

## ARTÍCULO ESPECIAL 1146

### Octava Lección Jesús Culebras. Medicina Intensiva, nutrición e hiperglucemia: una relación muy estrecha

*Eighth Jesús Culebras lecture. Critical Care, nutrition and hyperglycemia: a close relationship*

Alfonso Mesejo

Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Clínico Universitario. Valencia

**Recibido:** 27/07/2017

**Aceptado:** 28/07/2017

**Correspondencia:** Alfonso Mesejo Arizmendi. Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Clínico Universitario. Av. Blasco Ibáñez, 17. 46010 Valencia  
e-mail: alf.mesejo@gmail.com

**DOI:** 10.20960/nh.1466

*Galardonado con el Premio Octava Lección Jesús Culebras, SENPE 2017. Conferencia dictada en el XXXII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE).*

*Valladolid, 18-20 de mayo de 2017*

#### RESUMEN

El paciente crítico presenta una respuesta metabólica a la agresión que afecta al metabolismo hidrocarbonado, lo cual causa hiperglucemia y aumento de la variabilidad glucémica y lo hace susceptible a la infección, con aumento de morbilidad y mortalidad. Asimismo, se han detectado hipoglucemias graves como consecuencia del tratamiento insulínico intensivo, que provocan un efecto deletéreo en su evolución clínica, por lo que un correcto control de la glucemia plasmática contribuiría a reducir morbilidad y mortalidad.

En el paciente crítico, el metabolismo de la glucosa se encuentra en fase de allostasis como consecuencia del estrés metabólico, produciéndose un aumento de resistencia periférica a la insulina que provoca un desequilibrio con la función de las células beta pancreáticas, que aumentan la secreción de insulina para mantener la glucosa plasmática en rangos de normalidad.

Son numerosos los estudios publicados sobre el tratamiento con insulina y la variabilidad glucémica, y escasos los que se refieren al tratamiento nutrometabólico de la hiperglucemia del paciente crítico. De todos ellos podemos deducir que se recomienda mantener la glucemia siempre inferior a 180 mg/dl y, a ser posible, no superior a 150 mg/dl, estableciéndose un rango inferior de 110-140 mg/dl. Además, el control estricto de la glucemia aumenta el riesgo de hipoglucemias graves ( $\leq 40$  mg/dl) y de la consiguiente mortalidad, por lo que debe desaconsejarse. Asimismo, la variabilidad glucémica aumenta de forma independiente la mortalidad en el paciente crítico, por lo que los protocolos deben dirigirse a evitarla. El tratamiento nutricional con dietas específicas para diabetes no solo mejora el control de la hiperglucemia y disminuye las necesidades de insulina sino que disminuye la variabilidad glucémica y puede disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas, por lo que se recomienda, al menos durante la primera semana de estancia. Por último, la diabetes parece que modula las consecuencias de la hiperglucemia en el paciente crítico, por lo que los pacientes con diabetes podrían beneficiarse de un objetivo glucémico más elevado que aquellos sin diabetes pero con hiperglucemia de estrés.

**Palabras clave:** Medicina Intensiva. Paciente crítico. Hiperglucemia. Hipoglucemia. Variabilidad glucémica. Nutrición enteral. Fórmulas para diabetes. Complicaciones infecciosas.

#### **ABSTRACT**

Critically ill patients show a metabolic response to injury that affects carbohydrate metabolism, causing hyperglycemia and an increase in glycemic variability that makes the critically ill patient susceptible to infection, resulting in morbidity and mortality increase. Also, severe hypoglycemia was detected as a consequence of intensive insulin treatment that provokes deleterious effects in their clinical evolution, so a

correct monitoring of plasma glucose would contribute to reduce morbidity and mortality.

In critically ill patients, glucose metabolism is in allostasis stage as a consequence of metabolic stress, producing an increase in peripheral resistance to insulin that causes an imbalance with the pancreatic beta-cell function, increasing insulin secretion to maintain plasma glucose levels within normality ranges.

Numerous studies have been published about treatments with insulin and glycemic variability, whereas there are very few about nutraceutical treatment of hyperglycemia in critically ill patients. Of all of them we can conclude that it is always recommended to keep glucose levels under 180 mg/dl, and when possible, not over 150 mg/dl, establishing a lower range of 110-140 mg/dl. Moreover, tight glycemic control increases the risk of severe hypoglycemia ( $\leq 40$  mg/dl) and its subsequent mortality, so we advise against it. Besides, glycemic variability has been independently associated with an increase of mortality in critically ill patients and, consequently, protocols should aim at avoiding it. Nutritional treatment with diabetes-specific diets not only improves hyperglycemic control and decreases insulin needs, but also decreases glycemic variability and could reduce the incidence of infectious complications. Therefore, they are recommended, at least during the first week of stay. Finally, diabetes seems to modulates the consequences of hyperglycemia in critically ill patients, so diabetic patients could benefit from a higher glycemic target than those without diabetes but with stress hyperglycemia.

**Key words:** Critical Care. Critically ill patient. Hyperglycemia. Hypoglycemia. Glycemic variability. Enteral nutrition. Diabetic-specific formula. Infectious complications.

## PRÓLOGO

En primer lugar, como no podría ser de otro modo, quiero agradecer al Comité Científico Educativo y a la Junta Directiva de SENPE que me haya concedido el honor del premio VIII Lección Jesús Culebras 2017: en mi opinión, el premio más importante que en el momento actual concede nuestra sociedad científica. No hay nada más que repasar los nombres de los siete premiados anteriores desde que se estableció en el año 2010 y su currículum profesional para constatar la veracidad de esta afirmación.

Es para mí, además, una doble satisfacción al tratarse del premio que resalta la figura del profesor Jesús Culebras. No creo necesario glosar aquí su trayectoria profesional, que es de sobra conocida y que ya ha sido resaltada profusamente por los premiados en años anteriores, pero sí quería dejar constancia de la que para mí es una de las principales características personales de Jesús, su lado más humano. Efectivamente, Jesús es, ante todo y sobre todo, una persona extraordinaria, afable, culta, tranquila, que sabe escuchar y dialogar con cualquiera que se le acerque a plantearle un problema o simplemente una consulta. En todos los años que le conozco y que hemos compartido, sobre todo, en el seno del Comité Científico Educativo de SENPE, jamás le he escuchado una crítica no argumentada, jamás le he visto alzar la voz más allá de lo necesario. En definitiva, trabajar a su lado ha sido para mí una auténtica lección magistral de cómo debe desarrollar su actividad cualquier profesional médico que quiera ser respetado por el conjunto de la comunidad científica. Por todo eso y por mucho más que no cabe en el tiempo del cual disponemos, te doy las gracias, Jesús. Nunca dejes de ser como eres.

#### **INTRODUCCIÓN Y PLANTEAMIENTO**

El tema elegido para dictar mi conferencia de hoy es uno de los que más discusión han generado los últimos años en el ámbito de la Medicina Intensiva: la hiperglucemia y su relación con el paciente crítico y con el soporte nutricional.

El paciente crítico presenta una estereotipada respuesta metabólica a la agresión que afecta al metabolismo hidrocarbonado (1,2), lo que causa hiperglucemia, estimulada por la acción de las hormonas contrarreguladoras (3,4). Esta respuesta metabólica hace al paciente crítico especialmente susceptible a la infección y aumenta la morbilidad y la mortalidad (5-7). Se ha postulado que el control de los niveles plasmáticos de glucosa contribuiría a una mejoría metabólica y ayudaría, entre otros efectos, a reducir el riesgo de infección.

Asimismo, se ha constatado que la variabilidad glucémica (VG) se asocia de forma independiente con un mayor riesgo de infección adquirida en las unidades de Cuidados Intensivos (UCI) y con una mayor mortalidad (8-11). Estrechamente relacionado con la hiperglucemia y su posible tratamiento insulínico y con la VG, se detectó la aparición en esos pacientes de hipoglucemias graves, con efecto deletéreo en su evolución

clínica y posible recuperación (12-14). A consecuencia de todo ello, se abrió la polémica a nivel general de cómo abordar la cuestión y cuáles eran los niveles óptimos de glucemia plasmática que debían mantenerse en el paciente crítico.

Me van a permitir que comience centrando el problema de una forma especialmente querida por todos aquellos que nos dedicamos a la clínica diaria: la presentación muy breve de un caso clínico. Obviamente, por razones de espacio y tiempo, lo haré de forma muy resumida, destacando los datos que mayor relación y relevancia tienen para el tema que hoy nos ocupa.

### **CASO CLÍNICO**

Se presenta el caso de un varón de 53 años, 182 cm, 79 kg e índice de masa corporal (IMC) 23,8. Antecedentes de hipertensión arterial (HTA) leve y tabaquismo. Acude al hospital por presentar desde 48 horas antes tos no productiva, fiebre de 38,5 °C, dolor a la inspiración en costado derecho, debilidad, intolerancia a la dieta y disminución de la diuresis.

Exploración física: tensión arterial (TA) 115/55 mmHg, 95 lpm, 21 rpm, 38,9 °C, diaforesis, y cianosis labial y distal. Soplo bronquial en 2/3 inferoposteriores de pulmón derecho. Auscultación cardíaca normal. Neurológico y abdomen normal.

Exploraciones complementarias:

- Hto 48%, Hb 11,2 g/dl, leucocitos 24.000/mm<sup>3</sup> (N 87%, L 9,2%), plaquetas 185.000/mm<sup>3</sup>, glucemia 162 mg/dl, Cr 0,8 mg/dl, urea 51 mg/dl, PCR 147 mg/l, lactato 5,2 mmol/l, procalcitonina 4,1 ng/ml, pH 7,36, pO<sub>2</sub> 85 mmHg (FiO<sub>2</sub> 0,45), pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 188, Bic 26,1 mmol/l.
- Radiografía (Rx) de tórax: condensación alveolar en lóbulo inferior derecho (LID) y lóbulo medio derecho (LMD), y discreto derrame pleural en base izquierda.

Ingresa en UCI por insuficiencia respiratoria aguda grave, secundaria a sepsis por neumonía adquirida en la comunidad. Tras obtención de cultivos biológicos, se planifica tratamiento con antibioterapia, fluidoterapia, O<sub>2</sub> 50% y medidas de soporte. A las cuatro horas de su ingreso empeora la disnea, persiste la fiebre, intranquilidad, TA 90/45 mmHg, PVC de 12 cmH<sub>2</sub>O y gasometría con pH 7,31, pO<sub>2</sub> 85 mmHg (FiO<sub>2</sub> 0,5), pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 170, empeoramiento de Rx de tórax y 180 ml de diuresis desde su ingreso. Se

procede a sedación, intubación traqueal y ventilación mecánica. Precisa noradrenalina (NA) a 0,3 µg/kg/min para estabilizar su situación hemodinámica.

Se confirman antígenos capsulares positivos para neumococo y, posteriormente, se aísla en broncoaspirado (BAS) y hemocultivos (2/2). Se planifica tratamiento estándar que incluye protocolo de perfusión de insulina intravenosa. De la analítica ampliada realizada al ingreso en UCI destaca: glucemia 210 mg/dl, Cr 1,1 mg/dl, urea 58 mg/dl, lactato 3,8 mmol/l, insulinemia 51,7 µU/ml, péptido C 6,27 ng/ml, HOMA2-IR 7,3, HOMA2-βcell 81,7, HOMA2 %S 13,7.

Se estabiliza tras el ingreso, mejorando la TA (125/60 mmHg) con NA a 0,15 µg/kg/min y el intercambio gaseoso (pO<sub>2</sub> 105 mmHg, FiO<sub>2</sub> 0,5; pO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> 210), con sedación moderada, ventilación mecánica (VM) y diuresis de 100 ml/h.

El paciente no tenía antecedentes de diabetes, por lo que, desde el punto de vista metabólico, se diagnostica de hiperglucemia de estrés secundaria a sepsis neumocócica grave.

#### **ORIGEN DEL PROBLEMA EN EL PACIENTE CRÍTICO**

La mayoría de las células captan la glucosa a través de unas proteínas transportadoras de membrana que se denominan transportadores de glucosa (*glucose transporters*, GLUT) (15). Se conocen 13 isoformas de esa familia. Las distintas isoformas difieren entre ellas y la absorción de glucosa se regula de forma diferente. Analicemos los GLUT 2, 3 y 4, quizá los que más nos interesan para el tema que nos ocupa. EL GLUT 3 es el principal transportador de glucosa en el cerebro, con una alta afinidad por la glucosa (gran demanda) y con una constante de Michaelis (Km) muy baja, de 1 mM, por lo que transporta glucosa de forma constante a las células cerebrales. El GLUT 2 tiene su principal localización en el páncreas, con una Km alta de 15-20 mM, baja afinidad por la glucosa y sin límite en la velocidad de transporte, por lo que las células solo absorben glucosa cuando la glucemia está elevada, lo que hace que las células beta pancreáticas liberen insulina a la sangre. El GLUT 4 se expresa principalmente en músculo y tejido adiposo, dos compartimentos fundamentales en el paciente crítico, con una alta afinidad por la glucosa y Km baja, de 2-10 mM, y cuya característica principal es que su actividad depende de los niveles sanguíneos de insulina.

En el individuo sano, el metabolismo de la glucosa se encuentra en fase de homeostasis y la sensibilidad periférica a la acción de la insulina, preferentemente en el músculo, se mantiene en equilibrio con la función de las células beta pancreáticas, lo que hace que la glucosa plasmática se mantenga en rangos normales y se adapte a cualquier cambio. En el paciente crítico, se entra en fase de allostasis como consecuencia del estrés metabólico y se produce un progresivo aumento de resistencia periférica a la acción de la insulina, lo que provoca que las células beta pancreáticas aumenten la secreción de insulina para intentar compensar la resistencia periférica a su acción e intentar mantener la glucosa plasmática en rangos de normalidad (2).

Se sabe que en el patrón de respuesta metabólica a la agresión se produce una movilización de las proteínas corporales y de los depósitos grasos y de carbohidratos para asegurar unos niveles circulantes suficientes de substratos: glucosa, ácidos grasos y aminoácidos. Eso conduce a la aparición de movilización grasa, hiperglucemia y degradación proteica. Además, hay una respuesta neuroendocrina con aumento de cortisol, catecolaminas, glucagón, renina y ADH que produce proteólisis, lipólisis, neoglucogénesis y glicogenólisis, además de la ya citada hiperinsulinemia con resistencia periférica a la acción de la insulina. Así pues, en la agresión metabólica se puede llegar a la hiperglucemia a través tanto de la proteólisis como de la lipólisis y la neoglucogénesis.

El grupo de expertos de la European Society for Clinical Nutrition and Metabolism (ESPEN) (16) ha establecido las graves consecuencias del desbalance de la glucosa, en particular para el enfermo crítico, señalando que la hiperglucemia favorece las complicaciones con aumento de morbilidad y mortalidad, pero también que la hipoglucemia grave puede ser fatal y que la variabilidad glucémica se asocia de forma independiente con un aumento de la mortalidad en estos pacientes.

Se establecen así varios axiomas sobre la disglucemia (4,9,17,18) (Tabla I). Pero nosotros, como clínicos e investigadores, tenemos la obligación de preguntarnos si todo ello es cierto. Vamos a desarrollar cada uno de los principales aspectos.

## **HIPERGLUCEMIA Y TRATAMIENTO CON INSULINA**

Si miramos hacia atrás en la historia, podremos constatar cómo hasta el año 2001 la tolerancia de los clínicos a la hiperglucemia en el paciente crítico era mayoritaria y

considerable, planteándose como cifras aceptables glucemias plasmáticas superiores a 220 mg/dl. Fue precisamente en el año 2001 cuando la publicación por el grupo de la Universidad de Lovaina, dirigido por G. Van den Berghe, de los resultados del estudio que habían llevado a cabo desde un año antes (17) consiguió poner en primer término el análisis y estudio por parte de los investigadores de ese problema. Desde entonces y hasta la actualidad, son incontables los trabajos y metaanálisis de todo tipo que se han realizado, lo que hace imposible una descripción detallada de los mismos, por lo que se resaltan aquí los que considero más significativos para la comprensión global (13,14,19-22).

El trabajo de Van den Berghe (17) es un estudio prospectivo, aleatorio, en 1.548 pacientes de una UCI fundamentalmente quirúrgica. Incluyeron de forma consecutiva todos los pacientes que precisaban ventilación mecánica, de los cuales el 63% eran postquirúrgicos de cirugía cardíaca. Los pacientes eran aleatorizados para recibir insulina en perfusión según un tratamiento convencional (grupo control, n = 783) o un tratamiento intensivo (grupo estudio, n = 765). El grupo control recibía insulina solo si la glucemia era > 215 mg/dl, para mantener la glucemia plasmática entre 180-200 mg/dl. El grupo estudio recibía insulina si la glucemia era > 110 mg/dl, para mantener la glucemia plasmática entre 80-110 mg/dl. El objetivo primario era la reducción de morbilidad y mortalidad con terapia insulínica intensiva. Cabe destacar que, como escala de gravedad, los pacientes presentaban en las primeras 24 horas de estancia un *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II (APACHE II)* global de 9 (7-13). Se realizó un análisis por intención de tratar.

Los resultados obtenidos levantaron primero una gran sorpresa y expectación y, posteriormente, numerosas críticas. En el estudio se constataron diferencias significativas a favor de la terapia intensiva, en el número de polineuropatías, bacteriemias, necesidad de hemodiálisis, estancia y días de ventilación mecánica en los pacientes con más de cinco días y, sobre todo, reducción de la mortalidad global ( $p < 0,04$ ). Sin embargo, ya se constató que el porcentaje de hipoglucemias graves ( $\leq 40$  mg/dl) era significativamente mayor en el grupo estudio (5,09% vs. 0,76%,  $p < 0,05$ ). Las principales críticas se centraron en la metodología utilizada y en el hecho de que eran pacientes de escasa gravedad con APACHE II muy bajos.



El mismo grupo realizó y publicó un segundo estudio (19) con similar metodología pero incluyendo 1.200 pacientes de una UCI médica con APACHE II mucho más elevado, de  $23 \pm 9$ . Los resultados ya no fueron superponibles al anterior estudio y en el objetivo primario, la mortalidad global en análisis por intención de tratar, no había diferencias significativas entre el grupo control y el grupo estudio ( $p = 0,31$ ). Además, solo en los pacientes con más de tres días de estancia en UCI la mortalidad hospitalaria era menor en el grupo estudio ( $p < 0,01$ ). La aparición de hipoglucemia grave era significativamente mayor en el grupo estudio (18,7% vs. 3,1%,  $p < 0,001$ ) y la mortalidad en los pacientes con estancia  $\leq 3$  días era mayor en el grupo estudio (26,8% vs. 18,8%,  $p < 0,04$ ).

Un estudio publicado en 2008 (20) en el que se incluyeron 523 pacientes críticos médicoquirúrgicos y a los que se aplicó de forma aleatoria una terapia insulínica intensiva para conseguir glucemias plasmáticas de 80-110 mg/dl frente a una terapia convencional para rangos 180-200 mg/dl no constató diferencias significativas en la mortalidad en UCI ni hospitalaria entre ambos grupos, pero hubo mayor tasa de hipoglucemias en el grupo con terapia insulínica intensiva (28,6% vs. 3,1%,  $p < 0,0001$ ). Un metaanálisis posterior, también de 2008, que recoge 29 estudios aleatorizados y prospectivos con 8.432 pacientes de UCI quirúrgica, médica o mixta (21) constató que no había diferencias significativas en la mortalidad en cualquier tipo de UCI, ni tampoco hospitalaria, cuando se comparaban el control estricto de la glucemia frente al control convencional. Sin embargo, había una diferencia significativa en los porcentajes de hipoglucemias graves (control estricto 13,7% vs. control convencional 2,5%; RR 5,13, 95% CI, 4,09-6,43).

En el año 2009 se publicó el que probablemente sea el estudio más importante que haya valorado la terapia insulínica en la hiperglucemia del paciente crítico. Se trata del llamado *Normoglycemia in Intensive Care Evaluation (NICE) - Survival Using Glucose Algorithm Regulation (SUGAR)* (13). Se podría decir que hay un antes y un después tras su publicación. Es un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, multicéntrico, con 6.104 pacientes de UCI médicoquirúrgica de 42 hospitales de Australia, Nueva Zelanda y Canadá: un grupo con control estricto de glucemia (80-110 mg/dl) frente a un grupo con control convencional (180 mg/dl o menos). El objetivo primario era la muerte por cualquier causa a los 90 días de hospitalización, incluyéndose todos los pacientes con

expectativa de estancia en UCI  $\geq 3$  días. Este último punto de los criterios de inclusión sin duda era debido a los resultados del estudio previo de Van den Berghe de 2006 (19). No se encontraron diferencias significativas entre los dos grupos en estancia en UCI o en el hospital, días de ventilación mecánica, necesidades de hemodiálisis ni bacteriemias. Tampoco había diferencias en la mortalidad a los 28 días. Cuando se analizó el objetivo primario, mortalidad a los 90 días, esta era mayor en el grupo con control estricto (27,5% vs. 24,9%; OR 1,14, 1,02-1,28,  $p = 0,02$ ) y, del mismo modo, el porcentaje de hipoglucemias graves también era mayor en el grupo con control estricto (6,8% vs. 0,5%; OR 14,7, 9-25,9,  $p < 0,001$ ). En las conclusiones, los investigadores resaltan que el control estricto de la glucemia, con objetivo glucémico de 80-110 mg/dl, aumenta la mortalidad en los pacientes adultos de UCI frente a un objetivo de 180 mg/dl o menos. Los resultados del estudio NICE-SUGAR han hecho que el tope máximo de glucemia plasmática se establezca, con carácter general, en 180 mg/dl, aunque no hay consenso en la comunidad científica respecto a los posibles rangos de glucemias plasmáticas aceptables (110-140/150, 140-180, 110-180).

Un metaanálisis publicado en 2017 (22) sobre 36 estudios aleatorizados y prospectivos con 17.996 pacientes críticos compara distintos rangos de control glucémico, 80-110 mg/dl (estricto) vs. 110-140 mg/dl (moderado) vs. 140-180 mg/dl (permisivo) vs. 180-220 mg/dl (muy permisivo). No encuentra diferencias significativas en las comparaciones entre ellos en la mortalidad en UCI, hospital, 28 días, 90 días y seis meses. Sin embargo, al analizar la presencia de hipoglucemia grave, sí que hay diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) cuando se compara el control estricto con cualquiera de las otras pautas. Cuando se trasladan los resultados para la mortalidad a corto plazo a una gráfica *Surface Under the Cumulative Ranking* (SUCRA), el rango con el que se obtienen mejores resultados globales medidos por menor hipoglucemia y menor mortalidad es el permisivo (140-180 mg/dl), siendo el muy permisivo (180-220 mg/dl) el de mayor mortalidad y el estricto (80-110 mg/dl) el de mayores hipoglucemias y mortalidad intermedia.

### **VARIABILIDAD GLUCÉMICA**

A la vez que se multiplicaba la polémica sobre el control de la hiperglucemia y de la hipoglucemia, se desarrollaba en paralelo el concepto de variabilidad glucémica (8-

10,23). Se entiende como tal la media de las fluctuaciones glucémicas, hacia arriba o hacia abajo, por unidad de tiempo. La hipótesis que se establece es que se obtienen peores resultados con variaciones amplias en los niveles de glucemia, por unidad de tiempo, que por hiperglucemia moderada mantenida pero estable.

Se han establecido unos conceptos básicos que ayudan a entender el mecanismo por el que la aparición de hiperglucemia y/o variabilidad en el paciente crítico son deletéreas para su evolución (24,25) (Tabla II). Veamos algunos estudios que analizan este aspecto y merecen ser destacados.

Egi y cols. publicaron en 2006 (8) un estudio observacional, retrospectivo y multicéntrico de cuatro hospitales en Australia, que incluía 7.049 pacientes con 168.837 mediciones de glucemia. Se analizaban, entre otros parámetros, la glucemia al ingreso, glucemia media y desviación estándar (SD) del día uno y de la estancia, el pico máximo de glucemia y, como medidas de variabilidad, el coeficiente de variación (CV) y la variabilidad medida por la SD. Se establecieron el rango glucémico en 110-180 mg/dl; como objetivo primario, la mortalidad en UCI; y como objetivo secundario, la mortalidad hospitalaria. Hubo 6.213 supervivientes y 836 muertos. Cuando se compararon ambos grupos, se constató diferencia significativa ( $p < 0,001$ ), con peores resultados en el grupo de muertos, en parámetros generales como edad, APACHE II, días de ventilación mecánica, estancia en UCI y estancia en hospital, lo cual era todo esperable. Pero, además, se comprobó que también existía la misma diferencia significativa ( $p < 0,001$ ) en todos los parámetros del control glucémico expuestos en la metodología, incluidos los de variabilidad glucémica. Se comprobó asimismo que la curva de mortalidad se mantenía en ascenso constante con la variabilidad medida por la SD, mientras que con los rangos de glucemia media sufría un ascenso brusco a partir de 160 mg/dl.

Krinsley y cols. publicaron en 2013 (10) un estudio retrospectivo de datos recogidos prospectivamente en 44.964 pacientes de 23 UCI en nueve países entre 2001-2012. El objetivo primario era la mortalidad hospitalaria por cualquier causa, definida como muerte antes del alta del hospital. Se analizaron, entre otros, como datos principales del metabolismo hidrocarbonado, glucosa plasmática media, mínima cifra de glucosa (hipoglucemias) y, como medida de variabilidad, el coeficiente de variación (CV). Crearon modelos multivariados para su asociación independiente con la mortalidad y

se realizó una estratificación por diagnóstico previo de diabetes. Al comparar el grupo de pacientes sin antecedentes de diabetes frente al grupo de pacientes con diabetes, constataron que los primeros tenían mayor mortalidad con rangos glucémicos  $> 180$  mg/dl comparados con niveles inferiores, mientras que en los pacientes diabéticos la mortalidad era mayor con niveles  $< 110$  mg/dl, manteniéndose estable en los niveles superiores. La hipoglucemia  $< 70$  mg/dl se asociaba de forma independiente con aumento de la mortalidad en ambos subgrupos de población. Asimismo, el aumento de la variabilidad glucémica con un CV  $> 20\%$  se asociaba de forma independiente con un aumento de la mortalidad solo en el grupo de pacientes sin diabetes.

Así pues, parece que la diabetes modula de alguna manera la respuesta del paciente crítico a la disglucemia, en particular a la hiperglucemia y a la variabilidad glucémica, no así a la hipoglucemia, por lo que los pacientes con diabetes podrían beneficiarse de un objetivo glucémico más elevado que los pacientes sin diabetes pero con hiperglucemia de estrés.

En un estudio retrospectivo realizado sobre 2.782 pacientes críticos medicoquirúrgicos entre 2004-2010 (11), se planteó como objetivo comparar la capacidad discriminatoria de las glucemias medias y de diferentes índices de variabilidad glucémica para predecir mortalidad y complicaciones infecciosas adquiridas en UCI. Se estudiaron como índices la desviación estándar (SD), el *“mean amplitude of glycaemic excursion”* (MAGE), el coeficiente de variación (CV) y el *“glycemic lability index”* (GLI), que fueron comparados con los niveles de glucemia plasmática media. Se realizó un análisis de regresión logística para evaluar la asociación entre variabilidad glucémica y mortalidad o infecciones adquiridas en UCI. Cuando se comparó el grupo de pacientes supervivientes con el grupo de pacientes muertos, se comprobó que tanto la presencia de infección como los cuatro índices de variabilidad glucémica estudiados eran mayores en el grupo de pacientes que murieron ( $p < 0,001$ ). Sin embargo, no existía esa diferencia en los niveles plasmáticos medios de glucemia, probablemente porque con la pauta de insulina establecida consiguieron mantenerlos por debajo de 140 mg/dl. Similares resultados se encontraron al comparar la presencia o ausencia de infección adquirida. Parece, pues, que una variabilidad glucémica elevada se asocia con un mayor riesgo de infección y muerte en el paciente crítico.

## TRATAMIENTO NUTRO-METABÓLICO EN LA DISGLICEMIA DEL PACIENTE CRÍTICO

Tras constatar las repercusiones de la disglucemia en la evolución clínica del paciente crítico es lícito preguntarse si, además de administrar insulina en perfusión según diferentes protocolos establecidos, podemos ayudar a su control a través del tratamiento nutricional.

En la tabla III se exponen los controles diarios de glucemia digital en los seis primeros días de estancia en UCI del paciente que hemos presentado. El objetivo era mantener la glucemia plasmática entre 110-150 mg/dl. Los tres primeros días de estancia se produjeron diferentes altibajos en esos niveles, con cifras que iban desde 61 mg/dl hasta 189 mg/dl. Sin embargo, la media diaria de las glucemias plasmáticas se mantuvo dentro del rango establecido, a expensas de una desviación estándar (SD) amplia (de 32 a 48 mg/dl) y dosis elevadas de insulina (entre 29-36 UI/día). Durante esos tres días se le estaba administrando una fórmula de nutrición enteral convencional hiperproteica. Al cuarto día, se cambió a una fórmula hiperproteica específica para hiperglucemia/diabetes, constatándose la desaparición de los altibajos glucémicos y manteniéndose en el rango glucémico establecido pero con menos SD (10-13 mg/dl) y menos necesidades insulínicas (14-18 UI/día). Cabe decir que el paciente mantenía el mismo estado de gravedad durante esos seis días.

Podemos hacer un cálculo de la variabilidad glucémica en esos seis días con dos de los índices más utilizados: la variabilidad medida por la desviación estándar y el coeficiente de variación (8). La fórmula utilizada para el coeficiente de variación es:

$$Glu_{cv} = Glu_{sd} \times 100 / Glu_m$$

donde  $Glu_{cv}$  es el coeficiente de variación,  $Glu_{sd}$  es la media de las desviaciones estándar y  $Glu_m$  es la media de las glucemias del día de que se trate. El resultado sería:

$$Glu_{cv} \text{ días 1-3: } 41,26 \times 100 / 127,2 = 32,4\%$$

$$Glu_{cv} \text{ días 4-6: } 11,50 \times 100 / 135,2 = 8,50\%$$

Puede verse que tanto la variabilidad por la SD ( $Glu_{sd}$ ) como la variabilidad por el coeficiente de variación ( $Glu_{cv}$ ) han disminuido claramente cuando se ha sustituido la fórmula estándar por la fórmula específica para hiperglucemia/diabetes.

Nuestro grupo realizó un ensayo clínico prospectivo, aleatorizado, en dos centros (26) cuya hipótesis era que la administración de una dieta enteral específica para hiperglucemia (grupo estudio) podía conseguir mejor control glucémico y menos

necesidades de insulina que una no específica (grupo control), ambas hiperproteicas. Se incluían pacientes (n = 50) con ventilación mecánica y glucemia basal > 160 mg/dl, con un análisis por intención de tratar. El grupo de pacientes con la fórmula específica tuvo menores niveles de glucemia plasmática, glucosa capilar y necesidades de insulina que el grupo control convencional ( $p < 0,001$ ).

Son muy escasos los estudios realizados a nivel internacional que valoren la utilidad de estas dietas. En unos *guidelines* publicados por la American Society for Parenteral and Enteral Nutrition (ASPEN) (27), solo se recogen dos estudios que merezcan entrar en el mismo, y solo uno de ellos con pacientes críticos, el publicado por nuestro grupo (26). En estos *guidelines*, se reconoce el efecto sobre los niveles de glucemia y las necesidades de insulina pero se concluye que se necesitan más estudios. En la edición de 2015 de los *guidelines* del grupo canadiense sobre soporte nutrometabólico en el paciente crítico, que se actualiza cada dos o tres años (28), se recogen solo tres artículos, dos de ellos antiguos (1994) y con una fórmula no pensada para el paciente con hiperglucemia y el tercero, el de nuestro grupo (26). Al igual que la ASPEN, se reconocen sus efectos en el control glucémico pero se concluye que se necesitan nuevos estudios.

Algunos miembros del Grupo de Trabajo de Metabolismo y Nutrición de SEMICYUC (Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias) recogimos el guante y planteamos un ensayo clínico (29) cuyo objetivo era comprobar si una fórmula hiperproteica específica para hiperglucemia/diabetes de última generación (grupo estudio A, n = 52) reducía las necesidades de insulina, mejoraba el control glucémico y reducía las infecciones adquiridas en UCI cuando se comparaba con otra fórmula hiperproteica convencional (grupo control B, n = 53) y otra fórmula específica clásica (grupo control C, n = 52) en pacientes hiperglucémicos con ventilación mecánica. Es un estudio prospectivo, con aleatorización ciega centralizada en web, realizado en nueve servicios de Medicina Intensiva de España, que incluye pacientes con hiperglucemia según los criterios de la American Diabetes Association (ADA) (30) para diabetes/hiperglucemia. El objetivo glucémico era de 110-150 mg/dl. Se realizó estudio de la variabilidad glucémica mediante los índices de la desviación estándar (SD), el coeficiente de variación (CV) y el *glycemic lability index* (GLI) modificado por nosotros para su adaptación al paciente crítico. Los tres grupos fueron homogéneos,

sin diferencias significativas en ninguno de los 23 parámetros establecidos, realizándose un análisis estadístico por intención de tratar.

Respecto del control glucémico, hubo diferencias significativas, siendo menor en cuanto a las necesidades de insulina ( $p < 0,05$ ), nivel de glucosa plasmática ( $p < 0,01$ ) y nivel de glucosa capilar evolutiva ( $p < 0,001$ ) con las dos fórmulas específicas (A y C) respecto de la fórmula control convencional (B). Asimismo, con ambas fórmulas específicas se consiguió una reducción de la variabilidad glucémica en los tres índices analizados, GLI ( $p < 0,05$ ), SD ( $p < 0,01$ ) y CV ( $p < 0,001$ ), más evidente en la primera semana de estancia. Al analizar las complicaciones infecciosas adquiridas en UCI, se constató una disminución de la traqueobronquitis/mil días de VM ( $p < 0,01$ ) y de la neumonía/mil días de VM ( $p < 0,05$ ) con ambas fórmulas específicas respecto de la convencional. Se comprobó una fuerte asociación en la aparición de complicaciones infecciosas con los índices de variabilidad glucémica (GLI, SD, CV) en la primera semana de estancia, mediante la correlación lineal de Pearson ( $p = 0,05$ ,  $0,06$  y  $0,04$  respectivamente). No hubo diferencias en los días de VM, estancia o mortalidad. En conclusión, hemos comprobado que la administración de este tipo de fórmulas específicas mejora la evolución clínica del paciente crítico hiperglucémico con ventilación mecánica, reduciendo la hiperglucemia, la variabilidad glucémica y las necesidades de insulina, así como las complicaciones infecciosas de origen broncopulmonar adquiridas en UCI.

Recientemente, el grupo de expertos de la ESPEN y diferentes autores comienzan a recoger estos resultados y a recomendar el uso de fórmulas específicas para el control glucémico en el paciente crítico (16,31-33), al tiempo que resaltan los posibles beneficios clínicos de la reducción de la variabilidad glucémica y de las complicaciones infecciosas. Es probable que este sea uno de los caminos a desarrollar en los próximos años en la investigación clínica del tratamiento nutrometabólico en la hiperglucemia del paciente crítico.

## **CONCLUSIONES**

Podemos extraer, no solo en el paciente crítico sino también probablemente en muchos pacientes graves hospitalizados en plantas, las siguientes conclusiones:

1. Se recomienda mantener la glucemia, a niveles globales, inferior a 180 mg/dl y, a ser posible, no superior a 150 mg/dl.
2. No se ha establecido con carácter general un rango inferior de glucemia, aunque la mayoría de las sociedades científicas lo establecen en 110-140 mg/dl.
3. Se ha demostrado que el control estricto de la glucemia en una población médica o medicoquirúrgica aumenta el riesgo de hipoglucemias graves ( $\leq 40$  mg/dl) y de la consiguiente mortalidad, por lo que debe desaconsejarse.
4. En subgrupos muy concretos de pacientes quirúrgicos, sobre todo pacientes programados de cirugía cardiaca, puede ser aceptable un control más estricto, aunque se necesitan estudios amplios que lo confirmen.
5. Se ha demostrado que la variabilidad glucémica aumenta la mortalidad en el paciente crítico, por lo que los protocolos deben ir dirigidos a evitarla en la medida de lo posible.
6. El soporte nutricional con dietas específicas para diabetes no solo mejora el control de la hiperglucemia y disminuye las necesidades de insulina, sino que disminuye la variabilidad glucémica y puede disminuir la incidencia de complicaciones infecciosas, por lo que debe recomendarse, al menos, durante la primera semana de estancia.
7. La diabetes parece que modula las consecuencias de la hiperglucemia en el paciente crítico, por lo que los pacientes con diabetes podrían beneficiarse de un objetivo glucémico más elevado que aquellos sin diabetes pero con hiperglucemia de estrés.
8. Debe investigarse, a la luz de los conocimientos actuales, si las pautas y protocolos con insulina para el control glucémico del paciente crítico deben establecerse para subgrupos como, por ejemplo, existencia previa de diabetes vs. hiperglucemia de estrés o paciente quirúrgico vs. paciente médico.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Mizock BA. Alterations in carbohydrate metabolism during stress: A review of the literature. *Am J Med* 1995;98:75-84.
2. Mechanick JI. Metabolic mechanisms of stress hyperglycemia. *J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:157-63.
3. Finney SJ. Glucose control and mortality in critically ill patients. *JAMA* 2003;290:2041-7.



4. Krinsley JC. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003;78:1471-8.
5. 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:R216.
6. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, et al. EPIC II Group of Investigators International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 2009;302:2323-9.
7. Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, Kuhl D, Kitabchi AE. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest* 2005;128:3109-16.
8. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, French CJ, Hart G. Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006;105:244-52.
9. Hermanides J, Vriesendorp TM, Bosman RJ, Zandstra DF, Hoekstra JB, Devries JH. Glucose variability is associated with intensive care unit mortality. *Crit Care Med* 2010;38:838-42.
10. Krinsley JS, Egi M, Kiss A, Devendra AN, Schuetz P, Maurer PM, et al. Diabetic status and the relation of the three domains of glycemic control to mortality in critically ill patients: An international multicenter cohort study. *Crit Care* 2013;17:R37.
11. Donati A, Damiani E, Domizi R, Botticelli L, Castagnani R, Gabbanelli V, et al. Glycaemic variability, infections and mortality in a medical-surgical intensive care unit. *Crit Care Resusc* 2014;16:13-23.
12. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, Egi M, Hart GK, George C. The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness. *Crit Care* 2009;13:R91.
13. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009;360:1283-97.
14. Marik PE, Preiser JC. Toward understanding tight glycemic control in the ICU: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010;137:544-51.

15. Martínez Augustín O, Suárez Ortega MD. Metabolismo de los hidratos de carbono. En: Gil A (Ed). Tratado de Nutrición. 3ª ed. Tomo I. Madrid: Panamericana; 2017. p. 57-86.
16. Barazzoni R, Deutz NEP, Biolo G, Bischoff S, Boirie Y, Cederholm T, et al. Carbohydrates and insulin resistance in clinical nutrition: Recommendations from the ESPEN expert group. Clin Nutr 2017;36:355-63.
17. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. N Engl J Med 2001;345:1359-67.
18. Vaquerizo Alonso C, Grau Carmona T, Juan Díaz M. Guidelines for specialized nutritional and metabolic support in the critically-ill patient. Update. Consensus SEMICYUC-SENPE: Hyperglycemia and diabetes mellitus. Nutr Hosp 2011;26(Supl. 2):46-9.
19. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters P, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. N Engl J Med 2006;354:449-61.
20. 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 critical ill patients. Crit Care Med 2008;36:3190-7.
21. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. JAMA 2008;300:933-44.
22. Yamada T, Shojima N, Noma H, Yamauchi T, Kadowaki T. Glycemic control, mortality and hypoglycemia in critically ill patients: A systematic review and networkmeta-analysis of randomized controlled trials. Intensive Care Med 2017;43:1-15.
23. Krinsley JS. Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. Crit Care Med 2008;36:3008-13.
24. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. JAMA 2006;295:1681-7.
25. Ceriello A, Esposito K, Piconi L, Ihnat MA, Thorpe JE, Testa R, et al. Oscillating glucose is more deleterious to endothelial function and oxidative stress than mean glucose in normal and type 2 diabetic patients. Diabetes 2008;57:1349-54.

26. Mesejo A, Acosta JA, Ortega C, Vila J, Fernández M, Ferreres J, et al. Comparison of a high-protein disease-specific enteral formula with a highprotein enteral formula in hyperglycemic critically ill patients. *Clin Nutr* 2003;22:295-305.
27. McMahon MM, Nystrom E, Braunschweig C, Miles J, Compher CH. ASPEN Clinical guidelines: Nutrition support of adult patients with hyperglycemia. *J Parenter Enteral Nutr* 2013;37:23-36.
28. Canadian Clinical Practice Guidelines 2015. Consultado: 30 abril 2017. Disponible en: [http:// www.criticalcarenutrition.com](http://www.criticalcarenutrition.com).
29. Mesejo A, Montejo-González JC, Vaquerizo-Alonso C, Lobo-Tamer G, Zabarte-Martínez M, Herrero-Meseguer JI, et al. Diabetes-specific enteral nutrition formula in hyperglycemic, mechanically ventilated, critically ill patients: A prospective, open-label, blind-randomized, multicenter study. *Crit Care* 2015;19:R390.
30. Standards of medical care in diabetes. American Diabetes Association. *Diabetes Care* 2013;36(Supl. 1):S11-66.
31. Marick PE. Tight glycemic control in acutely ill patients: Low evidence of benefit, high evidence of harm! *Intensive Care Med* 2016;42:1475-7.
32. Lansink M, Hofman Z, Genovese s, Rouws C, Ceriello A. Improved glucose profile in patients with type 2 diabetes with a new, high-protein, diabetes-specific tube feed during 4 hours of continuous feeding. *J Parenter Enteral Nutr* 2016. DOI: [10.1177/0148607115625635](https://doi.org/10.1177/0148607115625635)
33. Sanz-Paris A, Álvarez Hernández J, Ballesteros-Pomar MD, Botella-Romero F, León-Sanz M, Martín-Palmero A, et al. Evidence-based recommendations and expert consensus on enteral nutrition in the adult patient with diabetes mellitus or hyperglycemia. *Nutrition* 2017;41:58-67.

**Tabla I. Axiomas sobre la disglucemia en el paciente crítico**

- La hiperglucemia en el paciente crítico se caracteriza por:
  - Aumento en la producción de glucosa (glucogenólisis/gluconeogénesis)
  - Resistencia a la acción periférica de la insulina
- La hiperglucemia determina un aumento de:
  - Morbilidad: infecciones, polineuropatía, tiempo de ventilación mecánica y tiempo de estancia
  - Mortalidad
- Se ha constatado que la variabilidad glucémica es tan importante como la propia hiperglucemia y se asocia de forma independiente con la mortalidad
- En el momento actual, se considera que debe valorarse de forma conjunta el trípode formado por hiperglucemia, hipoglucemia y variabilidad glucémica
- Se recomienda como métodos de control de la disglucemia la administración protocolizada de insulina exógena, evitar la hipernutrición y la utilización de fórmulas específicas para diabetes

**Nutrición  
Hospitalaria**

**Tabla II. Hiperglucemia y variabilidad: mecanismo de su acción deletérea**

- Las fluctuaciones agudas de glucemia se describen con dos componentes:
  - Duración: dependiente de la hiperglucemia y controlado con la HbA1c
  - Magnitud: dependiente de la variabilidad y de control más complejo
- Hiperglucemia y variabilidad contribuyen a la mortalidad en UCI por aumento del estrés oxidativo, daño neuronal y daño mitocondrial
- La activación del estrés oxidativo juega un papel importante en las complicaciones del paciente diabético/hiperglucémico y en el desarrollo de disfunción endotelial
- La tasa de excreción urinaria de 8-Iso-PGF<sub>2α</sub>, marcador del estrés oxidativo, correlaciona positivamente con la variabilidad glucémica en la diabetes tipo 2
- Esto sugiere que las oscilaciones de la glucemia pueden tener más efecto deletéreo que la hiperglucemia en la función endotelial de las células y el estrés oxidativo en diabetes tipo 2

**Nutrición  
Hospitalaria**

**Tabla III. Controles diarios de los seis primeros días de estancia en un paciente tipo ingresado en UCI con sepsis neumocócica**

<i>Días</i>	<i>Controles (mg/dl)</i>							<i>Media ± SD/d</i>	<i>UI insulina/d</i>
1	189	152	145	79	52	132	167	130,85 ± 48,72	36
2	152	141	127	122	161	92	71	123,71 ± 32,37	34
3	133	125	158	188	85	61	140	127,14 ± 42,83	29
4	147	132	126	114	144	152	138	136,14 ± 13,19	18
5	122	131	144	118	145	136	132	132,57 ± 10,19	15
6	157	132	131	125	141	146	127	137,00 ± 11,56	14