

CONTROL DE LA GLUCEMIA EN EL POSTOPERATORIO DE CIRUGÍA CARDÍACA
 INFORME DEL CONSEJO DE EMERGENCIAS DE LA SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGÍA

MARIANO N. BENZADÓN¹, HERNÁN COHEN ARAZI², PABLO COMIGNANI³, RICARDO VILLAREAL⁴,
 MARCELO TRIVI⁵, JUAN JOSÉ FUSELLI⁶, PATRICIA BLANCO⁷

Consejo de Emergencias de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹Recuperación Cardiovascular, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires; ²Departamento de Cardiología, FLENI;

³Unidad Coronaria, Hospital Alemán; ⁴Unidad Coronaria, Sanatorio Güemes; ⁵Servicio de Cardiología, Instituto Cardiovascular de Buenos Aires; ⁶Servicio de Cardiología, CEMIC; ⁷Servicio de Cardiología, Hospital Naval, Buenos Aires

Resumen La hiperglucemia en el postoperatorio de cirugía cardíaca es un hallazgo frecuente asociado a peor evolución, que afecta tanto a diabéticos como no diabéticos. A pesar de las múltiples publicaciones disponibles, aún no existe un abordaje universalmente aceptado a este problema. En una iniciativa originada en el Consejo de Emergencias de la Sociedad Argentina de Cardiología, se convocó a expertos de nuestro medio con el propósito de debatir cómo debe ser el manejo de la glucemia en el paciente crítico cardiovascular. Este documento refleja lo discutido en este evento académico con la intención de resumir los principales aspectos del control de la glucemia en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

Palabras clave: cirugía cardíaca, terapia intensiva, hiperglucemia, diabetes, tratamiento intensivo con insulina

Abstract *Blood glucose control during cardiac surgery. Report of the Emergency Council of the Argentine Society of Cardiology.* Hyperglycemia after cardiac surgery is a common finding associated with the worse outcomes affecting both diabetic and non diabetic patients. Despite the large number of publications available, there is no universally accepted approach to this problem. In an initiative of the Emergency Council of the Argentine Society of Cardiology, local experts gathered to discuss the management of hyperglycemia after adult cardiac surgery. The main objective of the present paper is to summarize the current state of knowledge regarding glycemic control in postoperative cardiac surgery.

Key words: cardiac surgery, intensive care unit, hyperglycemia, diabetes, intensive insulin therapy

La glucosa es uno de los principales sustratos energéticos de las distintas células del organismo. Los niveles de este metabolito en sangre son regulados por un complejo sistema fisiológico que permite mantener los niveles de glucemia dentro de un estrecho rango de valores. A pesar de esto, cualquier enfermedad o injuria aguda lo suficientemente grave puede provocar hiperglucemia (HG) de manera transitoria. A este cuadro se lo denomina diabetes o HG de estrés¹.

Está claramente demostrado que episodios de hipoglucemia grave pueden provocar lesiones en tejidos nobles como los del sistema nervioso central en pocos minutos². Los efectos deletéreos de la HG en agudo no están del todo aclarados³. La HG que caracteriza a los diabéticos no tratados adecuadamente puede tardar meses o años en producir un daño clínicamente evidente. En cambio, cuando un paciente está padeciendo una enfermedad grave, el daño por hiperglucemia puede manifestarse en el corto plazo. El paciente críticamente enfermo parece ser especialmente vulnerable al daño por HG. Numerosas publicaciones sugieren que los pacientes que están cursando un infarto agudo de miocardio o un postoperatorio de cirugía cardíaca (POCC) son especialmente sensibles al daño agudo por HG³. Para evitar las eventuales complicaciones por HG se pueden implementar diferentes estrategias de control glucémico.

Por el momento, no hay una opinión homogénea sobre como debe ser manejada la HG de estrés. Existen básicamente dos posturas frente al control de la glucemia en el paciente críticamente enfermo¹. En el manejo tradi-

Recibido: 1-VI-2011

Aceptado: 8-XI-2011

Dirección postal: Dr. Mariano N. Benzadón, Manzanares 2112, 1429 Buenos Aires, Argentina
 Fax (54-11) 4787-7511 e-mail: marianobenzadon@gmail.com

Lista de expertos por orden alfabético:

Mariano Benzadón, Jorge Bilbao, Patricia Blanco, Adrián Charask, Hernán Cohen Arazi, Pablo Comignani, Ernesto Duronto, Cristina Faingold, Juan José Fuselli, Patricia Gitelman, Luis Grosembacher, Javier Guetta, Pablo Heredia, Claudio Higa, León Litwak, Eduardo Mele, Ernesto Peyregne, Rodolfo Pizarro, Pablo Ruda Vega, Hugo Sanabria, Marcelo Trivi, Ricardo Villareal, Mariano Vrancic

cional, se considera a la HG como un simple marcador de riesgo y solo se corrigen valores excesivamente altos de glucemia para evitar la cetoacidosis. En cambio, en el paradigma de manejo estricto, se considera a la HG como un problema en sí mismo, que de no ser controlado adecuadamente, termina perjudicando al paciente en el corto plazo⁴. En el control estricto de la glucemia (CEG) se monitorea a los pacientes más estrechamente aumentando el número de las mediciones diarias y se reduce el umbral a partir del cual se comienza a administrar insulina. Estas dos formas tan distintas de abordar al paciente crítico cardiovascular coexisten todavía debido a que la evidencia publicada hasta el momento no es concluyente.

En base a esto, en una iniciativa originada en el Consejo de Emergencias Cardiovasculares Dr. Rafael Bullrich de la Sociedad Argentina de Cardiología (SAC), se organizó una reunión de expertos para debatir este tema e intentar esclarecer los principales aspectos del manejo de la glucemia en el POCC. El presente documento refleja lo discutido en esta reunión.

Valor pronóstico de la hiperglucemia en cirugía cardíaca

La HG es un fenómeno sumamente frecuente en el POCC, cuya prevalencia varía según el valor de corte elegido para definirla. Si se utiliza la glucemia de ingreso a la unidad de cuidados críticos, se observa que aproximadamente uno de cada 3 pacientes presentará un valor mayor a 200 mg/dl⁵. Numerosos estudios observacionales muestran que la HG en el POCC está asociada a peor evolución intrahospitalaria. Fish y col. observaron que tener más de 250 mg/dl de glucemia a la salida de quirófano está asociado a un riesgo de muerte intrahospitalaria 10 veces mayor⁶. En una serie presentada en nuestro país, la HG en el postoperatorio de cirugía de revascularización miocárdica fue predictor independiente de complicaciones, incluyendo a la variable diabetes dentro del análisis multivariado⁷. La evidencia actual demuestra que la HG que se presenta en las primeras horas del postoperatorio está asociada a una mayor tasa de infecciones. En uno de los trabajos realizados por Furnary y col., se observó que un pico de glucemia mayor a 200 mg/dl en las primeras 48 horas del postoperatorio estaba asociado a un mayor riesgo de mediastinitis⁸.

Relación con la diabetes

La HG en el POCC no es una entidad exclusiva de los diabéticos⁶⁻⁸. Surge de los estudios publicados que la mayoría de los pacientes que presentan HG en el POCC no tienen diagnóstico previo de diabetes. Ascione y col. encontraron que de 1270 pacientes con hiperglucemia de

estrés solo el 38% eran diabéticos⁹. Este predominio de los no diabéticos dentro de la población con HG persiste, aun reclasificando al alta a los pacientes que en realidad tenían una diabetes previa no diagnosticada. En una serie presentada recientemente, se encontró que solo un 5% de los pacientes con HG en el POCC eran diabéticos sin diagnóstico previo¹⁰.

La asociación entre HG y mal pronóstico descrita previamente es válida para todos los pacientes, independientemente de que tengan o no diabetes^{6, 7}.

Fisiopatología: mecanismos del daño por hiperglucemia en el paciente sometido a cirugía cardíaca

En los individuos gravemente enfermos, la HG parece producir daño a un ritmo más acelerado que en los pacientes ambulatorios estables. Las razones de esta mayor vulnerabilidad al daño por hiperglucemia no están completamente esclarecidas^{3, 11}.

Los pacientes con una injuria aguda presentan grados variables de inflamación sistémica e hipoxia tisular que alteran la regulación de entrada de glucosa a las células de tejidos nobles como el endotelio, los linfocitos y las neuronas. En las células sanas de estos tejidos, el número de transportadores de glucosa de tipo 1 (GLUT-1) se reduce cuando hay hiperglucemia para evitar el ingreso excesivo de glucosa^{12, 13}. Cuando el paciente está gravemente enfermo, la autorregulación de estos receptores está invertida, de manera tal que al aumentar la glucemia existe un incremento paradójico de la permeabilidad celular a dicha sustancia³. Este fenómeno determina un daño agudo por sobrecarga intracelular de glucosa que clínicamente puede manifestarse como isquemia en diversos órganos, neuropatía del paciente crítico e incremento en las infecciones por disfunción leucocitaria. Rassias y col. realizaron un estudio aleatorizado con pacientes sometidos a cirugía de revascularización miocárdica y observaron que la capacidad fagocítica de los neutrófilos se vio reducida en un 75% en los pacientes asignados al tratamiento convencional¹⁴. De manera similar, en el ensayo clínico aleatorizado de Grey y col., el CEG mostró reducir la tasa de infecciones en pacientes sometidos a cirugía cardíaca¹⁵. Otro ejemplo de la especial vulnerabilidad de determinados tejidos al daño por HG pudo observarse en el trabajo de Van Den Vergue, en el cual el CEG permitió reducir la tasa de neuropatía del paciente crítico documentada por electromiograma y la incidencia de complicaciones neurológicas¹⁶.

La entrada de glucosa a nivel miocárdico no depende de los transportadores de tipo 1 ni de los de tipo 3 (GLUT3)³. De manera similar a lo que ocurre en el músculo esquelético, la entrada de glucosa a los miocitos cardíacos está regulada por la insulinemia. En los cua-

dros de HG de estrés, se observan grados variables de insulino resistencia que eventualmente pueden reducir la entrada de este sustrato energético al espacio intracelular de los cardiomiocitos. Además, cuando hay resistencia a la insulina, aumentan los niveles de ácidos grasos libres que, junto con la disfunción endotelial antes mencionada, pueden incrementar el riesgo de arritmias y predisponer a un mayor daño por injuria de reperfusión^{17, 18}.

Efectos beneficiosos de la insulina

Los beneficios del CEG podrían deberse, en parte, a efectos favorables de la insulina en el paciente crítico¹⁹. Varias de las complicaciones que pueden ocurrir en el POCC están producidas por una inflamación excesiva. Existen evidencias que sugieren que la insulina podría tener un efecto antiinflamatorio en los pacientes quirúrgicos. Albacker y col. observaron que los pacientes tratados de manera más intensiva con insulina presentaron valores más bajos de factor de necrosis tumoral alfa y de las interleuquinas 6 y 8 en el POCC²⁰.

Los pacientes críticamente enfermos suelen tener un aumento transitorio de los ácidos grasos libres, que a nivel miocárdico pueden incrementar el consumo de oxígeno, favorecer la acumulación de radicales libres, las arritmias, y reducir la fuerza de contracción miocárdica²¹. La insulina reduce los niveles de ácidos grasos libres por inhibición de la lipólisis y por aumentar la lipogénesis en el tejido graso. Es factible que parte de los beneficios observados con el uso de esta hormona se deban a sus acciones a nivel lipídico²².

Efectividad del control estricto para reducir eventos

Uno de los primeros estudios que sugirieron un efecto beneficioso del CEG en el POCC fue publicado por Furnary y col., quienes encontraron que en su institución, luego de aplicar un CEG en los pacientes diabéticos se redujo significativamente la tasa de infecciones⁸. Estos hallazgos coincidieron con los de otros autores como Carr, quien demostró una reducción en la incidencia de mediastinitis luego de disminuir el umbral a partir del cual se corregía la glucemia de los pacientes operados²³.

En el año 2001 se publicó el estudio aleatorizado de Van Den Berghe en el cual se comparó el CEG *versus* el manejo convencional en 1548 pacientes críticos, de los cuales el 63% habían sido sometidos a cirugía cardíaca¹⁶. Del total, solo el 13% de los pacientes eran diabéticos. En el grupo asignado a CEG se observó una reducción del 42% en la mortalidad. De manera similar, Lazar y col. evaluaron al azar el impacto clínico del CEG en 141 pacientes diabéticos sometidos a cirugía cardíaca. En este trabajo, el grupo de pacientes asig-

nados a un control metabólico más agresivo presentó una reducción significativa en el uso de inotrópicos, la tasa de fibrilación auricular, la estadía hospitalaria y las infecciones¹⁷.

En contraste con los estudios previos, Gandhi y col. publicaron en 2007 un estudio aleatorizado en el cual el CEG intraoperatorio no mostró reducir eventos en pacientes sometidos a cirugía cardíaca²⁴. Sin embargo, debe destacarse que los valores de glucemia obtenidos en ambos grupos terapéuticos se igualaban luego de la tercera hora del postoperatorio. Esta falta de diferencia en los niveles de glucemia logrados podría explicar la ausencia de beneficio en el grupo de pacientes tratados más agresivamente.

El último ensayo clínico aleatorizado de grandes dimensiones publicado sobre el tema es el *NICE SUGAR*²⁴. A diferencia de los anteriormente mencionados, en este trabajo se incluyeron tanto pacientes con patología clínica como quirúrgica y se constató un aumento en la mortalidad a los 90 días en el grupo tratado más agresivamente.

Varias podrían ser las razones que justifiquen la discordancia en los resultados de los estudios antes mencionados. Una de las principales diferencias en el diseño fue cómo se definió la estrategia terapéutica del grupo control manejado de manera "tradicional". En los estudios más recientes, en los cuales el CEG no mostró ser beneficioso, los pacientes asignados al tratamiento convencional fueron corregidos con insulina más agresivamente. En cambio, en las publicaciones iniciales en las cuales el CEG fue superior, se utilizó un umbral de corrección con insulina más elevado. Por ejemplo, en el grupo convencional del estudio *NICE SUGAR* en el cual se debían permitir grados moderados de hiperglucemia, se aplicaron 17 ± 29 U de insulina por día por paciente y la glucemia promedio fue de 144 mg/dl²⁴. En base a esto se podría decir que en el *NICE SUGAR* no se comparó CEG *versus* "control tradicional" sino que se confrontó control estricto *versus* "muy estricto".

Del análisis de la evidencia actual disponible, se puede afirmar que la hiperglucemia parece ser perjudicial cuando supera los 180 mg/dl, e intentar mantenerla por debajo de los 110 mg/dl podría ser perjudicial. En las guías internacionales de manejo de la glucemia en el paciente sometido a cirugía cardíaca se recomienda reducir la glucemia de los pacientes por debajo de 180 mg/dl haciendo especial énfasis en evitar los cuadros de hipoglucemia²⁵.

Evaluación de los diferentes protocolos de control

Existen numerosos protocolos de control para definir la dosis de insulina a administrar en el paciente críticamente enfermo. Por el momento, no existe un algoritmo

universalmente aceptado²⁵. Los esquemas más efectivos parecen ser aquellos que no solo tienen en cuenta el valor absoluto de glucemia sino también su tendencia (estable, en ascenso o descenso). Esta última opción ha mostrado lograr un mejor control de las glucemias sin un aumento significativo en la tasa de hipoglucemias graves²⁶.

Aun con la utilización de protocolos de manejo impresos en papel, el CEG frecuentemente no es adecuado. Con la intención de perfeccionar la calidad del CEG se han probado algunos protocolos informatizados de manejo de la glucemia. Mathijs Vogelzang y col. comunicaron su experiencia con un programa en el cual la dosis de insulina era calculada en base a una fórmula desarrollada especialmente para este propósito²⁷. Los resultados obtenidos mostraron niveles de glucemia adecuados con una buena aceptación del sistema por parte del equipo de salud. En nuestro medio, también se evaluó un sistema computarizado para optimizar el CEG en pacientes sometidos a cirugía cardíaca²⁸. Los pacientes del grupo tratamiento (guía informatizada) presentaron un porcentaje mayor de mediciones normoglucémicas y un tiempo menor hasta el logro de la misma. La evidencia actual sugiere que el empleo de un protocolo informatizado permite incrementar la adherencia del equipo de salud a las conductas sugeridas y mejorar el control de la glucemia en el postoperatorio de cirugía cardíaca.

En conclusión, en base a lo expuesto previamente surgen los siguientes conceptos. Los enunciados detallados a continuación solo deben ser tomados como una orientación para la práctica cotidiana.

La HG en el postoperatorio de cirugía cardíaca es un fenómeno frecuente que afecta tanto a diabéticos como no diabéticos.

La HG está asociada a peor evolución, a expensas de un aumento en la tasa de infecciones y de una mayor mortalidad postoperatoria.

La glucemia debe ser medida al ingreso a la unidad de cuidados postoperatorios y luego en forma horaria hasta lograr una estabilización en niveles adecuados. Luego se pueden ir espaciando las mediciones en base a la evolución del paciente.

El método de medición más exacto es por análisis enzimático de la sangre venosa en laboratorio central. La medición por tiras reactivas tiene una variabilidad del 10%, pero dada su practicidad también puede ser utilizada.

Se recomienda comparar diariamente los valores obtenidos con las tiras reactivas con una medición realizada por método enzimático, para asegurar que el dispositivo funciona correctamente.

El umbral de corrección más aceptado actualmente es 180 mg/dl. Con el objetivo de mantener la glucemia entre 140 y 180 mg/dl.

Se sugiere implementar un protocolo para definir las dosis de insulina a utilizar que tenga en cuenta la ten-

dencia de los valores de glucemia. De ser posible, este protocolo conviene que sea informatizado.

El CEG debería mantenerse mientras el paciente esté en una unidad de cuidados críticos.

Los pacientes no diabéticos que hayan presentado HG deberán ser evaluados para descartar una diabetes previa no diagnosticada y luego en el seguimiento instaurar medidas de prevención de dicha enfermedad.

Conflictos de interés: Ninguno de los autores declara presentar conflictos de Interés.

Bibliografía

1. McCowen KC, Malhotra A, Bistrian BR. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin* 2001; 17: 107-24.
2. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients: Risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35: 2262-7.
3. Van den Berghe G. How does glucose control with insulin save lives in intensive care. *J Clin Invest* 2004; 114: 1187-95.
4. Robert M Bojar, Kenneth G Warner. **Manual of perioperative care in adult cardiac surgery**, 3th ed. Malden, Massachusetts: Blackwell Publishing. 1999, p 364-5.
5. Estrada CA, Young JA, Nifong LW, Chitwood WR Jr. Outcomes and perioperative hyperglycemia in patients with or without diabetes mellitus undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2003; 75: 1392-9.
6. Fish LH, Weaver TW, Moore AL, Steel LG. Value of postoperative blood glucose in predicting complications and length of stay after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol* 2003; 92: 74-6.
7. Benzádon MN, Vrancic M, Piccinini F, et al. Valor pronóstico de la hiperglucemia en el postoperatorio de la cirugía de revascularización miocárdica sin bomba de circulación extracorpórea. *Rev Argent Cardiol* 2006; 74 suplemento 3: 135. (abstract)
8. Furnary AP, Zerr KJ, Grunkemeier GL, Starr A. Continuous intravenous insulin infusion reduces the incidence of deep sternal wound infection in diabetic patients after cardiac surgical procedures. *Ann Thorac Surg* 1999; 67: 352-62.
9. Ascione R. Inadequate blood glucose control is associated with in-hospital mortality and morbidity in diabetic and nondiabetic patients undergoing cardiac surgery. *Circulation* 2008; 118: 113-23.
10. Rivero M, Benzádon MN, Thierer JM, et al. Valor de la hiperglucemia al ingreso de terapia intensiva como predictor de desarrollo de diabetes en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. *Rev Argent Cardiol* 2009; 77 suplemento 2: 135. (abstract).
11. Pasquel FJ, Umpierrez JE. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 275-83.
12. Klip A, Tsakiridis T, Marette A, Ortiz PA. Regulation of expression of glucose transporters by glucose: a review of studies in vivo and in cell cultures. *FASEB J* 1994; 8: 43-53.
13. 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: 18051-4.
14. Rassias AJ, Charles AS, Marrin BS, et al. Insulin infusion improves neutrophil function in diabetic cardiac surgery patients. *Anesth Analg* 1999; 88: 1011-6.
15. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infec-

- tions in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004; 10: 46-52.
16. Van der Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345: 1359-67.
 17. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 663-9.
 18. Chicco A, Montes M, D'Alessandro ME, Pighin D, Lombardo YB. Effects of competitive substrates and insulin on glucose uptake and utilization in isolated perfused hearts of dyslipemic rats. *Medicina (B Aires)* 2000; 60: 923-30.
 19. Rinaldi GJ, Gelpi RJ, Mosca SM, Cingolani HE. Insulin effect on myocardium. *Medicina (B Aires)* 1980; 40: 295-301.
 20. Albacker TB, Carvalho G, Schrickler T, Lachapelle K. High-dose insulin therapy attenuates systemic inflammatory response in coronary artery bypass grafting patients. *Ann Thorac Surg* 2008; 86: 20-280.
 21. Carpentier YA, Scruel O. Changes in the concentration and composition of plasma lipoproteins during the acute phase response. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2002; 5: 153-8.
 22. Tulenko, TN, Sumner, AE. The physiology of lipoproteins. *J Nucl Cardiol* 2002; 9: 638-49.
 23. Carr JM, Sellke FW, Fey M, et al. Implementing tight glucose control after coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2005; 80: 902-9.
 24. Finfer S, Chittock DR, Su SY, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-97.
 25. Lazar HL, McDonnell M, Chipkin SR, et al. The Society of Thoracic Surgeons Practice Guideline Series: Blood glucose management during adult cardiac surgery. *Ann Thorac Surg* 2009; 87: 663-9.
 26. Meijering S, Corstjens AM, Tulleken JE, Meertens JH, Zijlstra JG, Ligtenberg JJ. Towards a feasible algorithm for tight glycaemic control in critically ill patients: a systematic review of the literature. *Crit Care* 2006; 10: R19.
 27. Vogelzang M, Zijlstra F, Nijsten MW. Design and implementation of GRIP: a computerized glucose control system at a surgical intensive care unit. *BMC Med Inform Decis Mak* 2005; 19: 5-38.
 28. Benzádon MN, Thierer JM, Cabral ME, et al. Utilidad de un protocolo informatizado para el control estricto de la glucemia en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. *Rev Arg Cardiol* 2008; 76: 368-74.

Nuestra civilización será también juzgada por sus obras; y si se la ve copiar servilmente a la europea aun en lo que ésta no tiene de aplicable, ¿cuál será el juicio que formará de nosotros, un Michelet, un Guizot? Dirán: la América no ha sacudido aún sus cadenas; se arrastra sobre nuestras huellas con los ojos vendados; no respira en sus obras un pensamiento propio, nada original, nada característico; remeda las formas de nuestra filosofía, y no se apropia su espíritu. Su civilización es una planta exótica que no ha chupado todavía sus jugos a la tierra que la sostiene.

Andrés Bello (1781-1865)

Modo de estudiar la historia. El Araucano No. 913, Santiago de Chile, 1848. En: <http://www.ensayistas.org/antologia/XIXA/bello/index.htm>; consultado el 7-1-11.