

Enfermedad aguda crítica e hiperglucemia

W. RICART

Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició.
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.
Girona. España.

La hiperglucemia que aparece en el contexto de enfermedad crítica de forma transitoria e independientemente de la presencia de diabetes mellitus, conocida como diabetes del estrés, está despertando un progresivo interés clínico. Existen evidencias clinicoepidemiológicas que relacionan la hiperglucemia con el pronóstico de pacientes con diferentes enfermedades agudas y de pacientes ingresados en general. Estos hallazgos están provocando que el facultativo clínico abandone su profunda apatía, no sólo para diferenciar entre la diabetes y la hiperglucemia de estrés, sino incluso para plantearse diferentes cuestiones, como si la hiperglucemia de estrés tiene entidad propia o simplemente es un epifenómeno de la inflamación, o si el hecho de que no sea una diabetes indica un tratamiento hipoglucemiante, o si este tratamiento debe ser conservador o agresivo.

Se revisan los diferentes estudios epidemiológicos y el impacto sobre la supervivencia de los todavía escasos ensayos terapéuticos con insulina. Sobre la base de los conocimientos obtenidos en estos trabajos y en la experimentación básica y clínica, se abre la posibilidad de que el mejor control glucémico puede mejorar la supervivencia. Aunque los beneficios y riesgos de la insulización intensiva no están de momento suficientemente definidos, todo parece apuntar hacia la obtención de la normoglucemia y de la insulización. Las intervenciones terapéuticas que mejoran el control metabólico en sujetos con una situación grave son beneficiosas y con una buena relación coste-efectividad. La detección y el tratamiento de los pacientes diabéticos son inexcusables, y la hiperglucemia de estrés en un paciente crítico no debe ser ignorada.

Palabras clave: Hiperglucemia. Diabetes de estrés. Paciente crítico. Insulinización intensiva.

STRESS-INDUCED HYPERGLYCEMIA IN CRITICALLY-ILL PATIENTS

There is growing clinical interest in the short-lived hyperglycemia that occurs in critically-ill nondiabetic patients, known as "stress diabetes". Evidence from clinical and population-based studies indicates that the presence of this type of hyperglycemia has prognostic value both in acutely ill patients and in hospitalized patients in general. Not only are clinicians abandoning their indifference towards this syndrome and its distinction from diabetes, they are also asking themselves whether stress-induced hyperglycemia is a distinct clinical entity or simply an epiphenomenon of inflammation, whether hypoglycemic therapy is warranted although it is not a *bone fide* diabetes, and whether treatment of this syndrome should be conservative or aggressive.

Current population-based studies are reviewed, together with the impact on survival of the few clinical trials using insulin to date. Current knowledge from these studies and from available clinical and basic research has created the possibility that improved glycemic control may achieve higher survival rates. Although the benefits and risks of intensive insulin therapy are not clearly established, the available evidence supports attainment of normoglycemia and the use of insulin therapy. Therapeutic interventions aimed at improving metabolic control during acute illness have proven to be beneficial and cost-effective. Detection and treatment of diabetic patients is an unavoidable duty, and stress-induced hyperglycemia in critically-ill patients should not be ignored.

Key words: Hyperglycemia. Stress diabetes. Critical ill patient. Intensive insulin therapy.

La asociación entre hiperglucemia y enfermedad aguda crítica es conocida desde hace mucho tiempo^{1,2}, y ha recibido diversos nombres a lo largo de la historia. Diabetes del estrés, diabetes traumática y diabetes de la agresión son algunos de ellos. Se define como diabetes del estrés cuando, en el contexto de enfermedad crítica, aparece una hiperglucemia de forma transitoria y en ausencia de diabetes previa. La prevalencia con que aparece en la bibliografía varía debido a la diferencia en los criterios diagnósticos. Se han considerado glucemias superiores a 120-200 mg/dl. Se han descrito en el 3,8-5% de los pacientes pediátricos ingresados en urgencias^{3,4}, en el 50% de los pacientes con sepsis ingresados en unidades de cuidados intensivos⁵, en el 3-71% de los pacientes con infarto agudo de miocardio⁶, en el 20-50% de los que presen-

Correspondencia: Dr. W. Ricart.
Unitat de Diabetis, Endocrinologia i Nutrició.
Hospital Universitari de Girona Doctor Josep Trueta.
Avda. de França, s/n. 17007 Girona. España.
Correo electrónico: uden.wricart@htrueta.scs.es

Manuscrito recibido el 24-1-2003; aceptado para su publicación el 27-1-2003.

tan un accidente cerebrovascular agudo⁷ y en el 12% de la población hospitalizada⁸ (tabla 1). Durante mucho tiempo ha existido una profunda apatía, no sólo para diferenciar entre la diabetes y la hiperglucemia de estrés, sino incluso para plantear su tratamiento⁹.

La fisiopatología de las enfermedades intercurrentes y la cirugía que, a través del estrés, alteran el metabolismo hidrocarbonado y provocan hiperglucemia es compleja y no se conoce del todo. Forma parte de la respuesta inflamatoria modulada por el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, el sistema nervioso autónomo y las citocinas. Esta respuesta condiciona una resistencia a la insulina que, desde un punto de vista teleológico, tiene como objetivo mantener un suficiente aporte energético al cerebro y al sistema inmunitario¹⁰. Se produce un aumento de la gluconeogénesis y una disminución de la captación periférica de la glucosa, con un aumento de lactato. Si el cuadro inflamatorio es grave, el resultado será una hiperglucemia que, independientemente de la enfermedad de base que condiciona la morbilidad y mortalidad, será causa de diferentes efectos adversos. Éstos pueden condicionar la evolución de la propia enfermedad de base. La hiperglucemia puede provocar un entorno celular tóxico^{11,12}, una deshidratación intracelular y extracelular con alteraciones electrolíticas¹³ y una depresión de la función inmunológica^{14,15}.

El exceso de citocinas en la enfermedad aguda está cobrando un progresivo interés. El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) actúa sobre el metabolismo muscular promoviendo el catabolismo, inhibiendo la contracción y modulando la miogénesis¹⁶. El TNF- α se relaciona directamente con la resistencia a la insulina en la obesidad y la diabetes mellitus tipo 2, a través de la modificación de la señal del receptor de la insulina¹⁷⁻²⁰. El TNF- α y otras citocinas reguladoras de la respuesta inflamatoria, como la leptina, la interleucina (IL-6), o el *macrophage migration inhibitor factor* (MIF), se han relacionado asimismo con la supervivencia en la enfermedad crítica aguda²¹⁻³⁰.

Como se describe más adelante, existen numerosas evidencias sobre cómo la hiperglucemia en el paciente crítico se relaciona en la clínica con un aumento de la susceptibilidad a las infecciones, fallo multiorgánico y muerte en pacientes ingresados en cuidados intensivos, y con reinfarto mortal inmediato y a largo plazo en pacientes no diabéticos y diabéticos que han sufrido un infarto agudo de miocardio o cerebral. También hay indicios de que, incluso los pacientes hospitalizados, en general, pueden ver afectada su supervivencia por la hiperglucemia. La existencia de una relación entre la concentración sérica de glucosa y la mortalidad tiene un profundo interés clínico. La posibilidad de que la hiperglucemia sea la responsable de un peor pronóstico se enfrenta con que se trate simplemente un epifenómeno de mayor gravedad con una mayor respuesta al estrés. Sin embargo, sobre la base de los conocimientos obtenidos en la experimentación básica y clínica, se abre la posibilidad de que el mejor control glucémico pueda mejorar la supervi-

vencia. En este caso, debería considerarse la optimización de este control también en pacientes no diabéticos.

ESTUDIOS EXPERIMENTALES, CLÍNICOS Y EPIDEMIOLÓGICOS

Hiperglucemia y accidente cerebrovascular (ACV)

Los primeros estudios publicados que relacionaban la hiperglucemia con la mortalidad en pacientes críticos hacían referencia al ACV. Recientemente se publicó una extensa revisión de la bibliografía⁷ donde se demostraba que la mortalidad hospitalaria por cualquier causa durante los primeros 30 días era 3 veces superior en aquellos pacientes no diabéticos que presentaban hiperglucemia (riesgo relativo [RR] = 3,07; intervalo de confianza [IC] del 95%, 2,5-3,79), pero no se relacionaba con la mortalidad inmediata. El aumento de la mortalidad era especialmente significativo en pacientes no diabéticos con un ACV isquémico y glucemia superior a 108 mg/dl (RR = 3,28; IC del 95%, 2,32-4,64). En el ictus hemorrágico, la hiperglucemia no se relacionaba con una mayor mortalidad, ni tampoco se observaba ninguna relación en los sujetos diabéticos. En los estudios donde se valoró la mortalidad a largo plazo (superior a 3 meses), la supervivencia y la recuperación funcional también se relacionaron inversamente con la glucemia en el momento del ingreso. Se debe tener en cuenta que los resultados de muchos de estos trabajos no estaban ajustados por otros factores de riesgo, y cuando se ajustan en algún estudio, la hiperglucemia pierde su valor pronóstico^{30,31}. Según nuestra experiencia, la glucemia en ayunas, pero no la glucemia en el momento del ingreso ni tampoco la HbA1c, se relacionaron con un peor pronóstico³³. El grado de estrés (valorado indirectamente a través de la concentración de cortisol sérico y urinario), y un peor estado nutricional también se relacionaron con una peor evolución^{33,34}.

En modelos experimentales animales, la hiperglucemia induce una serie de cambios durante la isquemia y la reperfusión que pueden exacerbar la lesión tisular. Se relaciona con el tamaño del infarto³⁵⁻⁴¹, en especial si se mantiene durante la reperfusión^{42,43}. Aumenta la magnitud y la topografía de la acidosis láctica⁴⁰⁻⁴⁴, disminuye el volumen plasmático cerebral y el flujo sanguíneo cerebral⁴⁵, y afecta a la barrera hematoencefálica⁴⁶. Obviamente, todos estos cambios pueden contribuir a que la evolución del ACV sea peor. Además, el tratamiento experimental en ratas isquémicas mediante insulina ha demostrado ser útil para mejorar la evolución clínica⁴⁷.

Existen varios ensayos clínicos en marcha, realizados en humanos, en los que se lleva a cabo una intervención terapéutica sobre la hiperglucemia. Hasta que no se disponga de los resultados, parece razonable limitar el uso de glucosa (atención al aporte de sueros glucosados), pero no se aconseja el tratamiento hipo-

TABLA 1. Características de la hiperglucemia de estrés en las diferentes patologías estudiadas

Características paciente	Prevalencia	Hiperglucemia de estrés como factor de riesgo		Ensayo terapéutico (tratamiento insulínico intensivo)	Recomendación
		Corto plazo	Largo plazo		
Ingresados en UCI y sepsis	50%			Mejoría de la mortalidad, morbilidad y estancia en UCI	¿Tratamiento insulínico intensivo?
Infarto agudo de miocardio	3-71%	Riesgo mortalidad $\times 1,5-4$	Riesgo mortalidad $\times 2,5$	Mejoría de la mortalidad a corto y largo plazo	Mejoría de la mortalidad desde la fase aguda
Accidente cerebrovascular isquémico	20-50%	Riesgo mortalidad total $\times 3$	Sí (¿?)	Diferentes estudios en marcha	No utilización de sobreaportes de glucosa No tratamiento hipoglucemiante
Ingreso en hospital general	12%	Riesgo mortalidad total $\times 18,3$		No	Diagnóstico de sujetos afectados de diabetes Tratamiento de la hiperglucemia

glucemiante debido precisamente al riesgo de hipoglucemia que puede, por sí mismo, empeorar el pronóstico del ACV^{43,48,49}.

Hiperglucemia e infarto agudo de miocardio (IAM)

Existe una fuerte evidencia epidemiológica que relaciona la hiperglucemia con la evolución del IAM en pacientes diabéticos y, en especial, en no diabéticos. La concentración de glucosa plasmática se relaciona independientemente con la mortalidad durante el ingreso⁵⁰⁻⁶⁰. En una revisión sistemática⁶, los pacientes sin diabetes y una glucemia en el momento del ingreso de 109-144 mg/dl presentaron un mayor riesgo de fallecer durante el ingreso (RR = 3,9; IC del 95%, 2,9-5,4) que aquellos con una concentración plasmática de glucosa menor. Si la glucemia se encontraba entre 145 y 180 mg/dl existía un mayor riesgo de insuficiencia cardíaca o shock cardiogénico. En los pacientes con diabetes y una glucemia superior a 180 mg/dl, la mortalidad estaba moderadamente aumentada (RR = 1,7; IC del 95%, 1,2-2,4). Nuestra experiencia en 662 pacientes menores de 75 años ingresados consecutivamente por IAM fue que la mortalidad durante los primeros 28 días fue más elevada en aquellos que presentaban una glucemia superior a 120 mg/dl (*odds ratio* [OR] = 4,2; IC del 95%, 1,18-14,96), independientemente de otros factores de riesgo y de que existiera una diabetes conocida (29,7%)⁶⁰. La hiperglucemia también se ha relacionado con un mayor riesgo de infarto no fatal y hospitalización por insuficiencia cardíaca⁵⁹. Además, se ha descrito cómo, en un IAM, la glucemia en el momento del ingreso predice la mortalidad a los 6 meses (corte en 135 mg/dl)⁶¹ y al año, independientemente de la presencia de diabetes (el 44 frente al 16% si la glucemia era igual o superior a 200 mg/dl)⁶². En mujeres no diabéticas sometidas a una derivación coronaria, la mortalidad durante los primeros 30 días también se relacionó con la concentración plasmática de glucosa. El valor de corte entre buen y mal pronóstico fue de 108 mg/dl⁶³.

Diferentes posibles mecanismos fisiopatológicos

pueden explicar los hallazgos clinicoepidemiológicos. En primer lugar, la hiperglucemia es un reflejo del déficit relativo de insulina, que se asocia con un aumento de la lipólisis y un exceso de ácidos grasos circulantes (AGL). Los ácidos grasos resultan tóxicos para el miocardio isquémico, lesionan la membrana celular, producen una sobrecarga de calcio y son fuente de arritmias⁶⁴. En estudios experimentales se ha demostrado cómo el aumento de AGL durante la isquemia miocárdica incrementa la demanda de oxígeno y reduce la contractilidad miocárdica⁶⁵. En segundo lugar, se ha hipotetizado que la isquemia durante el infarto es un mecanismo natural que protege de las arritmias desencadenadas durante la reperfusión, y reduce el tamaño del infarto. En modelos experimentales, los episodios cortos y repetidos de isquemia-reperfusión aumentan la resistencia del miocardio hacia posteriores episodios isquémicos prolongados, y limitan el tamaño del infarto. Este fenómeno se conoce como preconditionante isquémico⁶⁶⁻⁶⁸. En la clínica humana, el infarto precedido de angina presenta una mejor evolución, como si también existiera el preconditionante isquémico⁶⁶⁻⁶⁸. Los mecanismos de este fenómeno se conocen parcialmente, pero parece que el metabolismo de la glucosa, a través de la disfunción endotelial, se relaciona con este hecho. La isquemia previa depleciona el glucógeno miocárdico y reduce la formación de lactato en situación de hipoxia⁶⁹. En estudios experimentales en animales se ha demostrado que la hiperglucemia altera esta protección, aumentando el tamaño del infarto⁷⁰⁻⁷². Durante la isquemia, la hiperglucemia provoca un aumento de la glucosa intersticial y de la captación de glucosa⁷³ a través de una estimulación de los canales K (ATP)⁷⁴. Su metabolismo en situación de hipoxia favorece la producción de lactato, acidosis y radicales libres. Si estos canales se estimulan farmacológicamente mediante glibenclamida, se produce un aumento del tamaño del infarto⁷⁵. Así mismo, la hiperglucemia reduce el flujo coronario colateral al inhibir la vasodilatación dependiente del óxido nítrico⁷⁶. La respuesta inflamatoria y su acción directa sobre el miocardio ejercen un papel decisivo en

la evolución del miocardio isquémico⁷⁷. La liberación de TNF- α en el miocardio durante la isquemia disminuye directamente la contractilidad⁷⁸ e induce apoptosis del miocardiocito⁷⁹. También es causa de disfunción endotelial, actuando sobre el óxido nítrico^{79,80}, y favorece un estado procoagulante⁸¹.

Malmberg et al han demostrado, en el conocido estudio Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI), que el pronóstico del IAM en pacientes con diabetes mejora con un estricto control metabólico⁸²⁻⁸⁵. En este estudio se incluyó a 620 pacientes, que fueron aleatorizados en 2 grupos. El primero recibió una pauta de optimización intensiva durante como mínimo 3 meses, y el segundo, un tratamiento convencional. En las primeras 24 h existió una diferencia significativa en el control glucémico (de $277 \pm 173 \pm 59$ mg/dl frente a 282 ± 76 a 211 ± 74 mg/dl; $p < 0,0001$). Estas diferencias se tradujeron en una mayor supervivencia al año en el grupo tratado intensivamente. Fallecieron 57 pacientes (18,6%) en el primer grupo y 82 (26,1%) en el segundo. Esta disminución de la mortalidad fue especialmente importante en aquellos sujetos con un menor riesgo cardiovascular y sin tratamiento previo con insulina, con una reducción relativa de la mortalidad a los 3 y 12 meses del 52%⁸². Las causas de la mortalidad al año de seguimiento fueron similares en ambos grupos, destacando la insuficiencia cardíaca (66%) y una importante prevalencia de reinfartos (el 53 frente al 55%), aunque con una disminución de los reinfartos fatales en el grupo con tratamiento intensificado (el 28 frente al 45%)⁸³. Durante la prolongación del estudio se demostró que a los 3,4 años (rango, 1,6-5,6 años) se mantenía una mejor supervivencia en el grupo con tratamiento intensificado (mortalidad del 33 frente al 44%; OR = 0,72; IC del 95%, 0,55-0,92) y, en especial, en el subgrupo de pacientes que previamente no recibía tratamiento insulínico (OR = 0,49; IC del 95%, 0,3-0,8)⁸⁴. En un análisis posterior se identificaron los factores de riesgo independientes asociados con la mortalidad⁸⁵. Para toda la cohorte fueron la edad avanzada (> 70 años), la insuficiencia cardíaca previa, la duración de la diabetes, y la glucemia y la HbA1c en el momento del ingreso. El tratamiento intensificado y la trombólisis mejoraron el pronóstico en el grupo intensificado, y el tratamiento con bloqueadores beta en el grupo control⁸⁵.

Hiperglucemia y enfermos críticos ingresados en la UCI

El paciente crítico que requiere cuidados intensivos durante más de 5 días tiene un riesgo de fallecer del 20%⁸⁶. Obviamente, dependerá de la propia enfermedad de base y de las complicaciones asociadas⁸⁷. Tienen en común la existencia de una resistencia a la insulina, que condicionará una alta prevalencia de hiperglucemia de estrés^{2,5,88,89}. Como ya se ha comentado, esta hiperglucemia a través de diferentes mecanismos puede ser causa de distintas complicaciones que comprometan la supervivencia^{12,90}. Es importante

destacar que la hiperglucemia aumenta el riesgo de complicaciones crónicas postoperatorias. Deprime la función inmunológica, afectando a los macrófagos y a la función neutrofilica^{14,15,91-94}.

Recientemente, van den Berghe et al han publicado que el tratamiento metabólico intensivo reducía la mortalidad y la morbilidad en los pacientes ingresados en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica⁹⁵. En este estudio, realizado durante un año, incluyeron a 1.548 pacientes, y los aleatorizaron, según el tipo de enfermedad crítica, en un primer grupo con tratamiento intensivo de insulina (tratamiento insulínico si la glucemia > 110 mg/dl, y ajustada entre 80 y 110 mg/dl), y en un segundo grupo con tratamiento convencional (tratamiento insulínico si la glucemia > 215 mg/dl y ajustada entre 180 y 200 mg/dl). La administración de la insulina fue realizada en ambos grupos mediante un administrador intravenoso. La mortalidad ajustada disminuyó en los pacientes con tratamiento intensivo (el 4,6 frente al 8%). Este beneficio se observaba en pacientes con un ingreso en la UCI superior a los 5 días (el 10,6 frente al 20,2%). La mayor reducción de la mortalidad se produjo en pacientes sépticos con fallo multiorgánico. La pauta de insuliniización intensiva también redujo la mortalidad hospitalaria (34%), las infecciones (46%), el fallo renal agudo que requería diálisis o hemofiltración (41%), las transfusiones (50%), el desarrollo de polineuropatía (44%), y la probabilidad de requerir ventilación asistida prolongada y cuidados intensivos.

Hiperglucemia y población hospitalizada

A pesar de que un tercio de los pacientes ingresados presentan una hiperglucemia superior a 200 mg/dl y sólo un 7% está catalogado de diabetes⁹⁶, se desconoce cuál es su significado patológico. Recientemente, Umpierrez et al⁸ han estudiado si la hiperglucemia en pacientes ingresados sin enfermedad crítica también se relaciona con la supervivencia y la evolución funcional. Se estudiaron 2.030 pacientes ingresados consecutivamente durante casi 4 meses en un hospital general. Se definió hiperglucemia según los criterios de diabetes de la ADA. El 38% de los pacientes presentaron una hiperglucemia. El 26% tenía una historia de diabetes conocida y el 12% restante no era diabético conocido. Este último grupo presentó una mayor tasa de mortalidad intrahospitalaria (16%) comparada con la de los sujetos con diabetes (3%) y con los pacientes con normoglucemia (1,7%), una mayor estancia media (9; 5,5 y 4,5 días, respectivamente) y una mayor tasa de ingresos en la UCI (29, 14 y 9%, respectivamente), con una mortalidad más elevada en esta unidad (31, 11 y 10%, respectivamente); asimismo, requirieron más ingresos en unidades sociosanitarias o ayuda domiciliaria (28, 24 y 14%, respectivamente). Es importante destacar que el grupo de pacientes con hiperglucemia era significativamente más joven que los grupos de diabéticos y normoglucémicos, y que no

existían otros hechos diferenciales que pudieran actuar como factores de confusión. El riesgo de mortalidad ajustado por todos los factores de riesgo estaba aumentado en 18,3 veces en el grupo hiperglucémico y 2,7 veces en el grupo de diabéticos. Como se esperaba, la hiperglucemia en pacientes sin diabetes conocida estaba insuficientemente tratada. Se prescribió dieta en el 13%, antidiabéticos orales en el 2%, insulina a dosis fijas en el 6%, y una pauta móvil de insulina en el 35%. En los pacientes con diabetes conocida se prescribieron los mismos tratamientos en el 53, 33, 32 y 77%, respectivamente.

Hasta la actualidad no hay ningún estudio que demuestre que el tratamiento con insulina mejore el pronóstico de estos pacientes.

EFFECTOS DE LA INSULINIZACIÓN INTENSIVA

Es difícil determinar cuáles son los mecanismos por los que mejora el pronóstico mediante el tratamiento insulínico intensivo en una población de pacientes tan heterogénea. Es importante destacar que el tratamiento insulínico intensivo, además de revertir la hiperglucemia y sus complicaciones metabólicas^{95,97}, puede modular la inflamación mediante la inhibición de las citocinas y la producción de radicales libres, y mejorar la función endotelial⁹⁸⁻¹⁰⁰. Por todas estas funciones se considera una molécula antiinflamatoria⁹⁹.

Por otro lado, las alteraciones en la secreción de la hormona del crecimiento (GH), IGF-I y IGFBP-1 relacionadas con la resistencia a la insulina¹⁰⁰⁻¹⁰⁴ que forman parte de los trastornos endocrinos del paciente crítico¹⁰⁵ se relacionan con una peor evolución clínica¹⁰⁶. La administración de GH en pacientes críticos, a la vez que agrava la resistencia a la insulina y la hiperglucemia, ha demostrado ser deletérea⁸⁶. La restauración de la secreción de estas hormonas mediante el tratamiento insulínico intensivo también podría influir en un mejor pronóstico.

CONCLUSIONES

Existen evidencias clinicoepidemiológicas que relacionan la hiperglucemia con el pronóstico de diferentes enfermedades agudas, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos, por lo que se propone el tratamiento insulínico intensivo, con resultados muy interesantes. Todo parece apuntar hacia los beneficios de la normoglucemia y de la insulinización. El estricto control glucémico se consigue de manera fácil a través de algoritmos administrados por personal entrenado y con mínimos efectos adversos. Desde la introducción de la ventilación asistida no se había conseguido una disminución de la mortalidad tan espectacular en determinados subgrupos de pacientes críticos. Asimismo, parece que el tratamiento insulínico intensivo parece que reduce el uso de recursos⁹⁵, con una mejor relación coste-efectividad¹⁰⁷.

No obstante, los beneficios y riesgos del tratamiento insulínico intensivo no están de momento suficientemente definidos, debido a que los estudios de intervención comentados tienen importantes limitaciones, algunas imposibles de solventar. En primer lugar, como ya se ha comentado, la definición de hiperglucemia no es uniforme. Tampoco se determina de manera adecuada el porcentaje de pacientes que en realidad son diabéticos no conocidos. Un segundo aspecto es el hecho de que, en los ensayos realizados con tratamiento insulínico, el tratamiento nunca pueda ser doble ciego debido a la necesidad de monitorizar la glucemia y adecuar el tratamiento según este control. En segundo lugar, los grupos difieren en el uso de otros tratamientos (p. ej., en el estudio de van den Bergh la utilización de antibióticos). Además, estos trabajos se han realizado en centros únicos que, obviamente, siguen una determinada metodología de actuación. Es necesario poder extrapolar estos resultados en pacientes ingresados en otros centros y con otros tipos de enfermedad crítica.

Queda por elucidar cuál es el mecanismo exacto por el que el tratamiento insulínico mejora la supervivencia, así como algunos aspectos concretos del tratamiento como, por ejemplo, la mejor manera de administrar la insulina.

A pesar de todo ello, puede concluirse que las intervenciones terapéuticas que mejoran el control metabólico en sujetos con una situación grave, y específicamente el control de la glucemia, son beneficiosas y con una buena relación coste-efectividad. La detección y el tratamiento de los pacientes diabéticos son inexcusables, y la hiperglucemia de estrés en un paciente crítico no debe ser ignorada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bernard C. Leçons sur le diabète et la glycogenase animale. Paris: Baillière, 1877.
2. Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979;28:1031-9.
3. Bhisitkul DM, Morrow AL, Vinik AI, Shults J, Layland JC, Rohn R. Prevalence of stress hyperglycemia among patients attending a pediatric emergency department. *J Pediatr* 1994; 124:547-51.
4. Valerio G, Franzese A, Carlin E, Pecile P, Perini R, Tenore A. High prevalence of stress hyperglycaemia in children with febrile seizures and traumatic injuries. *Acta Paediatr* 2001;90: 618-22.
5. Frankenfield DC, Omert LA, Badellino MM, Wiles CE 3rd, Bagley SM, Goodarzi S, et al. Correlation between measured energy expenditure and clinically obtained variables in trauma and sepsis patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1994;18:398-403.
6. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
7. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32: 2426-32.

8. 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.
9. Hirsch IB. In-patient hyperglycemia—are we ready to treat it yet? *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:975-7.
10. Fernández-Real JM, Ricart W. Insulin resistance and inflammation in an evolutionary perspective: the contribution of cytokine genotype/phenotype to thriftiness. *Diabetologia* 1999;42:1367-74.
11. Stoner HB, Little RA, Frayn KN, Elebute AE, Tresadern J, Gross E. The effect of sepsis on the oxidation of carbohydrate and fat. *Br J Surg* 1983;70:32-5.
12. Mizock BA. Alterations in fuel metabolism in critical illness: hyperglycaemia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:533-51.
13. Rossini AA. Why control blood glucose levels? *Arch Surg* 1976;111:229-33.
14. Rayfield EJ, Ault MJ, Keusch GT, Brothers MJ, Nechemias C, Smith H. Infection and diabetes: the case for glucose control. *Am J Med* 1982;72:439-50.
15. Losser MR, Bernard C, Beaudeau JL, Pison C, Payen D. Glucose modulates hemodynamic, metabolic, and inflammatory responses to lipopolysaccharide in rabbits. *J Appl Physiol* 1997;83:1566-74.
16. Li YP, Reid MB. Effect of tumor necrosis factor-alpha on skeletal muscle metabolism. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13: 483-7.
17. Hotamisligil GS, Spiegelman BM. Tumor necrosis factor alpha: a key component of the obesity-diabetes link. *Diabetes* 1994;43:1271-8.
18. Fernández-Real JM, Vayreda M, Richart C, Gutiérrez C, Broch M, Vendrell J, et al. Circulating interleukin 6 levels, blood pressure, and insulin sensitivity in apparently healthy men and women. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:1154-9.
19. Fernández-Real JM, Broch M, Ricart W, Casamitjana R, Gutiérrez C, Vendrell J, et al. Plasma levels of the soluble fraction of tumor necrosis factor receptor 2 and insulin resistance. *Diabetes* 1998;47:1757-62.
20. Fernández-Real JM, Lainez B, Vendrell J, Rigla M, Castro A, Penarroja G, et al. Shedding of TNF-alpha receptors, blood pressure, and insulin sensitivity in type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2002;282:E952-9.
21. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 2002;252:283-94.
22. Cabioglu N, Bilgic S, Deniz G, Aktas E, Seyhun Y, Turna A, et al. Decreased cytokine expression in peripheral blood leukocytes of patients with severe sepsis. *Arch Surg* 2002;137: 1037-43.
23. Gando S, Nishihira J, Kobayashi S, Morimoto Y, Nanzaki S, Kemmotsu O. Macrophage migration inhibitory factor is a critical mediator of systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 2001;27:1187-93.
24. Beishuizen A, Thijs LG, Haanen C, Vermes I. Macrophage migration inhibitory factor and hypothalamo-pituitary-adrenal function during critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:2811-6.
25. Das UN. Critical advances in septicemia and septic shock. *Crit Care* 2000;4:290-6.
26. Mantovani G, Maccio A, Madeddu C, Mura L, Massa E, Mudu MC, et al. Serum values of proinflammatory cytokines are inversely correlated with serum leptin levels in patients with advanced stage cancer at different sites. *J Mol Med* 2001;79:406-14.
27. Arnalich F, López J, Codoceo R, Jiménez M, Madero R, Montiel C. Relationship of plasma leptin to plasma cytokines and human survival in sepsis and septic shock. *J Infect Dis* 1999;180:908-11.
28. Torpy DJ, Bornstein SR, Chrousos GP. Leptin and interleukin-6 in sepsis. *Horm Metab Res* 1998;30:726-9.
29. Bornstein SR, Licinio J, Tauchnitz R, Engelmann L, Negro AB, Gold P, et al. Plasma leptin levels are increased in survivors of acute sepsis: associated loss of diurnal rhythm, in cortisol and leptin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83: 280-3.
30. Blanco-Quiros A, Casado-Flores J, Arranz E, Garrote JA, Asensio J, Pérez A. Influence of leptin levels and body weight in survival of children with sepsis. *Acta Paediatr* 2002;91: 626-31.
31. Moulin T, Tatu L, Crepin-Leblond T, Chavot D, Berges S, Rumbach T. The Besancon Stroke Registry: an acute stroke registry of 2,500 consecutive patients. *Eur Neurol* 1997;38:10-20.
32. Bruno A, Biller J, Adams HP, Clarke WR, Woolson RF, Williams LS, et al. Acute blood glucose level and outcome from ischemic stroke. Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment (TOAST) Investigators. *Neurology* 1999;52:280-4.
33. Davalos A, Fernández-Real JM, Ricart W, Soler S, Molins A, Planas E, et al. Iron-related damage in acute ischemic stroke. *Stroke* 1994;25:1543-6.
34. Davalos A, Ricart W, González-Huix F, Soler S, Marrugat J, Molins A, et al. Effect of malnutrition after acute stroke on clinical outcome. *Stroke* 1996;27:1028-32.
35. De Courten-Myers G, Myers RE, Schoolfield L. Hyperglycemia enlarges infarct size in cerebrovascular occlusion in cats. *Stroke* 1988;19:623-30.
36. Prado R, Ginsberg MD, Dietrich WD, Watson BD, Busto R. Hyperglycemia increases infarct size in collaterally perfused but not end-arterial vascular territories. *J Cereb Blood Flow Metab* 1988;8:186-92.
37. de Courten-Myers GM, Kleinholz M, Wagner KR, Myers RE. Normoglycemia (not hypoglycemia) optimizes outcome from middle cerebral artery occlusion. *J Cereb Blood Flow Metab* 1994;14:227-36.
38. Combs DJ, Dempsey RJ, Kumar S, Donaldson D. Focal cerebral infarction in cats in the presence of hyperglycemia and increased insulin. *Metab Brain Dis* 1990;5:169-78.
39. Chew W, Kucharczyk J, Moseley M, Derugin N, Norman D. Hyperglycemia augments ischemic brain injury: *in vivo* MR imaging/spectroscopic study with nicardipine in cats with occluded middle cerebral arteries. *Am J Neuroradiol* 1991;12: 603-9.
40. Wagner KR, Kleinholz M, de Courten-Myers GM, Myers RE. Hyperglycemic versus normoglycemic stroke: topography of brain metabolites, intracellular pH, and infarct size. *J Cereb Blood Flow Metab* 1992;12:213-22.
41. Huang NC, Wei J, Quast MJ. A comparison of the early development of ischemic brain damage in normoglycemic and hyperglycemic rats using magnetic resonance imaging. *Exp Brain Res* 1996;109:33-42.
42. Venables GS, Miller SA, Gibson G, Hardy JA, Strong AJ. The effects of hyperglycaemia on changes during reperfusion following focal cerebral ischaemia in the cat. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985;48:663-9.
43. De Courten-Myers GM, Kleinholz M, Wagner KR, Myers RE. Fatal strokes in hyperglycemic cats. *Stroke* 1989;20: 1707-15.
44. Dempsey RJ, Baskaya MK, Combs DJ, Donaldson D, Rao AM, Prasad MR. Delayed hyperglycemia and intracellular acidosis during focal cerebral ischemia in cats. *Acta Neurochir (Wien)* 1996;138:745-51.
45. Kawai N, Keep RF, Betz AL. Effects of hyperglycemia on cerebral blood flow and edema formation after carotid artery occlusion in Fischer 344 rats. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1997;70:34-6.
46. Kawai N, Keep RF, Betz AL, Nagao S. Hyperglycemia induces progressive changes in the cerebral microvasculature and

- blood-brain barrier transport during focal cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1998;71:219-21.
47. Wass C, Scheithauer B, Bronk J, Wilson R, Lanier W. Insulin treatment of corticosteroid-associated hyperglycemia and its effect on outcome after forebrain ischemia in rats. *Anesthesiology* 1996;84:644-51.
 48. Tyson R, Peeling J, Sutherland G. Metabolic changes associated with altering blood glucose levels in short duration forebrain ischemia. *Brain Res* 1993;608:288-98.
 49. Laptook AR, Corbett RJ, Arencibia-Mireles O, Ruley J, García D. The effects of systemic glucose concentration on brain metabolism following repeated brain ischemia. *Brain Res* 1994;638:78-8.
 50. Ravid M, Berkowicz M, Sohar E. Hyperglycemia during acute myocardial infarction. A six-year follow-up study. *JAMA* 1975;233:807-9.
 51. Soler NG, Frank S. Value of glycosylated hemoglobin measurements after acute myocardial infarction. *JAMA* 1981;246:1690-3.
 52. Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome. SPRINT Study Group. *Am J Med* 1993;94:265-73.
 53. Lewandowicz J, Komorowski JM, Gozliński H. Metabolic disorders in myocardial infarction. Changes in blood serum zinc, growth hormone, insulin and glucose concentration in patients with acute myocardial infarction. *Cor Vasa* 1979;21:305-16.
 54. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ (Clin Res Ed)* 1986;293:917-22.
 55. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, Hickey N, Mulcahy R. In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1991;14: 758-60.
 56. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, Veneri L, Bernini G, Bossini P, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1989;64:885-8.
 57. Fava S, Aquilina O, Azzopardi J, Agius Muscat H, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med* 1996;13:80-3.
 58. Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialal I, Becker PJ. Prognostic importance of admission plasma glucose in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Q J Med* 1989;71:461-6.
 59. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827-31.
 60. Sala J, Masia R, González de Molina FJ, Fernández-Real JM, Gil M, Bosch D, et al. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health* 2002;56:707-12.
 61. Tansey MJ, Opie LH. Plasma glucose on admission to hospital as a metabolic index of the severity of acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1986;2:326-31.
 62. Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001;79:207-14.
 63. Zindrou D, Taylor KM, Bagger JP. Admission plasma glucose: an independent risk factor in nondiabetic women after coronary artery bypass grafting. *Diabetes Care* 2001;24:1634-9.
 64. Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994;343:155-8.
 65. Mjos OD. Effect of free fatty acids on myocardial function and oxygen consumption in intact dogs. *J Clin Invest* 1971; 50:1386-9.
 66. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 1. *Circulation*. 2001;104:2981-9.
 67. Kloner RA, Jennings RB. Consequences of brief ischemia: stunning, preconditioning, and their clinical implications: part 2. *Circulation* 2001;104:3158-67.
 68. Sommerschild HT, Kirkeboen KA. Preconditioning-endogenous defence mechanisms of the heart. *Acta Anaesthesiol Scand* 2002;46:123-37.
 69. McNulty PH, Darling A, Whiting JM. Glycogen depletion contributes to ischemic preconditioning in the rat heart in vivo. *Am J Physiol* 1996;271:H2283-9.
 70. Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, Pagel PS, Warltier DC. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiol* 1998;275:H721-5.
 71. Kersten JR, Toller WG, Gross ER, Pagel PS, Warltier DC. Diabetes abolishes ischemic preconditioning: role of glucose, insulin, and osmolality. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2000;278:H1218-24.
 72. Kehl F, Krolikowski JG, Mraovic B, Pagel PS, Warltier DC, Kersten JR. Hyperglycemia prevents isoflurane-induced preconditioning against myocardial infarction. *Anesthesiology* 2002;96:183-8.
 73. Hall JL, Henderson J, Hernández LA, Kellerman LA, Stanley WC. Hyperglycemia results in an increase in myocardial interstitial glucose and glucose uptake during ischemia. *Metabolism* 1996;45:542-9.
 74. Kersten JR, Montgomery MW, Ghassemi T, Gross ER, Toller WG, Pagel PS, et al. Diabetes and hyperglycemia impair activation of mitochondrial K(ATP) channels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;280:H1744-50.
 75. Toombs CF, Moore TL, Shebuski RJ. Limitation of infarct size in the rabbit by ischaemic preconditioning is reversible with glibenclamide. *Cardiovasc Res* 1993;27:617-22.
 76. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2097-104.
 77. Smith RM, Lecour S, Sack MN. Innate immunity and cardiac preconditioning: a putative intrinsic cardioprotective program. *Cardiovasc Res* 2002;55:474-82.
 78. Li D, Zhao L, Liu M, Du X, Ding W, Zhang J, et al. Kinetics of tumor necrosis factor alpha in plasma and the cardioprotective effect of a monoclonal antibody to tumor necrosis factor alpha in acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999;137: 1145-52.
 79. Ferrari R. The role of TNF in cardiovascular disease. *Pharmacol Res* 1999;40:97-105.
 80. Fujita H, Morita I, Murota S. A possible involvement of ion transporter in tumor necrosis factor alpha and cycloheximide-induced apoptosis of endothelial cells. *Mediators Inflamm* 1999;8:211-8.
 81. Meldrum DR, Donnahoo KK. Role of TNF in mediating renal insufficiency following cardiac surgery: evidence of a postby-pass cardiorenal syndrome. *J Surg Res* 1999;85:185-99.
 82. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
 83. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1996;17:1337-44.

84. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ* 1997;314:1512-5.
85. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-32.
86. Takala J, Ruokonen E, Webster NR, Nielsen MS, Zandstra DF, Vundelinckx G, et al. Increased mortality associated with growth hormone treatment in critically ill adults. *N Engl J Med* 1999;341:785-92.
87. Raffin TA. Intensive care unit survival of patients with systemic illness. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S28-35.
88. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effect of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987;317:403-8.
89. Shangraw RE, Jahoor F, Miyoshi H, Neff WA, Stuart CA, Herndon DN, et al. Differentiation between septic and post-burn insulin resistance. *Metabolism* 1989;38:983-9.
90. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107-24.
91. Hill JR, Kwon G, Marshall CA, McDaniel ML. Hyperglycemic levels of glucose inhibit interleukin 1 release from RAW 264.7 murine macrophages by activation of protein kinase C. *J Biol Chem* 1998;273:3308-13.
92. Saeed FA, Castle GE. Neutrophil chemiluminescence during phagocytosis is inhibited by abnormally elevated levels of acetoacetate: implications for diabetic susceptibility to infections. *Clin Diagn Lab Immunol* 1998;5:740-3.
93. Geerlings SE, Hoepelman AI. Immune dysfunction in patients with diabetes mellitus (DM). *FEMS Immunol Med Microbiol* 1999;26:259-65.
94. Rassias AJ, Marrin CA, Arruda J, Whalen PK, Beach M, Yeager MP. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999;88:1011-6.
95. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruy-ninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
96. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998;21:246-9.
97. Evans TW. Hemodynamic and metabolic therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1417-8.
98. Satomi N, Sakurai A, Haranaka K. Relationship of hypoglycemia to tumor necrosis factor production and antitumor activity: role of glucose, insulin, and macrophages. *J Natl Cancer Inst* 1985;74:1255-60.
99. Das UN. Is insulin an anti-inflammatory molecule? *Nutrition* 2001;17:409-13.
100. Das UN. Is insulin an endogenous cardioprotector? *Crit Care* 2002;6:389-93.
101. Orskov H. Somatostatin, growth hormone, insulin-like growth factor-1, and diabetes: friends or foes? *Metabolism* 1996;45(Suppl 1):91-5.
102. Binoux M. The IGF system in metabolism regulation. *Diabetes Metab* 1995;21:330-7.
103. Ricart W, Fernández-Real JM. No decrease in free IGF-I with increasing insulin in obesity-related insulin resistance. *Obes Res* 2001;9:631-6.
104. Fernández-Real JM, Pugeat M, Emptoz-Bonneton A, Ricart W. Study of the effect of changing glucose, insulin, and insulin-like growth factor-I levels on serum corticosteroid binding globulin in lean, obese, and obese subjects with glucose intolerance. *Metabolism* 2001;50:1248-52.
105. Baxter RC. Changes in the IGF-IGFBP axis in critical illness. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2001;15:421-34.
106. Van den Berghe G. Dynamic neuroendocrine responses to critical illness. *Front Neuroendocrinol* 2002;23:370-91.
107. Almbrand B, Johannesson M, Sjostrand B, Malmberg K, Ryden L. Cost-effectiveness of intense insulin treatment after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus; results from the DIGAMI study. *Eur Heart J* 2000;21:733-9.