

Manejo De Insuficiencia Ventricular Derecha Refractaria Con Dosis Altas De Insulina

RESUMEN

Paciente de 44 años con antecedente de Linfoma no Hodgkin de células grandes B inmunofeno tipo CD20+, que desarrolló cardiotoxicidad secundaria antraciclina. Recibió por recidiva tumoral segunda línea quimioterapéutica. Posterior al segundo ciclo de quimioterapia desarrolló sepsis con *insuficiencia cardíaca* aguda recibiendo manejo con levosimendan y levofloxacino; pese al manejo, desarrolló choque profundo ingresando a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), agregándose al manejo norepinefrina y vasopresina; en ECOTT inicial presentó hipocinesia global y segmentaria de ventrículo derecho con TAPSE 6 cm, FEVI 65%, PSAP 78 mmHg. Ante el cuadro de choque cardiogénico refractario se inició infusión endovenosa de *insulina* rápida a 1 U/kg/hr (Tabla 1, Figura 1). Se mantuvo dicha infusión a 1 UI/kg/hr por 24 hrs con de-escalamiento hasta su retiro. En ECOTT de control mejoría de la contractilidad global y segmentaria del ventrículo derecho e izquierdo, TAPSE 12 cm, FEVI 65%, PSAP 66 mmHg (Figura 2).

DISCUSIÓN

El papel esencial de la insulina en la regulación de la homeostasis de la glucosa condujo a su descubrimiento hace aproximadamente 85 años.⁽¹⁾ A partir del aislamiento de la insulina en la década de 1920, Visschery Müller⁽²⁾ fueron probablemente los primeros en atribuir un efecto inotrópico positivo a la insulina en una preparación de corazón aislado. La insulina actúa directamente sobre el músculo cardíaco y esta acción es mediada principalmente a través de la vía de señalización PKB/Akt. El incremento de los niveles de insulina facilita la captación de glucosa y su metabolismo, promoviendo a la glucosa como principal sustrato energético cardíaco (60-70%). La insulina al promover a la glucosa como sustrato energético cardíaco principal, reduce el consumo de oxígeno a nivel del miocardio e incrementa su eficiencia contráctil (rendimiento cardíaco/consumo de oxígeno).^(3,4)

Durante la despolarización, el calcio (Ca^{2+}) ingresa en el sarcoplasma a través del intercambiador inverso sodio/calcio ($\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$) y de los canales Lde Ca^{2+} . La retroalimentación positiva resultante de la invasión de Ca^{2+} activa a los receptores de rianodina, que además desencadena la apertura de los canales de liberación de Ca^{2+} del retículo sarcoplásmico. El Ca^{2+} liberado al sarcoplasma se une a la troponina C, estimulando el deslizamiento de los filamentos de actina y miosina, lo cual deriva en un acortamiento del sarcómero y la contracción de los cardiomiocitos. Durante la repolarización, el Ca^{2+} sarcoplásmico es transferido ya

sea al retículo sarcoplásmico a través de la bomba de calcio (SERCa²⁺-ATP asa) o al espacio extracelular a través del intercambiador inverso Na⁺/Ca²⁺, lo que lleva a la relajación de los cardiomiocitos. La insulina incrementa el ingreso del Ca²⁺ a nivel sarcoplásmico a través de los canales L de Ca²⁺, y del intercambiador inverso Na⁺/Ca²⁺, además de incrementar la expresión del ARNm del receptor de rianodina y de la bomba de Ca²⁺ del retículo sarcoplásmico (SERCa²⁺-ATP asa). Por lo tanto, la insulina parece no solo aumentar la contracción de los cardiomiocitos, sino además favorece la relajación del miocardio.⁽⁵⁻⁸⁾

El empleo terapéutico de la insulina en altas dosis como inotrópico no se restringe al manejo de la insuficiencia cardíaca en el contexto de la cardiopatía isquémica, ha sido utilizado también para el manejo de la insuficiencia cardíaca y choque cardiogénico secundario a la intoxicación farmacológica con antihipertensivos del tipo bloqueadores beta⁽⁹⁾, calcio-antagonistas⁽¹⁰⁾ y psicofármacos como en el caso de inhibidores de la recaptura de la serotonina (citalopram)⁽¹¹⁾ y tricíclicos (amitriptilina)⁽¹²⁾. También se ha empleado con buenos resultados en el modelo de depresión miocárdica secundaria a choque séptico como fue demostrado por Holger.⁽¹³⁾

En relación a su implementación terapéutica la mayor parte de los estudios realizados a la fecha recomiendan un bolo inicial de insulina de 1 U/kg seguido de una infusión endovenosa continua a 0.5-1U/Kg/h, que se modula de acuerdo a la evolución hemodinámica y los niveles séricos de glucosa. En protocolos más agresivos la dosis de insulina puede llegar a ser tan alta como 10U/Kg/h principalmente en aquellos casos refractarios. Estos protocolos sugieren iniciar con un bolo de insulina de 1 U/Kg seguido por una infusión endovenosa continua de insulina de 1 U/Kg/h. La velocidad en el ritmo de infusión puede aumentarse a 2U/Kg/h cada 10 minutos hasta un máximo de 10U/Kg/h.⁽¹⁴⁾

Los efectos y eventos adversos no quedan exentos con esta estrategia terapéutica siendo los más frecuentes la hipoglucemia, la hipopotasemia y ocasionalmente la hipomagnesemia e hipofosfatemia, por lo que es recomendable el monitoreo estrecho de la glucemia, de manera inicial cada 10 minutos hasta alcanzar una dosis de insulina en infusión estable y posteriormente cada 30-60 minutos dependiendo de la tendencia evolutiva en cada caso, debiendo brindar soporte con solución glucosa al 10%, 20% ó 50% según sea el caso, a fin de mantener la glucemia en rango mayor a los 100 mg/dl.⁽⁹⁻¹⁴⁾

La infusión de insulina a dosis elevadas para el manejo del choque cardiogénico refractario a la terapia convencional es una nueva alternativa que parece ser promisorio en los escenarios clínicos que se manejan con frecuencia en las Unidades de Medicina Intensiva. Existe en la actualidad suficiencia evidencia

científica que avala esta nueva alternativa terapéutica, no solamente en el sustrato de cardiopatía isquémica, sino también en intoxicaciones y potencialmente en sepsis.

BIBLIOGRAFÍA

1. **Banting FG, Best CH.** The internal secretion of the pancreas. *J Lab Clin Med* 1922; 7: 251-266.
2. **Visscher MB, Müller EA.** The influence of insulin upon the mammalian heart. *J Physiol.* 1926; 62:341-348.
3. **Bézaire V, Seifer EL, Harper ME.** Uncoupling protein-3: clues in an ongoing mitochondrial mystery. *FASEB J* 2007; 21: 312-324.
4. **Stanley WC, Chandler MP.** Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. *Heart Fail Rev* 2002; 7: 115-130.
5. **Opie LH.** Mechanisms of cardiac contraction and relaxation. In: *Braunwald E. ed. Heart Disease, 8th ed.,* 2007.
6. **Maier S, Aulbach F, Simm A, Lange V, Langenfeld H, Behre H, et al.** Stimulation of L-type Ca²⁺ current in human atrial myocyte by insulin. *Cardiovasc Res* 1999; 44: 390-397.
7. **von Lewinski D, Burns S, Walther S, Kögler H, Pieske B.** Insulin causes [Ca²⁺]_i-independent positive inotropic effects in failing human myocardium. *Circulation* 2005; 111: 2588-2595.
8. **Teshima Y, Takahashi N, Saikawa T, Hara M, Yasunaga S, Hidaka S, et al.** Diminished expression of sarcoplasmic reticulum Ca²⁺-ATPase and ryanodine sensitive Ca²⁺ channel mRNA in streptozocin-induced diabetic rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 2000; 32: 655-364.
9. **Salhanick SD, Shannon MW.** Management of calcium channel antagonist overdose. *Drug Saf* 2003; 26: 65-79.
10. **Newton CR, Delgado JH, Gomez HF.** Calcium and beta receptor antagonist overdose: a review and update of pharmacological principles and management. *SemRespCrit Care Med* 2002; 23: 19-25.
11. **Lheureux P, Zahir S, Gris M, Derrey AS, Penaloza A.** Bench-to-bedside review: Hyperinsulinaemia/euglycaemia therapy in the management of overdose of calcium-channel blockers. *Crit Care* 2006; 10: 212-217.

12. **Shepherd G.** Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Amer J Health-Syst Pharm* 2006; 63: 1828-1835.

13. **Boyer EW, Shannon M.** Treatment of calcium-channel-blocker intoxication with insulin infusion. *N Engl J Med* 2001; 344: 1721-1722.

14. **Holger JS, Engebretsen KM, Stellpflug SJ, Cole JB, Cooper AC, Harris CR.** A consecutive case series. *Clin Toxicol* 2010; 48: 613.

TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1. Tendencia evolutiva hemodinámica y requerimiento de soporte vasopresor e inotrópico.

Parámetro	*	12 hrs	24 hrs	48 hrs	
pH	7.29	7.19	7.31	7.33	7.39
SvO ₂ [‡]	16.5	29.8	57.7	63.7	57.9
Lactato [‡]	3.8	6.1	2.5	2.5	2.4
HCO ₃ [§]	14.4	13.1	22.9	25.7	28.2
SBE [±]	-10.6	-13.9	-2.4	0.6	3.6
BNP de tipo B ^κ	769	1160	2047	1900	1020
GC [¶]	3.8	3.9	4.3	4.6	3.6
IC [‡]	2.8	2.3	3.5	3.3	2.7
Norepinefrina [†]	0.7	0.7	0.4	0.2	0
Vasopresina [‡]	0.04	0.04	0.02	0	0
Levosimendan [#]	0.2	0.2	0.2	0	0
Insulina [%]	0	50	50	50	0

SvO₂[‡] Saturación venosa central en mmol/l; **Lactato[‡]** Lactato venoso central en mmol/l; **HCO₃[§]** Bicarbonato venoso central en mmol/l; **SBE[±]** Déficit de base venoso central en mmol/l; **BNP de tipo B^κ** péptido cerebral natriurético de tipo B expresado en pg/ml; **GC[¶]** Gasto cardiaco en L/min; **IC[‡]** Índice cardiaco en L/min/m²; **Norepinefrina[†]** en mcg/kg/min; **Vasopresina[‡]** en mUI/Kg/hr; **Levosimendan[#]** en mcg/kg/min; **Insulina[%]** en UI/hr; * marca el inicio de la infusión endovenosa de insulina.



Figura 1. Tendencia evolutiva de la saturación venosa central (SvO₂) guiada por monitoreo hemodinámico mínimamente invasivo tras el inicio de la infusión endovenosa de insulina a dosis altas (1 UI/Kg/hr). Incremento del 21% sobre el valor basal de la SvO₂ a los 20 minutos de haber iniciado la infusión endovenosa de insulina (flechas).

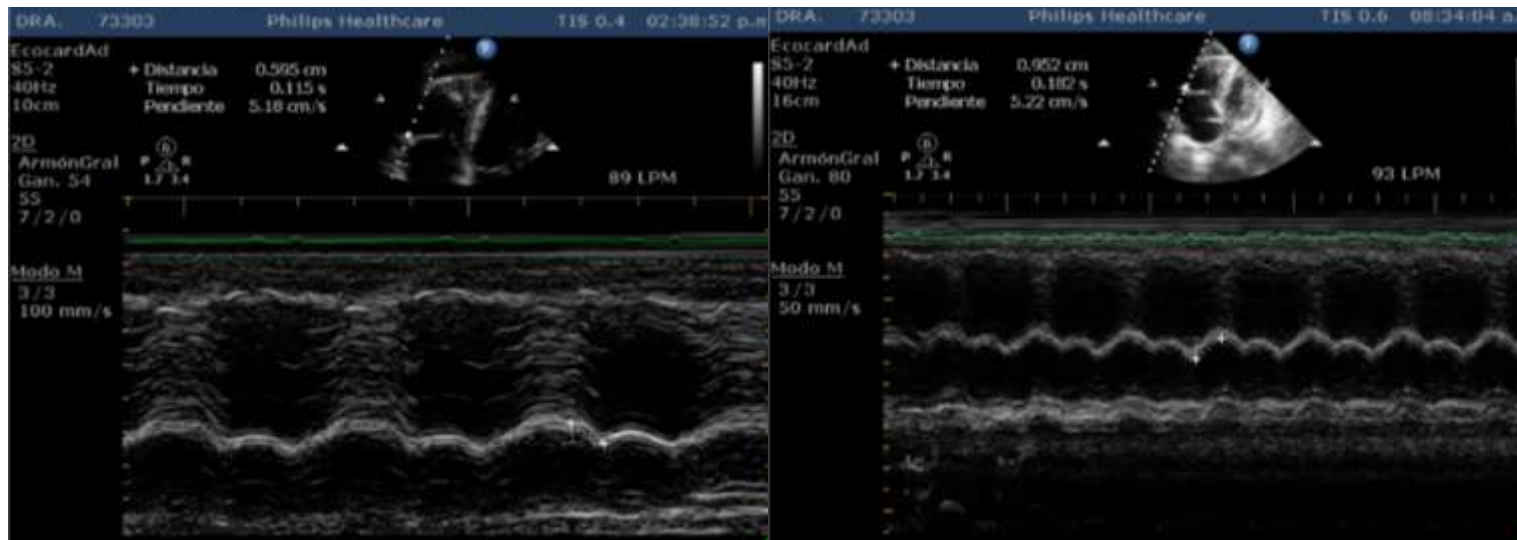


Figura 2. Impacto terapéutico de la infusión endovenosa de insulina sobre el TAPSE (Tricuspid annular plane systolic excursión).