

Solución de glucosa-insulina-potasio (GIK): Efectos cardioprotectores de la insulina

Eduardo Martín Rojas Pérez,* Pastor Luna Ortiz,* Xenia Serrano Valdez,* Bernardo J Fernández Rivera,* Alfredo de Micheli*

Resumen

El Departamento de Anestesiología del Instituto Nacional de Cardiología utiliza la solución de glucosa-insulina-potasio como terapéutica de protección miocárdica. La energía proviene de las mitocondrias por beta-oxidación de lípidos, la degradación de la glucosa por glucólisis y el catabolismo de aminoácidos. En la isquemia miocárdica, por el pinzamiento cruzado de la aorta, disminuyen los sustratos metabólicos del miocardio y la energía generada por el trifosfato de adenosina. En isquemia miocárdica, los lípidos de cadena larga se acumulan y aumentan la permeabilidad mitocondrial, depletan el citocromo C y pierden la capacidad de regular el potencial transmembrana. En el miocardio hipoperfundido por vasoconstricción coronaria, predomina la oxidación de ácidos grasos de cadena corta y si el metabolismo de ácidos grasos en reperfusión es elevado entran más al ciclo de Krebs y como consecuencia se obtiene poca energía. La solución de glucosa-insulina-potasio aporta la glucosa que necesita el miocardio en condiciones de reperfusión y protege la integridad de la membrana celular, bombas y canales iónicos, permite mantener el potencial de acción posiblemente porque bloquea los canales de potasio dependientes de ATP y previene la pérdida de potasio; reduce la sobrecarga del calcio en el citosol y evita arritmias cardíacas, preserva la bomba de sodio ATPasa, lo que atenúa el aumento del sodio citosólico; por último, la glucosa previene la formación de radicales libres de oxígeno. Los ácidos grasos en isquemia son los responsables del metabolismo e incremento de los triglicéridos y enzimas como la acilcarnitina y acil-coenzima A con los cuales se promueve la sobrecarga de calcio intracelular y se favorecen las arritmias. La insulina tiene efectos anti-inflamatorios y anti-apopticos, y cuando la glucosa sanguínea es controlada durante el perioperatorio, reduce la mortalidad.

Summary

GLUCOSE-INSULIN-POTASSIUM (GIK) SOLUTION: CARDIOPROTECTIVE EFFECTS OF INSULIN

In the Anesthesiology Department of the Instituto Nacional de Cardiología The medical staff uses the glucose insulin potassium i.v. for myocardial protection. The energy is derived from lipidic beta oxidation, glucose breakdown and amino acid catabolism in mitochondria. In myocardial ischemia, from de aortic cross clamping, the metabolic myocardial substrates diminished as well as the energy produced by adenosine (ATP). During myocardial ischemia, an increase in long chain lipids enhances mitochondrial permeability, promotes depletion of cytochrome C and lost of the capability of transmembrane regulation. In the hypoperfused myocardium, by coronary vasoconstriction, short chain fatty acids oxidation predominates, if fatty metabolism during reperfusion is elevated. More of them will enter [1] the Krebs cycle and, as a consequence, less energy will be produced. The glucose-insulin-potassium solution provides the glucose needed by the myocardium in reperfusion conditions and protects the cellular membrane's integrity as well as pumps and ionic channels, it allows maintaining the action potential probably because ATP-dependent channels block and prevent potassium loss, it reduces the cytosol calcium overload and prevent cardiac arrhythmias, preserves the sodium ATPase pump avoiding the rise in cytosolic sodium; glucose prevents the production of free oxygen radicals. Fatty acids, during ischemia, are responsible for the metabolism and elevation of enzymes, such as acilcarnitine and acylcoenzyme-A, which promote intracellular calcium overload and arrhythmias. The insulin has anti-inflammatory effects and anti-apoptotic effects. When blood glucose is controlled during the perioperative period the mortality is reduced (Arch Cardiol Mex 2006; 76: S4, 144-151)

* Del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez.

Correspondencia: Dr. Eduardo Rojas Pérez. Departamento de Anestesiología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez. (INCICH, Juan Badiano Núm. 1 Sección XVI, Delegación Tlalpan, 14080, D.F.), Tel. 55-73-29-11 Ext. 1291. Fax: 5573-0994, E-mail: eredsp@yahoo.com.mx.

Palabras clave: Solución glucosa-insulina-potasio. Protección miocárdica. Efectos insulínicos.

Key words: Glucose-insulin-potassium solution. Myocardial protection. Effects of insulin.

Existen varias estrategias con GIK, diseñadas para lograr el control estricto de la glucosa perioperatoria. Todas estas soluciones GIK, han arrojado diferentes resultados. En un inicio se propuso que la insulina tenía la capacidad de influenciar el sustrato a través de las vías metabólicas miocárdicas y la transmisión de señales transmembrana. En cirugía de revascularización coronaria y en infarto agudo del miocardio la GIK atenúa las alteraciones postisquémicas en la homeostasis de lípidos y glucosa. También se ha encontrado que reduce la respuesta inflamatoria sistémica con la administración de GIK. El objetivo de esta revisión es analizar las acciones de la insulina como componente de la solución de GIK en la protección del miocárdico isquémico; acciones de la GIK hipoinsulinémica normoglicémica, y en la respuesta inflamatoria sistémica.

El control estricto de la concentración de la glucosa sanguínea durante el intraoperatorio, disminuye la mortalidad en los pacientes diabéticos después de la cirugía cardíaca. La diabetes mellitus, por sí misma es un factor de riesgo independiente, que adjunto a la hiperglucemia de la diabetes no controlada, estrés quirúrgico, respuesta inflamatoria sistémica secundaria a la cirugía y a la circulación extracorpórea, empeora este comportamiento¹ (Tabla I). El manejo de la glucosa en pacientes con diabetes mellitus está encaminado a evitar la hiperglucemia o la hipoglucemia. La hiperglucemia persistente, se define como cuatro mediciones seriadas con la glucosa arriba de 200 mg/dL, a pesar del tratamiento con insulina. Cuando la determinación de la glucosa se encuentra entre 150 y 200 mg/dL en el

intraoperatorio y menos de 140 mg/dL en el postoperatorio la mortalidad es menor del 2.4% en pacientes controlados de la glucemia y del 11% en pacientes no controlados. A pesar de las guías para el control de la glucemia intraoperatoria, un 50% de los pacientes no son controlados adecuadamente y el 36% de los pacientes requieren de insulina. Cuando los pacientes reciben insulina en infusión continua controlada, y la glucosa sanguínea se mantiene entre 80 y 110 mg/dL, la mortalidad disminuye en un 30%. Entonces si la glucemia está por arriba de 210 mg/dL, la mortalidad tiende a aumentar. Por lo tanto, siempre que sea posible, se deben buscar cifras cercanas a 145 mg/dL de glucosa sanguínea postoperatoria como máximo, para tratar de disminuir la mortalidad en los pacientes diabéticos y no diabéticos operados de cirugía cardíaca y torácica.²

A pesar de las recomendaciones anteriores, siempre se cuestiona si hay una relación entre el descontrol de la glucemia y la morbilidad y mortalidad en los pacientes operados de cirugía cardíaca. Es complicado responder esta pregunta, porque ha habido resultados contradictorios. Lo que está a favor menciona que es claro que la hiperglucemia aumenta el tamaño del infarto, daña la función endotelial, afecta la autorregulación de la microcirculación coronaria, disminuye el desarrollo de la circulación colateral coronaria, en parte porque se produce un aumento de las reacciones al oxígeno y los mecanismos directos relacionados con el daño a la producción del óxido nítrico. Estudios en animales demuestran que los niveles sanguíneos circulantes adecuados de insulina ofrecen ciertos efectos protectores cardíacos al activar el metabolismo del miocardio por diversas vías para protegerlo contra el daño isquémico.³ Este interés es por saber si la insulina es un predictor independiente de mortalidad,⁴ al mejorar las vías aeróbicas del metabolismo miocárdico después del período de isquemia que corresponde al pinzamiento aórtico. Esto ha sido cuestionado porque la administración de insulina preoperatoria no tiene influencia en la morbilidad y mortalidad de estos pacientes, como lo ha demostrado la aplicación de la insulina en la hiperglucemia aguda; por lo tanto, la gran importancia de la terapia de

Tabla I. Factores de riesgo independientes de complicaciones graves en pacientes diabéticos que requieren cirugía cardíaca con circulación extracorpórea.

Hipertensión pulmonar
Escaso control intraoperatorio de la glucemia
Transfusión intraoperatoria de eritrocitos
Bypass cardiopulmonar hipotérmico
Creatinina plasmática preoperatoria
Tiempo de bypass cardiopulmonar

Quattarra A, Lecomte P, Le Manach, Jacqueminet S, Platonov I, Poner N, et al: Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 2005; 103: 687-94.

Tabla II. Protocolo de insulina intravenosa postoperatoria.

Glucosa sanguínea mg/dL	Porcentaje de infusión U/h para insulina	Bolos adicionales U de insulina
< 80	Dextrosa 30% 10 mL	0
80-99	0.5	0
100-124	1	0
125-159	2	0
160-199	4	0
200-234	6	0
235-274	8	2
≥275	8	5

Quattarra A, Lecomte P, Le Manach, Jacqueminet S, Platonov I, Poner N, et al: Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients. *Anesthesiology* 2005; 103:687-94.

la insulina está en el estado agudo intra y postoperatorio y no en el crónico incluyendo el preoperatorio.⁵

La insulina como componente de la solución de GIK, aporta beneficios como reducir en el postoperatorio la fibrilación atrial, menos infección de la herida esternal, inotrópicos, soporte ventilatorio y mortalidad.⁶ Sin embargo, estos beneficios han sido puestos en duda debido a los resultados controversiales de los diferentes estudios al respecto.⁷ El análisis de la literatura reporta diferentes concentraciones de los componentes de la solución GIK, la velocidad y tiempo de administración. Nosotros pensamos que ésta es la razón por la cual algunos estudios no encuentran beneficios de la solución de GIK. También sugerimos que la solución de GIK se debe iniciar inmediatamente después de realizar la inducción de la anestesia y se debe mantener durante el bypass cardiopulmonar y en las primeras 12 horas postoperatorias. También debemos acompañar los rescates con bolos de insulina de acción rápida de acuerdo a esquema, porque el objetivo es mantener la glucosa a menos de 145 mg/dL⁸ (Tabla II). Un fundamento propuesto para iniciar esta infusión antes del bypass cardiopulmonar es lograr efecto y concentración de la insulina plasmática suficientes antes de que aparezca la resistencia a la insulina por la hipotermia y la circulación extracorpórea.⁹ Esta acción puede contribuir a mantener la glucosa sanguínea más controlada durante la circulación extracorpórea.¹⁰ Existe evidencia de que la hiperglucemia en pacientes con diabetes o sin diabetes, después de la cirugía cardíaca, causa mayor morbilidad y mortalidad, sobre todo en pacientes con riesgo de isquemia mio-

cárdica o daño por reperfusión.¹¹ En modelos experimentales, la infusión de GIK atenúa la respuesta a la isquemia por reperfusión, porque evita mayor daño endotelial y mejora la producción de óxido nítrico: por lo tanto, menor apoptosis de las células endoteliales de los vasos coronarios. A esto se le conoce como el efecto vascular protector de la GIK.¹²

La circulación extracorpórea hipotérmica induce una respuesta adrenérgica elevada, disminuye el consumo de glucosa periférica y la secreción de insulina, así como la resistencia a su acción. El resultado metabólico de la escasa acción de la insulina durante el bypass cardiopulmonar es aumento de lipólisis con mayor cantidad de ácidos grasos libres. El miocardio reperfundido no utiliza adecuadamente los ácidos grasos, utiliza glucosa; por lo tanto, una forma de saber que hay mal metabolismo es medir la cantidad de ácidos grasos no esterificados como los triglicéridos que en presencia de lipólisis estarán aumentados.

La respuesta inflamatoria sistémica, provocada por la circulación extracorpórea, es otro mecanismo por el cual se puede llegar a la hiperglucemia; una mayor respuesta inflamatoria siempre lleva consigo una mayor elevación de la glucosa. La hiperglucemia es mejor controlada si los niveles de insulina en sangre son mayores. Cuando los niveles de insulina alcanzan 700 a 800 pmol/L, los niveles de glucosa sanguínea se encuentran entre 4 y 6 mmol/L.¹ El efecto benéfico de esta cifra permanece dentro de las siguientes 6 a 8 horas postoperatorias, después el comportamiento metabólico es parecido con el aporte de solución de GIK o sin ella. En este estudio también se midieron interleucinas, y la que resultó elevada fue la IL- 1-8 en los pacientes que no recibieron solución de GIK durante el transoperatorio y las primeras 8 horas postoperatorias. La proteína C reactiva es otro marcador: se encuentra más elevada durante la circulación extracorpórea cuando los pacientes no reciben la solución GIK que cuando la reciben.¹³ Por lo tanto, se han propuesto varias acciones de la solución GIK, y específicamente de la insulina para reducir la respuesta inflamatoria sistémica¹ (Tabla III).

Efectos de la insulina sobre el flujo sanguíneo coronario

A la insulina se le ha encontrado un efecto modulador del flujo sanguíneo coronario, y produce un efecto vasodilatador coronario a dosis dependen-

Tabla III. Propiedades anti-inflamatorias de la insulina.

- Disminuye la producción de:
- Radicales libres.
- Atenúa la acción inflamatoria de la glucosa.
- Factor inhibidor de la migración de macrófagos.
- Acciones perjudiciales del factor de necrosis tumoral.
- La producción de ácidos grasos libres no esterificados.
- Potencializa la posible liberación de óxido nítrico sintetasa.
- Proteína p-47, que es una proteína llave en el sistema NADP oxidasa.
- Efecto anti-apoptico por la activación de la fosfatidilinositol-3-kinasa vía akt.
- La concentración de citocinas, así como la 1-proteína quimioatrayente (hermoattractant) de los monocitos y del factor activador del plasminógeno, especialmente notado en pacientes con obesidad exógena.
- En modelos experimentales se ha observado que estimula la proteína d-6-desaturase y d-5-desaturase, que son esenciales en la formación de prostaglandinas E2 y sus precursores, antiagregantes plaquetarios, potentes vasodilatadores y que suprimen la formación del factor de necrosis tumoral e interleucina 2.
- Efecto neuroprotector cerebral y medular contra la isquemia, junto con la insulina el factor de crecimiento, y activación de la NF-KB y Janus Kinase 8JAK.

Khaury W, Klausner JM, Ben-Abraham R, Szold O. Glucose control by insulin for critically ill surgical patients. *J Trauma*. 2004;57:1132-1134.

te, sobre todo cuando hay elevadas concentraciones plasmáticas de insulina. Estudios con emisión de positrones en los pacientes obesos jóvenes o en quienes toman dexametazona, han mostrado que la vasorreactividad coronaria está disminuida o abolida y el efecto vasodilatador coronario no se observa. En pacientes diabéticos tipo I, sin daño microvascular o neuropatía diabética, la vasorreactividad coronaria está presente, lo que significa que la insulina utiliza una vía a través del sistema nervioso simpático normofuncional para realizar este mecanismo.¹⁵ Los vasos coronarios del paciente diabético son susceptibles a la vasoconstricción por disfunción endotelial, debido a una disminución de prostaciclina y óxido nítrico con incremento de la endotelina-1. La insulina regula la vía óxido nítrico y L-arginina dando como resultado disminución de la resistencia vascular coronaria con mejoría de la función miocárdica durante la perfusión. En el paciente diabético, la insulina tiene efecto antitrombótico, porque disminuye el factor activador del plasminógeno. Estos datos muestran que la insulina tiene la capacidad de modular la perfusión coronaria; sin embargo, la administración de esteroides como la dexametazona acaba con la reserva del flujo sanguíneo coronario en pacientes diabéticos tipo I y no en los sujetos sanos.

Tratamiento de la hiperglucemia con la solución de glucosa-insulina-potasio después de la cirugía cardíaca

En muchos ensayos clínicos, los resultados de la administración de la GIK son diferentes, proba-

blemente porque en cada uno de ellos la concentración de la GIK es distinta, así como la velocidad y el tiempo de su administración son distintos. Otro motivo de obtener diferentes resultados es el objetivo por el cual se administró la GIK. Es posible que esto haya originado resultados controversiales. En el paciente diabético y no diabético, con infarto agudo del miocárdio, los niveles de creatina fosfoquinasa fracción MB (CPK MB) son menores cuando reciben la solución de GIK que cuando no la reciben, por lo que se concluye que dicha solución tiene beneficios protectores del miocardio isquémico por una vía metabólica y disminuye la mortalidad en IAM de 33 a 11%.¹⁶ En un gran estudio internacional, donde participaron más de 20,000 pacientes, las conclusiones mencionan la necesidad de otros grandes estudios con objetivos específicos para demostrar la eficacia de la GIK en el paciente que tiene IAM con elevación del ST, porque en este gran estudio de meta-análisis, no se demostró impacto en la mortalidad de los pacientes cuando sufrieron paro cardíaco, o choque cardiogénico.¹ También se ha escrito que si bien no tiene beneficio, tampoco es perjudicial en pacientes con IAM con ST elevado, sino que se refieren como un efecto neutral.¹⁸ En pacientes postangioplastia por IAM con elevación del ST, dosis elevadas de GIK produjeron mejoría en la fracción de eyección del VI y menor actividad enzimática y tamaño del infarto; probablemente la dosis elevada de GIK aportó mayor beneficio junto con la angioplastia.¹⁹ En pacientes que han sido intervenidos de angioplas-

tía coronaria trasluminal percutánea y en pacientes infartados sin signos evidentes de falla cardíaca, se ha utilizado la GIK. Se ha observado que la presión capilar pulmonar es menor, aunque sin diferencia significativa, por lo que se menciona que la GIK no afecta la función hemodinámica de manera negativa.²⁰ La angioplastia coronaria en pacientes con IAM sin elevación del segmento ST, puede originar daños por disfunción microvascular, microembolización o microinfartos. La solución GIK se ha utilizado en pacientes con estas características y se ha observado en ellos menor daño miocárdico porque los niveles de Troponina I son menores.²¹ Sin embargo, otro estudio menciona que no hay beneficios con la GIK en los pacientes postangioplastia coronaria trasluminal percutánea, porque la fracción de eyección del ventrículo izquierdo no aumenta, aunque tampoco disminuye.²² El aumento del metabolismo de la glucosa cardíaca en la isquemia y su repercusión es protector para el miocardio porque reduce la oxidación de ácidos grasos libres, lo que mejora la función del miocardio con relativa mejoría de la glucólisis. Sin embargo, los efectos protectores no parecen mediados entre la curva de balance entre los carbohidratos y los ácidos grasos libres, sino por el papel de la insulina.²³ La regulación del metabolismo cardíaco y la terapéutica para el tratamiento de la isquemia miocárdica han sido estudiadas por lo menos durante 40 años. En general, se acepta que la terapia con GIK mejora las condiciones cardíacas después del IAM, aunque esta observación no es uniforme. Las discrepancias pueden ser debidas a las grandes cantidades de líquidos administrados o a las dosis tan variadas de insulina. Es evidente que al mejorar la glucólisis mejoraría la producción de ATP, y para esto también se han ensayado otros inhibidores de la oxidación de ácidos grasos libres como la trimetazadina y la ranolazine. Estos fármacos disminuyen el consumo de oxígeno y los requerimientos de ATP para la oxidación del palmitato y de la glucosa. El acoplamiento entre la glucólisis y la oxidación de la glucosa abate la producción de protones, lo que reduce la acidosis intracelular. Sin embargo, este acoplamiento puede no deberse a la acción de la glucosa e insulina. Lo que sí se sabe, es que la producción de lactato es menor probablemente por mayor oxidación de glucosa y menor producción de ácidos grasos no esterificados. Dosis elevadas de GIK, que incluye 0.1 U kg⁻¹/h de insulina y un aporte ade-

cuado de glucosa, son adecuadas para mantener los niveles de glucosa sanguínea en pacientes operados de cirugía cardíaca y en estado crítico.² Es frecuente encontrar reportado que el mecanismo de protección miocárdica es incrementar la glucosa miocárdica para mejorar la eficiencia por disminuir el consumo de oxígeno, mejorar el acoplamiento de la oxidación de glucosa y la glucólisis, además de reducir la acidosis intracelular. Sí hay una marcada mejoría de la eficiencia cardíaca cuando se incrementan la glucosa y la insulina debido a que la relación entre la oxidación de la glucosa y la glucólisis es adecuada sobre todo después de la isquemia y la reperfusión, lo que se evidencia con una recuperación más rápida del miocardio.

Tratamiento de la hiperglucemia con una infusión de insulina en pacientes críticos y operados de cirugía cardíaca

En el paciente crítico hay varias vías para llegar a la hiperglucemia: el estrés, la inmovilidad, el aumento de catecolaminas, hormona de crecimiento, de glucagón, y la respuesta inflamatoria sistémica. En estos pacientes, los niveles elevados de insulina hacen que el hígado produzca niveles elevados de glucosa, lo que en los tejidos periféricos pronto desarrolla resistencia a la insulina.

Para prevenir la hiperglucemia, la insulina no sólo tiene efectos protectores en el corazón, también en las mitocondrias del hepatocito. Con la hiperglucemia hay cambios ultraestructurales de las mitocondrias, y estos cambios son virtualmente ausentes cuando hay normoglucemia. Esto se ha asociado con alta actividad de la cadena respiratoria en el complejo I y IV de los pacientes que reciben terapia con insulina; por lo tanto, la hiperglucemia ocasiona toxicidad del hepatocito por daño a nivel de las mitocondrias. En el diabético, se incrementa el daño oxidativo con aumento de la producción de altos niveles de radicales superóxidos, con inhibición de enzimas glucolíticas como el gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, lo que resulta en daño vascular de tejidos y órganos. La hiperglucemia afecta la movilidad de neutrófilos y su actividad de defensa con incremento de los riesgos de infección.

En una fase aguda de la enfermedad, la producción de la glucosa se aumenta por la sobrerregulación de la glucogenogénesis y de la glucoge-

nólisis; si se logra mantener niveles de insulina elevados en sangre, estas vías se suprimen. Cuando un paciente se moviliza, se estimulan las enzimas del músculo esquelético como la fosfoenolpiruvato carboxilasa y esta enzima limita la glucogenogénesis. La movilidad esquelética, estimula los transportadores de la membrana celular de la glucosa, especialmente el GLUT-4.²⁵

Cardioplejía insulínica

Sodi-Pallares y colegas,³¹ propusieron utilizar la solución de GIK para el tratamiento del IAM y establecieron que puede limitar el tamaño del área afectada, la ectopia ventricular y mejorar la sobrevivencia. Más tarde otros estudios mostraron los beneficios mencionados más la conservación de los fosfatos de alta energía y de la función ventricular. Sin embargo, los estudios posteriores no mostraron consistencia y las soluciones administradas no fueron bien estudiadas en base a su velocidad ni a su concentración de insulina y glucosa. Estas dudas, y el advenimiento de la cardioplejía sanguínea caliente, también disminuyeron el interés por la cardioplejía insulínica fría. El trifosfato de adenosina se deriva de la glucólisis y es vital para la estabilidad de la membrana celular, transporte de iones, integridad de la célula cardíaca, del endotelio vascular y de la célula muscular lisa. La conservación íntegra de la función del endotelio coronario ha sido demostrada con el paro cardíaco por cardioplejía insulínica, debido a que reduce la necrosis endotelial y los productos finales tóxicos del metabolismo de los ácidos grasos esterificados y radicales libres. La glucosa es precursor del piruvato, que con el carboxilato, maleato, oxalacetato constituye sustratos en el ciclo del ácido cítrico. La glucosa puede reponer los sustratos reducidos después de la isquemia estimulando el metabolismo oxidativo. Estudios experimentales han mostrado que la glucosa se convierte en piruvato restaurando la función contráctil y reponiendo los sustratos depletados del ciclo del ácido cítrico. Los beneficios de la insulina en el miocardio postisquemia consisten en estimular la piruvato deshidrogenasa, para estimular el metabolismo oxidativo aeróbico post reperfusión. La insulina ayuda a revertir la resistencia a la insulina, que se produce durante el bypass cardiopulmonar, así como a disminuir el consumo y la producción de ácidos grasos libres postisquemia. La cardioplejía insulínica a 29 °C estimula el meta-

bolismo aeróbico durante la reperfusión, previene la liberación de lactato y la falla ventricular con una mejoría en el índice de trabajo cardíaco. Es posible que beneficie especialmente a los pacientes diabéticos al disminuir la concentración de ácidos grasos libres. Consideramos que las bases fisiológicas de la insulina para el tratamiento del paciente en cirugía cardíaca estriban en el objetivo de tener mejor funcionamiento del miocardio en la reperfusión y la recuperación más rápida del corazón.

Normoglicemia en cirugía cardíaca con una adecuada concentración de insulina

La normoglicemia en cirugía cardíaca ha probado ser benéfica en pacientes diabéticos como en los no diabéticos. Para lograr este efecto, las concentraciones de insulina en sangre deben ser elevadas durante el bypass cardiopulmonar para que, al momento del despinzamiento de la aorta, el metabolismo miocárdico de la isquemia sea realizado por la glucosa y la insulina. Lo que indica que la solución GIK debe mantenerse durante la circulación extracorpórea y después en la terapia intensiva por lo menos durante las primeras 8 a 12 horas. Existen diferentes esquemas para realizar este tratamiento, es posible que deba ser adaptado al tipo de paciente y de acuerdo al lugar donde se realice el tratamiento.

Estudios especializados que apoyan los beneficios de la solución de glucosa-insulina y potasio

La ecocardiografía de contraste ha mostrado que la función cardíaca mejora durante la isquemia aguda. En pacientes con isquemia crónica con miocardio viable y disfunción ventricular izquierda, la GIK mejora la movilidad segmentaria de la pared del ventrículo izquierdo, el volumen sistólico final y la velocidad miocárdica. El efecto de la GIK se observa en zonas con perfusión coronaria ausente o normal. El efecto de la GIK no es mediado por catecolaminas, la presión arterial media y el lactato no varían, sino que modifica el volumen al final de la sístole. Esto sugiere que la solución de GIK mejora la función ventricular de modo semejante al de la dobutamina. El mecanismo que utiliza la solución GIK incluye efecto metabólico y sobre el flujo coronario directo. Es posible que produzca mayor cantidad de ATP por vía de la glucólisis, mejore el transporte de moléculas a nivel de la

membrana, restaure el metabolismo del calcio e inhiba la utilización de los ácidos grasos libres. El miocardio aturdido, hibernante o crónicamente mal perfundido, puede mejorar con la solución GIK, debido a que el miocardio isquémico depende del aporte de glucosa.²⁷ La prueba de estrés con dobutamina en dosis bajas se utiliza para observar miocardio viable, tal efecto ha sido comparado con el de la solución de GIK y los dos métodos son adecuados para detectar las zonas miocárdicas recuperables.²⁸ Esto también se ha reportado en pacientes que han sufrido IAM anterior.²⁹

Hiperglucemia en adultos y niños

Después de muchos avances en cirugía cardíaca, las complicaciones por déficit neurológico continúan. La hiperglucemia se ha mostrado como causa de estos daños cerebrales en modelos de animales. Hay algunas diferencias en el metabolismo de la glucosa entre el adulto y el niño. La glucosa cruza la barrera hematoencefálica por el transportador GLUT-1, y entra a la célula por el GLUT-3. La glucólisis se lleva a cabo por la fosforilación de la glucosa por la hexoquinasa 1, que junto con la acción de la GLUT-3, incrementa cinco veces el porcentaje del metabolismo de la glucosa del neonato comparado con el del adulto. Este porcentaje aumentado del metabolismo de la glucosa corresponde al aumento de la actividad sináptica, sinaptogénesis, y mielinización de ciertas zonas específicas del cerebro. El metabolismo de la glucosa abastece de ATP para proveer de energía y mantener los gradientes de los iones y preservar la homeostasis celular. El cerebro del neonato es capaz de metabolizar cuerpos cetónicos, ácidos grasos libres para generar ATP bajo otras condiciones fisioló-

gicas, también metaboliza lactato para producir ATP y un 60% de sus requerimientos energéticos. El lactato cruza la barrera hematoencefálica más que en el adulto, y durante la isquemia el cerebro del neonato es capaz de buscar en el lactato y el glucógeno reservas de energía. Estudios en animales demuestran que la hiperglucemia daña al cerebro en presencia de isquemia global o focal. Aunque la hiperglucemia ayuda a producir ATP, retrasa la glucólisis y origina falla de la producción de energía durante la isquemia; el resultado es acidosis láctica, lo que lleva a destrucción celular. La hiperglucemia ha sido mencionada como protectora del cerebro del neonato en presencia de isquemia, debido a que el cerebro neonatal es capaz de metabolizar lactato. Es importante recalcar que la hiperglucemia debe prevenirse pero también la hipoglucemia, porque se ha visto electroencefalográficamente mayor daño cerebral con hipoglucemia que con hiperglucemia en el neonato.³⁰

En resumen, consideramos que los efectos de la GIK son benéficos y que debe administrarse en los pacientes que van a cirugía cardíaca y sostenerse por lo menos de 8 a 12 horas postoperatorias.

Los efectos de la insulina como componente de la GIK, son relevantes y tienen efecto benéfico, debido a la tendencia a mejorar la morbilidad y mortalidad, sobre todo en pacientes diabéticos. La solución GIK, iniciada con Sodi Pallares,³¹ se debe administrar al paciente con isquemia miocárdica, siempre y cuando se adapte a la población, para que la velocidad, la concentración y el tiempo de administración aseguren una concentración plasmática adecuada que favorezca un mejor control de la glucemia y una mejoría de la función cardíaca.

Referencias

1. QUATTARRA A, LECOMTE P, LE MANACH, JACQUEMINET S, PLATONOV I, PONER N, ET AL: *Poor intraoperative blood glucose control is associated with a worsened hospital outcome after cardiac surgery in diabetic patients.* Anesthesiology 2005; 103: 687-94.
2. GU W, PAGEL PS, WALTIER DC, KERSTEN JR: *Modifying cardiovascular risk in diabetes mellitus.* Anesthesiology 2003; 98: 774-9.
3. KERSTEN JR, TOLLER WG, GROSS ER, PAGEL PS, WALTIER DC: *Diabetes abolishes ischemic preconditioning: Role of glucose, insulin, and osmolality.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278: H1218-24.
4. FINNEY SJ, ZEKVELD C, ELIA A, EVANS TW: *Glucose control and mortality in critically ill patients.* JAMA 2003; 290: 2041-7.
5. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, VERWAEST C, BRUYNINCKX F, SHETZ M: *Intensive insulin therapy in the critically ill patients.* N Engl J Med 2001; 345: 1359-67.
6. KRINSLEY JS: *Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heteroge-*

- neous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc* 2003; 78: 1471-8.
7. VAN DEN BERGHE G, WOUTERS P, WEEKERS F, VERWAEST C, BRUYNINCKX F, SHETZ M, ET AL: *Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insuli does versus glycemic control*. *Crit Care Med* 2003; 31: 359-66.
 8. FURNARY AP, GAO G, GRUNKEMEIER GL, WU Y, ZERR KJ, BOOKIN SO, ET AL: *Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary bypass cardiopulmonary grafting*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 125: 1007-21.
 9. LAZAR HI, CHIPKIN SR, FITZGERALD CA, BAO Y, CABRAL H, APSTEIN CS: *Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreased recurrent ischemic events*. *Circulation* 2004; 109: 1497-502.
 10. VARVALHO G, MOORE A, QIZILBASH B, LAPCHAPPELLE K, SCHRICKER T: *Maintenance of normoglycemia during cardiac surgery*. *Anesth Analg* 2004; 99: 319-24.
 11. KERSTEN JR, PAGEL PS, WALTIER D: *Hyperglycemia: An independent predictor of cardiovascular risk*. *J Cardiothorac Vasc Anaesth* 2001; 15: 404-6.
 12. MA H, ZHANG HK, YU L, ZHANG QJ, LI J, HUO JH, ET AL: *Vasculoprotective effect of insulin in the ischemic/reperfused canine heart: Role of Akt-stimulated NO production*. *Cardiovas Res* 2006 69: 57-67.
 13. VISSER L, ZUURKIER CJ, HOEK FJ, OPMEER BC, DE JONGE E, DE MOL BAJM, VAN WEZEL HB: *Glucose, insulin and potassium applied as perioperative hyperinsulinaemic normoglycaemic clamp: effects on inflammatory response during coronary artery surgery*. *BJ of Anaesth*. 2005; 95(4): 448-57.
 14. KHAURY W, KLAUSNER JM, BEN-ABRAHAM R, SZOLD O: *Glucose control by insulin for critically ill surgical patients*. *J Trauma* 2004; 57: 1132-1134.
 15. LAINE H, SUNDALL J, NUUTILA P, RAITAKARI OT, LUOTOLAHTI M, ELOMAO T, KNUUTI J: *Insulin induced increase in coronary flow reserve is abolished by dexamethasone in young men with uncomplicated type 1 diabetes*. *Heart* 2004; 90: 270-276.
 16. BACHWANI AS, KULKARNI AR, THAKKAR MG, PATEL SJ: *Role of insulin in the treatment of myocardial infarction*. *Chest* 2004; 126: 825S.
 17. METHA SR: *Impact of glucose-insulin-potassium on mortality and morbidity in over 20,000 patients with acute myocardial infarction: The CREAT-ECLA international trial*. *Circulation* 2005; 111: 1725-1726.
 18. MEHTA SR, YUSUF S, DIAZ R, ZHU J, PAIS P, XAVIER D, ET AL: *Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. The CREAT-ECLA Randomized controlled trial*. *JAMA* 2005; 293: 437-446.
 19. CASTRO PF, LARRIN G, BAEZA R: *Effects of glucose-insulin-potassium solution on myocardial salvage and left ventricular function after primary angioplasty*. *Crit Care Med* 2003; 31: 2152-2155.
 20. WANG P, LLOYD SG, CHATTAM JC: *Impact of high glucose/high insulin and dichloroacetate treatment on carbohydrate oxidation and functional recovery after low-flow ischemia and reperfusion in the isolated perfused rat heart*. *Circulation* 2005; 111: 2066-2072.
 21. YAZICI M, DEMIRCAN S, DURNA K, YASAR E, ACAR Z, SAHIN M: *Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial damage due to percutaneous coronary revascularization*. *Am J Cardiol* 2005; 96: 1517-20.
 22. VAN DER HORST IC, OTTERVANGER JP, VAN THOF AW, RERFFERS S, MIEDEMA K, HOORNTJE JC, ET AL: *The impact of glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction on infarct size and left ventricular ejection fraction*. *BMC Med* 2005; 3: 9-15.
 23. LAZAR H: *The insulin cardioplegia trial*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003; 5: 842-44.
 24. MARFELLA R, SINISCALCHI M, ESPOSITO K: *Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome*. *Diabetes Care* 2003; 26: 3129-35.
 25. VANHOREBEEK I, LANGOUCHE L, VAN DEN BERGHE G: *Glycemic and nonglycemic effects of insulin: how do they contribute to better outcome of critical illness?* *Curr Opin Critical Care* 2005, 11; 304-311.
 26. BERGSTRÄ A, SVILAAS T, VAN DEN HEUVEL AF, VAN DER HORST IC, ZIJLSTRA F: *Glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction: a hemodynamic study*. *Am Heart J* 2006; 51: 345-51.
 27. KHOURY VK, HALUSKA B, PRINS J, MARWICK: *Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction*. *Heart* 2003; 89: 61-65.
 28. YETKIN E, SENEN K, ILERI M, ATAK R, TANDOĞAN I, YETKIN O, ET AL: *Comparison of low-dose dobutamine stress echocardiography and exocardiography during glucose-insulin-potassium infusion for detection of myocardial viability after anterior myocardial infarction*. *Coron Art Dis* 2002; 13: 145-149.
 29. YETKIN E, SENEN K, ILERI M, ATAK R, TANDOĞAN I, YETKIN O, ET AL: *Identification of viable myocardium in patients with chronic coronary artery disease and myocardial dysfunction: comparison of low-dose-dobutamine stress echocardiography and echocardiography during glucose-insulin-potassium infusion*. *Angiology* 2002; 53: 671-676.
 30. FERRANTI S, GAUVREAU K, HICKEY P, JONAS R, WYPIJ D, PLESSI A, ET AL: *Intraoperative hyperglycemia during infant cardiac surgery is not associated with adverse neurodevelopmental outcomes at 1, 4, and 8 years*. *Anesthesiology* 2004; 100: 1345-52.
 31. SODI-PALLARES D, TESTELLI M, FISLEDER BL, BISTENI A, MEDRANO GA, DE MICHELI A: *Effects of an intravenous infusion of potassium glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction*. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-181.