

LA TERAPÉUTICA METABÓLICA CON GLUCOSA-INSULINA-POTASIO. BOSQUEJO HISTÓRICO

*Alfredo de Micheli**

Palabras clave: Solución GIK. GIK en infarto miocárdico agudo. GIK en cirugía cardíaca.

Key words: GIK solution. GIK in acute myocardial infarction. GIK in cardiac surgery.

Time past and time future

What might have been and what has been

Point to one end, which is always present

(T.S. Eliot: Four Quartets. Burnt Norton,

vv. 44-46)

EN TORNO AL METABOLISMO DEL MIOCARDIO HIPÓXICO

El corazón de los animales de sangre caliente puede tolerar la hipoxia sólo por breve tiempo, del orden de un minuto, sin sufrir alteraciones metabólicas ni funcionales. Un periodo de hipoxia más prolongado altera sensiblemente la función cardíaca. El corazón isquémico, y por ende hipóxico, agota rápidamente sus reservas energéticas porque la resíntesis de ATP resulta más lenta y más escasa. En tales condiciones, el ATP se produce casi exclusivamente por la glucólisis y ocurre una mayor síntesis de triglicéridos. La reducida concentración de O₂ en el miocardio afectado se aprovechó a su tiempo para determinar, con inyección de azul Evans, la extensión del área de infarto en animales de laboratorio. En éstos, unos 15 min después de la oclusión de la arteria coronaria correspondiente, el ATP desaparece casi por completo debido a las alteraciones de los procesos de la fosforilación oxidativa.

Dicha falla en las mitocondrias de la zona infartada se debe, en buena parte, a la pérdida del potencial transmembranal y de los dinucleótidos de nicotinamida adenina. Además, se ha señalado una disminución de todos los nucleótidos celulares de nicotinamida adenina,¹ así como un aumento de radicales libres derivados de la coenzima Q.

Por otro lado, aumentan ciertas enzimas en la sangre venosa: aldolasa, fosfohexosaisomerasa, deshidrogenasa málica, transaminasa glutámico-oxaloacética, etc. Cuando la región miocárdica dañada no es muy extensa, la actividad enzimática de las sendas metabólicas de Embden-Meyerhof y de Krebs se incrementa en las zonas limítrofes al tejido afectado: hiperfunción compensadora.²

Los cambios metabólicos en el miocardio, producidos por un infarto experimental agudo, pueden resumirse en los puntos siguientes:^{2a} 1. Baja temprana del contenido de fosfocreatina,² seguida de disminución de ATP y peroxidación de los fosfolípidos por los radicales superóxido al momento de la reperfusión. 2. Menor eficiencia de la fosforilación oxidativa, siendo la actividad fosforilativa la primera en disminuir. Por consiguiente, se reducen los valores de la relación P/O, del índice de control respiratorio y de la concentración del potasio intramitocondrial.³ 3. Caída de la actividad enzimática del ciclo tricarboxílico común, particularmente a expensas de la deshidrogenasa isocítrica y de la málica.⁴ 4. Disminución de la eficiencia enzimática en las reacciones de la glucólisis, sobre todo de la gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa, de la aldolasa y de la lactato-deshidrogenasa.⁴ A causa de la hipoxia, el número de moléculas utilizables de ATP, formadas durante el proceso de la glucólisis, se reduce a 2 por molé-

*Del Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez". (INCICH. Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, 14080 México, D.F.)

Aceptado: 6 de junio de 2000

cula de glucosa degradada. 5. Mayor formación de lactato, debido a reducción del piruvato por el NADH, y de α -glicerofosfato.³ 6. Pérdida de potasio intracelular.⁵ 7. Incremento de la actividad de la fosforilasa y de las enzimas lisosómicas (fosforilasa ácida, glucoronilasa, desoxirribonucleasa y γ -glutamyl-transpeptidasa),⁶ lo que refleja la existencia de procesos autolíticos celulares.⁷ 8. Depresión de la proteinogénesis⁸ en las primeras 4 horas después del inicio de la hipoxia, seguida de una síntesis superior a la normal a los 3 ó 4 días. 9. Aumento de la síntesis de triglicéridos.⁴

En conclusión, resalta el hecho de que a la depresión de la glucólisis y del ciclo tricarboxílico común, corresponde una mayor síntesis de triglicéridos. El déficit de oxígeno en las células miocárdicas causa una baja del pH celular (acidosis tisular), reducción de la energía útil por menor disponibilidad de fosfocreatina y de ATP y fenómenos de autólisis tisular por actividad aumentada de las enzimas lisosómicas. Los hechos mencionados caracterizan la fase de necrobiosis.

Por su parte el dolor, que se presenta durante un episodio de isquemia miocárdica, se debe verosímilmente a un aumento de cationes calcio citosólicos. Por efecto de la isquemia, se pierde la homeostasis intracelular del calcio, debido a un incremento de la permeabilidad inespecífica para estos cationes a través del sarcolema.⁹

LA TERAPÉUTICA METABÓLICA

El concepto de terapéutica metabólica fue establecido hace muchos años por varios autores, en particular los del grupo de Nancy,¹⁰ quienes proponían una reintegración iónica celular como una ley de patología general. Más tarde se ha vuelto a insistir sobre este punto,¹¹ criticándose la escasa atención prestada por la mayor parte de los investigadores clínicos a un aspecto fundamental de la fisiopatología del infarto miocárdico. Puesto que dicha terapéutica, p. ej. en su modalidad con soluciones glucosa-insulina-potasio (G-I-K), es primordialmente una medida de protección,¹² el resultado definitivo varía según pueda

Un tentativo di reintegrazione ionica cellulare in alcune malattie cardiovascolari (*)

D. SODI PALLARES (**) e A. DE MICHELI (***)

Introduzione

In diverse pubblicazioni (17, 18, 19, 20) abbiamo insistito sui vantaggi dell'uso, in corso di alcune malattie cardiovascolari, di un trattamento dietetico o medicamentoso, o combinato, che apporti potassio alle cellule dell'organismo ammalato e favorisca la eliminazione di sodio. Questa terapia si basa essenzialmente sul fatto che qualsiasi aggressione alla cellula vivente determina, per alterazioni della membrana cellulare, una diffusione libera di ioni. Come conseguenza, si elevano le concentrazioni degli ioni Na e Cl endocellulari e si verifica una fuga di ioni K all'esterno della cellula.

Durante la diastole, la permeabilità della membrana cellulare al sodio è trenta volte inferiore a quella per il potassio (1), tuttavia gli ioni sodio l'attraversano in una certa quantità dall'esterno verso l'interno (9); mentre un certo numero di ioni potassio

migra all'esterno della cellula. La polarizzazione elettrica cellulare, durante la diastole, è dovuta quindi allo stabilirsi di un determinato equilibrio degli scambi ionici e non al fatto che la cellula si sia trasformata in un compartimento stagno (3). Nel corso del processo di attivazione elettrica del muscolo cardiaco, l'entrata di ioni sodio nelle fibre miocardiche diviene predominante all'inizio della fase di depolarizzazione (Schema 1). Difatti, in tale fase aumenta transitoriamente la permeabilità della membrana rispetto a questi ioni, così la penetrazione del sodio nell'ambiente endocellulare risulta facilitata da due fattori principali:

- 1) Il gradiente chimico del sodio, cioè la differenza di concentrazione ionica di tale elemento fra gli spazi interstiziali e l'interno delle cellule (il rapporto è di circa 10 : 1, a favore della [Na+]), che si può rappresentare mediante un vettore orientato dall'esterno all'interno della fibra miocardica.
- 2) La differenza di potenziale attraverso la membrana cellulare, per il predominio delle cariche elettriche negative dentro della cellula e di quelle positive al di fuori di essa (6).

Nella fase di ripolarizzazione della cellula, gli ioni sodio vengono espulsi da questa, in quantità pari a quella introdotta durante la fase di depolarizzazione, grazie ad un meccanismo attivo definito «pompa di sodio»,

(*) Questo lavoro ha fatto l'oggetto di una conferenza sostenuta dal Prof. Demetrio Sodi Pallares presso la Accademia Medica Lombarda il 9 giugno 1961.

(**) Capo del servizio di elettrocardiografia dell'«Istituto Nazionale de Cardiologia de México».

(***) Borsista dell'«Istituto Nazionale de Cardiologia de México», proveniente dall'Istituto di Patologia Medica dell'Università di Modena (Direttore: Prof. E. Storti).

FIG. 1: Primera página de la ponencia presentada por el Dr. Demetrio Sodi Pallares en la Academia Médica Lombarda (9/VI/1961)

compensarse o no el déficit del riego sanguíneo y restablecerse un aporte de oxígeno adecuado al músculo cardíaco, o bien normalizarse el metabolismo celular al eliminar la causa de agresión al tejido. Cuando se trata de un proceso degenerativo o inflamatorio del miocardio, con evolución progresiva, la terapéutica metabólica *per se* no puede resolver el problema. Si hay una oclusión completa o parcial de una arteria coronaria, los agentes fibrinolíticos y los antiagregantes plaquetarios constituyen la terapéutica directa para la canalización del trombo oclusivo de la arteria afectada. Pero se han señalado hace tiempo buenos resultados con la asociación de fibrinolisis y solución polarizante.¹³

La mezcla glucosa-insulina es un poderoso sistema donador de energía, que se empleó esporádicamente en la década de 1930 en casos de insuficiencia cardíaca.¹⁴ Por aquellos años se usó con cierta frecuencia la asociación de azúcares por vía oral con insulina por vía subcutánea en dicho síndrome.^{15,16}

Sucesivamente, bajo la influencia de posteriores publicaciones,¹⁷⁻²¹ se pensó utilizar soluciones glucosadas con insulina simple y cloruro de potasio por vía venosa. El potasio activa la piruvatocinasa. Se obtuvo así la llamada solución polarizante, que Sodi Pallares presentó en una conferencia sustentada en la Academia Médica Lombarda de Milán el 9 de junio de 1961²² (*Figura 1*). El conferenciante hizo hincapié en el hecho de que esta terapia representa un tratamiento coadyuvante y de ninguna manera contraindica la asociación con otras medidas terapéuticas. Años después Haneda y cols.²³ señalaron que tal solución producía una neta mejoría del balance entre demanda y aporte de energía útil, debido probablemente a desviación de la oxidación de ácidos grasos libres hacia la oxidación de glucosa. A su vez, la acción de la mezcla G-I-K sobre el metabolismo de los ácidos grasos fue investigada ampliamente.^{24,25}

INVESTIGACIONES EXPERIMENTALES SOBRE LA SOLUCIÓN G-I-K

Los estudios experimentales acerca de los efectos de la solución mencionada sobre el miocardio hipóxico comenzaron en la década de 1960.

Figura entre ellos aquél realizado en perros y publicado en 1963:²⁶ 19 animales con evolución espontánea del infarto miocárdico por ligadura de

la coronaria descendente anterior y 60 sometidos, después del infarto, a infusiones con G-I-K o sólo algunos de estos componentes. Se determinaron la glucemia y las concentraciones electrolíticas plasmáticas en las diferentes etapas de los experimentos. Los autores concluían que la presencia del potasio es necesaria en las soluciones polarizantes, que muestran así efectos favorables más precoces y marcados.

Los resultados de una amplia investigación, en la que se determinaron las concentraciones de electrolitos intra y extracelulares, se publicaron por Sodi Pallares y cols.²⁷ en el mismo año. Por su parte, Calva y cols.^{28,29} demostraron una acción protectora de la solución G-I-K sobre la fosforilación oxidativa en el miocardio de perros infartados. Además, el grupo de Braunwald,³⁰ con el microscopio electrónico, encontró menor daño de las ultraestructuras celulares, y signos de regeneración de miofilamentos, en los corazones infartados de animales tratados con G-I-K respecto a los de animales no tratados.

Estudios *in vitro* efectuados por Prasad y Callaghan en fragmentos de músculo papilar izquierdo de corazón humano, revelaron que la sola insulina no alcanzaba mantener la amplitud del potencial de acción y de la contracción en condiciones de hipoxia. Por el contrario, la asociación glucosa-insulina sí lograba mantenerla, mientras que al agregar potasio no aumentaba tal efecto protector.³¹ Los mismos autores encontraron más tarde un efecto favorable de la solución polarizante en el tratamiento del infarto miocárdico.³² Otros autores, en la década de 1970, atribuyeron la acción benéfica del sistema G-I-K a cambios en el metabolismo de los lípidos.²⁴

Los efectos de dichas soluciones se estudiaron igualmente en agresiones de las células miocárdicas no debidas a déficit del riego sanguíneo. Así, en campo experimental, en la intoxicación digitálica aguda,³³ en la intoxicación quinidínica aguda³⁴ –la acción quinidínica de orden terapéutico se manifiesta en la fase de repolarización, mientras que la intoxicación quinidínica altera la despolarización– y en el daño miocárdico producido por emetina.³⁵ La emetina, en dosis tóxicas, altera las crestas mitocondriales y los procesos de la fosforilación oxidativa.³⁶ Las soluciones G-I-K se utilizaron también en presencia de trastornos electrolíticos producidos experimentalmente.³⁷

Investigaciones realizadas en la década de 1980 han permitido a los autores formular la hipótesis de que estas soluciones podrían actuar como acarreadoras de radicales libres.³⁸ La acción benéfica de la mezcla glucosa-insulina en corazones de ratas, durante la fase de reperfusión miocárdica tras 15 min de isquemia, ha sido demostrada aun en la década de 1990.³⁹

INVESTIGACIONES CLÍNICAS SOBRE LA SOLUCIÓN G-I-K

En cardiología médica

Los primeros ensayos clínicos, efectuados en la década de 1960, tenían un carácter empírico porque se realizaron con procedimientos heterogéneos y sin enfoque aleatorio. Es éste, el caso del estudio de Lal y Caroli en 400 enfermos con infarto miocárdico agudo.⁴⁰ El método propuesto por Sodi Pallares^{41,42} no fue seguido fielmente por Mitra,⁴³ aunque observara éste una mortalidad más baja en los enfermos tratados e igual frecuencia de arritmias en ellos y en los testigos.

Durante la era pretrombolítica, el primer estudio objetivo, con enfoque aleatorio, fue realizado por el cardiólogo argentino Carlos Bertolasi en la unidad coronaria del Hospital Güemes de Buenos Aires. Se describe en un capítulo de su libro sobre el tratamiento de los enfermos con infarto miocárdico agudo, presentado en coincidencia con el congreso mundial de cardiología de 1974 en la capital argentina. Por lo que concierne a los trastornos del ritmo, Bertolasi halló una diferencia estadísticamente significativa entre los enfermos que recibieron G-I-K (arritmias menos frecuentes) y los que no la recibieron (arritmias más frecuentes). En lo referente a la mortalidad en la unidad coronaria, no hubo diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, aunque ésta fuera más baja en los enfermos tratados. Posteriormente, estuvieron en favor de la terapéutica polarizante las publicaciones, de tipo prospectivo y aleatorio, de los investigadores de la Universidad de Birmingham, Alabama.⁴⁴⁻⁴⁶

La revista "American Journal of Cardiology" ha publicado en 1997 un simposio acerca de la utilidad del empleo de G-I-K, el que incluye una interesante investigación de Taegtmeyer y cols.⁴⁷ Han aparecido también, en la revista "Circu-

lation", algunos estudios bien documentados al respecto.^{47a,48} Aquél efectuado por el grupo de Estudios Cardiológicos Latinoamérica (ECLA),⁴⁸ ha sido comentado por Carl S. Apstein.⁴⁹ Formula este autor ciertas reservas acerca de los excelentes resultados obtenidos por los investigadores de ECLA en los enfermos sometidos a procedimientos concomitantes de reperfusión miocárdica. Bajo tal aspecto, parece oportuno subrayar que las infusiones con G-I-K se propusieron originalmente como un tratamiento de protección del miocardio dañado y no como una terapia única.²²

Los cardiólogos de ECLA han empleado solución glucosada al 25%, 50 UI de insulina y 80 mM de KCl, dosis netamente superiores a las propuestas a su tiempo por Sodi Pallares. Concentraciones semejantes a las arriba mencionadas han sido utilizadas por investigadores del Hospital San Paolo de la Universidad de Milán,⁵⁰ quienes han logrado mejorar la perfusión y la función miocárdica regionales sobre todo en los segmentos adyacentes a un área de infarto reciente. Tal resultado se ha demostrado con el empleo de isótopos radiactivos.

En cardiología quirúrgica

Soluciones glucosadas al 10% con 20 unidades de insulina simple y 40 mEq de KCl, administradas por bomba de infusión, se utilizaron en la Mayo Clinic tras la cirugía de reemplazo valvular.⁵¹ Se observó así una importante reducción de los cuerpos cetónicos totales, y un aumento significativo del potasio plasmático, durante las infusiones. Cabe mencionar que todos los 50 enfermos tratados presentaban un bajo nivel del potasio sérico al final de la intervención quirúrgica, cuando pueden originarse de preferencia arritmias ventriculares.^{52,53}

Al principio de la década de 1980, se empleó en nuestro Instituto la solución G-I-K en cirugía cardiaca con circulación extracorpórea, pero no se publicó nada al respecto.

Durante la década de 1990, apareció una excelente publicación de un grupo de cirujanos franceses de Lyon,⁵⁴ quienes utilizaron con éxito la solución G-I-K en sus enfermos antes de intervenciones a corazón abierto. Años después, en 1999, salió a la luz un artículo de autores turcos⁵⁵ sobre los efectos del pretratamiento con G-I-K en enfermos que iban a ser sometidos a reemplazo

valvular mitral y se hallaban en las clases funcionales III y IV de la NYHA. La acción favorable de la solución G-I-K en la reducción de los signos de isquemia miocárdica aguda, tras intervenciones quirúrgicas con creación de un *ductus* aorto-coronario, fue señalada asimismo por cirujanos italianos de Milán.⁵⁶ Harold y cols.⁵⁷ ya habían publicado datos concernientes a la protección del miocardio por soluciones G-I-K en casos de isquemia miocárdica aguda.

CONCLUSIONES

No cabe ninguna duda de que el sistema glucosa-insulina-potasio es un poderoso donador de energía y que un aporte generoso de esta última es muy útil para el miocardio dañado, tanto en la insuficiencia cardiaca como en la cardiopatía isquémica aguda y en el manejo quirúrgico del corazón. Sin embargo, había que racionalizar y sistematizar dicha terapéutica, cosa que intentó Sodi Pallares en la década de 1960. Infortunadamente él no disponía de un servicio clínico, necesario para proceder con orden y método. Y los que sí lo tenían, procedieron en forma más bien caótica. Por eso no fue posible llegar pronto a una sistematización de tal procedimiento terapéutico, por cierto perfectamente racional. Se han ido aclarando gradualmente algunos puntos: p. ej. no pueden extrapolarse *sic et simpliciter* los resultados obtenidos en animales de laboratorio a los seres humanos. De hecho, los perros utilizados habitualmente son animales sanos y con una red coronaria muy anastomosada; los enfermos tienen coronarias más o menos dañadas y menos anastomosadas que las del perro, así como un peso corpóreo muy superior.

Por lo tanto, se ha señalado justamente que las concentraciones de glucosa, insulina y potasio, propuestas en pasado, no parecen ser suficientes en la práctica clínica.^{58,59} Más aún, es lógico pensar que la asociación de soluciones G-I-K con procedimientos de reperfusión miocárdica -farmacológicos (fibrinolíticos, heparinas y antiagregantes plaquetarios: de la aspirina a los inhibidores de las glucoproteínas IIa-IIIb), hemodinámicos (angio-

plastia con o sin stents) y quirúrgicos (hemoductus)- debe alcanzar mejores resultados que la terapéutica polarizante aislada. No puede ésta restablecer por sí sola una reperfusión adecuada del miocardio isquémico. Logra sólo protegerlo hasta que se restablezca una perfusión suficiente y puede limitar así la pérdida definitiva de músculo cardiaco.

La mezcla G-I-K ha sido indicada originalmente como una medida de protección en contra de la pérdida de la capacidad contráctil del miocardio y de los trastornos electrolíticos, generadores de arritmias.

Más pronto puedan llegar sus componentes en contacto con el área dañada, mayor será su acción benéfica. Ya en las publicaciones iniciales,^{41,42} se recomendaba comenzar las infusiones con G-I-K en las primeras horas desde el comienzo del cuadro clínico de infarto, sin esperar una posible reperfusión espontánea. Cabe mencionar, además, que tal protección se vuelve necesaria porque, según estudios recientes,⁶⁰ en la mayor parte de los enfermos infartados puede persistir un déficit del riego sanguíneo con fenómeno de no reflujo en el miocardio afectado, por alteraciones de la microcirculación, aun en presencia de un flujo TIMI 3 en la arteria coronaria responsable del síndrome.

¡Ojalá se confirmen los resultados alentadores de la terapéutica polarizante con ulteriores estudios multicéntricos, sistematizados y homogéneos! De este modo la terapia metabólica con G-I-K podría volverse rutinaria en todos los centros de cardiología médica y quirúrgica. Así mismo sería de sumo interés investigar a fondo los efectos de las soluciones mencionadas en la prevención de los daños ocasionados por la reperfusión miocárdica: arritmias y disfunción ventricular. Huelga decir que, en tales investigaciones, hay que proceder con método y detenimiento, p. ej. administrando las soluciones con bombas para mantener un ritmo de infusión constante. Infortunadamente esto choca con la precipitación característica de nuestra época, que ha olvidado el sabio refrán latino: *Festina lente*: (¡Apresurate despacito!).

REFERENCIAS

1. NÚÑEZ R, CALVA E, BRIONES E, LÓPEZ SORIANO F: *Cambios en los nucleótidos de nicotinamida adenina tisulares durante el infarto experimental del miocardio*. Memorias del VI Congreso Mexicano de Cardiología. México, 1969: 160-161.
2. BRAASCH W, GUDBJARNASON S, PURI PS, RAVENS KG, BING RJ: *Early changes in energy metabolism in the myocardium following acute coronary artery occlusion in anesthetized dogs*. Circ Res 1968; 23: 429-438.
- 2a. DE MICHELI A: *Las bases racionales del tratamiento polarizante en el infarto del miocardio*. Arch Inst Cardiol Mex 1969; 39: 713-731.
3. CALVA E, TRILLO A, NÚÑEZ R, AOKI K, ARIZA D: *Relaciones entre los cambios bioquímicos y ultraestructurales del corazón con infarto experimental*. Arch Inst Cardiol Mex 1969; 39: 696-712.
4. GUDBJARNASON S, BRAASCH W, COWAN C, BING RJ: *Metabolism of infarcted heart muscle during tissue repair*. Am J Cardiol 1968; 22: 360-369.
5. MANNING JP, PENSINGER RR, FEHN PA: *Cardiac alkaline and acid phosphatase activity and potassium concentration in dog with acute myocardial infarction*. Cardiovasc Res 1968; 2: 308-313.
6. RAVENS KG, GUDBJARNASON S: *Changes in the activities of lysosomal enzymes in infarcted canine heart muscle*. Circ Res 1969; 24: 851-856.
7. YAMAMURA Y: *Energy metabolism in myocardium*. Jpn Circ J 1968; 32: 1801-1804.
8. GUDBJARNASON S, DE SCHRYVER C, CHIBA C, YAMANAKA J, BING RJ: *Protein and nucleic acid synthesis during the reparative process following myocardial infarction*. Circ Res 1964; 15: 320-326.
9. FLOWER R: *Glucocorticoids, phospholipase A₂ and inflammation*. Trends Pharmacol Sci 1981; 2: 186-189.
10. LARCAN A, HURIET C: *L'électrocardiogramme dysmétabolique*. París. Ed. Masson & Cie, 1959.
11. OLSON RE: *Metabolic interventions in the treatment of infarcting myocardium*. Circulation 1969; 40(Suppl 4): 195-201.
12. DE MICHELI A: *Enfoque racional de ciertos aspectos diagnósticos y terapéuticos del infarto del miocardio*. Arch Inst Cardiol Mex 1971; 41: 340-356.
13. JANUSCKEVICIUS ZI, BLUJAS II, VITKUS AS: *Lecenie infarkta miokarda poljarizujutscei i fibrinolizinpoljarizutscei smesjani. (Tratamiento del infarto del miocardio con la solución polarizante y la mezcla fibrinolisin-polarizante)*. Kardiologija 1966; 6(4): 48-53
14. SMITH AE, LUTEN D: *Study of glucose therapy in heart failure in advanced cardiac disease*. Am Heart J 1934; 9: 437-446.
15. KISTHINIOS N: *Le traitement des cardiopathies par l'association sucre-insuline*. París. JB Bailliére et Fils, 1933.
16. OLASCOAGA JQ: *Principales acciones fisiológicas de la combinación azúcar-insulina en terapéutica cardiaca*. (Tesis recepcional). México. UNAM, 1933.
17. ISERI LT, ALEXANDER LC, MC CAUGHEY RS, BAYLE AJ, MYERS GB: *Water and electrolyte content of cardiac and skeletal muscle in heart failure and myocardial infarction*. Am Heart J 1952; 43: 215-227.
18. HAZARD J: *Le potassium en biologie et en thérapeutique*. París. Ed. Exp Scient Franc, 1954.
19. MCALLEN PM: *Myocardial changes occurring in potassium deficiency*. Br Heart J 1955; 17: 5-14.
20. SELYE H: *The chemical prevention of cardiac necrosis*. Nueva York. The Ronald Press Co, 1958.
21. MICHON P, LARCAN A, GAUCHER P: *Potassium et énergétique myocardique*. Sem Hôp Paris 1959; 35: 3289.
22. SODI PALLARES D, DE MICHELI A: *Un tentativo di reintegrazione ionica cellulare in alcune malattie cardiovascolari*. Atti Acc Med Lombarda 1962; 17(4): 509-519.
23. HANEDA T, GANZ W, LEE T, KATZ J: *Reduction of myocardial oxygen demand by glucose-insulin-potassium (GIK)*. Circulation 1974; 50 (Suppl. III): 102.
24. OPIE LH: *Metabolism of free fatty acids, glucose, and catecholamines in acute myocardial infarction*. Am J Cardiol 1975; 36: 938-953.
25. OPIE LH, BRICKNEL OL: *Role of glycolytic flux in effect of glucose in decreasing fatty acid-induced decrease of lactate dehydrogenase from isolated coronary ligated rat heart*. Cardiovasc Res 1979; 13: 693-702.
26. DE MICHELI A, MEDRANO GA, SODI PALLARES D: *Efectos de algunas soluciones electrolíticas sobre la evolución electrocardiográfica del infarto experimental agudo del miocardio*. Arch Inst Cardiol Mex 1963; 33: 567-580.
27. SODI PALLARES D, BISTENI 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: 424-432.
28. CALVA E, MÚJICA A, BISTENI A, SODI PALLARES D: *Oxidative phosphorylation in cardiac infarct. Effect of glucose-KCl-insulin solution*. Am J Physiol 1965; 209: 375-380.
29. CALVA E, MÚJICA A, NÚÑEZ R, AOKI K, BISTENI A, SODI PALLARES D: *Mitochondrial biochemical changes and glucose-KCl-insulin solution in cardiac infarct*. Am J Physiol 1966; 211: 71-76.
30. SYBERS HD, MAROKO PR, ASHRAF M, LIBBY P, BRAUNWALD E: *The effect of glucose-insulin-potassium on cardiac ultrastructures following acute experimental coronary occlusion*. Am J Pathol 1973; 70: 401-420.
31. PRASAD K, CALLAGHAN JC: *Effects of glucose metabolism on the transmembrane action potential and contraction of human papillary muscle during surgical anoxia*. Ann Thorac Surg 1969; 7: 571-580.
32. PRASAD K, CALLAGHAN JC: *Electrophysiologic basis of use of a polarizing solution in the treatment of myocardial infarction*. Clin Pharmacol Ther 1971; 12: 666-675.
33. DE MICHELI A, MEDRANO GA, VILLARREAL A, SODI PALLARES D: *Superiority of the glucose-potassium-insulin solution over the glucose, glucose-insulin and glucose-potassium solutions in acute experimental digitalis intoxication*. Acta Cardiol 1971; 26(4): 400-417.
34. DE MICHELI A, MEDRANO GA, VILLARREAL A, SODI PALLARES D: *Observaciones sobre la intoxicación quinidínica aguda experimental*. Arch Inst Cardiol Mex 1972; 42(4): 580-588.

35. DE MICHELI A, MEDRANO GA, VILLARREAL A, SODI PALLARES D: *Efecto protector de la solución glucosa-insulina-potasio en el daño miocárdico producido por emetina*. Arch Inst Cardiol Mex 1975; 45(4): 469-486.
36. MURPHY ML, BULLOCH RT, PEARCE MB: *The correlation of metabolic and ultrastructural changes in emetine myocardial toxicity*. Am Heart J 1974; 87: 105-108.
37. DE MICHELI A, MEDRANO GA, TESTELLI M, SODI PALLARES D: *L'action de certaines substances chimiques sur l'électrogramme, l'électrocardiogramme et la courbe de tension artérielle chez le chien*. Mal Cardiovasc 1963; 4: 607-649.
38. HESS ML, OKABE E, POLAND J, WERNER M, STEWART JR, GREENFIELD 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: 35-43.
39. DOENST T, RICHWINE RT, BRAY MS, GARY W, GOODWIN GW, FRAZIER OH, ET AL: *Insulin improves functional and metabolic recovery of reperfused working rat heart*. Ann Thorac Surg 1999; 67(6): 1682-1688.
40. LAL HB, CAROLI RK: *Observations on 400 cases of acute myocardial infarction treated with insulin-potassium and dextrose infusions*. Ind J Med Res 1968; 56 (Suppl): 1120.
41. SODI PALLARES D, DE MICHELI A, MEDRANO G, FISHLEDER B, BISTENI A, FRIEDLAND C, TESTELLI M: *Effets sur l'électrocardiogramme de la solution glucose-insuline-potassium au cours de l'insuffisance coronarienne aiguë et chronique*. Mal Cardiovasc 1962; 3(1): 41-79.
42. SODI PALLARES D, TESTELLI MR, FISHLEDER BL, BISTENI A, MEDRANO GA, FRIEDLAND C, DE MICHELI A: *Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction*. Am J Cardiol 1962; 9(2): 166-181.
43. MITTRA B: *Use of potassium, glucose and insulin in the treatment of myocardial infarction*. Prog Cardiovasc Dis 1968; 10: 529-544.
44. ROGERS WJ, RUSSELL RO JR, MCDANIEL HG, RACKLEY CE: *Effects of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial metabolism in man*. Am J Cardiol 1977; 40: 421-428.
45. ROGERS WJ, SEGALL PH, MCDANIEL HG, MANTLE JA, RUSSELL RO JR, RACKLEY CE: *Prospective randomized trial of glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction. Effects on myocardial hemodynamics, substrates and rhythm*. Am J Cardiol 1979; 43: 801-809.
46. MANTLE JA, ROGERS WJ, SMITH LR, MCDANIEL HG, PAPAPIETRO SE, RUSSELL RO JR, RACKLEY CE: *Clinical effects of glucose-insulin-potassium on left ventricular function in acute myocardial infarction. Results from a randomized clinical trial*. Am Heart J 1981; 102: 313-324.
47. TAEGTMEYER H, GOODWIN GW, DOENST T, FRAZIER OH: *Substrate metabolism as a determinant for postischemic functional recovery of the heart*. Am J Cardiol 1997; 80: 3A-10A.
- 47a. 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: 1152-1156.
48. DÍAZ R, PAOLASSO EA, PIEGAS LS, TAJER CD, GIL MORENO M, CORVALÁN R, ET AL: *Metabolic modulation of acute myocardial infarction. The ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial*. Circulation 1998; 98: 2227-2234.
49. APSTEIN CS: *Glucose-insulin-potassium for acute myocardial infarction. Remarkable results from a new prospective, randomized trial*. Circulation 1998; 98: 2223-2226.
50. MARANO L, BESTETTI A, LOMUSCIO A, TAGLIABUE L, CASTINI D, TORRICONE D, ET AL: *Effects of infusion of glucose-insulin-potassium on myocardial function after a recent myocardial infarction*. Acta Cardiol 2000; 55(1): 9-15.
51. MOFFITT EA, ROSEVEAR JW, MOLNAR GD, MCGOON DC: *Effect of glucose, insulin, potassium solution on ketosis following cardiac surgery*. Anesth Analg 1971; 50: 291-297.
52. MOFFITT EA, ROSEVEAR JW, MCGOON DC: *Myocardial metabolism in children having open-heart surgery*. JAMA 1970; 211: 1518-1524.
53. MOFFITT EA, ROSEVEAR JW, MCGOON DC: *Myocardial metabolism during and after mitral valve replacement*. Ann Thorac Surg 1970; 10: 169-179.
54. GIRARD C, QUENTIN P, BOUVIER H, BLANC P, BASTIEN O, LEHOT JJ, ET AL: *Glucose and insulin supply before cardiopulmonary bypass in cardiac surgery: a double-blind study*. Ann Thorac Surg 1992; 54: 259-263.
55. BESOGUL Y, TUNERIR S, ASIAN R, ISIKSOY S, COLAK O, KURAL T: *Clinical, biochemical and histochemical assessment of pretreatment with glucose-insulin-potassium for patients undergoing mitral valve replacement in the third and fourth functional groups of the New York Heart Association*. Cardiovasc Surg 1999; 7(6): 645-650.
56. DAINESE L, POLVANI GL, FUMERO A, SPIRITO R, ALAMANNI F, AGRIFOGLIO M, ET AL: *Glucosa-insulina-potassio (GIK) nella riduzione dell'ischemia miocardica acuta dopo intervento di bypass aorto-coronario*. G Ital Cardiol 1999; 29(5): 575-579.
57. HAROLD L, LAZAR MD: *Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium using glucose-insulin-potassium solution*. J Cardiovasc Surg 1994; 9(Suppl): 474-478.
58. APSTEIN CS, OPIE LH: *Glucose-insulin-potassium (GIK) for acute myocardial infarction: a negative study with a positive value*. Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13(3): 185-189.
59. CEREMUZYSKI L, BUDOJ A, CZAPIEL A, BURZYKOWSKI T, ACHREMZYK P, SMIELAKKOROMBEL W, ET AL: *Low-dose glucose-insulin-potassium is ineffective in acute myocardial infarction: Results of a randomized multicenter Pol-GIK trial*. Cardiovasc Drugs Ther 1999; 13(3): 191-200.
60. MICHAELS AD, GIBSON CM, BARRON HV: *Microvascular dysfunction in acute myocardial infarction: Focus on the roles of platelet and inflammatory mediators in the no-reflow phenomenon*. Am J Cardiol 2000; 85: 50B-60B.