

## EDITORIAL

*¿Está justificado el empleo de las soluciones GIK en el infarto miocárdico agudo?*

Alfredo de Micheli\*

**Palabras clave:** Infarto miocárdico agudo. Solución GIK. Efectos de GIK en la fase aguda del síndrome.**Key words:** Acute myocardial infarction. GIK solution. Short-term effects of GIK.

(Arch Cardiol Mex 2008; 78: 243-246)

**Época pasada**

**E**n la época pretrombolítica, el primer estudio objetivo, con enfoque aleatorio, de los efectos de las soluciones GIK en el infarto miocárdico agudo, fue realizado por el cardiólogo argentino Carlos Bertolasi en la unidad coronaria del Hospital Güemes de Buenos Aires. Los resultados obtenidos se describieron en un capítulo de su libro sobre cuidados intensivos para los enfermos allí hospitalizados, cuya primera edición se presentó en el Congreso Internacional de Cardiología de 1974. En estos enfermos, durante su permanencia de cinco días en la unidad coronaria, Bertolasi halló una diferencia estadísticamente significativa en lo referente a la frecuencia de arritmias, menor en los que recibieron GIK y mayor en los que no la recibieron. Por lo que toca a la mortalidad en dicho período, ésta fue más baja en los pacientes tratados que en los no tratados, aunque la diferencia no resultó significativa desde el punto de vista estadístico. Posteriormente estuvieron en favor del efecto favorable de las soluciones mencionadas las publicaciones, de tipo prospectivo y aleatorio, de los investigadores del hospital universitario de Birmingham, Alabama.<sup>1-3</sup>

La revista "American Journal of Cardiology" publicó en 1997 un simposio acerca de la utili-

dad del empleo de soluciones GIK con los resultados favorables de varios autores, entre ellos Taegt Mayer<sup>4</sup> cardiólogo con mucha experiencia en esta modalidad de tratamiento. También la revista "Circulation" editó algunos estudios bien documentados al respecto.<sup>5,6</sup> Aquél efectuado por el grupo de Estudios Cardiológicos Latinoamérica (ECLA) fue comentado con acierto por Carl S. Apstein.<sup>7</sup> Formuló este autor ciertas reservas acerca de los excelentes resultados obtenidos por los investigadores de ECLA en los enfermos sometidos a procedimientos concomitantes de reperfusión miocárdica. Bajo tal aspecto, es oportuno subrayar que las infusiones con GIK se propusieron originalmente como un tratamiento de protección del miocardio en riesgo—sobre todo del miocardio lesionado, i. e. con despolarización diastólica parcial— y no como una medida curativa ni como una terapéutica única.<sup>8</sup> Los cardiólogos de ECLA emplearon solución glucosada al 25%, 50 UI de insulina y 80 mM de KCl, dosis netamente superiores a las propuestas inicialmente por Sodi Pallares en su comunicación preliminar de 1962.<sup>9</sup> Concentraciones semejantes a las utilizadas en el estudio ECLA fueron utilizadas por cardiólogos del Hospital San Paolo de la Universidad de Milán<sup>10</sup> y lograron mejorar la perfusión y la función miocárdica regionales, sobre todo en los

\* Del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". México.

Correspondencia: Alfredo de Micheli. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH, Juan Badiano Núm. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan 14080, México, D.F.).

Recibido: 4 de abril de 2008

Aceptado: 29 de abril de 2008

segmentos adyacentes a las áreas de infarto reciente. Tales resultados se demostraron de manera objetiva mediante estudio con isótopos radiactivos. Y, en tiempos más cercanos al nuestro (i.e. en 2006), han sido confirmados por otros autores,<sup>11</sup> gracias a estudio ecocardiográfico.

### ¿En dónde estamos hoy?

A partir de 2005 varios autores, como los del estudio GIPS II, han querido investigar efectos a largo plazo del empleo de soluciones GIK en la evolución del infarto miocárdico, es decir, sobre la mortalidad a 30 días y a un año.<sup>12</sup> Dichos autores no han hallado una menor mortalidad en los pacientes tratados por lo que han proclamado la inutilidad del tratamiento, haciendo eco así a las conclusiones negativas del megaestudio internacional –puede decirse intercontinental– dirigido por Metha y cols.<sup>13</sup> Antes que nada conviene preguntarse si estos megaestudios están justificados o no. Evidentemente las soluciones GIK han sido propuestas por aplicarse en la fase aguda del infarto miocárdico, caracterizada por la existencia de signos electrocardiográficos de lesión subepicárdica o transmural (desnivel positivo del segmento RS-T) o de lesión subendocárdica (desnivel negativo recto del segmento mencionado). Tales signos son la expresión de gradientes iónicos y eléctricos entre miocardio sano y miocardio afectado o en el mismo miocardio dañado. Constituyen el sustrato de trastornos del ritmo y de la conducción, muy peligrosos para la sobrevida del enfermo. De hecho, los efectos beneficiosos esperados consisten esencialmente en una acción protectora contra las arritmias ventriculares, complicación muy grave en la fase aguda, y contra la pérdida definitiva de una parte importante del miocardio lesionado. El tratamiento en cuestión debe considerarse, pues, como una terapéutica esencialmente protectora, mientras que el restablecimiento de una perfusión miocárdica completa tiene acción curativa. Algunos autores<sup>14</sup> le atribuyen asimismo efectos protectores sobre el miocardio en el síndrome isquemia/reperusión, los que ya fueron sugeridos hace 25 años por ciertos investigadores.<sup>15</sup>

Por lo que toca a la mortalidad a 30 días o al año desde el inicio del cuadro clínico, intervienen evidentemente muchos factores. En general, éstos no se toman en cuenta. Por ej: los sujetos fallecidos ¿habían sido sometidos a rehabilitación cardíaca o no? ¿Habían seguido regular-

mente normas higiénico-dietético-medicamentosas o no? ¿Estaban trabajando sometidos a stress o no? Más aún, como es bien sabido, pueden presentarse factores imprevistos particularmente en sujetos diabéticos o hipertensos.

### Comentario

Para valorar los efectos de la aplicación de las soluciones GIK en el infarto miocárdico agudo, no parecen ser necesarios megaestudios ni estudios multicéntricos más o menos heterogéneos, sino limitarse a un campo bien determinado de observación. Debe tenerse presente que este tratamiento coadyuvante no es curativo, sino de protección del miocardio en riesgo durante la fase aguda del síndrome de infarto. Además, no debe olvidarse que si el desnivel positivo del segmento RS-T dura unas semanas o más desde el inicio del síndrome, esto no necesariamente debe ser debido a ineficacia de las soluciones GIK. En tales casos, pueden coexistir áreas miomalácicas o aneurismáticas. Las soluciones mencionadas deben proteger el miocardio parcialmente despolarizado, i.e. lesionado, contra el originarse de arritmias ventriculares y mantener la contractilidad miocárdica sobre todo en zonas periféricas o circunvecinas a las dañadas. Como se señaló a su tiempo en estudios experimentales,<sup>16</sup> y también en publicaciones más recientes,<sup>17</sup> cabe la posibilidad de producir una nefasta hiperglucemia.<sup>18</sup> Esto permite pensar que no es prudente aumentar la concentración de glucosa a más del 25%, mientras que conviene incrementar la administración de insulina a más de las 20 UI propuestas inicialmente. Es preciso tener en cuenta que el efecto curativo se debe al pronto restablecimiento del riego sanguíneo al miocardio afectado, por procedimientos farmacológicos o intervencionistas o quirúrgicos. Y, evidentemente, el resultado será variable según las características específicas de cada paciente y de cada infarto. Por lo tanto, la sobrevida a 30 días o al año no puede estar relacionada solamente con el empleo de dichas soluciones en la fase aguda del síndrome. De todos modos, debe tenerse presente que la insulina administrada por vía venosa es útil para mantener la normoglucemia –o evitar una hiperglucemia<sup>19-22</sup> – así como por su acción antiinflamatoria,<sup>23</sup> y el potasio para restablecer una concentración intracelular satisfactoria de dicho electrolito.<sup>24</sup> Asimismo merece considerarse que la administración de insulina, componente esencial, con glucosa y

potasio puede ofrecer mayor seguridad.<sup>25</sup> Investigaciones recientes de autores chinos<sup>26</sup> han demostrado experimentalmente que esta hormona, en dosis fisiológicamente tolerables, logra reducir las alteraciones miocárdicas debidas al síndrome isquemia/reperfusión y mejorar la recuperación funcional miocárdica en modelos caninos, mientras que dosis no elevadas de glucosa exógena son útiles para la cardioprotección contra la insulina en dicho síndrome. Los resultados de tales investigaciones sugieren que un aporte bajo de glucosa al miocardio isquémico, al comienzo de la reperfusión, puede constituir un “postcondicionamiento” metabólico reduciendo el daño miocárdico por una reperfusión prolongada. Los autores citados relatan haber obtenido resultados semejantes en los animales tratados con sola insulina y en los que recibieron la solución GIK completa. Esto podría hacer pensar en la inutilidad de asociar la insulina con glucosa y potasio. Sin embargo, es preciso tomar en cuenta que el sistema glucosa-insulina es un poderoso donador de energía y el potasio tiene acción antiarrítmica, muy útil en la fase aguda del infarto miocárdico.

Por otra parte, puesto que la curación de la cardiopatía isquémica aguda se debe al restablecimiento de una perfusión miocárdica completa, es legítimo pensar que la defunción antes de los plazos fijados arbitrariamente ocurra porque tal reperfusión no se ha logrado o porque el proceso ateroscleroso ha continuado su progresión en las coronarias o porque se han presentado otras circunstancias particulares. Por lo tanto, cabe pre-

guntar: ¿Serían éstas suficientes razones para suprimir drásticamente los procedimientos de reperfusión miocárdica? Más aún, los resultados favorables de la terapéutica metabólica con GIK, obtenidos en estudios anteriores ¿se deben a que éstos se efectuaron en pequeños grupos de enfermos, o a que se realizaron de manera correcta? Una muy amplia reseña de los resultados a corto plazo –y algunos también a largo plazo– del empleo de las soluciones GIK en el infarto miocárdico agudo, ha sido publicada este año por RA Kloner y RW Nesto.<sup>27</sup> Estos autores insisten en la importancia de determinar la glucemia antes de comenzar la aplicación de GIK, así como durante el tratamiento. Otros efectos benéficos de la terapéutica metabólica mencionada han sido relatados en un editorial del Dr. LH Opie.<sup>28</sup>

Cabe una última consideración. Se ha señalado<sup>29</sup> que las soluciones GIK no dan buenos resultados cuando existe una disfunción diastólica aislada. En tales casos, tampoco los agentes inotrópicos son eficaces porque la disfunción diastólica, por sí sola,<sup>30</sup> no constituye una forma de insuficiencia cardíaca.

En conclusión, parecería lógico y provechoso realizar estudios comparativos homogéneos acerca de la utilidad del empleo de soluciones GIK durante toda la fase aguda del infarto miocárdico –no sólo durante las primeras 12 ó 24 horas–, en unidades coronarias y no enfocarlos sobre la mortalidad a 30 días o al año, i.e. ya fuera de la fase aguda del síndrome.

Consideraciones análogas<sup>31</sup> valen en lo referente al uso de las soluciones GIK en cirugía cardíaca.

## Referencias

1. ROGERS WJ, RUSSELL JR RO, MC DANIEL HG, RACKLEY CE: *Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial metabolism in man*. Am J Cardiol 1977; 40: 421-428.
2. ROGERS WJ, SEGALL PH, MC DANIEL HG, MANTLE JA, RUSSELL JR RO, RACKLEY CE: *Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction. Effects on myocardial hemodynamics, substrates and rhythm*. Am J Cardiol 1979; 43: 801-809.
3. MANTLE JA, ROGERS WJ, SMITH LR, MC DANIEL HG, PAPAPIETRO SE, RUSSELL JR RO, RACKLEY CE: *Clinical effects of glucose-insulin-potassium on left ventricular function in acute myocardial infarction. Results from a randomized clinical trial*. Am Heart J 1981; 102: 313-324.
4. TAEGTMAYER H, GOODWIN GW, DOENST T, FRAZIER OH: *Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart*. Am J Cardiol 1997; 80: 3A-10A.
5. FATH-ORDOUBADI F, BEATT KJ: *Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials*. Circulation 1997; 96: 1952-1956.
6. DÍAZ R, PAOLASSO EA, PIEGAS LS, TAJER CD, GIL MORENO M, CORVALÁN R, ET AL: *Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial*. Circulation 1998; 98: 2227-2234.
7. APSTEIN CS: *Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. Remarkable results from a new prospective, randomized trial*. Circulation 1998; 98: 2223-2226.
8. SODI PALLARES D, DE MICHELI A: *Un tentativo di reintegrazione ionica cellulare in alcune malattie*

- cardiovascolari*. Atti Acc Med Lombarda 1962; 17(4): 509-519.
9. SODI PALLARES D, TESTELLI MR, FISHLEDER BL, BISTENI A, MEDRANO GA, FRIEDLAND C, 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(2): 166-181.
  10. MARANO L, BESTETTI A, LOMUSCIO A, TAGLIABUE L, CASTINI D, TORRICONE D, ET AL: *Effects of infusion of glucose-insulin-potassium on myocardial function after a recent myocardial infarction*. Acta Cardiol 2000; 55(1): 9-15.
  11. KLEIN L, VAN CAMPEN L, SIESWERDA GT, KAMP O, VISSER CA, VISSER FC: *Glucose-Insulin-Potassium echocardiography detects improved segmental myocardial function and viable tissue shortly after acute myocardial infarction*. J Am Soc Echocardiogr 2006; 19(6): 763-771.
  12. RASOUL S, OTTERVANGER JP, TRINMER JR, SVILAAS T, HENRIQUES JPS, DAMBRINK J-HE, VAN DER HORST ICC, ZIJLSTRA F: *One year outcomes after glucose-insulin-potassium in ST elevation myocardial infarction: The glucose-insulin-potassium study II (GIPS-II)*. Int J Cardiol 2007; 122: 52-55.
  13. METHA S R, YUSUF S, DÍAZ R, ZHU J, PAIS P, XAVIER D, ET AL: *CREATE-ECLA Trial Group Investigators: Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-Segment elevation myocardial infarction: The CREATE-ECLA randomized controlled trial*. JAMA 2005; 293: 437-446.
  14. EIFERMAN D, PÉREZ-TAMAYO R A, ABE K, OKUM E, HIGGINS R: *Real-time monitoring of cardiac metabolism using biosensors shows myocardial protection during ischemia-reperfusion injury with glucose-insulin-potassium administration*. Surgery 2007; 142: 150-155.
  15. HESS ML, OKABE E, POLAND J, WERNER M, STEWART JA, GREENFIELD LJ: *Glucose-insulin-potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion; a new proposed mechanism by the scavenging of free radicals*. J Cardiovasc Pharmacol 1983; 5: 35-43.
  16. DE MICHELI A, MEDRANO GA, SODI PALLARES D: *Efectos de algunas soluciones electrolíticas sobre la evolución electrocardiográfica del infarto experimental agudo del miocardio*. Arch Inst Cardiol Mex 1963; 39(5): 567-580.
  17. DE MICHELI A: *La terapéutica metabólica con glucosa-insulina-potasio. Bosquejo histórico*. Arch Inst Cardiol Mex 2000; 70(6): 609-615.
  18. SU H, SUN X, MA H, ZHANG H-F, YU D-J, HUANG C, ET AL: *Acute hyperglycemia exacerbates myocardial ischemia/reperfusion injury and blunts cardioprotective effects of GIK*. Am J Physiol (Endocrinol Metab) 2007; 293: E629-E635.
  19. MALMBERG K, RYDEN L, EFENDIC S, HERLITZ J, NICOL P, WALDENSTROM A, ET AL: *Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): Effects on mortality at 1 year*. J Am Coll Cardiol 1995; 26: 57-65.
  20. HAFSTAD AD, SOLEVAG GH, SEVERSON DL, LARSEN T S, AASUM TS: *Perfused hearts from type 2 diabetic (db/db) mice show metabolic responsiveness to insulin*. Am J Physiol (Heart Circ Physiol) 2006; 290: H1763-H1769.
  21. HAFSTAD AD, KHALID A M, HOW O-J, LARSEN TS, AASUM E: *Glucose and insulin improve cardiac efficiency and postischemic functional recovery in perfused hearts from type 2 diabetic (db/db) mice*. Am J Physiol (Endocrinol Metab) 2007; 292: E1288-1294.
  22. ZARICH SW, NESTO RW: *Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction*. Circulation 2007; 115: e436-e439.
  23. KOSKENTARI JK, KAUKORANTE PK, RIMPILAINE J, VAINIONPAA PP, ONTONEN PP, SURCEL HM, ET AL: *Anti-inflammatory effect of high-dose insulin treatment after urgent coronary revascularization surgery*. Acta Anaesthesiol Scand 2006; 50: 962-969.
  24. CHERBAKOFF A, TOJAMA S, HAMILTON WF: *Relation between coronary sinus plasma potassium and cardiac arrhythmias*. Circ Res 1957; 5: 517-521.
  25. ROBERTSHAW HJ, HALL GM: *Diabetes mellitus: anaesthetic management*. Anaesthesia 2006; 61: 1187-1190. Erratum 2007; 62: 88-100.
  26. ZHANG HX, ZANG Y-M, HUO J-H, LIANG S J, ZHANG H-F, WANG-Y-M, ET AL: *Physiologically tolerable insulin reduces myocardial injury and improves cardiac functional recovery in myocardial ischemic/reperfusion dogs*. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 48(6): 306-313.
  27. KLONER RA, NESTO RW: *Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. Continuing controversy over cardioprotection*. Circulation 2008; 117(19): 2523-2533.
  28. OPIE LH: *Metabolic management of acute myocardial infarction comes to the fore and extends beyond control of hyperglycemia*. Circulation 2008; 117(17): 2172-2177.
  29. TSANG MW, DAVIDOFF R, KOTACH A, APSTEIN CS, HESSELVIK JF, NGUYEN H, ET AL: *Diastolic dysfunction after coronary artery bypass grafting. The effect of glucose-insulin-potassium infusion*. J Card Surg 2007; 22: 185-191.
  30. GUADALAJARA BOO JF: *Entendiendo la insuficiencia cardíaca*. Arch Cardiol Mex 2006; 76(4): 431-447.
  31. LAZAR HL, CHIPKIN SR, FITZGERALD CA: *Tight glycaemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events*. Circulation 2004; 109(12): 1497-1502.