

TERAPIA INTENSIVA CON INSULINA EN EL PACIENTE CON SEPSIS SEVERA Y CHOQUE SÉPTICO

RICARDO I. VILLAMARÍN T.* MD.; DR. FABIÁN E. PUENTES M.** MD.

Resumen

El uso de la Terapia Intensiva con Insulina es bien conocido como factor de disminución en la morbilidad de pacientes severamente enfermos en Unidades de Cuidado Intensivo Quirúrgico. Recientes estudios, han demostrado que su aplicación en Unidades de Cuidado Intensivo Médico también redunda en efectos benéficos en el escenario de sepsis severa y choque séptico.

El presente artículo, hace un resumen de los mecanismos de acción de la Insulina y de los efectos positivos de la normoglicemia en la patogénesis de los estados protromboticos del choque séptico

Palabras clave: Insulina, sepsis, choque séptico

Intensive insulin therapy in patients with severe sepsis and septic shock

Summary

The use of Tight Glycemic Control has been known to reduce mortality in critically ill patients at the and SICU (Surgical Intensive Care Unit). Recent studies developed at MICU (Medical Intensive Care Units) also demonstrated benefit effects at the clinical settings of severe sepsis and septic shock.

The objective of this paper is to make a summary about the Insulin function, the positive effects of the normal glycemic level in the patogenesys of protrombotic states of the septic shock.

Keywords: Insulin, sepsis, septic shock, tight glycemic control.

Arc. Med. (Manizales); 9(2): 165-173

* Medico General FUSM. Medico Servicio de Urgencias Clínica Roma. Colsubsidio. (Bogotá)

** Cirujano General. UN. Instructor Asociado Facultad de Medicina Universidad de Manizales. Hospital San Félix. La Dorada (Caldas).

Remitido para publicación: 20-04-2009. Aprobado para publicación: 07-10-2009

Generalidades

La insulina es una hormona proteica formada por 2 cadenas aminoacídicas unidas entre sí por enlaces disulfuro, dicha molécula se forma en las células beta del páncreas a partir de una gran cadena polipeptídica de 86 aminoácidos llamada proinsulina¹

El principal estímulo para la secreción de insulina es la glucosa; otros agentes que pueden hacerlo son: algunos aminoácidos, ácidos grasos, sistema parasimpático, sistema beta adrenérgico y glucagón. Como elementos inhibitorios funcionan el sistema alfa adrenérgico y la somatostatina. El efecto inhibitorio endógeno (noradrenalina) en el estrés por infecciones, cirugía, infarto agudo del miocardio explica en parte las hiperglicemias en estas situaciones.¹

El receptor de la insulina consta de un complejo glicoproteico formado por 2 subunidades alfa y 2 subunidades beta, siendo las primeras las encargadas de unir a la insulina y las segundas de activar segundos mensajeros intracelulares que mediarían las acciones fisiológicas conocidas de la insulina: a) aumento del ingreso de glucosa a las células, b) aumento en la síntesis de proteínas e incremento del transporte de aminoácidos en la célula; c) inhibición de la lipasa sensible a la insulina, d) aumento del potencial transmembrana en las células musculo esqueléticas y tejido adiposo.¹

La insulina se degrada principalmente en el hígado y en segundo lugar en el riñón, lo cual puede explicar las hipoglicemias que pueden presentarse en pacientes diabéticos tratados con insulina y que presentan deterioro de la función de dichos órganos.

La insulina cristalina es una forma soluble de insulina, lo que la hace de corta duración, mientras que la insulina NPH (Neutral Protamine Hagedorn) es una suspensión con sulfato de protamina, con mayor duración de acción. La primera tiene un pico de acción entre las 2 y 4 horas y actúa hasta 6 y 8 horas; la insulina

NPH tiene un pico de acción entre 8 y 12 horas y dura actuando hasta 24 horas.¹

Se considera a la hiperglucemia como parte de la respuesta metabólica de adaptación al estrés. Claude Bernard en 1878 describió que tiene como finalidad mantener la homeostasis. Los pacientes internados en la unidad de cuidados intensivos (UCI) con frecuencia cursan con un estado hipermetabólico caracterizado por elevación del gasto energético, resistencia celular a la acción de la insulina y elevación de la glucemia. Entre los factores que favorecen el desarrollo de hiperglucemia están el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica, la sepsis grave, diabetes mellitus, obesidad, hipertrigliceridemia, así como el tratamiento con propofol, aminas vasopresoras o glucocorticoides.²

El consumo tisular total de glucosa es aproximadamente de 2 mg/kg/min, de éste, el cerebro consume 1 mg/kg/min, lo que corresponde aproximadamente a 100 g en 24 horas. Durante el estado basal los tejidos no dependientes de la acción de insulina consumen la mayor parte de la glucosa corporal, el cerebro, por ejemplo, consume aproximadamente 50 a 60%, el hígado, así como otros órganos espláncnicos, de 20 a 25% y el músculo y tejido adiposo dependientes de insulina consumen el restante 20 a 25%. En ayuno, el consumo tisular total de glucosa es igual a la producción hepática, entre 80 y 85% y renal de 15 a 20%. Después de la ingestión o infusión de glucosa, este delicado balance entre la producción hepática de glucosa y su consumo se pierde. Para mantener la homeostasis de glucosa en esta condición, son necesarios tres procesos fundamentales que se realizan en forma simultánea y coordinada: 1) se estimula la secreción de insulina en respuesta a la elevación de la glucemia; 2) incremento en la captación de glucosa por el hígado, intestino y músculo como consecuencia de la combinación de hiperglucemia e hiperinsulinemia; 3) supresión de la producción de glucosa hepática por ambas, insulina y glucosa.²

Hormonas liberadas durante el estrés

El papel más importante de las hormonas denominadas de “contrarregulación”, como glucagón, epinefrina, cortisol y hormona de crecimiento, es la defensa contra la hipoglicemia. El umbral para la liberación de estas hormonas durante el descenso de la glucemia es 67 mg/dl; esta concentración está por abajo del nivel de la glicemia normal en ayuno. Una disminución de la glicemia en 10 a 15 mg/dl es suficiente para inhibir la liberación endógena de insulina, el objetivo básico de este mecanismo tiene como finalidad mantener el metabolismo y la función cerebral. Durante la hipoglicemia, la producción hepática de glucosa se incrementa ya que el metabolismo del cerebro depende en 90% de la oxidación de glucosa.³ El glucagón y la epinefrina juegan el papel más importante en la recuperación de la hipoglicemia, debido a que ambas hormonas estimulan la glucogenólisis y la gluconeogénesis. La epinefrina también es un potente antagonista periférico de la insulina. Cuando la hipoglicemia se prolonga, el cortisol y la hormona de crecimiento (GH) ejercen su efecto de contrarregulación 2 a 4 horas después del descenso de la glicemia; ambas hormonas estimulan la lipólisis elevando la concentración plasmática de ácidos grasos libres y glicerol, que a su vez incrementan la gluconeogénesis. Otro efecto de GH es suprimir la oxidación periférica de glucosa. Probablemente, bajo condiciones fisiológicas, todas estas hormonas contribuyen a la movilización de sustratos competitivos, especialmente en la liberación de ácidos grasos libres hacia el hígado y músculo, donde se utilizan como una fuente importante para la producción de energía. La concentración circulante del resto de hormonas no aumenta durante el ayuno. La insulina plasmática declina en paralelo con la disminución de glucosa sanguínea, lo cual favorece la lipólisis y la formación de cetonas y la consecuente desviación del metabolismo de glucosa hacia el de ácidos grasos libres.⁴

La respuesta al estrés

En 1942, sir David Cuthbertson en un estudio clásico introdujo los términos “ebb” y “flow” (flujo) para describir las fases que ahora se conocen como hipo e hipermetabólica; éstas se producen después de un traumatismo grave, pero también se presentan durante el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica y la sepsis severa. La fase “ebb” o hipometabólica se presenta en forma inmediata al daño tisular, dura de 12 a 24 horas, pero puede ser de mayor duración, depende de la severidad de la agresión o magnitud del daño y se caracteriza principalmente por hipoperfusión, vasoconstricción e hiperglicemia. La fase de “flujo” o hipermetabólica también se relaciona con la severidad de la agresión y se asocia con las complicaciones posteriores. Con frecuencia esta fase presenta su acmé entre los tres y cinco días, para posteriormente disminuir de intensidad a los siete o 10 días si no existen complicaciones y entonces pasa a una fase anabólica en las siguientes semanas. Además se caracteriza por una actividad metabólica elevada que se manifiesta por el aumento del gasto energético, el consumo de oxígeno, el gasto cardíaco y de la producción de bióxido de carbono.⁵ Los hidratos de carbono y las reservas de grasa se movilizan para mantener las demandas energéticas, al mismo tiempo concurre el catabolismo del músculo esquelético que proporciona aminoácidos para la gluconeogénesis y la síntesis proteínica, este ambiente metabólico favorece el desarrollo de hiperglicemia.² Debe enfatizarse que aunque estas fases están bien definidas, el modelo de respuesta es individual y único para cada paciente, y posiblemente esté determinado por un componente genético. La respuesta metabólica al estrés se inicia con la estimulación del sistema nervioso central, la activación del sistema hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y del sistema nervioso autónomo. Los factores que con mayor frecuencia estimulan esta respuesta incluyen la hipoglucemia, hipotensión, hipoxia, acidosis y dolor.⁶ El control principal de este sistema durante el estrés se inicia con la hor-

mona liberadora de corticotropina (CRH) y las neuronas que producen norepinefrina localizadas en el hipotálamo y *en el locus ceruleus*. Las neuronas del hipotálamo producen CRH que estimula la liberación de ACTH por la hipófisis, que a su vez estimulan la secreción de glucocorticoides y norepinefrina. Durante el estrés agudo, la magnitud con que se estimula este eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal es proporcional a la severidad de la enfermedad. Se ha demostrado que entre las citocinas el factor de necrosis tumoral α (TNF α), interleucina 1 (IL-1) e interleucina 6 (IL-6) son capaces de estimular la liberación de ACTH por un efecto directo en el hipotálamo y la hipófisis, así como también de glucagón e insulina del páncreas. Las citocinas proinflamatorias también son una causa de resistencia periférica a la insulina.²

Otro aspecto importante a tener en cuenta derivado del bajo aporte de la insulina a través de la célula, es la desregulación del sistema de selectividad iónica encargado del potencial de acción transmembrana, generando equilibrio en las cargas electrolíticas y de manera inadecuada precipitando concentraciones de potasio, de vital importancia en la evolución de los pacientes al interior de la UCI (Unidad de Cuidados Intensivos).²

Entre los trastornos metabólicos y alteraciones endocrinas, los pacientes críticos suelen desarrollar hiperglicemia (glicosaminación, infarto agudo del miocardio, sepsis), lo que refleja la resistencia a la insulina y la aceleración de la producción de la glucosa. Durante mucho tiempo ha sido comúnmente aceptado que la hiperglicemia inducida por estrés en los pacientes críticos es beneficiosa para los órganos que dependen en gran medida de la glucosa para su abastecimiento energético, pero requieren insulina para la captación de esta glucosa, tal como lo demuestran los estudios recientes.¹⁴

En la fase aguda de la enfermedad crítica, la producción de la glucosa hepática se ve reforzada por un aumento en la gluconeogénesis y

la glucogenólisis, a pesar de los altos niveles séricos de insulina, que suelen reprimir estas vías. La importante actividad de captación de glucosa estimulada por músculo esquelético desaparece casi totalmente a causa de la inmovilización del paciente. La insulina estimulada por la absorción de glucosa a través del transportador 4 (GLUT-4) se ve comprometida gracias a la resistencia generada y mediada por los marcadores inflamatorios de la respuesta metabólica al trauma. Los niveles más altos de insulina, la elevación de la producción hepática de glucosa y problemas de absorción de glucosa periférica reflejan el desarrollo de resistencia a la insulina periférica durante la enfermedad crítica.¹⁴

Tendencias de manejo

Dentro de las tendencias actuales del manejo con insulina se ha descrito por varios autores el control estricto de la glicemia como una herramienta eficaz en todo paciente hospitalizado en cuidados intensivos en virtud a la disminución de la morbilidad y el riesgo de complicaciones por sus efectos inmunomoduladores, efectos sobre la respuesta inflamatoria y la fibrinólisis.⁷

El grupo Van den Berghe en el estudio del 2001 reportó evidencia de la protección endotelial, disminución del daño del hepatocito y del daño mitocondrial con el control estricto de la glicemia con terapia intensiva con insulina, y con base en el resultado de estos estudios se recomienda la posibilidad de estandarizar un protocolo para control de la glicemia en todo paciente críticamente enfermo. Del mismo modo se puede clasificar este estudio con un grado de recomendación tipo C, ya que la evidencia fue recogida de un solo centro hospitalario.¹⁵

La hiperglicemia y la resistencia a la insulina son comunes en pacientes críticamente enfermos y están asociados de manera di-

recta con complicaciones agudas. El control estricto de los niveles séricos de glucosa reduce la morbilidad y la mortalidad, con un beneficio mucho más pronunciado en quienes reciben insulina por tres o más días reduciendo la mortalidad de 26% al 17% así como una disminución importante de disfunción orgánica, injuria renal, tiempo de ventilación mecánica e infecciones nosocomiales severas. Los mecanismos por los cuales se pueden explicar los beneficios son la prevención de la disfunción inmunológica, la reducción de la respuesta inflamatoria sistémica y la protección endotelial.⁷

El síndrome de sepsis severa y choque séptico se caracterizan por una profunda y generalizada respuesta inflamatoria. La relación de la inducción de citoquinas junto con las anormalidades de la coagulación son las responsables de la microtrombosis en la microcirculación facilitando la falla orgánica y la muerte, sin embargo la inhibición de la respuesta inflamatoria sistémica o de citoquinas inflamatorias específicas, o la cascada de coagulación no han conseguido ningún efecto en la sobrevida. Menos atención se le ha prestado al papel de la vía de la fibrinólisis en sepsis. Como ya se sabe la fibrinólisis está alterada y las intervenciones para reactivarla no han sido bien estudiadas.⁷

La proteína C activada recombinante y el control estricto de la glicemia comparten mecanismos de acción, reactivando la fibrinólisis como consecuencia de la disminución de los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno tisular (PAI – 1), el más poderoso inhibidor endógeno de la fibrinólisis. Por consiguiente los pacientes con diabetes, hiperglicemia, resistencia a la insulina son potenciales inhibidores de la fibrinólisis aumentando la concentración y la actividad del PAI – 1. Este mecanismo es altamente efectivo en sepsis cuando la inflamación y la coagulación están activadas de forma importante, con aparición de microtrombosis y empeoramiento de la fibrinogénesis.⁷

Formulación del problema

En este orden de ideas se hace necesario recomendar un esquema de manejo para lograr normoglicemia, basados en los resultados de estudios realizados recientemente en donde se valida la importancia del mantenimiento de las cifras de glicemia por debajo de 110 mg/dL (+/- 25).^{7,8}

Los estudios realizados sobre el control de la glicemia y el tratamiento con insulina se hicieron con base en un grupo control tratado de forma convencional para una glicemia entre 180 – 200 mg/dL, y un grupo tratamiento manejado con terapia intensiva de insulina para un objetivo de glicemia entre 80 – 110 mg/dL. Así como la cuantificación de los niveles circulantes de IL-6 (Interleuquina 6), PCR (Proteína c reactiva), como marcadores de la activación inflamatoria, fragmentos de protrombina 1 + 2 y complejo trombina – antitrombina fueron medidos como marcadores bioquímicos de la activación de la coagulación. La concentración y la actividad del PAI – 1, activador del plasminógeno tisular, fueron determinadas como marcadores de la inhibición de la fibrinólisis. El complejo plasmina – antiplasmina y los niveles séricos del dímero D han sido implementados como marcadores de activación de la fibrinólisis.^{7,8}

Inhibición de la fibrinólisis

Los niveles altos de inhibición de fibrinólisis se han evaluado con la concentración y la actividad del PAI – 1 y fueron asociados con una alta morbilidad. Las probabilidades de sobrevida son significativamente bajas en los pacientes en quienes se les define inhibición de la fibrinólisis.⁷

Efectos del control estricto de la glicemia sobre la fibrinólisis

El control adecuado de la glicemia (112 + - 23) se logra con dosis altas de insulina (57 + - 59

UI) con un porcentaje de hipoglicemia de 2.14% sin consecuencias neurológicas importantes. El control estricto de la glicemia tiene un efecto favorable sobre los marcadores de inhibición de la fibrinólisis disminuyendo de forma discreta pero significativa la concentración y actividad del PAI – 1, y los niveles séricos del activador del plasminógeno tisular. También se logra un aumento en los niveles del complejo plasmina – antiplasmina (marcador de fibrinólisis); sin embargo los niveles séricos de Dimero D, no tienen mayor variación con el control de la glicemia. La disfunción orgánica relacionada con sepsis también tuvo una disminución importante con el control metabólico relacionado con la disminución de la actividad/concentración del PAI – 1 con impacto positivo en la morbilidad pero no en la mortalidad, (20% Vs 18%) en pacientes quienes recibieron terapia intensiva Vs terapia convencional respectivamente para pacientes hospitalizados en UCI.⁷

Efectos del control estricto de la glicemia sobre la coagulación y la respuesta inflamatoria

Aunque el control estricto de la glicemia reactiva la fibrinólisis no parece tener impacto sobre la coagulación; mediante la medición del complejo trombina – antitrombina y los fragmentos 1 + 2 de la protrombina no se logró mostrar diferencias estadísticamente significativas en este sentido. Las citoquinas inflamatorias se elevan anormalmente y disminuyen su concentración sérica con el paso del tiempo. La IL – 6 disminuye significativamente en el grupo con terapia intensiva con insulina (7). Frente a esta conclusión no hay claridad, porque finalmente no hay impacto sobre la coagulación ya que de presentarse niveles bajos de IL 6 la concentración de PCR también disminuiría generando aumento de la trombomodulina y de la proteína C, con su respectiva acción sobre el complejo de trombina y antitrombina.⁷

En términos generales se puede decir que la fibrinólisis es inhibida en aproximadamente

40% de los pacientes con sepsis severa o shock séptico y esta inhibición está asociada fuertemente con morbilidad y en menor grado con mortalidad.⁷ La disfunción de la fibrinólisis durante la sepsis ha sido asociada con una activación diseminada de la coagulación, y con una liberación de citoquinas inflamatorias, adicionalmente la hiperglicemia y la resistencia a la insulina contribuyen a inhibir la fibrinólisis no solo en enfermedad crónica sino también en estadios agudos. (8,9,10)

De esta manera la evidencia indica que el empeoramiento de la coagulopatía en sepsis está asociado con diferentes grados de morbilidad. El papel patológico del aumento del PAI 1, se ha descrito en incremento de la mortalidad en pacientes con SDRA (Síndrome de dificultad respiratoria del adulto) por alteración sobre la fibrinólisis tanto o más que la activación de la coagulación.⁷

Las intervenciones clínicas dirigidas específicamente a la vía de la fibrinólisis no han sido estudiadas de manera adecuada, y los estudios han sido dirigidos a suprimir la respuesta inflamatoria o la coagulación. Estas intervenciones previenen la generación de microtrombos pero no resuelven las alteraciones ya instauradas. La reactivación de la fibrinólisis sería entonces el objetivo a cumplir.⁷

Ha sido observado también un pequeño desbalance de la concentración de PAI 1 (pero no en la actividad), que guarda relación con la edad y el género, reportado más alto en mujeres y personas ancianas con respecto a la línea de base pero sin repercusión sobre la sobrevida o la morbilidad de los pacientes.⁷

Cabe anotar que el control estricto de la glicemia no es una tarea fácil debido a los episodios frecuentes de hipoglicemia, (glicemia < 40 mg/dL) que son más frecuentes en el grupo con terapia intensiva Vs terapia convencional. Debido a que los controles de glucometría en los estudios están descritos cada 4 horas, debería pensarse en un

control más estricto en cuanto a frecuencia como una estrategia para evitar dichos episodios.¹³ (Cada 2 horas mientras se logra estabilización)

Morbilidad

La morbilidad se reduce de manera importante en pacientes que reciben terapia intensiva con insulina reduciendo la injuria renal adquirida de 8.9 % – 5.9 %, liberación temprana de la ventilación mecánica y menor tiempo de estancia en UCI y en el hospital (95% IC, $p = 0.05$). No hay efectos significativos sobre la bacteriemia, tiempo de requerimiento de agentes antibióticos, readmisión en UCI, o disminución en el score de TISS.⁸

El requerimiento de suplencia renal por diálisis tampoco tiene una diferencia significativa con un porcentaje de 28.6% Vs 27.2% en quienes recibieron terapia intensiva comparado con terapia convencional respectivamente.⁸

Mortalidad

Aunque la mortalidad en UCI y pacientes hospitalizados no es significativa, si hay una reducción en los que reciben terapia intensiva 2.8% Vs 3.9% grupo tratamiento y grupo convencional respectivamente para pacientes con manejo en UCI. Se ha descrito una reducción de la mortalidad en los pacientes con estancia en UCI después del tercer día, pero el porcentaje más significativo se evidencia después del quinto día de terapia intensiva con insulina con una reducción de la mortalidad de 54.9% - 45.9%.⁸

Todos estos resultados difieren del estudio NICE - SUGAR, que reporta un aumento de la mortalidad de 2.6% a los 90 días en pacientes que recibieron tera-

pia intensiva con insulina Vs grupo control con terapia convencional y un aumento significativo de los episodios de hipoglucemia 6.8% - 0.5% respectivamente. En el estudio más pacientes del grupo de terapia intensiva recibieron corticoesteroides en comparación con el grupo control y el aumento en la mortalidad fue por lo general de causa cardiovascular, esto sugiere que la disminución de la glucosa con insulina tiene repercusiones sobre el sistema cardiovascular, mecanismos que aun no han sido estudiados, por lo que se necesitarán más revisiones para entender estos resultados.¹⁶ (Tabla 1)

Aceptando estas diferencias, ¿cómo explicar el riesgo de muerte con el uso de terapia intensiva con insulina? La insulina podría tener efectos deletéreos directos, activación simpática, retención de sodio, la mortalidad aumentada relacionada con la hipoglucemia, pues la hiperglicemia es la respuesta fisiológica del organismo en un esfuerzo por desviar la energía del musculo a órganos críticos.¹⁷

Es razonable continuar los esfuerzos para optimizar el manejo de la glucosa en los pacientes, especialmente la hiperglicemia extrema y sus efectos (en función renal, estado hemodinámico y sistema inmune) y la hipoglucemia con consecuencias inmediatas y deletéreas.¹⁷

En conclusión, el estudio de NICE – SUGAR nos muestra que no hay beneficio al disminuir las cifras de glucosa por debajo de 140-180 mg/dl.¹⁷

Esto abre la opción de formular grandes interrogantes: ¿Por qué el estudio NICE – SUGAR muestra tal diferencia en mortalidad comparado con el estudio de Van den Berghe y cols, (Estudio de Leuven)?,

Table 1. Summary Data from Randomized Clinical Trials of Intensive Insulin Therapy in Critically Ill Patients.*

Trial Name (Source)†	No. of Patients	Type of ICU	Blood Glucose Level Targeted		Blood Glucose Level Achieved‡		Primary Outcome	Rate of Outcome		Odds Ratio (95% CI)
			Intensive Glucose Control	Conventional Glucose Control	Intensive Glucose Control	Conventional Glucose Control		Intensive Glucose Control	Conventional Glucose Control	
			milligrams per deciliter					percent		
Leuven 1 (Van den Berghe et al. ³)	1548	Surgical	80–110	180–200	103	153	Death in ICU	4.6	8.0	0.58 (0.38–0.78)
Leuven 2 (Van den Berghe et al. ⁴)	1200	Medical	80–110	180–200	111	153	Death in hospital	37.3	40.0	0.94 (0.84–1.06)
Glucontrol (Devos et al., ⁵ Preiser J.C.: personal communication)	1101	General	80–110	140–180	118	144	Death in ICU	16.7	15.2	1.10 (0.84–1.44)
VISEP (Brunkhorst et al. ⁶)§	537	General	80–110	180–200	112	151	Death at 28 days	24.7	26.0	Not reported
NICE-SUGAR ⁷	6104	General	81–108	144–180	118	145	Death at 90 days	27.5	24.9	1.14 (1.02–1.28)

* To convert the values for blood glucose to millimoles per liter, multiply by 0.05551. ICU denotes intensive care unit.

† ClinicalTrials.gov numbers are NCT00115479 for the Leuven 2 study, NCT00135473 for the Efficacy of Volume Substitution and Insulin Therapy in Severe Sepsis (VISEP) study, NCT00107601 for the Glucontrol study, and NCT00220987 for the Normoglycemia in Intensive Care Evaluation–Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) study. The Leuven 1 study was not registered.

‡ The achieved blood glucose levels reported are the mean morning levels, except for those for the Glucontrol study, which are mean overall blood glucose levels.

§ The patients in the VISEP study were patients with sepsis. Although the odds ratio was not reported, it was reported that the two groups did not differ significantly in the rate of death at 28 days (P=0.74).

Tabla 1. Tomada de Inzucchi SE., Siegel M. Glucose Control in the ICU — How Tight Is Too Tight?, N Eng J Med 2009; 360:1346-1349

¿por qué y cómo se causa incremento de la mortalidad?, ¿Cómo deberíamos tratar la hiperglicemia del paciente en UCI?, estos y otros grandes interrogantes harán parte de las próximas editoriales de The New England Journal of Medicine. Grupo NICE SUGAR.¹⁵

Conclusiones

Como se planteó anteriormente la importancia del control estricto de la glicemia en el paciente críticamente enfermo modifica de manera importante la morbilidad por disminución de estancia en UCI, infecciones nosocomiales, tiempo de ventilación mecánica, y con un impacto menos importante en la mortalidad. El entendimiento de los efectos fisiopatológicos desencadenados en el paciente críticamente enfermo es

la piedra angular para la intervención en múltiples niveles teniendo en cuenta que la modulación de dichos procesos tiene un impacto directo en la sobrevida de los pacientes.

La inmunomodulación conseguida con el control estricto de la glicemia es bien conocida hasta la actualidad, y su efecto sobre la coagulación ya está bien establecido, aunque faltan estudios dirigidos a revertir el daño sobre la fibrinólisis, se puede concluir que la reducción en los niveles plasmáticos de la actividad/concentración del PAI – 1 previene las complicaciones agudas y disminuye la mortalidad de los pacientes críticamente enfermos.

A pesar de tener todos estos beneficios sobre la fisiopatología del daño endotelial, inmunológico y sobre la coagulación en pacientes con sepsis severa y choque séptico existen controversias en el mane-

jo actual y el verdadero valor de glicemia que debe manejar el paciente críticamente enfermo, ya que como existe evidencia de un impacto positivo en la morbilidad y mortalidad en los estudios de Van den Berghe y cols, también existe evidencia de lo contrario según lo planteado por NICE-

SUGAR (Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation).

Conflictos de intereses

No se declaran conflictos de Intereses

Literatura citada

- Isaza C.A., Isaza G. Fundamentos de Farmacología en Terapéutica. Tercera Edición. Pereira: Postergraph; 1996; Pág. 398 – 400.
- Miranda-Ruiz R., Castañón-González JA. Hiper-glucemia en pacientes graves y en estado crítico. Implicaciones clínicas para su tratamiento, Cir Ciruj 2004; 72: 517-524
- Bolli GB, Fanelli CG. Physiology of glucose counteregulation to hypoglycemia. Endocrinol Metab Clin North Am 1999;28:467-493.
- DeFronzo, Ferranini E. Regulation of intermediary metabolism during fasting and feeding. In: De Groot LJ, Jamenson JL, editors. Endocrinology. Philadelphia: WB Saunders; 2001. pp. 737-755.
- Castañón GJA, Miranda RR, León GMA, Torres RE. Cálculo y medición del gasto energético en pacientes en estado crítico. Rev Asoc Mex Med Crit y Ter Int 1999;13:24-27.
- Abumrad NN, Molina PE. The role of the nervous system in modulating the catabolic state. In: Revhaug A, editor. Acute Catabolic State: Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Berlin: Springer; 1996. pp. 23-31.
- Savioli M, Cugno M, et al: Tight glicemic control may favor fibrynolisis in patient whit sepsis, Crit Care Med 2009; 37: 424-431
- Van den Berghe G, Wilmer A, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU, N Eng J Med 2006; 354: 449 – 461.
- Esmon CT: The interactions between inflammation and coagulation. Br J Haematol 2005; 131: 417 – 430.
- Levi M, Opal SM: coagulation abnormalities in critically ill patient. Crit Care 2006; 10: 222.
- Cohen J: The immunopathogenesis of sepsis. Nature 2002; 420: 885 – 891.
- Creasey AA, Chang AC, Feigen L, et al: Tissue factor pathway inhibitor reduces mortality from Escherichia coli septic shock. J Clin Invest 1993; 91: 2850 – 2860.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critical ill patiente. N Eng J Med 2001; 345: 1359 – 1367.
- Pérez J, Terapia intensiva con insulina para control de glicemia en posoperatorio de cirugía cardiaca. Acta Colombiana Cuidado Intensivo 2008; 8: 282 – 292
- Angus D., Abraham E. Intensive Insulin Therapy in Critical Illness, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine 2005; 172: 1358-1359
- The NICE-SUGAR Study Investigator, Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients, N Eng J Med 2009; 360:1283-1297.
- Inzucchi SE., Siegel M. Glucose Control in the ICU — How Tight Is Too Tight?, N Eng J Med 2009; 360:1346-1349