



UNIVERSIDAD MAYOR DE SAN SIMON
POST-GRADO DE LA FACULTAD DE MEDICINA
RESIDENCIA DE ANESTESIOLOGIA DEL CHV

HIPERGLICEMIA DURANTE LA CIRCULACIÓN EXTRACORPOREA EN CIRUGÍA CARDIACA

TRABAJO DE GRADO

AUTOR: DRA. FATIMA GRACE JIMÉNEZ BASCOPE

TUTOR: DR. MARIO ROLLANO URQUIDI

DOCENTE RESPONSABLE: DR CASIMIRO ARÉBALO BUSTAMANTE

COCHABAMBA MARZO DE 2008

INDICE

1. INTRODUCCIÓN

2. MARCO TEORICO

2.1 CONTROL DE LA GLUCOSA

2.1.1 HIPERGLICEMIA DE ESTRESS

2.1.1.1 Fisiopatología

2.1.2 Hipotermia e Hiperglicemia

2.1.3 Hiperoxia e Hiperglicemia

2.1.4 Heparina e Hiperglicemia

2.2 CIRCULACIÓN EXTRACORPOREA

2.2.1 Fisiología de la circulación

2.2.2 Hipotermia

2.2.3 Hemodilución

2.2.4 Respuesta al estrés durante CEC

2.2.5 Efecto de la anestesia en la respuesta al estrés

2.2.6 Estado ácido - base

2.3 SECUELAS DE LA HIPERGLICEMIA

2.3.1 Hiperglicemia e infección

2.3.2 Hiperglicemia y función cardiaca.

2.3.4 Hiperglicemia y coagulación

2.3.5 Hiperglicemia y función neurológica

2.4 TRATAMIENTO DE LA HIPERGLICEMIA

3. MATERIAL Y METODOS

3.1 DISEÑO METODOLOGICO

3.1.1 JUSTIFICACIÓN

3.1.2 OBJETIVOS

3.1.3 TIPO DE ESTUDIO

3.2 ANALISIS DE DATOS

4. RESULTADOS

5. CONCLUSIONES

6. RECOMENDACIONES

7. ANEXOS

8. BIBLIOGRAFIA

1. INTRODUCCIÓN

En ésta trabajo se discutirán los mecanismos fisiológicos básicos del metabolismo de la glucosa y su manejo en CEC con especial énfasis en los mediadores potenciales de la hiperglicemia

La hiperglicemia se define como niveles de glicemia en sangre por encima del rango fisiológico que se consideracomo 70 – 120 mg/dL. Recientes protocolos anestésicos sugieren que se puede considerar un estado hiperglicémico que amerite tratamiento cuando los niveles intraoperatorios de glicemia sean mayores de 200 mg/dL (1).

Es relativamente frecuente encontrar en la practica medica pacientes, que en el transcurso episodios de stress presenten hiperglicemia, sin tener diagnostico previo de diabetes mellitus; y que por carecer de tal diagnostico, generalmente se le presta poca o ninguna atención a dicha hiperglicemia, incluso ante cifras elevadas de la misma. (2-3)

En la actualidad , existen diversos estudios en los que se ha demostrado que la exposición a infusión de hormonas contrarreguladoras y/o a situaciones de estrés agudo produce insulinoresistencia y elevaciones sustanciales de las cifras de glicemia tanto en animales de experimentación (4) como en humanos(5) sugiriéndose que tal elevación se encuentra en relación al grado de estrés que cada noxa le significa a la economía del individuo.

Los avances conseguidos en cirugía cardiaca son obvios. Sin embargo, el conocimiento de los cambios metabólicos frente al estrés quirúrgico durante la cirugía extracorpórea (CEC) es aún relativamente escaso; pero es importante conocerlos, con el fin de mejorar la pauta terapéutica y el control perioperatorio de los pacientes sometidos a este tipo de intervención. La respuesta metabólica del organismo ante la cirugía cardiaca con CEC es objeto de estudio desde hace más de 30 años, pero existen datos muy contradictorios en la bibliografía, posiblemente debido, al menos en parte, a la utilización de diferentes tipos de anestesia, de CEC, etc. En todo caso, hay un reconocimiento unánime sobre la existencia de una elevación de la glucemia debida al estrés quirúrgico (6,7) .

Durante CEC, la hiperglicemia es un predictor independiente de morbilidad y mortalidad tanto en pacientes diabéticos como en los no diabéticos. (8). Está demostrado que pacientes con hiperglicemia persistente (pacientes insulino-resistentes) aumentan la mortalidad postoperatoria (9), así como de derrame cerebral (10), infarto miocárdico (IM) (11) e infección (12). El tratamiento de la hiperglicemia durante CEC ha sido controversial por el riesgo postoperatorio de hipoglicemia. Pero de cara a los efectos adversos de ésta, se debe reevaluar su umbral de tratamiento. (13)

2. MARCO TEORICO

2.1 CONTROL DE LA GLUCOSA

Para describir la hiperglicemia inducida por la CEC es necesario describir primero el ciclo normal de control de la glucosa: La principal fuente de glucosa en a dieta es a través de la ingesta de carbohidratos (féculas, azúcar y lactosa). Las dos áreas principales de la digestión de la glucosa son la boca y el intestino delgado. Las encimas liberadas por las glándulas salivares, especialmente la amilasa son los responsables de romper las moléculas de la fécula en maltosa. La capa que recubre el intestino delgado libera encimas como la maltasa, lactasa y la sucrosa, ellas convierten los carbohidratos en glucosa, fructuosa y galactosa. La glucosa es absorbida dentro de la circulación, en el duodeno, sube al yeyuno y es trasportada al hígado. En cirugía de corazón abierto, la mayor fuente exógena de glucosa, la constituyen las soluciones intravenosas y la purga del circuito extracorpóreo. (14)

Los aspectos claves para el control de la glucosa son: la detección de las variaciones de los niveles de glucosa en sangre por las células pancreáticas β y la posterior secreción de insulina. La figura 1 muestra el transporte de glucosa dentro del páncreas por el transportador GLUT2 seguida por la enzima Glucocinasa que convierte la glucosa en glucosa-6 fosfato. Entonces la glucosa-h fosfato entra en el ciclo del ácido cítrico para producir ATP. El incremento de la concentración de ATP secundaria al metabolismo de la glucosa en el páncreas nhibe los canales de KATP; causa la despolarización de la membrana, cambiando el voltaje cero del canal y por tanto promoviendo la entrada de Ca^{2+} dentro de la célula.(14)

Contrariamente, la activación de los receptores alfa₂- adrenérgicos inhibe la despolarización de la membrana

porque se abren los canales de KATP. La activación de la membrana induce la transcripción de insulina, resultando en la síntesis de preinsulina que se convierte en proinsulina de dominio A, B y C.(14)

Estas dominancias se dividen en dos cadenas unidas por dos uniones que son insulina C-peptina (con dominancia C). La insulina y la C-peptina se almacenan en un gránulo secretor, éste secreta insulina a una relación molar de 1:1. El aumento de Ca²⁺-intracelular estimula la exocitosis y la liberación del granulo secretor soltando tanto insulina como C-peptido. El C-peptido se usa como un marcador de la secreción de insulina (15) La insulina apunta a tres puntos titulares: el hígado, los adipositos y el músculo. Cuando la insulina entra en el hepatocito transportado por GLUT2, la insulina induce almacenamiento de glucosa en forma de glicógeno o convertido en forma de triglicéridos. En los mamíferos la mayor fuente de glicógeno está en el músculo y en el hígado. La insulina estimula la síntesis de glicógeno involucrando la activación tanto del transportador de glucosa y de la glucógeno sintetaza. Con la estimulación del glucagón o los agonista β₂- adrenérgicos, el glicógeno se convierte en glucosa y es transportado hacia fuera del hígado por el transportador GLUT2. A diferencia del hígado, en el adiposito y en el músculo la glucosa es transportada por el transportador insulina-sensible (GLUT4)

De forma importante, la insulina estimula marcadamente la actividad del GLUT4 que no es el caso del GLUT2. La glucosa que entra al adiposito transportada por el GLUT4, es convertida en triglicéridos. Los músculos, el cerebro y los riñones son el objetivo de los tejidos sensibles a la insulina y el principal sitio de respuesta de la insulina mediada por la glucosa. El GLUT4 es el principal transportador de glucosa en el tejido cardíaco, está localizado en las vesículas de la membrana intracelular en estado metabólico basal y es traslocado a la membrana plasmática como respuesta a estímulos como el de la insulina II, isquemia e hipoxia (16) y a la estimulación alfa₁-adrenérgico (17). El GLUT 1 se encuentra en la membrana plasmática del músculo cardíaco y es el responsable del transporte de la

glucosa basal. La glucosa se puede convertir en glicógeno o se hace el puente a través del ciclo glicolítico del ácido cítrico para generar ATP en el tejido muscular.

Cuando se produce hipoglicemia, las células pancreáticas liberan glucagón; que actúa inicialmente a nivel hepático movilizando glucosa de los depósitos de glicógeno y también se libera glucosa de los músculos, adipositos y tejido hepático. Desde el punto de vista clínico, el glucagón se libera durante periodos de ayuno como respuesta a la disminución de los niveles de glucosa en plasma y es lo que ocurre con los pacientes sin vía oral en el periodo preoperatorio. Además el glucagón induce la fosforilación de la glicógeno.fosforilasa (GPa) y ésta convierte el glicógeno en glucosa. Aunque la GPa también se induce a nivel hepático y muscular cuando las aminos-catecolaminas estimulan a los β 2-receptores. Cuando se activan la Gpa falla la transformación del glicógeno a glucosa, lo que lleva a un estado hipoglicemico. A nivel hepático, la concentración de glucosa intracelular puede exceder la de la sangre por lo que la glucosa es exportada por el transportador GLUT2 y existen factores que estimulan o interrumpen las vías descritas produciendo hipoglucemia.

2.1.1 HIPERGLICEMIA DE ESTRESS

Cuando el organismo sufre una agresión se desencadena una respuesta de estrés metabólico, en cuyo contexto aparece, casi siempre, una hiperglucemia. Ya en 1877 Claude Bernard observó que los perros sometidos a shock hemorrágico desarrollaban hiperglucemia₁. Después de él, han sido muchos los autores que han dedicado sus estudios a evaluar la influencia de la agresión en la utilización normal de la glucosa, tanto en animales de laboratorio como en seres humanos.

En la actualidad, se habla de un "metabolismo postagresión"(18,19): los pacientes con traumatismos graves, hemorragia, quemaduras o septicemia presentan una respuesta frente al estrés grave que consiste en un estado de hipermetabolismo e hipercatabolismo(20,21) en la que destaca una alteración de la respuesta a la insulina. En definitiva, parece que la respuesta al estrés condiciona alteraciones metabólicas, endocrinas e inmunológicas(22).

Al parecer, la hiperglucemia posquirúrgica se produce tanto en la cirugía programada como en la urgente, y se sugiere que su magnitud varía en función de la importancia de la intervención.

En cuanto a la técnica anestésica, se postula su influencia en las variaciones de la resistencia a la insulina. Así, algunos autores refieren un menor grado de alteraciones metabólicas cuando se realiza un bloqueo epidural, aparentemente en relación con el bloqueo de la liberación de catecolaminas y cortisol que produce esta analgesia (23). Otros autores sugieren que la combinación de anestesia general y epidural suprime en parte el incremento de la concentración plasmática de glucosa, lo que podría estar en relación con una menor liberación esplácnica de glucosa junto con un incremento en su captación periférica (24).

Recientemente se ha logrado demostrar que, efectivamente, el dolor agudo es un factor inductor de resistencia a insulina en el hombre (25), principalmente por afección del metabolismo no oxidativo de la glucosa. Durante el dolor, no se produce la supresión de la secreción endógena de glucosa mediada por insulina y existe, además, un incremento en el cortisol sérico y en los ácidos grasos libres, así como de las concentraciones de glucagón y de la hormona de crecimiento. Aunque la verdadera importancia de estos hallazgos en la respuesta de estrés aún no está clara, parece lógico pensar que pueda influir negativamente en la recuperación de los pacientes quirúrgicos, por lo que se refuerza la teoría de que el tratamiento agresivo del dolor perioperatorio debe ser un objetivo primordial para paliar la reducción postoperatoria de la sensibilidad a la insulina (26)

2.1.1.1 Fisiopatología

La aparición de hiperglucemia posquirúrgica ha llevado a los investigadores a intentar determinar si lo que se altera es la secreción pancreática de insulina o su acción en el receptor periférico tisular. Los primeros estudios (27) en 1974 parecían orientar hacia una alteración de la secreción de la insulina debida a una supresión o a un bloqueo de ésta por acción de las hormonas contrarreguladoras. El desarrollo de técnicas más específicas, como el "clamp de glucosa"¹¹, ya descrito ampliamente por DeFronzo et al en 1979, intenta distinguir si el problema radica en la capacidad de la célula beta pancreática para secretar insulina ("clamp hiperglucémico"), o si existe una disminución de la sensibilidad a la hormona en el receptor

celular ("clamp hiperinsulinémico normoglucémico"). La conclusión es que la alteración se produce preferentemente periféricamente con un aumento de la resistencia a la acción de la insulina. De hecho, se ha observado que existe un aumento de la secreción de la insulina, pero resulta ineficaz para controlar la glucemia (28,29)

También se ha estudiado el posible papel de las hormonas contrarreguladoras (cortisol, hormona de crecimiento, glucagón y adrenalina), pero no se han encontrado alteraciones significativas en sus valores en relación con el estrés quirúrgico, con excepción de un moderado aumento en la hormona de crecimiento (30,31) .

Los últimos estudios indican que es muy probable que la principal alteración radique en la célula diana, fundamentalmente en el músculo esquelético. En lo que respecta al mecanismo último por el que se altera la sensibilidad a la insulina, las técnicas de biología molecular han descrito los mecanismos moleculares de captación celular de la glucosa mediada por insulina(32). Ahora se sabe que el transportador celular de glucosa más importante en el músculo esquelético, el músculo cardíaco y los adipositos es el GLUT-4 (33,34), proteína transportadora de una hexosa, cuyas alteraciones tienen graves efectos sobre la homeostasis de la glucosa. Ya en 1999, Thorell et al demostraron, mediante realización de biopsias musculares (vastos laterales), en pacientes sometidos a cirugía ortopédica (prótesis total de cadera), que la resistencia a la insulina se desarrolla en el período postoperatorio inmediato y que está en relación con una alteración en la translocación mediada por insulina de la proteína GLUT-4 (35). Esta proteína pertenece a una familia de 5 proteínas transmembrana y es responsable de la captación de glucosa en las células del músculo esquelético y en los adipositos, donde se comporta de diferente manera en el ser humano; de este modo, se ha observado que en sujetos obesos o en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 su concentración se encuentra reducida en los adipositos, pero no en las células musculares. Sin embargo, en el caso del músculo esquelético sí parece tener un papel en relación con la resistencia a la insulina relacionada con el envejecimiento. La propia hiperglucemia condiciona una alteración en la captación celular de glucosa mediada por esta proteína, así como la falta de ejercicio(36) (reposo previo a la cirugía), o la presencia aumentada de factores de respuesta inflamatoria, como el factor de necrosis tumoral (TNF) alfa21 , el óxido nítrico, la bradicinina o los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) 1 y 2.