

## CONTROVERSIA

# La terapia con glucosa-insulina-potasio reduce las complicaciones en la fase aguda del infarto de miocardio. Argumentos a favor

Eduardo Alegría Ezquerro y Alicia Maceira González

Departamento de Cardiología y Cirugía Cardiovascular. Clínica Universitaria. Facultad de Medicina. Universidad de Navarra. Pamplona

*cardiopatía isquémica/ ensayos clínicos/ fisiopatología/ glucosa/ infarto de miocardio/ insulina/ mortalidad/ potasio/ reperfusión miocárdica*

Se han diseñado múltiples aproximaciones terapéuticas para el tratamiento del infarto agudo de miocardio. En 1961, Sodi-Pallarés propugnó la utilización de una infusión de glucosa, insulina y potasio (GIK) en perfusión para el tratamiento de la fase aguda, observando una disminución de la mortalidad que él explicaba por varios mecanismos: prevención de arritmias, aporte de nutrientes a las células hipóxicas, disminución del tamaño del infarto, etc. En aquella época no existían las unidades coronarias y la cardiopatía isquémica aguda tenía una elevada mortalidad. En los primeros estudios sobre el uso del GIK éste demostró disminuir la mortalidad. Posteriormente se ha mejorado el tratamiento del infarto, de forma espectacular tras la introducción de la fibrinólisis, obteniéndose drásticas disminuciones de las cifras de mortalidad. Por este motivo se consideró que el GIK no conseguiría un mayor descenso de la mortalidad, por lo que su uso se abandonó y quedó restringido a un pequeño número de centros que aún lo utilizan.

Se presentan en esta revisión las bases fisiopatológicas del empleo de la solución GIK, los amplios resultados experimentales y una discusión crítica de los escasos estudios clínicos disponibles. Se concluye que existen datos suficientes para apoyar el uso de la solución GIK en el infarto no trombolizado y en la carencia de demostración convincente en el contexto actual del tratamiento de reperfusión precoz en el infarto agudo.

## GLUCOSE-INSULIN-POTASSIUM THERAPY REDUCES COMPLICATIONS IN ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION. ARGUMENTS IN FAVOUR

Several therapeutic approaches have been proposed for the management of acute myocardial infarction (AMI). In 1961, Sodi-Pallarés presented the Glucose-Insuline-Potassium (GIK) infusion as a valid adjunctive therapy for the treatment of the acute phase. He observed a decrease in mortality which could be explained by some mechanisms such as: arrhythmia prevention, hypoxic cell nutrition, diminution of infarct size and others. Due to the lack of Coronary Care Units at that time, acute myocardial ischemia was considered a high mortality disease. Therefore, the first studies concerning the efficacy of this treatment showed a significant decrease in mortality. After the development of better care and medical attention of AMI patients, and above all after the introduction of fibrinolysis, mortality dramatically diminished. Thus, GIK was considered to give no additional benefit, and its use became restricted to a small number of centers.

In this review the physiopathological bases of GIK solution use are given, as well as the results of the main experimental studies and a critical analysis of the scarce clinical studies available. It is concluded that there are enough data to support the use of GIK solution in non-thrombolysed AMIs. It could probably also benefit thrombolysed ones, although there is no available evidence in this context.

*(Rev Esp Cardiol 1998; 51: 720-726)*

## INTRODUCCIÓN

A principios de los años sesenta, cuando comenzó a utilizarse lo que su descubridor Sodi-Pallarés llamó

«solución polarizante»<sup>1</sup> y actualmente se conoce como solución GIK (glucosa-insulina-potasio), el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) era desalentador. Apenas había tratamientos específicos, se desconocía el efecto de los fibrinolíticos y muchos pacientes desarrollaban y fallecían por arritmias ventriculares.

Correspondencia: Dr. E. Alegría Ezquerro. Apartado 4209. 31080 Pamplona.

Inicialmente se pensó que, dado que existía una pérdida de potasio intracelular por la isquemia, el suplemento de este ión evitaría estas arritmias<sup>2</sup>. Por ello se sugirió el uso en la fase aguda del infarto del potasio combinado con glucosa e insulina, administrando estas últimas por la evidencia experimental de que aumentaban la entrada del potasio en la célula dañada e hipopolarizada, devolviéndola al estado normal de polarización, en la creencia de que esta técnica hacía a las células más resistentes a la isquemia severa y con menor tendencia a producir arritmias. El tratamiento propugnado consistía en una infusión de glucosa al 10% con 40 mEq de KCl y 20 U de insulina por cada litro, en administración intravenosa lenta (1,5 l/día). Tal tratamiento se administraba una, dos o tres veces a la semana o de forma continua durante dos a tres días o incluso de una semana a un mes. Posteriormente, Sodi-Pallarés añadió al tratamiento la dieta baja en sodio y rica en agua, ante la posibilidad de que la pérdida de sodio celular favoreciera la entrada de potasio. El autor observó que la utilización del GIK limitaba los cambios electrocardiográficos, disminuía la incidencia de extrasístoles ventriculares y mejoraba la supervivencia de estos pacientes<sup>3</sup>.

A raíz de ello, proliferaron los estudios experimentales en los que se comprobó que la solución GIK reducía el tamaño del infarto, la pérdida de función ventricular y las arritmias<sup>4,5</sup>. Sin embargo, la falta de estudios clínicos hizo que este tratamiento fuera abandonándose progresivamente ante el empuje de nuevos tratamientos con demostrada eficacia (betabloqueantes, antiagregantes o trombolíticos), aun a pesar de su facilidad, economía y atoxicidad. Últimamente, sin embargo, se ha replanteado su utilidad y se han emprendido nuevos estudios que parecen confirmar las experiencias antiguas.

En el presente artículo recopilamos los estudios en los que se analizan los efectos de la solución GIK en la fase aguda del infarto de miocardio. Como información previa imprescindible, repasaremos brevemente la fisiopatología relevante de la isquemia miocárdica aguda y el papel del potasio, la glucosa y la insulina en el proceso evolutivo de la misma.

## **BASES TEÓRICAS DEL EMPLEO DE GLUCOSA-INSULINA-POTASIO**

El corazón, en condiciones normales, utiliza como combustible ideal la oxidación de los ácidos grasos y, por ello, la energía procedente del metabolismo mitocondrial<sup>6</sup>. Durante la anoxia, la glicólisis se convierte en una fuente importante para la producción de energía aeróbica. El glucógeno cardíaco es un sustrato esencial para la glicólisis y, como se sabe, las concentraciones elevadas de glucógeno aumentan la tolerancia al estrés anóxico<sup>7</sup>. El glucógeno se metaboliza a glucosa y ésta, por medio de la glicólisis anaeróbica,

aporta adenosina trifosfato (ATP), que es decisiva para el mantenimiento de los mecanismos de transporte iónico a través de la membrana celular y la integridad celular de los miocitos, del endotelio y del músculo liso vascular<sup>8</sup>.

En el transcurso del IAM hay dos fases fundamentales en las que la terapia metabólica podría tener aplicación. De ambas, la fase de isquemia y la de reperfusión, trataremos brevemente a continuación en relación con los efectos demostrados de los componentes de la solución GIK.

### **Fase de isquemia**

#### *Efectos de la glucosa*

En las fases de hipoxia, el miocardio utiliza de forma preferente glucógeno, como ya hemos mencionado. El aumento del aporte de glucosa es beneficioso para el miocardio durante esta fase, en la que el glucógeno es metabolizado a glucosa y ésta, a través de la glicólisis anaeróbica, aporta ATP. Este efecto contrarresta la disminución de ATP y de fosfocreatina propia de la anoxia, evitando así el aumento de fósforo inorgánico<sup>9</sup>. El ATP es esencial, como ya se ha expuesto, en el mantenimiento de la integridad y función celulares, produciéndose así menor edema y compresión vascular. Este ATP también transporta calcio al retículo sarcoplásmico<sup>10</sup> y mejora la homeostasis del sodio en el miocardio isquémico<sup>11</sup>.

Durante la isquemia miocárdica se ha observado que la concentración de ácidos grasos libres aumenta, debido al aumento del flujo simpático y a la heparina, que activan la lipoproteinlipasa<sup>12</sup>. Estos ácidos grasos deprimen la actividad mecánica y la contracción del miocardio, aumentan las necesidades miocárdicas de oxígeno<sup>13</sup>, pueden alterar la homeostasis del calcio<sup>14</sup> y contribuyen a la producción de radicales libres<sup>15</sup>, llevando así a la inestabilidad eléctrica, las arritmias ventriculares y a la lesión de la membrana.

Un efecto importante del GIK es la capacidad de la glucosa para esterificar los ácidos grasos libres intracelulares al aumentar el aporte de  $\alpha$ -glicerofosfato. Así disminuyen los productos metabólicos tóxicos derivados de ellos y los radicales libres de oxígeno<sup>16</sup>. La glucosa exógena ha demostrado ser un «carburante» más eficiente que los ácidos grasos libres o el glucógeno, y más eficaz para prevenir la lesión isquémica<sup>17</sup>.

#### *Efectos de la insulina*

La insulina es beneficiosa en el IAM por diversos mecanismos. En primer lugar, el aporte de glucosa e insulina reactiva la glicólisis y lleva a un aumento de la producción de ATP y piruvato, que reponen los sustratos del ciclo del citrato. La glucosa y la insulina restablecen, asimismo, los depósitos de glucógeno, que es

**TABLA 1**  
**Aspectos metodológicos de los ensayos clínicos aleatorizados realizados con glucosa-insulina-potasio en pacientes con infarto agudo de miocardio (modificada de la referencia bibliográfica 36)**

| Autores (año)            | Referencia bibliográfica | Número de pacientes |          | Protocolo de tratamiento |  |          | Defectos metodológicos   |
|--------------------------|--------------------------|---------------------|----------|--------------------------|--|----------|--|
|                          |                          | GIK                 | Testigos | Límite                   | GIK  | Duración |  |
| Mitra (1965)             | 37                       | 85                  | 85       | 48 h                     | G: 240 g/día p.o.<br>I: 20 U/día s.c.<br>KCl: 52-78 mEq/día p.o. | 14 d     | Ausencia enmascaramiento.<br>Controles retrospectivos.<br>Excluye diabetes e IRC                                 |
| Pilcher et al (1967)     | 38                       | 49                  | 53       | NC                       | G: p.o.<br>I: s.c.<br>KCl: p.o.                                  | 14 d     | Ausencia enmascaramiento.<br>Excluye diabetes  |
| Pentecost et al (1968)   | 39                       | 100                 | 100      | 48 h                     | G: 10% i.v.<br>I: 30 U/l i.v.<br>KCl: 30 mEq/día i.v.            | 48 h     | Ausencia enmascaramiento.<br>Excluye diabetes, IRC y disfunción ventricular grave.                               |
| MRC (1968)               | 40                       | 480                 | 488      | 48 h                     | G: 160 g/día p.o.<br>I: 20 U/día s.c.<br>KCl: 52 mEq/día p.o.    | 14 d     | Aleatorización dudosa.<br>Ausencia enmascaramiento.<br>Excluye diabetes e IRC.<br>No aporta causas de mortalidad |
| Hjermann (1971)          | 41                       | 104                 | 100      | 48 h                     | G: 200 g/día p.o.<br>I: 16 U/día s.c.<br>KCl: 55 mEq/día p.o.    | 48 h     | Excluye diabetes, IRC y mayores 75 años  |
| Heng et al (1977)        | 42                       | 12                  | 15       | 12 h                     | G: 2 ml/kg al 50% i.v.<br>I: i.v.<br>KCl: i.v.                   | 6-12 h   | Ausencia enmascaramiento.<br>Excluye shock cardiogénico e IRC  |
| Stanley y Prather (1978) | 43                       | 55                  | 55       | NC                       | G: 300 g/l i.v.<br>I: 50 U/l i.v.<br>KCl: 80 mEq/l i.v.          | 2 d      | Ausencia enmascaramiento   |
| Rogers et al (1979)      | 44                       | 61                  | 73       | 12 h                     | G: 300 g/día i.v.<br>I: 50 U/día i.v.<br>KCl: 80 mEq/día i.v.    | 2 d      | Excluye diabetes, IRC, mayores de 75 años y pacientes de alto riesgo   |
| Satler et al (1987)      | 45                       | 10                  | 7        | 24 h                     | G: 300 g/l i.v.<br>I: 50 U/l i.v.<br>KCl: 80 mEq/l i.v.          | 48 h     | Excluye diabetes y mayores de 75 años. Incluye sólo infartos anteriores  |
| DIGAMI (1995)            | 35                       | 306                 | 314      | 13 ± 7 h                 | G: 5% i.v.<br>I: 8 U/l   | > 24 h   | Incluye únicamente diabéticos  |
| Pol-GIK (1977)           | 46                       | 494                 | 460      | 24 h                     | G: 1 l al 10% i.v.<br>I: 20-32 U i.v.<br>KCl: 80 mEq/l i.v.      | 24 h     | Ausencia enmascaramiento.<br>Conclusión prematura  |

i.v.: por vía intravenosa; G: glucosa; h: horas; I: insulina; IRC: insuficiencia renal crónica; KCl: cloruro potásico; NC: no consta; p.o.: por vía oral; s.c.: en administración subcutánea; U: unidades internacionales.

movilizado rápidamente en la isquemia y cuya disminución altera la liberación de calcio y la función contráctil<sup>18</sup>. Por último, la insulina tiene entre sus efectos la inhibición de la lipólisis, contribuyendo con ello a disminuir la concentración plasmática de ácidos grasos libres<sup>19,20</sup>.

*Efectos del potasio y del magnesio*

El potasio altera la excitabilidad y la contractilidad del músculo cardíaco, variando el estado de polarización. En la zona central de un infarto la anoxia es grave y las células mueren. En la periferia del infarto, sin embargo, existen células que están anóxicas pero vivas. En éstas, el gradiente iónico de potasio a través de la membrana está alterado y el potasio sale de la célula.

Esta pérdida contribuye a la reducción del potencial de membrana, generando así un foco eléctricamente inestable, capaz de producir arritmias. El GIK restaura las concentraciones de potasio extracelular y probablemente intracelular. También tiene capacidad de aumentar la recaptación de potasio por la célula, al estimular la bomba Na/K-ATPasa.

En ocasiones, se añade magnesio a la solución polarizante. El magnesio cardiovascular induce varios efectos, entre los que destacan la vasodilatación coronaria y sistémica<sup>21</sup>, la inhibición plaquetaria por liberación de prostaciclina y los efectos antiarrítmicos. También ha demostrado proteger al tejido miocárdico en modelos experimentales de isquemia y reperfusión<sup>22</sup> y existe cierta controversia sobre su posible efecto clínico en la fase aguda del infarto<sup>23,24</sup>.

**TABLA 2**  
**Estudios no controlados realizados con glucosa-insulina-potasio en la era pretrombolítica en pacientes con infarto agudo de miocardio**

| Autores (año)            | Referencia bibliográfica | Número de pacientes |          | Protocolo de tratamiento |             |               | Mortalidad hospitalaria (%) |          |         |
|--------------------------|--------------------------|---------------------|----------|--------------------------|-------------|---------------|-----------------------------|----------|---------|
|                          |                          | GIK                 | Testigos | G                        | I           | K             | GIK                         | Testigos | p       |
| Lundman y Orinius (1965) | 47                       | 13                  | 13       | NC                       | NC          | NC            | 0                           | 7,7      | –       |
| Sievers et al (1966)     | 48                       | 50                  | 54       | NC                       | NC          | NC            | 16                          | 20,3     | NS      |
| Malach (1967)            | 49                       | 47                  | 54       | 5% i.v.                  | 20 U/l i.v. | 40 mEq/l i.v. | 12,7                        | 14,8     | NS      |
| Kernohan (1967)          | 50                       | 118                 | 100      | NC                       | NC          | NC            | 17                          | 28       | < 0,05  |
| Fletcher et al (1968)    | 51                       | 20                  | 60       | 10% i.v.                 | 40 U/l i.v. | 80 mEq/l i.v. | 13,7                        | 19       | NS      |
| Iisalo et al (1969)      | 52                       | 124                 | 132      | 110 g/día p.o.           | NC          | 78 mEq/l p.o. | 12,8                        | 18,2     | NS      |
| Cotterill et al (1970)   | 53                       | 112                 | 174      | NC                       | NC          | NC            | 19,5                        | 46,5     | < 0,001 |

NS: estadísticamente no significativo. El resto de abreviaturas como en tabla 1.

### Fase de reperfusión

Durante la isquemia cardíaca, los ciclos metabólicos eficientes se transforman en vías lineales mucho menos eficientes. En aquella fase se han perdido los sustratos del ciclo del citrato, con la consiguiente alteración del transporte de energía. Para volver a «recargar» el ciclo de Krebs, mediante reacciones anapleróticas, es necesaria la carboxilación del piruvato. La glucosa es precursora directa del piruvato y éste se carboxila a malato y oxalacetato, reiniciando el ciclo. Este oxalacetato promueve la transferencia de equivalentes reductores a la cadena respiratoria<sup>25</sup>, promoviendo así la fosforilación de alta energía. En varios estudios experimentales se ha observado que la glucosa convertida en piruvato puede restaurar la función contráctil por medio de la repleción de los sustratos del ciclo del citrato que estaban agotados<sup>26</sup>. La insulina contribuye a esta recuperación de la función al aumentar la utilización de la glucosa y la síntesis de glucógeno. Se logran así dos mecanismos complementarios: la glicólisis que aporta sustratos del ciclo del citrato y la síntesis de glucógeno, que explican la necesidad del soporte metabólico en esta fase<sup>27</sup>.

Además, la solución GIK puede atenuar el fenómeno de «no reflujo» en la reperfusión<sup>28</sup> y mejorar la función sistólica y diastólica por su efecto vasodilatador y reducir el edema tisular en la zona de la lesión por su efecto hiperosmolar<sup>29</sup>. Por último, se facilita la trombólisis espontánea, puesto que la insulina disminuye tanto la producción de tromboxano A<sub>2</sub> como la actividad del PAI-1<sup>30,31</sup>.

### Efecto global en el infarto agudo de miocardio

#### Estudios experimentales

Son muy numerosos los estudios, aparte de los ya citados, en los que se ha demostrado mejoría funcional con la solución GIK en la isquemia aguda<sup>28,32</sup> y en el

infarto experimental<sup>33,34</sup>, en los que se demuestran los múltiples efectos metabólicos comentados.

#### Estudios clínicos

Cabe señalar, para concluir este apartado, que las bases teóricas citadas han podido comprobarse en clínica. Baste como ejemplo el estudio DIGAMI<sup>35</sup>, en el que el tratamiento con GIK en diabéticos con IAM permitió mejorar de forma importante su supervivencia. En este estudio quedaron demostrados varios de los mecanismos citados, como la disminución de los ácidos grasos libres, el aumento del K<sup>+</sup> intracelular, la inhibición de la agregación plaquetaria y del PAI-1 y la mejora de la dislipemia.

### RESULTADOS CLÍNICOS

El principal freno para la difusión del tratamiento con GIK ha sido la carencia de un gran estudio sobre sus efectos pronósticos realizado con los criterios metodológicos rigurosos que gobiernan hoy día la denominada «medicina basada en la evidencia». No obstante, existen estudios de pequeño tamaño, recopilados en una publicación reciente<sup>36</sup>, que ofrecen algunos resultados significativos. A continuación comentaremos sus resultados, de forma individual, ya que sus metodologías son muy diferentes (tabla 1) y no es posible su comparación ni, mucho menos, su metaanálisis formal.

#### Efectos sobre la mortalidad

Ya Sodi-Pallarés, en las publicaciones pioneras sobre el tratamiento con solución GIK en el IAM, indicó la mejora de la supervivencia. Sin embargo, sus estudios carecen de la adecuación metodológica necesaria para ser considerados significativos. Tampoco son muy fiables, por problemas igualmente de método, los resultados aparentemente favorables sobre la mortalidad de otros estudios no controlados (tabla 2).

**TABLA 3**  
**Resultados de los ensayos clínicos aleatorizados realizados con glucosa-insulina-potasio en pacientes con infarto agudo de miocardio\***

| Autores (año)            | Referencia bibliográfica | Mortalidad hospitalaria (%) |          | Reducción relativa (%) | p      | Trastornos del ritmo (%) |     |          | p      |
|--------------------------|--------------------------|-----------------------------|----------|------------------------|--------|--------------------------|-----|----------|--------|
|                          |                          | GIK                         | Testigos |                        |        | Tipo                     | GIK | Testigos |        |
| Mitra (1965)             | 37                       | 11,8                        | 28,2     | 66                     | 0,007  | FV                       | 3,5 | 8,2      | < 0,05 |
| Pilcher et al (1967)     | 38                       | 12                          | 23       | 52                     | < 0,05 |                          |     |          |        |
| Pentecost et al (1968)   | 39                       | 15                          | 16       | 7                      | NS     | FV/TV                    | 12  | 16       | NS     |
| MRC (1968)               | 40                       | 23,9                        | 25,3     | 11                     | NS     | TV                       | 4,4 | 2,6      | NS     |
| Hjermann (1971)          | 41                       | 8,8                         | 16,7     | 53                     | 0,07   | MS                       | 0   | 5        | < 0,05 |
| Stanley y Prather (1978) | 43                       | 7,2                         | 16,3     | 60                     | < 0,05 |                          |     |          |        |
| Rogers et al (1979)      | 44                       | 6,5                         | 12,3     | 50                     | NS     |                          |     |          |        |
| DIGAMI (1995)            | 35                       | 9,1                         | 11,1     | 15                     | NS     | FV                       | 15  | 16       | NS     |
| Pol-GIK (1997)           | 46                       | 6,5                         | 4,6      | (-) 29                 | NS     |                          |     |          |        |

\*Se han excluido los estudios realizados con un número de pacientes insuficiente para el análisis; FV: fibrilación ventricular; MS: muerte súbita; NS: estadísticamente no significativo; p: probabilidad; TV: taquicardia ventricular.

Del análisis de los datos de los estudios aleatorizados que se resumen en la **tabla 3** pueden extraerse algunas conclusiones. En primer lugar, que la reducción de la mortalidad es evidente en varios de los estudios realizados antes de la implantación de la trombólisis. En segundo lugar, que no existen datos concluyentes relativos al efecto de la solución GIK en pacientes sometidos a tratamiento fibrinolítico, a excepción del estudio de Satler et al<sup>45</sup>, en el que se benefician más los tratados con estreptocinasa.

### Función ventricular

Son muy pocos los estudios que han estudiado este aspecto. Satler et al<sup>45</sup> estudiaron a 17 pacientes con IAM anterior y observaron mejorías importantes de la fracción de eyección en el grupo tratado con solución GIK. En un estudio similar, Whitlow et al<sup>54</sup> obtuvieron resultados similares, que también se han confirmado en estudios experimentales<sup>55,56</sup>.

### Arritmias

Llama la atención el escaso efecto sobre las arritmias demostrado en los estudios publicados (**tabla 3**) si recordamos que fueron precisamente las arritmias uno de los argumentos importantes a favor de la repleción intramiocárdica del potasio. Sí se ha demostrado un efecto claramente favorable sobre las arritmias en otro contexto diferente al del IAM, como es la cirugía cardíaca<sup>57-60</sup>.

### Complicaciones

Son poco frecuentes y en general de mínima gravedad. La más frecuente es la flebitis en la zona de pun-

ción venosa, que Pentecost et al<sup>39</sup> encontraron en el 15% de los pacientes que recibían GIK; se evita fácilmente utilizando para la infusión una vía central. Otras posibles complicaciones son la hiperglucemia, la hipoglucemia y la hiperpotasemia, que no aparece si la función renal es normal.

Mitra encontró, en su ya clásico estudio<sup>37</sup>, como efecto adverso más frecuente la flebitis, seguida del malestar digestivo (en su estudio se administraba el potasio por vía oral) y la hipoglucemia (la glucosa también se administraba por vía oral), que ocurrió en dos pacientes de los 85 incluidos en el grupo de tratamiento. Este autor consideró la hiperpotasemia como excepcional si la función renal era buena. Rogers et al<sup>44</sup> observaron únicamente hiperglucemia en cinco pacientes de los 23 a los que se administró la perfusión, siendo necesario un mayor aporte de insulina. Se han dado algunos otros efectos adversos graves, muy inusuales, que han sido objeto de publicación precisamente por su rareza<sup>61-64</sup>.

También se habían aportado datos sobre la posible sobrecarga osmótica de la infusión, que afectaría desfavorablemente la presión de llenado ventricular en estos pacientes, pero Rogers et al<sup>44</sup> demostraron que los pacientes adecuadamente monitorizados en los que se empleaba glucosa al 30% toleraban bien el tratamiento incluso aunque presentaran disfunción ventricular.

### CONCLUSIONES

1. El efecto beneficioso de la glucosa en el miocardio isquémico se basa en el hecho de que, durante la isquemia, la glucosa puede aportar más ATP a través de la glicólisis anaeróbica así como disminuir la cantidad de ácidos grasos libres circulantes. Durante la reperfusión el GIK puede contribuir a la repleción de los

sustratos del ciclo del citrato que se han agotado durante la isquemia, promoviendo así la fosforilación de alta energía. También contribuye a la reposición de glucógeno. El aporte de potasio contribuye a aumentar el potasio extra e intracelular, con efecto antiarrítmico.

2. La solución GIK es un tratamiento que ofrece unos excelentes cocientes riesgo/beneficio y coste/efectividad. Es una terapia bien tolerada, prácticamente desprovista de reacciones adversas importantes, barata, de disponibilidad universal y fácil de administrar y controlar.

3. Su utilidad en el IAM se ha comprobado ampliamente en el animal de experimentación. Los estudios clínicos disponibles, aunque no excelentes desde el punto de vista metodológico, presentan resultados razonablemente favorables a su empleo en pacientes no sometidos a fibrinólisis y dudosos en los que lo son. Se ha establecido que el tratamiento con GIK salva 49 vidas por cada 1.000 pacientes con IAM tratados, cifra en absoluto desdeñable.

4. Serían necesarios estudios de gran tamaño bien diseñados, pero es poco probable que se lleven a término por el escaso interés comercial de este tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA

- Sodi-Pallarés D, Bisten A, Medrano GA, Testelli MR, De Micheli A. The polarizing treatment of acute myocardial infarction. Possibility of its use in other cardiovascular conditions. *Dis Chest* 1963; 43: 424.
- Regan TJ, Harman MM, Lehan PH, Burke WM, Oldewurtel HA. Ventricular arrhythmias and K<sup>+</sup> transfer during myocardial ischemia and interventions with procaine amide, insulin or glucose solution. *J Clin Invest* 1967; 46: 1.657-1.668.
- Sodi-Pallarés D, Testelli MR, Fishleder BL. Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1965; 5: 166-181.
- Marako PR, Libby P, Sobel SE, Bloor CM, Sybers HD, Shell WE et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 1972; 45: 1.160-1.175.
- Opie LH, Owen P. Effects of glucose-insulin-potassium infusions on arteriovenous differences of glucose and free fatty acids and on tissue metabolic changes in dogs with developing myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976; 28: 310-321.
- Opie LH. The Heart. Physiology, Metabolism, pharmacology and therapy. Londres: Harcourt Brace Jovanovich, 1986; 111-135.
- Scheuer J, Stezoski SW. Protective role of increased myocardial glycogen stores in cardiac anoxia in the rat. *Circ Res* 1970; 27: 825-849.
- Hasin Y, Barry WH. Myocardial metabolic inhibition and membrane potential, contraction and potassium uptake. *Am J Physiol* 1984; 247: H322-H329.
- Cave A, Eberli FR, Ngoy S, Rose J, Ingwall JS, Apstein CS. Increased glycolytic substrate protects against ischemic diastolic dysfunction: <sup>31</sup>P-NMR studies in the isolated blood perfused rat heart [resumen]. *Circulation* 1993; 88 (Supl 1): 43.
- Xu KY, Zweier JL, Becker LC. Functional coupling between glycolysis and sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> transport. *Circ Res* 1995; 77: 88-97.
- Cross HR, Radda GK, Clarke K. The role of Na/K-ATPase activity during low-flow ischemia in preventing myocardial injury: a <sup>31</sup>P, <sup>23</sup>Na and <sup>87</sup>Rb NMR spectroscopic study. *Magn Reson Med* 1995; 34: 673-685.
- Opie LH, Tansey M, Kennelly BM. Proposed metabolic vicious circle in patients with large myocardial infarction and high plasma free fatty acid concentrations. *Lancet* 1977; 2: 890-892.
- Oliver MF, Opie LH. Effects of glucose and fatty acids on myocardial ischaemia and arrhythmias. *Lancet* 1994; 343: 155-158.
- Saman S, Coetzer WA, Opie LH. Inhibition by stimulated ischaemia or hypoxia of delayed after depolarizations provoked by cyclic AMP: significance for ischaemic and reperfusion arrhythmias. *J Mol Cell Cardiol* 1988; 20: 91-95.
- Oliver MF, Kurien VA, Greenwood TW. Relation between serum free fatty acids and arrhythmias and death after acute myocardial infarction. *Lancet* 1968; 1: 710-714.
- Hess ML, Okabe E, Poland J, Warner M, Steward JR, Greenfield LJ. Glucose, insulin and potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion: proposed mechanism by scavenging of free radicals. *J Cardiovasc Pharmacol* 1983; 5: 35-43.
- Runman EM, Weiss JN. Exogenous glucose utilization is superior to glycogenolysis at preserving cardiac function during hypoxia [resumen]. *Circulation* 1988; 78 (Supl 2): 261.
- Chin ER, Allen DG. Effect of reduced muscle glycogen concentration on force, Ca<sup>2+</sup> release and contractile function in intact mouse skeletal muscle. *J Physiol* 1997; 498: 17-29.
- Stanley AW, Moraski RE, Russell RO, Rogers WJ, Mantle JA, Kriesberg RA et al. Effects of glucose-insulin-potassium on myocardial substrate availability and utilization in stable coronary artery disease: studies on myocardial carbohydrates, lipid and oxygen arterial-coronary sinus differences in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1975; 36: 929-937.
- McDaniel HG, Papapietro SE, Rogers WJ, Mantle JA, Smith RL, Russell RO et al. Glucose-insulin-potassium induced alterations in individual plasma free fatty acids in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 102: 10-15.
- Vigorito C, Giordano A, Ferraro P, Acanfora D, De Caprio L, Naddeo C et al. Hemodynamic effects of magnesium sulfate on the normal human heart. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1.435-1.437.
- Hearse DJ, Stewart DA, Braimbridge MV. Myocardial protection during ischaemic cardiac arrest: the importance of magnesium in cardioplegic solutions. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1978; 75: 877-885.
- Teo KK, Yusuf S, Collins R, Held PH, Peto R. Effects of intravenous magnesium in suspected acute myocardial infarction: overview of randomized trials. *Br Med J* 1991; 303: 1.499-1.503.
- Woods KL, Fletcher S, Roffe C, Haider Y. Intravenous magnesium sulphate in suspected acute myocardial infarction: results of the second Leicester Intravenous Magnesium Intervention Trial (LIMIT-2). *Lancet* 1992; 339: 1.553-1.558.
- Russell RR, Taegtmeier H. Pyruvate carboxylation prevents the decline in contractile function of rat hearts oxidizing acetoacetate. *Am J Physiol* 1991; 261: H1.756-H1.762.
- Bunger R, Mallet RT, Harman DA. Pyruvate-enhanced phosphorylation potential and inotropism in normoxic and postischemic isolated working heart. Near complete prevention of reperfusion contractile failure. *Eur J Biochem* 1989; 180: 221-233.
- Richwine RT, Carmical S, Goodwin GW, Taegtmeier H. Insulin improves post-ischemic recovery and glucose metabolism in the working rat heart perfused with oleate [resumen]. *Circulation* 1996; 94 (Supl 1): 115.
- Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, Horowitz GL, Apstein CS. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Circ Res* 1991; 68: 466-481.
- Wildenthal K, Mierzwia DS, Mitchell JH. Acute effects of increased serum osmolality on left ventricular performance. *Am J Physiol* 1969; 216: 898-904.

30. Davi G, Catalan I, Averna M. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322: 1.769-1.774.
31. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type 2 diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and proinsulin-like molecules independently of glycemic control. *Diabetic Med* 1993; 10: 27-32.
32. Apstein CS, Gravino IN, Haudenschild CC. Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocardium: effects on contractile function, diastolic compliance, metabolism, and ultrastructure during ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1983; 52: 515-526.
33. Heng MK, Norris RM, Peter T, Nisbett HD, Singh BN. The effects of glucose-insulin-potassium on experimental myocardial infarction in the dog. *Cardiovasc Res* 1978; 12: 429-435.
34. Apstein CS, Deckelbaum L, Hagopian L, Hood WB. Acute myocardial ischemia and reperfusion: contractility, relaxation, and glycolysis. *Am J Physiol* 1978; 235: H637-H648.
35. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldestrom A et al, on behalf of the DIGAMI Study Group. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI). Effect on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.
36. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96: 1.152-1.156.
37. Mitra B. Potassium, glucose and insulin in the treatment of myocardial infarction. *Lancet* 1965; 2: 607-609.
38. Pilcher J, Etishamudin M, Exon P, Moore J. Potassium, glucose and insulin in myocardial infarction. *Lancet* 1967; 1: 1.109.
39. Pentecost BL, Mayne NM, Lamb P. Controlled trial of intravenous glucose, potassium and insulin in acute myocardial infarction. *Lancet* 1968; 1: 946-948.
40. Medical Research Council Working Party on the Treatment of Myocardial infarction. Potassium, glucose and insulin treatment for acute myocardial infarction. *Lancet* 1968; 2: 1.355-1.360.
41. Hjermann I. A controlled study of peroral glucose, insulin and potassium treatment in myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1971; 190: 213-218.
42. Heng MK, Norris RM, Singh BN, Barratt Boyes C. Effects of glucose and glucose-insulin-potassium on haemodynamics and enzyme release after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1977; 39: 748-757.
43. Stanley AWH, Prather JW. Glucose-insulin-potassium, patient mortality and the acute myocardial infarction: results from a prospective randomized study [resumen]. *Circulation* 1978; 57 (Supl 2): 62.
44. Rogers WJ, Segall PH, McDaniel HG, Mantle JA, Russell RO, Rackley CE. Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1979; 43: 801-809.
45. Satler DF, Green CE, Kent KM, Pallas RS, Pearle DL, Rackley CE. Metabolic support during coronary reperfusion. *Am Heart J* 1987; 114: 54-58.
46. Ceremuzynski L, Budaj A, Czepiel A, Achremczyk P, Smielak-Korombel W, Maciejewicz J on behalf of the Pol-GIK Study Investigators. Low-dose polarizing mixture (glucose-insulin-kalium) in acute myocardial infarction. Randomized multicentre Pol-GIL Study [resumen]. *Eur Heart J* 1997; 18 (Supl): 167.
47. Lundman T, Orinius E. Insulin-glucose-potassium infusion in acute myocardial infarction. *Acta Med Scand* 1965; 178: 525-528.
48. Sievers J, Kindh J, Johanson BW, Karnell J. Acute myocardial infarction treated by glucose-insulin-potassium infusion. *Cardiology* 1966; 49: 239-247.
49. Malach M. Polarizing solution in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1967; 19: 141.
50. Kernohan RJ. Potassium, glucose and insulin in myocardial infarction. *Lancet* 1967; 1: 620.
51. Fletcher GF, Hurst JW, Schlant RC. Polarizing solutions in patients with acute myocardial infarction. A double-blind study with negative results. *Am Heart J* 1968; 75: 319-324.
52. Iisalo E, Kallio V. Potassium, glucose and insulin in the treatment of acute myocardial infarction. *Curr Ther Res* 1969; 11: 209-215.
53. Cotterill JA, Hughes JP, Jones R, Pauley JW, Robertson PD. GIK for myocardial infarction. *Lancet* 1970; 1: 1.176-1.177.
54. Whitlow PL, Rogers WJ, Smith LR, McDaniel HG, Papapietro SE, Mantle JA et al. Enhancement of left ventricular function by glucose-insulin-potassium infusion in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1982; 49: 811-820.
55. Haider W, Bezer H, Schutz W, Wolner E. Improvement of cardiac preservation by preoperative high insulin supply. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984; 88: 294-300.
56. Lazar HL. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. *Am J Cardiol* 1997; 80: 90A-93A.
57. Oldfield GS, Commerford PJ, Opie LH. Effects of preoperative glucose-insulin-potassium on myocardial glycogen levels and on complications of mitral valve replacement. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986; 91: 874-876.
58. Coleman GM, Gradinac S, Taegtmeier H, Sweeney M, Frazier OH. Efficacy of metabolic support with glucose-insulin-potassium for left ventricular pump failure after aortocoronary bypass surgery. *Circulation* 1989; 80 (Supl): 91-96.
59. Girard C, Quentin P, Bouvier H. Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study. *Ann Thorac Surg* 1991; 54: 259-263.
60. Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin R, Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 354-362.
61. Dye LE, Shan MS, Witten DM, Russell RO, Rackley CE, Hogg DE. Pulmonary consolidation associated with infusion of a glucose-insulin-potassium solution in acute myocardial infarction. *Chest* 1978; 73: 179-182.
62. Kopman EA, Ramirez RC. Persistent electromechanical cardiac arrest following administration of cardioplegic and glucose-insulin-potassium solutions. *Anesth Analg* 1980; 59: 69-71.
63. Bohrer H, Fleischer F, Krier C. Hyperkalemic cardiac arrest after cardiac surgery following high-dose glucose-insulin-potassium infusion for inotropic support. *Anesthesiology* 1988; 69: 949-953.
64. Marwick TH, Woodhouse SP. Severe hypophosphataemia induced by glucose-insulin-potassium therapy. A case report and proposal for altered protocol. *Int J Cardiol* 1988; 18: 327-330.