

Hiperglucemia en el paciente Neurocrítico

Hyperglycemia in Neurocritical patients

Grupo de Estudio de Nutrición y Neurointestivismo. AADYND. Coordinadora: MG. SILVIA JEREB^{1,2}
Integrantes: LIC. NAZARENA ASUS³, LIC. MARGARITA BLUMTRITT⁴, LIC. YANINA KREFF⁵,
LIC. LORENA MAGNÍFICO^{1,6}, LIC. VICTORIA REBAGLIATI⁷, LIC. ANA VITTAL⁸, LIC. MARIANA YUDI⁵

¹Hospital Nacional Posadas, ²Centro de Adultos Mayores y Rehabilitación Hirsch, ³Hospital Universitario, Universidad Nacional de Cuyo. Mendoza. Facultad de Ciencias de la Nutrición, Universidad Juan A. Maza. Mendoza. ⁴Fundación CISAM, Centro educativo terapéutico para personas con capacidades diferentes. Carrera de Nutrición, Universidad de Belgrano. ⁵Hospital A. Zubizarreta. ⁶Hospital Municipal Eva Perón. ⁷Instituto Cardiovascular de Buenos Aires. Carrera de Nutrición, Universidad Católica de La Plata. ⁸Clínica Santa Isabel. Carrera de Nutrición, Universidad ISALUD.

Correspondencia: Silvia_jereb@yahoo.com.ar - Recibido: 27/1/2015. Aceptado en su versión corregida: 18/2/2015

Resumen

Introducción. El enfermo neurocrítico desarrolla una respuesta a la lesión hipermetabólica e hipercatabólica. En tal circunstancia, aumentan las glucemias producto de la insulino resistencia propia del estrés metabólico. La hiperglucemia en estos pacientes, se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad.

Marco teórico. La actividad cerebral requiere un alto consumo energético, utilizando principalmente el 30% de la glucosa plasmática. El aporte de glucosa debe ser continuo, debido a que el cerebro no dispone de reservas.

El gradiente entre los valores plasmáticos y cerebrales de glucosa es de 110-126 mg/dl, lo que sugiere puntos de corte más amplios en el control glucémico de estos pacientes. Se ha visto que una reducción drástica en los valores de glucemia por controles estrictos (<110 mg/dl) favorece un incremento en la relación lactato-piruvato y glutamato del cerebro, aumentando el daño cerebral.

Argumentación. Se presentan distintos argumentos para el control de glucemias estricto (<110 mg/dl) versus el manejo convencional (<180 mg/dl). Se observó mayor incidencia de mortalidad asociada a hipoglucemias por controles estrictos con tratamiento intensivo de insulina. La Asociación Dietética Americana (ADA) recomienda para pacientes críticos que el nivel de glucosa debe mantenerse entre 140 y 180 mg/dl, en este punto coinciden guías americanas y europeas.

Conclusión. Dado que los hallazgos de los estudios sugieren que el objetivo de normoglucemia no necesariamente beneficiaría al paciente y podría ser perjudicial, las publicaciones actuales no recomiendan el uso de objetivos glucémicos bajos en pacientes neurocríticos.

Palabras clave: neurocrítico, diabetes, glucemia, insulina, adulto.

Abstract

Introduction. The neurocritical patient develops a response to hypermetabolic and hypercatabolic injury. In such circumstance, there is an increase in glycemia as a result of the insulin resistance typical of the metabolic stress. Hyperglycemia in these patients is associated with increased morbidity and mortality.

Theoretical framework. Brain activity requires a high energy consumption, mainly using 30% of plasma glucose. The supply of glucose must be continuous, as the brain has no reserves.

The gradient between brain and plasma glucose values is 110-126 mg/dl, suggesting wider cut points in glycemic control in these patients. It has been observed that a drastic reduction in blood glucose due to strict controls (<110 mg/dl) favors an increase in the relation lactate-pyruvate and glutamate of the brain, thus increasing brain damage.

Argumentation. Various arguments for strict control of blood glucose (<110 mg/dl) versus conventional management (<180 mg/dl) are presented. Higher incidence of mortality associated with hypoglycemia by strict controls with intensive insulin therapy was observed. The American Dietetic Association (ADA) recommends that for critical patients the glucose level should be between 140 and 180 mg/dl; in this point the American and European guidelines coincide.

Conclusion. Since study findings suggest that the goal of normoglycemia would not necessarily benefit the patient and could be detrimental, the current publications do not recommend the use of low glycemic goals in neurocritical patients.

Keywords: neurocritical, diabetes, blood glucose, insulin, adult

Introducción

El enfermo neurocrítico, considerado como aquel con traumatismo craneoencefálico (TEC), hemorragia subaracnóidea, accidente cerebrovascular isquémico o hemorrágico, o patología tumoral, desarrolla una respuesta hipermetabólica e hipercatabólica relacionada a la gravedad de la lesión cerebral. La duración de dicha respuesta metabólica es prolongada, por lo que el soporte nutricional especializado en estos pacientes es totalmente necesario para contrarrestar el hipercatabolismo y preservar la masa magra, ya que disminuye el riesgo de mortalidad. (1)

La hipoglucemia y la insulino-resistencia son frecuentes en patologías severas y se asocian a resultados adversos. La hiperglucemia es común en pacientes con enfermedades agudas, incluyendo a los que necesitan tratamiento en unidades de cuidados intensivos. La ocurrencia de hiperglucemia, en particular de hiperglucemia severa, se asocia con un aumento de la morbilidad y mortalidad en una variedad de grupo de pacientes, pero los estudios que examinaron los efectos de controles estrictos de glucemia tuvieron resultados contradictorios. (2 - 9)

Por tal motivo, el objetivo del presente documento es brindar lineamientos de posición con respecto al manejo de hiperglucemias en el paciente neurocrítico.

Marco teórico

Los pacientes neurocríticos presentan frecuentemente hiperglucemias, producto de las alteraciones en el metabolismo de la glucosa propias del estrés metabólico según el tipo, severidad y estadio de la lesión cerebral. La hiperglucemia está relacionada con un incremento en la tasa de infecciones, de daño neurológico y un aumento de la morbimortalidad. Produce efectos perjudiciales en la enfermedad cerebral aguda, entre los que podemos mencionar: el estrés oxidativo mediado por la glucosa, la activación de citoquinas inflamatorias, la excitotoxicidad mediante la activación del receptor N-methyl-d-aspartato. (1, 10)

La actividad cerebral requiere un alto consumo energético dependiente del consumo de oxígeno

y glucosa. Las fuentes energéticas son aportadas por el flujo sanguíneo cerebral. La glucosa cerebral depende en forma lineal de la plasmática, aproximadamente el 30%. El aporte debe ser continuo, debido a que el cerebro no dispone de reservas y el depósito de glucógeno se agota rápidamente. La demanda cerebral de glucosa es de 5 mg cada 100 gr. de tejido por minuto, lo que sería aproximadamente 140 gr. al día de glucosa. (10)

Cuando se produce el daño cerebral aumenta la utilización de la glucosa como mecanismo de protección, esto sucede durante un corto período, luego cae la utilización de la misma. En este periodo, la aparición de episodios convulsivos, hipertensión endocraneal e hipoglucemias, aumentan las demandas del tejido deteriorando aún más las reservas. (10)

Por otra parte, se ha visto que una reducción drástica en los valores de glucemia por controles estrictos favorece un incremento en la relación lactato-piruvato y glutamato del cerebro, aumentando el daño cerebral. La hipoglucemia incide en el desenlace del paciente neurocrítico con aumento de la mortalidad. Las áreas más susceptibles a la hipoglucemia son la corteza cerebral, el hipocampo y el cuerpo estriado. (10, 11)

El gradiente entre los valores plasmáticos y cerebrales de glucosa es de 110 – 126 mg/dl, lo que sugiere unos ajustes más amplios en el control de estos pacientes (1).

Según la American Dietetic Association (ADA), la hiperglucemia en pacientes hospitalizados, independientemente de su causa, está inequívocamente asociada con resultados adversos. Varios ensayos clínicos en pacientes críticos no han podido demostrar una mejora significativa en el riesgo de mortalidad con el control intensivo de la glucemia frente al manejo convencional (<180 mg/dl), o incluso han demostrado un aumento del riesgo de la misma. Asimismo, se han analizado la relación entre los niveles de glucosa en suero y en cerebro, y se ha descubierto que los protocolos intensivos de insulina dirigidos a mantener un nivel de glucosa en suero ajustado (79 a 109 mg/dl) pueden comprometer el metabolismo cerebral, llevando a reducciones importantes en los niveles de glucosa intersticial cerebral. (4-6,12)

Según el consenso de la ADA, la hiperglucemia se define como un nivel de glucemia >140 mg/dl.

y la hipoglucemia como un nivel <70 mg/dl. La hipoglucemia severa en pacientes hospitalizados ha sido definido por muchos clínicos como <40 mg/dl, aunque este valor es inferior a 50 mg/dl, nivel en el cual comienza el deterioro cognitivo en individuos normales. Sobre la evidencia disponible, la ADA recomienda para pacientes críticos que la infusión de insulina debe ser utilizada para controlar la hiperglucemia en la mayoría de los pacientes en la unidad de cuidados intensivos (UCI), con un objetivo umbral de no más de 180 mg/dl. Una vez que el tratamiento con insulina intravenoso se ha iniciado, el nivel de glucosa debe mantenerse entre 140 y 180 mg/dl. Sin embargo, objetivos <110 mg/dl no son recomendables. El uso de protocolos de infusión de insulina con demostrada seguridad y eficacia, que resultan en bajas tasas de hipoglucemia, es altamente recomendado (4).

Las guías de la Asociación Americana del Ataque Cerebral [American Stroke Association (ASA)] aconsejan el tratamiento activo de la hiperglucemia en pacientes con ACV. Recomiendan tratar las glucemias mayores a 180 mg/dl, para mantener la glucemia plasmática entre 140 – 180 mg/dl. y monitoreo frecuente para prevenir hipoglucemias (13).

Las guías de práctica actualizadas, firmemente aconsejan tratar la hiperglucemia en pacientes de UCI a niveles por debajo de 180 mg/dl. Estas recomendaciones reconocen que aún no está claro si la reducción adicional de la glucemia a niveles “normales” puede desencadenar de forma segura un beneficio o si en su lugar puede inducir daño, dada la alta incidencia de hipoglucemia asociada con el control más estricto de la glucemia (6).

Argumentación

El primer estudio sobre el manejo de la glucosa fue el de Van den Berghe G., et al. en el año 2001. Este grupo de trabajo realizó, sobre un grupo de pacientes, un estricto control glucémico, con valores entre 80 y 110 mg/dl. y los comparó con el cuidado usual que se realizaba en los pacientes el año previo, donde se utilizaba un máximo de tolerancia de 250 mg/dl de glucemia, valor que correspondía al umbral renal. Este estudio dio como resultado una disminución de la mortalidad desde

un 8% a 4.6% con el control intensivo de la glucosa con terapia intensiva de insulina y también redujo la morbilidad y fallas orgánicas (7).

En la investigación realizada por Van der Berghe G, et al. en 2006, se demostró que la hipoglucemia fue más frecuente en pacientes con control estricto de los niveles de glucosa (80 a 110 mg/dl) que en aquellos que recibieron tratamiento convencional (insulina administrada cuando la glucosa excedía los 215 mg/dl), y la mortalidad fue mayor entre aquellos que recibieron el tratamiento intensivo con insulina. De esta manera, se determinó que el tratamiento intensificado redujo significativamente la morbilidad al reducir los niveles de glucemia, pero no la mortalidad. (2, 8)

Lo mismo se observó en el estudio multicéntrico NICE-SUGAR donde la mortalidad fue mayor en los pacientes con tratamiento intensivo (objetivo glucémico de 81 a 108 mg/dl.) a diferencia de quienes recibieron tratamiento convencional (objetivo de 180 mg/dl. o menos). Las distribuciones de las causas de muerte fueron similares en ambos casos, sin embargo, las muertes por causas cardiovasculares fueron más frecuentes en aquellos que recibieron tratamiento intensivo. (3,6)

En un estudio, Vespa P, et al. hallaron que la infusión de insulina para lograr el control intensivo de la glucemia produjo importantes reducciones de la glucosa cerebral y la elevación de biomarcadores de estrés celular (glutamato y cociente lactato/ piruvato) en pacientes con lesiones cerebrales. Así mismo, un ensayo en pacientes con hemorragia subaracnoidea no pudo demostrar una diferencia significativa en el riesgo de mortalidad o lesión isquémica en los pacientes con control intensivo de la glucemia a diferencia de aquellos con hiperglucemia moderada. (5)

Meier R, et al. informaron que la incidencia de hipoglucemia e hipertensión intracraneal es mayor en los pacientes con TEC sometidos a un control glucémico intensivo (niveles de glucemia entre 63 a 117 mg/dl) durante la primera semana después de la lesión. Durante la segunda semana, una glucemia entre 63 a 117 mg/dl se asoció con efectos beneficiosos en términos de la hipertensión intracraneal reducida y disminución de la tasa de neumonía, bacteriemia e infecciones del tracto urinario (5, 8).

El estudio de Bilotta F, *et al.* evidenció que en pacientes con TEC severo, la insulino-terapia intensificada para mantener un control de glucosa estricto (80-120 mg/dl) no tiene beneficios significativos y aumenta el riesgo de hipoglucemia. En conclusión los episodios de hipoglucemia son más frecuentes en pacientes críticos con TEC que reciben terapia intensificada con insulina que aquellos que reciben terapia convencional (11, 14).

Un estudio multicéntrico realizado por Bruno A, *et al.* en pacientes con infarto cerebral pusieron a prueba la factibilidad y tolerabilidad del tratamiento intensivo de la hiperglucemia con insulina (glucemia <130 mg/dl) en comparación con el tratamiento convencional (<200 mg/dl). Los niveles de glucemia fueron significativamente menores en el grupo de tratamiento intensivo, presentando hipoglucemia (<60 mg/dl) (15).

En el estudio GIST-UK se reclutaron pacientes con accidente cerebrovascular agudo e hiperglucemias (>108 mg/dl). Los pacientes fueron aleatorizados entre un grupo control (solución salina normal), grupo intervención una infusión GKI (500 ml de dextrosa al 10%, 20 mmol KCl, y 16 U (inicial) de insulina humana recombinante) durante 24 horas para mantener la glucemia entre 72 y 126 mg/dl. El objetivo principal del estudio fue evaluar la mortalidad a los 90 días. El estudio debió interrumpirse por lento reclutamiento con 933 pacientes y no hubo diferencias significativas en la mortalidad a 90 días entre ambos grupos (GKI vs control: OR 1.14; 95% CI 0.86-1.51, p=0.37). En el grupo GKI, la glucemia fue significativamente menor que en el grupo control (diferencia de 10,26 mg/dl, p<0.001). Por lo tanto, en el manejo del ACV agudo y tratamientos intensivos con insulina, es probable que se requieran carga de hidratos de carbono y alimentación suplementaria inmediata para reducir el riesgo de hipoglucemia. (16, 17)

En otro estudio realizado en pacientes con ACV se observó que la hiperglucemia persistente (glucosa en sangre >126 mg/dl) se asoció con un incremento de la dimensión del infarto y aumento del derrame cerebral. (18)

Otra revisión y meta-análisis arrojó como resultado que el control estricto de la glucemia con

insulina en paciente neurocríticos no reduce la mortalidad sino que incrementa el riesgo de hipoglucemias aumentando así la mortalidad y disminuyendo la capacidad funcional de estos pacientes en el largo plazo. Por otro lado, pacientes con enfermedad cerebral aguda y valores de glucemia mayores a 180 mg/dl, presentaron peores resultados neurológicos. (11)

Conclusión

Los estudios que han evaluado el efecto de la insulina sobre el metabolismo y las variables de evolución recomiendan unos valores de glucemia entre 140 y 180 mg/dl, como valores de seguridad en el enfermo neurocrítico. Valores inferiores pueden inducir disminución de la reserva extracelular de glucosa y la consecuente disfunción energética cerebral. Por el contrario, un aumento en el valor de glucemia condiciona un empeoramiento en las variables pronósticas, como recuperación neurológica, tasa de infección, mortalidad y estancia hospitalaria. (1)

En pacientes neurocríticos existe controversia sobre los umbrales glucémicos que potencialmente inducen síntomas de hipoglucemia y empeoran el daño en el sistema nervioso central. Estudios experimentales muestran un nivel de glucosa plasmática de 170 mg/dl como crítico, por inducir daño cerebral por isquemia. Para minimizar el riesgo adicional de daño cerebral debido a hipoglucemia en estos pacientes, se sugiere ampliar los valores superiores del rango objetivo de glucemia. Monitorear y ajustar el control glucémico con un límite superior de 140 mg/dl evitaría la hipoglucemia y mantendría la glucosa plasmática por debajo del valor crítico de 170 - 180 mg/dl.

Dado que los hallazgos de los estudios sugieren que el objetivo de normoglucemia no necesariamente beneficiaría al paciente y podría ser perjudicial, el Grupo de Estudio en Pacientes Neurocríticos de la Asociación Argentina de Dietistas y Nutricionistas-Dietistas (AADYND) no recomiendan el uso de objetivos glucémicos bajos en pacientes neurocríticos.

Referencias bibliográficas

1. Acosta Escribano, J. y col. Consenso SEMICYUC-SENPE: Paciente neurocrítico. Actualización. *Med Intensiva* 2011; 35(1): p.p. 77-80.
2. Van den Berghe, G. et al. Intensive Insulin Therapy in the Medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354: p.p. 449-461.
3. Finfer, S., Chittock D., Yu-Shuo Su, S., et al. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. The NICE-SUGAR Study. *N Engl J Med* 2009; 360: p.p. 1283-1297.
4. Moghissi, E., et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association. Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care* 2009; 32 (6): p.p. 1119-1131.
5. Vespa, P. Intensive glycemic control in traumatic brain injury: what is the ideal glucose range? *Critical Care* 2008; 12 (5): p.p. 175
6. Van den Berghe, G., et al. What's new in glucose control in the ICU? *Intensive Care Med* 2013; 39: p.p. 823-825
7. Van den Berghe, G., Wouters P., Weekers F., et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001; 345(19):1359-67.
8. Mesotten, D., et al. Glycemic Targets and Approaches to Management of the patient with critical illness. *Curr. Diabetes Rep.* (2012) 12: 101 -107.
9. Meier, R., Béchir, M., Ludwig, S., et al. Differential temporal profile of lowered blood glucose levels (3.5 to 6.5 mmol/l versus 5 to 8 mmol/l) in patients with severe traumatic brain injury. *Critical Care* 2008; 12 (4): R98
10. Godoy, D., et al. Treating hyperglycemia in neurocritical patients: benefits and perils. *Neurocritical Care* 2010; 13: p.p. 425-438.
11. Kramer, A., et al. Optimal glycemic control in neurocritical care patients: a systematic review and meta-analysis. *Critical Care* 2012; 16: (5):R203
12. Schmidt, M., Claassen, J., Ko, SB., et al. Nutritional support and brain tissue glucose metabolism in poor-grade SAH: a retrospective observational study. *Critical Care* 2012; 16:R15
13. Jauch, E., Saber, J., Adams, H., et al. Guidelines for the early management of patients with acute ischemic stroke. *AHA/ASA Guideline* 2013.
14. Bilotta, F., Caramia, R., Cernak, I., et al. Intensive insulin therapy after severe traumatic brain injury: a randomized clinical trial. *Neurocritical Care* 2008; 9: p.p. 159-166.
15. Bruno, A., Kent, TA., Coull, BM., et al. Treatment of Hyperglycemia In Ischemic Stroke (THIS). A Randomized Pilot Trial. *Stroke* 2008; 39: p.p. 384-389
16. Gray, CS., Hildreth, AJ., Sandercock, PA., et al. GIST Trialists Collaboration. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol* 2007; 6: p.p. 397- 406
17. Cleland SJ, et al. Insulin action is associated with endothelial function in hypertension and type 2 diabetes. *Hypertension* 2000; 35: p.p. 507-511.
18. McCormick et al. Management of Hyperglycemia in Acute Stroke: How, When, and for Whom? *Stroke* 2008; 39: p.p. 2177-2185

