

## REVISIÓN DE TEMAS CARDIOLÓGICOS

### *Utilidad de la terapéutica metabólica G-I-K en cirugía de cardiacos*

Alfredo de Micheli,\* Gustavo A Medrano\*

#### Resumen

Se exponen en forma sintética los principios básicos de la terapéutica metabólica, en su modalidad de las venoclisis con glucosa, insulina y potasio, ya propuestas a su tiempo por el Dr. Demetrio Sodi Pallares. Se relata la sucesión cronológica de la aplicación de dicho tratamiento en las fases preoperatoria, transoperatoria y postoperatoria de cirugía cardiovascular. Se describen asimismo algunas observaciones personales de uno de los autores. Se concluye que la mezcla glucosa-insulina-potasio constituye un poderoso sistema donador de energía y el aporte generoso de esta última es muy útil para la protección del miocardio dañado en cirugía cardíaca y no cardíaca. Lo demuestra el gran número de publicaciones al respecto. Las más recientes señalan la reducción de los síndromes de bajo gasto debidos a intervenciones sobre las arterias coronarias, así como la baja del nivel de ácidos grasos circulantes tras las angioplastias primarias. Las soluciones mencionadas, en concentraciones mayores que las iniciales, podrían volverse una medida rutinaria en los centros de medicina y cirugía generales.

#### Summary

##### ON METABOLIC THERAPEUTICS G-I-K IN SURGERY OF CARDIAC PATIENTS

The basic principles of the metabolic therapeutics with glucose-insulin-potassium solutions, already proposed by Dr. Demetrio Sodi Pallares, are exposed. Chronologic succession of this treatment during the preoperative, transoperative and postoperative phases of heart surgery, as well as some personal observations of one of the authors, are described. The glucose-insulin-potassium solution is a powerful system, providing very useful energy to protect the injured myocardium during cardiovascular surgery. Many publications support this assertion. The most recent ones indicate a reduction of low output syndromes due to interventions on coronary arteries, as well as a significant diminution of circulating fatty acids after primary angioplasty. The mentioned solution, in higher concentrations than the initial one, could become routine therapeutics in medicine and surgery centers, in general. (Arch Cardiol Mex 2004; 74:215-219).

**Palabras clave:** Solución glucosa-insulina-potasio. Glucosa-insulina-potasio en cardiología quirúrgica. Glucosa-insulina-potasio en cirugía no cardíaca.

**Key words:** Glucose-insulin-potassium solution. Glucose-insulin-potassium in heart surgery. Glucose-insulin-potassium in no cardiac surgery.

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

Correspondencia: Alfredo de Micheli. Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1 Col. Sección XVI, Tlalpan 14080 México, D.F.).

Recibido: 25 de marzo de 2004

Aceptado: 20 de mayo de 2004

### En torno a la terapéutica metabólica

**E**l concepto de terapéutica metabólica fue elaborado hace muchos años por varios autores, en particular los del grupo de Nancy,<sup>1</sup> quienes proponían una reintegración iónica celular como una ley de patología general. Más tarde se ha vuelto a insistir sobre este punto,<sup>2</sup> criticándose la escasa atención prestada por la mayoría de los investigadores clínicos a un aspecto fundamental de la fisiopatología de la cardiopatía isquémica. Puesto que dicha terapéutica, p. ej. en su modalidad con soluciones glucosa-insulina-potasio (G-I-K), es primordialmente una medida de protección,<sup>3</sup> el resultado definitivo varía según pueda compensarse o no el déficit del riego sanguíneo y restablecerse un aporte de oxígeno adecuado al músculo cardíaco, o bien normalizarse el metabolismo celular al eliminar la causa de agresión directa al tejido afectado.

Cuando se trata de un proceso degenerativo o inflamatorio del miocardio, con evolución progresiva, la terapéutica metabólica por sí sola no logra resolver el problema. Si hay una oclusión completa o parcial de una arteria coronaria, los agentes fibrinolíticos y los antitrombóticos constituyen la terapéutica directa para la canalización de la arteria afectada.

La mezcla glucosa-insulina es un poderoso sistema donador de energía, que se empleó de manera esporádica durante la década de 1930 en casos de insuficiencia cardíaca.<sup>4</sup> Por aquellos años se usó con cierta frecuencia la asociación de azúcares por vía oral con insulina por vía subcutánea en dicho síndrome.<sup>5,6</sup>

Años después, bajo la influencia de ulteriores publicaciones,<sup>7,8</sup> se pensó utilizar soluciones glucosadas con insulina simple y cloruro de potasio por vena. El potasio activa la piruvatocinasa y constituye un antiaritmico fisiológico. Se obtuvo así la llamada solución polarizante, que el Dr. Demetrio Sodi Pallares presentó en una conferencia sustentada en la Academia Médica Lombarda de Milán el 9 de junio de 1961.<sup>9</sup> El conferenciante hizo hincapié en el hecho de que esta terapéutica representa un tratamiento coadyuvante y de ninguna manera contraindica la asociación con otros procedimientos médicos o quirúrgicos. Más tarde Haneda y cols.<sup>10</sup> señalaron que dicha solución producía una franca mejoría del balance entre demanda y aporte de energía útil, debido probablemente a desviación de la oxidación de ácidos grasos libres hacia la oxidación de la glucosa. A su vez, la acción de la

mezcla G-I-K sobre el metabolismo de los ácidos grasos fue investigada ampliamente en la década de 1970.<sup>11,12</sup>

Recientemente se han utilizado las soluciones de <sup>201</sup>Tl, insulina, potasio y glucosa para mejorar las imágenes de miocardio viable tras infarto, obtenidas con el empleo de isótopos radiactivos.<sup>12a</sup>

### Utilidad de las soluciones G-I-K en cirugía

Soluciones glucosadas al 10% con 20 unidades de insulina simple y 40 mEq de KCl, administradas por medio de una bomba de infusión, se emplearon en la Mayo Clinic tras la cirugía de remplazo valvular.<sup>13</sup> Se observó así una importante reducción de los cuerpos cetónicos totales, y un aumento significativo del potasio plasmático, durante las infusiones. Cabe mencionar que todos los 50 enfermos tratados tenían un bajo nivel de potasio sérico al final de la intervención quirúrgica, justamente cuando se originan de preferencia las arritmias ventriculares.<sup>14,15</sup> Otros autores<sup>16</sup> emplearon dichas soluciones en el período preoperatorio de enfermos programados para el remplazo de la válvula mitral.

En la década de 1980 se utilizó en nuestro Instituto la solución G-I-K en cirugía cardíaca con circulación extracorpórea, pero no se publicó nada al respecto. Tampoco se publicó algo por el Servicio de Cirugía Cardíaca del Hospital de Petróleos Mexicanos Pemex Picacho, en donde se empleó igualmente la solución mencionada con buenos resultados. De todos modos, el Dr. G. Medrano, coautor de este artículo, usó las soluciones G-I-K en 25 pacientes con cardiopatía hipertensiva sistémica, cor pulmonale crónico o infarto miocárdico antiguo, controlados médicamente en aparente equilibrio bioquímico y electrolítico. Dichas soluciones contenientes 1,000 mL de glucosa 10%, KCl 20 ó 40 mEq e insulina simple 20 unidades, pasaban a razón de 35-45 gotas por minuto durante el preoperatorio, el transoperatorio y el postoperatorio inmediato, i.e. 3-6 h del traslado de los enfermos a la zona de cuidados intensivos postquirúrgicos. La mayoría de estos pacientes fueron operados de colecistectomía clásica, de prostatectomía, de colectomía por cáncer y gastrectomía por úlcera péptica recurrente. Unos pocos fueron sometidos a intervención ocular por catarata o a una angioplastia coronaria. A los enfermos en fibrilación auricular se les administró, además, una solución de 500 mL de glucosa al

5% con 15- 20 mg de verapamilo, en el transcurso de la operación. Los resultados de la cirugía fueron totalmente satisfactorios, sin mortalidad a corto plazo y sin complicaciones evidentes. A su vez, es de 1989 el estudio del grupo de Taegtmeyer<sup>17</sup> acerca de la mejoría de la función miocárdica con soluciones G-I-K concentradas tras *bypass* aortocoronario.

En 1992, apareció una excelente publicación de algunos cirujanos de Lyon,<sup>18</sup> quienes utilizaron con éxito la solución polarizante en sus enfermos para prepararlos a intervenciones a corazón abierto.

Svedjeholm y cols.<sup>19</sup> demostraron el fundamento racional de la administración de aminoácidos, en particular el glutamato, y de la solución G-I-K en dosis elevadas, para mejorar las condiciones metabólicas del músculo cardíaco, y de consecuencia su función, durante la fase de recuperación de un traumatismo quirúrgico. Dichos autores, con base en su propia experiencia,<sup>20</sup> proponían que una terapéutica metabólica con glutamato y dosis altas de glucosa-insulina-potasio constituye un tratamiento seguro y de gran éxito en la insuficiencia cardíaca grave, consecutiva a intervenciones quirúrgicas sobre el corazón. Asimismo autores de Boston<sup>21,22</sup> llegaron a la conclusión que la terapéutica con soluciones G-I-K mejora la función cardíaca y favorece una recuperación más rápida tras un injerto de urgencia en alguna arteria coronaria. Unos años después los mismos autores<sup>23</sup> señalaron que la mejora de los sustratos tisulares con soluciones G-I-K, en sujetos diabéticos, favorece la función del miocardio y produce una más rápida recuperación.

Autores turcos<sup>24</sup> publicaron en 1999 un artículo sobre los efectos del pretratamiento con G-I-K en enfermos que iban a ser sometidos a remplazo valvular mitral y se hallaban en las clases funcionales III y IV de la NYHA. La acción favorable de la mezcla G-I-K sobre la reducción de los signos de isquemia miocárdica aguda, tras intervenciones quirúrgicas con creación de un *ductus* aortocoronario, fue señalada por cirujanos italianos de Milán.<sup>25</sup> Por su parte Harold y cols.<sup>26</sup> ya habían comunicado datos concernientes a la protección del miocardio por soluciones G-I-K en casos de isquemia miocárdica aguda debida a intervenciones quirúrgicas. Un estudio publicado en México en el año 2001<sup>27</sup> señaló que el uso de las soluciones mencionadas, compuestas de suero glucosado hipertónico, cloruro de potasio e insulina simple, administradas por vía venosa

previamente a una intervención quirúrgica y durante la misma, reducía la complicación del íleo reflejo, causado al manipular o traccionar las asas intestinales, sin producir hiperglucemia ni efectos secundarios.

Por su lado, Szabó y cols.<sup>28</sup> señalaron que la administración de soluciones glucosa-insulina-potasio, en dosis elevadas, permite aumentos sustanciales de la glucosa a infundir tanto en los sujetos diabéticos como en los no diabéticos en estado crítico, al mantener el control de una glucemia aceptable. Los mismos autores<sup>29</sup> informaron más tarde que dosis elevadas de G-I-K pueden ser utilizadas con toda seguridad en la práctica clínica y, bajo un monitoreo cuidadoso, pueden servir para el tratamiento de enfermos en estado crítico tras cirugía cardíaca.

Más recientemente cirujanos ingleses de Birmingham<sup>30</sup> han comunicado que la terapéutica con G-I-K incrementa el gasto cardíaco y reduce las resistencias vasculares, así como los requerimientos inotrópicos, en los síndromes de bajo gasto consecutivos a cirugía coronaria. Y cardiólogos de Dallas<sup>31</sup> han observado que las venoclisis con G-I-K, asociadas a una coronarioplastia primaria, abaten de manera significativa el nivel de los ácidos grasos libres circulantes. Estos últimos, como se sabe, juegan un papel importante en el origen de las arritmias postoperatorias.

No cabe ninguna duda, pues, de que el sistema glucosa-insulina-potasio es un poderoso donador de energía y que el aporte generoso de ésta es muy útil para el miocardio dañado, tanto en la insuficiencia cardíaca como en la cardiopatía isquémica aguda y en el manejo quirúrgico del corazón.<sup>32</sup> Pero fue necesario racionalizar y sistematizar dicha terapéutica, cosa que realizó con éxito Sodi Pallares en la década de 1960.

Ahora se ha señalado con razón que las concentraciones de glucosa, insulina y potasio, propuestas en el pasado, no parecen ser suficientes en la práctica clínica.<sup>33,34</sup> Más aún, es lógico pensar que la asociación de las soluciones mencionadas con procedimientos de perfusión miocárdica (farmacológicos, hemodinámicos y quirúrgicos) debe lograr mejores resultados respecto a los de la terapéutica polarizante aislada. No puede ésta restaurar por sí sola una perfusión adecuada del miocardio isquémico. Logra solamente protegerlo hasta que se restablezca un riego sanguíneo suficiente, limitando así la pérdida definitiva de músculo cardíaco. De hecho, la mezcla

G-I-K ha sido propuesta originalmente como una medida de protección en contra de la pérdida de la capacidad contráctil del miocardio y para prevenir o limitar los trastornos electrolíticos, generadores de arritmias.<sup>35</sup>

### Conclusiones

En lo referente a sus aplicaciones en cirugía, debe tenerse presente que los distintos planos de anestesia, que requieren las técnicas quirúrgicas, y las acciones farmacocinéticas y farmacodinámicas de los múltiples agentes anestésicos, así como los efectos de la medicación preanestésica, traen consigo mecanismos diversos de adaptación.

Éstos afectan la presión arterial y provocan fenómenos reflejos en las áreas renal, laringotraqueal y cardiovascular, los que repercuten sobre el equilibrio hidroeléctrico, a través de los mecanismos de reabsorción renal o de alteraciones circulatorias. Las hemorragias y transfusiones sanguíneas constituyen otro parámetro de riesgo. Debido a lo antes dicho, disminuye la excreción de sodio y agua durante un período variable de 48-72 horas y aumenta la excreción de cationes potasio durante 24 a 48 horas. Por eso, en operaciones extracardíacas, no es necesaria una vigilancia cardiológica especial, a menos que el equipo quirúrgico trate de forzar la diuresis por oliguria debida a desequili-

brio hidroelectrolítico y sobre todo a desequilibrio hídrico.

No ocurre lo mismo en el enfermo cardíaco con hipertensión arterial controlada, cardiopatía isquémica, infarto del miocardio cicatrizado o insuficiencia cardíaca de grado II aparentemente compensada. En éstos, la asociación de diuréticos o de diabetes, a veces ambos, reduce los depósitos totales de potasio a expensas de su concentración intracelular. Por lo tanto, cualquiera intervención quirúrgica puede desencadenar arritmias por vía refleja (intubación, tracción de mesos, etc.) o por dispersión de la repolarización ventricular, que se acompaña o no de depresión o elevación del segmento RS-T, de ondas T de inscripción lenta, anchas, negativas o difásicas. Todo esto puede causar arritmias potencialmente letales aun durante la intubación o la extubación traqueal. Por consiguiente, parece muy útil la administración de las llamadas soluciones polarizantes.

Sería de esperar que los resultados alentadores de la terapéutica metabólica aquí descrita se confirmaran con ulteriores estudios multicéntricos, sistematizados y homogéneos. De este modo dicha terapéutica podría volverse una medida rutinaria en todos los centros de cardiología médica y quirúrgica, así como en los centros de medicina y cirugía generales.

### Referencias

1. LARCAN A, HURIET C: *L'électrocardiogramme dysmétabolique*. París. Ed. Masson & Cie, 1959.
2. OLSON RE: *Metabolic interventions in the treatment of infarcting myocardium*. Circulation 1969; 40(Suppl 4):195-201.
3. DE MICHELI A: *Enfoque racional de ciertos aspectos diagnósticos y terapéuticos del infarto del miocardio*. Arch Inst Cardiol Mex 1971; 41(3): 340-356.
4. SMITH AE, LUTEN D: *Study of glucose therapy in heart failure in advanced cardiac disease*. Am Heart J 1934; 9: 437-446.
5. OLASCOAGA JQ: *Principales acciones fisiológicas de la combinación azúcar-insulina en terapéutica cardíaca*. (Tesis recepcional). México. Facultad de Medicina, UNAM, 1933.
6. KISTHINOS N: *Le traitement des cardiopathies par l'association sucre-insuline*. París, JB Baillière et Fils, 1933.
7. McALLEN PM: *Myocardial changes occurring in potassium deficiency*. Br Heart J 1955; 17: 5-14.
8. SELYE H: *The chemical prevention of cardiac necrosis*. Nueva York. The Ronald Press Co, 1958.
9. SODI PD, DE MICHELI A: *Un tentativo di reintegrazione ionica cellulare in alcune malattie cardiovascolari*. Atti Acc Med Lombarda 1962; 17(4): 509-519.
10. HANEDA T, GANZ W, LEE T, KATZ J: *Reduction of myocardial oxygen demand by glucose-insulin-potassium (GIK)*. Circulation 1974; 50(Suppl III): 102.
11. OPIE LH: *Metabolism of free fatty acids, glucose, and catecholamines in acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 1975;36: 938-953.
12. OPIE L H, BRICKNELL OL: *Role of glycolytic flux in effect of glucose in decreasing fatty-acid-induced release of lactate dehydrogenase from isolated coronary ligated rat heart*. Cardiovasc Res 1979; 13: 693-702.
- 12a. TOYAMA T, HOSHIZAKI H, SEKI R, ISOBE N, ADACHI H, NAITO S, ET AL: *Evaluation of salvaged myocardium after acute myocardial infarction using*

- single emission computed tomography after <sup>201</sup>Tl-glucose-insulin infusion. *Circ J* 2004; 68(4): 348-354.
13. MOFFITT EA, ROSEVEAR JW, MOLNAR GD, MCGOON DC: *Effect of glucose, insulin, potassium solution on ketosis following cardiac surgery*. *Anesth Analg* 1971; 50:291-297.
  14. MOFFITT EA, ROSEVEAR JW, MCGOON DC: *Myocardial metabolism in children having open-heart surgery*. *JAMA* 1970; 211: 1518-1524.
  15. MOFFITT EA, ROSEVEAR JW, MCGOON DC: *Myocardial metabolism during and after mitral valve replacement*. *Ann Thorac Surg* 1970; 10: 169-179.
  16. OLDFIELD GS, COMMERFORD PJ, OPIE HL: *Effect of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 874-876.
  17. GRADINAC S, COLEMAN GM, TAEGTMEYER H, SWEENEY MS, FRAZIER OH: *Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after aortocoronary bypass grafting*. *Ann Thorac Surg* 1989; 48: 484-489.
  18. GIRARD C, QUENTIN P, BOUVIER H, BLANC P, BASTIEN O, LEHOT JJ, ET AL: *Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study*. *Ann Thorac Surg* 1992; 54: 259-263.
  19. SVEDJIEHOLM R, HÅKANSON E, VANHANEN I: *Rationale for metabolic support with amino acids and glucose-insulin-potassium (GIK) in cardiac surgery*. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: S15-22.
  20. SVEDJIEHOLM R, HULJEBRANT I, HÅKANSON E, VANHANEN I: *Glutamate and high dose glucose-insulin-potassium (G-I-K) in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations*. *Ann Thorac Surg* 1995; 59: S23-30.
  21. LAZAR HL, ZHANG X, RIVERS S, BERNARD S, SHEMIN RJ: *Limiting ischemic myocardial damage using glucose-insulin-potassium solutions*. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 411-416.
  22. LAZAR HL, PHILIPPIDES G, FITZGERALD C, LANCASTER D, SHEMIN RJ, APSTEIN C: *Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting*. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 354-362.
  23. LAZAR HL, CHIPKIN S, PHILIPPIDES G, BAO Y, APSTEIN C: *Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetic who have coronary artery operations*. *Ann Thorac Surg* 2000; 70: 145-150.
  24. BESOGUL Y, TUNERIR S, ASIAN R, ISIKSOY S, COLAK O, KURAL T: *Clinical, biochemical and histochemical assessment of pretreatment with glucose-insulin-potassium for patients undergoing mitral valve replacement in the third and fourth group of the New York Heart Association*. *Cardiovasc Surg* 1999; 7(6): 645-650.
  25. DAINESI L, POLVANI GL, FUMERO A, SPIRITO R, ALAMANNI F, AGRIFOGLIO M, ET AL: *Glucose-insulina-potassio (GIK) nella riduzione dell'ischemia miocardica acuta dopo intervento di bypass aorto-coronario*. *G Ital Cardiol* 1999; 29(5): 575-579.
  26. HAROLD L, LAZAR MD: *Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium using glucose-insulin-potassium solution*. *J Cardiovasc Surg* 1994; 9(Suppl): 474-478.
  27. CUTLER GD, ARELLANO UJ: *Solución de glucosa, insulina y potasio, en el tratamiento del íleo postoperatorio. Observación clínica preliminar*. *Cirujano General* 2001; 23(4): 296-300.
  28. SZABÓ Z, ARNQVIST H, HÅKANSON E, SVEDJIEHOLM R: *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.
  29. SZABÓ Z, HÅKANSON E, MAROS T, SVEDJIEHOLM R: *High-dose glucose-insulin-potassium after cardiac surgery: a retrospective analysis of clinical safety issues*. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 383-390.
  30. QUIN DW, PAGANO D, BONSER RS: *Glucose insulin potassium therapy reduces the incidence of low cardiac output syndrome following coronary artery surgery*. *Circulation* 2003; 108(No. 17 Suppl): IV-510 No. 2325.
  31. ADDO TA, KEELEY EC, DE LEMOS JA, DOBBINS RL, BAKER SH, SHAY DR, ET AL: *Suppression of circulating free fatty acids (FFAs) associated with glucose-insulin-potassium (GIK) infusion in the setting of primary angioplasty for acute myocardial infarction*. *Circulation* 2003; 108 (No. 17 Suppl): IV-673 No. 3060.
  32. APSTEIN CS, OPIE LH: *Glucose-insulin-potassium (GIK) for acute myocardial infarction: a negative study with a positive value*. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13(3): 185-189.
  33. DÍAZ R, PAOLASSO EA, PIEGAS LS, TAJER CD, GIL MM, CORVALÁN R, ET AL: *Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial*. *Circulation* 1998; 98: 2227-2234.
  34. CEREMUZYNSKI L, BUDOJ A, CZAPIEL A, BURZKOWSKI T, ACHREMZYK P, SMIELAKKOROMBEL W, ET AL: *Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: Results of a randomized multicenter Pol-GIK trial*. *Cardiovasc Drugs Ther* 1999; 13(3): 191-200.
  35. DE MICHELI A: *La terapéutica metabólica con glucosa-insulina-potasio. Bosquejo histórico*. *Arch Inst Cardiol Mex* 2000; 70(6): 609-615.