

# Anestesia General ADMINISTRACIÓN de INSULINA PERIOPERATORIA

## Anestesia Tutorial de la Semana 327, 18 de marzo de 2016

**Dr. Jeffrey B Dobyys, DO, CMQ**

Assistant Professor of Anesthesiology and Perioperative Medicine

Associate Medical Director, UAB

Perioperative Assessment, Consultation, and Treatment Clinics

University of Alabama at Birmingham School of Medicine

Editado por: M.A. Doane MD

Correspondencia a [atotw@wfsahq.org](mailto:atotw@wfsahq.org)

**Traducido por: Dra. Mariela Blázquez**

## PREGUNTAS

Antes de continuar, trate de responder las siguientes preguntas. Las respuestas se encuentran al final del artículo, junto a la explicación. **Por favor, responda Verdadero o Falso.**

### 1. La hiperglucemia perioperatoria se asocia con:

- a. alteración en la cicatrización de las heridas
- b. incremento en la agregación plaquetaria
- c. inmunodepresión
- d. incremento de infarto de miocardio perioperatorio
- e. incremento de infecciones en el sitio quirúrgico

### 2. Los efectos fisiológicos de la insulina incluyen:

- a. síntesis de ácidos grasos
- b. gluconeogénesis
- c. producción de glucógeno
- d. disminución de la lipólisis en el tejido adiposo
- e. regulación de la homeostasis del potasio

### 3. Las insulinas de larga duración incluyen:

- a. aspártica
- b. lispro
- c. glargina
- d. detemir
- e. regular

## PUNTOS CLAVE

- Los pacientes diabéticos son propensos a complicaciones perioperatorias significativas
- La hiperglucemia se asocia con mala cicatrización de las heridas e incremento en el riesgo de infecciones en el sitio quirúrgico
- El stress es la causa **primaria** de hiperglucemia, seguido por la interrupción iatrogénica en la administración de insulina
- Mantener una glucemia perioperatoria  $<180\text{mg/dL}$  ( $<10\text{mmol/L}$ ) se asocia con disminución de la mortalidad perioperatoria
- Los pacientes diabéticos deben ser programados como el primer paciente del día

## INTRODUCCIÓN

La insulina es una hormona producida en el páncreas y secretada en respuesta al incremento de los niveles de glucosa del plasma. El páncreas de los pacientes diabéticos Tipo I ya no fabrica insulina, mientras, que en los diabéticos Tipo II, fabrica insulina pero el cuerpo no responde a ella o lo hace escasamente. La insulina tiene varios roles en el mantenimiento de la homeostasia fisiológica, y por lo tanto, los pacientes diabéticos presentan algunos cambios en el período perioperatorio. **El metabolismo basal necesita utilizar aproximadamente la mitad de la insulina secretada por el paciente, especialmente durante el ayuno. Por esta razón, los diabéticos programados para cirugía no deben suspender la insulina.** La cirugía y la anestesia desencadenan una respuesta neuroendócrina al stress que libera hormonas contrarreguladoras. Estas están descritas en la tabla de más abajo. **(Figura 1).**

### RESPUESTA NEUROENDÓCRINA AL STRESS DE LA CIRUGÍA

Aumento de los niveles de cortisol en el plasma  
Resistencia a la insulina  
Aumento de la glucogenólisis hepática  
Aumento de la gluconeogénesis  
Alteración en la secreción pancreática de insulina  
Aumento en el catabolismo de grasas y proteínas  
Potencial para desarrollar hiperglucemia y cetosis

**Figura 1: Resumen de las principales respuestas neuroendócrinas a la cirugía**

La insulina tiene múltiples efectos fisiológicos, algunos estimulatorios (estimulación del consumo de glucosa y síntesis de lípidos), y otros inhibitorios (inhibición de la lipólisis, proteólisis, glucogenólisis, gluconeogénesis y cetogénesis). Por lo tanto su efecto es estimulatorio o inhibitorio dependiendo del tejido blanco.

Uno de los efectos de la insulina conocido más generalmente es la disminución de la concentración de glucosa en sangre.

**Tanto la hiper como la hipoglucemia se asocian con numerosos eventos adversos perioperatorios (Figura 2).** En 2012, un estudio publicado por “the NICE-SUGAR” demostró un incremento en la mortalidad en los pacientes críticamente enfermos con hiperglucemia moderada a severa, particularmente durante el shock.

HIPERGLUCEMIA	HIPOGLUCEMIA
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Depresión del sistema inmune e incremento de infecciones en el sitio quirúrgico</li> <li>• Alteración en la cicatrización de las heridas</li> <li>• Aumento perioperatorio de infarto de miocardio</li> <li>• Empeoramiento de los resultados neurológicos</li> <li>• Aumento en la duración de la dependencia del respirador</li> <li>• Aumento en el riesgo de muerte perioperatoria</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alteración en la función autonómica</li> <li>• Alteración en el flujo y composición de la sangre</li> <li>• Activación de los glóbulos blancos</li> <li>• Vasoconstricción</li> <li>• Liberación de mediadores inflamatorios y citoquinas</li> <li>• Prolongación del QT, con riesgo de arritmias fatales</li> <li>• Aumento en la mortalidad</li> </ul>

**Figura 2: Efectos adversos asociados con hiper e hipoglucemia**

## TIPOS DE INSULINA

Hay numerosas formas de describir los distintos tipos de insulina:

- Función (prandial vs basal)
- Estructura bioquímica (análoga, humana, porcina)
- Duración de acción (acción corta, acción larga y combinación fija)

## FUNCIÓN

La insulina basal, es generalmente una preparación de larga duración, diseñada para imitar la secreción basal de insulina, manteniendo valores de glucosa estables cuando los pacientes no comen. No es adecuada para cubrir los picos de glucosa después de las comidas. La insulina prandial, debe ser una preparación rápida o de corta acción, diseñada para imitar el pico de insulina que ocurre fisiológicamente con la ingesta de

alimentos. La insulina prandial se suministra más veces durante el día, antes de las comidas o en respuesta a un pico en las determinaciones de glucosa.

## **ESTRUCTURA BIOQUÍMICA**

Hay dos tipos de estructuras de insulina: insulina recombinante humana e insulina análoga. Las insulinas recombinantes humanas son esencialmente idénticas en estructura a la insulina producida en el cuerpo. Los análogos de la insulina, son similares en estructura pero tienen modificaciones menores, que permiten un rápido comienzo de acción o un efecto sin picos. Aunque los análogos son más costosos, generalmente causan menos hipoglucemia y ganancia de peso. Muchos pacientes en Estados Unidos usan hoy insulinas análogas.

Las insulinas porcinas y bovinas, son antiguas, derivadas de animales y raramente se usan en la práctica. Muchas han dejado de producirse.

## **DURACIÓN DE ACCIÓN**

Los análogos de la insulina prandiales de rápida acción son, lispro, aspártica y glulisina. Se administran previo a las comidas y tienen un comienzo de acción de 15 a 30 minutos. Su duración de acción es de 3-6 hs. El efecto pico se alcanza entre los 15 a 75 minutos. Estas preparaciones son muy usadas en el perioperatorio para la rápida corrección de la hiperglucemia.

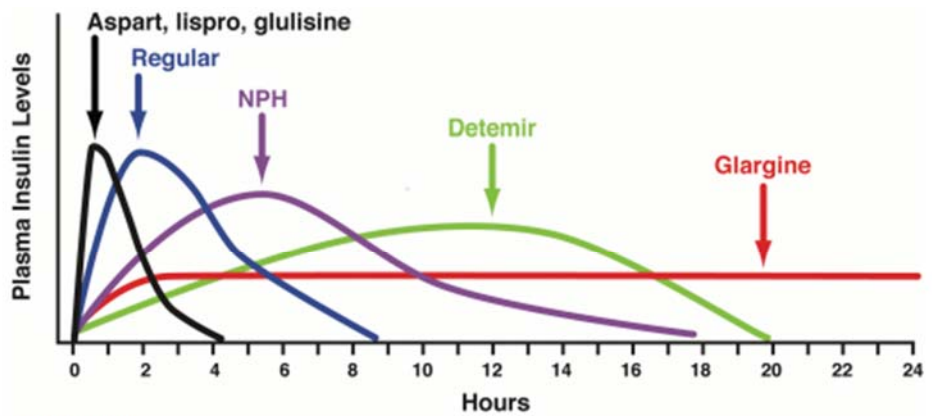
Las insulinas prandiales de corta acción, como la insulina regular, es una preparación de ADN recombinante humano, con un comienzo de acción de 30 a 60 minutos y un efecto pico a las 2 a 3 horas. La duración de acción oscila entre 3 y 8 horas.

La NPH (neutral protamine Hagedorn or Isophane insulin) es una insulina de acción intermedia que tiene pico en su actividad y por lo tanto puede causar hipoglucemia en pacientes que ayunan. Las insulinas de acción intermedia, como la NPH o las insulinas premezcladas (como los preparados con la combinación 70/30), no deben ser tratadas como insulinas basales y por lo tanto necesitan ajustes en las dosis perioperatorias.

Los análogos de la insulina basal y de larga duración como detemir y glargina se indican 1 a 2 veces al día considerando que no tienen pico de actividad (figura 3). En consecuencia, tienen poca asociación con episodios de hipoglucemia.

La insulina degludec es un análogo de acción ultra larga con una duración de acción de al menos 42 horas. Puede administrarse diariamente, cada dos días o tres veces por semana. En el ensayo The BEGIN basal bolus Type 1, demostró no ser inferior a la glargina cuando se usó como insulina basal y puede tener menos riesgo asociado de hipoglucemia nocturna. Actualmente, está aprobada para su uso en Europa pero no en Estados Unidos.

**Nota: se usaron los nombres genéricos de las preparaciones de insulina, es importante familiarizarse con los nombres comerciales locales, porque los pacientes solo conocen esos.**



**Figure 3: Insulin Profiles**

Reproduced with permission of Leslie DeGroot, MD, Editor-in-Chief, [Endotext.org](http://Endotext.org) from: Hirsch, IB, Skyler, JS. The Management of Type 1 Diabetes. [www.endotext.org](http://www.endotext.org). Version of December 18, 2015, published by MDTEXT.COM, INC, South Dartmouth, MA 02748.

## MANEJO PERIOPERATORIO

### ¿CÓMO SE DOSIFICA LA INSULINA?

Los pacientes diabéticos frecuentemente usan una preparación de insulina basal de larga duración (como glargina, detemir, o degludec). Estas preparaciones no tienen pico de acción y mantienen un nivel constante de insulina para prevenir la cetosis o hiperosmolalidad. La insulina basal no produce hipoglucemia si se omite una comida y por lo tanto puede ser continuada en el perioperatorio en sus dosis normales. Si un paciente tiene historia de hipoglucemia a la mañana, la dosis puede ser reducida un 20%.

Las insulinas prandiales usualmente son análogos de acción rápida (como lipro, aspártica o glulisina), se inyectan previo a las comidas. Reducen la glucemia en 15- 25 minutos después de la aplicación, permanecen activos solo por tres o cuatro horas y tienen alto grado de coincidencia con la ola de insulina que secreta el páncreas después de una comida. (Figura 4).

Las bombas de insulina son dispositivos portátiles que proveen una infusión continua de insulina subcutánea. Usan una insulina de acción ultra rápida continuamente, como insulina basal y usan bolos previos a las comidas. La mayoría de los pacientes, pueden tener su bomba en el intraoperatorio pero esta es una decisión que depende del médico. Las recomendaciones restringen el uso de la bomba para procedimientos cuya duración no exceda las dos horas. Para procedimientos de mayor duración, la bomba puede ser discontinuada y reemplazada por una infusión intravenosa de insulina.

### ¿POR QUÉ LA INSULINA DEBE CONTINUARSE CUANDO EL PACIENTE ESTÁ EN AYUNAS?

Los pacientes requieren un suministro continuo de insulina (sean o no diabéticos) y discontinuar o disminuir la insulina por temor a la hipoglucemia no es apropiado.

La insulina inhibe ambas, la gluconeogénesis y la conversión de glucógeno en glucosa, también inhibe la degradación de grasas a ácidos grasos y de ácidos grasos a cetonas. Una inadecuada dosificación de la insulina

puede conducir a una hiperglucemia descontrolada y eventualmente a la cetoacidosis, esta es la razón por la que la insulina basal no debe ser suspendida aunque el paciente esté en ayunas.

Preparación de insulina	Prandial	Basal	Comienzo de acción	Efecto pico	Duración	Continuo	Mantenimiento
<b>Análogos de</b>				<b>Acción Rápida</b>			
Lispro	+		15-30 min	30-75 min	3-6 hs		+
Aspártica	+		15-30 min	30-75 min	3-6 hs		+
Glulisina	+		15-30 min	30-75 min	3-6 hs		+
<b>Acción</b>				<b>Corta</b>			
Regular	+		30-60 min	2-3 horas	3-8 hs		
			Acción	intermedia			
NPH	+		2-4 horas	6-10 hs	10-18 hs	<b>Ver texto</b>	<b>Ver texto</b>
<b>Acción</b>				<b>Larga</b>			
Glargina		+	3-4 horas	Sin pico	18-24 hs	+	
Detemir		+	3-4 horas	Prácticamente sin pico	14-24 hs	+	
Degludec		+	30-90 min	Sin pico	40 hs	+	

**Figura 4: Tabla que muestra las preparaciones de insulina y las recomendaciones perioperatorias**

## OBJETIVO PERIOPERATORIO PARA LA GLUCOSA

The Normoglycaemia in Intensive Care Evaluation- Survival using Glucose Algorithm Regulation (NICE-SUGAR) Study, es un trabajo internacional, largo, randomizado, publicado en 2009. Este estudio concluye que el objetivo de glucosa en sangre de <180 mg/dL (<10 mmol/L) da como resultado menor mortalidad que objetivos menores, más restrictivos de 81-108 mg/dL (4,5-6 mmol/L). Aunque no está claro el valor específico de glucosa, muchas guías publicadas recomiendan niveles de glucosa entre 140-180 mg/dL (7-8 mmol/L).

## DOSIS Y AJUSTE DE DOSIS DE INSULINA PERIOPERATORIA

**Los pacientes diabéticos Tipo I** que usan insulinas de larga duración como la glargina pueden continuarla normalmente aunque ayunen. **Si** ese mismo paciente **es propenso a la hipoglucemia matinal**, puede reducirse la dosis un 20%. Por las razones que han sido expuestas anteriormente esta dosis no debe ser suspendida. **Las insulinas de acción rápida** como la aspártica deberían mantenerse la mañana de la cirugía. **Si llegan a presentarse valores de glucosa mayores de 200 mg/dL (11,1 mmol/L)** debería ajustarse la dosis en base a la escala.

**Los diabéticos Tipo II** pueden continuar con su insulina basal y mantener su bomba de insulina.

**Las insulinas de rápida acción** deben ser mantenidas la mañana de la cirugía. **Los pacientes que usan insulinas de acción intermedia**, como NPH, deben usar la dosis habitual la tarde anterior previa a la cirugía. **Si van a omitir la cena**, esa dosis debe ser reducida un 25%.

**La mañana de la cirugía** deben aplicarse la mitad de la dosis habitual.

**Los pacientes que usan insulinas premezcladas o combinaciones fijas** son más complicados. Las insulinas premezcladas (NPH 70/30, 75/25, 50/50) son una combinación de insulinas de acción intermedia y ya sea rápidas o de corta acción (una combinación basal y prandial). Su uso perioperatorio no se recomienda y hay tres opciones en esta situación:

### **OPCIÓN 1**

Suspender la preparación premezclada y cambiar a un régimen que incluya una insulina de larga duración. Puede hacerse usando un análogo como la glargina en lugar de la dosis nocturna de 70/30. Una fórmula rápida para la conversión es sumar la dosis total de la insulina premezclada y administrar la mitad como insulina basal la noche previa a la cirugía.

### **OPCIÓN 2**

Ajustar la dosis de la insulina premezclada. No es fácil ni económico cambiar el tipo de insulina justo antes de la cirugía. En estos casos, puede administrarse entre la mitad y tres cuartos de la dosis matinal acompañada por el suministro de dextrosa y fluidos endovenosos con chequeo frecuente del nivel de glucosa en sangre.

### **OPCIÓN 3**

Simplemente: omitir la dosis de la mañana de insulina premezclada, llevar temprano al paciente al área preoperatoria y aplicar insulina de acuerdo a los valores de glucosa que se obtengan.

Las dosis de corrección de insulina para tratar la hiperglucemia pueden ser suministradas por vía subcutánea, usando una preparación de acción rápida como la lispro o aspártica. Hay muchas fórmulas para determinar la cantidad de insulina a administrar para cada corrección, 1-4 unidades de una insulina de rápida acción por cada 50 mg/dL (2,8 mmol/L) de glucosa a reducir, o la regla de 1800 (Figura 5). Hay que tener cuidado cuando se administran múltiples dosis seguidas de insulina subcutánea, se puede sobredosificar y causar hipoglucemia. También puede usarse insulina regular endovenosa pero el pico se produce en pocos minutos y su acción dura 30-40 minutos, lo que puede causar una oscilación importante en el nivel de glucosa. Preguntarle al paciente qué corrección de insulina utiliza para cada nivel de glucosa, es una medida simple y efectiva para determinar la dosis.

La Regla del 1800 permite estimar la respuesta de reducción de glucosa a 1 unidad de insulina. Como ejemplo, asumimos que el paciente usa una dosis diaria total de insulina de 50 unidades
<p><b>Factor de Corrección = <math>1800 \div \text{Dosis Diaria Total de Insulina}</math></b></p> <p><math>1800 \div 50 = 36\text{mg/dL}</math></p> <p><math>(100 \div 50 = 2\text{mmol/L})</math></p>
Dado que se trata de estimaciones, sería razonable asumir que se puede esperar que 1 unidad de insulina reduzca la glucosa en 36-40 mg/dL (2-2,4 mmol/L)
Si un paciente tiene un nivel de glucosa de 385mg/dL (21,4mmol/L), sería razonable suministrar 4- 5 unidades de insulina esperando reducir la glucemia a 200mg/dL (11,1 mmol/L)

Figura 5: La regla de “1800”

## MANEJO INTRAOPERATORIO

El control intraoperatorio de la glucosa puede ser más efectivo con una infusión intravenosa de insulina. La vía subcutánea tiene mala absorción por la hipotermia y la vasoconstricción periférica. Un estudio publicado en 2009 encontró que la infusión intraoperatoria de insulina se asociaba con una reducción perioperatoria de infarto de miocardio en pacientes sometidos a cirugía vascular. Es importante chequear en cada institución los protocolos que pueden ser puestos en práctica en el lugar.

## MANEJO POST OPERATORIO

Los niveles de glucosa deben ser examinados al arribo del paciente a la sala de recuperación y la hiperglucemia tratada con insulinas rápidas o de corta acción. **La corrección con insulina en la sala de recuperación debe hacerse intravenosa.**

Muchos de los efectos fisiológicos de la cirugía y la anestesia, como la vasoconstricción periférica o la hipotermia pueden hacer impredecible la absorción de la insulina administrada por vía subcutánea. Los pacientes que han sido sometidos a cirugía mayor, como procedimientos abdominales largos, se beneficiarán con una infusión intravenosa de insulina en el intraoperatorio y que se continúa durante el postoperatorio. La velocidad de infusión debe ser ajustada y las correcciones administradas en base a determinaciones frecuentes de glucosa. Los pacientes que van a permanecer en ayunas, deben ser tratados con infusiones de insulina y pueden necesitar una infusión simultánea de dextrosa. Una vez que comienza a ser tolerada la ingesta, se puede pasar a la vía subcutánea.

Como la insulina regular tiene una vida media corta, la primera dosis subcutánea puede administrarse antes de discontinuar la infusión. Las insulinas rápidas o de corta acción pueden ser suministradas 1-2 horas antes de discontinuar la infusión. Cuando se administra una insulina intermedia o de larga acción debe hacerse 2-3 horas antes de discontinuar la infusión. Los pacientes que han sido sometidos a procedimientos cortos o



ambulatorios, pueden reanudar su insulina habitual una vez que hayan tolerado líquidos y sólidos. **Deben ser informados que algunos medicamentos usados en el intraoperatorio (como dexametasona) y el dolor post operatorio pueden ocasionar mayores valores en las lecturas de glucosa.** Para los pacientes a quienes se les administró insulina en el intraoperatorio o en la sala de recuperación el riesgo de hipoglucemia persiste por 1,5 horas después de recibir el bolo subcutáneo de insulina de rápida acción y entre 3-4 horas después de la inyección subcutánea de insulina de corta acción (insulina regular). Para ellos, sería beneficioso un período más prolongado de permanencia en la sala de recuperación.

## RESUMEN

- El manejo perioperatorio de la insulina puede ser un desafío pero con la introducción de los análogos de la insulina sin pico de acción es menos complicado.
- Los pacientes diabéticos deben ser ingresados primeros a la sala de cirugía, o tan pronto como sea posible para minimizar la alteración en la dosis programada de insulina.
- El manejo perioperatorio efectivo de la insulina mejora los resultados quirúrgicos.

## RESPUESTAS A LAS PREGUNTAS

1.-

A. **Verdadero**

B. **Verdadero**

C. **Verdadero**

D. **Verdadero**

E. **Verdadero** La hiperglucemia perioperatoria se asocia con todas ellas, también con peores resultados neurológicos y aumento del riesgo de muerte.

2.-

A. **Verdadero** La insulina tiene un rol primordial en la síntesis de ácidos grasos.

B. **Falso** La gluconeogénesis es la producción de glucosa desde los sitios de almacenamiento y resulta en un incremento en los niveles sanguíneos de glucosa. La insulina se asocia con el almacenamiento de glucosa como glucógeno y su disminución en los niveles de sangre.

C. **Verdadero** La insulina es un potente estimulador de la producción de glucógeno en el hígado.

D. **Verdadero** La insulina disminuye la lipólisis en el tejido adiposo y reduce la cetosis.

E. **Verdadero** La insulina regula el movimiento de potasio desde el medio extracelular al intracelular por medio de la sodio-potasio ATPasa.

3.-

A. **Falso** Aspártica, es un análogo de rápida acción con un comienzo de acción de 5-15 minutos y una duración de 3-5 horas.

B. **Falso** Lispro es un análogo de rápida acción con un comienzo de acción de 5-15 minutos y una duración de 3-5 horas.

C. **Verdadero** Glargina, es un análogo de larga acción con un comienzo de acción de 2-4 horas y una duración de 20-24 horas.

D. **Verdadero** Detemir, es un análogo de larga acción con un comienzo de acción de 2-4 horas y una duración de acción de 16-20 horas.

E. **Falso** La insulina regular es una insulina humana de corta duración con un comienzo de acción de 30-60 minutos y una duración de 5-8 horas.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sonksen P, Sonksen J. Insulin: understanding its action in health and disease. *British Journal of Anaesthesia*. 2000;85(1):69-79.
2. Hypoglycaemia and risk of death in critically ill patients. *New England Journal of Medicine* 2012;367(12):1108-18
3. Heller S, Buse J, Fisher M, Garg S, Marre M, Merker L, et al. Insulin degludec, an ultra-longacting basal insulin, versus insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): a phase 3, randomised, open-label, treat-to-target non-inferiority trial. *Lancet* (London, England). 2012;379(9825):1489-97.
4. Vann MA. Perioperative management of ambulatory surgical patients with diabetes mellitus. *Current opinion in anaesthesiology*. 2009;22(6):718-24.
5. Dobri G, Lansang M. How should we manage insulin therapy before surgery? *CCJM*. 2013;80(11):702-4.
6. Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients. *New England Journal of Medicine*. 2009;360(13):1283-97.
7. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *The New England journal of medicine*. 2006;355(18):1903-11.
8. Rhodes ET, Ferrari LR, Wolfsdorf JI. Perioperative management of pediatric surgical patients with diabetes mellitus. *Anesthesia and analgesia*. 2005;101(4):986-99, table of contents.
9. Subramaniam B, Panzica PJ, Novack V, Mahmood F, Matyal R, Mitchell JD, et al. Continuous perioperative insulin infusion decreases major cardiovascular events in patients undergoing vascular surgery: a prospective, randomized trial. *Anesthesiology*. 2009;110(5):970-7.
10. Kotagal M, Symons RG, Hirsch IB, Umpierrez GE, Dellinger EP, Farrokh ET, et al. Perioperative hyperglycemia and risk of adverse events among patients with and without diabetes. *Annals of surgery*. 2015;261(1):97-103.
11. Khan, NA, Ghali, WA, Cagliero, E. Perioperative management of blood glucose in adults with diabetes mellitus. In: *UpToDate*. Post, TW (Ed), *UpToDate*, Waltham, MA, 2016.
12. Joshi GP, Chung F, Vann MA, Ahmad S, Gan TJ, Goulson DT, et al. Society for Ambulatory Anesthesia consensus statement on perioperative blood glucose management in diabetic patients undergoing ambulatory surgery. *Anesthesia and analgesia*. 2010;111(6):1378-87.

Para leer el artículo en inglés:

[http://www.wfsahq.org/components/com\\_virtual\\_library/media/aa40c611099b3913bc891247ce8b2535-Perioperative-insulin-management.pdf](http://www.wfsahq.org/components/com_virtual_library/media/aa40c611099b3913bc891247ce8b2535-Perioperative-insulin-management.pdf)