

Control estricto de la glucosa en el perioperatorio y la memoria metabólica

Dr. Pastor Luna,* Dr. Martín Martínez**

* Departamento de Farmacología, ** Departamento de Fisiología
Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez», México, D.F.

INTRODUCCIÓN

En el año 2001 y 2006 Van den Berghe et al^(1,2) publicaron dos estudios que reportaron beneficios en la mortalidad y en las complicaciones postoperatorias cuando se usaba protocolos con control estricto de la glucosa (CEG). Puesto que pocas intervenciones reducen la mortalidad en pacientes críticos adultos, los resultados se recibieron con gran entusiasmo y desde entonces la *Surviving Sepsis Campaign*⁽³⁾, recomienda un CEG en todos los pacientes con sepsis. Estas recomendaciones se han mantenido hasta ahora avaladas por numerosas Asociaciones y Sociedades, sin embargo, a raíz de estos estudios surgieron más publicaciones donde se cuestionaba el beneficio de este CEG alegando un número no despreciable de hipoglucemias e incluso en algunas publicaciones se reportaba un aumento de la mortalidad. Esta recomendación del CEG persiste hasta el momento actual avaladas por 16 sociedades médicas⁽⁴⁾ entre las que se encuentran el *Institute for Healthcare Improvement*⁽⁵⁾, la *Volunteer Hospital Association*⁽⁶⁾, la *Michigan Health and Safety Coalition*⁽⁷⁾, la *American Association of Clinical Endocrinologists*⁽⁸⁾ y la *American Diabetes Association*⁽⁹⁾, todas ellas continúan recomendando el CEG en el paciente en estado crítico adulto. Estas recomendaciones han logrado que en todo el mundo se adopte el CEG⁽¹⁰⁻¹⁴⁾. Posteriormente grandes estudios controlados, randomizados, de CEG en terapias intensivas médicas y médico-quirúrgicas⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ han fallado en replicar estos beneficios en la mortalidad. Por otra parte, un estudio reciente de más de 10,000 pacientes adultos⁽¹⁸⁾ de terapia intensiva, mostraron una tendencia de aumento en la mortalidad y mayor frecuencia de hipoglucemia de un 30 y 40% comparado con un 5% reportado en los estudios iniciales de Van der Berghe et

al. La hipoglucemia no es benigna en los pacientes en estados crítico y se asocia con eventos neurológicos serios que varían desde convulsiones a coma^(19,20).

El debate sobre el grado de CEG en los pacientes con diabetes mellitus se inició entre los diabetólogos desde que se introdujo la insulina en la práctica clínica en 1920 y se pensaba por lógica que un mejor control de la glucosa disminuía las complicaciones de la diabetes, las bases científicas para confirmar esta suposición todavía faltan.

El dato que caracteriza a la diabetes es la hiperglucemia, un factor de estrés que puede controlarse clínicamente con la administración de insulina exógena o mediante fármacos que aumentan la secreción de insulina, reducen la liberación de glucosa procedente del hígado, aumentando el uso de glucosa en el musculoesquelético y la grasa, retrasando la absorción de la glucosa procedente de los alimentos y productos que actúan a través del sistema de la incretina⁽²¹⁾. Estos avances, junto con la mejor monitorización de la glucosa y mayor cantidad de marcadores del control glucémico han conducido a un control mucho más estricto de la hiperglucemia. A pesar de estos progresos terapéuticos, las complicaciones se continúan presentando en la mayoría de los pacientes diabéticos (Cuadro I).

REGULACIÓN FISIOLÓGICA DE LA GLUCOSA EN SANGRE

La glucemia se regula estrechamente por dos mecanismos⁽²²⁾:

1. El sistema hormonal, que consiste en un balance de las hormonas contrarreguladoras (glucagón, cortisol, epinefrina),
- y 2. El mecanismo neural, que consiste en la activación de mensajes de señalización de glucosa en varios órganos.

Cuadro I. Complicaciones de la diabetes.

	%
Macrovasculares	
Enfermedad coronaria	23
Accidente cerebral vascular	9
Enfermedad vascular periférica	8
Microvasculares	
Retinopatía	17
Nefropatía	11
Neuropatía	21
Metabólicos	
Cetoacidosis diabética	
Hipoglucemia	
Coma hiperosmolar	

Estas señales hormonales y neurales modulan el metabolismo de los carbohidratos controlando el flujo de glucosa, incluyendo la producción endógena y la entrada de glucosa a las células. La translocación de los transportadores de glucosa (GLUT) es el mecanismo prominente para la modulación del transporte de glucosa a través de las membranas celulares⁽²³⁾. Entre esos transportadores, los GLUT 1 son los transportadores predominantes para la captación de glucosa no insulino-dependiente. Los GLUT 2 regulan el flujo de glucosa a través de las membranas celulares del hígado. Los GLUT 4 son los insulino-dependientes y por lo tanto modulan la captación de glucosa mediada por insulina en el tejido adiposo y en el músculo cardíaco y esquelético.

TOXICIDAD ASOCIADA A LA HIPERGLUCEMIA

Debido a que la glucosa es el sustrato preferencial durante las condiciones de estado crítico, la hiperglucemia de estrés fue considerada por mucho tiempo como una respuesta benéfica, permitiendo una provisión adecuada de energía a los tejidos. Sin embargo, en las condiciones de estrés, existe una sobrecarga masiva de glucosa que no es mediada por insulina. Esta acumulación resulta de la inhibición de los transportadores GLUT 1 por mediadores pro-inflamatorios, hormonas contra reguladoras e hipoxia. Varios efectos deletéreos se han asociado con esta concentración alta de glucosa en las células. Ocurre lesión de las proteínas mitocondriales, y la formación de especies reactivas del oxígeno (ROS), como consecuencia de cambiar la glucólisis hacia vías metabólicas accesorias como son la vía de las pentosas, las hexosaminas, y los polioles.

Otros efectos del exceso de la concentración de glucosa incluyen la exacerbación de las vías inflamatorias, disminución de la actividad del complemento, modificación del sistema inmune, alteración del endotelio y de la función mitocondrial hepática, inhibición del precondicionamiento de isquemia cardíaca y glicosilación no enzimática de las proteínas⁽²⁴⁾ (Cuadro II).

Cuadro II. Efectos adversos de la hiperglucemia.

Libera de citocinas proinflamatorias
Aumenta moléculas de adhesión
Aumenta estrés oxidativo
Inhibe síntesis de óxido nítrico
Deprime sistema inmune
Induce formación de trombina
Bloquea la cardioprotección

PAPEL DE LA HIPERGLUCEMIA

La primera manifestación clínica que presenta un paciente para ser diagnosticada como diabética es la elevación de los niveles de glucosa en sangre conocida también como hiperglucemia. La hiperglucemia puede dañar irreversiblemente el endotelio vascular por varios mecanismos:

1. Cambios a nivel de la membrana celular
2. Aumento en el proceso de glicosilación no enzimática (GNE)
3. Incremento del estrés oxidativo (EO)

La hiperglucemia tiene sobre las células un efecto tanto agudo (cambios reversibles) como crónico (cambios irreversibles). El efecto agudo que induce daño vascular, está condicionado por el flujo excesivo de glucosa a través de varias vías metabólicas no dependientes de insulina para su transportación. Esto conlleva a que aumente la vía del poliol asociada a la disminución de la síntesis del diacilglicerol unida a la actividad de la proteína cinasa C (PKC); y a una elevación de productos de glicosilación no enzimática.

La vía del poliol o sorbitol es una cascada de reacciones químicas en la cual se obtiene fructosa a partir de la glucosa, pasando por el sorbitol con la ayuda de la enzima aldosa reductasa. El incremento de esta vía trae cambios severos y juegan un papel importante en el desarrollo de la microangiopatía diabética. Dos ejemplos de tejidos que no requieren de insulina para tomar glucosa lo tenemos en las células del lente cristalino en el ojo y las células nerviosas; en ambos casos la glucosa entra por difusión provocando una elevación intracelular de sorbitol. En el caso del lente, la membrana es impermeable al sorbitol lo que trae como consecuencia que el medio se vuelva más osmótico, permitiendo así la entrada de líquido al tejido. Esto causa una opacidad del lente y finalmente la retinopatía diabética. Por otra parte, en las células nerviosas la captación no controlada de glucosa disminuye la velocidad de conducción nerviosa y se produce la neuropatía diabética.

LA GLICOSILACIÓN NO ENZIMÁTICA (GNE)

La GNE ocurre en condiciones fisiológicas, pero en el caso de la diabetes mellitus se encuentra patológicamente acelerada, sobre todo en períodos de descompensación metabólica. La glicosilación trae como consecuencia que las proteínas modifiquen estructura, sus propiedades físico-químicas y sus funciones biológicas. El grado de glicosilación dependerá de la concentración de glucosa en el medio y del tiempo de vida media de la proteína. Casi todas las proteínas del organismo se glicosilan y como ejemplo de ellas tenemos: Albúmina, hemoglobina, apolipoproteínas, colágeno, AT III, fibrinógeno, inmunoglobulinas. Esta modificación produce los cambios funcionales y modificación del tejido. La hemoglobina fue la primera proteína glicosilada estudiada, su modificación ocurre de forma lenta y continua, de ahí que la medición del porcentaje de glicosilación se utilice en la práctica médica como un índice del control glicémico del paciente a largo plazo. Cuando las concentraciones de glucosa se mantienen altas durante varias semanas, ya sea porque el paciente no ha sido tratado, o no ha logrado un buen control metabólico, o han fallado los mecanismos enzimáticos de detoxificación, los productos inestables que se producen en la cascada de reacciones se estabilizan y se transforman en los llamados productos finales de glicosilación internacionalmente conocidos como AGE (*Advanced Glycosilation End Product*), que no retornan a sus sustratos de origen después de haber logrado que disminuyan los niveles de glucosa.

Las complicaciones vasculares son asociadas precisamente con los AGEs, formados lentamente durante meses y años sobre las proteínas estructurales de vida media larga por ejemplo colágeno, lente del cristalino, antes de que se observen sus efectos acumulativos.

ESPECIES REACTIVAS DEL OXÍGENO

La formación de especies reactivas del oxígeno (ERO) favorece el incremento del estrés oxidativo, que condiciona por sí mismo toda una serie de cambios celulares y tisulares que unidos a la hiperglucemia, dislipidemia y alteraciones en la hemostasia desencadena toda una serie de eventos que conllevan al daño vascular.

La hiperglucemia *per se* tiene un efecto nocivo sobre las enzimas que participan en el sistema antioxidante de defensa (superóxido dismutasa, catalasa), produciendo así un aumento de radicales libres, incremento que se ve favorecido por el propio proceso de glicosilación no enzimática de las proteínas.

El daño causado por las ERO está incrementado significativamente en pacientes con diabetes tipo 1, pero aún más en casos de diabetes tipo 2. La evidencia de la asociación entre las ERO y la diabetes es principalmente de dos tipos: los estudios que muestran que el daño causado por los radicales de oxígeno

está aumentado en forma significativa y los estudios que han encontrado anomalías en las defensas antioxidantes de los pacientes diabéticos.

Los resultados de diversos estudios han mostrado que en los pacientes diabéticos ocurren diferentes reacciones oxidativas, dentro de las que se encuentran la peroxidación de lípidos, el daño del ácido desoxirribonucleico (ADN) por el ataque de los radicales hidroxilo y la alteración estructural de las proteínas. Se sabe que el estrés oxidativo resulta del desequilibrio de la generación de ERO y la capacidad del organismo de eliminarlos. Se ha demostrado una reducción significativa de la capacidad del plasma para eliminar los radicales libres debido a alguna o varias de las alteraciones siguientes: 1. Reducción de la concentración de vitamina C en leucocitos, 2. Disminución de la concentración de superóxido dismutasa (SOD) catalasa y glutatión peroxidasa (GP), 3. Depleción plasmática de vitamina E.

GLUCOTOXICIDAD Y SECRECIÓN DE INSULINA

Se define como glucotoxicidad a los efectos adversos que produce la hiperglucemia crónica sobre las estructuras celulares y sus funciones. Los niveles moderados y altos de glucosa mantenidos en el tiempo inducen resistencia a la insulina y disminución progresiva de la secreción de la hormona.

Se ha estudiado en forma experimental el efecto deletéreo de la hiperglucemia crónica sobre la función de la célula beta del páncreas. En ratas de 6 semanas tratadas con estreptozotocina se produce destrucción parcial de los islotes, déficit de la secreción de insulina e hiperglucemias tanto en ayuno como postprandiales persistentes. Es muy importante destacar que la reducción de la capacidad secretora es sustancialmente mayor que la que se podría atribuir exclusivamente a la destrucción de la masa beta celular; estos resultados sugieren que los niveles crónicamente elevados de glucosa *per se* pueden inducir un defecto funcional en la liberación de insulina.

Normalmente valores de glucemia entre 80 y 108 mg/dL estimulan la secreción de insulina. En el diabético tipo 2 aunque la respuesta secretora puede ser mejorada al disminuir la hiperglucemia, la anomalía existente no se revierte totalmente. Lo señalado se podría explicar por: a) en los diabéticos nunca se logra una normalización permanente de la glucemia, b) los niveles elevados de glucosa, después de años de enfermedad ya han producido daños estructurales y funcionales, y c) aún es más posible que la alteración de la secreción por ser un defecto genético, particularmente el de la primera fase, se recupere sólo en forma parcial.

Se han propuesto cinco mecanismos que podría explicar la acción tóxica de la glucosa sobre la secreción insulínica: a) la hiperglucemia por regulación negativa produce una disminución del transportador de glucosa GLUT 2, en la célula beta, b) menor actividad de la fosfolipasa C, c) la hiperinsulinemia

frena la síntesis de la hormona, d) aumento de radicales libres, y e) glicosilación de insulina, este último mecanismo es el menos fundamentado. En resumen, la glucotoxicidad disminuye la secreción de insulina y produce una menor acción de la hormona (resistencia a la insulina). La hiperglucemia de ayuno es consecuencia de la formación de glucosa en el hígado por neoglucogénesis, también se pierde la regulación de la glucosa postprandial, porque en el músculo no hay captación de glucosa y, además, se continúa absorbiendo en el intestino (Figura 1).

LA MEMORIA METABÓLICA

El estudio Epidemiología de la Diabetes Intervenciones y Complicaciones (EDIC por sus siglas en inglés Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications) demostró que el grado de control metabólico era fundamental para prevenir la enfermedad coronaria.

Este estudio demostró claramente que manteniendo un buen control metabólico se puede reducir el riesgo de sufrir

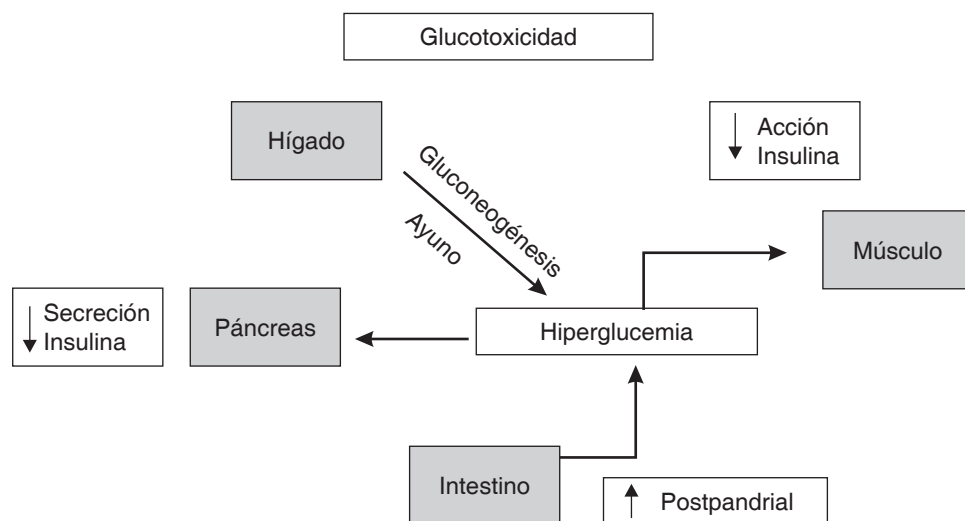


Figura 1. Efecto de la hiperglucemia.

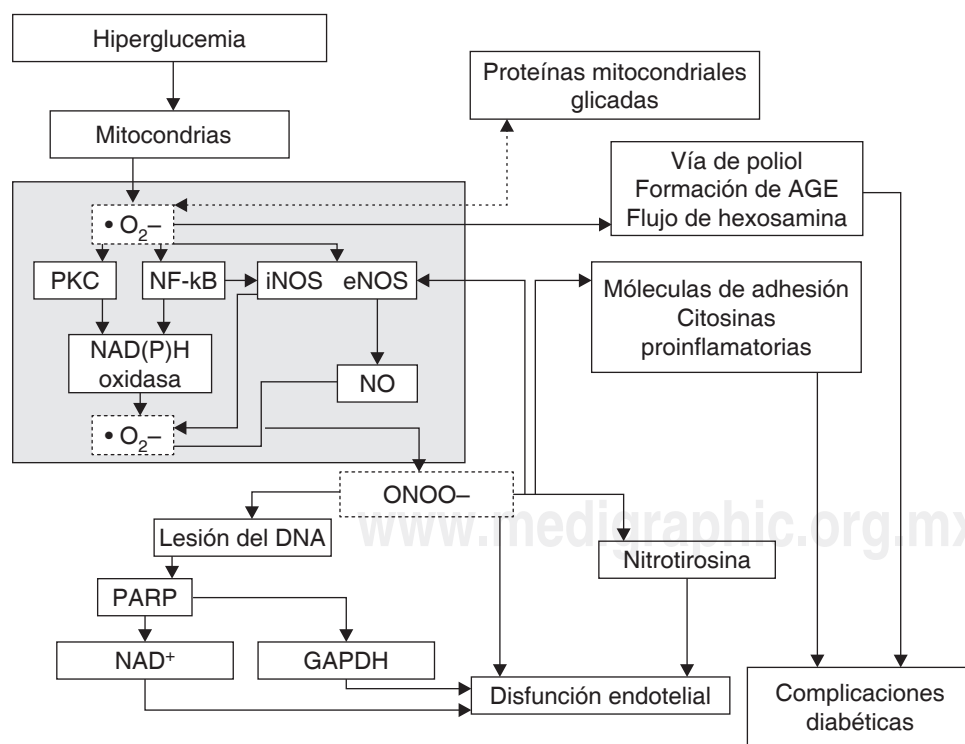


Figura 2. Memoria metabólica.

enfermedad cardiovascular en los pacientes con diabetes tipo 1 hasta el 57%. De acuerdo a este estudio cada 1% de reducción de la A1c se conseguiría un 20% de reducción en el riesgo cardiovascular.

EDIC es la continuación del estudio *Diabetes Control and Complications Trial* (DCCT), que fue un estudio clave en el que se siguieron a 1,441 pacientes con diabetes tipo 1. Este estudio demostró que cuando se mantiene unos niveles de glucemia estrictos se producían menos complicaciones diabéticas que en el grupo control. Se ha establecido que un control intensivo temprano de la glucemia reduce el riesgo de complicaciones diabéticas, tanto microvasculares como macrovasculares. Sin embargo, los datos epidemiológicos y prospectivos respaldan la existencia de una influencia a largo plazo del control metabólico inicial sobre la evolución

clínica posterior. A este fenómeno se le ha denominado recientemente «memoria metabólica» (Figura 2). Los posibles mecanismos para la propagación de esta «memoria» son la glicosilación no enzimática de proteínas y lípidos celulares y el exceso de especies reactivas del oxígeno, en especial las originadas en las proteínas mitocondriales glicosiladas que tal vez actúen de manera concertada entre sí para mantener las señales de estrés. Además, la aparición de esta «memoria metabólica», sugiere la necesidad de un tratamiento enérgico muy temprano destinado a «normalizar» el control metabólico y la administración de fármacos que reduzcan las especies moleculares reactivas celulares y la glicosilación, además de normalizar las concentraciones de glucosa de los pacientes, para reducir al mínimo las complicaciones diabéticas a largo plazo⁽²⁵⁾.

REFERENCIAS

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
2. Van den Berghe G, Wilmer A, Herman G, et al. intensive insulin therapy in the medical intensive care unit. *N Engl J Med* 2006;354:449-61.
3. Malhotra A. Intensive insulin in intensive care. *N Engl J Med* 2006;354:516-518.
4. Dellinger RP, Carlet J, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign Guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2004;30:536-555.
5. Dellinger RP, Levy M, Carlet J, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med* 2008;34:17-60.
6. Institute for Healthcare Improvement. Implement effective glucose control: establish a glycemic control policy in your ICU. <http://www.ihl.org/IHI/Topics/CriticalCare/IntensiveCare/Changes/Individual-Changes/EstablishaGlycemicControlPolicyinYourICU.htm>. Accessed February 2, 2008.
7. Volunteer Hospital Association. Homepage. <http://www.vha.com>. Accessed March 24, 2008.
8. Michigan Health and Safety Coalition. A toolkit for intensive care units to improve the safety and quality of patient care. <http://www.mihealthandsafety.org/icu/9.htm>. Accessed March 24, 2008.
9. AACE Diabetes Mellitus Clinical Practice Guidelines Task Force. American Association of Clinical Endocrinologists medical guidelines for clinical practice for the management of diabetes mellitus. *Endocr Pract* 2007;13:1-68.
10. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes-2008. *Diabetes Care* 2008;31:S12-S54.
11. Mackenzie I, Ingle S, Zaidi S, Buczaski S. Tight glycaemic control: a survey of intensive care practice in large English hospitals. *Intensive Care Med* 2005;31:1136.
12. McMullin J, Brozek J, Jaeschke R et al. Glycemic control in the ICU: a multicenter survey. *Intensive Care Med* 2004;30:798-803.
13. Schultz MJ, Spronk P, Moeniralam H. Tight glycaemic control: a survey of intensive care practice in the Netherlands. *Intensive Care Med* 2006;32:618-619.
14. Mitchell I, Finfer S, Bellomo R, Hignett T; Anzics Clinical Trials Group Glucose Management Investigators. Management of blood glucose in the critically ill in Australia and New Zealand: a practice survey and inception cohort study. *Intensive Care Med* 2006;32(6):867-874.
15. Hirshberg E, Lacroix J, Sward K, Willson D, Morris AH. Blood glucose control in critically ill adults and children: a survey on stated practice [published online ahead of print March 13, 2008]. *Chest* 2008;133:1328-1335.
16. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
17. Devos P, Preiser J, Melot C. Impact of tight glucose control by intensive insulin therapy on ICU mortality and the rate of hypoglycaemia: final results of the glucontrol study [European Society of Intensive Care Medicine 20th Annual Congress abstract 0735]. *Intensive Care Med* 2007;33:S189.
18. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, Weiss N, Daniel S, Deem S. Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients. *Crit Care* 2008;12:R29.
19. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med* 2006;34:2714-2718.
20. Mechanick JI, Handelsman Y, Bloomgarden ZT. Hypoglycemia in the intensive care unit. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2007;10:193-196.
21. Robinson KA, Dickersin K. Development of a highly sensitive search strategy for the retrieval of reports of controlled trials using PubMed. *Int J Epidemiol* 2002;31:150-15.
22. Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycemia. *Lancet* 2009;373:1798-1807.
23. Sheperd PR, Kann BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-257.
24. Amour J, Brzezinska AK, Jager Z, Sullivan C, Weihrach D, Du J, Vladic N, et al. Hyperglycemia adversely modulates endothelial nitric oxide synthase during anesthetic preconditioning. *Anesthesiology* 2010;112:576-585.
25. Ceriello A. La «memoria metabólica» inducida por la hiperglucemia: el nuevo reto en la prevención de la enfermedad cardiovascular en la diabetes. *Rev Esp Cardiol* 2008;8:12-18.