

Hiperglucemia por estrés

Jesús Enrique Calvo-Colindrez,¹ Jesús Duarte-Mote,² Víctor Enrique Lee Eng-Castro,³ Rogelio F Espinosa-López,⁴ Socorro Romero-Figueroa,⁵ Graciela Sánchez-Rojas⁶

RESUMEN

La hiperglucemia por estrés es la que surge en pacientes ingresados a las unidades de cuidados intensivos con valores previos de glucosa normal. La hiperglucemia es común en pacientes con enfermedades catabólicas, en quienes empeora su pronóstico. En los pacientes quirúrgicos la hiperglucemia se asocia con riesgo creciente de complicaciones infecciosas; la evidencia indirecta indica que el mantenimiento de un estado euglicémico disminuye el riesgo de infección. Las causas de la hiperglucemia por estrés incluyen: concentración excesiva de hormonas contra-reguladoras (glucagón, hormona de crecimiento, catecolamina y glucocorticoides endógenos o exógenos), tisulares o plasmáticas de citocinas (particularmente factor alfa de necrosis tumoral [TNF α] e interleucina-1). Los pacientes con apoyo alimenticio excesivo, sobre todo intravenoso, son particularmente propensos a la hiperglucemia. La insulina sigue siendo el patrón de referencia en el tratamiento de la hiperglucemia, aunque la evidencia que documenta la ventaja clínica de la terapia agresiva de la insulina en las unidades de cuidados intensivos es escasa, sí ha resultado benéfica para los pacientes quirúrgicos tratados en unidades de cuidados intensivos.

Palabras clave: hiperglucemia por estrés, hormonas contra-reguladoras

ABSTRACT

Stress-induced hyperglycemia is a common problem in patients admitted to the Intensive Care Unit, even when glucose homeostasis has previously been normal. Hyperglycemia is a near-universal finding in persons suffering catabolic illnesses and may worsen prognosis. The presence of hyperglycemia is associated with an increased risk of infectious complications in surgical patients, and indirect evidence indicates that maintenance of euglycemia can reduce the risk of infection. The causes of stress hyperglycemia include the presence of excessive counterregulatory hormones (glucagon, growth hormone, catecholamine, and glucocorticoid, either endogenous or exogenous), high circulating or tissue levels of cytokine (in particular tumor necrosis factor-alpha [TNF α] and interleukin-1). This metabolic milieu results in failure of insulin to suppress hepatic gluconeogenesis despite hyperglycemia; in addition, insulin-mediated glucose uptake into skeletal muscle is impaired. Patients given excessive nutritional support, especially by the intravenous route, are particularly likely to encounter hyperglycemia. Insulin remains the obvious treatment for hyperglycemia, although evidence documenting the clinical benefit of aggressive insulin therapy in the Intensive Care Unit is sparse. It has been beneficial for patients in the surgery Intensive Care Units.

Key words: Stress-induced hyperglycemia, counterregulatory hormones

¹ Médico adscrito a la División de Medicina interna, Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

² Jefe de la Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

³ Jefe de la Unidad de Cuidados Intermedios, Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

⁴ Subdirector médico, Hospital Central Sur de PEMEX.

⁵ Jefe de Enseñanza de la Delegación Estado de México Poniente.

⁶ Enfermera adscrita a la Unidad de Pacientes Quemados, Hospital General Dr. Nicolás San Juan.

Correspondencia: hgnsduarte@yahoo.com.mx

Recibido: 10 de octubre, 2012. Aceptado: enero 2013.

Este artículo debe citarse como: Calvo-Colindrez JE, Duarte-Mote J, Lee Eng- Castro VE, Espinosa-López RF, Romero-Figueroa S, Sánchez-Rojas G. Hiperglucemia por estrés. Med Int Mex 2013;29:164-170.

www.nietoeditores.com.mx

Hace aproximadamente 150 años, Reyboso observó la glucosuria en pacientes anestesiados con éter. En 1887 Claude Bernard describió la hiperglucemia durante el choque hemorrágico.¹

Hoy en día se sabe que cualquier enfermedad aguda o cualquier tipo de lesión resulta en resistencia a la insulina, intolerancia a la glucosa e hiperglucemia, una constelación denominada diabetes por estrés o diabetes por lesión aguda.^{1,2} Se trata de las concentraciones séricas mayores de 1.26 g/L en ayuno o un valor superior a 2 g/L medidos en cualquier momento, en un paciente crítico u hospitalizado por enfermedad no crítica sin antecedente de diabetes mellitus tipo 1 o 2.^{2,3} La hiperglucemia por estrés es un predictor pronóstico que actúa como un marcador de morbilidad y mortalidad durante la enfermedad crítica.^{2,3,6}

Existe evidencia creciente que asocia el grado de hiperglucemia y su duración con el pronóstico de la enfermedad crítica.^{6,12} Así, por ejemplo, en pacientes traumatizados, la hiperglucemia precoz se asocia con un número creciente de complicaciones infecciosas, aumento de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos y hospitalaria, así como mayor mortalidad.^{1,4} Hace poco, en una serie retrospectiva (n= 555) Kreutzinger y su grupo⁹ demostraron que la hiperglucemia al ingreso a la unidad de cuidados intensivos mayor de 135 mg/dL es un predictor independiente de mortalidad hospitalaria ($p < 0.0001$).⁹ En pacientes con infarto agudo de miocardio la hiperglucemia se asocia con riesgo aumentado de insuficiencia cardíaca congestiva, choque cardiogénico y mortalidad hospitalaria.²⁵ Asimismo, en los pacientes con enfermedades cerebrovasculares, la hiperglucemia permite predecir la pobre recuperación funcional y el riesgo aumentado de muerte. En el traumatismo craneoencefálico grave la hiperglucemia se asocia con mal control de la hemodinámica intracraneal, mal pronóstico funcional, mayor estancia hospitalaria y mortalidad.^{26,27}

Fisiopatología

La enfermedad o el traumatismo incrementan la producción hepática de glucosa mediante la gluconeogénesis, a pesar de la hiperglucemia y la abundante liberación de insulina. La resistencia hepática a la insulina se caracteriza por concentraciones circulantes elevadas de la proteína I fijadora de IGF-1 (IGFBP-1),^{14,15} también en el músculo esquelético y cardíaco el transporte de glucosa estimulado por insulina está alterado.^{16,17}

En general, en pacientes críticos el transporte de glucosa está incrementado; sin embargo, este incremento puede tomar lugar, principalmente en los tejidos que no son dependientes de insulina para el transporte de glucosa, entre otros el sistema nervioso y las células sanguíneas.^{13,18}

Los casos más severos de hiperglucemia inducida por estrés y las concentraciones circulantes más altas de IGFBP-1, se observan en pacientes con mayor riesgo de muerte.^{14,15}

De manera orquestada, las hormonas contrarreguladoras, la liberación de citocinas y las señales del sistema nervioso, afectan las vías metabólicas de la glucosa y dan lugar a la hiperglucemia de estrés. Las hormonas involucradas son: catecolaminas, cortisol, glucagón y hormona del crecimiento. Las citocinas proinflamatorias afectan indirectamente la homeostasia de la glucosa, por estimu-

lación de la secreción de hormonas contrarreguladoras y, directamente, por alterar la señalización del receptor de insulina.^{13,19,20}

Aunque los mecanismos de señalización del receptor de la insulina no están completamente comprendidos, la generación de SOCS-1 y SOCS-3 puede estar involucrada.

La IL-6 estimula la generación de SOCS-3, que se ha demostrado inhibe la fosforilación del receptor tirosinasa de la insulina y promueve la regulación a la baja de las señales de transducción²¹ y, además, se ha mostrado que el SOCS-1 y SOCS-3 degradan los sustratos del receptor de la insulina tipo 1 (IRS-1) y 2 (IRS-2).²²

Además, las catecolaminas exógenas y endógenas inhiben de manera temprana la secreción de insulina por las células β del páncreas y, junto con la angiotensina II, ejercen un efecto anti insulina.²³

La diabetes mellitus tipo 2 y, en menor extensión, la obesidad, se caracterizan por hiperglucemia, reducción del transporte de glucosa y de su oxidación, no supresión de gluconeogénesis y alteración en la síntesis de glucógeno y óxido nítrico. Aquí, las consecuencias metabólicas de la resistencia a la insulina son mediadas, predominantemente, por anomalías a través de la vía de señalización IRS-1-PI3K de la insulina.²⁴ (Figura 1)

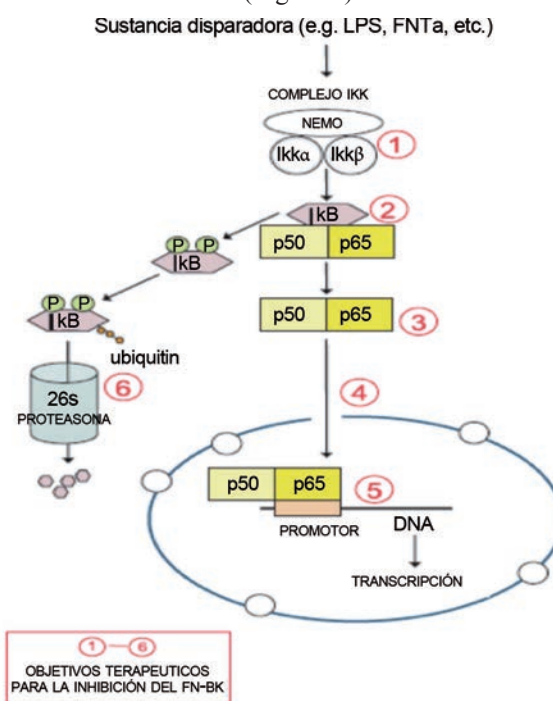


Figura 1. Alteración en las vías de señalización de la insulina. Modificada de la referencia 1.

Sin embargo, una alteración en la vía PI3K no implica, necesariamente, que las otras vías de señalización de la insulina son igualmente insensibles. En efecto, la señalización mediante la cascada Ras-MAPK, por ejemplo, vía Erk 1 y Erk 2, puede mantener su sensibilidad normal. En ciertos tipos celulares la hiperinsulinemia compensatoria puede ejercer acciones mitogénicas, mientras que las acciones metabólicas dependientes de PI3K están suprimidas. Esta discrepancia puede ocurrir en las células del músculo liso vascular y en las células de los capilares endoteliales de pacientes con diabetes tipo 2 y obesidad.^{24,28}

Mecanismos de toxicidad de la glucosa

La bicapa lipídica de la membrana celular sólo permite la entrada de glucosa a través de una familia de transportadores de glucosa. El principal grupo conduce la glucosa por difusión facilitada y consiste de GLUT- 1, 2, 3 y 4. Cada una de estas proteínas o GLUT tiene distinta especificidad de sustrato, cinética, y distribución en distintos tejidos, lo que dicta su rol funcional.³⁸ El GLUT-1 simplemente se expresa y se le encuentra en altas concentraciones en el cerebro, eritrocito y células endoteliales. El GLUT-1 proporciona una vía basal de entrada a la glucosa con una constante de Michaelis-Menten para la glucosa de 20 mmol/L en condiciones fisiológicas. En condiciones de hiperglucemia existe regulación a la baja (*down-regulation*) lo que reduce el transporte de glucosa.³⁸ El GLUT-2 tiene baja afinidad y alta capacidad transportadora (km 42 mmol/L) y se encuentra en el riñón, intestino delgado, hígado y en las células beta pancreáticas, donde actúa como un sensor de glucosa, lo que a su vez lo hace eficaz como transportador. El GLUT-3 posee una alta afinidad como transportador de glucosa (km 10 mmol/L) y se encuentra en las neuronas. El GLUT-4 tiene una alta afinidad por la glucosa en respuesta a la insulina (km 2-10 mmol/L), este transportador se encuentra en el músculo esquelético, músculo cardíaco y los adipocitos.³⁸

Durante el estrés, los mediadores inflamatorios promueven una sobreexpresión de los transportadores GLUT-1 y GLUT-3, por medio de esto incrementan la entrada de glucosa a una amplia variedad de células.^{39,40} (Figura 2)

Las citocinas, la angiotensina II, la endotelina-1, el VEGF, TGF- β y la hipoxia promueven la regulación a la alta de la expresión del GLUT-1 y GLUT-3 en la membrana celular de diferentes tipos de células, como el endotelio, neuronas, astrocitos, células epiteliales alveolares y cé-

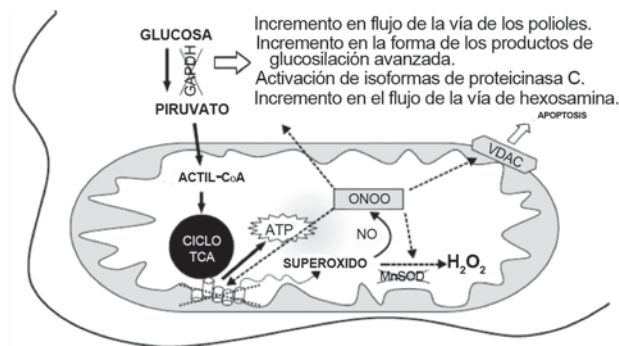


Figura 2. Mecanismos de la hiperglucemia inducida por estrés. Los cambios que ocurren durante el estrés (recuadro oscuro), causan resistencia a la insulina (X) en el hígado (estimula la glucogenólisis) y en los tejidos periféricos (reduciendo la entrada de glucosa y estimulando la gluconeogénesis). La terapia insulínica (línea discontinua) revierte la resistencia periférica pero no la resistencia hepática a la insulina. Modificada de: Ricardo García Branco.

lulas del músculo liso vascular. Esta respuesta al estrés puede anular la protección normal de las células contra la hiperglucemia, lo que permite una sobrecarga celular de glucosa. Por lo tanto, el paciente en estado crítico se caracteriza por tener concentraciones circulantes altas de estos reguladores; todos los sistemas orgánicos que utilizan glucosa de forma pasiva pueden tener, teóricamente, alto riesgo de glucotoxicidad directa. En contraste, el músculo esquelético y el miocardio, que toman la glucosa de manera normal, predominantemente vía el transportador dependiente de insulina GLUT-4, pueden estar relativamente protegidos contra los efectos tóxicos de la glucosa circulante.^{42, 43}

Estos cambios pueden alterar el *down-regulation* fisiológico del GLUT-1 que aparece de manera normal en la hiperglucemia, lo que expone a la célula a mayor entrada de glucosa y, por ende, a glucotoxicidad.¹

Durante el metabolismo aeróbico de la glucosa, la cadena respiratoria mitocondrial produce pequeñas cantidades de superóxido, que posteriormente son detoxificadas por la enzima manganeso superóxido dismutasa (MnSOD). Durante la hiperglucemia, la producción de superóxido se incrementa lo que aunado al óxido nítrico (aumentado en el estrés) forma peroxinitrito. Esto induce nitración de los complejos mitocondriales I y IV, MnSOD, gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa (GAPDH) y canales aniónicos dependientes de voltaje. Estos cambios, finalmente, tienen efectos de deterioro (por ejemplo, supresión de la cadena mitocondrial de transferencia de electrones, alteración de

la detoxificación del superóxido, lanzadera de glucosa dentro de vías tóxicas e incremento de la apoptosis) y sugiere que la hiperglucemia puede ser tóxica para las células.^{1,41} (Figura 3)

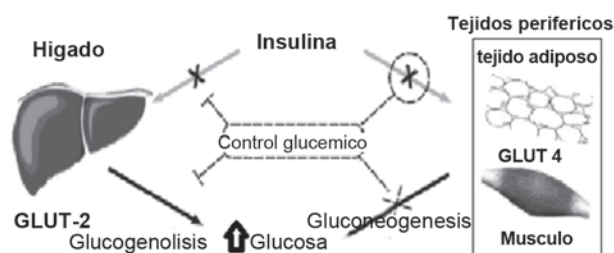


Figura 3. Mecanismos de toxicidad de la glucosa. Modificado de Rolo y Palmeira y van der Berghe.

De manera sistemática la hiperglucemia influye directamente en la respuesta al estrés e incrementa la concentración de citocinas proinflamatorias (TNF- α , IL-1, IL-6), altera la quimiotaxis de los neutrófilos, la fagocitosis y disminuye la respuesta de la microvasculatura.^{1,42}

El TNF- α es una citocina trimérica de 51 Kd, formada por la combinación de tres monómeros de proteínas de 17 Kd, inactivos y solubles, que se secreta por los monocitos, macrófagos y células T. El gen que codifica estos monómeros se encuentra en la brazo corto del cromosoma 6, dentro del complejo mayor de histocompatibilidad. El TNF- α se une con afinidad similar a dos receptores (proteínas de 55 Kd y 75 Kd, también conocidas como TNF-R1 y TNF-R2, respectivamente). La unión del TNF- α al TNF-R1 resulta en una serie de eventos intracelulares que culminan en la activación de dos factores de transcripción mayores: el factor nuclear κ B y c-Jun, que inducen genes responsables de un amplio rango de actividades biológicas que incluyen: crecimiento celular y muerte, desarrollo, oncogénesis, respuesta inmunitaria, inflamatoria y respuesta al estrés.^{5,7,8}

En general, la familia del factor de transcripción nuclear kappa β (NF- κ B) consiste en cinco diferentes miembros de proteínas denominados: p65 (RelA), c-Rel, RelB, p50 y p52.¹⁰ Todas estas proteínas se caracterizan por una estructura que conserva un extremo amino terminal de 300 aminoácidos que contiene dominios específicos que permiten la dimerización, localización nuclear y unión al ADN. De estos miembros de la familia NF- κ B, sólo las proteínas p65, c-Rel y RelB, son capaces de activar de manera directa la transcripción de genes.¹⁰ (Figura 4)

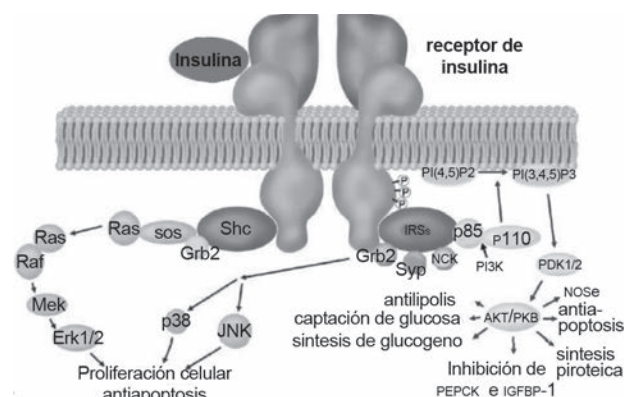


Figura 4. Activación clásica del factor nuclear kappa beta. Modificada de: I. Atreya.

Evidencia actual del control de la glucemia en el paciente crítico: tratamiento intensivo vs tratamiento convencional

El tratamiento de la hiperglucemia de estrés es uno de los aspectos más estudiados y controvertidos en la Medicina Crítica de los últimos años. Se han desarrollado diferentes estrategias para lograr el control de la glucemia en el paciente crítico. Sin embargo, a partir del primer estudio de Leuven¹¹ la normoglucemia (independientemente del valor considerado como tal) en el paciente crítico se ha obtenido mediante la infusión intravenosa de insulina.

En el año 2001, Van den Berghe y sus colaboradores,¹¹ en 1,548 pacientes quirúrgicos críticos compararon el control estricto de la glucemia (80-110 mg/dL) frente a un objetivo convencional (180-200 mg/dL) y demostraron que el control estricto se asociaba con reducción de la mortalidad en la unidad de cuidados intensivos de 43% (de 8 a 4.6%; $p < 0.04$). Esta ventaja era más notable en los pacientes que requerían más de cinco días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, en quienes la reducción de la mortalidad fue de 20.2 a 10.6% ($p=0.005$). Los autores demostraron una reducción de la mortalidad hospitalaria de 10.9 a 7.2% ($p=0.01$) y de 26.3 a 16.8% ($p=0.01$) en los pacientes con estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos a los que se les realizó control estricto.¹¹

Asimismo, el tratamiento intensivo con insulina se asoció con reducción de 46% en la incidencia de bacteriemia, 41% de insuficiencia renal aguda que requería hemofiltración, 44% de polineuropatía del paciente crítico y 50% de transfusiones de eritrocitos. Sin embargo,

el estudio Leuven¹ ha recibido importantes críticas, por ejemplo, la administración de una importante carga de glucosa parenteral (8-12 g/h, 200-300 g/día) el día uno de ingreso a la UCI, como una práctica habitual, que no está indicada y que, *per se*, es capaz de agravar la hiperglucemia. La incidencia de hipoglucemia grave fue cinco veces mayor en el grupo de tratamiento intensivo (5.2 vs 0.85%) y, en particular, en pacientes que no supervivieron a la enfermedad crítica, lo que significó una crítica mayor a la estrategia de control estricto de la glucemia.¹¹ Finalmente, 63% de los participantes en cada grupo eran pacientes de cirugía cardíaca, en tanto que la puntuación APACHE II al ingreso fue baja (media de 9, límites entre 7 y 13).¹¹

El estudio Leuven 2,¹⁹ publicado en el año 2006 evaluó los efectos del control estricto de la glucemia en pacientes críticos, mediante la aplicación del protocolo del estudio Leuven 1. El análisis de los 1,200 pacientes no demostró una reducción significativa de la mortalidad hospitalaria (40 vs 37.3% con un valor $p = 0.33$ en los grupos control y terapéutico, respectivamente).¹⁹ Sin embargo, la incidencia de insuficiencia renal aguda se redujo de 8.9 a 5.9% ($p = 0.04$), así como también se redujeron el tiempo de ventilación mecánica ($p=0.03$) y la estancia en la unidad de cuidados intensivos ($p=0.04$).¹⁹ Este estudio demostró una reducción significativa de la mortalidad entre los pacientes que permanecían más de tres días en la unidad de cuidados intensivos (52.5 vs 43%; $p=0.009$). Este grupo de estancia prolongada también tuvo una reducción en la incidencia de insuficiencia renal aguda (12.6 vs 8.3%; $p=0.05$), duración de la ventilación mecánica ($p < 0.001$), días de permanencia en la unidad de cuidados intensivos ($p=0.002$) y estancia hospitalaria ($p < 0.001$).¹⁹

En el año 2006, Van den Berghe y sus coautores²⁸ publicaron los resultados del análisis de los dos estudios Leuven. Los resultados de este análisis revelan que el tratamiento intensivo con insulina reduce la morbilidad y la mortalidad del paciente crítico, en especial cuando el tratamiento se mantiene durante al menos tres días.²⁸ Este análisis concluyó que tales ventajas eran independientes de la carga de glucosa parenteral y que ese tratamiento no era nocivo en los pacientes tratados durante menos de tres días. Por su parte, todos los grupos de pacientes críticos se beneficiaron del tratamiento intensivo, excepto los previamente diabéticos.²⁸

Sin embargo, la evidencia reciente se contrapone con lo establecido. En el año 2009 se publicaron los resultados

del estudio multicéntrico Normoglycemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR),³⁰ hasta el momento actual los estudios más importantes de control de la glucemia en pacientes críticos son los de la Australia and New Zealand Intensive Care Society y los de los Canadian Critical Care Groups. Este estudio incluyó a 6,104 pacientes con el objetivo de evaluar la repercusión en dos rangos de glucemia: 80-110 mg/dL y 140-180 mg/dL en la mortalidad a 90 días. El análisis de los resultados revela que hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto estancia en la unidad de cuidados intensivos ($p=0.84$), estancia hospitalaria ($p=0.86$), días de ventilación mecánica ($p=0.56$) y uso de técnicas de reemplazo renal ($p=0.39$).³⁰ Por su parte, la incidencia de hipoglucemia grave (glucemia < 0 de 40 mg/dL) en 206 de los 3,016 pacientes (6.8%) del grupo de tratamiento intensivo frente a 15 pacientes (0.5%) de los 3,014 en el grupo de tratamiento convencional ($p < 0.001$). La mortalidad en el grupo de tratamiento intensivo fue significativamente mayor que en el grupo de tratamiento convencional (27.5 vs 24.9%; $p=0.02$). Asimismo, no hubo diferencias en la mortalidad entre los pacientes críticos quirúrgicos y médicos (OR en los grupos intensivo y convencional fue de 1.31 y de 1.07, respectivamente; $p=0.1$). Los resultados del NICE-SUGAR permiten concluir que un objetivo convencional de glucemia (menor de 180 mg/dL) se asocia con menor mortalidad que un objetivo intensivo.³⁰

El estudio multicéntrico alemán Efficacy of Volume Substitution and insulin Therapy in severe Sepsis³¹ asignó aleatoriamente a pacientes para mantener normoglucemia mediante tratamiento intensivo o tratamiento convencional con insulina asociado con Pentastarch (hidroxietil almidón) al 10%. El estudio se interrumpió luego de haber reclutado 537 pacientes debido a la idéntica mortalidad a 28 días de seguimiento en ambos grupos y a la mayor incidencia de hipoglucemia grave en el grupo de control estricto (10.7 vs 4.1%; $p < 0.001$) y de episodios adversos graves vinculados con la hipoglucemia (10.9 vs 5.2%; $p=0.01$).³¹

Otro estudio europeo multicéntrico, llamado GluControl,³² se interrumpió tempranamente debido a la elevada incidencia de hipoglucemia en el grupo de tratamiento intensivo (8.7 vs 2.7: $p < 0.0001$) y mortalidad similar (15.3 vs 17.2%).

Arabi y su grupo³³ distribuyeron al azar a 523 pacientes críticos a un objetivo de tratamiento intensivo: 80-110

mg/dL o convencional: 180-200 mg/dL. Los resultados demuestran que no existen diferencias entre ambos grupos en la mortalidad ($p=0.30$), aunque la incidencia de hipoglucemia fue significativamente mayor en el grupo de tratamiento intensivo (28.6 vs 3.1%; $p<0.0001$).

Las últimas recomendaciones de la Surviving Sepsis Campaign (2008)³⁴ recomendaron mantener concentraciones de glucemia inferiores a 150 mg/dL (recomendación grado 2C). Asimismo, las referidas guías recomiendan administrar glucosa parenteral mientras se infunde insulina, se monitoriza con glucemias seriadas cada hora o dos horas hasta estabilizar la glucemia y se continúa luego con controles seriados cada cuatro horas (recomendación grado 1C).

Krinsley y sus colaboradores proponen una estrategia *stepwise* para controlar la glucemia denominada “control efectivo y seguro de la glucemia”.³⁵ Esta estrategia persigue como objetivo, el control de la incidencia de hiperglucemia y reduce los efectos adversos de la hipoglucemia. Para lograr este objetivo se indica, como máxima concentración de glucemia 150 mg/dL. Este objetivo se basa en estudios retrospectivos que describen un incremento de la mortalidad con concentraciones de glucemia superiores a dicha cifra.³⁵ Un metanálisis recientemente publicado,³⁶ que incluye los resultados del estudio NICE-SUGAR concluye que en una unidad de cuidados intensivos médica el tratamiento intensivo con insulina no es capaz de disminuir la mortalidad (RR: 1.00; IC 95%: 0.78-1.28), en tanto que en una unidad de cuidados intensivos quirúrgica la referida estrategia podría ser de utilidad (RR: 0.63; IC 95%: 0.44-0.91).³⁶ El análisis de los resultados de este metanálisis permite concluir que el tratamiento intensivo con insulina no parece tener una repercusión positiva en la mortalidad del paciente crítico e incrementa de modo significativo la incidencia de hipoglucemia.³⁶

Las actuales recomendaciones de la American Diabetes Association y la American Association of Endocrinologists³⁷ se basan en los siguientes puntos para el control de la glucemia en el paciente crítico:

1. Iniciar con infusión de insulina cuando la glucemia sea mayor de 180 mg/dL.
2. La concentración óptima de glucemia debe ser de 140-180 mg/dL.
3. La insulina intravenosa en infusión continua es el método de elección para el control de la glucemia.

4. En cada unidad de cuidados intensivos es necesario diseñar e implantar protocolos de control de la glucemia.

5. La monitorización de la glucemia es decisiva para minimizar el riesgo de hipoglucemia y optimizarla.

Así, pues, de acuerdo con la evidencia actual, los límites óptimos de glucemia en pacientes críticos deben encontrarse entre 140 y 180 mg/dL.³⁷

REFERENCIAS

1. Van den Berghe G. How does blood glucose control with insulin save lives in intensive care? *J Clin Invest* 2004;114:1187-1195.
2. Manzanares W, Aramendi I. Hiperglucemia de estrés y su control con insulina en el paciente crítico: evidencia actual. *Med Intensiva* 2009.
3. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009;31:1769-1776.
4. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten E, et al. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: Impact of maintaining normoglycemia versus glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006;55: 1096-1105.
5. Aggarwal BB, Kohr WJ, Hass PE, et al. Human tumor necrosis factor: production, purification, and characterization. *J Biol Chem* 1985;260:2345-2354.
6. Corstjens AM, Van der Horst IC, Zijlstra JG, Groeneveld AB, Zijlstra F, Tulleken JE, et al. Hyperglycaemia in critically ill patients: Marker or mediator of mortality? *Crit Care* 2006;10:216.
7. Smith RA, Baglioni C. The active form of tumor necrosis factor is a trimer. *J Biol Chem* 1987;262:6951-6954.
8. Van Deventer SJ. Tumour necrosis factor and Crohn's disease. *Gut* 1997;40:443-448.
9. Kreutziger J, Wenzel V, Kurz A, Constantinescu MA. Admission blood glucose is an independent predictive factor for hospital mortality in polytraumatized patients. *Intensive Care Med* 2009;35:1234-1239.
10. Atreya IR, Atreya MF. NF- κ B in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine* 2003;253:591-596.
11. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
12. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000.
13. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycaemia. *Crit Care Clin* 2001;17:107-124.
14. Van den Berghe G, et al. Reactivation of pituitary hormone release and metabolic improvement by infusion of growth hormone-releasing peptide and thyrotropin-releasing hormone in patients with protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:1311-1323.
15. Van den Berghe G, et al. Paradoxical gender dissociation within the growth hormone/insulin-like growth factor I axis during protracted critical illness. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:183-192.

16. Wolfe RR, Durkot MJ, Allsop JR, Burke JF. Glucose metabolism in severely burned patients. *Metabolism* 1979;28:210-220.
17. Wolfe RR, Herndon DN, Jahoor F, Miyoshi H, Wolfe M. Effects of severe burn injury on substrate cycling by glucose and fatty acids. *N Engl J Med* 1987;317:403-408.
18. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: a review of the literature. *Am J Med* 1995;98:75-84.
19. Grimble RF. Inflammatory status and insulin resistance. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:551-559.
20. Marette A. Mediators of cytokine-induced insulin resistance in obesity and other inflammatory settings. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002;5:377-383.
21. Senn JJ, et al. Suppressor of cytokine signaling-3 (SOCS-3), a potential mediator of interleukin dependent insulin resistance in hepatocytes. *J Biol Chem* 2003;278:13740-13746.
22. Rui L, Yuan M, Frantz D, Shoelson S, White MF. SOCS-1 and SOCS-3 block insulin signaling by ubiquitin-mediated degradation of IRS1 and IRS2. *J Biol Chem* 2002;277:42394-42398.
23. McCowen KC, et al. Sustained endotoxemia leads to marked down-regulation of early steps in the insulin-signaling cascade. *Crit Care Med* 2001;29:839-846.
24. Jiang ZY, et al. Characterization of selective resistance to insulin signaling in the vasculature of obese Zucker (fa/fa) rats. *J Clin Invest* 1999;104:447-457.
25. Devos P, Chiolerio R, Van den Berghe G, Preiser JC. Glucose, insulin and myocardial ischemia. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2006;9:131-139.
26. Rovilas A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:335-342.
27. Oddo M, Schmidt JM, Mayer S, Chiolerio RL. Glucose control after severe brain injury. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:134-139.
28. Van den Berghe G, Wilmer A, Milantsl, Wouters PJ, Bouckaert B, Bruyninckx F, et al. Intensive insulin therapy in mixed medical/ surgical intensive care units: Benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55:3151-3159.
29. Reed CC, Stewart RM, Sherman M, Myers JG, Corneille MG, Larson N, et al. Intensive insulin protocol improves glucose control and is associated with a reduction in intensive care unit mortality. *J Am Surg Coll* 2007;204:1048-1054.
30. Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283-1297.
31. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pent starch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008;358:125-139.
32. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, Mélot C, Annane D, Groeneveld J, et al. A prospective randomized multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glu Control Study. *Intensive Care Med* 2009;35:1738-1748.
33. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008;36:3190-3197.
34. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
35. Krinsley JS, Preiser JC. Moving beyond tight glucose control to safe effective glucose control. *Crit Care* 2008;12:149.
36. Griesdale DEG, De Souza RJ, Van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE- SUGAR study data. *CMAJ* 2009;180:821-827.
37. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on in patient glycemic control. *Diabetes Care* 2009;32:1119-1131.
38. Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1999;341:248-257.
39. Pekala P, Marlow M, Heuvelman D, Connolly D. Regulation of hexose transport in aortic endothelial cells by vascular permeability factor and tumor necrosis factor-alpha, but not by insulin. *J Biol Chem* 1990;265:18051-18054.
40. Shikhman AR, Brinson DC, Valbracht J, Lotz MK. Cytokine regulation of facilitated glucose transport in human articular chondrocytes. *J Immunol* 2001;167:7001-7008.
41. Rolo AP, Palmeira CM. Diabetes and mitochondrial function: role of hyperglycemia and oxidative stress. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006;212:167-78.
42. Marik PE, Raghavan M. Stress-hyperglycemia, insulin and immunomodulation in sepsis. *Intensive Care Med* 2004;30:748-756.
43. Pekala P, Marlow M, Heuvelman D, Connolly D. Regulation of hexose transport in aortic endothelial cells by vascular permeability factor and tumor necrosis factor-alpha, but not by insulin. *J Biol Chem* 1990;265:18051-18054.
44. Sanchez-Alvarez R, Tabernero A, Medina JM. Endothelin-1 stimulates the translocation and upregulation of both glucose transporter and hexokinase in astrocytes: relationship with gap junctional communication. *J. Neurochem* 2004; 89:703-714.