

## Tratamiento del síndrome de célula enferma. Comunicación preliminar\*

DR. RAFAEL ALVAREZ CORDERO \*\*

DR. ALFONSO GUERRERO BALLESTEROS \*\*

DURANTE muchos años, el interés principal de los médicos dedicados al estudio y tratamiento del enfermo grave se basó en la recuperación hemodinámica, es decir, la restitución hasta la normalidad de las constantes cardiovasculares cuyo deterioro señalaba una gran amenaza para su vida.

Gracias a este esfuerzo, los enfermos pueden tener ahora una mayor expectativa de vida, y con la ayuda de mejores métodos diagnósticos y terapéuticos, se recuperan de su estado inicial grave.

Este avance tiene su precio, y así vemos que, aunque ahora viven enfermos que antes fallecían en las primeras horas de su ingreso a una sala de cuidados intensivos, y muchos de ellos se recuperan definitivamente, hay algunos que, después de un periodo más o menos prolongado de recuperación aparente, desarrollan alteraciones funcionales en todos los órganos, lo que puede ser causa de un desenlace mortal.

El origen de este problema se ha buscado a varios niveles: a nivel orgánico,

en la microcirculación, y recientemente a nivel celular. Debido a los estudios de microscopía óptica y electrónica se han podido conocer las alteraciones que a nivel celular y subcelular se ocasionan cuando existe estado de choque. Como consecuencia de la mala perfusión existe, reducción del aporte de oxígeno a la célula; ésta sufre y su cadena metabólica se entorpece y se detiene en la fase anaeróbica. El ciclo de Krebs, que suministra la energía necesaria a la célula, no puede llevarse al cabo de manera completa debido a la falta de acetilcoenzima A, y al no producirse fosfatos ricos en energía, no pueden sintetizarse proteínas, inmunoglobulinas, colágena, etc. Así mismo las bombas de sodio y de potasio que conservan la integridad celular no funcionan bien, entra sodio y agua a la célula y se pierde potasio, con lo que la célula edematosa y carente de energía, se transforma en "célula enferma", incapaz de cumplir sus funciones adecuadamente (figura 1).

Esta célula enferma que aún no está

\* Trabajo presentado a la Reunión Nacional de la AMMCTI, Morelia, 1974.

\*\* Servicio de Gastroenterología, Hospital General, C.M.N. I.M.S.S.

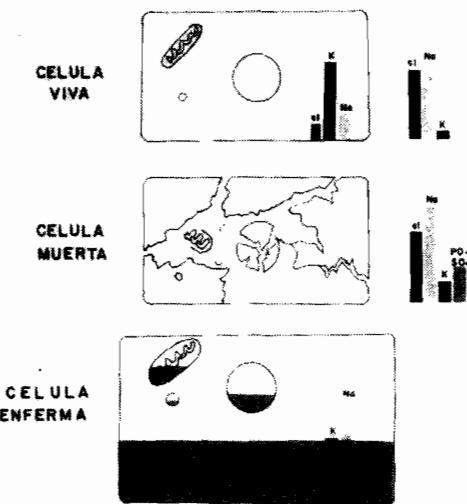


FIGURA 1.

dañada irremisiblemente, pero cuyas funciones están deterioradas parece ser el substrato de la mala función de tejidos y órganos, observada después de una recuperación hemodinámica inicial del enfermo grave.

Con objeto de valorar y tratar la alteración funcional celular, desde hace más de diez años, algunos investigadores mexicanos, con Sodi Pallares al frente de ellos, han propuesto el empleo de soluciones cuya composición promueva la entrada de potasio a la célula, junto con cantidades suficientes de glucosa necesarias.

Este método ha sido utilizado en casos de infarto del miocardio, para modificar la extensión de la zona de lesión periférica a la necrosis. Con estudios experimentales y clínicos al respecto<sup>1,2</sup> se ha demostrado que estas soluciones mejoran la perfusión a ese nivel y disminuyen la zona de lesión.

Se han hecho estudios similares para suministrar energía de fácil utilización en

casos de insuficiencia renal aguda<sup>3</sup> y edema cerebral<sup>4</sup>. Los resultados aunque insuficientes en número, son alentadores.

En 1973 informamos nuestra experiencia con el empleo de soluciones de glucosa, insulina y potasio (GIP) para el tratamiento del estado de choque en perros<sup>5</sup>. Los resultados fueron favorables y estadísticamente significativos. Los animales que recibieron volumen suficiente para reponer el volumen circulante efectivo y a los que se les administró solución GIP, tuvieron mejor presión parcial de oxígeno, (figura 2) y pH sanguíneo más adecuado (figura 3) que los que recibieron únicamente volumen o. solución GIP. Su supervivencia fue mayor y estadísticamente significativa; además, los estudios histológicos e histoquímicos confirmaron mejor preservación anatómica y funcional celular, con el empleo de GIP.

#### MATERIAL Y MÉTODOS

Con los antecedentes señalados, se inició el estudio del cual ahora se presenta esta comunicación preliminar, en la que se informa el efecto del uso de la solución GIP en sujetos sanos y en un grupo de enfermos en estado de choque. En este último grupo de pacientes, en estado crítico, una de las ventajas fue el poder apreciar claramente los efectos del tratamiento administrado, ya que los enfermos graves reciben un gran número de medicamentos, cuyos efectos aditivos pueden dar resultados no relacionados directamente con el tratamiento en estudio.

La solución de glucosa, insulina y potasio se preparó con 500 ml. de glucosa al 50 por ciento, con 40 U. de insulina

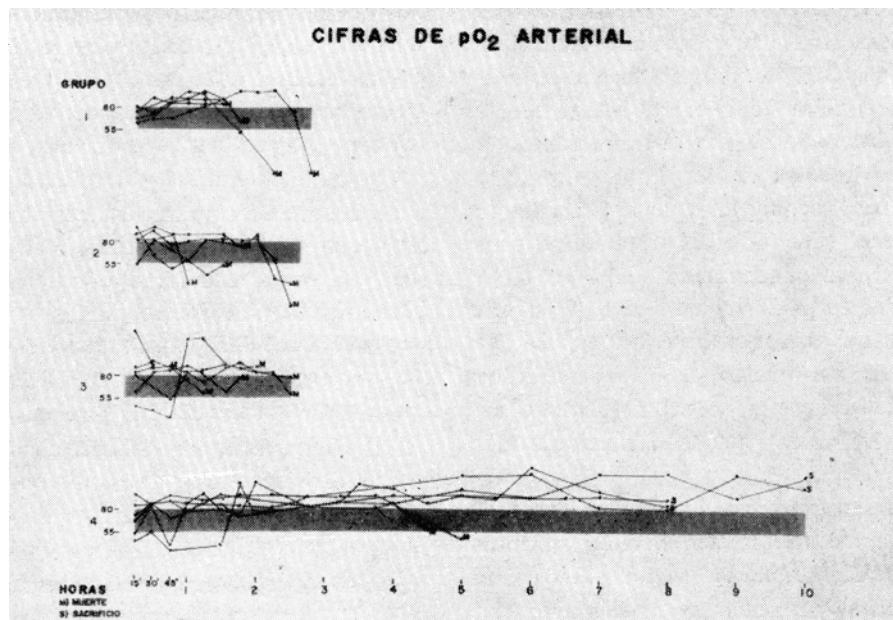


FIGURA 2.

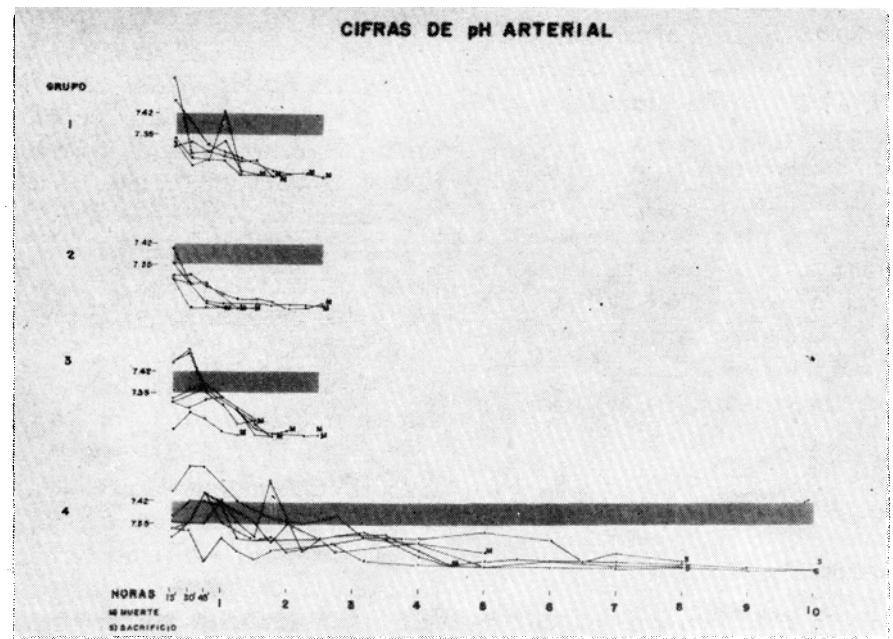


FIGURA 3.

simple y 40 a 60 mEq. de KCl, la que fue administrada por venoclisis central a velocidad de 500 ml. por día el primer día, 1000 ml. el segundo, y 1500 ml. al tercer día y subsiguientes. Este tratamiento se administró además de los líquidos y electrolitos para reponer el volumen circulante del enfermo, y el resto del tratamiento continuó según los lineamientos del Servicio<sup>6</sup>.

En todos los enfermos se hizo vigilancia constante del trazo electrocardiográfico, se practicaron así mismo determinaciones de glucosa en sangre y en orina, potasio, sodio y cloro séricos, y osmolaridad plasmática y urinaria.

Cuando la glucemia se elevó y produjo glucosuria, se administró insulina subcutánea cada cuatro horas, según el esquema de cuatro unidades por cruz de glucosuria.

## RESULTADOS

*Sujetos sanos.* Se llevó al cabo el estudio de la administración de GIP a seis sujetos sanos, sin historia clínica de diabetes personal o familiar.

La administración de GIP no produjo alteraciones hemodinámicas: el pulso, la presión arterial y la presión venosa permanecieron normales. La diuresis se incrementó en un 10 a 20 por ciento, y la glucemia también, con cifras de 146 mg. en promedio. En ningún caso existió hipertotasemia ni alteraciones electrocardiográficas en la onda T.

Al suspender la administración de GIP, se observó hipoglucemia en dos de los seis sujetos, que requirió administración ulterior de glucosa 10 por ciento.

*Pacientes en estado crítico.* En el cuadro I se muestra la serie de 21 enfermos

a los que se administró el tratamiento. Los pacientes 3,5,6,7,11,16,18,19,20 y 21, recibieron solución GIP poco después de su ingreso aún cuando sus condiciones hemodinámicas no estaban estabilizadas, en tanto que los pacientes 1,2,4,8,9,10,12,13,14,15 y 17 recibieron el tratamiento cuando se observó que, a pesar de cierta recuperación inicial, el tono vascular aún se encontraba alterado y tenían inestabilidad hemodinámica con aumentos y disminuciones de tensión arterial, tendencia a la retención de líquidos y variaciones de la diuresis horaria.

Trece enfermos presentaban choque séptico de diversa etiología, en tanto que cuatro tenían choque hemorrágico y otros cuatro choque séptico e hipovolémico.

Como consecuencia de la administración de GIP, no se observó alteración importante de las cifras de glucemia en la mayoría de los enfermos; siete tuvieron glucemia de 250 mg. por ciento, pero el resto se conservó en niveles aceptables, como los observados en los sujetos sanos. De los siete enfermos con glucosa sérica elevada, cinco presentaron lo que puede diagnosticarse como resistencia a la insulina, ya que requirieron desde el primer día más de 100 unidades de insulina simple. No se efectuaron determinaciones de insulina en sangre, por lo que esto no puede ser afirmado rotundamente.

La osmolaridad plasmática se elevó de manera transitoria, en todos los enfermos, a cifras máximas de 317 mOsm./l.

En 15 enfermos se observó un aumento franco de la diuresis horaria, que pareció no ser debido a la hiperosmolaridad de la solución, ya que persistió después de que cesó el tratamiento; en seis hubo pobre respuesta. La diuresis observada ocurrió

## SOLUCION G I P EN EL ENFERMO EN ESTADO CRÍTICO

Caso	Tipo de choque	Diagnóstico	Diuresis Ml./H.		Sat. O <sub>2</sub> Por ciento		Evolución
			A.	D.	A.	D.	
1.—109/73	S	Ligadura del colédoco	25	72	84	91	Operada, sobrevivió con buena evolución
2.—112/73	S	Fístula del duodeno	10	60	63	84	Sobrevivió, buena evolución
3.—110/74	H-S	Ruptura de aneurisma aorta	20	18	91	94	Operado, falleció por sepsis
4.—7/74	S	Fístula yeyunal	50	60	88	63	Falleció por insuficiencia respiratoria progresiva
5.—8/74	S	Ausencia del intestino	50	0	80	46	Operada, falleció por rechazo agudo trasplante vs. huésped
6.—9/74	S	Amibiásis, perforación del colon	15	10	93	91	Operado, falleció por sepsis, con insuficiencia hepática severa
7.—11/74	H-S	Pancreatitis hemorrágica	0	40	82	91	Falleció por sepsis
8.—12/74	S	Ligadura del colédoco, hemobilia	0	55	91	94.5	Operada, sobrevivió
9.—20/74	S	Piocolocisto	50	75	86	93	Operado, buena evolución
10.—31/74	S	Ulcera perforada	20	76	91	93	Operado, buena evolución
11.—33/74	H	Cirrosis, várices esofágicas	10	65	80	94.5	Falleció por hemorragia masiva
12.—41/74	H	Hemorragia por úlcera, estenosis pilórica	33	60	90	93	Operado, buena evolución
13.—62/74	H-S	Ulcera sangrante perforada	21	46	76	89	Operado, buena evolución
14.—65/74	S	Peritonitis post-apendicectomía	16	38	70	92.5	Operado, buena evolución
15.—68/74	S	Piocolocisto	20	7	89	80	Operado, falleció por sepsis
16.—81/74	H-S	Ruptura de hígado por toxemia	12	65	73	91	Operada, sobrevivió
17.—87/74	S	Pelviperitonitis posthisterectomía	25	25	76	81	Operada, falleció por sepsis
18.—107/74	S	Hepatitis reactiva, precoma hepático	12	45	86	86	Buena evolución
19.—111/74	S	Absceso hepático roto, peritonitis	0	48	72	90	Buena evolución
20.—123/74	H	Cirrosis, hemorragia descerebración	50	55	88	96	Buena evolución
21.—128/74	H	Ruptura del hígado	10	80	90	94	Buena evolución

H. Hipovolémico

S. Séptico

Cuadro I.

después de la segunda hora de administración de GIP.

En 16 enfermos hubo una mejoría de la saturación de oxígeno en sangre arterial. Aunque algunos enfermos tenían cánula orotraqueal y otros recibían solamente oxígeno por mascarilla, las condiciones de la toma de sangre no variaron entre las determinaciones anotadas, de modo que aunque quizás no puedan compararse unos enfermos con otros, sí es posible hacerlo con las cifras de cada paciente antes y después de la administración de GIP.

Trece enfermos sobrevivieron y ocho fallecieron. De los que murieron, solamente en uno (caso 4), se observó insuficiencia respiratoria progresiva; los demás tuvieron sepsis grave o hemorragia masiva.

En tres pacientes, casos 16, 18 y 21, hubo insuficiencia hepática grave; en el primer caso debido a toxemia, en el segundo a hepatitis reactiva postoperatoria y en el tercero a ruptura hepática postquirúrgica. En los tres se observó una respuesta favorable. Los datos de laboratorio se muestran en el cuadro II.

Un paciente (caso 20), ingresó a la Unidad de Cuidados Intensivos en estado de coma y con datos clínicos y electroencefalográficos de descerebración después de hipovolemia grave por hemorragia de várices esofágicas. El encefalograma mostró actividad eléctrica mínima; la cual mejoró a las 48 horas, al quinto día ésta era normal y hubo recuperación clínica paulatina.

#### COMENTARIO

La hipótesis de trabajo que se encuentra detrás de las investigaciones experimentales y clínicas con solución GIP, supone que, dado que en el estado crítico unas células mueren y otras sufren alteraciones considerables en su función, con pérdida de potasio, entrada de sodio y agua y alteración de las bombas de sodio y de potasio, la solución que contiene glucosa como substrato, insulina como transportador de glucosa y promotor de la entrada de potasio, y potasio como elemento indispensable, favorece el reingreso de este ion a la célula, produce salida del sodio y el agua que con-

#### PRUEBAS FUNCIONALES HEPÁTICAS Y SOLUCIÓN GIP

C a s o	16 *		18 **		21 ***	
	A	D	A	D	A	D
Transaminasa pirúvica .....	627	61	576	33	940	49
Bilirrubina directa .....	4.2	1.8	8.9	0.8	5.3	2.4
Fosfatasa alcalina .....	6.1	5.4	8.0	4.6	4.4	4.6
Bromosulfaleína .....	—	4.7	—	6	—	6

\* Ruptura hepática por toxemia gravídica.

\*\* Hepatitis reactiva, coma hepático.

\*\*\* Ruptura hepática por hematoma.

Cuadro II.

tiene en exceso, normaliza la bomba de sodio y suministra suficiente substrato energético a la célula para su función normal.

Para este trabajo, que tiene el carácter de comunicación preliminar, se han considerado como antecedentes:

1. Desde el punto de vista teórico, parece razonable la utilización de soluciones "energéticas" para mejorar la función celular.

2. Desde el punto de vista experimental, el beneficio observado a nivel celular y subcelular es evidente después de la administración de GIP.

3. Desde el punto de vista clínico, parece bien demostrada la utilidad de la administración de GIP a pacientes con lesiones miocárdicas<sup>1,2</sup> renales<sup>3</sup> y cerebrales acompañadas de edema<sup>4</sup>.

En esta serie de casos, breve aún, se ha podido saber que:

1. La administración de GIP en las concentraciones aquí empleadas y en las dosis progresivas no ocasiona alteraciones en el medio interno y es bien tolerada en sujetos sanos.

2. En un grupo pequeño de enfermos graves, este tratamiento pareció contribuir positivamente a la evolución buena. Ciertos que, como se mencionó en un principio, los pacientes recibieron tratamientos variados y muchos fármacos, lo cual puede modificar totalmente la acción observada de la solución GIP. De todos los análisis practicados, sólo los aquí mencionados parecen tener alguna significación: habrá de aguar-

dar, sin embargo, a un estudio mayor de número de casos para poder analizar mejor otros datos clínicos y paraclínicos o de laboratorio.

3. Llama la atención la evolución tan favorable en tres casos de insuficiencia hepática severa de diversas causas, en donde después de una lesión evidente, la recuperación fue total y definitiva.

4. Llama la atención la evolución de un caso de lesión cerebral aparentemente definitiva, aunque solamente se puede decir que el tratamiento con GIP disminuyó notablemente el edema cerebral y suministró substrato a células enfermas (no muertas) en el encéfalo.

5. Finalmente llama la atención que sólo un paciente haya presentado insuficiencia respiratoria progresiva; teniendo en cuenta que este problema parece ocurrir cada vez con mayor frecuencia en las unidades de cuidados intensivos, en particular después del tratamiento agudo de enfermos con sepsis, cabe especular si el uso de solución GIP podría actuar en la prevención o en la modificación de las alteraciones anatómicas responsables de este síndrome.

Quedan por aclarar muchos puntos en relación con la solución GIP. Aunque se ha estudiado su efecto en sujetos sanos, falta precisar la máxima cantidad de solución que se puede tolerar, su velocidad de administración, las concentraciones relativas de cada componente, por cuánto tiempo puede prolongarse su administración y los posibles efectos colaterales de su administración "crónica". Asimismo será preciso conocer la relación de esta terapéutica con

la administración de otros iones como el magnesio.

En 1967 Sodi Pallares escribió "Las más importantes vías metabólicas se alteran en la célula en estado de choque"<sup>7</sup>; en relación a esto, Simpson<sup>8</sup> mencionó recientemente: "Los estudios de Sodi y su grupo

en el empleo de las soluciones energéticas" para mejorar la función celular, se adelantaron más de diez años al pensamiento médico". Es necesario continuarlos para conocer cada vez mejor la manera de detener y revertir los fenómenos que producen muerte celular.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Sodi Pallares, D.; Bisteni, A.; Medrano, G.A.; de Micheli, A.; Ferrer, G.; Contreras, R.; Zetina Mora, E.: *Effects of the polarizing solution GIK on the electrocardiogram, electrolytes and morphology of acute experimental myocardial infarction*. Abstracts IV World Congress of Cardiology, México, 1962.
2. Sodi Pallares, D.; Bisteni, A.; Medrano, G. A.; Testelli, M.R.; de Micheli, A.: *The polarizing treatment of acute myocardial infarction; possibility of its use in other cardiovascular conditions*. Diss. Chest, 43: 424, 1963.
3. Tovey, S.J.; Parker, A.S.; Walley, R.V.; MacKenzie, J.C.: *Use of insulin and glucose to reduce catabolic response in patients with acute renal insufficiency*. Ist. World Congress on Intensive Care. Londres, G.B., Abstracts, 1974, pp. 39-40.
4. Grenvik, A.: *Comunicación personal*. Univ. of Pittsburg School of Medicine, Penn.
5. Alvarez, C.R.; Guerrero, A.M.; Ruiz, J.; Silva, J.; Echenique, M.; Núñez, F.; Guerrero, B.A.: *Nuevo enfoque farmacodinámico en el tratamiento del estado de choque en perros*. Cirugía y Cirujanos, 42:49, 1974.
6. Alvarez, C.R.: *Diagnóstico y tratamiento del enfermo en estado crítico*. Rev. Méd. H.J. Méx., 41:303, 1970.
7. Sodi Pallares, D., Ponce de León, J., Cisneros, F., Bisteni, A., Medrano, G.A.: *Complete surgical period of the cardiac patient*. Geriatrics, 22:115, 1967.
8. Simpson, J.C.: *Comunicación personal*. London Hospital I.C.U., Londres, G.B.