



El control estricto de la glucemia y la cardioprotección

Dr. Pastor Luna-Ortiz,* Dra. Roxana Carbó,** Dr. Eduardo Rojas,***
Dr. Alfredo de Micheli,* Dr. Gustavo Pastelín,* Dr. Martín Martínez**

* Departamento de Farmacología.

** Departamento de Fisiología.

*** Departamento de Anestesia.

Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» México, D.F.

Solicitud de sobretiros:

Martín Martínez-Rosas

Departamento de Fisiología

Instituto Nacional de Cardiología

Juan Badiano Núm. 1

Col. Sección 16

México, D.F.

CP 14080

E-mail: martin5163@yahoo.com

Recibido para publicación: 28-11-08

Aceptado para publicación: 15-12-08

RESUMEN

La homeostasis de la glucosa se afecta importantemente en los períodos de estrés como en el caso de sepsis, trauma y cirugía. Los niveles de glucosa en sangre se elevan en el paciente críticamente enfermo o durante el perioperatorio, independientemente si es diabético o no. Esta condición ha sido llamada hiperglucemia del estrés y durante mucho tiempo se consideró como una respuesta adaptativa y benéfica, sin embargo, recientemente se ha generado evidencia de que aumenta la morbimortalidad en particular en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. En este trabajo se analizan los resultados de diversos estudios de asociación entre la hiperglucemia del estrés y los desenlaces adversos de pacientes críticamente enfermos, en los sometidos a cirugía mayor, en particular en cirugía cardíaca, y en los politraumatizados. Se describen los beneficios del control estricto de la glucemia (el mantenimiento de los niveles de glucosa en un rango de 80-110 mg/dL), utilizando la terapia intensiva con insulina en estos pacientes. Se describen también los posibles mecanismos de los efectos deletéreos de la hiperglucemia aguda y crónica y se presentan los protocolos más utilizados en el manejo de la glucemia. Se comenta además, la experiencia obtenida en el Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» en el manejo perioperatorio y postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

Palabras clave: Hiperglucemia, cardioprotección, diabetes, insulina.

SUMMARY

Glucose homeostasis is seriously altered during stress periods such as sepsis, trauma and surgery. Blood glucose levels rise up in critically ill patients or during the perioperative period, without distinction between normal or diabetic patients. This condition has been called stress hyperglycemia, and for many years it has been considered an adaptive and beneficial response from the organism. However, new evidences have emerged showing that this condition increases morbidity and mortality in patients undergoing cardiac surgery and specially in those patients with extracorporeal circulation. In this review, it was analyzed the results of different studies of association between stress hyperglycemia and adverse outcomes of critically ill patients, those patients exposed to extensive surgery, especially cardiac surgery, as well as trauma patients. Here, the benefits of strict glycemic control (glucose levels between 80-110 mg/dL), using intensive insulin therapy in this group of patients are described. Additionally, the probable mechanisms of deleterious effects of the acute or chronic hyperglycemia and the most used protocols in the glycemic management are described. It is commented the experience obtained at the Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» in the management of patients at the surgery peri- and post-operative periods.

Key words: Hyperglycemia, cardioprotection, diabetes, insulin.

INTRODUCCIÓN

Los niveles de glucosa en sangre aumentan durante períodos de estrés como en el caso de sepsis, trauma y cirugía⁽¹⁾. La hiperglucemia del estrés se consideró durante mucho tiempo como una respuesta adaptativa y beneficiosa; sin embargo, en los últimos años se han generado evidencias de que es una condición deletérea en pacientes críticamente enfermos y en pacientes sometidos a cirugía mayor o politraumatizados. La respuesta hiperglucémica inducida por el estrés quirúrgico es aumentada por el efecto de los anestésicos y por el estrés emocional preoperatorio⁽¹⁾. Estas condiciones llevan en su conjunto a un aumento en la producción o en la liberación de glucosa, a una disminución en la secreción de insulina, a resistencia a esta hormona y a un aumento en la reabsorción renal de glucosa. El grado de hiperglucemia perioperatoria depende del tipo, severidad y extensión del trauma quirúrgico a los tejidos⁽¹⁾. Durante la cirugía los niveles de glucemia pueden llegar a ser superiores a los 270 mg/dL en sujetos no diabéticos y de más de 370 mg/dL en pacientes diabéticos⁽²⁾. Los pacientes con enfermedad cardiovascular parecen ser más sensibles al aumento en la glucosa sanguínea. La mortalidad en cirugía cardíaca se correlaciona sensiblemente con los niveles de glucosa en sangre, siendo la mortalidad más baja cuando es menor a 150 mg/dL⁽³⁾ y este riesgo se incrementa en un 17%⁽⁴⁾ por cada 18 mg/dL de aumento de la glucosa por arriba de 110 mg/dL. Recientemente se ha utilizado la terapia con insulina para mantener los niveles de glucosa sanguínea entre 80-110 mg/dL como parte de los cuidados intensivos con la finalidad de mejorar la supervivencia y reducir la morbilidad de pacientes críticamente enfermos, de alto riesgo, de cirugía extensa o de trauma⁽⁵⁻¹²⁾. Sin embargo, el control estricto de la glucosa (estabilización y mantenimiento de la glucemia tan cerca de lo normal como es posible) se ha convertido en un tema controversial ya que algunos estudios recientes reportan mayor mortalidad en los pacientes que recibieron terapia intensiva de insulina (TII) para controlar los niveles de glucosa en sangre^(13,14).

En esta revisión se comparan los reportes de la literatura que relacionan la hiperglucemia con los resultados de sobrevivencia y morbilidad de pacientes críticamente enfermos, de pacientes sometidos a diversos tipos de cirugía y en particular de los sometidos a cirugía cardíaca, haciendo énfasis en la cardioprotección. Se analizan de manera general los posibles mecanismos citotóxicos de la hiperglucemia y se presentan los protocolos más utilizados en el manejo de la glucemia. Se comenta además la experiencia obtenida en el Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» en el manejo perioperatorio y postoperatorio de pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

EL PRIMER ESTUDIO DEL CONTROL ESTRÍCTO DE LA GLUCOSA

En un estudio considerado clásico publicado en 1993, se proporcionó la primera evidencia de que el control estricto de la glucosa en humanos reduce el riesgo de complicaciones diabéticas a largo plazo⁽¹²⁾. Este estudio multicéntrico, aleatorizado y prospectivo conocido por sus siglas en inglés como DCCT (Diabetes Control and Complications Trial), se llevó a cabo con 1,441 pacientes con diabetes tipo I quienes fueron aleatoriamente elegidos para recibir terapia convencional (TC) o TII. Se formaron dos grupos: uno de 715 pacientes con retinopatía moderada y otro de 726 sin retinopatía al inicio del estudio. Los pacientes de ambos grupos fueron representados en ambos tratamientos con la finalidad de determinar si la TII podría prevenir la retinopatía o afectar la progresión de la retinopatía moderada. Se estudiaron también los efectos sobre parámetros renales, neurológicos, cardiovasculares y neuropsicológicos, así como cualquier efecto adverso. A los pacientes en el grupo de TC se les inyectó insulina (una mezcla de insulina de acción rápida e intermedia) una o dos veces al día y se monitoreó la glucosa en la sangre o en la orina; usualmente no se realizaron ajustes diarios en las dosis de insulina. Los pacientes recibieron información acerca de sus dietas y ejercicio y se les examinó cada 3 meses. Los objetivos de la TC fueron: 1) la ausencia de síntomas de hiperglucemia; 2) ausencia de cetonuria; 3) mantenimiento del crecimiento normal, desarrollo y peso corporal ideal; y 4) ausencia de hipoglucemia frecuente o severa. El grupo de TII recibió insulina ≥ 3 veces por día mediante inyección o bomba externa. Los ajustes de la dosis se hicieron basándose en el monitoreo de la glucosa sanguínea (≥ 4 veces por día), sobre la ingesta de alimento y el ejercicio. Los pacientes en este grupo se examinaron cada mes y fueron contactados frecuentemente por teléfono para revisar y ajustar su régimen de insulina. Los objetivos de la TII incluyeron niveles de glucemia preprandial de 70 a 120 mg/dL; postprandial < 180 mg/dL y niveles > 65 mg/dL medidos a las 3 am una vez a la semana para monitorear el nivel de hipoglucemia; además, se tomaron valores de hemoglobina glucosilada (HbA1c) $< 6.05\%$. Actualmente se considera a este trabajo como una referencia para establecer el nivel normal de HbA1c en pacientes con diabetes tipo 1. Esta molécula se forma en cantidad proporcional al nivel de la glucosa dentro del eritrocito. La importancia de tener controlados los niveles de HbA1c en los pacientes con cualquiera de los dos tipos de diabetes, estriba en que están altamente relacionados con la incidencia y/o progresión de la retinopatía diabética, la incidencia de proteinuria y la incidencia de la pérdida de sensaciones táctiles y de temperatura⁽¹⁵⁾. Los pacientes fueron observados durante un período promedio de 6.5 años (límites entre 3 y 9 años) y el

99% de ellos completaron el estudio hasta ese momento, ya que cabe mencionar que el estudio DCCT se ha mantenido hasta la fecha. Los resultados obtenidos en ese primer reporte fueron que los pacientes en el grupo de TII tuvieron niveles de glucemia promedio de 155 ± 30 mg/dL, comparado con 231 ± 55 mg/dL del grupo de TC ($p < 0.0001$). Los valores promedio de HbA1c en el transcurso del estudio fueron significativamente más bajos en el grupo de TII que en el grupo de TC (≈ 7 vs $\approx 9\%$, $p < 0.0001$).

El DCCT demostró contundentemente que, en pacientes con diabetes tipo 1, la TII retarda el inicio (prevención primaria) y enlentece la progresión (prevención secundaria) de la retinopatía asociada a la diabetes y disminuye otras complicaciones asociadas a la microvasculatura como la nefropatía y la neuropatía.

IMPACTO DEL CONTROL ESTRÍCTO DE LA GLUCEMIA CON LA TII DURANTE LA ENFERMEDAD CRÍTICA

Los resultados benéficos del estudio DCCT llevó a probar los efectos de la TII en otro tipo de pacientes, en particular los que se encuentran en estado crítico, encontrándose una clara asociación entre la hiperglucemia y mayor riesgo de morbilidad. Para establecer esta relación causal entre la hiperglucemia y el riesgo de morbilidad en el paciente grave se requirieron estudios aleatorizados bien controlados. El primero de ellos⁽⁵⁾ fue realizado en Leuven, Bélgica por Van den Berghe y col. y publicado en el 2001. Este estudio incluyó pacientes adultos que recibían ventilación mecánica, admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) después de cirugía extensa y complicada, o trauma o después de complicaciones médicas resultantes de procedimientos quirúrgicos mayores. Van den Berghe y col. involucraron a 1,548 pacientes de la UCI, 63% de ellos fueron pacientes de cirugía cardíaca de alto riesgo. Ellos mantuvieron la glucosa entre 80-110 mg/dL utilizando una infusión intravenosa continua de insulina. La media fue de 103 mg/dL (normoglucemia), y en los pacientes tratados con TC, de 153 mg/dL. La mortalidad hospitalaria disminuyó en un 34%⁽⁵⁾, además de una reducción del 40-50% en importantes comorbilidades cuando fueron tratados con TI. Este estudio pionero, aunque fue duramente criticado, impulsó el desarrollo de protocolos del manejo de la glucosa en las UCI de todo el mundo.

El estudio de Leuven demostró que la TII, además de disminuir la mortalidad, previno varias complicaciones asociadas al estado crítico del paciente, como el desarrollo de polineuropatía de la enfermedad crítica, septicemias, anemia, falla renal aguda e hiperbilirrubinemia. Asimismo los pacientes fueron menos dependientes de la ventilación mecánica y de los cuidados intensivos. Por otra parte, la TII

protegió el sistema nervioso central y periférico de daños secundarios, además de mejorar la rehabilitación a largo plazo de pacientes con daño cerebral aislado⁽⁶⁾. La terapia también estuvo asociada con un ahorro sustancial de los costos⁽⁷⁾. Un seguimiento de 4 años de los pacientes de cirugía cardíaca (el 63% de la población en estudio) demostró que la TII también mejoró el resultado a largo plazo, ya que se mantuvo el beneficio de la sobrevida sin necesidad de cuidados médicos adicionales⁽⁸⁾.

En otro estudio pequeño ($n = 61$), prospectivo, aleatorizado, bien controlado y reciente⁽⁹⁾, se incluyó a una población predominantemente de pacientes de cirugía general. Se buscó alcanzar niveles de glucosa de 80-120 mg/dL mediante la TII, para observar si la hiperglucemia en pacientes intolerantes a la glucosa sin diabetes, pudiera elevar el número de infecciones nosocomiales en la UCI. El estudio se realizó en pacientes adultos que presentaban hiperglucemia ≥ 140 mg/dL y se asignaron aleatoriamente para recibir TC (180-220 mg/dL) o TII (80-120 mg/dL) durante su estancia en la UCI. Los resultados fueron: niveles promedio diarios de 125 ± 36 mg/dL con la TII contra 179 ± 61 mg/dL en el grupo de control glucémico estándar. Se encontró una disminución significativa en la incidencia de infecciones nosocomiales totales ($p < 0.05$) predominantemente en los pacientes no diabéticos de cirugía general en la UCI.

Otro estudio observacional realizado en una población heterogénea de pacientes médico-quirúrgicos ($n = 1,600$), publicado en 2004, evaluó el impacto de un protocolo de mantenimiento estricto de la glucosa en la UCI⁽¹⁰⁾. En este caso se administró la insulina vía I.V. solamente si los niveles de glucosa estaban por encima de 200 mg/dL en dos mediciones sucesivas para intentar mantener la glucosa por debajo de 140 mg/dL. Se alcanzaron niveles de glucosa medios de 131 mg/dL en el período del protocolo, comparado con los 152 mg/dL en el período basal. En comparación con el grupo control histórico, la mortalidad del hospital disminuyó de 20.9 a 14.8%. También disminuyeron: la permanencia en la UCI, la incidencia de daño renal de reciente desarrollo y el número de pacientes que necesitaron transfusión de glóbulos rojos. La implementación de este protocolo también generó un ahorro sustancial de dinero⁽¹¹⁾. Todos estos resultados señalaban la importancia de controlar estrictamente los niveles de glucosa en sangre para la obtención de resultados favorables, lo que motivó a la realización de mayor cantidad de ensayos en pacientes críticamente enfermos.

Los pacientes politraumatizados que se encuentran en la UCI son un ejemplo típico de pacientes en estado crítico y se ha encontrado que los niveles elevados de glucosa sanguínea predicen la mortalidad y la permanencia en la UCI además de determinar su tiempo de hospitalización. Esta relación también se presenta con respecto a la morbilidad

de infecciones y necesidad prolongada de ventilación mecánica⁽¹⁶⁻¹⁹⁾. Los niveles de hiperglucemia tienen un alto valor predictivo de mortalidad de pacientes con daño cerebral severo. Se ha encontrado una relación significativa entre los niveles altos de glucemia y el deterioro del estado neurológico, la disminución de la reactividad pupilar, el aumento de la hipertensión intracraniana y una estancia más prolongada en el hospital^(20,21). En pacientes que han sufrido un accidente cerebrovascular, la hiperglucemia predice mayor riesgo de muerte y una pobre recuperación funcional en los sobrevivientes⁽²²⁾. Se ha descrito además un fuerte vínculo entre los niveles altos de la glucemia y el riesgo de enfermedad polineuropática durante la sepsis y el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica⁽²³⁾.

LA HIPERGLUCEMIA Y EL PACIENTE SOMETIDO A CIRUGÍA CARDÍACA

La cirugía cardíaca, junto con el efecto de los anestésicos y el estado de ansiedad perioperatorio, lleva a la liberación de hormonas reguladoras que alteran el metabolismo de los carbohidratos; produciéndose un aumento en la glucogenólisis, aumento en la gluconeogénesis, resistencia a la insulina y una disminución de la secreción de esta hormona^(24,25) (Figura 1). Esta respuesta al estrés quirúrgico hace difícil mantener la normoglucemia durante la cirugía, además de que la administración agresiva de insulina tiene el riesgo de producir hipoglucemia en el postoperatorio cuando ya no existe este estrés⁽²⁾. Para obtener el mayor beneficio, se requiere mantener el control estricto de la glucosa por lo menos durante tres días; se ha demostrado que el impacto de esta estrategia depende del tiempo que dura la aplicación⁽²⁶⁾.

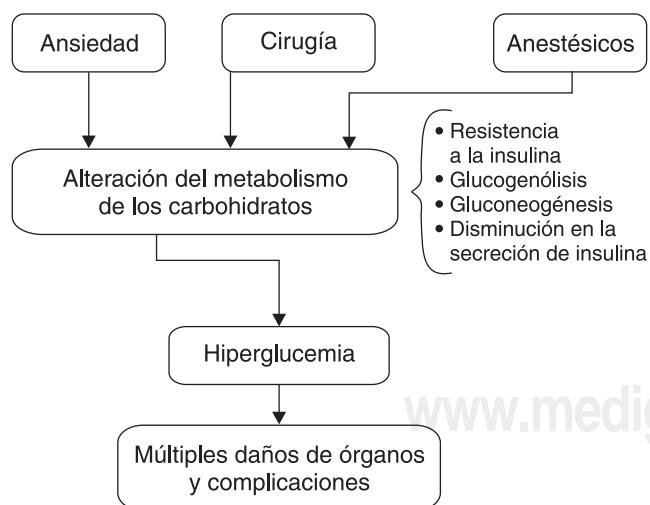


Figura 1. Vías de señalización que conducen a los efectos deletéreos de la hiperglucemia.

En una revisión publicada en la revista *Lancet* en el año 2000⁽²⁷⁾ se analizaron los artículos publicados desde 1966 hasta octubre de 1998, con la finalidad de evaluar el riesgo de mortalidad o de falla cardíaca congestiva después de un infarto al miocardio tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Los investigadores identificaron quince estudios, que reportaban la mortalidad intrahospitalaria o bien la tasa de falla cardíaca congestiva en relación con la hiperglucemia del estrés al momento de su admisión. En resumen, los hallazgos fueron: los pacientes sin diabetes que presentaron glucemias de 110-144 mg/dL tuvieron un riesgo de muerte 3.9 veces (95% IC 2.9-5.4) más alto que los pacientes sin diabetes con niveles más bajos de glucemia. Las concentraciones de glucosa de 144-180 mg/dL al momento de la admisión, estuvieron asociadas con un riesgo incrementado de falla cardíaca congestiva o choque cardiogénico. En pacientes con diabetes, quienes tuvieron glucemias entre 180-198 mg/dL, el riesgo de muerte se incrementó aunque moderadamente (riesgo relativo de 1.7). Los autores concluyen que la hiperglucemia del estrés con infarto al miocardio está asociada con un riesgo más alto de muerte intrahospitalaria tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Se ha considerado que la diabetes mellitus (DM) es una condición predictiva de mayor mortalidad en pacientes que presentan enfermedad cardiovascular. Aun en pacientes no diabéticos el riesgo de falla cardíaca congestiva o de choque cardiogénico es mayor con la hiperglucemia del estrés⁽²⁷⁾.

En un estudio reciente realizado en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC)⁽²⁸⁾, se determinó el grado al cual el nivel de glucemia es predictivo de mortalidad en pacientes diabéticos, no diabéticos y no diabéticos intolerantes a la glucosa. La importancia de este estudio fue la evaluación del riesgo de mortalidad cuando la glucemia en ayuno (GluA) se encuentra por debajo del umbral de la diabetes (126 mg/dL). Se incluyeron 1,612 pacientes con EAC, quienes fueron sometidos a intervención coronaria percutánea (ICP) y a quienes se les determinó previamente el nivel de GluA ó con diagnóstico de DM. Los pacientes se agruparon en DM, no DM con glucemia ≥ 126 mg/dL, no DM con glucemia 110-125 mg/dL y glucemia normal < 110 mg/dL. La sobrevivencia se determinó a los 2.8 ± 1.2 años. Los resultados fueron una tasa de mortalidad mayor en pacientes con DM (44/394, 11.2%, $p < 0.0001$), seguida de los pacientes no diabéticos pero con glucemia ≥ 126 mg/dL (27/283, 9.5%, $p < 0.001$) y del grupo sin DM con glucemia 110-125 mg/dL (20/305, 6.6%, $P < 0.04$). En el grupo de pacientes con glucemia normal murieron sólo 12/630, o sea el 1.9%. Este grupo de investigadores concluyó que el pronóstico depende de las anormalidades de la GluA en pacientes con EAC sometidos a ICP y que, a pesar de la revascularización, el riesgo de mortalidad asociada a aun

elevaciones ligeras en la GluA, es sustancial, haciendo énfasis en la importancia de la detección temprana y del tratamiento del riesgo relacionado con la hiperglucemia. Debe resaltarse que, en este trabajo, los autores proponen el nivel de 109 mg/dL como la mejor línea de corte para considerar un riesgo incrementado. En general, se considera que el aumento de la GluA es predictivo de hospitalización en pacientes con insuficiencia cardíaca y constituye un factor que aumenta los eventos cardiovasculares en comparación con la hiperglucemia crónica^(29,30).

La hiperglucemia intraoperatoria parece contribuir como un factor de riesgo independiente que determina desenlaces adversos después de la cirugía cardíaca. En un estudio retrospectivo realizado por la Clínica Mayo en el 2005⁽³¹⁾, se estimó el grado de asociación entre la hiperglucemia intraoperatoria y el desenlace perioperatorio en pacientes de cirugía cardíaca. Se consideró a la glucemia intraoperatoria promedio como la variable independiente y la variable a determinar fue la combinación de muerte y/o algunos de los siguientes eventos: infecciones (de la herida esternal, del tracto urinario y sepsis), complicaciones neurológicas (evento vascular cerebral, coma, delirio), renales (falla renal aguda), cardíacas (fibrilación auricular de nueva instalación, bloqueo AV, paro cardíaco) y pulmonares (ventilación pulmonar prolongada, neumonía) que se desarrollaron en los siguientes 30 días después de la cirugía cardíaca. Los resultados arrojaron que de los 409 pacientes involucrados, los que experimentaron mayormente cualquiera de los puntos a evaluar fueron en primer lugar los varones y las personas ancianas, seguidos de quienes tenían DM, después de los que se les practicó derivación arterial coronaria y finalmente de quienes recibieron insulina durante la cirugía. La conclusión de este trabajo fue que la hiperglucemia intraoperatoria es un factor de riesgo independiente para que se presenten las complicaciones y la muerte después de la cirugía cardíaca.

DIABETES MELLITUS Y EL RIESGO CARDIOVASCULAR

Se sabe desde varias décadas que la DM es un factor de riesgo importante para la enfermedad cardiovascular. Se ha reportado que la resistencia prolongada a la insulina y el aumento de la glucemia pueden producir hipertrofia del ventrículo izquierdo⁽³²⁾, así como los niveles altos de HbA1c se asocian con riesgo aumentado de infarto al miocardio, de angina, de cardiopatía isquémica y de muerte cardíaca⁽³³⁾. Se ha reportado que un incremento de 1% en el nivel de la HbA1c está asociado con un incremento del 14% en el riesgo de infarto al miocardio, así también con un riesgo de un 37% de complicaciones microvasculares por ese mismo porcentaje de aumento de la HbA1c y de un 14% en mortalidad⁽³⁴⁾.

Aproximadamente el 30% de los pacientes sometidos a cirugía de las arterias coronarias padecen DM, resultando en una mortalidad a 30 días del 3.7%⁽³⁵⁾. Los pacientes con DM sometidos a cirugía tienen mayor riesgo de desarrollar infecciones nosocomiales de cualquier tipo cuando las concentraciones de glucosa en sangre están por arriba de 198 mg/dL⁽³⁶⁾. Se ha reportado que la frecuencia de infecciones de la herida quirúrgica se relaciona con el nivel de glucemia, aumentando del 1.3% en los pacientes con glucosa de 99-144 mg/dL, a 6.7% en los que tienen glucemia mayor de 252 mg/dL⁽³⁷⁾. En los pacientes de la UCI la hiperglucemia acentúa la pérdida catabólica de proteínas y se sugiere que esto podría alterar el proceso de cicatrización de la herida⁽³⁸⁾. Por otra parte, en los pacientes con diabetes que cursan con más de 4 horas de hiperglucemia aguda, se presenta activación plaquetaria, disfunción endotelial y fuga capilar lo que pudiera explicar en estos pacientes la mayor frecuencia del fenómeno de no-reflujo después de un infarto al miocardio⁽³⁹⁾. En general, los pacientes diabéticos tienen aumentada la morbilidad y la mortalidad en la cirugía cardíaca^(40,41) y existe evidencia de que los resultados en estos pacientes mejoran cuando la glucosa en sangre está dentro de las cifras normales^(42,3). Estos resultados van a favor de que la hiperglucemia es un factor de riesgo *per se* independientemente de los procesos degenerativos asociados a esta enfermedad.

POSSIBLES MECANISMOS DE LOS EFECTOS DELETÉREOS DE LA HIPERGLUCEMIA

Muchos de los estudios de los efectos citotóxicos de la hiperglucemia se han realizado en modelos animales y en ensayos *in vitro*. Aun cuando no es posible extrapolar estos resultados de manera directa al ser humano íntegro, nos da una idea de los mecanismos de los efectos deletéreos de la hiperglucemia tanto aguda como crónica. La hiperglucemia ocasiona daño a través de varios procesos bioquímicos, como el aumento en el metabolismo de la glucosa que lleva a la formación de polioles por la vía del sorbitol, a un aumento en la síntesis de *novo* del diacilglicerol (DAG), el cual activa a la proteína cinasa C (PKC), enzima que fosforila diversas proteínas funcionales, se producen también un flujo aumentado en la formación de hexosamina, un aumento en la formación de especies reactivas de oxígeno (EROS) y finalmente la glucosilación no enzimática de las proteínas, con la consecuente formación de productos finales de glucosilación avanzada (Figura 2).

A) *Vía del sorbitol*: en personas no diabéticas, el exceso de glucosa se metaboliza por la vía glucolítica y de las pentosas fosfato. En los pacientes diabéticos, se saturan estas dos vías y el exceso de glucosa se metaboliza por la vía de los polioles (vía del sorbitol), donde actúan dos

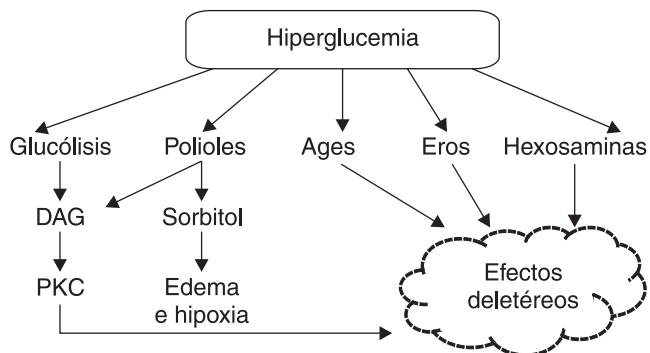


Figura 2. Efectos perioperatorios que inducen a la hiperglucemia.

enzimas: la aldolasa reductasa y la sorbitol deshidrogenasa, transformando la glucosa en sorbitol. El exceso de sorbitol intracelular provoca aumento de la presión osmótica, edema intracelular e hipoxia. Se ha relacionado la abundancia de sorbitol con las cataratas, la retinopatía y la neuropatía del diabético⁽⁴³⁾.

B) **DAG:** Tanto la glucólisis como la vía de los polioles favorecen la formación de DAG, el activador primario de la PKC la cual está implicada en la secreción de factores de crecimiento, como el factor de crecimiento tumoral-beta (TGF- β) que produce síntesis de matriz extracelular (MEC). La PKC parece ser que disminuye la producción de óxido nítrico y aumenta la síntesis de endotelina 1⁽⁴⁴⁾. También induce una mayor expresión del factor activador del plasminógeno 1 y del propio plasminógeno 1⁽⁴⁵⁾. **Vía de las hexosaminas:** Algunos de los efectos de la glucosa elevada pueden estar mediados por otra vía metabólica, la de las hexosaminas, en la cual la fructosa-6-fosfato se convierte en glucosamina-6-fosfato, que a continuación pierde su grupo amino para convertirse en glutamato⁽⁴⁶⁾. Este estudio ha demostrado que la glucosamina es un análogo estructural de la glucosa y que aumenta la producción de TGF- β y fibronectina.

D) **Aumento en la producción de EROS:** Las EROS producen un aumento en la síntesis de diversas moléculas que intervienen en la remodelación de la MEC y proliferación celular en el riñón^(47,48). Por último, se ha demostrado que las EROS producen un aumento en la expresión y actividad de TGF- β y como consecuencia un aumento en la producción de MEC⁽⁴⁹⁾.

E) **Vía de la glucosilación no enzimática de las proteínas:** la glucosilación no enzimática de las proteínas es una reacción irreversible por la cual la glucosa se une a los grupos épsilon-amino de la lisina de una proteína ya formada, desnaturalizando a esta proteína y ocasionando cambios funcionales. Estos eventos de manera crónica

derivan en los llamados productos finales de glucosilación avanzada (AGES, por sus siglas en inglés). Los AGES actúan a través de sus receptores (RAGES) produciendo fibronectina y colágeno de tipo IV. La hemoglobina glucosilada es un ejemplo de esta alteración, como ya se mencionó, siendo su determinación útil para valorar el control de glucemia del diabético⁽⁴³⁾. Los AGES se han visto altamente relacionados con el desarrollo de complicaciones en casos de diabetes de larga duración⁽⁵⁰⁾. Los niveles de AGES séricos son reconocidos como un marcador de monitoreo en el tratamiento de pacientes con diabetes, especialmente aquéllos con daño renal y/o complicaciones vasculares. Sin embargo, la utilización de las mediciones de los niveles de AGES en la clínica se encuentra limitada por la falta de procedimientos analíticos rápidos y simples.

A nivel endotelial, se ha reportado que la concentración elevada de glucosa inhibe la replicación de células endoteliales en cultivo⁽⁵¹⁾ y que la activación endotelial se asocia con la expresión de varias moléculas de adhesión, incluyendo las selectinas E y P y moléculas de adhesión intracelular (I-CAM) y vascular (V-CAM) en la superficie celular⁽⁵¹⁾. Langouche y col.⁽⁵²⁾ investigaron la activación local del endotelio y su relación con la TII encontrando que la insulina disminuye los niveles de moléculas circulantes de adhesión y de selectina E, mecanismo que ayuda a proteger el endotelio vascular de la lesión y a prevenir la disfunción de los órganos.

Por otra parte, la hiperglucemia incrementa la actividad de la hexocinasa, enzima encargada de la fosforilación de la glucosa, el primer paso de la glucólisis. Este evento estimula la producción de factores de crecimiento involucrados en la proliferación de fibroblastos y de células musculares lisas vasculares⁽⁵³⁾.

Se sabe que en la DM el aumento de la concentración de glucosa genera un aumento en la viscosidad sanguínea. Esto deteriora los mecanismos de autorregulación del flujo sanguíneo por alteraciones del sistema nervioso autónomo. Además, estos cambios hemodinámicos producen degeneración de los pericitos y dilatación capilar y venular, lo que lleva a un aumento en la permeabilidad de los vasos sanguíneos con salida de plasma y proteínas ocasionando lesión endotelial. Al disminuir el flujo sanguíneo los eritrocitos tienden a agregarse llegando a obstruir la circulación. Se ha descrito que, en la diabetes, el eritrocito pierde la capacidad fisiológica de deformación pues su membrana se hace rígida por la glucosilación no enzimática ya descrita. El incremento de la viscosidad sanguínea se exacerba por un aumento en el fibrinógeno y en las globulinas, lo que lleva a un estado protrombótico. A esta situación también contribuye el aumento del factor de von Willebrand y una actividad fibrinolítica disminuida⁽⁴³⁾. Por otra parte, la hiperglu-

cemia aguda produce en ratas una baja actividad del activador del plasminógeno tisular y altos niveles del inhibidor del activador del plasminógeno⁽⁵⁴⁾. También la hiperglucemia disminuye la vida media del fibrinógeno y la agregación plaquetaria y aumenta los niveles del fibrinopéptido A y del factor VII; todos estos fenómenos sugieren activación aumentada de factores protrombóticos^(55,56). Estas alteraciones merecen tomarse en cuenta cuando se somete a cirugía a pacientes con hiperglucemia, ya que esta condición constituye un factor de riesgo cardiovascular y cerebrovascular.

Los niveles altos de glucosa producen, por otra parte, aumento en los marcadores de inflamación vascular. En estudios realizados *in vitro* e *in vivo* se han reportado niveles altos de proteína C reactiva, de interleucina 6 y de factor de necrosis tumoral alfa^(57,58). También la glucosa elevada se asocia con un aumento en la generación de especies reactivas de oxígeno (EROs) que pueden inducir lesión tisular⁽⁵⁹⁾.

Por otra parte, Turina y col.⁽⁶⁰⁾ proponen que la hiperglucemia produce los siguientes efectos sobre el sistema inmune: disminución en la adhesión y migración de los leucocitos, disminución de la fijación del complemento, disminución de la fagocitosis, disminución de la producción de radicales superóxido, disminución de la producción de citocinas y disminución de la apoptosis, además de que se altera la respuesta microvascular. Todos estos efectos pudieran ser los responsables del aumento de las infecciones y de la disfunción de diversos órganos en el paciente diabético. Estudios recientes en humanos⁽⁶¹⁾ sugieren que el aumento agudo en los niveles de glucosa puede tener un impacto más poderoso sobre el estrés oxidativo que la hiperglucemia crónica y sostenida.

POSIBLES MECANISMOS DE TOXICIDAD EN EL MIOCARDIO

Cuando la diabetes progride, la disponibilidad excesiva de lípidos y ácidos grasos, así como su captación podrían exceder la capacidad del corazón para utilizar estos sustratos, lo cual podría resultar en acumulación de lípidos dentro del cardiomiocto. Se ha demostrado previamente que la progresión de la diabetes está asociada con una disminución dramática en la expresión de los PPAR- γ (peroxisome proliferator-activated receptor-gamma). Produce resistencia a la insulina acumulando los lípidos en el cardiomiocto dando un fenómeno llamado lipotoxicidad. Esta lipotoxicidad acumula (EROs), óxido nítrico inducido y apoptosis, llevando a la disfunción cardíaca⁽⁶²⁾.

Así como la acumulación de lípidos es deletérea, la acumulación excesiva de metabolitos de la glucosa está asociada con varias patologías y se le denomina glucotoxicidad. La excesiva ingesta de glucosa induce la resistencia a la insulina en múltiples órganos como el músculo esquelético-

co, el hígado y el tejido adiposo. Una hipótesis es que, a través de la vía de la hexosamina, vía importante en el papel deletéreo de la hiperglucemia, se acentúa la resistencia de la insulina a la glucosa, a su vez inducida por las grasas. El aumento en esta vía resulta a su vez en un aumento en la glucosilación de las proteínas involucradas en la señal de transducción de la insulina. Este es el caso de los sustratos de los receptores de la insulina (IRS-1 e IRS-2 por sus siglas en inglés) lo que alteraría la activación de la fosfatidil-inositol-3cinasa (PI3-cinasa) y disminuiría la activación de las Akt cinasas⁽⁶³⁾.

La hiperglucemia crónica está asociada con la formación de los AGES y la generación de EROS y la excesiva generación de radicales libres puede afectar la homeostasis de los canales de calcio, la función mitocondrial, la activación de factores de transcripción de DNA e iniciar procesos de apoptosis⁽⁶⁴⁾.

Además de la participación de los mecanismos previamente descritos, diversos estudios fisiológicos han demostrado que la hiperglucemia puede tener efectos deletéreos directos sobre el miocardio isquémico a través de varios mecanismos. Los niveles altos de glucosa en pacientes con síndromes coronarios agudos se asocian a concentraciones altas de ácidos grasos libres, resistencia a la insulina y alteraciones en la utilización de la glucosa miocárdica, aumentando así el consumo de oxígeno y por lo tanto la isquemia⁽⁶⁵⁾. Por su parte, las concentraciones altas de ácidos grasos libres aumentan la frecuencia de arritmias ventriculares malignas⁽⁶⁶⁾. Kersten y col. han demostrado una disminución de la circulación colateral y un aumento del tamaño del infarto durante la hiperglucemia severa^(67,68). Estudios en animales demuestran que la glucosa elevada puede abolir el pre-acondicionamiento de isquemia y promover la apoptosis⁽⁶⁸⁾. La hiperglucemia también está asociada a elevación de la presión arterial y a elevación del segmento ST en ratas, anomalías que se corrigen al revertir la hiperglucemia⁽⁶⁹⁾. Marfella y col.⁽⁷⁰⁾ han reportado estos mismos efectos hemodinámicos y electrocardiográficos en humanos sanos, así como la elevación de catecolaminas circulantes durante la hiperglucemia inducida artificialmente en estos voluntarios (glucosa > 270 mg/dL). En pacientes diabéticos, la hiperglucemia postprandial se asocia con defectos de perfusión miocárdica debidos a disfunción microvascular; esta condición disminuye al controlar la glucemia^(71,72).

Una de las principales causas de las complicaciones de la hiperglucemia se debe al aumento en los niveles de EROS. La cadena de transporte de electrones de la mitocondria es el sitio de producción de estos radicales durante la hiperglucemia⁽⁷³⁾. La concentración elevada de glucosa produce un aumento en el metabolismo de la mitocondria alterando la cadena respiratoria y causando hiperpolarización de estos organelos y la sobreproducción de EROS⁽⁷⁴⁾. Los niveles

elevados de EROS abren el poro de transición de la membrana mitocondrial y producen la muerte celular por apoptosis^(75,76). La hiperglucemia aumenta la producción de EROS por medio de la vía de las hexosaminas, produciendo resistencia a la insulina ya que se glucosilan las moléculas que intervienen en la recepción de la señal de la cascada de segundos mensajeros de esta molécula^(77,78). En miocitos ventriculares incubados en un medio de concentración alta de glucosa, la producción de EROS y la concentración de citocinas pro-inflamatorias se elevaron drásticamente y aumentó el número de miocitos con apoptosis y necrosis⁽⁷⁹⁾. Evidencias recientes indican que la producción aumentada de EROS por causa de la hiperglucemia produce fosforilación de los receptores de insulina, lo que altera la capacidad de unirse a la PI3-cinasa y activarla, disminuyendo así la activación de las cinasas AKt generando resistencia a la insulina al obstruirse la cascada de ésta.

Tomando estas evidencias, es muy probable que la hiperglucemia sea el principal mecanismo responsable del aumento de la lesión de isquemia–reperfusión en los animales tratados con concentraciones altas de glucosa. En este sentido, Verma⁽⁸⁰⁾ demostró que la lesión celular es mayor en células de ventrículo humano, cuando son sometidas a condiciones de hiperglucemia.

Cuando se administran sustratos de energía para el corazón en forma combinada como insulina y glucosa se logra un efecto benéfico aditivo, además del control de la glucosa por sí solo^(81,82). Así lo demuestra el uso de la infusión de glucosa-insulina-potasio (GIK) que se asocia con mejores resultados después de la cirugía cardíaca^(83,84). El control estricto de la glucosa en sangre en pacientes hospitalizados se remonta hasta casi 50 años atrás con el trabajo de Sodi-Pallares⁽⁸⁵⁾. La estrategia de combinar la administración de GIK con infusión continua de insulina («clamp» de glucosa) en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca ha demostrado que presenta menor frecuencia de fibrilación auricular, menor uso de inotrópicos, menor necesidad de marcapaso, menor tiempo de estancia en la terapia intensiva, menos eventos isquémicos miocárdicos, menos casos de insuficiencia renal, de infección de la herida y de muerte postoperatoria^(86,87).

La insulina administrada en la solución GIK para restaurar la normoglucemia puede ser cardioprotectora, ya que se le han descrito efectos antiinflamatorios, antiapoptóticos y vasodilatadores⁽⁸⁸⁾. Varios mecanismos han sido propuestos para explicar cómo la solución GIK puede ser cardioprotectora. Opie⁽⁸⁹⁾ ha sugerido dos mecanismos principales: disminución en la concentración de ácidos grasos libres (vía disminución en lipólisis) e incremento de la glucólisis. Aunque los ácidos grasos libres son el sustrato dominante para la célula miocárdica bajo condiciones aeróbicas, en condiciones de isquemia ocurre un cambio en el metabolismo

hacia consumo de glucosa y los ácidos grasos libres de cadena larga pueden tener efectos deletéreos. El metabolismo de los ácidos grasos puede producir iones hidrógeno y lactato, produciendo acidosis celular y siendo responsables de la reducción de la contractilidad miocárdica, causar disfunción diastólica y disminuir el umbral del miocardio para las arritmias⁽⁸⁹⁾. La solución GIK aumenta la disponibilidad y facilita la entrada de glucosa al cardiomocito y la insulina tiene efectos antiinflamatorios y antioxidantes⁽⁸⁸⁾, así como efecto vasodilatador por liberación de óxido nítrico^(90,91). La insulina también inhibe la agregación plaquetaria y tiene efecto profibrinolítico⁽⁹²⁾; el mecanismo cardioprotector de la insulina es complejo. En el cuadro I se enumeran los posibles mecanismos protectores de la insulina⁽⁹²⁾.

En estudios experimentales se ha observado que la GIK es capaz de revertir los daños causados por la hipoxia en la contracción vascular a través del mecanismo del óxido nítrico, donde se observó que la GIK dilataba las arterias coronarias y permitía una mejor perfusión durante un infarto⁽⁹³⁾.

En resumen, consideramos que los efectos de la GIK son benéficos a nivel de ayuda metabólica al corazón en caso de sufrimiento, pero quizás es mucho más difícil tener un control glucémico fino como con la TII, ya que se administra glucosa adicional a la ya existente en el organismo y los tiempos de respuesta son difíciles de controlar. Convendría efectuar una glucemia previa al comienzo de la venoclisis con GIK.

PROTOCOLOS DE MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA

Se ha publicado una gran variedad de protocolos del uso de insulina para tratar la hiperglucemia perioperatoria^(3,5,94-96) y probablemente instituciones diferentes necesiten protocolos basados en el tipo de paciente, disponibilidad de personal y planta física. En general, la infusión de insulina es apropiada para los diabéticos tipo 1 hospitalizados por enfermedad aguda, que no pueden ser administradas por vía oral por lo menos 24 h antes de la cirugía o para los que serán sometidos a anestesia general durante más de 2 h. Aunque existen grandes diferencias en los requerimientos de insulina en los diferentes pacientes, la insulina I.V. es más predecible que la subcutánea.

Los pacientes diabéticos sometidos a cirugía de revascularización coronaria con circulación extracorpórea (CEC) necesitan especial mención. La hipotermia que ocurre durante este proceso puede producir resistencia a la insulina y es muy probable que se necesite de mayor dosis de insulina. Durante el recalentamiento, la resistencia a la insulina disminuye y es necesario ajustar las dosis. Históricamente los protocolos de infusión de insulina se basaban en la concentración de glucosa en la sangre del paciente y la velocidad de infusión se cambiaba con incrementos fijos para todos los

Cuadro I. Efectos de la insulina.⁹²

Disminuye la producción de radicales libres
Atenúa la acción inflamatoria de la glucosa
Disminuye la producción del factor inhibidor de la migración de macrófagos
Disminuye las acciones perjudiciales del factor de necrosis tumoral
Inhibe la producción de ácidos grasos libres no esterificados
Potencializa la posible liberación de óxido nítrico sintetasa
Disminuye la producción de proteína p-47, que es una proteína llave en el sistema NADP oxidasa
Tiene efecto anti-apoptótico por la activación de la fosfatidilinositol-3-kinasa vía akt
Disminuye la concentración de citocinas, así como la 1-proteína quimoatrayente 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-desaturasa y d-5-desaturasa, que son esenciales en la formación de prostaglandinas E2 y sus precursores, antiagregantes plaquetarios, potentes vasodilatadores y que suprime la formación del factor de necrosis tumoral e interleucina 2
Tiene 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

pacientes⁽⁹⁷⁾. En la práctica clínica este tipo de protocolos raramente funcionan porque no se toman en consideración las diferencias en la sensibilidad a la insulina en los pacientes. Una mujer joven con DM tipo 1 preparada para un procedimiento quirúrgico requiere menos cambios en la dosis de insulina que una paciente de 60 años con DM tipo 2 sometida a cirugía cardíaca con CEC. Además se ha observado que aunque la glucemia esté dentro de lo normal, la infusión de insulina necesita ajustarse para prevenir la hipoglucemia. Por ejemplo, si la glucosa disminuye de 200 a 130 mg/dL durante una hora, se requiere disminuir la infusión para prevenir hipoglucemia de <60 mg/dL en la siguiente hora. Los protocolos de infusión de insulina ideales se basan no sólo en el nivel de glucosa actual sino también en la velocidad con la que se efectuó el cambio y en la sensibilidad a la insulina. El protocolo ideal para uso de la insulina IV debe ser fácil, efectivo, seguro y que se pueda usar en todo el hospital. Los objetivos del control de la glucosa deben ser (en mg/dL): Perioperatoria 110-140, UCI quirúrgica 110-140, UCI médica 140-180, embarazo > 100. Existen varios protocolos publicados, algunos ejemplos son: Van der Berghe⁽⁵⁾ Portland⁽³⁾, Markowitz⁽⁹⁴⁾, Yale⁽⁹⁵⁾, GRIP⁽⁹⁶⁾. Varios de ellos se han desarrollado para lograr un control estricto de la glucosa, incluyendo algoritmos controlados por computadoras⁽⁹⁶⁾, éstos son comparables con los algoritmos efectuados a mano en tablas pre-determinadas. El peligro de la hipoglucemia representa la mayor barrera para la implementación de estos protocolos en el perioperatorio y la relación riesgo/beneficio es un tema que se sigue discutiendo.

TTI Y EL RIESGO DE HIPOGLUCEMIA

La hipoglucemia severa (< 40 mg/dL) y prolongada puede causar convulsiones, coma y lesión cerebral irreversible, así

como arritmias cardíacas. El riesgo de hipoglucemia es un peligro latente cuando se administra insulina en infusión en el perioperatorio aunque los síntomas tempranos de hipoglucemia se reconocen fácilmente⁽⁹⁸⁾. Este riesgo aumenta de 0.8 a 5.1% en la terapia intensiva quirúrgica⁽⁵⁾ y de 3.1 a 18.7% en la terapia intensiva médica⁽⁹⁹⁾. Los pacientes en terapia intensiva médica representan una población de pacientes con patología más acentuada que los de la terapia quirúrgica. En particular los pacientes con sepsis tienen más riesgo de hipoglucemia 11.9% (2.9% para la TC y 19% para TII) contra 3.9% en pacientes sin sepsis (1.2% TC y 6.8% con TII)⁽¹⁰⁰⁾. El argumento más fuerte de estos trabajos es que la TII puede producir hipoglucemia severa. En ese sentido, se ha reportado que glucemias menores a 100 mg/dL son deletéreas y se considera el punto de transición de 100 a 109 mg/dL.

A pesar de las evidencias a favor de utilizar la TII, ésta aún no se acepta de manera convincente como una estrategia a utilizar en las unidades de terapia intensiva. Recientemente algunos estudios se interrumpieron por los eventos de hipoglucemia (glucosa menor a 40 mg/dL). Es cierto que la TII permite un control más estricto de la hiperglucemia aunque presenta el riesgo de producir hipoglucemia.

IMPORTANCIA DE LOGRAR LA NORMOGLUCEMIA

En los estudios clínicos sobre el efecto de la TII, es imposible separar completamente el impacto de la infusión de insulina *versus* el control de la glucosa en sangre; sin embargo parece ser que ambos tienen efectos benéficos. En ese sentido, en un estudio realizado en un modelo de conejos en estado crítico prolongado⁽¹⁰¹⁾, se estudió el impacto relativo de mantener la normoglucemia contra los efectos de la insulina no relacionados con la glucemia. En ese trabajo, se

manipuló la glucosa sanguínea de manera independiente a los niveles de insulina y se observó el impacto de ambas condiciones sobre la mortalidad, sobre la contractilidad miocárdica, sobre la función endotelial en anillos aislados de aorta, en el hígado y en el riñón, así como la función leucocitaria. Los resultados revelaron que el control de la glucemia tuvo mayor impacto en la sobrevida de los animales que la insulina *per se*, mientras que el nivel de insulina no contribuye a la sobrevida. Los datos clínicos concuerdan con estas observaciones experimentales; sin embargo, aún falta por determinar el efecto benéfico relativo de ambos compuestos.

EXPERIENCIA EN EL DEPARTAMENTO DE ANESTESIA EN EL CONTROL ESTRICTO DE LA GLUCEMIA

El Departamento de Anestesia del Instituto Nacional de Cardiología «Ignacio Chávez» inició el estudio de la importancia del control de la glucemia perioperatoria en pacientes diabéticos y no diabéticos con un trabajo publicado en 1985⁽¹⁰²⁾. En ese estudio, se abordó el manejo perioperatorio de los pacientes diabéticos en cirugía cardíaca. Se incluyeron 24 pacientes diabéticos divididos en 5 grupos: a un grupo se le administró un bolo de insulina entre 10 y 50 unidades dependiendo de su nivel de glucemia. A los 4 grupos restantes, se les dio una infusión continua con bomba en dosis de 2.5, 5.0, 7.5 y 10.0 unidades/hora, respectivamente. Se incluyó un grupo de 10 pacientes no diabéticos, a los que se monitorizó el nivel de glucemia. En los grupos de infusión de insulina se encontró que la dosis de 5 unidades/hora fue la mejor para el control de la glucemia con cifras semejantes a las de los pacientes no diabéticos y una menor morbilidad en ambos grupos. Con este trabajo pionero se demostró que, al controlar la glucemia de manera estricta utilizando la infusión de insulina, se obtienen mejores resultados en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca.

En otro estudio realizado en 1996, se incluyeron 20 pacientes no diabéticos con cardiopatía isquémica sometidos a revascularización coronaria con circulación extra-

corpórea divididos en dos grupos⁽¹⁰³⁾. Los 10 pacientes del grupo uno recibieron solución GIK (Glucosa 10%, insulina 20 unidades, KCl 60 meq; 1000 mL) a una velocidad de 16 mL/min. A los del grupo dos no se les administró la GIK. En ambos grupos, se estudiaron todos los parámetros hemodinámicos derivados del catéter en la arteria pulmonar (Swang-Ganz), de la línea arterial y la presión venosa central. Se encontró que estos parámetros fueron mejores en el grupo con GIK que en el grupo control como el índice cardíaco, el índice de trabajo del ventrículo izquierdo y el volumen latido, entre otros parámetros medidos. Se concluyó que la utilización de la solución GIK produce mejores resultados hemodinámicos en los pacientes sometidos a revascularización coronaria con circulación extracorpórea.

En un trabajo de revisión publicado en 2006⁽¹⁰⁴⁾, acerca de la GIK y los efectos cardioprotectores de la insulina se hace énfasis en los efectos de la insulina sobre el flujo sanguíneo coronario y el tratamiento de la hiperglucemia con esta solución.

Recientemente en 2008 se publicó un estudio sobre el control de la hiperglucemia con la solución GIK en 40 pacientes no diabéticos sometidos a cirugía cardíaca⁽¹⁰⁵⁾ con circulación extracorpórea, divididos en 4 grupos. Todos recibieron glucosa al 10%, las diferencias fueron en las dosis de insulina y de K, así como en la velocidad de infusión. Se encontró que con la solución GIK, con 40 unidades de insulina a 50 mL/hora, se observa un mejor control de la hiperglucemia que con los de GIK con 20 unidades de insulina.

En esta revisión, se muestran algunos de los mecanismos descritos hasta la fecha de los efectos deletéreos de la hiperglucemia en particular en pacientes sometidos a cirugía cardíaca. El gran número de evidencias de que la normoglucemia previene resultados adversos y proporciona cardioprotección, nos lleva a proponer el control estricto de la glucemia como parte del cuidado estándar perioperatorio con la finalidad de disminuir las infecciones, de disminuir el tiempo de estancia en la UCI y todos los beneficios descritos previamente que nos llevan a mejorar los resultados y prevenir posibles daños a futuro.

REFERENCIAS

1. Schricker T, Lattermann R, Schreiber M. The hyperglycemic response to surgery: Pathophysiology, clinical implications and modification by the anaesthetic technique. *Clin Intens Care* 1998;9:118-128.
2. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. *Anesth Analg* 1999;89: 1091-1095.
3. Furnary A, Gao G, Grunheimer GL. Continuous insulin infusion reduces mortality in patients with diabetes undergoing coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2003;125:1007-1021.
4. McAlister FA, Man J, Bistriz L. Diabetes and coronary artery bypass surgery: An examination of perioperative glycemic control and outcomes. *Diabetes Care* 2003;26:1518-1524.
5. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinand P, Lauwers P, Bouillon R. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-1367.
6. Van den Berghe G, Schoonheydt K, Becx P, Bruyninx F, Wouters PJ. Insulin therapy protects the central and peripheral nervous system of intensive care patients. *Neurology* 2005;64:1348-1353.

7. Van den Berghe G, Wouters PJ, Kesteloot K, Hilleman DE. Analysis of healthcare resource utilization with intensive insulin therapy in critically ill patients. *Crit Care Med* 2006;34:612-616.
8. Ingels C, Debaveye Y, Milants I, Buelens E, Peeraer A, Devriendt Y, Vanhoutte T, Van Damme A, Schetz M, Wouters PJ, Van den Berghe G. Strict blood glucose control with insulin during intensive care after cardiac surgery: impact on 4-years survival, dependency on medical care and quality of life. *Eur Heart J* 2006;27:2716-2724.
9. Grey NJ, Perdrizet GA. Reduction of nosocomial infections in the surgical intensive-care unit by strict glycemic control. *Endocr Pract* 2004;10:46-52.
10. Krinsley JS. Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients. *Mayo Clin Proc* 2004;79:992-1000.
11. Krinsley JS, Jones RL. Cost analysis of intensive glycemic control in critically ill adult patients. *Chest* 2006;129:644-650.
12. The Diabetes Control and Complications Trial Research group: The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1993;329:977-986.
13. Van den Berghe G. Does tight blood glucose control during cardiac surgery improve patient outcome?. *Ann Intern Med* 2007;146:307-308.
14. Gandhi G, Nuttall G, Abel M, Mullany C, Schaff H, O'Brien P, Johnson M, Williams A, Cutshall S, Mundy L, Rizza R, McMahon M. Intensive intra-operative insulin therapy versus conventional glucose management during cardiac surgery. *Ann Intern Med* 2007;146:233-243.
15. Klein R, Klein BEK, Moss SE. Relation of glycemic control to diabetic microvascular complications in diabetes mellitus. *Ann Int Med* 1996;127:90-96.
16. Yendamuri S, Fulda GJ, Tinkoff GH. Admission hyperglycemia as a prognostic indicator in trauma. *J Trauma* 2003;55:33-38.
17. Laird AM, Miller PR, Kilgo PD, Meredith JW, Chang MC. Relationship of early hyperglycemia to mortality in trauma patients. *J Trauma* 2004;56:1058-1062.
18. Bochicchio GV, Sung J, Joshi M, Bochicchio K, Johnson SB, Meyer W, Scalea TM. Persistent hyperglycemia is predictive of outcome of critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005;58:921-924.
19. Sung J, Bochicchio GV, Joshi M, Bochicchio K, Tracy K, Scalea TM. Admission hyperglycemia is predictive of outcome in critically ill trauma patients. *J Trauma* 2005;59:80-83.
20. Rovlias A, Kotsou S. The influence of hyperglycemia on neurological outcome in patients with severe head injury. *Neurosurgery* 2000;46:335-342.
21. Jeremitsky E, Omert LA, Dunham M, Wilberger J, Rodriguez A. The impact of hyperglycemia on patients with severe brain injury. *J Trauma* 2005;58:47-50.
22. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Pathak P, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and prognosis of stroke in nondiabetic and diabetic patients: a systematic overview. *Stroke* 2001;32:2426-2432.
23. Bolton CF. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome: neuromuscular manifestations. *Crit Care Med* 1996;24:1408-1416.
24. Soop M, Nygren J, Thorell A, Ljungqvist O. Stress-induced insulin resistance: recent developments. *Curr Opin Nutr Care* 2007;10:181-186.
25. Anderson R, Brismar K, Barr G, Ivert T. Effects of cardiopulmonary bypass on glucose homeostasis after coronary bypass surgery. *Eur J Cardiothorac Surg* 2005;28:425-430.
26. Van den Berghe G, Wilmer A, Milants I, Wouters PJ, Bouckaert B, Bryninckx F. Intensive insulin therapy in mixed medical/surgical intensive care units: benefit versus harm. *Diabetes* 2006;55:3151-3159.
27. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;355:773-778.
28. Muhlestein JB, Anderson JL, Horne BD, Lavasani F, Allen Mayscock CA, Bair TL, Pearson RR, Carlquist JF. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Effect of fasting glucose levels on mortality rate in patients with and without diabetes mellitus and coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003;146:351-358.
29. Held C, Gerstein HC, Yusuf S, Zhao F, Hilbrich L, Anderson C. Glucose levels predict hospitalization for congestive heart failure in patients at high cardiovascular risk. *Circulation* 2007;115:1371-1375.
30. Gerstein HC, Capes SE. Dysglycemia: a key cardiovascular risk factor. *Semin Vasc Med* 2002;2:165-174.
31. Gandhi GY, Nuttall GA, Abel MD, Mullany CJ, Schaff HV, Williams BA, Schrader LM, Rizza RA, McMahon MM. Intraoperative hyperglycemia and perioperative outcomes in cardiac surgery patients. *Mayo Clin Proc* 2005;80:862-866.
32. Sharma N, Okere IC, Duda MK, Chess DJ, O'Shea KM, Stanley WC. Potential impact of carbohydrate and fat intake on pathological left ventricular hypertrophy. *Cardiovasc Res* 2007;73:257-268.
33. Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, Buse JB, Cushman WC, Genuth S, Ismail-Beigi F, Grimm RH Jr, Probstfield JL, Simon-Morton DG, Friedewald WT. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
34. Vega CP. Higher risk for mortality with intensive diabetes treatment—Now What? A best evidence review. *N Engl J Med* 2008;358:2545-2559.
35. Cosgrove DM, Loop FD, Lytle BW. Determinants of 10-year survival after primary myocardial revascularization. *Ann Surg* 1985;202:480-490.
36. Pomposelli J, Baxter J, Babineau T. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parent Enter Nutr* 1998;22:77-81.
37. Zerr K, Furnary A, Grunkemeier G. Glucose control lowers the risk of wound infection in diabetes after open heart operations. *Ann Thorac Surg* 1997;63:356-361.
38. McMurphy JF. Wound healing with diabetes mellitus. *Surg Clin North Am* 1984;64:769-778.
39. Iwakura K, Ito H, Ikushima M. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1-7.
40. Szabó Z, Hakanson E, Svedjeholm R. Early postoperative outcome and medium-term survival in 540 diabetic and 2,239 nondiabetic patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Ann Thorac Surg* 2002;74:712-719.
41. Carson JL, Scholz PM, Chen YA. Diabetes mellitus increases short-term mortality and morbidity in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:418-423.
42. Lazar HL, Chipkin SR, Fitzgerald CA. Tight glycemic control in diabetic coronary artery bypass graft patients improves perioperative outcomes and decreases recurrent ischemic events. *Circulation* 2004;109:1497-1502.
43. Pereira E. Nuevas perspectiva en oftalmología: Retinopatía diabética. Barcelona. Editorial Glosa 2005.
44. Ishii H, Jirousek MR, Koya D, Takagi C, Xia P, Clermont A, Bursell SE, Kern TS, Ballas LM, Heath WF, Stramm LE, Feener EP, King GL. Amelioration of vascular dysfunctions in diabetic rats by an oral PKC beta inhibitor. *Science* 1996;272:728-731.
45. Feener, Xia P, Inoguchi T, Shiba T, Kunisaki M, King GL. Role of protein kinase C in glucose- and angiotensin II-induced plasminogen activator inhibitor expression. *Contrib Nephrol* 1996;118:180-7.

46. Kolm-Litty SU, Nerlich A, Lehmann R, Schleider ED. High glucose-induced transforming growth factor beta 1 production is mediated by the hexosamine pathway in porcine glomerular mesangial cells. *J Clin Invest* 1998;101:160-169.
47. Scharschmidt LA, Dunn MJ. Prostaglandin synthesis by rat glomerular mesangial cells in culture. Effects of angiotensin II and arginine vasopressin. *J Clin Invest* 1983;71:1756-1764.
48. Trachtman H, Futterweit S, Singhal P. Nitric oxide modulates the synthesis of extracellular matrix proteins in cultures rat mesangial cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1995;207:120-125.
49. Iglesias-de la Cruz MC, Ruiz-Torres MP, Alcamí J, Díez-Marqués ML, Ortega-Velázquez R, Chen S, Rodríguez-Puyol M, Ziyadeh FN, Rodríguez-Puyol D. Hydrogen peroxide increases intracellular matrix mRNA through TGF-beta in human mesangial cells. *Kidney Int* 2001;59:87-95.
50. Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced products of nonenzymatic glycation and the pathogenesis of diabetic vascular disease. *Diabetes Metab Rev* 1988;4:437-451.
51. Stout RW. Glucose inhibits replication of cultured human endothelial cells. *Diabetologia* 1982;2:436-439.
52. Langouche L, Vanhorebeek I, Vlaeslaers D. Intensive insulin therapy protects the endothelium of critically ill patients. *J Clin Invest* 2005;115:2277-2286.
53. McClain DR, Crook ED. Hexosamines and insulin resistance. *Diabetes* 1996;45:1.003-1.009.
54. Pandolfi A, Giaccari A, Cilli C, Alberta MM, Morviducci L, De Filippis EA, Buongiorno A, Pellegrini G, Capani F, Consoli A. Acute hyperglycemia and acute hyperinsulinemia decrease plasma fibrinolytic activity and increase plasminogen activator inhibitor type 1 in the rat. *Acta Diabetol* 2001;38:71-76.
55. Ceriello A, Giacomello R, Stel G, Motz E, Taboga C, Tonutti L, Pirisi M, Falletti E, Bartoli E. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes: the possible role of oxidative stress. *Diabetes* 1995;44:924-928.
56. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H, Hirai N, Miyamoto S, Takazoe K, Soejima H, Kugiyama K, Yoshimura M, Yasue H. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia: detection by a novel laser-light scattering method. *Thromb Haemost* 2000;83:475-479.
57. Morohoshi M, Fujisawa K, Uchimura I, Numano F. Glucose-dependent interleukin 6 and tumor necrosis factor production by human peripheral blood monocytes *in vitro*. *Diabetes* 1996;45:954-959.
58. Esposito K, Nappo F, Marfella R, Giugliano G, Giugliano F, Ciotola M, Quagliaro L, Ceriello A, Giugliano D. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067-2072.
59. Mohanty P, Hamouda W, Garg R, Aljada A, Ghanim H, Dandona P. Glucose challenge stimulates reactive oxygen species (ROS) generation by leucocytes. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:2970-2973.
60. Turina M, Gry DE, Polk HC. Acute hyperglycemia and the innate immune system: clinical, cellular, and molecular aspects. *Crit Care Med* 2005;33:1624-1633.
61. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Villon L, Cristol JP, Colette C. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA* 2006;295:1681-1687.
62. Young ME, McNulty P, Taegtmeyer H. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetics: part II. *Circulation* 2002;105:1861-1871.
63. Valverde AM, Benito M. The brown adipose cell: a unique model for understanding the molecular mechanism of insulin resistance. *Mini Rev Med Chem* 2005;5:269-78.
64. Alonso E. Síndrome metabólico y falla cardíaca. *Act Med Colomb* 2005;30:154-163.
65. Tansey MJ, Opie LH. Relation between plasma free fatty acids and arrhythmias within the first twelve hours of acute myocardial infarction. *Lancet* 1983;2:419-422.
66. Oliver MF. Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002;112:305-311.
67. Kersten JR, Toller WG, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary collateral blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2001;281:H2097-H2104.
68. Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG, Pagel PS, Warltier DC. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning *in vivo*. *Am J Physiol* 1998;275:H721-H725.
69. D'Amico M, Marfella R, Nappo F, Di Filippo C, De Angelis L, Berrino L, Rossi F, Giugliano D. High glucose induces ventricular instability and increases vasomotor tone in rats. *Diabetologia* 2001;44:464-470.
70. Marfella R, Nappo F, De Angelis L, Sniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000;43:571-575.
71. Scognamiglio R, Negut C, De Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Postprandial myocardial perfusion in healthy subjects and in type 2 diabetic patients. *Circulation* 2005;112:179-184.
72. Scognamiglio R, Negut C, de Kreutzenberg SV, Tiengo A, Avogaro A. Effects of different insulin regimes on postprandial myocardial perfusion defects in type 2 diabetic patients. *Diabetes Care* 2006;29:95-100.
73. Shiojima I, Yefremashvili M, Luo Z, Kureishi Y, Takahashi A, Tao J. Akt signaling mediates postnatal heart growth in response to insulin and nutritional status. *J Biol Chem* 2002;277:37670-37677.
74. Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-820.
75. Nishikawa T, Edelstein D, Du XL, Yamagishi S, Matsumura T, Kaneda Y. Normalizing mitochondrial superoxide production blocks three pathways of hyperglycemic damage. *Nature* 2000;404:787-790.
76. Lemasters JJ, Nieminen AL, Qian T, Trost LC, Elmore SP, Nishimura Y. The mitochondrial permeability transition in cell death: a common mechanism in necrosis, apoptosis and autophagy. *Biochim Biophys Acta* 1998;1366:177-196.
77. Zorov DB, Filburn CR, Klotz LO, Zweier JL, Sollott SJ. Reactive oxygen species (ROS)-induced ROS release: a new phenomenon accompanying induction of the mitochondrial permeability transition in cardiac myocytes. *J Exp Med* 2000;192:1001-1014.
78. Haber CA, Lam TK, Yu Z, Gupta N, Goh T, Gogdanovic E, Giacca A, Fantes IG. N-acetylcysteine and taurine prevent hyperglycemia-induced insulin resistance *in vivo*: possible role of oxidative stress. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2003;285:E744-E753.
79. Kim JA, Montagnani M, Koh KK, Quon MJ. Reciprocal relationships between insulin resistance and endothelial dysfunction: molecular and pathophysiological mechanisms. *Circulation* 2006;113:1888-1904.
80. Verma S, Maitland A, Weisel RD, Li SH, Fedak PW, Pomroy NC, Mickle DA, Li RK, Ko L, Rao V. Hyperglycemia exaggerates ischemia-reperfusion-induced cardiomyocyte injury: reversal with endothelin antagonist. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2002;123:1120-1124.
81. Taegtmeyer H, de Villalobos D. Metabolic support for the post-ischemic heart. *Lancet* 1995;345:1552-1555.
82. Szabó Z, Arqvist H, Hakanson E. Effects of high-dose glucose-insulin-potassium on myocardial metabolism after coronary surgery in patients with type II diabetes. *Clin Sci* 2001;101:37-43.
83. Bothe W, Olschewski M, Beyersdorf F. Glucose-insulin-potassium in cardiac surgery: A meta-analysis. *Ann Thorac Surg* 2004;78:1650-1657.

84. Quinn DW, Pagano D, Bonser RS. Improved myocardial protection during coronary artery surgery with glucose-insulin-potassium: A randomized controlled trial. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2006;131:34-42.
85. Sodi-Pallares D, Testelli M, Fishleder F, Bisteni A, Medrano GA, Friedland C, de Micheli A. Effects of intravenous infusion of a potassium-insulin-glucose solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1962;9:166-181.
86. Pomposelli JJ, Baxter JK 3rd, Babineau TJ. Early postoperative glucose control predicts nosocomial infection rate in diabetic patients. *J Parenter Enteral Nutr* 1998;22:77-81.
87. Bruemmer-Smith S, Avidan MS, Harris B. Glucose, insulin and potassium for heart protection during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2002;88:489-495.
88. Koskentari JK, Kaukoranta PK, Rimpiläine J, Vainionpää PP, Ohtonen PP, Surcel HM, Juvonen T, Ala-Kokko TI. Anti-inflammatory effect of high-dose insulin treatment after urgent coronary revascularization surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2006;50:962-969.
89. Opie LH. The glucose hypothesis: relation to acute myocardial ischaemia. *J Mol Cell Cardiol* 1970;1:107-114.
90. Rojas E, Luna P, Serrano X, Fernández B, de Micheli A. Solución glucosa-insulina-potasio (GIK): Efectos cardioprotectores de la insulina. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:144-151.
91. Ma H, Zhang HF, Yu L, Zhang QJ, Li J, Huo JH, Li X, Guo WY, Wang HC, Gao F. Vasculoprotective effect of insulin in the ischemic/reperfused canine heart: role of Akt-stimulated NO production. *Cardiovas Res* 2006;69:57-67.
92. Khaury W, Klausner JM, Ben-Abraham R, Szold O. Glucose control by insulin for critically ill surgical patients. *J Trauma* 2004;57:1132-1134.
93. Nava P, Carbó R, Guarner V. Coronary and femoral arterial contraction with high glucose, insulin, and glucose-insulin-potassium solution: effects of hypoxia. *Heart & Vessels* 2002;16:57-63.
94. Markovitz LJ, Wiechmann RJ, Harris N, Hayden V, Cooper J, Johnson G, Harelstad R, Calkins L, Braithwaite SS. Description and evaluation of a glycemic management protocol for patients with diabetes undergoing heart surgery. *Endocr Pract* 2002;8:10-18.
95. Goldberg PA, Siegel MD, Sherwin RS, Halickman JI, Lee M, Bailey VA, Lee SL, Dziura JD, Inzucchi SE. Implementation of a safe and effective insulin infusion protocol in a medical intensive care unit. *Diabetes Care* 2004;27:461-467.
96. Vogelzang M, Loef BG, Regtien JG, van der Horst IC, van Assen H, Zijlstra F, Nijsten MW. Computer-assisted glucose control in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008;34:1421-1427.
97. Hirsch IB, Paauw DS, Brunzell J. Inpatient management of adults with diabetes. *Diabetes Care* 1995;18:870-878.
98. Chaney MA, Nikolov MP, Blakeman BP, Bakhos M. Attempting to maintain normoglycemia during cardiopulmonary bypass with insulin may initiate postoperative hypoglycemia. *Anesth Analg* 1999;89:1091-1095.
99. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006;354:449-461.
100. Van Cromphaut SJ, Vanhorebeek I, Van den Berghe G. Glucose metabolism and insulin resistance in sepsis. *Curr Pharm Des* 2008;14:1887-1899.
101. Ellger B, Debaveye Y, Vanhorebeek I, Langouche L, Giulietti A, Van Etten, Herijgers P, Mathieu C, Van den Berghe G. Survival benefits of intensive insulin therapy in critical illness: impact of maintaining normoglycemia *versus* glycemia-independent actions of insulin. *Diabetes* 2006;55:1096-1105.
102. Olgún R, Medina H, Luna P, Paratz M, Posadas C. Manejo perioperatorio del paciente diabético en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea. *Arch Cardiol Mex* 1985;55:389-394.
103. Molina FJ, Luna P, Lesprón MC, González O, Ruíz A, Romero J, Fernández B, Bernal ML, Álvarez H. Glucosa-Insulina-Potasio en revascularización coronaria. *Rev Mex Anest* 1996;19:122-127.
104. Rojas E, Luna P, Serrano X, Fernández B, de Micheli A. Solución glucosa-insulina-potasio (GIK): Efectos cardioprotectores de la insulina. *Arch Cardiol Mex* 2006;76:S4,144-151.
105. Rojas E, Sánchez S, Delfín R, Luna P, Molina FJ, Sanchez-Miranda G, De Micheli A, Lesprón MC, Fernández B. Control de la hiperglucemía con la solución glucosa-insulina-potasio en pacientes no diabéticos en cirugía cardíaca. *Arch Cardiol Mex* 2008;78:171-177.