RR= 3.9, IC: 95%).¹⁷ El estudio DIGAMI (*Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) demostró claramente que los tratados con un control estricto de la glucosa tenían mayor índice de supervivencia.¹⁷ También se observó que los niveles de glucosa a la admisión son un factor predictivo independiente de infarto o angina postinfarto.¹⁸

En los síndromes coronarios agudos, la hiperglucemia induce alteraciones en la contractilidad cardiaca, mayor frecuencia de arritmias, disfunción endotelial, estado protrombótico, disfunción plaquetaria y disminución en la actividad del inhibidor del plasminógeno.¹⁷ La resistencia a la insulina y el efecto de las hormonas contrarreguladoras en estos enfermos inducen incremento en la lipólisis y en la liberación de ácidos grasos libres, los cuales son mediadores tóxicos directos sobre la membrana celular del músculo cardíaco y favorecen la sobrecarga de calcio y arritmias.¹⁷ La hiperglucemia induce la disfunción de la relajación vascular coronaria dependiente de endotelio en la macro y en la microcirculación.¹⁹ La vasodilatación dependiente del endotelio se evaluó en la arteria radial de voluntarios sanos por un ultrasonido de alta resolución antes y después de una carga de glucosa. Se demostró que la vasodilatación se alteraba radicalmente en la macro y microcirculación.¹⁹

Hiperglucemia en el paciente grave internado en la unidad de cuidados intensivos

Los pacientes críticamente enfermos, sobre todo los que tienen sepsis, con frecuencia manifiestan hiperglucemia.⁸ La respuesta metabólica que lleva

a la hiperglucemia es compleja y comprende la interacción de citocinas proinflamatorias con estimulación del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, lo que incrementa las concentraciones de hormona de crecimiento y la prolactina.^{1,4,7,8,20} La hormona del crecimiento tiene un comportamiento bifásico. Itacala² demostró que la hormona del crecimiento administrada a enfermos graves se relacionaba con mayor mortalidad.

La hiperglucemia tiene efectos deletéreos en este grupo de enfermos e incrementa la mortalidad de 8 a 20%, lo que es secundario a su efecto inmunosupresor y proinflamatorio.^{11,21-23}

El paciente crítico con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos se distingue por tener: hiperglucemia, resistencia a la insulina y mayor disfunción orgánica. En este subgrupo de enfermos es frecuente la inmunodepresión e incidencia elevada de procesos infecciosos.¹²

Van den Berghe y sus colaboradores,^{6,7,10} en un estudio al azar y prospectivo, que incluyó 1,548 enfermos y en el que se valoró el efecto del control de la glucosa en pacientes graves, comparó dos niveles de glucemia (80-110 mg/dL vs 180-200 mg/dL) y su control mediante infusión de insulina.

En este estudio se demostró que el grupo de control estricto de la glucosa tuvo menor morbilidad y mortalidad (4.6 vs 8%); se observó mayor beneficio de esta estrategia de tratamiento en pacientes con estancia superior a los cinco días (10.6 vs 20.2%), principalmente en aquellos con sepsis e insuficiencia multiorgánica, y se redujo la mortalidad hospitalaria (34%), las infecciones (46%), la insuficiencia renal aguda que requería diálisis o hemofiltración (41%), las trasfusiones (50%), la polineuropatía (44%) y la probabilidad de requerir ventilación asistida prolongada y cuidados intensivos.

Furnary y sus colaboradores, en un estudio comparativo que incluyó pacientes con intervención quirúrgica cardiaca, demostraron que el control estricto de la glucosa, mediante la infusión de insulina, disminuía el riesgo de mortalidad absoluta y relativa en 57 y 50%, respectivamente.¹²

Los resultados anteriores se corroboraron en varios estudios clínicos y experimentales, en los cuales se demostró una estrecha relación entre la

hiperglucemia, resistencia a la insulina e incremento de la mortalidad y morbilidad en el paciente críticamente enfermo.

Insulina o glucosa

La reducción de la morbilidad y la mortalidad que se demostró con el control estricto de la glucosa, mediante el uso de infusión de insulina, plantea la interrogante: ¿Cuál es el factor crítico que determina la mejoría?

Está comprobado que la normalización de la glucemia *per se* regula las funciones inmunológicas, endoteliales, metabólicas y celulares;^{10,12} sin embargo, el tratamiento con insulina en los pacientes graves reduce los ácidos grasos libres, normaliza la activación endotelial e incrementa el aporte energético a cardíocitos isquémicos y limita el daño miocárdico.⁹ Por sus propiedades anabólicas: estimula la síntesis proteica y promueve la reparación tisular; disminuye los requerimientos transfusionales y de reemplazo renal, así como la incidencia de polineuropatía del enfermo grave;⁴ tiene efecto inhibidor directo de citocinas proinflamatorias (FNT α y factor inhibidor de migración de macrófagos), anión superóxido y FN-k B, e incrementa las concentraciones de IGF-1 (mediador de la hormona del crecimiento con importantes propiedades anabólicas).¹²

Van den Berghe y sus colaboradores^{4,6,7} respondieron a la interrogante y concluyeron que el control estricto de la glucosa es el factor clave que contribuye a la disminución de la morbilidad y mortalidad con base en las dosis de insulina administrada. Sin embargo, la resistencia a la insulina en estos pacientes tiene efectos adversos, como: la inducción de la respuesta proinflamatoria y la producción de radicales libres.

Tratamiento de la hiperglucemia

El control constante y con menos picos y valles en las concentraciones séricas de la glucosa es el tratamiento recomendado en los diferentes protocolos y algoritmos descritos en la literatura médica para pacientes con hiperglucemia con efectos dañinos. Para lograr este propósito, Van den Berghe y sus colaboradores^{4,6,7,16} desarrollaron un algoritmo para mantener la normoglucemia en pacientes graves (cuadro 2), al cual se le realizaron modificaciones en diferentes universidades (Bélgica, Vancouver, Yale, etc.),¹⁶ en aspectos como:

Cuadro 2. Tratamiento de la hiperglucemia en el paciente grave

Monitoreo	Concentración de glucosa sérica	Ajuste de dosis de insulina
Glucosa al ingreso en la unidad de cuidados intensivos	> 11.1 mmol/L 6.1-11.1 mmol/L <6 mmol/L	Iniciar infusión a 2-4 UI/h Iniciar infusión a 1-2 UI/h Monitorizar cada 24 h
Medir glucosa cada 1-2 horas	> 7.8 mmol/L 6.1-7.8 mmol/L ¿Rangos normales?	Incrementar 1-2 UI/h Incrementar 0.5 UI/h Ajustar 0.1-0.5 UI/h
Medir glucosa cada 4 horas	¿Rangos normales? ¿Normal? Disminuye rápidamente 3.3-4.4 mmol/L 2.2-3.3 mmol/L < 2.2 mmol/L	Ajustar 0.1-0.5 UI/h No cambiar Disminuir la dosis a la mitad y monitorizar Reducir dosis y monitorizar cada hora Para infusión, monitorizar cada hora y aporte Para infusión, monitorizar cada hora. Adm. SG 10%

Nota: la concentración de insulina es una dilución de 50 UI de insulina en 50 mL de solución salina al 0.9%, administrada por infusión intravenosa continua, las necesidades de monitorizar la glucosa sérica y la administración de insulina se realizan con base en las necesidades individuales del paciente. Para convertir valores de glucosa sérica se requiere multiplicar mmol/L x 18, de acuerdo con Van den Berghe y sus colaboradores.

dosis de insulina, cifras de glucosa deseadas, método de toma, frecuencia de monitoreo y criterios de retiro. El objetivo fundamental que se conservó es mantener la glucosa sérica en rango fisiológico.

CONCLUSIONES

La hiperglucemia en el enfermo grave tiene origen multifactorial y se relaciona con la resistencia a la insulina. De ser considerada un epifenómeno de la respuesta metabólica, y sin tener repercusión en la evolución clínica, en los últimos años las pruebas científicas demostraron que es resultado del desequilibrio proinflamatorio-antiinflamatorio y que juega un papel fundamental en la disfunción endotelial e inmunológica. Esto conlleva al incremento significativo en las complicaciones infecciosas y a la disfunción orgánica, que son características del paciente grave, lo que la ha colocado como factor de riesgo independiente en los pacientes graves. El control estricto de la glucosa, mediante la infusión de insulina, es parte fundamental de los protocolos de tratamiento y se relaciona con disminución de la morbilidad y mortalidad.

REFERENCIAS

1. Robinson LE, Soeren M. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness. AACN Clinical Issues 2004;15:45-62
2. Preiser J, Devos P, Van den Berghe G. Tight control of glycaemia in critically ill patient. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2002;5:533-7.
3. Coursin D, Connery E, Ketzler J. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. Crit Care Med 2004;32:4.
4. 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.
5. Gelfand RA, Matthews DE, Bier MD, et al. Role of counter-regulatory hormones in the catabolic response to stress. J Clin Invest 1984;74:2238-48.
6. 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;31:359-66.
7. Van den Berghe G. Endocrine evaluation of patients with critical illness. J Clin Endocrinol Metab 2003;32:2.
8. McCowen K, Malhotra B, Bistrian. Endocrine and metabolic dysfunction syndromes in the critically ill. Stress-induced hyperglycemia. Crit Care Clin 2001;17:1.
9. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. Diabetes Care 2004;27:553-91.
10. Montory V, Bistrian B, MacMahon M. Hyperglycemia in acutely ill patient. JAMA 2002;288:2167-9.
11. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: Hyperglycaemia. Best Prac Res Clin Endocrinol Metab

2001;15:533-51.

- 12. Solano T, Totaro R. Insulin therapy in critical ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2004;7:199-205.
- 13. Senftleben U, Karin M. The IKK/NF- κ B pathway. *Crit Care* 2002;30:18-22.
- 14. Jeschke M, Klein D, Herndon D. Insulin treatment improves the systemic inflammatory reaction to severe trauma. *Ann Surg* 2004;239:553-60.
- 15. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patient with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-8.
- 16. 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;27:461-7.
- 17. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
- 18. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, et al. The Besançon stroke registry: An acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol* 1997;38:10-20.
- 19. Akbary CM, Saouaf R, Barnhill DF, et al. Endothelium-dependent vasodilation is impaired in both microcirculation and macrocirculation during acute hyperglycemia. *J Vasc Surg* 1998;28:687-94.
- 20. Vasa F, Molich M. Prolonged critical illness management of long term acute care. *Clin Chest Med* 2001;22:1.
- 21. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, et al. The effect of sepsis on oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983;70:32-5.
- 22. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, et al. Infection and diabetes: The case for glucose control. *Am J Med* 1982;72:439-50.
- 23. Losser MR, Bernard C, Beaudez JL, et al. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 1997;83:1566-74.