



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

Resistencia a la insulina en cirugía

Olle Ljungqvist*

Department of Surgery, Örebro University Hospital, Örebro, Sweden

PALABRAS CLAVE

Resistencia
a la insulina;
Respuesta metabólica
posquirúrgica;
Enhanced Recovery
After Surgery

KEYWORDS

Insulin resistance;
Postoperative
metabolic response;
Enhanced recovery
after surgery

Resumen

La resistencia a la insulina es una condición en donde la acción de la insulina está por debajo de lo normal y afecta al metabolismo de la glucosa, los lípidos y las proteínas. En cirugía se presenta después del establecimiento del daño o bien durante el proceso quirúrgico.

Dependiendo del nivel del trauma, la resistencia a la insulina puede durar semanas. El mejor método para evaluar la resistencia a la insulina es el denominado clamp hiperinsulinémico normoglucémico.

Con los programas y objetivos de ERAS (Enhanced Recovery After Surgery, por sus siglas en inglés), tales como la administración de glucosa preoperatoria, la cirugía de invasión mínima y el control del dolor, la resistencia a la insulina se reduce hasta un 50% durante la cirugía abdominal.

Todos los derechos reservados © 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/>).

Insulin resistance in surgery

Abstract

Insulin resistance is a condition in which the effect of insulin is below normal, affecting glucose metabolism, lipids and proteins. In surgery it presents after establishing an injury or during surgical intervention.

Depending on the level of trauma, insulin resistance may last for weeks. The best method to evaluate insulin resistance is the hyperinsulinemic euglycemic clamp.

With the ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) programs and objectives, such as preoperative glucose administration, minimal invasive surgery and pain control, insulin resistance is reduced in 50% during abdominal surgery.

All Rights Reserved © 2016 Academia Mexicana de Cirugía A.C. This is an open access item distributed under the Creative Commons CC License BY-NC-ND 4.0.

*Autor para correspondencia: Department of Surgery, Örebro University Hospital, 70185 Örebro, Sweden.
Correo electrónico: olle.ljungqvist@ki.se

Antecedentes

La resistencia a la insulina se desarrolla a los pocos minutos de cualquier daño o lesión al organismo, como trauma, sepsis¹ y cirugía electiva². Se ha demostrado que este cambio en el metabolismo está asociado con el desarrollo de las principales complicaciones posteriores a la cirugía³. El conocimiento actual para el control del balance metabólico en el paciente quirúrgico ha puesto énfasis en el control del metabolismo, como la clave en el desarrollo del cuidado de este tipo de pacientes⁴.

La resistencia a la insulina es un término utilizado para describir la situación metabólica cuando el efecto de la insulina está por debajo de lo normal, para cualquiera de sus importantes funciones en el metabolismo⁴, incluyendo el metabolismo de la glucosa, grasas y proteínas, aunque este es el significado completo del término resistencia a la insulina, que comúnmente se utiliza para describir la ineffectividad de la insulina para mantener los valores de glucosa.

La resistencia a la insulina se manifiesta en forma dependiente de la dosis, en respuesta a la magnitud de la operación² y a su duración⁵; la laparoscopia en lugar de la cirugía abierta reduce la resistencia a la insulina⁶, al igual que la técnica anestésica^{7,8}. Permanece aproximadamente 3 semanas después de un procedimiento abdominal abierto, como la colecistectomía⁹.

Metabolismo de la glucosa en la resistencia a la insulina postoperatoria y el desarrollo de complicaciones

La mayoría de las investigaciones sobre la resistencia a la insulina se realizan a través de la glucosa. Los valores de glucosa se incrementan después de la cirugía y se alcanzan valores muy elevados si las infusiones de glucosa se administran sin insulina. En los casos no graves, la absorción de glucosa se estimula rápidamente con insulina, activando principalmente transportadores de glucosa específicos en el músculo y la grasa. Después de la cirugía hay un bloqueo importante de la activación de estos transportadores llamados GLUT4. En el interior de la célula, también hay un bloqueo del almacenamiento de glucosa como glucógeno, que disminuye las reservas de energía en el músculo. Al mismo tiempo hay una liberación rápida de glucógeno en el hígado; de forma similar sucede en el músculo, donde las reservas de energía también se agotan. En el hígado, la producción de glucosa está reforzada por el aumento en la gluconeogénesis a partir del lactato, el glicerol y los aminoácidos. Por consiguiente, el hígado y la periferia elevan la glucosa, lo cual es muy similar a lo que sucede en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los estudios en diabetes han demostrado que al mismo tiempo que la absorción de insulina es baja en las células sensibles como el músculo y la grasa, otras células que asimilan glucosa según la concentración extracelular presentan un aumento en su absorción, por ejemplo, células inmunológicas, endoteliales y neurales. En diabetes, Brownlee¹⁰ ha propuesto un mecanismo por el cual estas células participan en las complicaciones de la diabetes. Brevemente, para la asimilación de insulina las células independientes tienen transportadores que reaccionan los

valores de glucosa externa. En situaciones de sobrecarga de glucosa, estas células pueden también sobrecargarse. Sin la capacidad de almacenamiento de estas células, la vía glucolítica puede saturarse y conducir a la producción de radicales libres de oxígeno, que eventualmente causarán cambios en la expresión génica, aumentando la inflamación y su disfuncionalidad. En estudios recientes en pacientes quirúrgicos, muchos de los cambios intracelulares observados en diabéticos se encuentran pocas horas después de la cirugía^{11,12}. Es interesante notar que, a pesar de que las células involucradas y las complicaciones en diabetes son las mismas que en los pacientes postoperados (tabla 1), el período difiere entre ambas, con relación a la velocidad de resistencia a insulina, a lo largo de los años en la diabetes y minutos después de la cirugía. Las complicaciones pueden llevarse meses o años en los diabéticos, mientras que su desarrollo puede llevarse días o semanas. Aun así, las complicaciones son muy similares e incluyen infecciones, problemas cardiovasculares y otras hasta cierto punto neutrales; esto sugiere que tienen una base patofisiológica común. El campo es interesante e importante para futuras investigaciones.

Metabolismo de las proteínas y su recuperación después de la cirugía

En la persona sana, la insulina afecta principalmente a las proteínas musculares reduciendo su catabolismo. Sin embargo, la insulina también estimula la absorción de proteínas y su síntesis en el músculo cuando se acompaña de aminoácidos, por ejemplo, después de alimentos proteicos^{13,14}. Después de la cirugía también se desarrolla resistencia a la insulina para el recambio proteico¹⁵. La fuerza y la masa muscular se pierden^{16,17}. Esta pérdida, junto con la merma simultánea de fuentes de energía y la incapacidad de acarreo de glucosa externa, explica el cansancio y la dificultad de movimientos observados frecuentemente después de una cirugía mayor.

Modificación de la resistencia a la insulina

Como se mencionó brevemente, hay varias formas para modificar la resistencia a la insulina. Este autor considera que esta es una de las principales formas para alcanzar estos objetivos⁴ denominados "recuperación reforzada después de la cirugía" (Enhanced Recovery After Surgery [ERAS]). En

Tabla 1 Células y tejido afectados por elevaciones de glucosa, junto con sus manifestaciones clínicas en diabetes y cirugía

Células/tejido	Complicación
Células inmunes	Infecciones, aumento de la inflamación
Células endoteliales	Cardíacas, vasculares
Células neurales	Polineuropatía
Riñón	Falla

Tabla 2 Lista de tratamientos perioperatorios que se sabe impactan la acción de la insulina y su resistencia

Tratamiento	Efecto de la RI	Profesionista responsable
Tratamiento de ayuno de carbohidratos por la noche	El tratamiento de carbohidratos reduce la RI en un 50%	Anestesiista
Cirugía laparoscópica	Reduce la RI en > 50%	Cirujano
Control del dolor	El dolor aumenta la RI	Cirujano/anestesiista/enfermera
Anestesia epidural	Puede reducir la RI hasta un 50%	Anestesiista
Alimentación postoperatoria	Mejora la RI	Cirujano/enfermera

RI: resistencia a la insulina.

la tabla 2 se enlistan varios tratamientos que se sabe influyen en la resistencia a la insulina y el especialista que deberá hacerse cargo de su aplicación. A partir de esta tabla se vuelve claro que asegurar la menor posibilidad de estrés o resistencia a la insulina en los pacientes quirúrgicos no es posible sin un trabajo conjunto. Esta es la esencia de los protocolos ERAS¹⁸. Es interesante señalar que cuando se ponen a prueba las guías del estudio ERAS^{19,20} o las más recientes de la sociedad ERAS²¹⁻²³ se demuestra que las mejoras dependen del apego y su estricta aplicación²⁴. Cuando su uso aumenta del 50 al 90% en casi 1,000 pacientes con cáncer colorrectal (50/50), la duración de la resistencia a la insulina disminuye de un promedio de 9.5 días a menos de 6 y las complicaciones del 46 al 18%. Esto demuestra que las guías hacen una diferencia. Muy probablemente, que el efecto esté relacionado al estrés quirúrgico y a una menor resistencia a la insulina⁴.

Determinación de la resistencia a la insulina

En estudios de resistencia a la insulina es muy importante utilizar el método correcto. Desafortunadamente, el uso de métodos simples, baratos y sencillos, generalmente llevan a resultados confusos. La única forma confiable para valorar la resistencia a la insulina es por el estándar de oro, el método llamado clamp hiperinsulinémico normoglicémico, en el cual la acción de la insulina sobre el metabolismo de la glucosa se estudia sobre valores observados después de la ingestión de alimentos, es decir, valores fisiológicos normales²⁵. Otros métodos citados en la bibliografía, como el HOMA y QUICKI, utilizan valores basales de glucosa e insulina y no reflejan los resultados utilizando el método de clamp de ERAS. Esto causa confusión en la bibliografía, ya que los autores que utilizan estos métodos simplificados tienden a utilizarlos como si fuera el único y el mismo. Mientras que numerosos estudios utilizando el método de clamp demuestran que el tratamiento reduce al 50% la resistencia a la insulina después de la cirugía²⁶, otros estudios en grupos similares de pacientes utilizando HOMA no detectan esta diferencia²⁷. Lo anterior se explica por el hecho de que el principal defecto de la resistencia a la insulina postoperatoria se debe a la disminución drástica de la incorporación de la glucosa, que disminuye radicalmente y es responsable de aproximadamente el 90% del cambio total. Esta parte de la resistencia a la insulina no es detectada por otros métodos y por ello la confusión en el hallazgo de no resistencia a la insulina.

Conclusiones

La resistencia a la insulina durante los procedimientos quirúrgicos es común, las alteraciones metabólicas de la glucosa y pérdidas de proteínas son algunas de ellas. Estas empiezan minutos después del trauma. Los programas ERAS reducen rápidamente la resistencia a la insulina mediante la disminución del trauma quirúrgico, el dolor.

Conflicto de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Little RA, Henderson A, Frayn KN, Galasko CS, White RH. The disposal of intravenous glucose studied using glucose and insulin clamp techniques in sepsis and trauma in man. *Acta Anaesthesiol Belg*. 1987;38:275-9.
2. Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Insulin resistance: a marker of surgical stress. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 1999;2:69-78.
3. Sato H, Carvalho G, Sato T, Lattermann R, Matsukawa T, Schriker T. The association of preoperative glycemic control, intraoperative insulin sensitivity, and outcomes after cardiac surgery. *J Clin Endocrinol Metabol*. 2010;95:4338-44.
4. Ljungqvist O, Jonathan E. Rhoads Lecture 2011: Insulin resistance and enhanced recovery after surgery. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2012;36:389-98.
5. Nygren J, Soop M, Thorell A, Sree Nair K, Ljungqvist O. Preoperative oral carbohydrates and postoperative insulin resistance. *Clin Nutr*. 1999;18:117-20.
6. Thorell A, Nygren J, Essén P, Gutniak M, Lofténus A, Andersson B, et al. The metabolic response to cholecystectomy: insulin resistance after open compared with laparoscopic operation. *Eur J Surg*. 1996;162:187-91.
7. 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.
8. Donatelli F, Vavassori A, Bonfanti S, Parrella P, Lorini L, Fumagalli R, et al. Epidural anesthesia and analgesia decrease the postoperative incidence of insulin resistance in preoperative insulin-resistant subjects only. *Anesth Analg*. 2007;104:1587-93.
9. Thorell A, Efedic S, Gutniak M, Häggmark T, Ljungqvist O. Insulin resistance after abdominal surgery. *Br J Surg*. 1994;81:59-63.
10. Brownlee M. The pathobiology of diabetic complications: a unifying mechanism. *Diabetes*. 2005;54:1615-25.
11. Witasp A, Nordfors L, Schalling M, Nygren J, Ljungqvist O, Thorell A. Increased expression of inflammatory pathway genes in skeletal muscle during surgery. *Clin Nutr*. 2009;28:291-8.

12. Witas A, Nordfors L, Schalling M, Nygren J, Ljungqvist O, Thorell A. Expression of inflammatory and insulin signaling genes in adipose tissue in response to elective surgery. *J Clin Endocrinol Metabol.* 2010;95:3460-9.
13. Nygren J, Nair KS. Differential regulation of protein dynamics in splanchnic and skeletal muscle beds by insulin and amino acids in healthy human subjects. *Diabetes.* 2003;52:1377-85.
14. Lugli AK, Schricker T, Wykes L, Lattermann R, Carli F. Glucose and protein kinetics in patients undergoing colorectal surgery: preoperative amino acid versus hypocaloric dextrose infusion. *Metabolism.* 2010;59:1649-55.
15. Svanfeldt M, Thorell A, Nygren J, Ljungqvist O. Postoperative parenteral nutrition while proactively minimizing insulin resistance. *Nutrition.* 2006;22:457-64.
16. Yuill KA, Richardson RA, Davidson HI, Garden OJ, Parks RW. The administration of an oral carbohydrate-containing fluid prior to major elective upper-gastrointestinal surgery preserves skeletal muscle mass postoperatively-a randomised clinical trial. *Clin Nutr.* 2005;24:32-7.
17. Henriksen MG, Hessov I, Dela F, Hansen HV, Haraldsted V, Rodt SA. Effects of preoperative oral carbohydrates and peptides on postoperative endocrine response, mobilization, nutrition and muscle function in abdominal surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:191-9.
18. Varadhan KK, Lobo DN, Ljungqvist O. Enhanced recovery after surgery: the future of improving surgical care. *Crit Care Clinics.* 2010;26:527-47.
19. Fearon KC, Ljungqvist O, Von Meyenfeldt M, Revhaug A, Dejong CH, Lassen K, et al. Enhanced recovery after surgery: a consensus review of clinical care for patients undergoing colonic resection. *Clin Nutr.* 2005;24:466-77.
20. Lassen K, Soop M, Nygren J, Cox PB, Hendry PO, Spies C, et al. Consensus review of optimal perioperative care in colorectal surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS) Group recommendations. *Arch Surg.* 2009;144:961-9.
21. Nygren J. Guidelines for perioperative care in elective rectal/pelvic surgery. Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012;31:801-16.
22. Lassen K, Coolen MM, Slim K, Carli F, De Aguilar-Nascimento JE, Schäfer M, et al; ERAS® Society; European Society for Clinical Nutrition and Metabolism; International Association for Surgical Metabolism and Nutrition. Guidelines for perioperative care for pancreaticoduodenectomy: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012;31:817-30.
23. Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for Perioperative Care in Elective Colonic Surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society Recommendations. *World J Surgery.* 2013;37:259-84.
24. Gustafsson UO, Hausel J, Thorell A, Ljungqvist O, Soop M, Nygren J; Enhanced Recovery After Surgery Study Group. Adherence to the enhanced recovery after surgery protocol and outcomes after colorectal cancer surgery. *Arch Surg.* 2011;146:571-7.
25. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979;237:E214-23.
26. Ljungqvist O. Modulating postoperative insulin resistance by preoperative carbohydrate loading. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2009;23:401-9.
27. Mathur S, Plank LD, McCall JL, Shapkov P, McIlroy K, Gillanders LK, et al. Randomized controlled trial of preoperative oral carbohydrate treatment in major abdominal surgery. *British J Surgery.* 2010;97:485-94.