

Hiper glucemia postagresión quirúrgica. Fisiopatología y prevención

Abelardo García de Lorenzo^a, Ana Longarela^b, José Olarra^b, Luis Suárez^c y José Antonio Rodríguez-Montes^d

^aServicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz. Profesor Asociado Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. ^bServicio de Anestesia-Reanimación. Hospital Son Dureta. Palma de Mallorca. Baleares. ^cServicio de Anestesia-Reanimación. Hospital Universitario La Paz. Madrid. ^dServicio de Cirugía. Hospital Universitario La Paz. Universidad Autónoma de Madrid. Madrid. España.

Resumen

La respuesta del organismo a la agresión quirúrgica incluye no sólo una marcada reducción de la sensibilidad a la acción de la insulina, con la consecuente hiper glucemia, sino también alteraciones en los valores plasmáticos de lípidos, ácidos grasos, aminoácidos y proteínas, y de las moléculas involucradas en la respuesta inflamatoria, como interleucinas, calcitriol y factores de coagulación. La resistencia a la insulina se desarrolla prácticamente en respuesta a cualquier tipo de agresión quirúrgica, y existe evidencia creciente de que no es beneficiosa para la evolución postoperatoria. Estudios recientes han mostrado que el ayuno induce un estado metabólico que no es favorable para los pacientes sometidos a cirugía programada. La resistencia a la insulina postoperatoria puede minimizarse si el estado de ayuno preoperatorio se sustituye por una carga de hidratos de carbono, administrados por vía oral o intravenosa.

Palabras clave: Agresión. Hiper glucemia. Resistencia a la insulina. Postoperatorio. Glucosa.

POSTSURGICAL HYPERGLYCEMIA. PHYSIOPATHOLOGY AND PREVENTION

The body's response to surgical aggression includes not only a marked reduction in sensitivity to the action of insulin with subsequent hyperglycemia, but also alterations in plasma levels of lipids, fatty acids, amino acids and proteins, as well as in the molecules involved in inflammatory response such as interleukins, kallikrein and coagulation factors. Insulin resistance (IR) is present after practically all surgical stresses. Increasing evidence suggests that this response is not beneficial to postoperative outcome. Recent studies show that fasting creates an unfavorable metabolic status in patients scheduled to undergo surgery. Replacing fasting with a carbohydrate load administered orally or intravenously can minimize IR.

Key words: Aggression. Hyperglycemia. Insulin resistance. Postoperative. Glucose.

Introducción

Cuando el organismo sufre una agresión se desencadena una respuesta de estrés metabólico, en cuyo contexto aparece, casi siempre, una hiper glucemia. Ya en 1877 Claude Bernard observó que los perros sometidos a shock hemorrágico desarrollaban hiper glucemia¹. Después de él, han sido muchos los autores que han dedicado sus estudios a evaluar la influencia de la agresión

en la utilización normal de la glucosa, tanto en animales de laboratorio como en seres humanos.

En la actualidad, se habla de un "metabolismo postagresión"^{2,3}: los pacientes con traumatismos graves, hemorragia, quemaduras o septicemia presentan una respuesta frente al estrés grave que consiste en un estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo^{4,5}, en la que destaca una alteración de la respuesta a la insulina. En definitiva, parece que la respuesta al estrés condiciona alteraciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas⁶.

Al parecer, la hiper glucemia posquirúrgica se produce tanto en la cirugía programada como en la urgente, y se sugiere que su magnitud varía en función de la importancia de la intervención. Así, por ejemplo, distintos estudios indican un aumento de la resistencia a la insulina tras la cirugía abdominal, tanto si ésta se realiza por laparoto-

Correspondencia: Dr. A. García de Lorenzo y Mateos.
Nuria, 80-A. 28034 Madrid. España.
Correo electrónico: agdl@telefonica.net

Manuscrito recibido el 2-9-2003 y aceptado el 8-1-2004.

mía (p. ej., se observa una reducción del 50% de la sensibilidad a la insulina tras una colecistectomía) como por vía laparoscópica, si bien la reducción de la sensibilidad a la insulina es significativamente menor cuando se utiliza esta última vía.

En cuanto a la técnica anestésica, se postula su influencia en el incremento de la resistencia a la insulina. Así, algunos autores refieren un menor grado de alteraciones metabólicas cuando se realiza un bloqueo epidural, aparentemente en relación con el bloqueo de la liberación de catecolaminas y cortisol que produce esta analgesia⁷. Otros autores sugieren que la combinación de anestesia general y epidural suprime en parte el incremento de la concentración plasmática de glucosa, lo que podría estar en relación con una menor liberación esplácnica de glucosa junto con un incremento en su captación periférica⁸.

Recientemente se ha logrado demostrar que, efectivamente, el dolor agudo es un factor inductor de resistencia a insulina en el hombre⁹, principalmente por afección del metabolismo no oxidativo de la glucosa. Durante el dolor, no se produce la supresión de la secreción endógena de glucosa mediada por insulina y existe, además, un incremento en el cortisol sérico y en los ácidos grasos libres, así como de las concentraciones de glucagón y de la hormona de crecimiento. Aunque la verdadera importancia de estos hallazgos en la respuesta de estrés aún no está clara, parece lógico pensar que pueda influir negativamente en la recuperación de los pacientes quirúrgicos, por lo que se refuerza la teoría de que el tratamiento agresivo del dolor perioperatorio debe ser un objetivo primordial para paliar la reducción postoperatoria de la sensibilidad a la insulina¹⁰.

Fisiopatología

La aparición de hiperglucemia posquirúrgica ha llevado a los investigadores a intentar determinar si lo que se altera es la secreción pancreática de insulina o su acción en el receptor periférico tisular. Los primeros estudios¹ en 1974 parecían orientar hacia una alteración de la secreción de la insulina debida a una supresión o a un bloqueo de ésta por acción de las hormonas contrarreguladoras. El desarrollo de técnicas más específicas, como el "clamp de glucosa"¹¹, ya descrito ampliamente por DeFronzo et al en 1979, intenta distinguir si el problema radica en la capacidad de la célula beta pancreática para secretar insulina ("clamp hiperglucémico"), o si existe una disminución de la sensibilidad a la hormona en el receptor celular ("clamp hiperinsulinémico normoglucémico"). La conclusión es que la alteración se produce preferentemente periféricamente con un aumento de la resistencia a la acción de la insulina. De hecho, se ha observado que existe un aumento de la secreción de la insulina, pero resulta ineficaz para controlar la glucemia^{12,13}.

También se ha estudiado el posible papel de las hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona de crecimiento, glucagón y adrenalina), pero no se han encontrado alteraciones significativas en sus valores en relación con el estrés quirúrgico, con excepción de un moderado aumento en la hormona de crecimiento^{14,15}.

Los últimos estudios indican que es muy probable que la principal alteración radique en la célula diana, fundamentalmente en el músculo esquelético. En lo que respecta al mecanismo último por el que se altera la sensibilidad a la insulina, las técnicas de biología molecular han descrito los mecanismos moleculares de captación celular de la glucosa mediada por insulina¹⁶. Ahora se sabe que el transportador celular de glucosa más importante en el músculo esquelético, el músculo cardíaco y los adipocitos es el GLUT-4^{17,18}, proteína transportadora de una hexosa, cuyas alteraciones tienen graves efectos sobre la homeostasis de la glucosa. Ya en 1999, Thorell et al demostraron, mediante realización de biopsias musculares (vastos laterales), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica (prótesis total de cadera), que la resistencia a la insulina se desarrolla en el período postoperatorio inmediato y que está en relación con una alteración en la translocación mediada por insulina de la proteína GLUT-4¹⁹. Esta proteína pertenece a una familia de 5 proteínas transmembrana y es responsable de la captación de glucosa en las células del músculo esquelético y en los adipocitos, donde se comporta de diferente manera en el ser humano; de este modo, se ha observado que en sujetos obesos o en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 su concentración se encuentra reducida en los adipocitos, pero no en las células musculares. Sin embargo, en el caso del músculo esquelético sí parece tener un papel en relación con la resistencia a la insulina relacionada con el envejecimiento. La propia hiperglucemia condiciona una alteración en la captación celular de glucosa mediada por esta proteína, así como la falta de ejercicio²⁰ (reposo previo a la cirugía), o la presencia aumentada de factores de respuesta inflamatoria, como el factor de necrosis tumoral (TNF) α ²¹, el óxido nítrico, la bradicinina o los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) 1 y 2.

Prevención

Algunos trabajos avalan la hipótesis de que el ayuno y el reposo^{22,23} preoperatorios son factores que podrían alterar la respuesta celular a la acción de la insulina^{24,25}. Fundamentalmente, el ayuno preoperatorio coloca al organismo en una situación de privación metabólica, con una disminución de la reserva total de hidratos de carbono, que podría alterar la capacidad de respuesta normal del individuo al estrés y condicionar una mayor disminución de la sensibilidad a la insulina. Algunos autores definen esta situación como de "autocanibalismo", cuando se produce de manera prolongada en el paciente crítico, y en ella resalta la pérdida de masa muscular y de reservas proteínicas²⁶. Si bien esto no es tan llamativo en el paciente quirúrgico sí justifica que muchos autores se replanteen la práctica habitual de mantener al paciente en ayunas durante las 12 h previas a un acto quirúrgico programado. En este período, los depósitos hepáticos de glucógeno se deplecionan de manera importante, y se produce un metabolismo de ayuno, con pérdida neta de grasas y proteínas, glucogenólisis y aumento de la gluconeogénesis²⁷.

Los estudios se han dirigido a sustituir el ayuno preoperatorio por la administración de hidratos de carbono, ya sea dando al paciente una bebida rica en hidratos de car-

bono²⁸ o bien administrándolos por vía parenteral. Según los resultados, tras la ingesta oral de una bebida rica en hidratos de carbono, el estómago se vaciaría totalmente en menos de 90 min, lo que permitiría la posibilidad de aportarlos al paciente antes de la cirugía sin incrementar el riesgo de broncoaspiración. El aporte oral de hidratos de carbono evitaría problemas asociados con su administración parenteral, como la sobrecarga de fluidos, los accesos a venas centrales o la dificultad para mantener normoglucemia²⁹. Se ha comprobado recientemente que este aporte oral poco antes de la cirugía reduce la resistencia postoperatoria a la insulina. Esto, por sí solo, parece reducir la estancia media del paciente en un 20%. Además, la administración de estas bebidas produce una reducción del malestar preoperatorio, al disminuir la sed, el hambre y la ansiedad, y por otro lado mejora la fuerza muscular³⁰. No obstante, para evitar riesgos, la mayoría de los investigadores ha preferido la administración intravenosa de glucosa durante el período preoperatorio. Los resultados obtenidos por estos autores sugieren que la administración de una solución de glucosa en el período preoperatorio de la cirugía abdominal u ortopédica, frente al ayuno habitual, podría disminuir la resistencia postoperatoria a la insulina, ya que se ha observado una reducción de las necesidades de esta hormona en el período postoperatorio. Esto se traduciría, además, en un efecto positivo sobre el metabolismo proteínico, pues disminuiría el consumo de proteínas y mejoraría su síntesis (acción anabólica de la insulina) en el postoperatorio inmediato³¹, lo que redundaría en un beneficio clínico, al mejorar la reparación tisular y preservar la inmunocompetencia^{32,33}.

En 1998, Nygren et al³⁴, tras realizar un estudio en el que administraban perioperatoriamente una infusión continua de glucosa e insulina, intentando con ello mantener normoglucemia, concluyeron que esta infusión, así como la utilización de sustratos, lograba minimizar la respuesta endocrina al estrés y normalizar la sensibilidad postoperatoria a la insulina.

Distintos estudios sugieren que la hiperglucemia puede causar alteraciones en la función inmunitaria, con alteraciones en la función de los macrófagos alveolares, alteraciones en la glucosilación de las inmunoglobulinas o de los factores del complemento y aumento de las interleucinas (IL) mediadoras de la inflamación, fundamentalmente IL-1, IL-6 y TNF³⁵. Según estos investigadores, esto no sólo ocurriría en la hiperglucemia crónica de los pacientes diabéticos sino también, en mayor o menor grado, en la hiperglucemia inmediata postoperatoria de los pacientes no diabéticos sometidos a cirugía cardíaca o abdominal mayor.

La hiperglucemia postoperatoria puede incrementar el riesgo de infección nosocomial que, a su vez, incrementaría la morbilidad y la estancia media de los pacientes en el hospital³⁶. Entre las infecciones que pueden aparecer en relación con la hiperglucemia destacan las de la herida quirúrgica y las neumonías.

Inicialmente, los estudios más exhaustivos se llevaron a cabo en pacientes sometidos a cirugía abdominal (colecistectomía, cirugía colorrectal) u ortopédica (prótesis total de cadera). En los distintos estudios se administraron, en las horas previas a la cirugía, infusiones intravenosas de glucosa o de glucosa e insulina, y en todos ellos se apreció un menor grado de aparición de resis-

cia a la insulina, si bien todavía no se han determinado las dosis más adecuadas o su velocidad y duración. Existe un grupo de pacientes sometidos a una cirugía de gran magnitud: la cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. Así, en los últimos años, los investigadores han orientado sus trabajos a la valoración de la hiperglucemia postoperatoria que se desarrolla tras estas intervenciones, para intentar controlarla.

En resumen, diversos grupos de investigadores han centrado su atención, en los últimos años, en intentar paliar en lo posible la respuesta metabólica al estrés quirúrgico. Del mismo modo, evalúan distintos parámetros para intentar determinar los posibles beneficios. El grupo dirigido por los suecos Nygren y Thorell planteó inicialmente la administración de soluciones de glucosa, por vía oral o intravenosa, en sujetos sometidos a cirugía abdominal y, más adelante (1999), la administración de una solución con glucosa e insulina desde 3 h antes del inicio de la cirugía. Utilizaron para sus estudios el "clamp normoglucémico", y analizaron únicamente la repercusión de esta medida sobre la sensibilidad periférica a la insulina. En el Reino Unido, Crowe et al³² valoraron cómo la administración oral de hidratos de carbono disminuía el catabolismo proteínico, mientras que Hall valoró la repercusión de la administración aislada de insulina preoperatoriamente. Este último autor analizó la influencia de esta medida sobre los valores plasmáticos de glucosa, lactato, β -hidroxi-butilato y ácidos grasos libres, comparándolos con un grupo control, y observó que el control de la hiperglucemia postoperatoria provocaba una disminución de la respuesta metabólica al estrés y, más concretamente, evitaba el incremento observado en los valores plasmáticos de la hormona de crecimiento. En Estados Unidos, en pacientes sometidos a cirugía cardíaca, Chaney et al³⁷ analizaron esta misma medida, es decir, la administración aislada de insulina, y describieron escasos beneficios; incluso apareció algún caso de hipoglucemia grave sintomática. Finalmente, los trabajos llevados a cabo en Francia por Girard et al³⁸ se basaron en la administración previa a la cirugía cardíaca de una solución que contenía glucosa, insulina y cloruro potásico. Estos autores obtuvieron, además de una menor alteración de la sensibilidad a la insulina, una mejor protección miocárdica, que se tradujo en un aumento del índice cardíaco y de la contractilidad ventricular, con disminución de las dosis requeridas de agentes inotrópicos.

En todos estos trabajos, la infusión se inició en el período preoperatorio, durante la cirugía o en el postoperatorio inmediato. Todavía es necesario un mayor número de estudios para intentar asegurar que estas infusiones logran el efecto deseado, así como para llegar a determinar la dosis, la duración y el tiempo de administración de la solución de glucosa e insulina.

Muchos de los citados estudios se han limitado a evaluar el control logrado sobre la glucemia, pero en ellos no se ha analizado la repercusión clínica de esta medida. Así, no explican si con ello disminuyen las complicaciones que parecen estar asociadas con la hiperglucemia y que son similares a las que aparecen en los pacientes con verdadera diabetes mellitus³⁹, como las infecciones perioperatorias, la mala cicatrización de las heridas o el aumento de la estancia media hospitalaria. También son ne-

cesarios estudios que analicen la importancia que la falta de acción de la insulina tiene sobre otros metabolitos.

En estudios muy recientes se valora ya la importancia del control del hipercatabolismo en la evolución del paciente crítico. Así, se estudia el papel de la infusión de insulina en el manejo de los aminoácidos en el músculo esquelético y con ello en el balance nitrogenado⁴⁰, que se sabe que están alterados por la resistencia a la hormona de crecimiento y el descenso en la producción y actividad del IGF-1, que lleva al consumo de proteínas musculares⁴¹.

En definitiva, cada vez parece más claro que un control agresivo de la glucemia reduce sustancialmente la morbilidad y la mortalidad de los pacientes quirúrgicos que requieren cuidados intensivos prolongados. En este sentido, algunos autores hablan de la importancia de mantener cifras de glucosa en plasma iguales o menores de 110 mg/dl en el paciente crítico⁴².

Parece evidente, por todo lo anteriormente expuesto, que conseguir reducir la resistencia a la insulina es un reto para el anestesiólogo, el intensivista o el reanimador, y también para el cirujano, ya que podría disminuir el índice de complicaciones posquirúrgicas inmediatas relacionadas con aquélla. Además, probablemente se lograría mejorar el pronóstico final del paciente.

Los estudios actuales se centran en analizar cómo la disminución de la respuesta metabólica al estrés quirúrgico puede influir en parámetros como la inmunidad plasmática, el lipidograma, el balance nitrogenado, la estancia media hospitalaria o la morbilidad⁴³.

Bibliografía

- Wright PD, Henderson K, Johnston IDA. Glucose utilization and insulin secretion during surgery in man. *Br J Surg* 1974;61:5-8.
- Heise T, Heinemann L, Starke AAR. Simulated postaggression metabolism in healthy subjects: metabolic changes and insulin resistance. *Metabolism* 1998;47:1263-8.
- Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995;98:75-84.
- Thorell A, Efendic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg* 1994;81:59-63.
- Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:109-17.
- Ingenbleek Y, Bernstein L. The stressful condition as a nutritionally dependent adaptive dichotomy. *Nutrition* 1999;15:305-20.
- Uchida I, Asoh T, Shirasaka C, Tsuji H. Effect of epidural analgesia on postoperative insulin resistance as evaluated by insulin clamp technique. *Br J Surg* 1988;75:557-62.
- Lund J, Stjernström H, Jorfeldt L, Wiklund L. Effect of extradural analgesia on glucose metabolism and gluconeogenesis. *Br J Anaesth* 1986;58:851-7.
- Greisen J, Juhl CB, Grofte T, Vilstrup H. Acute pain induces insulin resistance in humans. *Anesthesiology* 2001;95:578-84.
- Carli F, Phil M, Benneth GJ. Pain and postoperative recovery. *Anesthesiology* 2001;95:573-4.
- DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol* 1979;273:E214-23.
- Black PR, Brooks DC, Bessey PQ, Wolfe RR, Wilmore DW. Mechanisms of insulin resistance following injury. *Ann Surg* 1982;196:420-35.
- Little RA, Henderson A, Frayn KN, Galasko CSB, White RH. The disposal of intravenous glucose using glucose and insulin clamp techniques in sepsis and trauma in man. *Acta Anaesth Belg* 1987;38:275-9.
- Frayn KN. Hormonal control of metabolism in trauma and sepsis. *Clin Endocrinol* 1986;24:577-99.
- Strömmer L, Permert J, Arnelo U, Koehler C. Skeletal muscle insulin resistance after trauma: insulin signaling and glucose transport. *Am J Physiol* 1998;275:E351-8.
- Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action. *N Engl J Med* 1999;341:248-57.
- Goodyear LJ, Hirshman MF, Napoli R, Calles J. Glucose ingestion causes GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Diabetes* 1996;45:1051-6.
- Guma A, Zierath JR, Wallberg-Henriksson H, Klip A. Insulin induces translocation of GLUT-4 glucose transporters in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1995;268:E613-22.
- Thorell A, Nygren J, Hirshman MF, Hayashi T, Nair KS. Surgery-induced insulin resistance in human patients: relation to glucose transport and utilization. *Am J Physiol* 1999;276:E754-61.
- Thorell A, Hirshman MF, Nygren J, Jorfeldt L, Wojtaszewski JF, Dufresne SD, et al. Exercise and insulin cause GLUT-4 translocation in human skeletal muscle. *Am J Physiol* 1999;277:E733-41.
- Petit F, Bagby GJ, Lang C. Tumor necrosis factor mediates zymosan-induced increase in glucose flux and insulin resistance. *Am J Physiol* 1995;268:E219-28.
- Nygren J, Thorell A, Brismar K, Karpe F, Ljungqvist O. Short term hypocaloric nutrition but not bed rest decrease insulin sensitivity and IGF-I bioavailability in healthy subjects: the importance of glucagon. *Nutrition* 1997;13:945-51.
- Nygren J, Thorell A, Efendic S, Nair KS, Ljungqvist O. Site of insulin resistance after surgery: the contribution of hypocaloric nutrition and bed rest. *Clin Sci (Colch)* 1997;93:137-46.
- Ljungqvist O, Thorell A, Gutniak M, Häggmark T, Efendic S. Glucose infusion instead of preoperative fasting reduces postoperative insulin resistance. *J Am Coll Surg* 1994;178:329-36.
- Nygren J, Thorell A, Nair KS, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance. *Clinical Nutrition* 1999;18:117-20.
- Planas M, García de Lorenzo A, López Martínez J, Montejo JC. ¿Es bueno el ayuno en el paciente crítico? *Nutr Hosp* 1999;14:53-6.
- Thorell A, Alston-Smith J, Ljungqvist O. The effect of preoperative carbohydrate loading on hormonal changes, hepatic glycogen, and glucoregulatory enzymes during abdominal surgery. *Nutrition* 1996;12:690-5.
- Nygren J, Thorell A, Jacobson H, Larsson S. Preoperative gastric emptying: effects on anxiety and oral carbohydrate administration. *Ann Surg* 1995;222:728-34.
- Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Preoperative oral nutrition: an update. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2001;4:255-9.
- Hausel J, Nygren J, Lagerkranser M, Hellström P. A carbohydrate-rich drink reduces preoperative discomfort in elective surgery patients. *Anesth Analg* 2001;93:1344-50.
- Allison SP, Kinney JM. Perioperative nutrition. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2000;3:1-3.
- Crowe PJ, Dennison A, Royle GJ. The effect of pre-operative glucose loading on postoperative nitrogen metabolism. *Br J Surg* 1984;71:635-7.
- Wolfe RR, Shaw JHF, Jahoor F, Herndon DN, Wolfe MH. Response to glucose infusion in humans: role of changes in insulin concentration. *Am J Physiol* 1986;250:E306-11.
- Nygren J, Thorell A, Soop M, Efendic S, Brismar K. Perioperative insulin and glucose infusion maintains normal insulin sensitivity after surgery. *Am J Physiol* 1998;275:E140-8.
- Known M, Ling PR, Lydon E, Imrich A, Palombo J, Bistrian B. Immunologic effects of acute hyperglycemia in nondiabetic rats. *JPN* 1997;21:91-5.
- Khoadhiar L, McCowen K, Bistrian B. Perioperative hyperglycemia, infection or risk? *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 1999;2:79-82.
- Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bahkos M. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. *Anesth Analg* 1999;89:1091-5.
- Girard C, Quentin P, Bouvier H, Blanc P, Bastien O. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double blind study. *Ann Thorac Surg* 1992;54:259-63.
- McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107-24.
- Griffiths RD, Hinds CJ, Little RA. Manipulating the metabolic response to injury. *Br Med Bull* 1999;55:181-95.
- Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1417-8.
- Van Den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
- Longarela A, Olarra J, Suárez L, García de Lorenzo A. Respuesta metabólica a la agresión, ¿podemos controlarla? *Nutr Hosp* 2000;15:275-9.