

El estudio CREATE-ECLA pone en entredicho los beneficios de la solución glucosa-insulina-potasio (GIK) en el infarto agudo del miocardio

María de Lourdes Pacheco Pérez,* Carlota Guzmán de la Garza**

RESUMEN

Este trabajo fue elaborado con el propósito de comentar los resultados de la investigación CREATE-ECLA, que ponen en entredicho los beneficios de la solución de glucosa-insulina-potasio (GIK) en el infarto agudo del miocardio (IAM) propuesta por el Dr. Demetrio Sodi Pallares en el año de 1962. Se analizaron el diseño de la investigación, así como los resultados obtenidos, los cuales contrastan con estudios llevados a cabo en otros países. Las elevadas cifras de mortalidad por IAM con y sin GIK en los países seleccionados, ponen de manifiesto que no eran los sitios más adecuados para llevar a cabo una investigación de tal importancia y envergadura. Es de lamentarse que estos datos no se tomaran en cuenta previamente para hacer un diseño de investigación que resultara más confiable. Además, el tiempo transcurrido entre la instalación de los síntomas y la aplicación de GIK fue muy prolongado, lo que le resta efectividad para la recuperación del tejido lesionado. Finalmente, el estudio adolece de un error básico: no reprodujo fielmente el procedimiento original, los autores administraron el tratamiento sólo durante 24 h, mientras que originalmente el Dr. Sodi Pallares y col. recomiendan aplicarlo durante la fase aguda del síndrome de infarto, caracterizada por la presencia de signos electrocardiográficos de lesión.

Palabras clave: Metabolismo cardíaco, glucosa-insulina-potasio, infarto agudo del miocardio.

ABSTRACT

In this paper we comment on the results of the CREATE-ECLA research program which questions the use of the glucose-insulin-potassium (GIK) solution proposed by Sodi Pallares D in 1962 for the treatment of the acute myocardial infarction. (AMI). We discuss the CREATE-ECLA research method as well as their research results and compare them with those obtained from similar research programs conducted in other countries. We remark that the countries selected for the CREATE-ECLA research program were actually not the best places to conduct such a study due to the fact that the mortality rate due to AMI with or without GIK in those countries is quite high. We regret that this prior information was not taken into account in the design of a more reliable research strategy. In addition, we notice that the considerable delay of time between the appearance of the symptoms and the application of the GIK solution hindered the recuperation of damaged tissue. Finally, the study suffers from an elementary error: it did not reproduce the original procedure faithfully since the authors administered the treatment only during 24 hours whereas originally Dr. Sodi et. al. applied it during the acute phase of the infarct syndrome characterized by the presence of electrocardiographic signs of injury.

Key words: Cardiac metabolism, glucose-insulin-potassium, acute myocardial infarction.

www.medigraphic.com

* Presidenta 2002-2006 de la Sociedad Mexicana de Medicina Metabólica A.C. Fundadora y Ex-Jefa del Servicio de Cardiología del Hospital Regional Lic. A. López Mateos ISSSTE. Ex Profesora Titular de Cardiología de la UNAM y de la UAM. Miembro Titular de la SMC. Miembro Titular de la Asociación Nacional de Cardiólogos de México. Certificada por el Consejo Mexicano de Cardiología.

** Ex-Presidenta de la Sociedad Mexicana de Medicina Metabólica A.C. Ex-Jefa del Servicio de Cardiología del Hospital Regional Lic. A. López Mateos ISSSTE. Ex-Profesora Titular de Cardiología de la UNAM.

Las expectativas que despertó la realización de un estudio de la magnitud de CREATE-ECLA¹ con 20,201 casos para investigar los efectos de la solución GIK sobre la mortalidad en el IAM, se basaban fundamentalmente en la cuantía de la muestra. Supuestamente se trataba de verificar en amplia escala internacional los resultados encontrados en estudios anteriores. Efectivamente, investigaciones previas tanto clínicas como bioquímicas habían justificado el empleo de GIK en el IAM por su efecto benéfico como

modulador metabólico del miocardio, al comprobarse mejoría en la función ventricular, menor frecuencia de las arritmias²⁻¹⁷ disminución de los ácidos grasos libres,¹⁸ y sobre todo, reducción de la mortalidad hospitalaria por IAM en cifras hasta del 28%.¹⁹

CREATE-ECLA por el contrario concluye que a 30 días de haberse administrado GIK por 24 horas o menos en la fase aguda de IAM, la mortalidad fue de 9.7% en el grupo control y 10% en los tratados con GIK; paro cardíaco 1.5% y 1.4; choque cardiogénico 6.3 *versus* 6.6% respectivamente e insuficiencia cardíaca 17.4 en ambos grupos. En resumen, el efecto de GIK en el IAM en esta investigación fue «neutral», es decir que no se obtuvo beneficio alguno. Estas conclusiones obviamente podrían desacreditar el tratamiento metabólico; sin embargo numerosos investigadores de prestigio internacional han cuestionado los resultados del estudio CREATE-ECLA.^{25,26}

En México desde 1964 Sodi Pallares y col.²⁻¹³ realizaron diferentes investigaciones cuyos resultados fueron presentados en el Primer Centenario de la Academia de Medicina de México,⁹ en ellas se estudiaron las alteraciones electrocardiográficas, iónicas y de la contracción miocárdica, así como algunos procesos bioquímicos en los sarcosomas del tejido infartado y el efecto de la solución GIK sobre ellos. Así mismo J. Ponce de León fue el primero que presentó un irreprochable trabajo clínico en el que demostró de manera contundente el beneficio de la solución GIK en el infarto del miocardio⁷ y E. Calva demostró por primera vez que el tratamiento con GIK generaba ATP.¹¹ Lamentablemente estas investigaciones no fueron continuadas en los servicios cardiológicos del país, por lo que el procedimiento no se generalizó. Fue hasta la década de los años 70 que se despertó el interés en otros países sobre el tratamiento metabólico en el IAM a raíz de trabajos de bioquímica que comprobaron la acción de la glucosa, la insulina y el potasio en el metabolismo del tejido isquémico.¹²⁻²³ De manera que, naturalmente, los resultados del trabajo CREATE-ECLA eran esperados con gran interés.

Nosotras, después de haber realizado un análisis cuidadoso del estudio referido podemos comentar lo siguiente:

1. En efecto, el estudio CREATE-ECLA fue una tentativa ambiciosa para verificar en gran escala el efecto de GIK en el IAM en países del llamado Tercer Mundo. Desgraciadamente los autores no hicieron mención sobre las limitaciones humanas, organizativas o de otra índole que sospechamos deben haber existido en buen número de los

servicios incluidos en la muestra. Aparentemente en función de reunir una gran cantidad de casos, se sacrificaron las condiciones de control y atención de los pacientes.

2. En el estudio CREATE-ECLA el 83% de los pacientes tuvo terapia de reperfusión en un tiempo medio de 3.86 horas después del inicio de los síntomas; seguida de la terapia con GIK casi una hora después o sea 4.5 horas como promedio después de iniciado el cuadro de IAM, en el 37.9% entre 4 y 8 horas y en 20.2% entre 8 y 12 horas, es decir, que la aplicación de la solución GIK se demoró demasiado, mermando su potencial anti-isquémico y protector del miocardio lesionado.
3. Los autores administraron GIK sólo durante 24 horas o menos, mientras que originalmente Sodi Pallares y col.³⁻⁵ propusieron su aplicación temprana y mantenerla durante la fase aguda del síndrome de infarto caracterizada por la presencia de signos electrocardiográficos de lesión; esto es, que la experiencia CREATE-ECLA adoleció de un nuevo error metodológico, ya que no reprodujo fielmente el procedimiento original a evaluar. En el reciente estudio clínico Dutch²⁴ GIK se dio relativamente temprano (2.5 horas después de iniciados los síntomas) y se observó reducción de la mortalidad en 71% ($p < 0.01$) en el subgrupo sin insuficiencia cardíaca ($n = 865$) que correspondió al 91% de la población estudiada. En el mismo estudio la cifra de mortalidad para la clase K-1 de pacientes con tratamiento de GIK antes de la angioplastia primaria fue considerablemente baja (1.2%) sugiriendo que el poder de GIK aplicada precozmente y por tiempo más prolongado con reperfusión reduce la mortalidad del IAM.
4. La elevada mortalidad en el estudio CREATE-ECLA del 10% a los 30 días para ambos grupos Killip I de casos reperfundidos, sugiere además que la reperfusión fue ineficaz o tardía o ambas cosas. Estas cifras de mortalidad, muy por encima de otras estadísticas²⁴ ponen de manifiesto que los servicios cardiológicos donde se llevó a cabo la investigación, no reunieron las condiciones adecuadas para llevar a cabo una investigación que requiere eficiencia y organización óptimas para lograr un seguimiento acucioso con vigilancia continua de los casos, materia del estudio. En relación con este punto habría que preguntar a los redactores del CREATE-ECLA porqué no concluyen a partir de sus datos que la reperfusión es un recurso «neutro» y también preguntarles cuáles son las razones

que explican porqué la solución GIK resulta útil en unos estudios y en otros no. ¿Es la solución misma o la reperfusión la causa de tales diferencias o más bien se trata de las condiciones en las que se trabaja en los diferentes centros hospitalarios?

5. En su comentario los autores de CREATE-ECLA refieren reducción de la isquemia recurrente con la infusión de GIK, lo que consideran «inexplicable» porque el fenómeno se detectó a las 24 horas y se hizo mucho más notable después, cuando ya se había suspendido la solución. Apuntan «que estos resultados se deben a informes prejuiciados, ya que el estudio estuvo abierto a clasificaciones elaboradas por los propios investigadores y por ello, dichos resultados pudieron en cierta forma prestarse a interpretaciones parciales» y agregan «una interpretación mecanicista alternativa puede haber sido que GIK tuviera un efecto anti-isquémico al reducir la entrada de ácidos grasos libres en el miocardio porque, al proveer de glucosa e insulina, promueve la glucólisis, y al mejorar la eficiencia de la producción de energía teóricamente se reduciría la isquemia». Aquí es obligado cuestionar a los autores porqué consideran «mecanicista» la explicación metabólica a la mejoría de la isquemia y en cambio aceptan como no mecanicista el tratamiento que se encamina a destapar mecánicamente la arteria ocluida. Llama la atención que sólo cuando aparecen datos que podrían interpretarse como benéficos de GIK, los redactores sospechan la parcialidad de los investigadores o califican de «mecanicistas» las explicaciones metabólicas.
6. Algo que es importante traer a colación es lo relativo al estudio previo realizado independiente por ECLA en el cual se reportaron buenos resultados con terapia de GIK sobre la mortalidad en el IAM.¹⁹ El comentario de CREATE-ECLA sobre dicho estudio es en el sentido de que el beneficio sólo se presentó en el subgrupo que recibió reperfusión. Sin embargo, en el estudio CREATE-ECLA no se hace mención ninguna sobre diferencias en este subgrupo que comprendió el 83% de sus pacientes. Convendría conocer la opinión de ECLA a este respecto.
7. En conclusión, el estudio CREATE-ECLA puede significar un escollo para la aceptación del tratamiento metabólico, ya que demerita investigaciones previas realizadas con todo rigor científico por el solo hecho de no haber reunido la cantidad de pacientes que acumuló CREATE-ECLA.

Para nosotras no fue sorpresa encontrar discrepancias entre los resultados obtenidos en el estudio CREATE-ECLA y los de otros autores, especialmente europeos. Todos conocemos las diferencias abismales existentes entre las condiciones de salud y atención médica de los países del Primero y el Tercer mundo ¿Por qué esperar pues que una investigación de las dimensiones de CREATE-ECLA, de más de 20,000 casos estudiados con deficiente control diera mejores resultados? ¿No hubiera sido acaso preferible haber tomado en cuenta las cifras previas de mortalidad por IAM en los servicios seleccionados antes de incluirlos en la investigación? Si lo que se buscaba era precisar la efectividad del tratamiento con GIK ¿Por qué no se escogieron servicios de cardiología especializados? ¿O es que de antemano se pretendía desacreditar a la solución GIK y dejar el camino libre a la medicina intervencionista de tan alta mortalidad, morbilidad y costo? Parafraseando la expresión de Taegmeyer:²⁵ ¡El tiempo e investigaciones más confiables lo dirán!

Ahora que están a la orden del día escándalos mundiales por deshonestidad de los investigadores en diferentes ramas de la ciencia²⁷⁻³⁰ no puede uno menos que preguntarse si no existirán intereses extra científicos en contra de la llamada «solución Sodi». Por lo demás, en el mundo médico son bien conocidos los altos honorarios que pagan los laboratorios químico-farmacéuticos a los «investigadores» y a las instituciones de salud paraestatales y privadas para introducir un nuevo medicamento al mercado o para avalar su inocuidad y eficacia. Las llamadas investigaciones «por encargo» constituyen un problema real de nuestro tiempo.

Para cerrar nuestro comentario nos parece oportuno recordar la interrogante de los investigadores Apstein y Opie²⁶ en relación con este mismo trabajo: ¿El estudio CREATE-ECLA fue un ambicioso fracaso?.

BIBLIOGRAFÍA

1. Mehta SR, Yusuf S, Diaz R, Zhu J, Xavier D, Paolasso E, Ahmed R, Xie C, Kazmi K, Tal J, Orlandini A, Pogue J, Liu L. 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.
2. Selye H. *The chemical prevention of cardiac necrosis*. New York. The Ronald Press Co, 1958.
3. Sodi PD, Testelli M, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA, de Michelli A. Effects of an intravenous infusion of potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962; 9(1): 166-181.

4. Sodi PD, Bisteni A, Medrano GA, Testelli MR, de Michelli A. The Polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. *Dis Chest* 1963; 43: 424-432.
5. De Michelli A, Medrano G, Sodi Pallares D. Efectos de algunas soluciones electrolíticas sobre la evolución electrocardiográfica del infarto experimental agudo del miocardio. *Arch Inst Cardiol Mex* 1963; 33(5): 567-580.
6. Calva E, Mujica A, Núñez R. Algunos procesos bioquímicos en los sarcosomas del tejido infartado y el efecto de la solución polarizante. *Arch Inst Cardiol Mex* 1964; 34: 704-711.
7. Ponce de León J. El tratamiento polarizante en el infarto del miocardio y en la insuficiencia cardiaca. *Arch Inst Cardiol Mex* 1964; 34: 711-718.
8. Calva E. El papel del potasio en los ciclos energéticos de la fibra cardiaca normal. *Arch Inst Cardiol Méx* 1964; 34: 686-688.
9. Sodi PD, Bisteni A, Fishleder B, Calva E, Medrano G, Ponce de León J. Estudios experimentales a nivel celular del Tratamiento Polarizante. *Memorias del Primer Centenario de la Academia Nacional de Medicina de México*. 1964.
10. Calva E, Mujica A, Bisteni A, Sodi Pallares D. Oxidative phosphorylation in cardiac infarct. Effect of glucose-KCl-insulin solution. *Am J Physiol* 1965; 209: 375-380.
11. Calva E, Mujica A, Núñez R, Aoki K, Bisteni A, Sodi PD. Mitochondrial biochemical changes and glucose-KCl-insulin solution in cardiac infarct. *Am J Physiol* 1966; 211: 71-76.
12. De Michelli A. Enfoque racional de ciertos aspectos diagnósticos y terapéuticos del infarto del miocardio. *Arch Inst Cardiol Mex* 1971; 41: 340-356.
13. Sodi PD, Ponce de León J. Cardiopatía isquémica y tratamiento polarizante. *Nuevas bases metabólicas y termodinámicas*. México Editorial Parmenides 1975.
14. Sybers HD, Maroko PR, Ashraf M, Libby P, Braunwald E. The effect of glucose-insulin-potassium on cardiac ultrastructures following acute experimental coronary occlusion. *Am J Pathol* 1973; 70: 401-420.
15. Haneda T, Ganz W, Lee T, Katz J. Reduction of myocardial oxygen demand by glucose-insulin-potassium (GIK). *Circulation* 1974; 50 (Suppl. III): 102.
16. Opie LH. Metabolism of free fatty acids, glucose, and catecholamines in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1975; 36: 938-953.
17. Opie LH, Bricknel OL. Role of glycolytic flux in effect of glucose in decreasing fatty acid-induced decrease of lactate dehydrogenase from isolated coronary ligated rat heart. *Cardiovasc Res* 1979; 13: 693-702.
18. Hess ML, Okabe E, Poland J, Werner M, Stewart JR, Grenfiele 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.
19. Diaz R, Paolasso EA et al. Metabolic Modulation of Acute Myocardial Infarction the ECLA Glucose-Insulin-Potassium Pilot Trial. *Circulation* 1998; 98: 2227-2234.
20. Taegtmeyer H. Is There Rationale for Glucose-Insulin-Potassium therapy in acute myocardial infarction? *Cardiol Rev* 1995; 3(6): 307-313.
21. Report of meeting at University of Texas Houston Health Science Center, Texas Heart Institute, Houston. Metabolic support for the post ischaemic heart. *Lancet* 1995; 345(8964): 1552-1555.
22. Taegtmeyer H. Energy substrate metabolism as target for pharmacotherapy in ischaemic and reperfused heart muscle. *Heart and Metabolism* 1998; 1: 5-9.
23. De Michelli A. La terapéutica metabólica con glucosa-insulina-potasio. Bosquejo histórico. *Arch Inst Cardiol Méx* 2000; 70: 609-615.
24. Iwan CC, van der Horst, Timmer JR, Ottervanger JP, Henk JG et al. On behalf of the GIPS Investigators Groningen and Zwolle, The Netherlands. Glucose-insulin-potassium and reperfusion in acute myocardial infarction: Rationale and design of the Glucose-insulin-potassium Study-2 (GIPS-2). *Am Heart J* 2005; 149: 585-91.
25. Taegtmeyer H. No Benefit of GIK in Acute MI? Time Will Tell! *Curr Hypertension Rep* 2005; 7(1): 1-2.
26. Apstein CS, Opie LH. A challenge to the metabolic approach to myocardial ischaemia. *Eur Heart J* 2005; 26: 956-959.
27. www.answers.com/topic/jonsudb&prev=/search%3Fq%3DSudboe%2BJon%26hl%3Des%26lr%3D%26sa%3DG09/abril/06+de+Sudboe+Jon.
28. <http://www.aceb.org/hwang.htm> para Hwang Woo-Suk del 09/abril/06
29. Errores que empañan a la investigación científica, <http://www.eluniversal.com.mx/nacion/135098.html>
30. El Colegio Nacional Integra a Juaristi y Cosío pese a errores <http://www.eluniversal.com.mx/nacion/135153.html>

Dirección para correspondencia:

Dra. María de Lourdes Pacheco Pérez
 Rancho el Gallego Núm. 21 Prados Coapa. 14350
 Tlalpan México D.F. 56846740
 E-mail: lpachecoperez@yahoo.com.mx