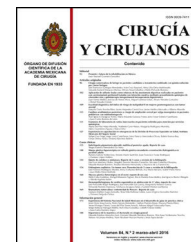




CIRUGÍA y CIRUJANOS

Órgano de difusión científica de la Academia Mexicana de Cirugía
Fundada en 1933

www.amc.org.mx www.elsevier.es/circir



INFORMACIÓN GENERAL

Actualidades en el control metabólico del paciente crítico: hiperglucemia, variabilidad de la glucosa, hipoglucemia e hipoglucemia relativa



Ángel Augusto Pérez-Calatayud^{a,*}, Ariadna Guillén-Vidaña^b,
Irving Santiago Fraire-Félix^c, Eduardo Daniel Anica-Malagón^a,
Jesús Carlos Briones Garduño^a y Raúl Carrillo-Esper^d

^a Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Ciudad de México, México

^b Unidad de Terapia Intensiva, Hospital Central Sur de Alta Especialidad PEMEX, Ciudad de México, México

^c Urgencias, Hospital Juárez de México, Ciudad de México, México

^d División de Áreas Críticas, Instituto Nacional de Rehabilitación, Ciudad de México, México

Recibido el 6 de julio de 2016; aceptado el 17 de octubre de 2016

Disponible en Internet el 18 de diciembre de 2016

PALABRAS CLAVE

Hiperglucemia;
Variabilidad de la
glucosa;
Hipoglucemia;
Control de la
glucemia

Resumen

Antecedentes: Las alteraciones metabólicas de la glucosa en pacientes críticamente enfermos pueden aumentar la morbilidad y mortalidad. El nivel adecuado de glucosa en sangre no se ha establecido hasta el momento y debe ajustarse para diferentes poblaciones. Sin embargo conceptos como la variabilidad de la glucosa e hipoglucemia relativa del paciente crítico son conceptos que están cambiando el manejo y logrando métodos de monitorización más estrechos.

Objetivo: El propósito de esta revisión es dar a conocer las actualidades en el manejo y control metabólico de pacientes en áreas críticas.

Conclusiones: En la actualidad la glucosa ya no puede considerarse como un elemento inocente para el paciente crítico; tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia incrementan la morbilidad y mortalidad de los pacientes. Protocolos de actuación y mejores instrumentos de medición continua son necesarios para lograr el control metabólico de nuestros pacientes.

© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia. Unidad de Terapia Intensiva de Ginecología y Obstetricia, Hospital General de México «Dr. Eduardo Liceaga», Eje 2A Sur (Dr. Balmis) 148, Cuauhtémoc, Doctores, 06726 Ciudad de México, México. Teléfono: +5544584640, ext. 1612.

Correo electrónico: gmemiinv@gmail.com (Á.A. Pérez-Calatayud).

KEYWORDS

Hyperglycemia;
Glucose variability;
Hypoglycemia;
Glycemic control

Metabolic control in the critically ill patient an update: hyperglycemia, glucose variability hypoglycemia and relative hypoglycemia

Abstract

Background: Metabolic changes of glucose in critically ill patients increase morbidity and mortality. The appropriate level of blood glucose has not been established so far and should be adjusted for different populations. However concepts such as glucose variability and relative hypoglycemia of critically ill patients are concepts that are changing management methods and achieving closer monitoring.

Objectives: The purpose of this review is to present new data about the management and metabolic control of patients in critical areas.

Conclusions: Currently glucose can no longer be regarded as an innocent element in critical patients; both hyperglycemia and hypoglycemia increase morbidity and mortality of patients. Protocols and better instruments for continuous measurement are necessary to achieve the metabolic control of our patients.

© 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Antecedentes

La hiperglucemia es común en pacientes críticamente enfermos, incluso en aquellos pacientes que no han sido previamente diagnosticados con diabetes. Existe evidencia de que el desarrollo de hiperglucemia durante una enfermedad médica o quirúrgica aguda incrementa la morbilidad, los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos (UCI) y en hospital, y los días de ventilación mecánica¹.

Las alteraciones en el metabolismo de la glucosa se producen durante la enfermedad crítica por diversos factores, entre ellos el aumento de la resistencia a la insulina, el cambio en la producción de dicha hormona y la activación de citocinas. En los pacientes en condiciones críticas de su enfermedad existe un estado hipermetabólico, presentando una intensa activación de hormonas contrarreguladoras y citocinas, como factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6), que son mediadores importantes de resistencia a la insulina y como resultado producen hiperglucemia. La gran mayoría de los pacientes en la UCI tienen hiperglucemia inducida por el estrés, que se refiere a la hiperglucemia transitoria durante la enfermedad y es por lo general restringido a pacientes sin evidencia previa de diabetes²⁻⁴.

En la admisión hospitalaria, los pacientes sin diabetes tienen mayor riesgo de mortalidad que los pacientes con el diagnóstico previo de diabetes¹.

La hipoglucemia es significativamente mayor en los pacientes con un control estricto de la glucosa con el uso de la terapia intensiva de insulina intravenosa. Se recomienda en la actualidad el control glucémico estricto enfocado a la hiperglucemia secundaria a una enfermedad crítica, evitando al mismo tiempo la hipoglucemia, por lo que se han establecido protocolos de manejo en la mayoría de las UCI⁵.

El motivo de esta revisión es dar a conocer las actualidades en el control y manejo metabólico del paciente en áreas críticas.

Métodos

El propósito de esta revisión es dar a conocer las actualidades en el manejo y control metabólico de pacientes en áreas críticas. Se realizó una búsqueda en PubMed con los términos MESH glucemia, control metabólico, crítico, con filtros de 5 años en humanos incluyendo revisiones sistemáticas, revisiones, estudios clínicos, encontrando 884 resultados con 59 que cumplieron con los criterios de búsqueda y que fueron incluidos en esta revisión.

Epidemiología

La prevalencia de la hiperglucemia en pacientes en estado crítico es difícil de estimar debido a que el diagnóstico es variable. Aproximadamente el 75% de todos los pacientes, incluyendo diabéticos, tienen concentraciones de glucosa en sangre superiores a 110 mg/dl en el momento de la admisión en la UCI, y el 12% de todos los pacientes tienen concentraciones de glucosa en sangre superiores a 200 mg/dl⁶. Otro estudio mostró que más del 60% de los pacientes admitidos en UCI tienen concentraciones de glucosa en sangre superiores a 110 mg/dl, 38% de los pacientes tienen glucosa superior a 150 mg/dl y el 23% de los pacientes tienen cifras superiores a 200 mg/dl⁷.

Fisiopatología

Mucho tiempo se creyó que la hiperglucemia inducida por la enfermedad crítica era un beneficio para el paciente y que se debía a una respuesta adaptativa para proporcionar energía adicional a los órganos que predominantemente dependen de la glucosa como sustrato metabólico (cerebro y células de la sangre)⁸. Los factores que contribuyen a la hiperglucemia en enfermos críticos incluyen la liberación de hormonas de estrés como glucagón, respuesta adrenérgica, cortisol y el aumento de la gluconeogénesis, la glucogenólisis y el uso

de medicamentos (glucocorticoides exógenos, vasopresores, litio y beta bloqueadores), la liberación de citocinas, la sobrealimentación, la nutrición parenteral, la infusión intravenosa de dextrosa, las soluciones de diálisis y antibióticos también contribuyen a esta. La insuficiencia de insulina o depleción de volumen puede causar hiperglucemia⁹. El reposo en cama, incluso en ausencia de enfermedad evidente, conduce a la alteración de la captación de glucosa del músculo esquelético y promueve resistencia a la insulina. La gluconeogénesis se desencadena en mayor medida por el glucagón que por epinefrina y cortisol. El TNF- α puede promover la gluconeogénesis por estimular la producción de glucagón. La glucogenólisis es provocada principalmente por las catecolaminas y perpetuada bajo la influencia de la adrenalina y el cortisol¹.

Efectos adversos de la hiperglucemia

La hiperglucemia puede dar lugar a complicaciones y un pobre resultado evolutivo. Las concentraciones elevadas de glucosa en sangre se asocian con un incremento de la morbilidad en pacientes con quemaduras, cirugía, accidentes cerebrovasculares, síndromes coronarios agudos y traumatismo craneoencefálico. La hiperglucemia puede causar disfunción de los neutrófilos, disminución de la actividad bactericida intracelular y de la opsonización, lo que desempeña un papel en el incremento en la incidencia de infecciones. Las altas concentraciones de glucosa en las células ocasiona disfunción mitocondrial, activando vías inflamatorias y modificando el sistema inmune innato, y está relacionado con el daño endotelial y de la microcirculación por reducción de la reactividad vascular y producción endotelial de óxido nítrico^{1,10}. Además, la hiperglucemia aguda facilita la lisis de proteínas incrementando el riesgo de complicaciones cardíacas, hemodinámicas, insuficiencia renal aguda, y muerte¹¹.

Protocolos de terapia con insulina

El uso de un protocolo validado para ayudar a mantener el nivel adecuado de glucosa en sangre ha demostrado su eficacia en los estudios clínicos en pacientes críticamente enfermos. El protocolo debe ser desarrollado por un equipo multidisciplinario, incluyendo médicos, enfermeras, farmacéuticos y dietistas, que proporcionen las directrices dirigidas a obtener un nivel específico de glucosa, ajuste de la dosis de insulina y las pautas para detener o disminuir la velocidad de infusión de acuerdo a los niveles séricos de glucosa de cada paciente y los regímenes de alimentación. Los riesgos de complicaciones, tales como la hipoglucemia, deben abordarse¹.

Se sugiere la terapia de insulina intravenosa. El nivel inicial de glucosa en la sangre se controla cada una a dos horas hasta establecer la velocidad de infusión, y luego disminuye a cada cuatro horas cuando la concentración de glucosa en sangre se estabilice. Las ventajas del uso de un algoritmo o protocolo incluyen mayor control de la glucosa, menor error en el tratamiento, la capacidad de mantener el control glucémico más cerca del rango objetivo o normal, y evitar la hipoglucemia¹².

La conversión de una infusión de insulina intravenosa a terapia subcutánea es a menudo necesaria antes o en el momento del alta de la UCI¹³.

Evidencia científica

El estudio SPRINT mostró que un control estricto de la glucemia a una media de 108 mg/dl disminuyó la falla orgánica en comparación con los pacientes que tuvieron un control convencional con niveles mayores de 130 mg/dl¹⁴.

Van den Berghe, en el estudio Leuven I demostró que los pacientes con control estricto de la glucemia, con un nivel objetivo de glucosa en sangre entre 80 y 110 mg/dl tenían un mejor resultado que los pacientes quirúrgicos críticamente enfermos que tuvieron un control convencional. Demostró una reducción en la mortalidad en la UCI quirúrgica de 8 a 4,6%, el riesgo de falla multiorgánica 34%, infección y sepsis 40%, la incidencia de insuficiencia renal aguda 41%, polineuropatía del paciente crítico 44%, la necesidad de transfusión de hemoderivados 50% y la necesidad de soporte con ventilación mecánica prolongada se reduce al 50%. Basados en el estudio Leuven I, el control estricto de la glucemia fue adoptado como el estándar para los pacientes de cuidados críticos en todo el mundo⁶.

La misma autora en el estudio Leuven II en una UCI médica, no demostró un beneficio en la supervivencia en todos los pacientes críticamente enfermos con un control estricto de la glucemia; sin embargo, los mejores resultados se presentaron en una disminución en el número de días de ventilación mecánica y menos días de hospitalización⁵. El impacto del control glucémico estricto no fue tan significativo como en el estudio Leuven I, y se concluye que estos resultados tan diferentes en la UCI médica vs. la quirúrgica se deben a que un gran porcentaje de los pacientes de la UCI médica fueron admitidos con daño orgánico establecido el cual no podía ser prevenido por ninguna intervención.

Krinsley demostró que los pacientes en quienes las concentraciones de glucosa en sangre se controlaron <140 mg/dl tenían tasas de supervivencia mayores que los pacientes en los que se controlaron las concentraciones de glucosa en sangre a <200 mg/dl en las UCI médico-quirúrgicas¹⁵.

El estudio Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP), (n=537), fue un ensayo multicéntrico diseñado para valorar la eficacia de la resucitación con fluidos (pentastarch 10% vs. ringer lactato modificado) y el control de la glucosa sérica (manejo intensivo con insulina vs. manejo convencional) en pacientes con sepsis severa y choque séptico. Se compararon dos metas de niveles de glucosa, el grupo intervención (80-110 mg/dl) contra el grupo control (180-200 mg/dl). La administración de insulina y las medidas de glucosa sérica fueron estandarizadas en los 18 centros participantes. El estudio fue detenido tempranamente después de que 488 pacientes habían sido incluidos porque la incidencia de hipoglucemia (12.1%) en el grupo de manejo intensivo fue considerada inaceptablemente alta¹⁶.

El estudio GLUCONTROL fue multicéntrico y más grande que el estudio VISEP (n=1101), con la participación de 21 UCI médico-quirúrgicas. En este estudio se investigó si un control glucémico estricto (80-110 mg/dl) en comparación con una meta de control moderado (140-180 mg/dl) mejora

la supervivencia en una población mixta de pacientes críticos. En este ensayo no se estandarizaron las medidas de glucosa sérica y se permitió el uso de glucómetros. El estudio fue detenido debido a que las metas de glucosa no se alcanzaron y la incidencia de hipoglucemia fue de 9.8%. La mortalidad hospitalaria no difirió entre el grupo con manejo intensivo (19.5%) y el grupo control (16.2%)¹⁷.

Dos estudios realizados en UCI médico-quirúrgicas, más pequeños que los estudios Leuven, demostraron no tener beneficios significativos en la mortalidad^{18,19}.

El común denominador de los estudios mencionados anteriormente es que no fueron estadísticamente significativos para detectar una diferencia razonable en la mortalidad.

En el estudio NICE-SUGAR, multicéntrico, donde se incluyeron 6,100 pacientes, se comparó un control estricto de glucosa por debajo de 108 mg/dl contra una meta intermedia de 140-180 mg/dl, se reportó una tasa de mortalidad significativamente mayor (24.9 a 27.5%) en el grupo de control estricto de la glucosa, estas muertes fueron atribuidas a causas cardiovasculares, las fallas orgánicas documentadas por el score SOFA no tuvieron diferencias significativas entre los dos grupos en estudio. Además, el estudio NICE-SUGAR no demostró disminución en los días de ventilación invasiva y los días de hospitalización, tampoco una menor tasa de insuficiencia renal, de terapia de reemplazo, hemocultivos positivos y de transfusiones de hemoderivados, pero sí se observaron tasas significativamente mayores de hipoglucemia grave²⁰. Comparado con los estudios Leuven^{5,6} en donde en el grupo control se permitió un nivel de glucemia de hasta 215 mg/dl, la meta intermedia de 140-180 mg/dl propició que hubiera mejoría en la mortalidad del grupo control, sugiriendo un beneficio con el control moderado de la glucemia, esto demuestra que un nivel de glucosa intermedio (110-150 mg/dl) fue mucho mejor que una meta de glucosa por encima de 150 mg/dl. Otro de los aspectos que influyó en el poco beneficio en la mortalidad en este estudio fue el nivel de apego terapéutico medido por el grado de éxito en alcanzar y mantener las metas de glucemia en el grupo intervención; en los estudios Leuven el 70% de los pacientes del grupo de control estricto alcanzó las metas de glucosa, mientras que en NICE-SUGAR menos del 50% alcanzó la meta. Esto es importante puesto que en un metaanálisis reciente se sugirió que en los estudios donde se alcanzó la meta establecida de glucosa demostraron una reducción en la mortalidad, mientras que en los estudios en donde no se alcanzó dicha meta no se encontró beneficio e incluso hubo un incremento en la mortalidad^{21,22}.

Wiener en un metaanálisis con un total de 8,432 pacientes mostró que la mortalidad hospitalaria no fue diferente entre los pacientes con control estricto de la glucosa y los pacientes con la atención habitual²³.

Umpierrez informó que la hiperglucemia diagnosticada al momento de la admisión del paciente se asoció con una tasa de mortalidad de 16% en comparación con una tasa de mortalidad del 3% entre los pacientes conocidos con diabetes y una tasa del 1,7% entre los pacientes sin hiperglucemia²⁴. Se concluyó que la hiperglucemia durante la admisión en la UCI tenía un impacto más significativo en el riesgo de mortalidad entre los pacientes sin diabetes que entre los pacientes con diabetes²⁵.

Variabilidad de la glucemia

Los niveles de glucemia en pacientes críticamente enfermos fluctúan ampliamente, incluso cuando se utilizan la alimentación continua e infusiones de insulina²⁶.

La variabilidad de la glucosa es un factor de riesgo independiente de mortalidad en la UCI^{27,28} y en pacientes sépticos hospitalizados²⁹.

Esta variabilidad se expresa generalmente como la desviación estándar (DE) del valor medio de glucosa o como la amplitud media de las fluctuaciones glucémicas³⁰.

Pacientes no sobrevivientes a una enfermedad crítica mostraron una DE y coeficiente de variación de la glucosa (DE/nivel medio de glucosa) más alto durante su estancia en la UCI. Un nivel de glucosa en sangre con una DE > 20 mg/dl se asoció con un aumento de 9,6 veces en la mortalidad en comparación con una DE del nivel de glucosa en sangre < 20 mg/dl³¹.

En un estudio retrospectivo de 7,049 pacientes críticos, Egi reporta que los sobrevivientes experimentaron menos variabilidad en los niveles de glucosa en comparación a los no sobrevivientes. Además, en pacientes portadores de diabetes, la variabilidad de los niveles de glucosa fue un mejor predictor de la mortalidad en UCI que el valor absoluto de glucosa sérica²⁸.

Los autores de otros estudios retrospectivos también han reportado la importancia de la variabilidad de la glucosa. Al clasificar a los pacientes de acuerdo a su patrón en el control de la glucosa, ellos identificaron un grupo que definieron como «grupo de alta variabilidad». Se encontró que este grupo estaba asociado a mayores tasas de infección, estancia más prolongada en UCI y hospitalización, así como incremento en la mortalidad comparado con otros patrones en el control de la glucosa (baja variabilidad)³².

Krinsley encontró que la tasa de mortalidad entre los pacientes no diabéticos con un nivel medio de glucosa de 70-99 mg/dl durante su estancia en la UCI era de 10,2% para los pacientes con un coeficiente de variación de glucosa <15% frente a 58,3% para los pacientes con un CV de glucosa por encima del 50%³³.

La idea de que la variabilidad en la glucemia debe de tener un impacto en la mortalidad es biológicamente creíble. Considere dos pacientes, ambos con una media de glucosa de 130 mg/dl durante su estancia en UCI. Un individuo presentó valores de 70 mg/dl, 80 mg/dl, 130 mg/dl, 180 mg/dl y 190 mg/dl (DE 55.2). El segundo individuo tuvo los siguientes valores: 120 mg/dl, 125 mg/dl, 130 mg/dl, 135 mg/dl y 140 mg/dl (DE 7.9). El primer paciente estuvo expuesto a niveles de glucosa potencialmente dañinos y ha sido demostrado en varios estudios los efectos deletéreos en la función mitocondrial, endotelial, neuronal e inmune^{10,34}.

Risso expuso células humanas de vena umbilical a condiciones de hiperglucemia sostenida o alternando la euglicemia con la hiperglucemia, encontró tasas más altas de apoptosis en las células expuestas a esta última condición³⁵.

Qualiario usó la misma metodología para medir la C-beta proteína cinasa, un marcador de estrés oxidativo relacionado con la lesión microvascular asociada a hiperglucemia. Los niveles de C-beta proteína cinasa fueron significativamente más elevados con la variación de la glucemia en comparación con la hiperglucemia sostenida³⁶.

De forma similar, Monnier encontró que el estrés oxidativo, medido por la excreción de 8-iso prostaglandina F2 alfa en la orina de 24 h, se encontraba elevado en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 con mayores fluctuaciones en el control de la glucosa comparado con una cohorte sometida a hiperglucemia sostenida³⁷.

Estos hallazgos tienen importantes implicaciones clínicas. Sugieren que los especialistas que implementan los protocolos de manejo de la glucemia en terapia intensiva deben poner tanta atención en la variabilidad de la glucosa como en las metas establecidas. Aunque las metas de glucemia no se encuentran completamente acordadas, es claro que existe una importante relación entre la variabilidad y la mortalidad y que al implementarse las medidas necesarias para evitar esta variabilidad existirá un profundo impacto no solo en la mortalidad, también en el tiempo de estancia en UCI.

Hipoglucemia

La hipoglucemia grave o prolongada ocasiona arritmias, convulsiones, coma y daño cerebral irreversible. Mientras las complicaciones más severas son fáciles de identificar, las manifestaciones neuroglucopénicas más sutiles como cefalea, fatiga, confusión, disartria, etc., pueden ser difíciles o prácticamente imposibles de identificar en el paciente crítico³⁸.

En el estudio Leuven I⁶, dos de los episodios de hipoglucemia registrados se acompañaron de diaforesis y agitación. En el estudio Leuven II⁵, no se manifestaron síntomas durante los episodios de hipoglucemia.

En una cohorte de 154 pacientes que experimentaron un episodio de hipoglucemia, Vriesendorp reportó un caso de crisis convulsivas refractarias y dos casos de coma, en los cuales el efecto causal pareció ser la hipoglucemia, aunque no se estableció por completo dicha causalidad. Por lo tanto, parece que la mayoría de los episodios de hipoglucemia severa observados durante la infusión de insulina en UCI fueron solo hipoglucemia «bioquímica», es decir, sin manifestaciones clínicas; sin embargo, es posible que los signos neurológicos pudieran ser enmascarados por otras situaciones (sedación, encefalopatía o algún otro tipo de deterioro neurológico no asociado a hipoglucemia)³⁹.

Se han utilizado diferentes valores para definir un evento de hipoglucemia, estos valores varían de <40 a <82 mg/dl^{40,41}.

En un estudio donde se registró el valor más bajo de glucosa observado durante las primeras 24 h de estancia en la UCI, la incidencia de hipoglucemia varió de 13.8% con un punto de corte debajo de 82 mg/dl a menos de 1.5% con un umbral por debajo de 44 mg/dl⁴².

Comúnmente, «hipoglucemia severa» se define como el nivel de glucosa sérica que se encuentra por debajo de 40 mg/dl.

El riesgo de hipoglucemia con un manejo intensivo de insulina se incrementó de un 0.8 hasta un 5.1% en el estudio de Van den Berghe en la UCI médica y de 3.1 a 18.7% en el estudio de la UCI quirúrgica realizado por la misma autora^{5,6}.

Los pacientes en la UCI médica representaron un grupo de pacientes más graves que en la UCI quirúrgica, con una mayor incidencia de falla hepática y renal, ocasionándoles

mayor susceptibilidad para el desarrollo de hipoglucemia. En particular, los pacientes sépticos se encuentran en mayor riesgo⁴³, con una incidencia global de 11.4% (2.9% para manejo convencional y 19.6% para manejo intensivo) vs. 3.9% en pacientes sin sepsis (1.2% para manejo convencional y 6.8% para manejo intensivo con insulina). Se consideró manejo convencional para mantener una glucemia por debajo de 180-200 mg/dl y el manejo intensivo para un control por debajo de 110 mg/dl.

Estos episodios de hipoglucemia «bioquímica» no se asociaron a eventos clínicos obvios, de hecho, no ocasionaron muertes tempranas y tampoco dejaron secuelas neurológicas en los sobrevivientes a la hospitalización en UCI, sin embargo, así como el riesgo de hipoglucemia coincidió con el riesgo de muerte (OR, 3.2 en la UCI quirúrgica; OR 2.9 en la UCI médica) en los dos grupos de manejo (convencional vs. intensivo), no puede ser completamente excluido el hecho de que la hipoglucemia contrarresta el beneficio en la mortalidad que proporciona el manejo intensivo con insulina⁴³.

El incremento de la incidencia de hipoglucemia en los grupos con manejo intensivo justificó la interrupción de dos estudios a gran escala: VISEP y GLUCONTROL. En el primer estudio, la incidencia de hipoglucemia (<40 mg/dl) alcanzó 12.1% en el grupo sometido al manejo intensivo con insulina (versus 2.1% en el grupo con manejo convencional), mientras que en el segundo estudio, el número de pacientes que experimentaron al menos un episodio de hipoglucemia alcanzó el 9.8% (versus 2.7% en el grupo con manejo convencional). Es importante mencionar que en el estudio GLUCONTROL, la tasa de mortalidad se incrementó significativamente en los pacientes que experimentaron hipoglucemia con scores de severidad similares (SOFA)^{16,44}.

El estudio de Krinsley⁴⁵ describe las características clínicas de 102 pacientes extraídos de una cohorte de 5,365 pacientes admitidos en la UCI de manera consecutiva y que tuvieron al menos un episodio de hipoglucemia (glucosa sérica <40 mg/dl). Los pacientes tenían un APACHE II con media de 27.7, presentaron el episodio de hipoglucemia de manera temprana (estancia media de un día en la UCI desde su ingreso) y un alto porcentaje tenía choque séptico. Un 55.9% de los pacientes que presentaron el episodio de hipoglucemia fallecieron, en comparación con 39.5% que no tuvieron hipoglucemia. Por lo tanto, un solo episodio de hipoglucemia severa es un factor de riesgo independiente para incremento en la mortalidad.

Mientras la hipoglucemia severa ha sido el foco de atención en la mayor parte de los estudios, otros investigadores han demostrado el impacto deletéreo de la hipoglucemia moderada (<70 mg/dl) en la supervivencia de una población mixta de pacientes críticos.

Egi⁴⁶ estudió 4,946 pacientes críticos, de los cuales identificaron a 1,109 pacientes (22.4%) que sufrieron al menos un episodio de hipoglucemia (nivel de glucosa <81 mg/dl). La mortalidad hospitalaria fue de 36.6% comparada con el 19.7% de los pacientes en el grupo control (que no tuvieron ni un episodio de hipoglucemia). Incluso pacientes con una concentración de glucosa entre 72 y 81 mg/dl tuvieron una mortalidad más elevada que los pacientes control (25.9 vs. 19.7%, OR 1.42). Pacientes con un mínimo de concentración por debajo de 63 mg/dl tuvieron una mortalidad significativa en comparación con aquellos cuya glucosa se encontró

en el rango de 63 a 81 mg/dl (50.2 vs. 28.2%; OR 2.59). Para mediciones por debajo de 63 mg/dl, no hubo un incremento significativo en la mortalidad.

Krinsley⁴⁷ realizó una investigación cuyo objetivo fue evaluar la asociación de hipoglucemia (definida como una concentración de glucosa por debajo de 70 mg/dl) y el tiempo de hospitalización en UCI en tres diferentes cohortes de pacientes críticos. Reclutó un total de 6,240 pacientes y el tiempo de estancia en UCI fue de 1.8 días para aquellos pacientes que no presentaron hipoglucemia y de 3 días para los que presentaron un solo episodio. Se encontró una correlación positiva muy fuerte entre el número de episodios de hipoglucemia y el tiempo de estancia en UCI en las tres cohortes.

Existen al menos 3 posibles explicaciones para la asociación entre hipoglucemia y el incremento en la morbilidad y mortalidad que se han observado:

1. La severidad de la hipoglucemia puede estar asociada con el grado de severidad de la enfermedad.
2. La hipoglucemia puede ser un biomarcador de muerte inminente, sin embargo en el estudio de Egi⁴⁶ se observó que la hipoglucemia se presentaba en una media de 105 h antes de la muerte en UCI o después del alta de esta unidad. Por lo tanto, la hipoglucemia sigue siendo un factor de riesgo independiente para la mortalidad.

La hipoglucemia tiene efectos biológicos deletéreos en los pacientes críticos. Por ejemplo, los episodios de hipoglucemia incrementan la respuesta inflamatoria sistémica, induciendo neuroglucopenia, inhibiendo la respuesta glucocorticoide al estrés, disminuyendo la respuesta autónoma simpática, causando vasodilatación cerebral por mecanismos aún desconocidos⁴⁸. Estos estudios sugieren que no se deben tolerar niveles bajos e incluso moderados de hipoglucemia. Se requiere de una adecuada monitorización, continua, de la glucosa en UCI con el fin de prevenir la hipoglucemia o identificarla de manera temprana.

Metas del control glucémico

Sigue habiendo grandes dudas en cuanto a los niveles óptimos deseados de glucosa de los pacientes en la UCI. El límite superior para el nivel de glucosa en sangre durante el tratamiento con insulina no se ha determinado con precisión en pacientes críticamente enfermos.

VanVught⁴⁹ evaluó la asociación entre los niveles de glucosa al momento de admisión con 15 biomarcadores de sepsis relevantes además de la mortalidad a 30 días en una gran cohorte de pacientes críticamente enfermos con sepsis. Basados en los niveles de glucosa al momento de la admisión, los pacientes se clasificaron como euglucemia (71-140 mg/dl), hiperglucemia leve (141-199 mg/dl), o hiperglucemia severa (> 200 mg/dl).

Los autores demostraron que la hiperglucemia al momento de la admisión severa pero no la leve se asoció con un mayor riesgo de muerte tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. Es importante señalar que existen diferencias significativas en las características basales entre los grupos y que los autores simplemente demostraron una asociación entre los niveles de glucosa en sangre al momento

de la admisión y su resultado; esto no implica una relación de causa y efecto. Sin embargo, un hallazgo más fascinante de este estudio fue que los marcadores de inflamación, lesión endotelial y activación de la coagulación se atenuaron en los pacientes con hiperglucemia por estrés.

Este hallazgo apoya la idea de que la hiperglucemia de estrés es una respuesta adaptativa beneficiosa. Finalmente el metaanálisis publicado por Yamada⁵⁰ no mostró ningún beneficio en la mortalidad del control estricto de la glucemia en pacientes en estado crítico, pero sí mostró cinco veces más la presencia de hipoglucemia en comparación con control leve o muy leve.

Conclusión

En la actualidad la glucosa ya no puede considerarse como un elemento inocente en la UCI; tanto la hiperglucemia como la hipoglucemia incrementan la morbilidad y mortalidad de los pacientes. El nivel adecuado de glucosa en sangre no se ha establecido hasta el momento y debe ajustarse para diferentes poblaciones de pacientes. Los esfuerzos actuales se deben enfocar al control de la variabilidad glucémica. Protocolos de actuación y mejores instrumentos de medición continua son necesarios para lograr el control metabólico de nuestros pacientes manteniendo un umbral de tratamiento a los valores >180 mg/dl y un nivel de glucosa objetivo entre 140 y 180 mg/dl en los pacientes de la UCI.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Hsu CW. Glycemic control in critically ill patients. *World J Crit Care Med.* 2012;1:31-9.
2. Robinson LE, van Soeren MH. Insulin resistance and hyperglycemia in critical illness: role of insulin in glycemic control. *AACN Clin Issues.* 2004;15:45-62.
3. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin.* 2001;17:107-24.
4. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2001;15:533-51.
5. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med.* 2006;354:449-61.

6. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–67.
7. Cely CM, Arora P, Quartin AA, Kett DH, Schein RM. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. *Chest*. 2004;126:879–87.
8. Schultz MJ, Harmsen RE, Spronk PE. Clinical review: Strict or loose glycemic control in critically ill patients—implementing best available evidence from randomized controlled trials. *Critical Care*. 2010;14:223.
9. Kovalaske MA, Gandhi GY. Glycemic control in the medical intensive care unit. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:1330–41.
10. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care. *J Clin Invest*. 2004;114:1187–95.
11. Flakoll PJ, Hill JO, Abumrad NN. Acute hyperglycemia enhances proteolysis in normal man. *Am J Physiol*. 1993;265:E715–21.
12. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36:296–327.
13. Moghissi ES. Addressing hyperglycemia from hospital admission to discharge. *Curr Med Res Opin*. 2010;26:589–98.
14. Chase JG, Pretty CG, Pfeifer L, Shaw GM, Preiser JC, Le Compte AJ, et al. Organ failure and tight glycemic control in the SPRINT study. *Crit Care*. 2010;14:R154.
15. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc*. 2004;79:992–1000.
16. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008;358:125–39.
17. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med*. 2009;35:1738–48.
18. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3190–7.
19. De La Rosa Gdel C, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González LG, Saldarriaga NE, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised critical trial. *Critical care*. 2008;12:R120.
20. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–97.
21. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ*. 2009;180:821–7.
22. Van den Berghe G, Mesotten D, Vanhorebeek I. Intensive insulin therapy in the intensive care unit. *Canadian Medical Association Journal*. 2009;180:799–800.
23. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:933–44.
24. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002;87:978–82.
25. Rady MY, Johnson DJ, Patel BM, Larson JS, Helmers RA. Influence of individual characteristics on outcome of glycemic control in intensive care unit patients with or without diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc*. 2005;80:1558–67.
26. Brown G, Dodek P. Intravenous insulin nomogram improves blood glucose control in the critically ill. *Crit Care Med*. 2001;29:1714–9.
27. Krinsley JS. Glycemic control, diabetic status, and mortality in a heterogeneous population of critically ill patients before and during the era of intensive glycemic management: six and one-half years experience at a university-affiliated community hospital. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2006;18:317–25.
28. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology*. 2006;105:244–52.
29. Ali NA, O'Brien JM Jr, Dungan K, Phillips G, Marsh CB, Lemeshow S, et al. Glucose variability and mortality in patients with sepsis. *Crit Care Med*. 2008;36:2316–21.
30. Krinsley JS. Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med*. 2008;36:3008–13.
31. Waeschle RM, Moerer O, Hilgers R, Herrmann P, Neumann P, Quintel M. The impact of the severity of sepsis on the risk of hypoglycaemia and glycaemic variability. *Crit Care*. 2008;12:R129.
32. Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, et al. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma*. 2005;58:921–4.
33. Krinsley JS. Glycemic variability and mortality in critically ill patients: the impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol*. 2009;3:1292–301.
34. Siroen MP, van Leeuwen PA, Nijveldt RJ, Teerlink T, Wouters PJ, Van den Berghe G. Modulation of asymmetric dimethylarginine in critically ill patients receiving intensive insulin treatment: A possible explanation of reduced morbidity and mortality. *Crit Care Med*. 2005;33:504–10.
35. Risso A, Mercuri F, Quagliaro L, Damante G, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis in human umbilical vein endothelial cells in culture. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2001;281:E924–30.
36. Quagliaro L, Piconi L, Assaloni R, Martinelli L, Motz E, Ceriello A. Intermittent high glucose enhances apoptosis related to oxidative stress in human umbilical vein endothelial cells. The role of protein kinase C and NAD(P)H-oxidase activation. *Diabetes*. 2003;52:2795–804.
37. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA*. 2006;295:1681–7.
38. Boord JB, Graber AL, Christman JW, Powers AC. Practical management of diabetes in critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:1763–7.
39. Vriesendorp TM, DeVries JH, van Santen S, Moeniralam HS, de Jonge E, Roos YB, et al. Evaluation of short-term consequences of hypoglycemia in an intensive care unit. *Crit Care Med*. 2006;34:2714–8.
40. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C, ANZICS CORE Management Committee. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care*. 2009;13:R91.
41. Eslami S, de Keizer NF, de Jonge E, Schultz MJ, Abu-Hanna A. A systematic review on quality indicators for tight glycaemic control in critically ill patients: need for an unambiguous indicator reference subset. *Crit Care*. 2008;12:R139.
42. Van Cromphaut S, Wilmer A, van den Berghe G. Intensive insulin therapy for patients with sepsis in the ICU? *N Engl J Med*. 2007;356:1179–81.
43. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical ICU: benefit versus harm. *Diabetes*. 2006;55:3151–9.

44. Devos P, Ledoux D, Preiser JC. Current practice of glycaemia control in European intensive care units (ICUs): The GLUCONTROL Steering Committee. *Intensive Care Medicine*. 2005;31(Abtract):130.
45. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: risk factors and outcomes. *Crit Care Med*. 2007;35:2262–7.
46. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French C, Hart G, Taori G, et al. Hypoglycemia and outcome in critical illness. *Mayo Clinic Proc*. 2010;85:217–24.
47. Krinsley JS, Schultz MJ, Spronk PE, van BraamHouckgeest F, van der Sluijs JP, Mélot C, et al. Mild hypoglycemia is independently associated with increased mortality in the critically ill. *Crit Care*. 2011;15:R173.
48. Herlein JA, Morgan DA, Phillips BG, Haynes WG, Sivitz WI. Antecedent hypoglycemia, catecholamine depletion, and subsequent sympathetic neural responses. *Endocrinology*. 2006;147:2781–8.
49. VanVught LA, Wiewel MA, Klein Klouwenberg PMC, Hoogendijk AJ, Scicluna BP, Ong DS, et al. On behalf of the molecular diagnosis and risk stratification of sepsis consortium: Admission hyperglycemia in critically ill sepsis patients: Association with outcome and host response. *Crit Care Med*. 2016; 44:1338-1346.
50. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality, and hypoglycemia in critically ill patients: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med*. 2016 [Publicación electrónica].