

## Editorial

## Objetivos de control glucémico en los pacientes críticos. Reflexiones acerca del estudio NICE-SUGAR

*Glycemic control in critically ill patients. Considerations about NICE-SUGAR study*

A. Pérez

Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

La hiperglucemia en los pacientes críticos con y sin diabetes previa es frecuente y se asocia a una mayor mortalidad y morbilidad. Sin embargo, su tratamiento y, más concretamente, los objetivos de control siguen siendo controvertidos. El trabajo inicial de Van den Berghe et al.<sup>1</sup> demostró que el mantenimiento de la normoglucemia con un rango de glucemias de 80-110 mg/dL reducía la mortalidad y la morbilidad en pacientes críticos predominantemente quirúrgicos. Estos resultados, junto con los de otros estudios clínicos y fisiopatológicos y la publicación de varios protocolos de infusión de insulina factibles, estimularon la elaboración de recomendaciones que incluían como objetivo el control estricto de la glucemia en los pacientes hospitalizados en las unidades de críticos<sup>2</sup>. Por otra parte, diversos estudios multicéntricos posteriores no confirmaron los hallazgos previos. Un metaanálisis<sup>3</sup> concluyó que el control estricto de la glucemia se asociaba a un aumento de las hipoglucemias y no reducía la mortalidad de los pacientes críticos.

En este contexto de controversia y confusión sobre los objetivos de control glucémico en los pacientes críticos, se diseñó el estudio NICE-SUGAR<sup>4</sup>. En este estudio multinacional y multicéntrico, los pacientes incluidos se aleatorizaron a dos grupos de control glucémico: uno intensivo, con un objetivo de control entre 81 y 108 mg/dL, y otro convencional, con un objetivo de glucemia inferior o igual a 180 mg/dL. La glucemia media fue de 115 mg/dL en los pacientes del grupo intensivo, mientras que en el grupo convencional fue de 144 mg/dL. La

mortalidad a los 90 días fue mayor en el grupo de control intensivo (27,5 frente a 24,9%) y la incidencia de hipoglucemia grave (<40 mg/dL) fue superior en el grupo de control intensivo (6,8 frente a 0,5%). Los autores concluyeron que el control estricto de la glucemia, con un objetivo de glucemia entre 81 y 108 mg/dL, incrementa la mortalidad en comparación con el control convencional, que tuvo como objetivo glucemias <180 mg/dL.

Los resultados de este estudio se esperaban con expectación, pues se consideraba que pondrían fin a la polémica existente sobre el manejo y, sobre todo, sobre los objetivos de control glucémico en los pacientes críticos. El diseño fue adecuado y los resultados son incuestionables. No sólo no muestran ningún beneficio del mantenimiento de la normoglucemia mediante el tratamiento intensivo con insulina en el paciente crítico, sino que revelan una mayor mortalidad que con el tratamiento convencional, así como una frecuencia de hipoglucemias graves más de 10 veces superior. Por otra parte, la relevancia y el impacto de los citados resultados están avalados por su influencia determinante en la modificación de los objetivos para el paciente crítico recientemente establecidos por la ADA/AACE<sup>5</sup>. Con estos datos, parecería lógico cerrar este capítulo de la medicina y abandonar el control glucémico estricto de la glucemia en los pacientes críticos.

Sin embargo, como ocurre frecuentemente, cuando se avanza en el conocimiento surgen nuevas preguntas y el NICE-SUGAR no es una excepción. Así, en mi opinión, aún queda por definir cuál es el rango óptimo de las glucemias en el paciente crítico, y si éste difiere entre subpoblaciones de pacientes críticos, así como los mecanismos por los que el tratamiento de la hiperglucemia puede afectar al pronóstico de los pacientes. En un metaanálisis que incluye los datos del NICE-SUGAR<sup>6</sup>, los autores concluyen que el tratamiento intensivo con insulina de los pacientes críticos aumenta significativamente el riesgo de hipoglucemia sin mostrar beneficios sobre la mortalidad, pero que

Fecha de recepción: 14 de julio de 2009  
Fecha de aceptación: 22 de julio de 2009

**Correspondencia:**

A. Pérez. Director de Unidad, consultor 2. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Sant Antoni Maria Claret, 167. 08025 Barcelona.  
Correo electrónico: aperez@santpau.cat

**Lista de acrónimos citados en el texto:**

AACE: American Association of Clinical Endocrinologists; ADA: American Diabetes Association; NICE-SUGAR: The Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation and Survival Using Glucose Algorithm Regulation Study.

el tratamiento puede ser beneficioso para pacientes críticos quirúrgicos. En este sentido, existen importantes diferencias tanto en la metodología como en las características de los pacientes incluidos en el estudio inicial de Van den Berghe y en el NICE-SUGAR que podrían explicar, al menos en parte, la diferencia de resultados. En el estudio publicado por Van den Berghe<sup>1</sup>, la mayoría de los pacientes habían sido operados de cirugía cardíaca, y la nutrición era predominantemente parenteral, mientras que en el NICE-SUGAR sólo un tercio eran quirúrgicos y el 70% del aporte calórico se administraba en forma de nutrición enteral. Además, en el estudio NICE-SUGAR no se pudo excluir la posibilidad de que el control intensivo de la glucemia pudiera beneficiar a algunos pacientes determinados, y tampoco se pudo evaluar si el daño fue causado por la disminución de la glucemia, por los episodios de hipoglucemias, por la mayor dosis de insulina o por otros factores. Necesitamos, por tanto, nuevas evidencias y más conocimientos fisiopatológicos que nos permitan avanzar en estos aspectos.

Los resultados del NICE-SUGAR no niegan los beneficios del control glucémico, avalados por múltiples evidencias, sino que apoyan que los objetivos de control deben ser menos estrictos que los establecidos a raíz del estudio de Van den Berghe. Parece razonable pensar que las glucemias deben situarse en un intervalo que evite el riesgo de desarrollar hipoglucemia, por un lado, y las cifras de hiperglucemia más elevadas, por otro. Pero los datos disponibles no permiten definir el rango óptimo de las glucemias en el paciente crítico. Parece claro que establecer objetivos de glucemia <110 mg/dL conlleva mayores riesgos, dependientes del mayor riesgo de hipoglucemia o de otros mecanismos, y por tanto debe abandonarse. Menos clara es la decisión de establecer como objetivo unos valores de glucemia <140-150 mg/dL o <180 mg/dL. A favor de esta segunda opción tenemos los resultados del estudio NICE-SUGAR, que sugieren que por debajo de 180 mg/dL el tratamiento intensivo no ofrece beneficios. La ausencia de beneficio puede estar relacionada con la diferencia (29 mg/dL) de la glucemia media entre el grupo de control convencional (144 mg/dL) y el de control intensivo (115 mg/dL), que es claramente inferior a la observada en otros estudios, en los que, además, la glucemia en la rama de control convencional frecuentemente superaba los 200 mg/dL. A favor de las cifras <140-150 mg/dL, aunque no explorada en ensayos clínicos, disponemos de abundante información de estudios observacionales y la amplia experiencia de muchos centros sobre la seguridad con estos objetivos. Además, debemos tener en cuenta que la glucemia media de los pacientes en el grupo

de control convencional del NICE-SUGAR fue de 144 mg/dL, y que el hecho de establecer los objetivos por debajo de 140-150 mg/dL evitará que un porcentaje importante de pacientes mantenga glucemias >180 mg/dL. El riesgo de hipoglucemia, además de con los objetivos de glucemia, está claramente relacionado con el protocolo de administración de la insulina y con la implementación de éste, variando las ramas de control intensivo de diferentes estudios entre el 5,1 y el 28,6%; su principal causa son los errores y las violaciones del protocolo.

Por tanto, de ninguna manera los resultados del estudio NICE-SUGAR deben llevar a la situación previa a los estudios de Van den Berghe, tanto en lo que se refiere a los protocolos de administración de insulina como a los objetivos de control. Ello llevaría a situaciones de control glucémico inaceptable y a las complicaciones derivadas de éste. Considero que es el momento de seguir implementando la utilización de protocolos de tratamiento intensivo de la hiperglucemia mediante la infusión intravenosa de insulina. Para mejorar la eficacia y la seguridad, además de los objetivos de control, es imprescindible adaptar dichos protocolos a las particularidades del centro, establecer las modificaciones que realizar en situaciones especiales (tratamiento con esteroides, interrupciones de la nutrición, etc.), efectuar una monitorización frecuente de la glucemia y formar al personal de enfermería. ■

### Declaración de potenciales conflictos de intereses

A. Pérez declara que no existen conflictos de intereses en relación con el contenido del presente artículo.

### Bibliografía

1. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359-67.
2. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdós Anuncibay P, García de Casasola G, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Med Clin (Barc).* 2009;132:465-75.
3. 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.
4. 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;360:1283-97.
5. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, Einhorn D, Hellman R, Hirsch IB, et al. American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care.* 2009;32:1119-31.
6. Griesdale DE, 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;180:821-7.