



Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1º Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
 Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
 Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Hiperglicemia en pacientes críticos

Dr. Damián Carlson (*)

Introducción

El control de la glicemia en pacientes críticos ha sido objeto de un creciente interés y debate en los años recientes. El “disparador” de esta polémica ha sido el artículo de Van den Verghe¹ en 2001 que reportó una asombrosa reducción de la mortalidad corrigiendo la hiperglicemia, mayor que la lograda con otras medidas habituales de sostén aplicadas a los pacientes críticos.

Los diabéticos desarrollan enfermedades críticas y requieren intervenciones quirúrgicas más comúnmente que los no diabéticos, asimismo la diabetes se asocia a una mayor morbimortalidad.² La desregulación de la glucosa es un evento común en pacientes agudamente enfermos. Esta *hiperglicemia de stress*, definida como un aumento transitorio de la glucosa durante una injuria fisiológica aguda, se observa en dos poblaciones bien definidas: una, con diabetes o intolerancia a la glucosa, y otra que desarrolla hiperglicemia como consecuencia de una injuria severa y aumento de las hormonas contrareguladoras.

La relación entre la hiperglicemia en pacientes críticos y una mayor morbimortalidad ha sido reportada en múltiples escenarios clínicos.,

- Umpierrez observó que 38% de las personas admitidas a la guardia de un hospital general tenía niveles de glicemia elevados y que un

tercio de las mismas no tenía antecedentes de diabetes. Aquellos pacientes que tuvieron hiperglicemia al ingreso presentaron una mayor mortalidad (16%) con respecto a quienes tenían glicemias normales (1,7%), una mayor estadía en el hospital y una mayor tasa de ingreso a terapia intensiva.³

- Una reciente revisión de 1826 pacientes admitidos a UTI en forma consecutiva mostró que la mortalidad estaba directamente relacionada con el control de la glicemia. Entre los pacientes que mantenían niveles de glicemias entre 80 y 99 mg/dl durante su internación la mortalidad hospitalaria fue del 9,6%, mientras que esta se incrementaba a 12,5% en aquellos que tenían niveles entre 100 y 119 mg/dl, y a 42,5% en los que superaban los 300 mg/dl.⁴

Un creciente número de publicaciones confirma que la asociación entre el aumento de la glicemia y un mayor riesgo de muerte se observa en otras enfermedades, como pacientes con infarto agudo de miocardio⁵, accidente cerebrovascular⁶ y politraumatismos.⁷

La observación de que la hiperglicemia (en pacientes con o sin diabetes) es perjudicial para los enfermos condujo a la realización de múltiples estudios clínicos que tenían por objetivo indagar acerca de si la normalización de las cifras de glicemia podría reducir la morbimortalidad.

- En un estudio observacional, la administración de una infusión de insulina para mantener los niveles de glucosa entre 150 y 200 mg/dl, disminuyó el riesgo de infección en la herida esternal posterior a un by-pass aortocoronario en un 58%.⁸
- En otro trabajo randomizado⁹ donde se comparó la terapia intensiva con insulina (desde la admisión hasta tres meses después

(*)Dr. Damián Carlson

- Docente estable de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica - UNR
- Tutor de Residentes de Clínica Médica - Hospital Provincial del Centenario
- Coordinador de 1º módulo anual de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica - UNR
- Responsable de Centro Formador de la Carrera de Postgrado de Clínica Médica - UNR

del alta) con el tratamiento convencional, se reportó una reducción de un 29% en la mortalidad al año en pacientes con diabetes luego de un infarto agudo de miocardio,

- Van den Berghe demostró un descenso en la mortalidad de un 34%, en un estudio prospectivo, controlado y randomizado, en el grupo de pacientes que recibían un tratamiento intensivo con insulina para mantener los niveles de glicemia entre 80 y 110 mg/dl en comparación con en el esquema mas convencional que admitía un rango entre 150 y 180 mg/dl.
- Krinsley también pudo demostrar los beneficios del control estricto de la glicemia, en una UTI mixta. Implementó un protocolo de administración de insulina en 800 pacientes con el fin de mantener la glicemia por debajo de 140 mg/dl y lo comparó con controles históricos. El grupo en el que se realizó la intervención, experimentó una reducción del riesgo relativo de muerte de un 29,3%.¹⁰

La evidencia actual sugiere que el control de la hiperglicemia debería convertirse en el standard del cuidado médico, sin embargo bajo este nuevo paradigma subyacen algunas incógnitas aun no develadas. Por ejemplo:

1. ¿Cuál es el nivel de glicemia más adecuado, en donde los beneficios superen a los riesgos?
2. ¿Cuál es el mecanismo, a través del cual el control de la glicemia reduce la morbimortalidad?
3. ¿Cuál es la mejor estrategia para controlar la glicemia?

Recientemente los mismos autores que reportaron la sorprendente reducción de la mortalidad, mediante el tratamiento intensivo con insulina, en una UTI quirúrgica¹, no lograron reproducir los mismos resultados en una UTI con pacientes no-quirúrgicos¹¹, aunque sí comunicaron una modesta reducción en la morbilidad. Es posible que esta discordancia en los resultados se deba a que los pacientes críticos ingresados por patologías médicas se encuentran más graves y con mayor riesgo de muerte.

El análisis de la información disponible hasta el momento indica que no deben permitirse niveles excesivamente altos de glicemia, pero también resulta evidente la necesidad de estudios multicéntricos que involucren a un mayor número

de pacientes con el fin de identificar cual es el mejor blanco terapéutico y la mejor manera de alcanzarlo.

¿Qué mecanismos provocan la hiperglicemia durante la injuria?

En condiciones normales la concentración sérica de glucosa se encuentra estrechamente regulada. Luego del ayuno, la euglicemia se mantiene porque la tasa de producción hepática de glucosa iguala a la tasa de captación de la misma. Después de una ingesta, el aumento de la glicemia es seguido por un rápido incremento de la insulina y un descenso del glucagón. Estos cambios conducen a una disminución en la producción hepática de glucosa y a un aumento en su captación periférica, a través del cual se previene que los niveles séricos de glucosa superen los 150 mg/dl.

Durante la enfermedad, el stress, modifica la dinámica de los hechos, a través de un cambio en la utilización de sustratos y en la tasa de síntesis de sustancias.

La injuria accidental o quirúrgica, sepsis, quemaduras u otras enfermedades graves tales como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, provocan una respuesta sistémica conocida como "respuesta de stress". Esta respuesta es la consecuencia de la liberación de hormonas contrareguladoras (cortisol, catecolaminas, glucagón y hormona del crecimiento), y de citoquinas proinflamatorias que afectan la homeostasis de la glucosa indirectamente estimulando la secreción de hormonas contrareguladoras, y directamente alterando la respuesta celular a la insulina. Esta "diabetes de la injuria" se manifiesta como un síndrome que consiste en:

1. Hipermetabolismo (aumento del consumo de oxígeno, hiperglicemia, hiperlactacidemia y catabolismo proteico),
2. Estado hiperdinámico cardiovascular
3. Manifestaciones clínicas como: fiebre o hipotermia, taquicardia, taquipnea, y leucocitosis.

La respuesta de stress provoca una serie de cambios en el metabolismo de los hidratos de carbono¹², que incluyen:

1. Aumento de la captación periférica de glucosa.
2. Aumento de la utilización periférica de glucosa.

3. Hiperlactacidemia.
4. Aumento de la gluconeogénesis y disminución de la glucogénesis.
5. Intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina

1) Aumento de la captación de glucosa

Es posible que esta respuesta tenga por objetivo proveer a los tejidos de cantidades adecuadas de energía, especialmente en aquellos que participan de la respuesta inmune y en la cicatrización de heridas.

La captación de glucosa en la mayor parte de los órganos ocurre a través de un transportador de membrana, pasivo y saturable. Existen cinco isoformas del mismo, pero tres de ellas desempeñan el rol más importante, estas son:

- ✓ Glut 1: Es responsable de la captación basal de glucosa. Se encuentra en altas concentraciones en células de la barrera hemato-tisular. Tiene alta afinidad por la glucosa, no requiere de insulina para su funcionamiento y asegura el transporte, aún en condiciones de hipoglucemia.
- ✓ Glut 2: Tiene una distribución más restringida. Se expresa en hígado, riñón, intestino delgado y células Beta pancreáticas. Interviene en la captación y liberación de glucosa en el hígado y en la regulación de la secreción de insulina.
- ✓ Glut 4: Se presenta solo en tejidos donde la captación de glucosa está mediada por insulina: músculo, tejido adiposo y cardíaco.

La captación periférica de glucosa también se efectúa sin la intervención de insulina (captación de glucosa no insulínica: CGNI). Esto ocurre en sistema nervioso central, hígado, leucocitos y eritrocitos. Algunos tejidos insulinosensibles, como músculo y tejido adiposo, pueden también incorporar glucosa por este mecanismo.

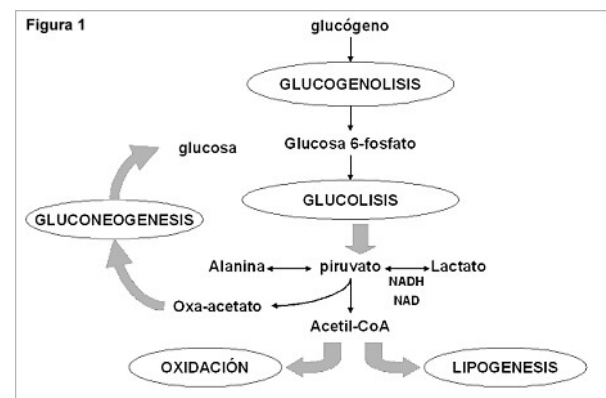
En condiciones basales, post-absortivas, el 80% de la glucosa es captada por CGNI, predominantemente en el cerebro. El músculo da cuenta del 20% de la captación, de la cual el 50% es mediado por insulina y el resto no.

En condiciones de hiperglicemia la captación de glucosa experimenta un efecto de "acción de masa", en donde la captación aumenta en proporción directa con los niveles sanguíneos. Gran parte de este incremento se debe a un aumento de la CGNI en el músculo, y es el mecanismo de mayor relevancia durante el stress. Sin embargo, como se verá más adelante, a pesar de la mayor captación, esta no alcanzaría a

normalizar los niveles séricos como consecuencia de la *resistencia insulínica*.¹³

2) Aumento de la utilización periférica de glucosa

Luego de su captación, la glucosa es metabolizada a piruvato a través de la vía glucolítica. Durante la injuria existe una preferencia por la utilización anaeróbica de la glucosa. Se pensaba que este hecho se debía al déficit de energía celular, que resultaba de la hipoxia durante los estados de injuria. Sin embargo algunos experimentos no han podido demostrar este déficit de la bioenergética celular durante la sepsis.¹⁴ No existe una explicación acerca de porque las células escogen esta vía para satisfacer sus requerimientos, más aún si se tiene en cuenta que no es la forma más eficiente para producir energía, ya que la producción de ATP es 18 veces mayor durante la oxidación aeróbica. Se presume que la glucólisis tendría el beneficio de una mayor "flexibilidad metabólica" ya que le permite a diferentes tejidos compartir la fuente de carbonos (lactato) que pueden ser utilizados para oxidación o gluconeogénesis. El piruvato producido durante la glucólisis puede ser dirigido a cualquiera de las siguientes vías (figura1): 1) oxidación a CO₂, 2) conversión a lactato, 3) transaminación a alanina, 4) reciclado a glucosa vía oxalacetato.



3) Hiperlactacidemia

El aumento del ácido láctico es común en los pacientes críticos. La magnitud de la hiperlactacidemia se correlaciona con la severidad del hipermetabolismo y se acompaña de aumento en la excreción de nitrógeno ureico, del consumo de oxígeno y resistencia a la acción de la insulina. La hiperlactacidemia del stress está provocada por un aumento en la captación periférica de glucosa que estimula la producción de lactato y piruvato por un efecto de "acción de masa". La

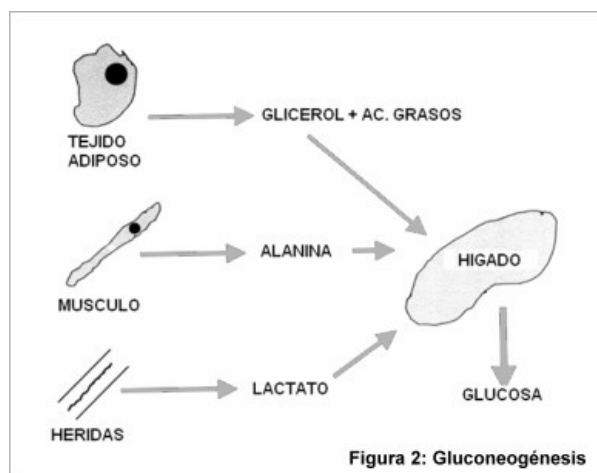
mayoría del lactato es reciclado a glucosa a través del ciclo de Cori. Este ciclo no da por resultado la producción neta de glucosa nueva, sin embargo proporciona un medio por el cual los productos finales de la glucólisis pueden entrar en un proceso anabólico en lugar de acumularse en el torrente sanguíneo o experimentar nueva oxidación.

4) Aumento de la gluconeogénesis y disminución de la glucogénesis

La gluconeogénesis incluye a aquellas vías metabólicas responsables de la conversión de sustratos "no hidratos de carbono" a glucosa o glucógeno. El lactato y la alanina son los sustratos principales (ver figura 2) de este proceso durante el stress, otra fuente proviene del glicerol, pero su contribución no sería mayor al 20%.

Las hormonas desempeñan un papel importante en la regulación de la gluconeogénesis. El proceso es estimulado por glucagón, cortisol y adrenalina, mientras que es inhibido por insulina. La hiperglicemia debería ejercer un freno a través de un mecanismo de retroalimentación negativa, pero durante la respuesta de stress se observa una resistencia a la inhibición por insulina y glucosa. Actualmente se considera que las citoquinas proinflamatorias serían las responsables de este comportamiento.

La depresión de la glucogénesis esta bien documentada en sepsis e injuria aguda por otras causas. Sería el resultado de la constante degradación de glucógeno inducida por



las hormonas contrareguladoras y por la inhibición de la enzima glucógeno sintetasa inducida por citoquinas.

Esta respuesta podría interpretarse como un recurso, por medio del cual se promueve la producción hepática de glucosa para asegurar su disponibilidad a nivel tisular.

5) Intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina

Durante la respuesta al stress la captación de glucosa en heridas y otros órganos, que intervienen en la respuesta a la agresión se encuentra aumentada. En estos sitios la incorporación de glucosa no depende de la insulina. Esta mayor captación contribuiría a estabilizar los niveles sanguíneos de glucosa. Sin embargo en cierto momento ocurre una saturación de este proceso que conduce a hiperglicemia. Si bien los niveles de insulina en pacientes con injuria se encuentran normales o levemente elevados existiría una *resistencia a la acción de la insulina* en los tejidos. El mecanismo exacto de esta resistencia no se ha dilucidado, pero se sabe que ocurre en algún punto posterior a la unión de la insulina con el receptor de membrana (efecto post-receptor).

Los factores más importantes que determinan la hiperglicemia asociada a injuria o "diabetes de stress" son:

- 1) Resistencia a la acción insulínica con la consecuente disminución de de la incorporación de glucosa a la célula.
- 2) Aumento de la gluconeogénesis y falta de "freno" de la misma por insulina.

¿A través de que mecanismos la hiperglicemia aumenta la morbimortalidad?

El mayor riesgo de complicaciones que acarrea la diabetes esta ampliamente documentado, así como también es evidente que la normalización de las cifras de glicemia con insulina disminuye la frecuencia de las mismas.

Es difícil establecer con exactitud si esta reducción de los riesgos se debe a los efectos beneficiosos de la insulina "per se", a la anulación de los efectos perjudiciales de la hiperglicemia o a una combinación e ambas.

Durante la hiperglicemia de stress podrían añadirse algunas particularidades que sumarían efectos tóxicos en este grupo particular de pacientes críticos.

Mayor susceptibilidad a las infecciones

Una mayor predisposición a infecciones es común en pacientes con hiperglicemia^{4,8,10}.

Esto podría deberse a:

- ✓ Alteración en la función de los neutrófilos: Esta función está comúnmente alterada en pacientes con diabetes y es proporcional al grado de hiperglicemia. El aumento en los niveles de glicemia reduce la actividad fagocítica, opsonica y bactericida intracelular.¹⁵
- ✓ Mayor adherencia de los microorganismos: Por una alteración en la composición de los hidratos de carbono de los receptores de pared.
- ✓ Inhibición de la fagocitosis mediada por complemento.¹⁶
- ✓ Alteración en la inmunoglobulinas por glicosilación no enzimática de las mismas
- ✓ Mayor desarrollo bacteriano asociado a la presencia de edema¹⁷

Efecto tóxico de la hiperglicemia sobre el sistema vascular

La hiperglicemia de stress se asocia a un peor pronóstico en eventos isquémicos tales como: infarto agudo de miocardio y accidente cerebrovascular^{5,6,17}.

Infarto agudo de miocardio

Los mecanismos invocados para explicar estos hallazgos incluyen: Disminución de la contractilidad, aumento de la frecuencia de arritmias, deterioro de la vasorelajación dependiente del endotelio y un estado protrombótico relacionado a la alteración de la función plaquetaria y a una inhibición del sistema fibrinolítico.¹⁶

- Una revisión de la literatura sobre las consecuencias de la hiperglicemia en pacientes con infarto agudo de miocardio destaca que aquellos pacientes con glicemias mayores de 146 mg/dl al ingreso tenían un riesgo de muerte 3,9 veces mayor.⁵ El nivel de glicemia al ingreso fue un factor de riesgo para daño cardíaco y mortalidad tardía aún en pacientes sin diabetes.¹⁸

El mecanismo a través del cual la hiperglicemia ejerce sus efectos perjudiciales se desconoce. Se especula que la relajación vascular coronaria se afectaría con los niveles elevados de glicemia. Se ha observado a nivel experimental que la vasodilatación dependiente del endotelio, evaluada por medio de la curva dosis respuesta a

metacolina, se encuentra atenuada en presencia de hiperglicemia aguda.¹⁶

El aumento de la glucosa refleja un déficit relativo de insulina, el cual se asocia a aumento de la lipólisis y exceso en los niveles circulantes de ácidos grasos libres (AGL). Este efecto estaría exagerado durante el stress agudo como, el que se observa durante el infarto agudo de miocardio. Los AGL, sustrato de elección para el miocardio sano, serían tóxicos para el miocardio isquémico y provocarían daño en las membranas celulares, sobrecarga de calcio y arritmias.⁵

La potencial importancia del déficit insulínico se ilustra en ensayos terapéuticos controlados en donde la administración de insulina mejora los resultados finales.

- En el estudio DIGAMI⁹ se incluyeron 620 pacientes con diabetes e infarto agudo de miocardio y fueron asignados en forma randomizada al tratamiento convencional o a una infusión de insulina seguida de la administración de dosis subcutáneas, por al menos tres meses. En este estudio se observó una reducción en la mortalidad del 28% (p=0.011) luego de un seguimiento promedio de 3,4 años.

Isquemia cerebral

En forma similar a los pacientes con infarto de miocardio, la presencia de hiperglicemia al momento de la admisión en pacientes con isquemia cerebral se asocia a un riesgo de muerte 2 a 3 veces mayor y a un mayor detrimento de la recuperación funcional.^{6,19}

Asimismo la persistencia de hiperglicemia luego de instalado el accidente cerebrovascular (ACV) se asocia a expansión del infarto y peores resultados funcionales.²⁰

Los mecanismos a través de los cuales la hiperglicemia sería perjudicial para los pacientes con ACV son especulativos, se han planteado las siguientes posibilidades:

- 1) La acumulación de lactato y la acidosis intracelular en el cerebro isquémico (producida mediante el metabolismo anaeróbico de la glucosa) serían tóxicos. La acidosis intracelular promovería y aceleraría la injuria isquémica aumentando la peroxidación lipídica y la formación de radicales libres del oxígeno (RLO). Esto, a su vez, permitiría la acumulación de calcio intracelular y deterioraría la función mitocondrial. Estos efectos neurotóxicos serían particularmente importantes en el área de "penumbra", esto es, la región de parénquima cerebral que rodea al centro de tejido infartado donde las neuronas se

encuentran en situación de injuria pero todavía viables. De esta forma la hiperglicemia podría "reclutar" neuronas potencialmente recuperables dentro del infarto.

2) El déficit relativo de insulina asociado a la hiperglicemia aumentaría los AGL circulantes de un modo similar al descrito en los pacientes con IAM, sin embargo las consecuencias de este efecto en los pacientes con ACV no están dilucidadas.

3) La hiperglicemia podría favorecer la disrupción de la barrera hematoencefálica y aumentar la posibilidad de transformación hemorrágica. Es consistente con esta hipótesis la observación de una mayor posibilidad de conversión hemorrágica en pacientes tratados con activador tisular del plasminógeno y altos niveles de glicemia durante la admisión.²¹

4) En los pacientes sin antecedentes de diabetes pero con hiperglicemia de stress es más probable la presencia de "disglicemia", definiendo a esta última como aquellos niveles de glucosa por encima de lo normal pero por debajo del umbral diagnóstico de diabetes.

Los pacientes con disglicemia se encuentran en un riesgo mayor de enfermedad vascular, debido a que pueden desarrollar infartos mayores como consecuencia de una vasculopatía más extensa.

5) Una pérdida de la relajación vascular dependiente del endotelio se ha documentado en etapas tempranas de la isquemia cerebral experimental y se asocia con la aparición de focos de infarto y muerte neuronal.

Se postula también que la hiperglicemia se asocia con la liberación de glutamato, un aminoácido excitador. La insulina podría disminuir la captación de ácido gamma aminobutírico a través de los cuales tendría efectos neuroinhibitorios y neuroprotectores.²²

A diferencia de la evidencia de los beneficios de la terapia con insulina en pacientes con hiperglicemia e infarto agudo de miocardio aun resta demostrar que esto también ocurre en pacientes con ACV. Se encuentra en marcha un trabajo prospectivo, The Glucose Insulin in Acute Stroke Trial (GIST)²³, que posiblemente responda en el futuro a estos interrogantes.

Toxicidad de la glucosa en los pacientes críticos

La diabetes se asocia a un gran número de complicaciones crónicas, sin embargo la hiperglicemia de los pacientes críticos, aún en aquellos sin antecedentes de diabetes, se asocia a una mayor morbimortalidad. ¿Cómo es posible que esto ocurra de manera aguda? Las células normales están protegidas a los efectos deletéreos

de una breve exposición a hiperglicemias moderadas a través de una "regulación hacia abajo" de los transportadores de glucosa. Se postulan las siguientes hipótesis para explicar esta "toxicidad aguda"

Sobrecarga de glucosa celular

El sistema nervioso, las células hepáticas, endoteliales, epiteliales y del sistema inmune pueden captar glucosa independientemente de la insulina. Los transportadores Glut 1,2 y 3 facilitan este transporte. En condiciones normales la hiperglicemia produce una "regulación hacia abajo" de los transportadores Glut 1 con el fin de proteger a las células de la sobrecarga. Durante la respuesta de stress las citoquinas proinflamatorias y otros mediadores aumentan la expresión y la actividad en la membrana celular de Glut 1 y 3 permitiendo la sobrecarga intracelular de glucosa. En contraste, otras células como las musculares y del tejido cardiaco, que captan glucosa a través de los transportadores insulino-dependientes GLUT 4, estarían relativamente protegidos.

Efectos tóxicos de la fosforilación oxidativa en pacientes críticos

La glucosa en el citosol es transformada en piruvato y este en Acetil-CoA, luego de lo cual y, en presencia de oxígeno, genera ATP a través de la fosforilación oxidativa. La cadena mitocondrial respiratoria, además de producir ATP, genera pequeñas cantidades de anión superóxido. Normalmente 2 a 5% del O₂ usado por la mitocondria es metabolizado a superóxido, el cual es detoxificado por la superóxido-dismutasa (SOD). El exceso de glucosa intracelular produciría un incremento en la formación de superóxido. Este último al interactuar con el óxido nítrico y formaría peróxidonitrito que alteraría la estructura de las proteínas de la cadena mitocondrial, SOD y canales dependientes de voltaje²³.

Estos eventos teóricamente conducirían a suprimir la actividad de la cadena de transferencia de electrones, dificultarían la detoxificación del superóxido y desviarían la glucosa hacia vías metabólicas posiblemente tóxicas que inducirían la glicosilación de proteínas y un aumento de la apoptosis.

¿Qué evidencias existen de que el tratamiento con insulina reduce la morbimortalidad?

Durante varias décadas se consideró que cierto grado de hiperglicemia podría resultar beneficioso para las células al promover la captación de glucosa, y que aumentos modestos de la glicemia podían ser tolerados sin necesidad de intervenciones terapéuticas. Niveles entre 160 y 200mg eran aceptados por muchos médicos en la práctica cotidiana^{12,24}.

El reconocimiento de que la hiperglicemia aumentaba la morbimortalidad condujo a ensayos clínicos con el objetivo de comprobar el efecto de la insulina en esta situación. La mayor parte de los trabajos iniciales se realizó en pacientes con infarto agudo de miocardio y demostró un efecto beneficioso en términos de reducción de la mortalidad temprana (RR: 0,84)²⁵

En el año 2001 Greet Van den Berghe publicó un estudio prospectivo randomizado y controlado que incluyó a 1548 pacientes sometidos a ventilación mecánica en una unidad de terapia intensiva predominantemente quirúrgica en la Universidad de Leuven. El objetivo de este trabajo fue comparar una infusión de insulina titulada de modo tal de mantener los niveles de glicemia entre 80 y 110 mg/dl. Vs. un esquema standard que aplicaba insulina cuando las cifras excedían los 200 mg/dl. Esta simple intervención redujo la mortalidad en UTI e intrahospitalaria un 43% y 34% respectivamente. También disminuyó la incidencia de insuficiencia renal severa un 41%, la bacteriemia un 46%, el requerimiento de transfusiones un 50% y la polineuropatía asociada a enfermedades críticas un 44%.

Estos resultados pudieron ser reproducidos en un estudio posterior efectuado por Krinsley¹¹ que analizó el efecto de la implementación de un protocolo para control de la glicemia con el objetivo de mantenerla por debajo de 140 mg/dl y lo comparó con controles históricos. A diferencia del estudio de Leuven en donde aproximadamente el 80% de los pacientes cursaba un postoperatorio, en este trabajo, la mayoría de los pacientes incluidos cursaba enfermedades no quirúrgicas. También pudo observarse una reducción en la mortalidad de un 29,3% y una disminución en la duración de la hospitalización y del desarrollo de insuficiencia renal.

Es evidente entonces que el control de la hiperglicemia con insulina puede reducir la mortalidad. No es tan claro sin embargo establecer si esto corresponde a un efecto de la insulina "per se" o a la disminución de la hiperglicemia.

En una extensión del trabajo original el grupo de Leuven señaló que los resultados se explicaban por una reducción de la glicemia. Mediante un

análisis de regresión logística observaron que el descenso de los niveles de glucosa, antes que la cantidad de insulina infundida, podían explicar los beneficios.²⁶.

Recientemente Van den Berghe publicó los resultados de un nuevo trabajo randomizado con un diseño similar al trabajo original¹ pero realizado en una UTI con pacientes médicos¹¹. Es sorprendente el hecho de que no haya podido demostrarse un descenso de la mortalidad en este grupo de pacientes. Sin embargo, en aquellos pacientes que permanecieron en UTI por más de 3 días pudo documentarse una reducción de la mortalidad (52,5 a 43,0%, P=0,05) y de la morbilidad.

¿Posee la insulina otros efectos con utilidad terapéutica?

Se ha postulado que además de los efectos de la insulina sobre la glicemia se producirían otros efectos no metabólicos que intervendrían en los beneficios.

Se ha descrito anteriormente que la hiperglicemia afectaría la actividad mitocondrial. Estudios realizados mediante biopsia hepática en pacientes fallecidos durante el estudio de Leuven revelaron profundas anormalidades ultraestructurales en las mitocondrias de los hepatocitos de pacientes que recibieron el tratamiento convencional. En cambio estas alteraciones estaban virtualmente ausentes en el grupo que recibió terapia intensiva con insulina²³.

Durante la injuria severa se observan anormalidades en el perfil lipídico caracterizadas por aumento de los triglicéridos, disminución de las HDL y LDL y aumento en el número de partículas pequeñas y densas de LDL (de un alto poder aterogénico). La terapia intensiva con insulina permite revertir en forma casi completa la hipertrigliceridemia y aumentar los niveles de HDL y LDL. Un análisis de regresión logística multivariado demostró que la mejoría en la dislipemia con insulina en el estudio de Leuven explicaba una parte significativa de los efectos beneficiosos sobre la mortalidad y el fallo orgánico, y que este efecto era más importante que el control de la glicemia.²⁷

Los pacientes críticamente enfermos desarrollan una activación exagerada y sostenida de la cascada inflamatoria. Es posible que la insulina prevenga, al menos en parte, este proceso inflamatorio a juzgar por la disminución que

provoca en los niveles de proteína C reactiva y de otros marcadores de inflamación²⁸.

Tanto la diabetes como las enfermedades críticas representan estados procoagulantes que en pacientes gravemente enfermos podría influir en el desarrollo de fallo orgánico.

Las causas posibles incluyen: disfunción endotelial, incremento en los niveles circulantes de factores de la coagulación, aumento en la activación plaquetaria e inhibición del sistema fibrinolítico²³.

El efecto preventivo que tiene el tratamiento intensivo con insulina sobre el fallo orgánico, la septicemia y la mortalidad podría estar influido, al menos en parte, por un efecto beneficioso sobre la hipercoagulabilidad. Se requieren mayores estudios para avalar esta suposición.

Además de los posibles mecanismos mencionados hasta ahora se ha postulado, a nivel experimental, que la insulina tendría efectos cardioprotectores durante la reperCUSión mediante un mecanismo anti-apoptótico²⁹.

¿Pueden darse recomendaciones para el tratamiento de la hiperglicemia?

Como tantos problemas en la medicina es difícil, y poco recomendable, extraer conclusiones de solo un estudio clínico o de la opinión de expertos. Es necesario que el concepto evolucione y se llegue a una conclusión de consenso con el paso del tiempo.

El nivel de evidencia actual de que la hiperglicemia en pacientes críticos es nociva y debe ser corregida es robusto y llega desde diferentes escenarios clínicos como cardiología, endocrinología, neurología y terapia intensiva.

No es posible afirmar aún cual es el "mejor punto de corte" por encima del cual la hiperglicemia aumenta la morbimortalidad y requiere ser corregida.

Un excesivo "celo" en mantener la normoglicemia aumenta el riesgo de hipoglicemia. Este riesgo puede minimizarse mediante controles más frecuentes, pero esto puede resultar costoso y de difícil aplicación en unidades de terapia intensiva sobrecargadas de trabajo y con poco personal de enfermería.

En una extensión del trabajo original el grupo de la universidad de Leuven²⁷ comparó los resultados clínicos obtenidos en pacientes con normoglicemia (entre 80-110 mg/dl) con los de un grupo con glicemias intermedias (110-150 mg/dl), observando que este último también era eficaz en

reducir la mortalidad, pero en menor medida que en el grupo intervención ($p=0,026$). En este análisis no pudo identificarse un umbral de glicemia, por debajo del cual, cesaba el beneficio de reducir la glucosa.

El estudio de Krinsley¹⁰, diseñado para mantener las glicemias por debajo de 140 mg/d, reportó una reducción de la mortalidad intrahospitalaria de un 29%, menor a la comunicada en el estudio de Leuven. Es posible preguntarse en este punto si este menor beneficio sobre la mortalidad es consecuencia de permitir niveles moderados de hiperglicemia.

Responder al interrogante acerca de cual es el mejor nivel de glicemia para los pacientes críticos requerirá de mayores estudios y en la actualidad cada centro deberá utilizar protocolos aplicables a cada institución.

Como se expresó anteriormente no es posible establecer con certeza que mecanismo explica mejor los beneficios observables al corregir la hiperglicemia. Es posible, que en los pacientes críticos, esto se deba a varios mecanismos. Algunos estarán más influenciados por el control metabólico de la glicemia, mientras que otros dependerán de efectos de la insulina independientes de la glucosa y no-metabólicos.

Con respecto a la reducción de la mortalidad, el análisis estadístico indica que el control de la glicemia es más importante que la cantidad de insulina²⁷. Sin embargo este control se logra "con" insulina por lo que separar los efectos podría ser algo artificial. Se mencionaron anteriormente algunas especulaciones acerca de los efectos favorables de la insulina en las enfermedades críticas.

Existen muchos interrogantes que deberán ser respondidos en investigaciones futuras, como: ¿Cuál es el valor umbral para corregir la glicemia? ¿La corrección de la hiperglicemia con herramientas diferentes a la insulina mantendrá también los efectos favorables? ¿Los efectos no metabólicos de la insulina tienen importancia práctica en el paciente crítico?

Bibliografía

¹ Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-1367.

² Coursin DB, Connery LE, Ketzler JT. Perioperative diabetic and hyperglycemic management issues. *Crit Care Med.* 2004 Apr;32(4 Suppl)

- ³ Umpierrez, G.; Isaacs, S.; Bazargan, N.; et al. Hyperglycemia: An Independent Marker of In-Hospital Mortality in Patients with Undiagnosed Diabetes *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* Vol. 87, No. 3 978-982
- ⁴ Krinsley JC. Association between hyperglycemia and increase hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:1471-1478
- ⁵ Capas, S., Hunt, D., Malmberg, K., Gerstein, H. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000; 355:773-778
- ⁶ Capas, S., Hunt, D., Malmberg, K., et al Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients. A systematic overview *Stroke* 2001;32:2426-2432
- ⁷ Yendamuri, S., Fulda, GJ., Tinkoff, GH., Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma* 2003; 55:33-38
- ⁸ Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg.* 1999;67:352-362.
- ⁹ Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus: DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 1997;314:1512-1515.
- ¹⁰ Krinsley, JS., Effect of an intensive glucose management on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(8):992-1000
- ¹¹ Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Eng J Med* 2006;354: 449-460
- ¹² Mizock, B., Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *Am J of Med.* 1995; 98: 75-84
- ¹³ Weissman, C. Nutrition in the intensive care unit. *Critical Care* 1999; 3:67-65
- ¹⁴ Hotchkiss, RS., Kart IE. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. *JAMA.* 1992;267:1503-1519
- ¹⁵ Preiser, J., Devos, P., Van den Berghe, G. Tight control of glycaemia in critically ill patients. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002 5:533-537.
- ¹⁶ Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, et al. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982; 72:439-450.
- ¹⁷ Baird, T., Parsons, M., Phan, T., et al. Persistent Poststroke Hyperglycemia Is Independently Associated With Infarct Expansion and Worse Clinical Outcome. *Stroke.* 2003;34:2208-2214
- ¹⁸ Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79:207-214.
- ¹⁹ Kagansky N, Levy S, Knobler H. The role of hyperglycemia in acute stroke. *Arch Neurol* 2001; 58:1209-1212.
- ²⁰ Baird, T., Parsons, M., Phan, T., et al. Persistent Poststroke Hyperglycemia Is Independently Associated With Infarct Expansion and Worse Clinical Outcome. *Stroke* 2003;34:2208-2214
- ²¹ Demchuk AM, Morgenstern LB, Krieger DW, et al. Serum glucose level and diabetes predict tissue plasminogen activator-related intracerebral hemorrhage in acute ischemic stroke. *Stroke.* 1999;30:34 -39.
- ²² Van den Berghe, G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *Clin. Invest.* 2004; 114:1187-1195
- ²³ Scott JF, Robinson GM, French JM, O'Connell JE, Alberti KG, Gray CS. Glucose potassium insulin infusions in the treatment of acute stroke patients with mild to moderate hyperglycemia: the Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST). *Stroke.* 1999;30:793-799.
- ²⁴ Chinsky, K. The Evolving Paradigm of Hyperglycemia and Critical Illness. *Chest.* 2004;126:674-676
- ²⁵ Pittas, A., Siegel, R., Lau, J. Insulin Therapy for Critically Ill Hospitalized Patients A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 2004;164:2005-2011
- ²⁶ Van den Berghe, G, Wouters, R, Weekers, F, et al Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: insulin dose versus glycemic control. *Crit Care Med* 2003;31,359-366
- ²⁷ Mesotten, D., Swinnen, J., Vanderhoydonc, F., Wouters, P., Van den Berghe, G. Contribution of Circulating Lipids to the Improved Outcome of Critical Illness by Glycemic Control with Intensive Insulin Therapy *J Clin Endocrinol Metab* 89: 219-226, 2004
- ²⁸ Hansen, TK., Thiel, S., Wouters, P., Christiansen, J., Van den Berghe G. Intensive Insulin Therapy Exerts Antiinflammatory Effects in Critically Ill Patients and Counteracts the Adverse Effect of Low Mannose-Binding Lectin Levels *J Clin Endocrinol Metab* 88:1082-1088, 2003
- ²⁹ Gao F., et al. Nitric oxide mediates the antiapoptotic effect of insulin in myocardial ischemia-reperfusion: the role of PI3-kinase, Akt, and eNOS phosphorylation. *Circulation.* 2002 105:1497-1502.