

Apoyo metabólico del corazón isquémico en cirugía cardíaca

Pastor Luna Ortiz,* Xenia Serrano Valdés,* Eduardo Rojas Pérez*, Alfredo de Micheli**

Resumen

Los autores revisan los principios básicos de la terapéutica metabólica, en su modalidad de la infusión de glucosa-insulina-potasio (GIK), para su aplicación en cirugía cardiovascular. Con base en un gran número de publicaciones internacionales al respecto y con la experiencia obtenida en la sala de operaciones del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" concluyen que la mezcla GIK constituye un poderoso sistema donador de energía y que sus efectos benéficos son muy útiles para la protección del miocardio isquémico en la cirugía cardíaca y no cardíaca. Las publicaciones más recientes señalan sus efectos en la reducción de los síndromes de bajo gasto cardíaco, debido a intervenciones de revascularización coronaria, así como la disminución en el nivel de ácidos grasos libres circulantes y aumento en la oxidación de la glucosa. Esto acontece también en el campo de la cardiología intervencionista, en donde el tratamiento con apoyo metabólico logra proteger el miocardio contra los daños provocados por alteraciones de la micro-circulación. Se recomienda utilizar concentraciones mayores que las iniciales, que eran iguales a las empleadas en animales de laboratorio. Por otro lado, amerita recordar que desde la primera presentación del tratamiento, en junio de 1961, se ha hecho hincapié en que éste constituye sólo una medida de protección del miocardio y, por lo tanto, no contraindica –más bien da mejores resultados– en asociación con otros fármacos o procedimientos que favorecen una buena función metabólica del miocardio. Se describen diferentes fármacos tales como glutamato, aspartato, piruvato, trimetazidina ranolazine y taurina, para apoyar el metabolismo energético del corazón isquémico y se discute su mecanismo de acción.

Palabras clave: Solución glucosa insulina potasio. Apoyo metabólico. Cirugía cardíaca.

Key words: Glucose insulin-potassium solution. Metabolic support. Cardiac surgery.

Summary

METABOLIC SUPPORT OF THE ISCHEMIC HEART DURING CARDIAC SURGERY

We examine [1BM1] the basic principles and clinical results of the metabolic intervention with glucose-insulin-potassium (GIK) solutions in the field of cardiovascular surgery. On the basis of many international publications concerning this subject, and the experience obtained in the operating room of the Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez", we conclude that the metabolic support with GIK is a powerful system that provides very useful energy to protect the myocardium during cardiac and non-cardiac surgery. The most recent publications indicate their effects in reducing low output syndromes, due to interventions on the coronary arteries, as well as producing a significant reduction of circulating fatty acids. These effects are produced also in the field of interventional cardiology, where GIK solutions protect the myocardium against damage due to impaired microcirculation. It is evident that these solutions must be utilized in higher concentrations than the initial ones, equal to those employed in laboratory animals. On the other side, it is worthy to remember that it has been always underlined that this treatment represents only a protection for the myocardium. Therefore, its association with other drugs or treatments favoring a good myocardial performance is not contraindicated –on the contrary, it yields better results. The present review presents pharmacological approaches, such as the use of glutamate, aspartate, pyruvate, trimetazidine ranolazine and taurine to optimize cardiac energy metabolism, for the management of ischemic heart disease.

(Arch Cardiol Mex 2006; 76: S4, 121-136)

* Departamento de Anestesia, Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez", México, D.F.

** Instituto Nacional de Cardiología, "Ignacio Chávez", México, D.F.

Introducción

El metabolismo miocárdico normal constituye el principal determinante de la contractilidad miocárdica volviéndose crítico después de períodos de isquemia o de oferta de oxígeno disminuida, como en el infarto del miocardio, en angioplastias coronarias, y en la cirugía de las arterias coronarias. El manejo clásico de la disfunción miocárdica post-isquémica ha sido el uso de agentes inotrópicos; sin embargo, el método más lógico para el tratamiento es manipular la oferta de energía combinado con revascularización miocárdica, lo cual mejora el metabolismo energético miocárdico. La disminución del aporte de oxígeno, que ocurre durante la isquemia, es un problema que reside en el lado de la oferta de energía y no en la demanda. Por lo tanto, el concepto de tratamiento metabólico de la disfunción cardíaca post-isquémica parece ser más prometedor. El mejoramiento del metabolismo energético del corazón es un tratamiento para el miocardio isquémico, sobre todo cuando se asocia a la restauración del flujo coronario como en intervenciones de revascularización coronaria.

Existen varios agentes farmacológicos que disminuyen la oxidación de los ácidos grasos libres y aumentan la oxidación de la glucosa en el miocardio, con lo que se logra una mejoría en la producción de energía para la función contráctil del miocardio. En el miocardio isquémico hay una disminución del metabolismo aeróbico, situación que se complica con la restauración del flujo coronario y la revascularización coronaria que favorecen la formación de radicales libres.

Metabolismo en el miocardio normal

Para comprender el metabolismo miocárdico durante la isquemia, es importante conocer el metabolismo del corazón sano. Bajo condiciones de flujo sanguíneo coronario normal, el ATP se forma por la oxidación de los sustratos a través de la fosforilación oxidativa, produciendo energía para el desarrollo de la tensión y el trabajo sistólico (*Fig. 1*). Aproximadamente 2/3 del ATP se usan por el corazón para la contracción y 1/3 es usado por la ATPasa de calcio en el retículo sarcoplásmico y otras bombas iónicas.¹ El ATP es resintetizado continuamente por la captación de energía, producto de oxidación de los sustratos por el adenosin difosfato (ADP) y fosfatos inorgánicos, en las mitocondrias, por la fosforilación oxidativa. En el corazón sano, el proceso

de la síntesis de ATP y su degradación están perfectamente acoplados para que nunca exista una disminución importante de su concentración en los grandes aumentos del trabajo cardíaco.²

Metabolismo de los ácidos grasos en el corazón

Los ácidos grasos (AG) suplen aproximadamente el 60 al 90% de la energía usada para sintetizar ATP en el corazón humano normal.³ La cantidad de captación de ácidos grasos por el corazón está determinada principalmente por su concentración en el plasma,⁴ la que puede variar entre 0.1 y 1.5 mM aproximadamente. Los ácidos grasos utilizados por el corazón se encuentran en forma no esterificada (ácidos grasos libres), asociados a la albúmina plasmática, provenientes de la lipólisis en el tejido adiposo o se forman por la hidrólisis de los triglicéridos circulantes. Se ha descrito la posibilidad de la existencia de dos vías distintas de transporte de los ácidos grasos: la vía pasiva que consiste en el transporte de los AG por simple difusión a través de la membrana y la vía activa por medio de las proteínas transportadoras de ácidos grasos, como la translocasa de ácidos grasos (FAT por sus siglas en inglés). La translocasa de ácidos grasos (FAT/CD36) es una proteína que se expresa de manera abundante en los tejidos con alta actividad metabólica de ácidos grasos como en el corazón y tiene un papel importante en la producción de energía. El amplio margen de concentración de los ácidos grasos en el plasma, se debe al control hormonal por la insulina y la noradrenalina en los tejidos. La insulina baja los niveles de ácidos grasos, por ejemplo en el período postprandial. Por otro lado, la noradrenalina aumenta la liberación de ácidos grasos, por ejemplo durante el estrés, como el ejercicio físico, el ayuno, o en la isquemia miocárdica. Los pacientes diabéticos tienen niveles altos de ácidos grasos debido a insulina baja y/o resistencia a la insulina. Los ácidos grasos son oxidados en las mitocondrias, en donde liberan energía en forma de nicotinamida-adenina dinucleótido (NADH) y flavina-adenina-di nucleótido reducido (FADH₂) por la cadena de transporte de electrones y la formación subsiguiente de ATP por la fosforilación oxidativa (*Fig. 2*).⁵ Una vez en la célula, los ácidos grasos son esterificados a acetilcoenzima A (CoA) por la acilCoA sintetasa y en las mitocondrias entran en la cascada de la beta-oxidación. El proceso de la beta-oxidación con-

Metabolismo cardíaco

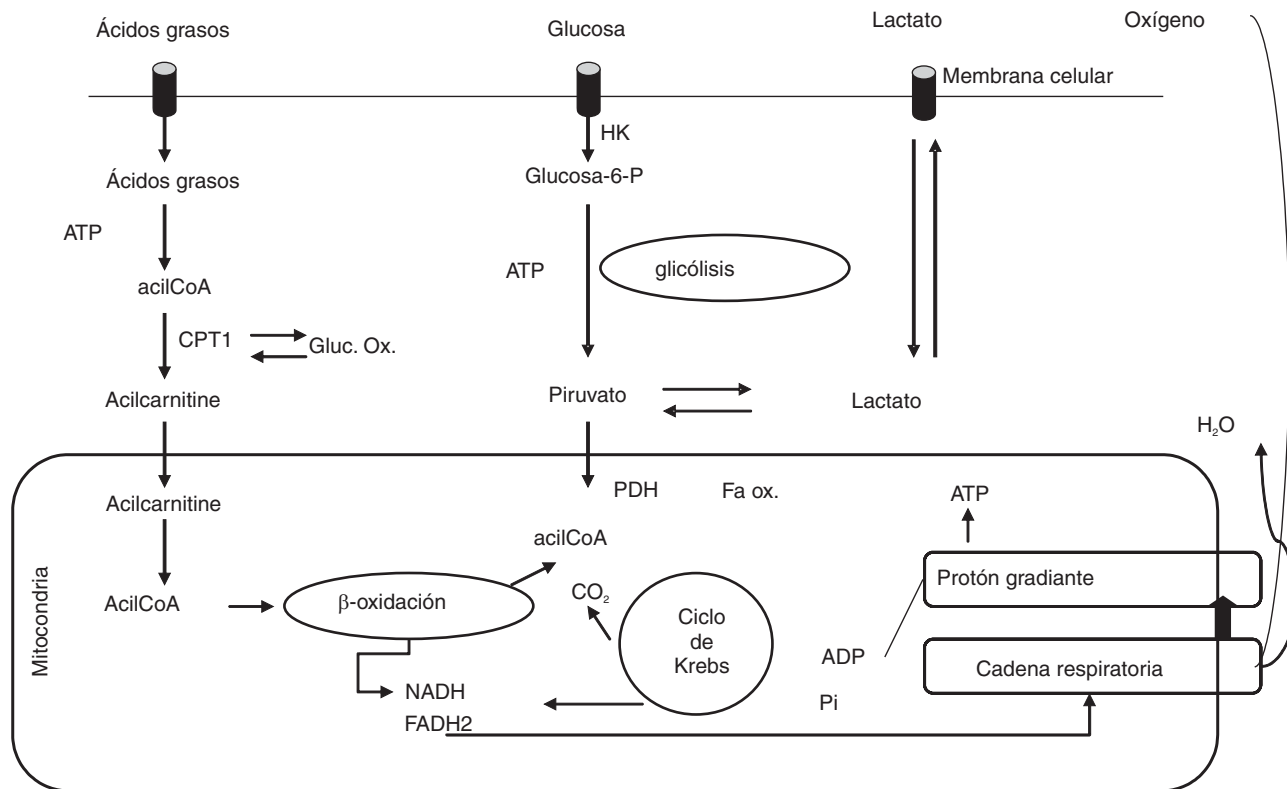


Fig. 1. Vías metabólicas de los principales sustratos generadores de energía en el corazón. Vías metabólicas para la producción de adenosin trifosfato (ATP).

siste en la eliminación secuencial de una molécula de dos carbonos por oxidación del carbono en la posición beta de la molécula acilCoA. Para atravesar la membrana mitocondrial los ácidos grasos deben ser convertidos en acilcarnitina por la enzima carnitina-palmitil-transferasa (CPT).

Metabolismo de la glucosa y lactato

La glucosa y el lactato suplen aproximadamente entre el 10 y el 40% de los requerimientos energéticos del corazón. La glucosa es captada por el corazón y almacenada como glicógeno o degradada a piruvato en el citosol. El lactato es extraído de la sangre y convertido a piruvato en el citosol y oxidado a acetilCoA en la mitocondria por la enzima piruvato-deshidrogenasa (PDH) (Fig. 3). La cantidad de piruvato convertido a acetilCoA está determinada por la cantidad de enzima presente en los tejidos y la concentración de sustratos (NAD) y (NADH).

La oxidación de los ácidos grasos inhibe la oxidación de glucosa y lactato

La oxidación de glucosa y lactato puede ser inhibida por la oxidación de ácidos grasos en el corazón.⁶ El aumento de concentración de ácidos grasos en el plasma puede ser inhibido por medios farmacológicos, por ejemplo con la niacina,⁷ o inhibiendo directamente la oxidación de ácidos grasos en las mitocondrias, por ejemplo con inhibidor de carnitina-palmitina-transferasa,⁸ o con trimetazidina que es un inhibidor de 3 ketoaciltransferasa (3KAT),⁹ con lo que se puede producir un aumento en la captación y oxidación de glucosa y/o lactato. Estudios en humanos han demostrado que la inhibición farmacológica del grado de oxidación de ácidos grasos por el corazón acelera el flujo de piruvato a través de la piruvato deshidrogenasa (PDH) y la captación de glucosa y lactato por el corazón.¹⁰

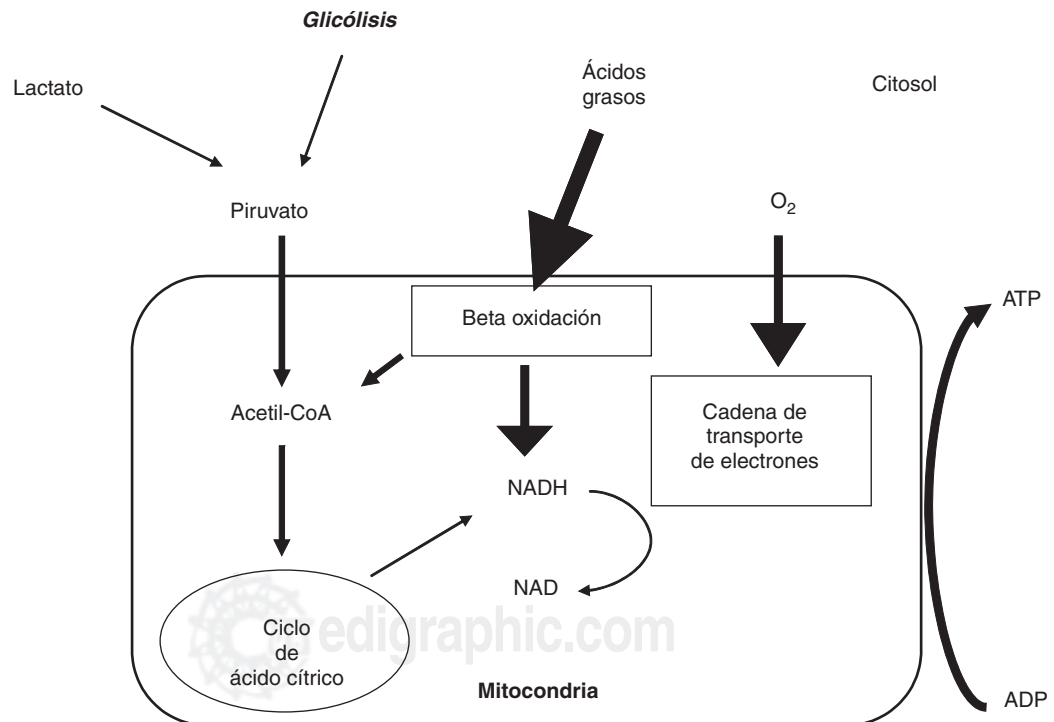
Metabolismo en el miocardio isquémico

El principal efecto de la isquemia miocárdica es la disfunción metabólica de las mitocondrias causada por la disminución en la entrega de oxígeno a los tejidos, lo que causa una disminución en la formación de ATP por la fosforilación oxidativa (Fig. 4). Durante la isquemia, las células del músculo cardíaco cambian los ácidos grasos por la glucosa como combustible, se disminuye la síntesis aeróbica de ATP en las mitocondrias y se activan la glucólisis no oxidativa y la producción de lactato. Esto conduce a una disminución del Ph y a la producción de acidosis intracelular con disminución de la función contráctil.

Cuando se interrumpen el flujo sanguíneo y el aporte de oxígeno durante la isquemia miocárdica, se afecta la ultraestructura y funcionalidad de las mitocondrias, debido a un aumento en la producción de especies reactivas del oxígeno (ERO).

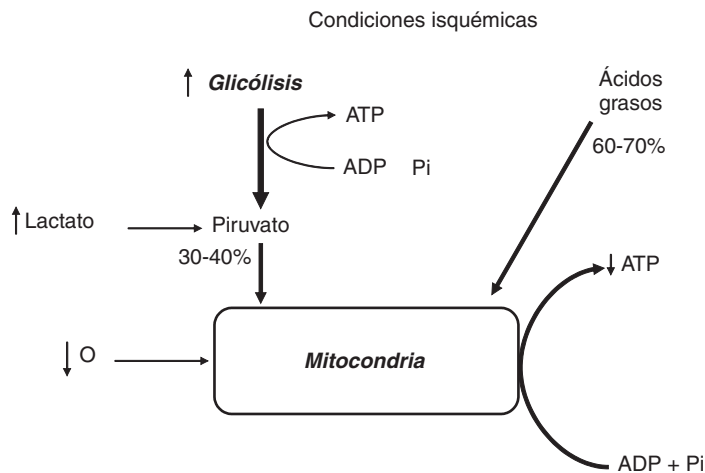
Durante la isquemia se produce un aumento importante de la salida de potasio de la célula, lo

cual contribuye a la despolarización de la membrana y disminuye la excitabilidad de la célula cardíaca. Este efecto pudiera considerarse benéfico; sin embargo, el exceso de potasio extracelular puede producir la aparición de arritmias al reducir el gradiente potásico transmembranal. El canal de potasio, que depende de la concentración de ATP (K_{atp}), es uno de los principales implicados en la salida del potasio durante la isquemia, el cual es inhibido por ATP. En los períodos de isquemia, los ácidos grasos libres son dañinos para el miocardio porque aumentan el consumo de oxígeno, inhiben la utilización de la glucosa, reducen la contractilidad miocárdica, predisponen a las arritmias y aumentan la producción de radicales libres del oxígeno. En el corazón isquémico, el piruvato no se oxida totalmente en las mitocondrias y hay una elevada conversión de piruvato a lactato en el citosol. Se eleva así el contenido tisular de lactato y, en vez de captar el lactato desde la sangre, el miocardio isquémico se vuelve productor de lactato. Como consecuencia, la homeostasis celular se altera con acidosis intracelular. La disminu-



NAD = Nicotinamida adenina dinucleótido
 CoA = Coenzima A
 ADP = Adenosin difosfato
 ATP = Adenosin trifosfato

Fig. 2. Metabolismo energético en la mitocondria.



ADP = Adenosin difosfato
 ATP = Adenosin trifosfato
 Pi = Fosfato inorgánico

Fig. 3. Metabolismo energético cardíaco durante isquemia moderada. La isquemia produce un aumento en glicólisis, sin aumentar la oxidación de piruvato, produciendo acumulación de lactato en la célula.

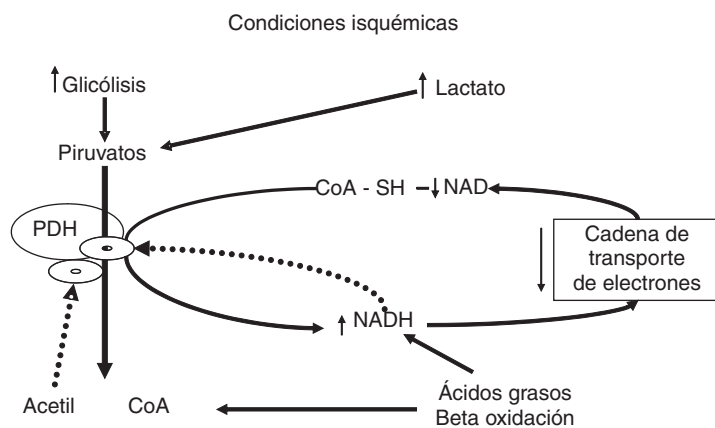


Fig. 4. Oxidación de piruvato durante la isquemia. Existe glicólisis acelerada y producción de lactato en el citosol. La acetil coenzima A y el NADH generado por la oxidación de ácidos grasos inhiben la oxidación de piruvato, por la piruvato- deshidrogenasa. La inhibición farmacológica de la oxidación de ácidos grasos (trimetazidina) aumenta la oxidación de piruvato, menor producción de lactato y disminuye la angina.

ción del Ph intracelular tiene varios efectos negativos sobre el músculo cardíaco para mantener la homeostasis del calcio y usar la energía liberada del ATP para el trabajo contráctil. Primero: la cantidad de ATP requerida por la bomba de calcio en el sarcolema es mayor cuando el Ph está disminuido. Segundo: la concentración de calcio para la generación de la fuerza de contracción es mayor y se necesita más concentración de calcio citosólico durante la sístole.

Metabolismo de la glucosa en la isquemia

La glucosa asume un papel central en la producción de energía en el corazón isquémico, cuando la falta de oxígeno produce un cambio en el metabolismo, con estimulación rápida de la captación de glucosa. La isquemia miocárdica produce un aumento en la glucólisis y cambia la captación de lactato a producción de lactato por el corazón. La glucosa puede obtenerse por la degradación de los depósitos de glucógeno miocárdico y por captación de glucosa de la sangre. La contribución de la glucosa para la producción de energía depende en gran parte de la severidad de la isquemia. En la isquemia moderada la captación de glucosa permanece sin cambios.¹¹ En la isquemia severa, la extracción de glucosa es inversamente relacionada al flujo coronario,¹² hasta que el grado de isquemia se hace muy severo cuando la glucólisis se inhibe por la acumulación de sus productos. Una vez que se inhibe la glucólisis, la captación de glucosa disminuye progresivamente. La disminución de captación de glucosa durante la isquemia severa y prolongada puede ser frenada por varias intervenciones que protegen el corazón contra la lesión isquémica, como el aumento de glucosa extracelular o agregando insulina.¹³

La controversia sobre si el efecto de la glucosa durante la isquemia es benéfico o deletéreo se debe a los resultados de diferentes modelos usados para investigar el metabolismo de la glucosa, las dosis y los parámetros medidos por los investigadores. Existen dos modelos que son los más usados: el modelo de isquemia no-flujo y el de bajo-flujo. Los dos modelos no son representativos de lo que sucede *in vivo*. En el modelo de no-flujo, los metabolitos se acumulan en el corazón, y en el modelo de bajo-flujo, el corazón se perfunde a un flujo coronario constante. En corazón canino, sometido a isquemia de bajo flujo, existe un aumento significativo en la translocación de GLUT1 y GLUT4 del espacio intracelular al sarcolema. Este hallazgo demuestra que la isquemia induce un mecanismo compensador con un aumento de la conductancia de glucosa en la membrana, esto es un mecanismo claro de la mayor extracción de glucosa por el corazón isquémico. La insulina también produce una translocación de GLUT1 y GLUT4 a la membrana en el corazón.¹⁴

Historia del apoyo metabólico para el corazón

La primera descripción del tratamiento de insuficiencia cardíaca con azúcar de caña, fue publicada por el médico inglés Goulston en 1912.¹⁵ Éste analizó la morfología del trazo del pulso radial antes y después de la ingestión de azúcar en pacientes con insuficiencia cardíaca. La idea de un tratamiento nutricional para el músculo cardíaco con glucosa intravenosa fue formulada más o menos al mismo tiempo por Budingen en Alemania.¹⁶ El concepto de apoyo metabólico para el corazón insuficiente fue aplicado en pacientes con infarto del miocardio por Sodi-Pallares en 1962,¹⁷ con una solución que contenía glucosa–insulina–potasio (GIK), a la que llamó “solución polarizante”. Con ésta se activa la ATPasa de sodio y potasio en el sarcolema para prevenir la pérdida de potasio intracelular y así disminuir la inestabilidad eléctrica del miocardio. Gradinac y Taegtmeier en 1989 reconocieron el impacto terapéutico del apoyo metabólico y la estimulación energética del corazón después de la cirugía de las arterias coronarias, usando infusión de glucosa–insulina–potasio en las primeras 48 horas del postoperatorio.^{18,19}

En los últimos años, con el advenimiento de la tecnología intervencionista, como la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP), los stents, la trombólisis y la cirugía de coronarias, se ha renovado el interés en el apoyo metabólico del corazón isquémico en la cirugía cardíaca.^{20,21} En estudios experimentales más recientes, usando modelos porcinos en los que se efectuó revascularización coronaria, se encontró que los corazones tratados con GIK presentaron una disminución importante en la frecuencia de arritmias ventriculares, menor acidosis miocárdica, mejor movilidad de la pared y menor área de necrosis tisular.^{22,23} Lazar y cols en el año 2000 usaron la solución de GIK modificada (dextrosa al 5% 500 mL, insulina 80 U, KCL 40 mEq, 30 mL/h) para pacientes diabéticos sometidos a cirugía de coronarias y demostraron índices cardíacos más altos, disminución en el uso de inotrópicos, menor aumento de peso, menos tiempo en el ventilador, menor frecuencia de fibrilación auricular y menor tiempo de hospitalización.²⁴ De Micheli y col en el año 2004 publicaron un amplio artículo acerca de la utilidad de la terapéutica metabólica con glucosa insulina potasio, en cirugía de cardíacos y en intervenciones sobre las arterias coronarias.²⁵ Cabe men-

cionar que dicho tratamiento se había indicado también en los síndromes de isquemia y reperfusión.^{26,27}

Disponibilidad de sustratos en la sangre

El corazón puede utilizar muchos sustratos para su “metabolismo energético”. Este término puede ser usado como sinónimo de “bioquímica del corazón” y se refiere a un gran número de reacciones catalizadas por enzimas interrelacionadas, que son responsables del control de la transferencia de energía en el corazón. El miocito cardíaco puede utilizar ácidos grasos libres, glucosa, lactato, piruvato, acetato, cuerpos cetónicos, y aminoácidos. La absorción y utilización de un sustrato en particular es proporcional a su concentración arterial. En condiciones aeróbicas normales, los ácidos grasos libres son el sustrato de elección y aportan el 60% de los requerimientos energéticos gracias a su metabolismo oxidativo por la vía del ciclo de Krebs y no son extraídos por el miocardio si la concentración es inferior a 350 micromoles por litro. El metabolismo de los carbohidratos aporta el 30 a 40% de los requerimientos, pero estos porcentajes se pueden elevar cuando las necesidades metabólicas aumentan y durante la isquemia o cuando la concentración de ácidos grasos es baja. La glucosa es transformada en piruvato (glucólisis anaeróbica) y éste es oxidado a dióxido de carbono y agua a través del ciclo de Krebs para producir adenosintrifosfato (ATP). El miocardio extrae normalmente 20% de lactato de la sangre arterial, pero durante la isquemia se estimula la actividad glucolítica y el corazón se convierte en productor de lactato. Durante la isquemia miocárdica se encuentran restringidos el aporte de oxígeno y la disponibilidad de los sustratos. En el individuo sano, la concentración de glucosa en la sangre varía entre 3 y 6 mM (70-110 mg/100 mL), los ácidos grasos libres entre 0.2 y 0.6 mM y 1.0 mM de lactato. Sin embargo, cuando los niveles de ácido láctico aumentan a valores cercanos a 10 mM, por ejemplo durante la realización de ejercicio intenso, la oxidación de lactato provee hasta el 60% del ATP requerido para cubrir las demandas energéticas del corazón. Durante el ayuno prolongado, la oxidación de cuerpos cetónicos provee la mayor parte del ATP, ya que los niveles de estos sustratos aumentan significativamente. Sin embargo, en el preoperatorio pueden ocurrir considerables cambios en

la concentración de los sustratos como consecuencia de los protocolos de ayuno preoperatorio. Los pacientes programados para cirugía cardíaca usualmente tienen ayunos de 8 a 12 horas y esto puede causar concentraciones bajas de insulina y concentraciones altas de ácidos grasos libres.^{28,29}

Además, la cirugía cardíaca necesita del uso de la heparina como anticoagulante, la que aumenta la concentración de ácidos grasos libres induciendo liberación de lipasas hepáticas y endoteliales.^{30,31} La reperfusión post-isquémica se caracteriza por altas concentraciones de catecolaminas provenientes de fuentes endógenas, combinadas con el soporte inotrópico que administran los anestesiólogos. Estas altas concentraciones de catecolaminas inhiben la secreción de insulina y activan la lipólisis del tejido adiposo, que resulta en concentración aumentada de ácidos grasos libres.^{32,33} Por lo tanto, en el perioperatorio el tratamiento convencional produce aumento en las concentraciones en sangre de ácidos grasos libres y disminución de insulina, debido a que la concentración de sustratos en la sangre regula el metabolismo en gran parte.^{34,35} Estos cambios en la oferta de sustratos producen un aumento en la oxidación de los ácidos grasos, a expensas de la oxidación de glucosa, en los pacientes sometidos a cirugía cardíaca. Las concentraciones de ácidos grasos libres probablemente están elevadas en condiciones de isquemia severa,^{36,37} más que en las situaciones de isquemia moderada y en pacientes anestesiados.³⁸

Preferencias celulares por los sustratos

La oxidación de los ácidos grasos en las mitocondrias contribuye entre el 60 y 80% de la generación del ATP en un corazón sano y en condiciones aeróbicas, mientras que la glucosa aporta el 25% y el lactato 35%. Aunque existe controversia en relación a qué sustrato es oxidado y en qué cantidad, la mayoría de los estudios han demostrado que la concentración citosólica del sustrato es el principal determinante de su oxidación, es aún más importante que la actividad enzimática.³⁹ La concentración citosólica está dada por los niveles en plasma y la capacidad de transporte en la membrana para cada sustrato específico. Por ejemplo, el aumento de la captación de glucosa en el miocardio postisquémico se puede explicar por la translocación, inducida por la isquemia, del transportador de glucosa 4

(GLUT 4) desde el citosol al sarcolema.^{40,41} Investigaciones recientes sugieren que existe una translocación similar de un transportador descubierta para los ácidos grasos (FAT/CD36), que también tiene lugar para los ácidos grasos de cadena larga.⁴² Y también se ha observado competencia entre GLUT 4 y FAT/CD36 para la translocación. Esta situación puede ocurrir por ejemplo en la isquemia moderada, que ya existe antes de la isquemia severa (estado de oxigenación pre-isquémico del corazón), y esto puede explicar porqué no todos los estudios demuestran aumento de la captación de glucosa después de la isquemia. La inhibición de la oxidación de glucosa o lactato por el alto grado de oxidación de ácidos grasos o viceversa también es importante para determinar la cantidad absoluta y el tipo de sustrato que se va a oxidar. La inhibición de la oxidación de ácidos grasos, por la oxidación de la glucosa, reside en gran parte en el control de la enzima carnitina-palmitil-transferasa 1 (CPT1) por los niveles de malonil-CoA. Los niveles de malonil-CoA están determinados por la enzima acetilCoA carboxilasa, cuya actividad es parcialmente controlada por la glucosa.⁴³ La inhibición de la oxidación de glucosa, por la oxidación de ácidos grasos, se debe principalmente al complejo enzimático piruvato deshidrogenasa (PDH). Los cambios en la actividad de PDH durante la reperfusión parece ser uno de los factores determinantes de la oxidación de glucosa en dicha fase. Esto también es controversial porque tal oxidación se ha encontrado aumentada o disminuida, dependiendo de la condición experimental como de la severidad de la isquemia y la cantidad de ácidos grasos libres presentes en la sangre.⁴⁴ Los cambios en el metabolismo del corazón post-isquémico también están determinados por el estado nutricional del organismo. Generalmente, la isquemia en animales en ayuno produce una mayor oxidación de la glucosa y ácidos grasos, con mejor recuperación mecánica en el período de reperfusión, cuando se compara con la de animales alimentados.⁴⁵ En conclusión, aunque la isquemia/reperfusión produce alteraciones en el metabolismo cardíaco, los cambios específicos dependen de muchos factores como el estado de oxigenación pre-isquémico del corazón, la severidad de la isquemia, la cantidad de los sustratos circulantes y el estado nutricional del paciente. Esto explica la gran variabilidad en los reportes de los cambios metabólicos post-isquémicos.

micos. El tratamiento tradicional para la isquemia miocárdica está dirigido a restaurar el balance entre la entrega de oxígeno, la formación de ATP y las demandas miocárdicas de ATP. Esto se ha logrado aumentando el flujo sanguíneo al miocardio por medio de vasodilatación coronaria o disminuyendo los requerimientos de oxígeno en el tejido isquémico por disminución de la frecuencia cardíaca, la presión arterial y la contractilidad. Estos métodos de tratamiento de la cardiopatía isquémica han mostrado ser relativamente efectivos. Sin embargo, muchos pacientes continúan con angina a pesar del tratamiento. Pacientes de este tipo, se pueden beneficiar con farmacoterapia que logre disminuir los síntomas de isquemia sin deprimir la hemodinamia, optimizando el metabolismo energético en el miocardio isquémico con agentes que mejoren el metabolismo con menor acumulación de lactato y disminución en el pH y el ATP.

Captación y oxidación de sustratos en cirugía cardíaca

Durante la cirugía cardíaca, el pinzamiento de aorta produce el cese de flujo sanguíneo en las arterias coronarias. Y a pesar de tomar precauciones para proteger al miocardio, con hipotermia y paro con solución cardiopléjica, se puede presentar isquemia miocárdica. Al despinzar la aorta regresa el flujo sanguíneo al corazón, con la entrega de oxígeno y de sustratos oxidables para las células del músculo cardíaco. Pero en la actualidad no está totalmente claro si la captación de ácidos grasos libres y de glucosa regresa inmediatamente a los niveles preoperatorios. Algunos estudios indican normalización de la captación de los ácidos grasos y una disminución de la oxidación en las primeras horas después de la reperfusión. En un estudio de 30 pacientes coronarios sometidos a revascularización con circulación extracorpórea, hipotermia y paro cardíaco con solución cardiopléjica, se tomaron muestras de sangre en el seno coronario antes y después de la esternotomía, a los 10, 20, 50 minutos y a las 6 horas después de despinzar la aorta.⁴⁶ Se midieron ácidos grasos libres, lactato, glucosa, contenido de oxígeno y de dióxido de carbono en sangre arterial y en el seno coronario, se calculó el uso de los sustratos por el miocardio y el cociente respiratorio. Y se encontró que la captación de ácidos grasos libres y lactato fue significativamente aumentada durante todo el estudio y no cambió cuando se despinzó

la aorta. La captación de glucosa aumentó sólo 28 micromoles por litro durante la primera hora después de despinzar. El consumo de oxígeno miocárdico no presentó cambios significativos. La relación de extracción de oxígeno miocárdico disminuyó de 58% a 41% después de despinzar. El cociente respiratorio aumentó después de despinzar la aorta de 0.85 a 1.0, lo que implica que la oxidación de carbohidratos aumenta a expensas de la oxidación de los ácidos grasos libres (0.7 = oxidación grasas. 1.0 = oxidación de glucosa). Se concluyó que el paro cardiopléjico con hipotermia, en cirugía de pacientes coronarios, se asocia a un aumento en la captación y oxidación de carbohidratos durante la fase de reperfusión temprana.

Efecto de la solución de glucosa-insulina-potasio sobre la disfunción ventricular izquierda

La disfunción ventricular izquierda es la principal determinante de los resultados en los pacientes coronarios sometidos a cirugía cardíaca. Ésta puede ser causada por miocardio contundido o corazón hibernante. Preservar el metabolismo a pesar de una función disminuida es la piedra angular en el miocardio viable, pero algunas alteraciones han sido documentadas en dicho tejido, como los cambios estructurales, la pérdida del retículo sarcoplásmico, mitocondrias pequeñas y dispersas y depósito de glicógeno. Estos cambios sugieren una disminución en el metabolismo aeróbico, pero la captación y la utilización de glucosa están preservadas y de hecho han sido usadas como marcadores diagnósticos de viabilidad miocárdica. La infusión de glucosa-insulina-potasio ha demostrado que disminuye la lesión isquémica, mejora la disfunción ventricular post-isquémica, y reduce la mortalidad de manera similar al tratamiento trombolítico en pacientes infartados. En un estudio de 30 pacientes con infarto del miocardio previo, anomalías de la movilidad de la pared del ventrículo izquierdo y disfunción ventricular, se les efectuó ecocardiografía de estrés con dobutamina y 4 horas de infusión con GIK (Dextrosa al 10% 1.000 mL, Insulina 80 U, KCL 40 mEq, a 30 mL/hr).⁴⁷ Se observó una mejoría en el índice de movilidad de la pared, con dobutamina de 1.8 a 1.6 y con GIK de 1.8 a 1.7, lo que demuestra un incremento similar en ambos grupos. Los autores concluyen que, en pacientes con miocardio viable y disfunción ventricular izquierda

crónica, la solución de GIK mejora la movilidad de la pared del ventrículo izquierdo, la velocidad miocárdica y el volumen sistólico final. Estos resultados sugieren que la disfunción ventricular izquierda, en pacientes con infarto del miocardio previo, puede ser mejorada administrando GIK y que el grado de mejoría es similar al que se logra con dobutamina. Los posibles mecanismos de acción de la solución GIK incluyen: efectos metabólicos, efectos hemodinámicos directos, aumento en el flujo coronario, y efecto mediado por catecolaminas. El principal efecto benéfico de la solución GIK es probablemente metabólico, debido a la acción de la insulina y a la supresión de los ácidos grasos libres. La insulina produce un aumento en la captación de glucosa, tanto en el miocardio viable como en el normal. Y puede ser que tanto el corazón contundido como el hibernante, mejoran con la infusión de GIK. El miocardio hibernante mejora simplemente porque se entregan más sustratos a los tejidos. El corazón contundido tiene perfusión normal pero puede ser más sensible a los efectos de la insulina, por regulación hacia arriba de las moléculas reguladoras transportadoras de glucosa, y el aumento de ATP puede mejorar la función y la homeostasis del calcio. Segundo, el efecto hemodinámico de GIK refleja el efecto hemodinámico de la insulina, ya que la insulina exógena o endógena mejora la fracción de eyección del ventrículo izquierdo en sujetos normales y en pacientes con infarto del miocardio.⁴⁸ También tiene un efecto inotrópico positivo en gatos y ovejas, pero esto no ha sido demostrado en otros mamíferos incluyendo los humanos. La insulina inhibe también la generación de especies reactivas del oxígeno, las moléculas de adhesión, aumenta la síntesis de óxido nítrico, y suprime la inflamación inhibiendo

la producción del factor de necrosis tumoral. La solución GIK preserva la función sistólica y diastólica en la isquemia-reperfusión y protege el miocardio en la cirugía de corazón con circulación extracorpórea.⁴⁹ La administración terapéutica de altas dosis de insulina produce acumulación de depósitos de glucógeno miocárdico y una mejoría en la utilización de glucosa. Esto produce un aumento en la provisión de adenosin trifosfato miocárdico (ATP) y mantiene la carga de energía durante la isquemia con mejor tolerancia y protección miocárdica. Como la hiperglucemia induce apoptosis de la célula miocárdica, el control estricto de la glucemia es esencial para preservar la función cardíaca tanto en los diabéticos como en los no diabéticos. El tercer mecanismo, es un aumento en la perfusión miocárdica, la hiperinsulinemia coronaria aumenta el flujo sanguíneo por vasodilatación y esto puede ser responsable de la mejoría en las regiones hibernantes. Finalmente, la infusión de GIK puede tener un efecto sobre la concentración de catecolaminas; la hipoglucemia producida por la insulina tiene poco efecto sobre la noradrenalina, pero produce un pronunciado aumento en adrenalina. Existen diferentes soluciones de glucosa-insulina-potasio y sus concentraciones se pueden ver en la *Tabla I*.

Modulación metabólica del corazón isquémico

Existen diferentes métodos para manipular el metabolismo energético del corazón: uno es aumentando la captación de glucosa y disminuyendo los niveles de ácidos grasos circulantes con el uso de infusión de glucosa e insulina.⁵⁰ Otra forma de aumentar el metabolismo de la glucosa es estimulando la oxidación de glucosa miocárdica por aumento directo de la actividad

Tabla I.

Autores	Año	Dosis			
Roger	1976	Glucosa (300 gm/1000 mL)	Insulina 50 U	KCL -80 Meq	0.5-2.0 mL/kg/h
Mantle	1979	Glucosa (300 gm/1,000 mL)	Insulina 50 U	KCL -80 Meq	
Marwick and Woodhouse	1988	Glucosa (300 gm/1,000 mL)	Insulina 50 U	KCL -30 Meq	
Gradinak	1989	Glucosa (500 gm/1,000 mL)	Insulina 80 U	KCL -100 Meq	
Bruemmer-Smith S	2002	Glucosa (500 gm/1,000 mL)	Insulina 100 U	KCL -80 Meq	0.75/kg/h
Khoury VK	2003	Glucosa (100 gm/1,000 mL)	Insulina 80 U	KCL -40 Meq	30 mL/h
Yazici M	2005	Glucosa (300 gm/1,000 mL)	Insulina 300 U	KCL -60 Meq	1.5 mL/kg/h
Krljanac G	2005	Glucosa (250 gm/1,000 mL)	Insulina 50 U	KCL -80 Meq	1.0 mL/kg/h
Instituto Nacional de Cardiología I. CH.	2006	Glucosa (100 gm/1,000 mL)	Insulina 50 U	KCL -80 Meq	0.5-2.0 mL/kg/h

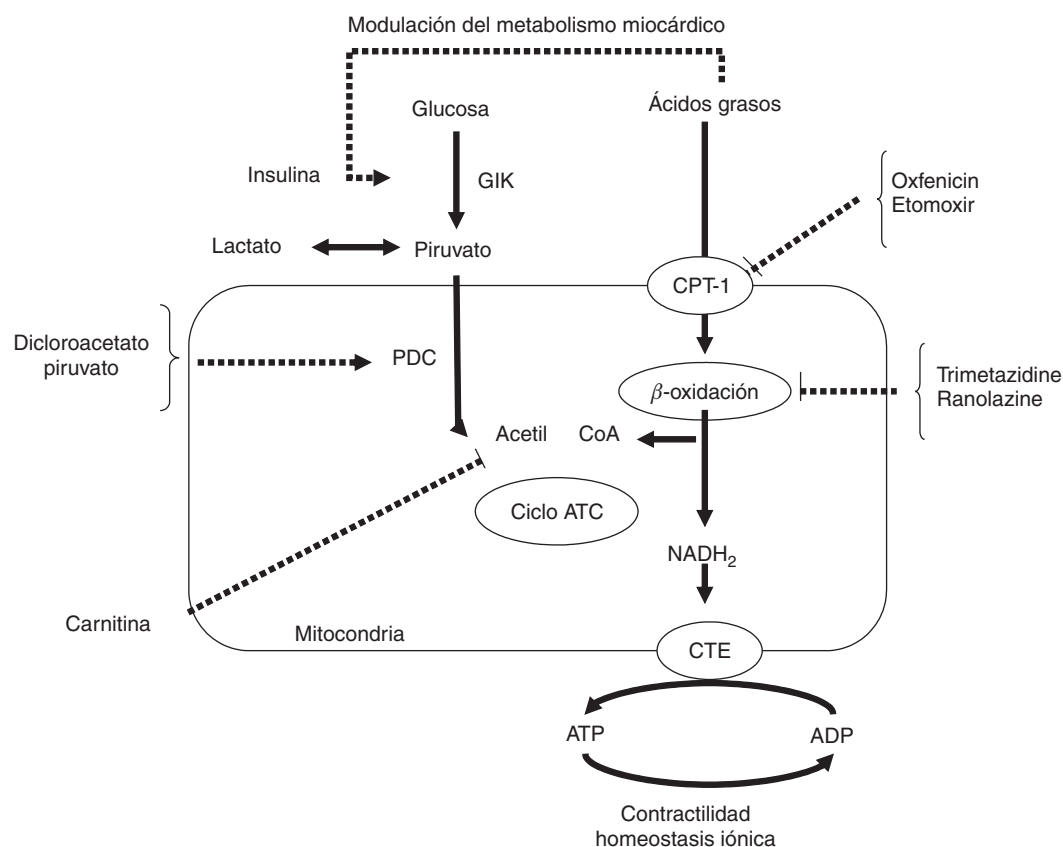


Fig. 5. Modulación del metabolismo miocárdico. Algunos fármacos como el piruvato y el dicloroacetato (DCA) activan el complejo piruvato-deshidrogenasa (PDC). Algunos fármacos inhiben la carnitina –palmitil –transferasa 1, (oxfenicina y etomoxil). Otros inhiben la betaoxidación en la mitocondria (trimetazidina y ranolazina).

de la piruvato deshidrogenasa (PDH), o indirectamente estimulando la PDH por inhibición de la oxidación de ácidos grasos. Los fármacos que aumentan la oxidación de glucosa son: Dicloroacetato, ranolazina, trimetazidina, L-carnitina y propionil L-carnitina.

El concepto de modulación del metabolismo miocárdico es un método alternativo para mejorar la función del miocardio ya sea en la isquemia y reperfusión, en la hipertrofia miocárdica, en la insuficiencia cardíaca, o en el postoperatorio de cirugía cardíaca. Aunque difiere el mecanismo por el cual estos agentes influyen el metabolismo miocárdico, todos generalmente cambian el metabolismo energético de los ácidos grasos hacia los carbohidratos.⁵¹ Específicamente, estos agentes mejoran la oxidación de la glucosa vía activación del complejo piruvato-deshidrogenasa (PDH). Algunos fármacos como el piruvato y el dicloroacetato activan directa-

mente la PDH inhibiendo la PDH quinasa. Otros agentes activan la PDC indirectamente por disminución de la oxidación de ácidos grasos, ya sea inhibiendo la carnitina-palmitil-transferasa-1 (CPT1), por ejemplo: etomoxil, oxfenicina, o inhibiendo la beta-oxidación en las mitocondrias, por ejemplo: trimetazidina y ranolazina (Fig. 5). La carnitina y sus derivados como la propionil L-carnitina también activan indirectamente la PDH por disminución de la relación acetilCoA/CoA en las mitocondrias. En la isquemia/reperfusión aguda, la terapia con glucosa insulina potasio disminuye la oxidación de ácidos grasos bajando la concentración de ácidos grasos y por lo tanto indirectamente activa la PDH. Es de gran importancia que el efecto benéfico de estos agentes se puede lograr sin aumentar los requerimientos de oxígeno. El corazón insuficiente tiene alteraciones en la homeostasis del calcio, lo que contribuye a la dis-

Tabla II. Moduladores metabólicos en cardiopatía isquémica.

Agente	Mecanismo de acción
Glucosa insulina potasio (GIK) Dicloroacetato (DCA)	Aumenta captación y el metabolismo de glucosa, disminución de AGL. Activa piruvato-deshidrogenasa (PDH) aumenta utilización de glucosa y lactato.
L-Carnitina	Transporta ácidos grasos en la mitocondria, regula producción de ATP, estimula PDH.
Ribosa	Acelera la producción de ATP
Ranolazine	Preserva AT, aumenta actividad de PDH.
Trimetazidine (TMZ)	Inhibe (3 KAT), disminuye oxidación de ácidos grasos.
Piruvato	Disminuye la concentración de protones, aumenta el calcio transitorio y la sensibilidad de los miofilamentos al calcio.
Taurina	Aumenta liberación de calcio del RS, disminuye el estrés oxidativo
Etomoxir, oxfenicine	Activa PDH, inhibiendo la CPT1

AGL = Ácidos grasos libres
 PDH = Piruvato deshidrogenasa
 ATP = Adenosin trifosfato
 3 KAT = 3 ketoacililolasa
 RS = Retículo sarcoplásmico
 CPT1 = Carnitina palmitil transferasa 1

función contráctil. Específicamente el piruvato disminuye la concentración de protones y aumenta el calcio transitorio, por mayor acumulación y liberación desde el retículo sarcoplásmico (RS), y a un aumento en la sensibilidad de los miofilamentos al calcio. La disminución de la concentración de protones y la homeostasis del calcio y sodio se consideran factores críticos para explicar el efecto benéfico de los moduladores del metabolismo (*Tabla II*).^{52, 53}

Aminoácidos: glutamato y aspartato

Bajo condiciones aeróbicas normales, y sustratos en concentración normal, la oxidación de los aminoácidos es menor al 5%. El L-glutamato es el único aminoácido metabolizado por el miocardio normal. Durante la isquemia/reperfusión el glutamato y el aspartato pueden ser metabolizados preferentemente y sus niveles tisulares bajan, generando alanina. En el miocardio isquémico y contundido, varios estudios han demostrado efecto benéfico con infusión de glutamato en altas dosis y la combinación de glutamato y glucosa-insulina-potasio ha sido exitosa en el tratamiento del síndrome de bajo gasto cardíaco después de cirugía de coronarias.^{54,55} Los mecanismos postulados para la acción de los aminoácidos se basan en que el glutamato forma alfa-ketoglutarato, que puede entrar directamente en el ciclo de Krebs y hacer una substitución indirecta de sustratos por medio de la transaminación. Los aminoácidos son oxidados preferentemente cuando están presen-

tes en altas concentraciones después de una comida rica en proteínas. El metabolismo intracelular de los aminoácidos incluye transaminación y descarboxilación. Los aminoácidos tienen un papel especial en el reemplazo de intermediarios en el ciclo del ácido cítrico (anaplerosis). En la isquemia/reperfusión los aminoácidos proveen energía anaeróbica, principalmente por degradación de glutamato a succinato.

Anaplerosis

Anaplerosis se define como el reemplazo de precursores de intermediarios en el ciclo del ácido cítrico cuando están depletados. Un ejemplo es la disfunción contráctil en corazón aislado de ratas y perfundido con aceto-acetato; si se agrega glucosa como segundo sustrato, la disfunción contráctil se revierte completamente. La causa de la disfunción contráctil es una inhibición de la enzima ketoglutarato deshidrogenasa, producida por disminución de CoA libre, lo que produce disminución de oxalo-acetato para la reacción de síntesis de citrato. La causa de la normalización de la función contráctil con la adición de glucosa es la carboxilación de piruvato a través de una reacción enzimática. La anaplerosis y la normalización de la contracción miocárdica también se logran con L-propionil carnitina, otro precursor de intermediarios en el ciclo del ácido cítrico. La isquemia miocárdica depleta el ciclo del ácido cítrico de sus intermediarios, especialmente succinato, y se especula que el aumento en los requerimientos de gluco-

sa en el miocardio postisquémico puede ser un reflejo de las necesidades aumentadas para reemplazar el ciclo del ácido cítrico depletado.

Efecto protector de GIK en la angioplastia coronaria percutánea

En años recientes se han publicado meta-análisis de estudios con GIK en pacientes con infarto del miocardio y han reportado una disminución en la mortalidad del 28%. Este hecho ha revitalizado la hipótesis de que la lesión miocárdica está influenciada por factores metabólicos y que puede ser manejada con agentes farmacológicos que provean apoyo metabólico. En el estudio polaco de Glucosa-insulina-potasio (Pol GIK) las dosis bajas no afectan la mortalidad ni las complicaciones en los pacientes de bajo riesgo con infarto del miocardio. En contraste, otro meta-análisis de 4 estudios que usaron dosis altas de GIK evidenció una mortalidad disminuida en 48%. Estos hallazgos fueron confirmados por los investigadores de ECLA (Estudios Cardiológicos Latino Americanos), que también reportaron una disminución estadísticamente significativa de la mortalidad a un año en los pacientes que recibieron dosis altas, comparados con el grupo control y con el de las dosis bajas. En un grupo de 52 pacientes no-diabéticos con diagnóstico de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, programados en forma electiva para revascularización coronaria percutánea con colocación de stent, éstos fueron divididos en dos grupos: uno con infusión de GIK y otro con solución salina. El grupo con GIK recibió (Dextrosa 30%, insulina 300 UI, y KCL 60 Meq) a dosis de 1.5 mL/kg/hora, venoclisis iniciada 24 horas antes de la intervención y continuada por una hora después del estudio. Se midieron niveles de troponina I en sangre venosa antes, a las 12 y 24 horas después. El aumento en troponina I fue significativamente menor a las 12 y 24 horas en el grupo de GIK, comparados con el grupo de la solución salina. Siete pacientes en el grupo de GIK presentaron episodios de hipoglucemia moderada asintomática (glucosa entre 60 y 80 mg/dL). En este estudio, se demuestra que la infusión de GIK, durante la revascularización coronaria con angioplastia percutánea y colocación de stent, tiene efectos favorables con menor lesión miocárdica determinada por niveles de troponina I.⁵⁶ En otro estudio, los resultados en 120 pacientes con infarto del miocardio y elevación del segmento ST,

que fueron tratados a las 12 horas del comienzo de los síntomas con dosis altas de GIK, (dextrosa 25%, insulina 50UI, KCL 80Meq) a dosis de 1 mL/kg/hora por 24 horas administrados simultáneamente con la terapia trombolítica, se compararon con los obtenidos en un grupo de terapia trombolítica sola. El objetivo del estudio fue valorar la frecuencia de eventos cardíacos adversos mayores (ECAM) a 1 y 12 meses. La frecuencia de eventos cardíacos a 1 mes fue significativamente más baja en el grupo de GIK (10% contra 32%). Los pacientes en el grupo de GIK presentaron disminución en la frecuencia de taquicardia o fibrilación ventricular (1.3% contra 15%) y de insuficiencia cardíaca severa (13% contra 40%). La valoración a un año mostró mejoría en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (de 48% a 51%). Los autores concluyeron que la solución de GIK en dosis altas, usada junto con la terapia trombolítica, fue segura y mejoró los resultados a 1 y 12 meses.⁵⁷

Suplemento nutricional y metabolismo miocárdico

Los pacientes sometidos a cirugía cardíaca tienen deficiencias de carnitina, taurina, ubiquinona (Q10), así como el estrés oxidativo aumentado.⁵⁸ Las deficiencias relativas de estos nutrientes pueden contribuir a la disminución de las reservas de energía, y su administración mejora la función cardíaca, estimulando la oxidación de la glucosa.

Piruvato: sal de ácido pirúvico

La glucólisis es el medio más importante de desintegración de la glucosa con liberación de energía. La glucólisis es la partición de la molécula de glucosa para formar dos moléculas de ácido pirúvico; el proceso consta de 10 pasos sucesivos, cada paso es catalizado por cuando menos una enzima. En las etapas finales entre el ácido fosfopirúvico y el pirúvico hay liberación de más de 12.000 calorías por mol para la formación de ATP. La importancia del piruvato como sustrato para el corazón insuficiente fue reconocida por Bunge y cols, encontrando un efecto inotrópico positivo principalmente en el miocardio isquémico o contundido.^{9,60} También se ha demostrado en perros que el piruvato ejerce efecto inotrópico positivo *in vivo*.⁶¹ En un estudio de 8 pacientes, a quienes se efectuó cateterismo cardíaco y se les administró piruvato en infusión intracoronaria, se observó un aumento en el ín-

dice de volumen latido en 38%, disminuyó la presión pulmonar en cuña 36%, y el índice cardíaco aumentó 23%.⁶² El efecto benéfico del piruvato se debe a su entrada en el ciclo del ácido cítrico. El piruvato entra al ciclo de Krebs como sustrato después de la descarboxilación por la piruvato-deshidrogenasa (PDH) como oxaloacetato y malato aumentando la fosforilación oxidativa. Este efecto específico parece ser único del piruvato porque la administración de otros sustratos no logra cambios energéticos similares. Y la acción benéfica de la GIK en pacientes con infarto del miocardio puede ser parcialmente explicada por el aumento en el flujo glucolítico con generación de piruvato.

Efecto de la carnitina en la isquemia miocárdica

Muchos estudios han demostrado que la administración de carnitina disminuye la lesión miocárdica de la isquemia/reperfusión. En modelo animal, la carnitina previene la pérdida de los depósitos de fosfatos de alta energía (ATP y creatinfosfato) durante la isquemia, y estimula el metabolismo de los carbohidratos en el corazón. El aumento del uso de glucosa resulta secundario a un incremento en la actividad de la piruvato-deshidrogenasa (PDH), que es mediada por una disminución en las mitocondrias de la relación acetilCoA/CoA. La carnitina transporta la acetilCoA de las mitocondrias al citoplasma, en donde se convierte en malonil coenzima A, un potente inhibidor del transporte de ácidos grasos. El 75% de la Carnitina proviene de la dieta, particularmente de las carnes rojas y de la leche, también es sintetizada endógenamente desde los aminoácidos de la dieta (metionina, licina) especialmente en el hígado. La mayoría se almacena en el músculo esquelético, pero también se puede almacenar en el miocardio y otros tejidos, la carnitina del plasma representa menos del 0.6% del total almacenado. Las dos principales funciones de la Carnitina son: facilitar el transporte de ácidos grasos de cadena larga hacia las mitocondrias y mantener la relación AcilCoA/CoA libre en las mitocondrias.

Trimetazidina

La trimetazidina es un derivado de la piperazina, que ha demostrado un efecto antianginoso mejorando la capacidad del ejercicio, reduciendo la frecuencia de los ataques de angina y los requerimientos de nitroglicerina en los pacien-

tes con angina estable crónica. La trimetazidina ha sido considerada única entre los agentes antianginosos porque no tiene efecto vasodilatador y se le ha llamado “anti-isquémico celular”. Su efecto se debe a que es un potente inhibidor de la 3 ketoacilcoenzima A tiolasa (3 KAT), produciendo una disminución en la oxidación de los ácidos grasos y un aumento en la oxidación de la glucosa, lo que puede explicar el efecto cardioprotector.⁶³

Taurina

La taurina es uno de los aminoácidos más abundantes en el corazón y tiene un importante papel en el mantenimiento de la homeostasis de calcio y sodio, en la preservación y función de la estructura de la membrana y en la regulación de la osmolaridad intracelular. La taurina puede aumentar la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico directamente a través de la inhibición de la metiltransferasa. Se ha encontrado que la taurina mejora la función de las mitocondrias disminuyendo el estrés oxidativo, mejorando la hemodinámica y la capacidad funcional en pacientes con insuficiencia cardíaca.⁶⁴

Coenzima Q10 (CoQ10)

La coenzima Q10 también llamada ubiquinona es una pro-vitamina que sirve como acarreador de electrones en las mitocondrias en la cadena de electrones, y es vital en la respiración celular. En el corazón isquémico, el pre-tratamiento con coenzima Q10 produce un aumento en la producción de energía aeróbica y mejora la contractilidad después de la reperfusión

La combinación de nutrientes como suplemento en la dieta ha demostrado que mejora la contractilidad miocárdica, cuando se compara con la de animales sin suplemento. En humanos con disfunción ventricular izquierda, un estudio con suplemento nutricional (myoVive) por 4 semanas antes de la cirugía cardíaca produjo un aumento significativo en la concentración de nutrientes miocárdicos y una importante disminución de la presión diastólica final del ventrículo izquierdo.⁶⁵

Conclusiones

Como resalta en la literatura internacional el tratamiento metabólico con GIK en dosis más elevadas que las utilizadas inicialmente, resulta muy útil tanto en cirugía cardiovascular como en la cardiología intervencionista.

Dicho tratamiento por sí solo tiene un efecto protector y por ende no puede restablecer un riego sanguíneo satisfactorio, por lo tanto debe estar asociado a procedimientos de revascularización.

Como se ha señalado desde las primeras publicaciones, de ninguna manera contraindica la asociación con otros fármacos como los mencionados en este artículo. La administra-

ción de GIK se considera como un co-adyuvante a la protección miocárdica durante la isquemia y la reperfusión.⁶⁶ Además el efecto hemodinámico benéfico de la terapia con GIK parece asociarse también a un aumento en la expresión genética de receptores adrenérgicos beta 1 con aumento de la expresión miocárdica de ARNm que codifica al receptor adrenérgico beta1.^{67,68}

Referencias

1. STANLEY WC, LOPASCHUK GD, HALL JL: *Regulation of myocardial carbohydrate metabolism under normal and ischemic conditions: potencial for pharmacological interventions*. Cardiovasc Res 1997; 33: 243-57.
2. BALABAN RS, KANTOR HL, KATZ LA, BRIGGS RW: *Relation between work and phosphate metabolite in the in vivo paced mammalian heart*. Science 1986; 232: 1121-3.
3. WISNESKI JA, STANLEY WC, GERTZ EW, NEESE RA: *Effects of hyperglycemia on myocardial glycolytic activity in normal humans*. J Clin Invest 1990; 85: 1648-56.
4. WISNESKI JA, GERTZ EW, NEESE RA: *Myocardial metabolism of free fatty acid*. J Clin Invest 1987; 79: 359-66.
5. LOPASCHUK GD, BELKE DD, GAMBLE J, ITOI T, SCHONEKES BO: *Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease*. Biochem Biophys Acta 1994; 1213: 263-76.
6. HANSFORD RG, COHEN L: *Relative importance of piruvate dehydrogenase interconversion and feedback inhibition in the effect of fatty acids on piruvate oxidation by rat heart mitochondria*. Arch Biochem Biophys 1978; 191: 65-81.
7. LASSERS BW, WAHLQVIST ML, KAISER L: *Effect of nicotinic acid on myocardial metabolism in man at rest and during exercise*. J Appl Physiol 1972; 33: 72-80.
8. SCHWARTZ GG, GREYSON G, WISNESKI JA: *Inhibition of fatty acid metabolism alters myocardial high-energy phosphates in vivo*. Am J Physiol 1994; 267: H224-31.
9. KANTOR PF, LUCIEN A, KOZAK R, LOPASCHUK GD: *The antianginal drug trimetazidine shifts cardiac energy metabolism from fatty acid oxidation to glucosa oxidation by inhibiting mitochondrial long-chain 3-ketoacyl coenzyme A thiolase*. Circ Res 2000; 86: 580-8.
10. STONE CK, HOLDEN J, STANLEY WC: *Effects of substrate availability upon cardiac glucose uptake*. J Nucl Med 1995; 36: 996-1002.
11. BOLUKOGLU H, GOODWIN GW, GUTHRIE PH: *Metabolic fate of glucose in reversible low-flow ischemia of the isolated working rat heart*. Am J Physiol 1996; 270: H817-H826.
12. STANLEY WC, HALL JL, STONE CK: *Acute myocardial ischemia causes a transmural gradient in glucose extraction but not glucose uptake*. Am J Physiol 1992; 262: H91-H96.
13. KING LM, BOUCHER F, OPIE LH: *Coronary flow and glucose delivery as determinant of contracture in the ischemic myocardium*. J Mol Cell Cardiol 1995; 27: 701-720.
14. REN-FU Y, HU X, RUSSEL R: *Translocation of glucosa transporter isoform in vivo: Effects of hyperinsulinemia and low flow ischemia in the canine heart*. Abstract Circulation 1995; 92(Sup11): 769.
15. GOULSTON A: *West indian cane sugar in the treatment of certain forms of heart disease*. BMJ 1912; ii: 693-695.
16. BUDINGEN E: *Über die Möglichkeit einer Ernährungsbehandlung des Herzmuskels durch Einbringung von Traubenzuckerlösungen*. Arch Klin Med 1914; 114: 534-579.
17. SODI-PALLARES D, TESTELLI MR, FISHLER BL, BISTENI A, MEDRANO GA, FRIEDLAND C MICHELLI AD: *Effects of intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction*. Am J Cardiol 1962; 9: 166-18.
18. GRADINAC S, COLEMAN GM, TAEGTMEYER H, SWEENEY MS, FRAZIER OH: *Improved cardiac function with glucose-insulin-potassium after coronary bypass surgery*. Ann Thorac Surg 1989; 48: 84-89.
19. TAEGTMEYER H: *Metabolic support for the postischemic heart*. Lancet 1995; 345: 1552-1555.
20. DIAZ R, PAOLASSO E, PIEGAS LS, TAJER CD, GIL MORENO M, CORVALAN R, ISEA J, ROMERO G: *Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial*. Circulation 1998; 98: 2227-34.
21. FAIT-ORDOUBADI F, BEATT KJ: *Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction*. Circulation 1997; 96: 1152-6.
22. LAZAR HL, ZHANG X, RIVERS S, BERNARD S, SHEMIN RJ: *Limiting ischemic damage during urgent revascularization using glucose-insulin-potassium solutions*. Ann Thorac Surg 1995; 60: 411-6.
23. LAZAR HL, PHILIPPIDES G, FITZGERALD C, LANCAS-TERD, SHEMIN RJ, APSTEIN C: *Glucose-insulin-po-*

- tassium solutions enhance recovery following urgent CABG surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1997; 113: 354-62.
24. LAZAR HL, CHIPKIN S, PILIPPIDES G, BAO Y, APSTEIN C: *Glucose-insulin-potassium solutions improve outcomes in diabetics who have coronary artery operations.* Ann Thorac Surg 2000; 70: 145-50.
 25. DE MICHELI A, MEDRANO GA: *Utilidad de la terapéutica metabólica GIK en cirugía de cardíacos.* Arch Cardiol Mex 2004; 74(3): 215-219.
 26. HESS ML, O'KABE E, POLAND J, WERNER M, STEWERT JR, GRENFIELD LJ: *Glucose Insulin, potassium protection during the course of hypothermic global ischemia and reperfusion; a new proposed mechanism by the scavenging of free radicals.* J Cardiovasc Pharmacol. 1983; 5: 35-42.
 27. DE MICHELI A, CHÁVES E: *Consideraciones sobre el daño miocárdico por isquemia y reperfusión.* Arch Cardiol Mex 2003; 73(4): 284-290.
 28. OPIE LH: *The Heart physiology, from cell to circulation.* 3rd Ed. Philadelphia. Lippincott-Raven, 1998.
 29. CAHILL GF: *Starvation in man.* New Engl J Med 1970; 282: 668-675.
 30. PERSSON E, NORDENSTROM J, NILSSON-EHLE P, HAGENFELDT L, WAHREN J: *Plasma lipolytic activity and substrate oxidation after intravenous administration of heparin and a low molecular weight heparin fragment.* Clin Physiol 1990; 10: 573-583.
 31. MALMSTROM R, PACKARD CJ, CASLAKE M, BEDFORD D, STEWART P, SHEPHERD J, TASKINEN MR: *Effect of heparin-stimulated plasma lipolytic activity on VLDL APO B subclass metabolism in normal subjects.* Atherosclerosis 1999; 146: 381-390.
 32. OLIVER MF: *Metabolic causes and prevention of ventricular fibrillation during acute coronary syndromes.* Am J Med 2002; 112: 305-311.
 33. NEELY JR, MORGAN HE: *Relationship between carbohydrate and lipid metabolism and the energy balance of the heart muscle.* Ann Rev Physiol 1974; 36: 413-459.
 34. LOPASCHUK GD, WAMBOLT RB, BARR RL: *An imbalance between glycolysis and glucose oxidation is a possible explanation for the detrimental effects of high levels of fatty acids during aerobic reperfusion of ischemic heart.* J Pharm Exp Ther 1993; 264: 135-144.
 35. LONGNUS SL, WAMBOLT RB, BARR RL, LOPASCHUK GD, ALLARD MF: *Regulation of myocardial fatty acid oxidation by substrate supply.* Am J Physiol Heart Cir Physiol 2001; 281: H1561-H1567.
 36. BOTHE W, OLSCHESKI M, BEYERSDORF F, DOENST TL: *Glucose-Insulin-Potassium in Cardiac Surgery: A Meta-Analysis.* Ann Thorac Surg 2004; 78: 1650-8
 37. SCHWAIGER M, NEESE RA, ARAUJO L, ARAUJO L, WYNS W, WISNESKI JA: *Sustained nonoxidative glucose utilization and depletion of glycogen in reperfused canine myocardium.* J Am Coll Cardiol 1989; 13: 745-754.
 38. ZHU P, LU L, XU Y: *Glucose-insulin-potassium preserves systolic and diastolic function in ischemia and reperfusion in pigs.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 278: H595-H603.
 39. KING LM, OPIE LH: *Glucose delivery is a major determinant of glucose utilization in the ischemic myocardium with a residual coronary flow.* Cardiovasc Res 1998; 39: 381-392.
 40. EGERT S, NGUYEN N, SCHWAIGER M: *Contribution of alpha adrenergic and beta adrenergic stimulation to ischemia induced glucose transporter GLUT 4 and GLUT 1 translocation in the isolated perfused rat heart.* Circ Res 1999; 84: 1407-1415.
 41. RUSSEL RR, BERGERON R, SHULMAN GI, ET AL: *Translocation of myocardial GLUT 4 and increased glucose uptake through activation of AMPK by AICAR.* Am J Physiol Heart Circ Physiol. 1999; 277: H643-H649.
 42. BRINKMAN JF, ABUMRAD NA, IBRAHIMI A: *New insights into long-chain fatty acid uptake by heart muscle: A crucial role for fatty acid translocase/CD36.* Biochem J 2002; 367: 561-570.
 43. LOPASCHUK GD, BELKE DD, GAMBLE J, ET AL: *Regulation of fatty acid oxidation in the mammalian heart in health and disease.* Biochem Biophys Acta 1994; 1213: 263-276.
 44. TERRAND J, PAPAGEORGIOU I, ROSENBLAT-VELIN N, ET AL: *Calcium-mediated activation of pyruvate dehydrogenase in severely injured postischemic myocardium.* Am J Physiol Heart Circ Physiol 2001; 281: H722-H730.
 45. MONTESSUIT C, PAPAGEORGIOU I, TARDY-CANTALUPI I, ET AL: *Postischemic recovery of heart metabolism and function: Role of mitochondrial fatty acid transfer.* J Appl Physiol 2000; 89: 11-119.
 46. PIETERSEN HG, LANGENBERG CJM, GESKES G, KESTER A, DE LANGE S VAN DER VUSSE JG: *Myocardial substrate uptake and oxidation during and after routine cardiac surgery.* J Thorac Cardiovasc Surg 1999; 118: 71-84.
 47. KHOURY VK, HALUSKA B, PRINS J, MARWICK T H: *Effects of glucose-insulin-potassium infusion on chronic ischaemic left ventricular dysfunction.* Heart 2003; 89: 61-65.
 48. DAS UN: *Is Insulin an endogenous cardioprotector?* Critical Care 2002; 6: 389-393.
 49. LOPASCHUK GD, REBEYKA IM, ALLARD MF: *Metabolic modulation. A means to mend a broken heart.* Circulation 2002; 105: 140-142.
 50. LOPASCHUK GD, STANLEY WC: *Glucose metabolism in the ischemic heart.* Circulation 1997; 95: 313-315.
 51. EL BANANI H, BERNARD M, BAETZ D: *Changes in intracellular sodium and PH during ischemia-reperfusion are attenuated by trimetazidine.* Cardiovasc Res 2000; 4: 688-696.
 52. KJELLMAN U, BJORK K, EKROTH R: *Alpha-ketoglutarat for myocardial protection in heart surgery.* Lancet 1995; 345: 552-553.

53. SVEDJEHOLM R, HULJEBRANT I, HAKANSON E: *Glutamate and high-dose glucose-insulin-potassium in the treatment of severe cardiac failure after cardiac operations*. Ann Thorac Surg 1995; 59: 523-530.
54. MENTZER RM, VAN WYLEN DGL, SODHI J, WEISS RJ, LASLEY RD, WILLIS J: *Effects of piruvate on regional ventricular function in normal and stunned myocardium*. Ann Surg 1989; 209: 629-634.
55. YAZICI M, DEMIRCAN S, DURNA K, YASAR E, ZEYDIN ACAR, SHAIN M: *Effect of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on Myocardial Damage Due to Percutaneous Coronary Revascularization*. Am J Cardiol 2005; 96: 1517-1520.
56. KRLJANAC G, VASILJEVIĆ Z, RADOVANOVIĆ M, STANKOVIC G, MILIE N, STEFANOVIĆ B: *Effects of Glucose-Insulin-Potassium Infusion on ST-Elevation Myocardial Infarction in Patients Treated With Thrombotic Therapy*. Am J Cardiol 2005; 96: 1053-1058.
57. VAN DER HORST ICC, ZIJLSTRA F, VAN J VAN'T HOF AWJ, CARINE JM, MENKO-JAN DE BOER, SURYAPRANATA H: *Glucose-Insulin -Potassium Infusion in Patients treated with Primary Angioplasty for acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 2003; 42: 784-91.
58. KHATTA M, ALEXANDER BS, KRICHTEN CM, FHISHER ML, FREUDENBERGER R, ROBINSON SW: *The effect of coenzyme Q 10 in patients with congestive heart failure*. Ann Int Med 2000; 132: 636-640.
59. BÜNGER R, MALLET RT, HARTMAN DA: *Pyruvate-enhanced phosphorylation potencial and inotropism in normoxic and postischemic isolated working heart*. Eur J Biochem 1988; 180: 221-233.
60. MENTZER RM, VAN WYLEN DGL, SODHI J, WEISS RJ, LASLEY RD, WILIS J: *Effect of pyruvate on regional ventricular function in normal and stunned myocardium*. Ann of Surg 1989; 209: 629-634.
61. HERMANN HP, PIESKE B, SCHWARZMÜLLER E, KEUL J, JUST H, HASENFUSS G: *Haemodynamic effects of intracoronary pyruvate in patients with congestive heart failure*. Lancet 1999; 353: 1321-1323.
62. HERMANN HP, ZEITZ O, KEWELOH B, HASENFUSS G, JANSSEN PML: *Pyruvate potentiates inotropic effects of isoproterenol and Ca²⁺ in rabbit cardiac muscle preparations*. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2000; 279: H702-H708.
63. LOPASCHUK, GD, MARZILLI M: *Mode of Action of trimetazidine and other new metabolic agents in the treatment of ischemic heart disease*. Seminars in cardiothoracic and Vasc Anesth 2003; 7(1): 91-96.
64. MILEI J, FERREIRA R, LLESU S, ET AL: *Reduction of reperfusion injury with preoperative rapid intravenous infusion of taurine during myocardial revascularization*. Am Heart J 1992; 123: 339-345.
65. FOLKERS K, LANGSJOEN P, LANGSJOEN PH: *Therapy with coenzyme Q 10 of patients in heart failure who are eligible or in eligible for a transplant*. Biochem Biophys Res Commun 1992; 182: 247-253.
66. QUINN DW, PAGANO D, BONSER RS, ROONEY SJ, GRAHAM TR, WILSON IC: *Study Investigators. Improved myocardial protection during coronary artery surgery with glucose-insulin-potassium: A randomized controlled trial*. J Thorac Cardiovasc Surg. 2006; 131: 34-42.
67. RANASINGHE AM, McCABE CJ, QUINN DW, JAMES SR, PAGANO D, FRANKLYN JA, BONSER RS: *How does glucose-insulin-potassium improve hemodynamic performance? Evidence for altered expression of Beta-Adrenoceptor and Calcium handling genes*. Circulation 2006; 114(Suppl I): I239-I244.
68. RANASINGHE AM, QUINN DW, PAGANO D, EDWARDS N, FAROQUI M, GRAHAM TR: *Glucose-insulin-potassium and Tri-Iodothyronine individually improve hemodynamic performance and are associated with reduced Troponin I release after On-pump coronary artery bypass grafting*. Circulation 2006; 114(Suppl I): I245-I250.

