

Diabetes y cirugía II: Principios generales de tratamiento

E. Santos, F. Gómez Peralta, J. Salvador

Departamento de Endocrinología y Nutrición. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra

RESUMEN: El manejo terapéutico y de control metabólico del paciente diabético durante el acto quirúrgico posee una trascendencia esencial para reducir la posibilidad de desarrollo de complicaciones. El mantenimiento de un adecuado estado de hidratación y la administración continua de insulina por vía intravenosa constituyen uno de los pilares básicos del tratamiento intraoperatorio.

La posibilidad de variar las dosis de insulina a lo largo de la intervención justifica la necesidad de realizar controles frecuentes de glucemia. Algunas situaciones especiales como la cirugía urgente o la realización de un by pass aorto-coronario requieren esquemas terapéuticos específicos. En todos los casos la valoración entre cirujano, anestesista y endocrinólogo representa la base sobre la que se sustentan los protocolos terapéuticos del control de un paciente diabético antes, durante y después del acto quirúrgico. Se debe tener en cuenta que, pese a la realización de protocolos de actuación generales, el tratamiento siempre debe ser individualizado debido a la gran cantidad de factores que pueden influir en el control metabólico.

SUMMARY: The therapeutic management and metabolic control during surgery has an important significance in order to reduce the course of complications. Maintaining an appropriate hydration state and continuous insulin intravenous administration represents a basic mainstay of surgical management.

The possibility of changing insulin doses all through the surgical operation justify the need of frequent blood glucose checking. Some types of surgery, such as emergency surgery or coronary by-pass require specific therapeutic schemes. As a whole the coordination among surgeon, anaesthesiologist and endocrinologist constitutes the basis of the periopera-

tive diabetic management. It must be noticed that this management must be always individualized since multiple factors may influence glycemetic control.

Palabras clave

Estrés quirúrgico; Hiperglucemia; Insulinorresistencia; Insulinodeficiencia; Insulina; Diabetes; Cirugía.

Key words

Surgical stress; Hyperglucemia; Insulin resistance; Insulin deficiency; Insulin; Diabetes; Surgery.

Correspondencia

Dra. E. Santos.
Departamento de Endocrinología y Nutrición.
Clínica Universitaria.
31080 Pamplona.

Principios generales sobre el manejo del paciente diabético

Objetivos: El objetivo principal es evitar un exceso de morbi-mortalidad. El hecho de mantener un control riguroso de la hiperglucemia durante el periodo perioperatorio, continúa siendo una cuestión controvertida. El objetivo general de minimizar el riesgo de desarrollar complicaciones crónicas derivadas de la diabetes mediante la optimización del control glucémico es secundario en la discusión sobre el manejo del paciente diabético que va a ser sometido a una cirugía.

La meta es mantener un control glucémico razonable que prevenga contra alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas agudas, hipoglucemia, hiperglucemia severa y cetosis. Esto puede conseguirse con una adecuada evaluación preoperatoria y con la necesaria

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

colaboración entre endocrinólogo, cirujano y anestesista.

Seguridad y simplicidad son dos principios que debemos tener presentes al realizar un protocolo de manejo perioperatorio en el paciente diabético. Si el protocolo es complejo, difícilmente será eficaz si tenemos en cuenta que el personal que finalmente lo lleva a la práctica con frecuencia no necesariamente es experto en el control de la diabetes.

Por otra parte, si pretendemos conseguir un nivel de glucemia lo más cercano posible a la normalidad y somos rigurosos en este aspecto, incrementamos de modo considerable el riesgo de hipoglucemia en un paciente que se encuentra bajo los efectos de la anestesia. Esto es peligroso, ya que en muchas ocasiones el paciente estará inconsciente y le resultará imposible reconocer un episodio de hipoglucemia, con el riesgo que ello supone.

Un aspecto de extrema importancia que comparten todos los protocolos de manejo, es la adecuada monitorización de la glucemia. Esta se realiza habitualmente mediante tiras reactivas que utilizan la glucosa-oxidasa como método de análisis y se leen en un reflectómetro, objetivando la cifra de glucemia capilar (los valores en plasma o suero son de 10 a 15% mayores debido a la ausencia de componentes estructurales de células sanguíneas, de manera que hay más glucosa presente por unidad de volumen). Con el objeto de mantener una precisión razonable, es importante que toda la plantilla implicada en su realización sea debidamente entrenada en su uso.

Manejo intraoperatorio

El médico responsable del manejo de la diabetes debe conocer los detalles del procedimiento quirúrgico que va a realizarse, tales como la hora prevista de comienzo, la duración del mismo y el tipo de anestesia que requiere. De este modo podrá predecir con mayor exactitud el tiempo en el que el régimen de tratamiento habitual del paciente se verá interrumpido.

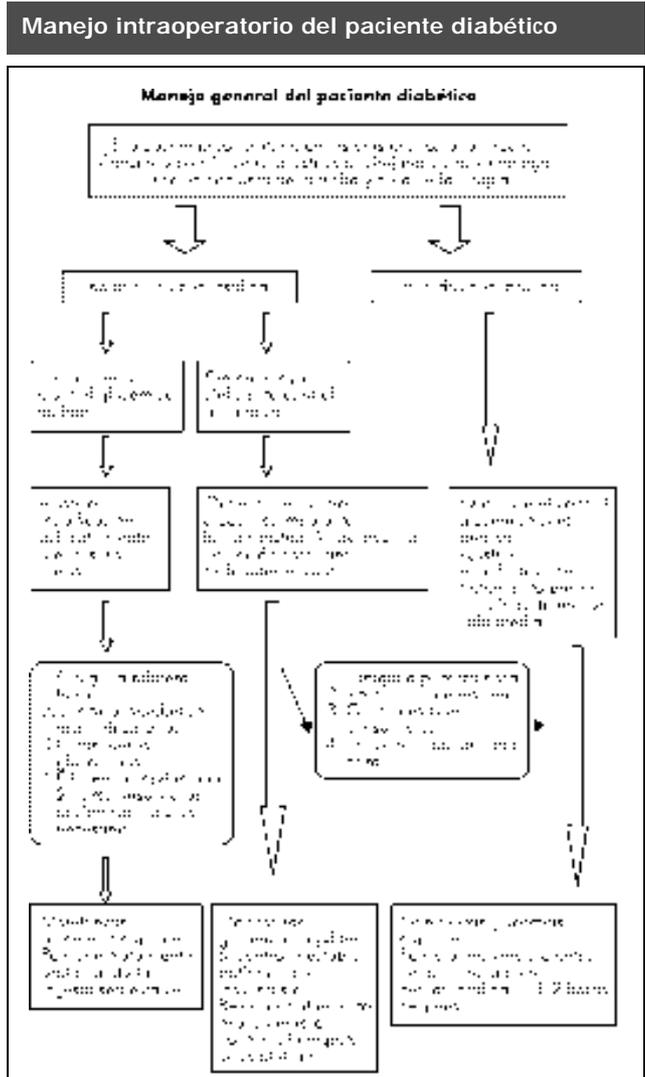
Se han propuesto diferentes regímenes para tratar a los pacientes diabéticos que van a ser sometidos a una cirugía. Las recomendaciones se clasifican, generalmente, de acuerdo con tratamiento hipoglucemiante previo y el tipo de diabetes que presente el paciente, siempre teniendo en cuenta las características de la intervención quirúrgica y el tipo de anestesia (Tabla I).

Diabetes mellitus no insulinotrada

Diabetes tipo 2 en tratamiento exclusivo con dieta

En estos pacientes la glucemia debe ser medida antes y después de la intervención, e intraoperatoriamente si la duración se prolonga. Si se llega a objetivar hiperglucemia, esta es tratada con suplementos de insulina de acción corta (regular o lispro), normalmente administrada subcutáneamente, si bien también puede controlarse mediante fluidoterapia con insulina. Habitualmente se restringe la ingesta oral después de

Tabla I



medianoche, siendo importante mantener al paciente bien hidratado mediante una solución intravenosa, contenga o no dextrosa. En aquellos pacientes en los que la cirugía se practique de modo ambulatorio es importante recordarles los signos y síntomas de hiperglucemia, insistiendo en la importancia de acudir a su médico si esto llegara a ocurrir. Es necesario tener en cuenta que el estrés de la cirugía puede conducir a descompensaciones en el control glucémico.

DM tipo 2 tratada con antidiabéticos orales

Los hipoglucemiantes orales suelen mantenerse hasta el día previo a la cirugía y retirados el mismo día en el que va a realizarse la misma. Si se objetivan cifras elevadas de glucemia durante el período perioperatorio en pacientes previamente tratados con antidiabéticos orales, deben ser corregidas mediante la administración de insulina. Dependiendo de los diferentes tipos de antidiabéticos orales, el manejo los días previos a la cirugía será diferente.

Los *inhibidores de alfa-glucosidasas* (acarbose, miglitol) atenúan la hiperglucemia postprandial inhibiendo las oligosacaridasas y disacaridasas que se encuentran en las vellosidades intestinales. Es evidente que estos agentes no son eficaces durante los periodos de ayuno.

Las *biguanidas* (metformina) sensibilizan los tejidos periféricos a la acción de la insulina y además inhiben la producción hepática de glucosa. Por otra parte, aumentan la captación periférica de glucosa por parte del músculo y el adipocito. Es aconsejable suspender dicha medicación el día de la cirugía debido a que posibles alteraciones en la función renal durante el postoperatorio, pueden potenciar el riesgo de desarrollar acidosis láctica que comportan las biguanidas.

El grupo de las *tiazolidindionas* (rosiglitazona y pioglitazona) son una nueva clase de insulino-sensibilizadores que pueden usarse para el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en monoterapia o en asociación con sulfonilureas, metformina o insulina. Estos agentes también mejoran la utilización de glucosa en los tejidos periféricos e inhiben la producción hepática de glucosa como la metformina, pero a diferencia de ésta, no se asocian con mayor riesgo de acidosis láctica. No son secretagogos y pueden ser interrumpidos el mismo día de la cirugía.

Las *sulfonilureas* estimulan la secreción de insulina, motivo por el que presentan un potencial riesgo de

hipoglucemia durante el periodo de ayuno preoperatorio, debiendo prestar especial atención a los pacientes que presentan alteraciones en la función renal. Este riesgo es dependiente de la duración de acción de cada sulfonilurea, pero puede ser minimizado mediante la monitorización de glucemia y el uso de soluciones intravenosas que contengan dextrosa. De modo rutinario, se continúa su administración el día previo a la cirugía y se suspende el mismo día de la intervención. Si el paciente ha tomado la medicación de modo inadvertido, la cirugía no necesita ser pospuesta. Sin embargo, es fundamental estrechar la monitorización de la glucemia y mantener si es preciso la administración de dextrosa intravenosa de modo continuo para evitar un episodio de hipoglucemia.

Diabetes mellitus tipo 1 ó tipo 2 tratada con insulina

Además de todos aquellos pacientes que recibían insulina previamente a la intervención quirúrgica, los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 que presenten un deficiente control metabólico (glucemia basal superior a 180 mg/dl, hemoglobina glicosilada superior a 10%) en tratamiento habitual con antidiabéticos orales, requerirán administración de insulina durante el periodo perioperatorio, así como aquellos que vayan a ser sometidos a una cirugía que requiera anestesia general.

Estimación de las necesidades de insulina

No existe un método absoluto para predecir de modo correcto las necesidades de insulina en los pacientes que van a ser sometidos a una intervención quirúrgica. Sin embargo, la correcta comprensión de la fisiología del metabolismo hidrocarbonado y su alteración en situaciones de estrés facilita el cálculo inicial de un régimen insulínico adecuado y seguro.

En condiciones basales, la glucosa plasmática en ayunas se mantiene dentro de un rango normal como consecuencia del equilibrio entre la producción hepática de glucosa y su utilización por parte de los tejidos periféricos, con un flujo aproximado de 8 gramos de glucosa por hora que es modulado por una secreción basal de 1 unidad de insulina por hora. De este modo, 1 unidad de insulina puede metabolizar aproximadamente 8 gramos de glucosa, produciendo un descenso de unos 50 mg/dl en la glucosa plasmática (1). Todos los algoritmos que se incluyen en los protocolos de manejo del paciente diabético se basan en estos

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tabla II

Necesidades de insulina dependiendo del tratamiento previo

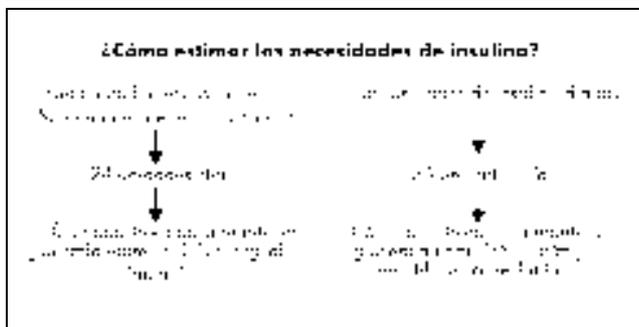


Tabla III

Ajuste de las necesidades de insulina dependiendo del control glucémico, circunstancias asociadas y tipo de cirugía

- a) Incremento de las necesidades
 - Deficiente control glucémico (glucemia basal >240mg/dl) x 1.5
 - Obesidad, enfermedad hepática, x 1.5
 - Infección severa, terapia esteroidea, x 2
- b) Tipo de cirugía
 - Cirugía general, no precisa correcciones
 - Trasplante renal x 2
 - By-pass aortocoronario x 3-5

principios. Las infusiones de insulina se modulan según la insulinosensibilidad (reflejada por la dosis total preoperatoria) y el estrés quirúrgico que se calcula existirá según el tipo de cirugía. (Tablas II y III).

La experiencia clínica muestra que la mayoría de los pacientes quirúrgicos pueden mantener un rango de glucemia entre 120 y 180 mg/dl con una infusión de insulina regular que aporte entre 1.0 U/hora y 2.0 U/hora (2,3). La estimación inicial de las necesidades de insulina se basa en el tipo de diabetes, terapia previa, grado de control glucémico en relación con la cantidad total diaria de insulina administrada, terapia esteroidea y la presencia de obesidad, fallo renal o infección. Aunque la extensión y el tipo de cirugía son importantes consideraciones para estimar los requerimientos de insulina, la experiencia clínica con los sistemas de infusión insulínica ha demostrado similares necesidades para la mayoría de los procesos excepto para los trasplantes renales y la realización de cirugía extracorpórea (4,5). La terapia esteroidea en los pacientes sometidos a trasplante renal causa insulinoresistencia que dobla e incluso triplica las necesidades de insulina. La combinación de drogas simpaticomiméticas, el uso de soluciones ricas en glucosa así como la hipotermia que conlleva la realización de un by-pass aorto-coronario, origina un incremento de 3 a 5 veces en los requerimientos de insulina para mantener un control glucémico aceptable. Algunos autores proponen aplicar un factor de insulinosensibilidad que se obtiene dividiendo la dosis total de insulina (TDI) del día previo a la cirugía entre 30, y se aplica según figura en la Tabla IV (6).

Tabla IV

Aplicación del factor de insulinosensibilidad en el cálculo de las necesidades de insulina

Ejemplo de cálculo de un algoritmo insulínico aplicando el factor de insulinosensibilidad DTI/30 (Dosis Total de Insulina)

Glucemia	incremento	cálculo	insulina regular (uds)
0-200	0	0	0
201-250	1 x (DTI/30)	1 x (120/30)	4
251-300	2 x (DTI/30)	2 x (120/30)	8
301-350	3 x (DTI/30)	3 x (120/30)	12
351-400	4 x (DTI/30)	4 x (120/30)	16
401-450	5 x (DTI/30)	5 x (120/30)	20
>450	avisar	avisar	avisar

ejemplo usando una dosis total de insulina de 120 unidades

Administración de insulina

La administración *intravenosa* está indicada en el período perioperatorio en aquellos pacientes con diabetes mellitus previamente tratada con insulina y que van a ser sometidos a procedimientos quirúrgicos largos y complejos, sobre todo si conllevan administración de anestesia general. Asimismo, es el procedimiento de elección en pacientes que requieren intervenir de urgencia y se encuentran en descompensación hiperglucémica aguda, así como en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 inestable (4,5,7). También puede estar indicado en mujeres embarazadas con diabetes mellitus tipo 1. Debemos tener en cuenta que en estados de vasoconstricción periférica, donde el compartimento subcutáneo se encuentra hipoperfundido, la administración intravenosa mantiene en circulación y a nivel tisular una concentración adecuada de insulina. Además, algunas evidencias sugieren que la absorción de insulina desde el compartimento subcutáneo se encuentra reducida en presencia de concentraciones elevadas de catecolaminas, condición habitual durante la cirugía mayor (8).

Se han descrito y comparado numerosos protocolos en cuanto a la administración de glucosa e insulina. Un adecuado aporte de glucosa es fundamental para prevenir situaciones de hipoglucemia y el catabolismo proteico. Prevenir la acumulación de cuerpos cetónicos y ácidos grasos libres es teóricamente importante porque los niveles elevados de ácidos grasos circulantes se han asociado con un incremento en el consumo de oxígeno por parte del miocardio y, en algunos casos, con riesgo de arritmias (9,10). Algunos autores recomiendan la administración de 10 gr glucosa/hora, mientras que otros sugieren 5 gr glucosa/hora (4,11-14).

La administración de insulina intravenosa puede realizarse de modo intermitente (mediante bolos de insulina regular cada 2 horas) o continuo. Hay dos regímenes básicos para aportar insulina intravenosa de modo continuo que se diferencian en que se administre glucosa e insulina conjuntamente o por separado. La evaluación comparativa de los diferentes programas es complicada por la inclusión en los estudios de pacientes con ambos tipos de diabetes, la amplia variación de los procedimientos quirúrgicos y la falta de randomización. La superioridad de cualquiera de los métodos continúa siendo una cuestión controvertida.

Si la administración es *intermitente*, se administran 10 unidades de insulina regular por vía intravenosa cada 2 horas y se suplementan con 5 unidades cada 60 minutos para niveles de glucemia superiores a 11 mmol/L (aproximadamente 200 mg/dl) (15). Teniendo en cuenta que la vida media de la insulina intravenosa se encuentra en torno a los 5 minutos, con una vida media biológica inferior a los 20 minutos (16), pocos recomendarían esta práctica por ser peligrosa e inefectiva en los pacientes con diabetes mellitus tipo 1, aunque es materia de controversia si evaluamos pacientes con DM2 insulino-tratados. No obstante, con este procedimiento no se consiguen niveles estables, produciéndose constantes picos y valles en la insulinemia circulante que favorecen la irregularidad del control glucémico.

La infusión *continua* de insulina intravenosa es el método más racional para el manejo perioperatorio, se ha demostrado que es una práctica segura, efectiva y flexible. Debe iniciarse la noche previa en aquellas cirugías que vayan a realizarse a primera hora de la mañana y en aquellos pacientes en los que se quiera mejorar el control glucémico por encontrarse su diabetes deficientemente compensada al ingreso. En el resto de casos, el paciente sigue su tratamiento habitual incluida la noche previa a la cirugía, si bien debemos tener en cuenta que en todos aquellos pacientes tratados con insulina la infusión debe iniciarse como mínimo con 2 ó 3 horas de antelación a la cirugía para obtener un control uniforme y óptimo. Es fundamental tener claro que en ausencia de un método exacto y rápido para monitorizar la glucemia a la cabecera del enfermo, no es de ningún modo seguro instaurar una infusión exclusiva de insulina intravenosa (17). Además, el anestesta deberá monitorizar la glucemia frecuentemente durante la intervención para ajustar la infusión. Es aconsejable mantener la glucemia intraoperatoria en un rango entre 120 y 200 mg/dl (siendo lo ideal entre 120 y 180 mg/dl) con el objeto de evitar posibles hipoglucemias.

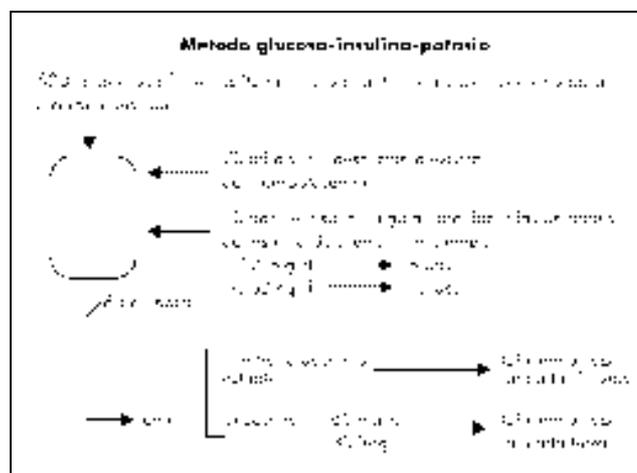
Fundamentalmente existen dos regímenes para administrar conjuntamente insulina y glucosa. En general, el método más aceptado es el que utiliza una infusión separada de glucosa e insulina, perfundidas mediante bombas de infusión individuales que permiten ajustes horarios independientes de la velocidad de cada una de las infusiones. El método alternativo es la infusión combinada glucosa-insulina-potasio.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Infusión combinada glucosa-insulina-potasio (GIK)

La insulina reduce tanto la glucemia como la potasemia. En este sentido, el método glucosa-insulina-potasio es muy seguro, ya que pequeñas aceleraciones o retrasos del funcionamiento de la vía no tienen mayor importancia (Figura 1, Tabla V). El suero glucosado utilizado puede ser al 5% o al 10%. Con dos litros diarios de suero glucosado al 10% se aportan 200gr de hidratos de carbono, cantidad suficiente para prevenir la cetoacidosis en situaciones normales, aspecto importante en la diabetes mellitus tipo 1. En la diabetes mellitus no insulinotratada, se pueden utilizar sueros glucosados al 5%. En cuanto a la dosis de insulina, es importante insistir en que cada paciente diabético es diferente y precisa una insulinoterapia específica. Sin embargo, existe una regla válida para todos ellos que se refiere a la necesidad de evaluar

Figura 1



Representación de la infusión conjunta glucosa-insulina-potasio

Tabla V

Manejo de la infusión intravenosa combinada de glucosa, insulina y potasio

Método glucosa-insulina-potasio

- 1º Iniciar el día de la intervención quirúrgica, desde las 6.00-7.00 horas sueros con las siguientes pautas:
SUERO GLUCOSADO AL 10% + 10 UNIDADES DE INSULINA REGULAR + 20 mEq DE CIK, a pasar a 85 ml/h
Si requiere suero fisiológico ponerlo en Y con los glucosados
Ajustar la velocidad de infusión según el estado de hidratación, presión venosa central, existencia de insuficiencia cardíaca o hipertensión arterial modificando también la concentración del glucosado.
- 2º Realizar controles de glucemia capilar del siguiente modo:
 - a) antes y después de la intervención quirúrgica
 - b) si la intervención se retrasa, cada 2 horas
 - c) durante el post operatorio, según las indicaciones del endocrinólogo o del médico responsable.

En función de los resultados obtenidos, modificaremos las unidades de insulina del glucosado, aproximadamente de 2 en 2 unidades. Por ejemplo, si la glucemia es superior a 200 mg/dl, podemos aumentar la insulina en 2 unidades, y si es inferior a 120 mg/dl reducirlo en 2 unidades, sustituyendo el glucosado cuantas veces sea necesario para cambiar el tratamiento.
- 3º En caso de presentar glucemias inferiores a 80mg/dl o superiores a 300 mg/dl, se repetirán controles y modificaciones cada hora, hasta lograr un control glucémico óptimo (dos o más valores sucesivos de 120 a 200 mg/dl, sin necesidad de variar el tratamiento). Otra alternativa si la cifra de glucemia es superior a 300mg/dl es cambiar el suero glucosado por un fisiológico (por ejemplo, 250cc de suero fisiológico +9 uds insulina regular a 40cc/hora) repitiendo glucemias capilares hasta conseguir un control estable, momento en el que reiniciaremos el suero glucosado.
- 4º Controlar periódicamente ionograma y urea
- 5º En caso de hipoglucemia, remontar con suero glucosado al 10% durante 15 minutos a 100-150 cc/hora. Repetir la glucemia cada 15 minutos hasta conseguir un valor superior a 120 mg/dl. A partir de ese momento se reiniciará la fluidoterapia con la mitad de insulina que estuviera pasando en el momento que se detectó la hipoglucemia.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

muy estrechamente al paciente, modificando la insulina en función de cada glucemia. En general, es habitual comenzar con 0,20-0,40 unidades de insulina por cada gramo de glucosa aportado, incrementando los requerimientos a 0,4-0,8 unidades de insulina por gramo de glucosa en pacientes obesos, con enfermedad hepática, sepsis o bajo tratamiento esteroideo. En aquellos pacientes que son sometidos a un by-pass aorto-coronario, las necesidades de insulina pueden ser hasta de 0,8-1,2 unidades de insulina por gramo de glucosa aportado (18). A pesar de estos datos, la dosis de insulina requerida siempre debe ser individualizada. Es importante advertir que algunos enfermos que precisan grandes cantidades de insulina subcutánea pueden controlarse más fácilmente con moderadas dosis de insulina intravenosa. La glucemia debe repetirse a la hora de iniciar la infusión, cuando el paciente todavía se encuentra en la planta de hospitalización, para permitir correcciones en la dosis de los sueros previamente a la intervención. Debe determinarse la glucemia cada 2 ó 3 horas durante el periodo post-operatorio, espaciando los controles cuando consideremos que la situación del paciente es estable y no se espera que existan grandes modificaciones en la dosis de insulina. Es preciso que el aporte de insulina y glucosa se acompañe del correspondiente aporte de potasio, siempre y cuando no presenten hiperpotasemia o desarrollen anuria, ya que la insulina acelera el funcionamiento de la bomba Na-K de la célula e induce hipopotasemia. Habitualmente se necesitan 20 mEq en cada 500cc de suero glucosado al 10% y la mitad cuando la concentración de glucosa es de 5%. Si se requiere la administración de suero salino fisiológico, debe administrarse en Y con la solución glucosada, nunca alternando con el mismo, ya que dificultaría el control glucémico.

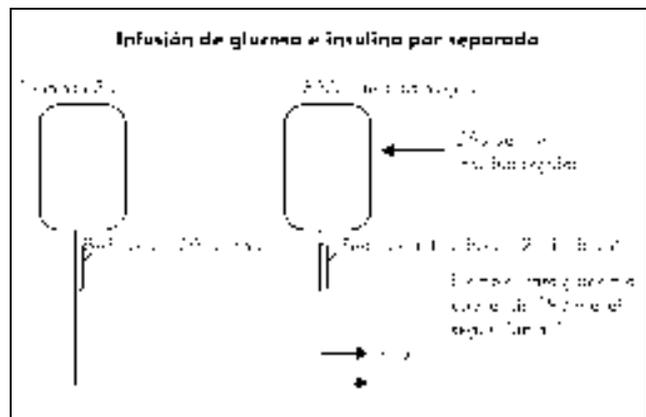
Este método carece de flexibilidad, la cual es esencial durante una intervención complicada (trasplante renal, by-pass aorto-coronario) o durante cirugía mayor (entendida como cualquier procedimiento que requiera anestesia general) en un paciente con DM tipo 1 ó tipo 2 tratada con insulina. Estos pacientes presentan, en general, mayor tendencia a sufrir oscilaciones en las cifras de glucemia y por ello están más cubiertos con un método más flexible. Sin embargo, es un método aceptable para procedimientos electivos, cuando no se anticipa que vayan a existir grandes variaciones en las necesidades de insulina. Además, si un paciente presenta inesperadamente un incremento

en las necesidades de insulina mientras está siendo tratado con la infusión de glucosa-insulina-potasio, se le puede administrar un bolus de insulina subcutánea o variar las características de la solución a infundir (1).

Infusión simultánea e independiente de glucosa e insulina

La administración de modo continuo de glucosa e insulina por separado consiste en proporcionar el suero glucosado con potasio por un lado, y la insulina disuelta en salino por otro, con bombas de perfusión que aseguren un aporte constante en todo momento (Figura 2, Tabla VI). Proporciona gran flexibilidad al permitir ajustar independientemente la velocidad de ambas infusiones, pudiéndose realizar dicho ajuste con gran rapidez. Generalmente, se necesitan unas 0,2-0,4 unidades de insulina por gramo de glucosa y por hora. Con el fin de mantener la glucemia dentro de un rango normal, se puede modificar la infusión según la insulinosensibilidad (reflejada por la dosis total de insulina el día previo a la intervención quirúrgica) y según el estrés quirúrgico previsto en función del procedimiento que se va a realizar. Además existe un conjunto de factores que puede anticipar la modificación necesaria en la dosis de insulina. Se anticipará un incremento en las necesidades de insulina en relación con la obesidad (2-3 uds/hora), sepsis (3-4 uds/hora), terapia esteroidea (3-4 uds/hora) y cirugía extracorpórea (4-6 uds/hora). Este incremento suele ser reflejo del aumento de la producción hepática de glucosa y la insulino-

Figura 2



Representación de la administración de infusiones separadas de glucosa e insulina

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tabla VI

Manejo de las infusiones intravenosas separadas de glucosa e insulina

Protocolo de infusión de glucosa e insulina

1. Suspender administración de insulina s.c. previamente a el inicio de la perfusión.
2. Perfundir suero glucosado al 5% vía i.v. mediante bomba de perfusión.
3. Preparar solución que contenga 250 uds.de insulina regular en 500 ml de suero fisiológico normal. Administrarla mediante la incorporación a una perfusión de suero glucosado al 5% utilizando una bomba de infusión. Purgar el sistema.
4. Monitorizar la glucemia capilar CADA HORA
5. Ajustar la infusión según el siguiente esquema

glucemia mg/dl	ml/h insulina	Uds/h	ml/hora del suero glucosado al 5%**
<70*	1,0	0,5	150
71-100	2,0	1,0	125
101-150	3,0	1,5	100
151-200	4,0	2,0	100
201-250	6,0	3,0	100
251-300	8,0	4,0	75
>300	12,0	6,0	50

* = detener la infusión y administrar un bolus i.v. de dextrosa al 50% en 25 ml. de agua, reiniciando la infusión cuando la glucemia supere los 80 mg/dl.

**=si queremos reducir al volumen aportado, podemos sustituir el suero glucosado al 5% por glucosado al 10%

sistencia, junto con el descenso absoluto o relativo en la disponibilidad de la insulina.

Especial atención merecen las cifras de glucemia inferiores a 70-80 mg/dl. Debido a la corta vida media de la insulina intravenosa, un breve período de insulino-deficiencia, especialmente en un paciente con DM tipo 1 o tipo 2 que precisa ser tratada con insulina, puede desembocar en un rápido deterioro del control glucémico. Es poco probable que se desarrolle un episodio de hipoglucemia significativa cuando la glucemia se controla cada hora, ya que bajo condiciones de estrés, es raro que se produzcan descensos de glucosa a mayor velocidad que 50 mg/dl/hora a menos que se administre una gran cantidad de volumen. En los pacientes que presentan riesgo de sobrecarga de volumen, se puede administrar glucosado al 50 %, pero debe realizarse mediante un catéter venoso central.

La comparación entre la técnica de infusión combinada glucosa-insulina y la basada en infusiones separadas puede observarse en la Tabla VII.

Cuidado Post-operatorio

Control metabólico. Reinstauración del tratamiento previo

Existen dos fases críticas en el cuidado perioperatorio del paciente diabético. Una es la *fase catabólica inicial*, la cual comprende desde el periodo justo antes de la cirugía hasta el periodo inmediato post-operatorio. Es fundamental mantener la glucemia entre 120 y 200 mg/dl durante el periodo que sigue inmediatamente a la operación, así como asegurar un adecuado nivel de hidratación con suero salino, utilizando vías centrales si es preciso. Es preciso tener en cuenta, que mientras

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tabla VII

Ventajas e inconvenientes de las dos técnicas de administración intravenosa de glucosa e insulina

Comparación de los dos métodos de administración de insulina intravenosa

Ventajas	
GIK	Infusiones separadas de glucosa e insulina
Seguridad	Gran flexibilidad
Simplicidad	Efectivo si oscilan necesidades
	Rapidez en la corrección metabólica
Inconvenientes	
Escasa flexibilidad	Monitorización horaria
Insuficiente control si oscilan necesidades	Riesgo de descompensación metabólica
Modificación frecuente del suero	si se interrumpe una de las infusiones

persista la fluidoterapia es conveniente monitorizar el sodio y el potasio al menos una vez cada 24 horas. La presencia de náuseas en el post-operatorio obliga a vigilar de modo más estrecho la concentración de sodio, ya que la hiponatremia induce gastroparesia y a su vez las náuseas son un potente estimulador de la secreción de vasopresina, favoreciendo el desarrollo de hiponatremia dilucional que puede llegar a ser severa.

La segunda fase es *transicional*, en la cual el paciente parcialmente recuperado del estrés quirúrgico pasa de no tomar nada por vía oral a llevar una dieta regular. Cuando el paciente empieza a ingerir líquidos, es preferible mantener un pequeño aporte a través de la infusión de insulina añadiendo suplementos preprandiales de insulina regular por vía subcutánea, dependiendo el número de unidades de la cantidad de hidratos de carbono que vayan a aportarse (1 unidad de insulina por 10 gramos de carbohidratos) y de la glucemia capilar que presente el paciente en ese momento (1). Esta transición no resulta fácil para muchos pacientes, entre ellos los que presentan gastroparesia diabética o aquellos que presentan efectos secundarios de la anestesia u otras complicaciones postoperatorias, tales como íleo paralítico. Es habitual que una vez que la alimentación vía oral ha comenzado, se produzcan picos de hiperglucemia. Por este motivo es mucho más sencillo mantener al paciente con una infusión de insulina, ya que la gran flexibilidad permite estabilizar al paciente con gran rapidez, sea el problema un exceso o un defecto de

insulina, vómitos tras la comida o mala tolerancia a la ingesta oral. Sin embargo, los regímenes subcutáneos en el post-operatorio inmediato dejan al paciente expuesto a fluctuaciones continuas en las cifras de glucemia.

Una vez que la tolerancia oral es estable, se interrumpe la infusión y en aquellos diabéticos insulino-tratados puede ser preciso seguir un régimen multi-dosis para mantener un buen control glucémico antes de iniciar su pauta de tratamiento habitual (Tabla VIII). En este sentido, debemos tener en cuenta que el control metabólico suele mejorar cuando el paciente vuelve a su actividad normal, motivo por el que no debemos aumentar en exceso el tratamiento hipoglucemiante al alta con el fin de evitar hipoglucemias.

Algunos autores proponen aplicar un factor de insulinosensibilidad, que consiste en dividir la dosis total de insulina del día previo (DTI) entre 30 (Tabla I). Es fundamental destacar la importancia de un adecuado solapamiento de la insulina intravenosa con la subcutánea con el fin de evitar periodos sin cobertura insulínica. Para ello, se suspenderá la fluidoterapia con insulina intravenosa a los 30-60 minutos de la dosis subcutánea.

En los pacientes diabéticos previamente tratados con dieta y/o antidiabéticos orales, es factible prescribir su medicación habitual si el paciente tolera adecuadamente la ingesta vía oral y la cifra de glucemia es inferior a 180 mg/dl. Cuando las cifras de glucemia son mayores, puede ser necesaria la administración temporal de insulina. Debemos tener presente que

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tabla VIII

Transición postoperatoria de la insulinoterapia intravenosa a la vía subcutánea

Tratamiento postoperatorio

1. Mantener la perfusión de glucosa e insulina hasta 30-60 minutos después de la primera dosis sc, asegurando que la tolerancia oral es adecuada.
2. Realizar determinaciones de glucemia capilar antes de cada comida, a las 2 horas después de cenar y a las 3.00 horas.
3. Administrar 6 comidas diarias (20-30 kcal/kg/día)
4. Administrar insulina de acción corta según la siguiente pauta

glucemia	desayuno	almuerzo	cena
<70	3	2	2
71-100	4	3	3
101-150	6	4	4
151-200	8	6	6
201-250	10	8	8
251-300	12	10	10
>300	14	12	12

En los controles de dos horas después de la cena y 3.00 pueden inyectarse 3-5 uds con glucemias superiores a 250 mg/dl.

5. Administrar 10-20 uds de insulina de acción intermedia a las 2 horas después de cenar

cuando el procedimiento ha requerido la administración de contraste yodado y el tratamiento previo del paciente es una biguanida, no podemos reinstaurar dicha medicación hasta verificar que la función renal no ha sufrido alteraciones. Esta medición de creatinina sérica debe realizarse 48-72 horas tras la administración del contraste.

En caso de control glucémico deficiente postoperatorio es fundamental evaluar el estado de hidratación del paciente, descartar infecciones, yatrogenia medicamentosa y asegurar que el paciente no presenta dolor. Las infecciones graves pueden alterar el control glucémico antes de ser clínicamente manifiestas. Si no se encontrase una causa clara del mal control postoperatorio, es preciso seguir buscando posibles focos infecciosos, prestando especial atención, por su frecuencia, a las infecciones de la herida, de catéteres, de la vía urinaria y de la vía respiratoria. Pomposelli y col. (19) encontraron que entre 97 pacientes con diabetes que fueron sometidos a cirugía, una cifra de glu-

cemia en el primer día post-operatorio superior a 220 mg/dl, era un predictor sensible de la aparición de infecciones nosocomiales. Los pacientes con elevadas cifras de glucemia desarrollaron infecciones en una tasa 2.7 veces superior que en los pacientes cuyas cifras de glucemia fueron inferiores a 220 mg/dl.

La cicatrización es notablemente mejor cuanto más se normalice la glucemia en el postoperatorio. Furnary y col.(20) compararon el estado de los pacientes que habían recibido insulina vía subcutánea y aquellos a los que se les había administrado vía iv iniciada perioperatoriamente. La incidencia de heridas esternales profundas fue de 0,8% en el grupo que recibió insulina intravenosa comparada con 2,0% en los pacientes que habían recibido insulina subcutánea. Además, objetivaron un incremento de riesgo de muerte cinco veces superior entre los pacientes que desarrollaron heridas esternales profundas comparado con aquellos que no desarrollaron heridas en el post-operatorio. Zerr y col. (21) observaron que el

uso de insulina intravenosa iniciado en el post-operatorio inmediato resultaba en una reducción del 60% en la aparición de heridas esternales.

Las infecciones de la herida son producidas generalmente por una flora mixta, y la cobertura antibiótica debe incluir a bacterias anaerobias, las bacterias entéricas gram negativas y *Staphylococcus aureus*. Si es necesario un desbridamiento y drenaje quirúrgico, éste debe realizarse lo más pronto posible, obteniendo muestras para cultivos. Si no responden al tratamiento antibiótico, es obligado sospechar la presencia de micosis.

Es aconsejable realizar una evaluación cardiovascular postoperatoria fundamentalmente en los pacientes con antecedentes de cardiopatía isquémica conocida, por el riesgo de isquemia silente que comporta una mortalidad elevada. Cuando el paciente inicia la deambulación se debe prestar atención a la posibilidad de que presente hipotensión ortostática relacionada con deshidratación, paresia vascular o neuropatía autonómica.

Necesidad de aporte nutricional

Durante los intervalos en los cuales la alimentación es irregular, los pacientes pueden requerir una infusión continua de dextrosa, que debe ser suficiente para prevenir hipoglucemia y cetosis (5-10 gramos de glucosa por hora) (5).

Cuando el periodo de ayuno excede 24 horas, debe plantearse proporcionar aminoácidos y lípidos además de glucosa para minimizar el catabolismo y favorecer la cicatrización de las heridas. En ocasiones no está muy claro en cuánto tiempo podrá el paciente reiniciar una ingesta normal, pudiendo ser preciso el inicio de nutrición parenteral, con el riesgo de complicaciones metabólicas que conlleva en un paciente diabético. Se recomienda también una pauta de perfusión de insulina variable, con determinaciones horarias de glucosa, no siendo necesario añadir una perfusión adicional de glucosa. Inicialmente, con el fin de calcular las necesidades de insulina, administraremos la insulina mediante una perfusión continua por separado de la nutrición parenteral. Una vez calculada una dosis de insulina estable (en 12 o 24 horas), puede añadirse a la bolsa de la nutrición parenteral y disminuir la frecuencia de los controles glucémicos. La cantidad de insulina que es necesaria durante la nutrición parenteral es elevada, y supera a menudo las 100 unidades en 24 horas.

Situaciones quirúrgicas especiales

Cirugía menor y exploraciones diagnósticas

El tratamiento de los pacientes diabéticos estables a los que se les va a practicar una *cirugía menor* permite un manejo diferente, siendo en ocasiones suficiente administrar insulina *vía subcutánea*. Sin embargo debemos recordar que si requieren anestesia general y el uso de insulina está indicado, un régimen de infusión es el método adecuado para controlar la glucemia, siendo generalmente suficiente con el régimen glucosa-insulina-potasio. Es importante que las exploraciones diagnósticas o terapéuticas que impliquen no tomar nada *vía oral* en los pacientes diabéticos se realicen tan pronto como sea posible, ya que esto permitirá que tomen su tratamiento matutino habitual y desayunen, sin alterar apenas su régimen terapéutico. Si no se conoce el periodo de tiempo que ha de esperar el paciente, lo más prudente es utilizar un método de administración intravenoso de insulina y glucosa.

Se han propuesto estrategias que incluyen inyectar 2/3 de la insulina total del paciente, seguido de la administración de un suero glucosado. Sin embargo, carecen de flexibilidad y pueden desencadenar un difícil manejo del control glucémico si la intervención no se realiza a la hora prevista.

Si el control insulínico se realiza mediante una bomba de infusión, podemos mantener su dosis basal habitual (6). Otros autores prefieren no administrar la dosis matinal de insulina o del fármaco hipoglucemiante oral si el paciente va a estar en ayunas, y determinar la glucemia capilar cada 2 o 4 horas(22). De este modo, si se objetiva hiperglucemia, se pueden administrar suplementos de insulina de acción corta por *vía subcutánea* siguiendo una pauta (Tabla IX). Este método proporciona mayor flexibilidad y no se ve alterado si se modifica la hora de la exploración o cirugía menor. Una vez realizada la intervención e iniciada la ingesta normal del paciente por *vía oral*, se puede reiniciar el régimen de tratamiento habitual.

Cirugía urgente

Los pacientes diabéticos requieren especial atención cuando son ingresados de urgencia y precisan una intervención quirúrgica. El estrés de un evento agudo provoca un rápido deterioro en el control glucémico. Por este motivo, debemos comprobar rápidamente la cifra de glucemia, el nivel de hidrata-

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Tabla IX

Manejo del control metabólico en cirugía menor

Día de la operación (si requiere ayunas)

1. No administrar la dosis habitual de insulina o hipoglucemiantes orales
2. Realizar glucemia capilar antes y después de la intervención, y cada 2 ó 4 horas.
3. Administrar insulina de acción rápida según la siguiente pauta, hasta reinicio de su pauta habitual

glucemia (mg/dl)	insulina (uds)
< 150	0
151-200	2
201-250	3
251-300	5
> 300	6

Día de la operación (si puede ayunar)

1. Administrar la dosis habitual de insulina o hipoglucemiante oral.
2. Realizar determinaciones de glucemia antes y después de la intervención
3. Administrar un suplemento de insulina si la glucemia supera los 250mg /dl
4. Reiniciar la pauta habitual de tratamiento en la comida.

ción y realizar un análisis del equilibrio ácido-base. Es evidente que el manejo perioperatorio requerirá un método agresivo para corregir las alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base, así como para controlar la glucemia. Si existe cetoacidosis, la intervención deberá ser retrasada de 4 a 6 horas cuando sea posible. Los sistemas de infusión separada de glucosa e insulina son los idóneos para modificar la glucemia de modo rápido y seguro en estas ocasiones. El manejo de la cetoacidosis implica elevadas velocidades en la infusión de insulina (0.1 unidades / kilogramo de peso / hora). En general la infusión es precedida por una inyección intravenosa de insulina regular (10 uds.). Una vez que las cifras de glucemia alcanzan valores en torno a los 240 mg/dl, deberá incluirse un suero de dextrosa al 5%. Es fundamental reponer potasio de modo adecuado, así como monitorizar el estado ácido-base, los diferentes electrolitos, el balance de líquidos y la función renal. Cuando el paciente ha pasado de 4 a 6 horas estable, la cirugía puede llevarse a cabo con mayor seguridad. No debemos olvidar que las necesidades de insulina disminuirán cuando la situación aguda se resuelva, aumen-

tando notablemente el riesgo de hipoglucemia. Por este motivo, será necesario mantener controles glucémicos frecuentes hasta que el paciente se estabilice.

Cirugía ocular

Ciertos tipos de cirugía ocular pueden producir, por un mecanismo vagal, náuseas y vómitos importantes en el postoperatorio. Este tipo de cirugía, fundamentalmente vitrectomías y cirugías retinianas, se realiza con relativa frecuencia en los pacientes diabéticos. Es importante tener esto en cuenta a la hora del manejo insulínico, siendo lo más prudente mantener el aporte de glucosa e insulina intravenoso hasta que la situación se resuelva y el paciente tolere la alimentación vía oral de modo habitual.

Cesárea

Mantener un control óptimo durante el parto es una cuestión fundamental para disminuir el riesgo de hipoglucemia neonatal, siendo recomendable el uso de una perfusión de insulina siempre que sea posible. El uso de agonistas beta-adrenérgicos (retraso del parto) o dexametasona (madurez pulmonar fetal)

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

incrementará las necesidades de insulina. Una posible pauta de inicio consistiría en administrar insulina a dosis elevadas (2.5 a 3 u/hora) por un lado, y sueros glucosados al 10% con suplementos de cloruro potásico por otro, repitiendo las glucemias a intervalos de 20 minutos hasta conseguir valores estables entre 80 y 120 mg / dl, pudiendo distanciar los controles cuando esto ocurre. Es importante variar la infusión de insulina en el momento de la salida de la placenta, ya que este órgano sintetiza y almacena hormonas hiper-glucemiantes. Por ello, en el momento de su expulsión, descenderán las necesidades de insulina de la madre. Una vez expulsada la placenta, se puede reiniciar la infusión de insulina a mitad de la dosis previa, monitorizando la glucemia hasta hallar la dosis adecuada.

Cirugía extracorpórea

La dosis de insulina requerida en este tipo de cirugía, es mucho mayor que en cualquier otra (23). Sabemos que se debe, en gran parte, al uso de soluciones ricas en glucosa (23,24), pero incluso sin ellas los requerimientos de insulina se encuentran aumentados (25). Otros factores que influyen, son el trauma quirúrgico, los efectos de la hipotermia inducida y el uso de fármacos inotrópicos. Bajo estas circunstancias, la infusión de gluicosa-insulina-potasio puede resultar insuficiente para mantener un control glucémico estable (23), siendo más aconsejable utilizar infusiones separadas de glucosa e insulina con monitorización frecuente de la glucemia (25,26). El uso

adecuado de este sistema, puede alcanzar un control glucémico similar al obtenido con páncreas artificial (25), consiguiendo que el periodo postoperatorio en los pacientes diabéticos sea similar al de los no diabéticos (27,28).

Laparoscopia

La cirugía laparoscópica supone un trauma quirúrgico menor que una cirugía convencional. Sin embargo, ha de tenerse presente que las alteraciones metabólicas que se producen y la severidad de la insulinoresistencia inducida parece ser comparable a la que sucede en una cirugía convencional (29).

En resumen, el entorno hormonal que rodea a una cirugía promueve alteraciones metabólicas que pueden tener consecuencias devastadoras en el paciente diabético. Los factores que influyen en la homeostasis del metabolismo hidrocarbonado durante este periodo son numerosos, en muchas ocasiones variables y con frecuencia difíciles de predecir. Por este motivo, el conocimiento de los posibles factores implicados junto con el sentido común, continúan siendo las herramientas principales que proporcionan un manejo del control glucémico preciso y seguro, constituyendo más un arte que una ciencia clínica. Todo ello hace que la realización de protocolos de manejo sea difícil debido a la necesidad de individualizar el tratamiento según las características del paciente y de la intervención a la que va a ser sometido. Por lo tanto, el éxito depende del trabajo en equipo entre endocrinólogo, anestesista y cirujano.

BIBLIOGRAFÍA

1. Gavin LA. Perioperative management of the diabetic patient. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1992; 21: 457-475.

2. Meyer EJ, Lorenzi M, Bohannon NW, et al. Diabetes management by insulin infusion during major surgery. *Am J Surg* 1976; 137: 323.

3. White N, Skor D, Santiago JV. Practical closed-loop insulin delivery: A system for the maintenance of overnight euglycemia and the calculation of

basal insulin requirements in insulin-dependent diabetes. *Ann Intern Med* 1982; 97: 210.

4. Alberti KGMM, Gill GV, Elliot MJ. Insulin delivery during surgery in the diabetic patient. *Diabetes Care* 1982; 5 (suppl 1): 65-77.

5. Hirsch IB, Mc Gill JB. Role of insulin in the management of surgical patients with diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1990; 13:980-991.

6. Jacober SJ, Sowers JR. An update on perioperative management of diabetes. *Arch Intern Med* 1999; 159: 2405-2411.

7. Schade DS. Surgery and Diabetes. *Med Clin North Am* 1988; 72: 1531-43.

8. Fernquist E, Gunnarsson R, Linde B. Influence of circulating epinephrine on absorption of subcutaneously injected insulin. *Diabetes* 1988; 37: 694-701.

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

9. Challoner DR, Steinberg D. Effect of free fatty acid on the oxygen consumption of perfused rat heart. *Am J Physiol* 1966; 210: 280-86.

10. Tansey MJ, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet* 1983; 2: 419-21.

11. Root HF. Preoperative care of the diabetic patient. *Postgrad Med* 1966; 40: 493-44.

12. Physician's Guide to Insulin-Dependent (type I) Diabetes. Diagnosis and Treatment. Spearling MA, Ed. Alexandria, VA, Am. Diabetes Assoc, 1988, p 84-87.

13. Engel SS. Diabetes in the surgical setting. *Pract Diabetes* 1989; 8: 10-11.

14. Watts NB, Gebhart SSP, Clark RV, Phillips LS. Postoperative management of diabetes mellitus: steady-state glucose control with bedside algorithm for insulin adjustment. *Diabetes Care* 1987; 10: 722-28.

15. Raucoules-Aime M, Ichai C, Roussel LJ, et al. Comparison of two methods of intravenous insulin administration in the diabetic patient during the perioperative period. *Br J Anesth* 1994; 72: 5-10.

16. Home PD, Massi-Benedetti M, Shepard GA, et al. A comparison of the activity and disposal of semi-synthetic human insulin and porcine insulin in

man by the glucose clamp technique. *Diabetologia* 1982; 22: 41.

17. Belsey R, Morrison J, Whitlow K, et al. Managing bedside glucose testing in the hospital. *JAMA* 1987; 258: 1634.

18. Peters A, Kerner W. Perioperative management of the diabetic patient. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995; 103: 213-8.

19. Pomposelli JJ, Baxter JK III, Babineau TJ, Pomfret EA, Driscoll DF, Forse RA, Bistrrian BR. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenteral Enteral Nutr* 1998; 22: 77-81.

20. 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.

21. Zerr KJ, Furnary AP, Grunkemeier GL, Bookin S, Kanhere V, Starr A. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetics after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997; 63: 356-61.

22. Avilés-Santa L, Raskin P. Anesthesia and Surgery. In: Lebovitz HE ed. *Therapy for Diabetes Mellitus and Related Disorders*. 3^a ed. American Diabetes Association (ADA); 1998. p. 179-86.

23. Gill GV, Sherif IH, Alberti KGMM. Management of diabetes during open heart surgery. *Br J Surg* 1981; 68: 171-2.

24. Crock PA, Ley CJ, Martin IK, Alford FP, Best JD. Hormonal and metabolic changes during hypothermic coronary artery bypass surgery in diabetic subjects. *Diabet Med* 1988; 5: 47-52.

25. Elliot MJ, Gill GV, Home PD, Noy GA, Holden MP, Alberti KGMM. A comparison of two regimens for the management of diabetes during open heart surgery. *Anesthesiology* 1984; 60: 364-8.

26. Watson BG, Elliot MJ, Pay DA, Williamson M. Diabetes mellitus and open heart surgery. A simple, practical closed loop insulin infusion system for blood glucose control. *Anesthesia* 1986; 41: 250-7.

27. Devineni R, McKenzie FN. Surgery for coronary artery disease in patients with diabetes mellitus. *Can J Surg* 1985; 28: 367-70.

28. Lawrie GM, Morris GC, Glaeser DH. Influence of diabetes mellitus on the results of coronary bypass surgery. *JAMA* 1986; 256: 1967-71.

29. Hawthorne GC, Ashworth L, Alberti KGMM. The effect of laparoscopic cholecystectomy on insulin sensitivity. *Horm Metab Res* 1994; 26: 474-7.