

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

Fernando Arós y Ángel Loma-Osorio

Servicio de Cardiología. Hospital Txagorritxu. Vitoria-Gasteiz.

*cardiopatía isquémica/ glucosa/ infarto de miocardio/ insulina/ potasio/ revascularización miocárdica*

La terapia con glucosa-insulina-potasio ha demostrado en modelos experimentales su eficacia en disminuir el deterioro del miocardio en condiciones de isquemia-reperfusión. Este efecto parece deberse sobre todo al incremento de la glicólisis anaeróbica en las células isquémicas, en detrimento de la utilización de los ácidos grasos.

En cambio, los estudios clínicos en la fase aguda del infarto son antiguos, y casi inexistentes en la era trombolítica; por lo que, en el momento actual, la ausencia de datos sólidos impide obtener conclusiones sobre la utilidad clínica real de la terapia.

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

Glucose-insulin-potassium therapy has shown its efficacy in diminishing the myocardial damage under ischemia-reperfusion conditions in experimental models. This effect appears to be mainly due to the increase of anaerobic glycolysis in ischemic cells with a consequent reduction in the use of fatty acids.

On the other hand, clinical studies in the acute phase of myocardial infarction are out-dated and almost non-existent in the thrombolytic era. The absence of current consistent data makes it difficult to draw conclusions concerning the real utility of this therapy in the clinical practice.

(*Rev Esp Cardiol* 1998; 51: 727-731)

## INTRODUCCIÓN

En los últimos quince años, el tratamiento óptimo de los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) dentro de las primeras horas de evolución se ha centrado en intentar restablecer el flujo coronario interrumpido por la oclusión trombótica. Los resultados obtenidos en grandes ensayos clínicos así lo justifican. Los fibrinolíticos y la aspirina disminuyen la mortalidad en la fase aguda del infarto<sup>1,2</sup>, y su empleo es indiscutido y universal<sup>3,4</sup>. Y esta línea terapéutica continúa progresando y consumiendo gran cantidad de recursos. La angioplastia primaria es ya una técnica plenamente introducida<sup>5</sup>, y se siguen buscando nuevos tratamientos cada vez más eficaces (nuevos fibrinolíticos y anti-trombóticos, *stent* en el IAM, etc.). Sin embargo, en la práctica habitual, los fibrinolíticos se administran a un

40-60% de los pacientes<sup>6,7</sup> y la angioplastia primaria no pasa del 5-15% del total<sup>7</sup>. Así pues, en plena era trombolítica un número importante de pacientes con IAM no reciben un tratamiento revascularizador.

Por otro lado, en el mejor de los casos, el territorio miocárdico que finalmente conseguimos reperfundir ha sufrido una isquemia grave durante un período de tiempo que puede llegar a ser de varias horas. Por todo ello, parece pertinente profundizar en opciones terapéuticas que puedan mitigar los efectos negativos de la isquemia desde otra vía, la metabólica. La terapia con glucosa-insulina-potasio (GIK) se puede encuadrar, como expondremos a continuación, en este enfoque terapéutico que algunos autores han llamado «soporte» o «apoyo» metabólico<sup>8,9</sup>.

El objetivo del presente artículo es valorar si la terapia con GIK ha demostrado de un modo fehaciente reducir las complicaciones en la fase aguda del infarto de miocardio, especialmente la mortalidad. Para ello, revisaremos primero las bases bioquímicas y los datos experimentales que la sustentan, para comentar después los resultados obtenidos en los estudios clínicos realizados, algunos de los cuales, como los publicados

Correspondencia: Dr. F. Arós Borau.  
Servicio de Cardiología. Hospital Txagorritxu.  
José de Achótegui, s/n. 01009 Vitoria-Gasteiz.

por Sodi-Pallares, aparecieron ya en los primeros años sesenta<sup>10</sup>.

## BASES BIOQUÍMICAS

El corazón produce y utiliza cantidades ingentes de energía en su actividad habitual. Produce y consume 35 kg de ATP en 24 h, lo que supone 100 veces su propio peso y 10.000 veces la cantidad de ATP almacenada en el corazón<sup>9</sup>. En condiciones normales el combustible fundamental son los ácidos grasos, aunque también puede emplear otros sustratos (glucosa, lactato o cuerpos cetónicos) dependiendo de su concentración<sup>11</sup>.

En cambio, durante los períodos de isquemia y reperfusión el sustrato más favorable<sup>12</sup> es la glucosa. Los ácidos grasos al ser metabolizados provocan un incremento importante de los requerimientos de oxígeno del miocardio y deprimen la función contráctil del miocardio isquémico, en condiciones experimentales<sup>13</sup>. Por contra, durante la isquemia se mantiene y mejora la glucólisis con la consiguiente producción anaeróbica de ATP<sup>11</sup>. Si conseguimos aportar glucosa al miocito isquémico, es posible que la producción anaeróbica de energía permita disminuir el deterioro celular provocado por la hipoxia. Además el aporte de glucosa conseguido con la solución GIK disminuye la utilización de ácidos grasos por el miocardio<sup>14</sup>, a la vez que reduce de un modo importante su concentración plasmática<sup>15-17</sup>, elevada en la fase aguda del infarto de miocardio por la liberación de catecolaminas. Pues bien, este descenso de la concentración plasmática de ácidos grasos libres ha sido sugerido por algunos autores como el hecho fisiopatológico fundamental de la acción beneficiosa de la solución GIK sobre el corazón isquémico<sup>15,18</sup>.

Por otro lado, conviene recordar que la glucosa se convierte también en piruvato, pudiendo restaurar así el ciclo del ácido cítrico o ciclo de Krebs, hecho éste que parece relacionado con una mejor recuperación funcional del miocardio obtenida durante la reperfusión por la GIK<sup>9</sup>.

## ESTUDIOS EXPERIMENTALES

Desde el inicio de la década de los 70 sabemos que el tratamiento con GIK disminuye el tamaño del IAM experimental provocado por oclusión coronaria<sup>19</sup>, y ya en aquella época Braunwald propuso como mecanismo de acción fundamental el aumento del metabolismo anaerobio<sup>20</sup>, si bien la glucosa hipertónica sola logra efectos similares.

En corazones aislados de conejos, la administración de GIK permite una mejor recuperación de la función sistólica y diastólica tras un período de hipoperfusión de 150 min, seguido de 30 min de reperfusión<sup>21</sup>. Los efectos beneficiosos de la solución disminuyen

cuando se bloquea la glicólisis<sup>22</sup> o cuando la glucosa se bloquea con manitol<sup>23</sup>.

Lazar et al han desarrollado un modelo experimental con corazón de cerdo, simulando las condiciones de la cirugía extracorpórea tras angioplastia fallida. Para ello ocluyen la segunda y tercera diagonal durante 90 min, seguidos de 30 min de parada con cardioplejía y de 180 min de reperfusión. Los corazones que reciben GIK presentan menor acidosis, mejor función ventricular izquierda valorada por ecocardiografía y menor tamaño de la necrosis<sup>24</sup>. Estos efectos son menores si la solución GIK se administra sólo durante la reperfusión<sup>25</sup>.

Así pues, los datos en los animales de experimentación confirman que el efecto beneficioso de la terapia con GIK sobre el miocardio isquémico se fundamenta en el mantenimiento de la glicólisis anaerobia, y que su efecto es menos importante si se aplica sólo durante el período de reperfusión.

## ESTUDIOS CLÍNICOS RELACIONADOS

En 1989, el grupo quirúrgico de Texas publicó los resultados de un estudio aleatorizado, de 22 pacientes sometidos a cirugía aortocoronaria y que presentaban disfunción sistólica grave preoperatoria con insuficiencia cardíaca en el postoperatorio inmediato<sup>26</sup>. A todos ellos se les colocó un balón de contrapulsación; la mitad recibieron GIK y la otra mitad inotrópicos, durante 48 h. Los pacientes del grupo GIK precisaron menos tiempo de contrapulsación, con mejor perfil hemodinámico y una menor mortalidad (1 frente a 3 pacientes), aunque la serie es muy reducida.

Lazar, ya citado en esta revisión, obtiene también buenos resultados con la solución GIK en la cirugía coronaria urgente por angina inestable<sup>27</sup>. En un estudio prospectivo y aleatorizado de 30 pacientes, la solución GIK se administró a 15 pacientes después de la inducción anestésica y se mantuvo durante 12 h después del desclampaje. La otra mitad recibieron glucosa al 5%. Los pacientes del grupo de la glucosa hipertónica tuvieron mejor índice cardíaco, precisaron menos inotrópicos y menos ventilación mecánica. También presentaron menor incidencia de fibrilación auricular y su estancia tanto en la UCI como en el hospital fue más corta.

Por tanto, estos estudios, aunque con series cortas, presentan unos resultados concordantes en la dirección ya apuntada: la solución GIK parece preservar, o mejor disminuir el deterioro de la función cardíaca en condiciones de isquemia-reperfusión.

## ESTUDIOS CLÍNICOS EN EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO

Como ya hemos comentado en la introducción, al inicio de los 60, Sodi-Pallares et al<sup>10</sup> propusieron la

utilización de la solución GIK, que denominaron «solución polarizante», en el tratamiento de los pacientes con IAM, al comprobar una disminución de las arritmias ventriculares y una más rápida resolución de la corriente de lesión, hechos ambos reiterados en estudios experimentales o clínicos posteriores<sup>16,28</sup>.

Sin embargo, el impulso inicial de la terapia sufrió un serio revés al conocerse en 1968 la ausencia de resultados positivos de un estudio multicéntrico con más de 900 pacientes, aunque conviene recordar que la vía de administración empleada fue la oral<sup>29</sup>.

Posteriormente, en la década de los 70, Rackley et al continúan casi en solitario estudiando los efectos de la solución GIK en los pacientes con IAM. Sin duda, a ellos se debe el mejor conocimiento de la terapia desde el punto de vista clínico. Diseñaron un estudio piloto de 70 pacientes<sup>15</sup> para conocer la dosis de GIK capaz de lograr una concentración de ácidos grasos libres en plasma por debajo del umbral de utilización de los mismos por el miocardio. Pues bien, concluyeron que la dosis más eficaz es 1,5 ml/kg/min de una solución hipertónica de glucosa al 30% con 50 U de insulina y 80 mEq de potasio por litro, y esta dosificación es la que ha alcanzado más popularidad posteriormente<sup>9,24,27</sup>, aunque obviando el bolo inicial intravenoso de 10 g de glucosa (20 ml de glucosa al 50%) del artículo original.

Ahora bien, si el objetivo intermedio de la terapia con GIK es reducir la concentración de ácidos grasos libres, esto se puede lograr con glucosa hipertónica sola, sin insulina ni potasio<sup>30</sup>. El efecto sobre los ácidos grasos es al parecer «casi idéntico» al obtenido con la solución polarizante.

Volviendo al estudio piloto del grupo de Rackley<sup>15</sup>, se comprobó que 10 de los 16 pacientes diabéticos tratados con GIK presentaron cifras superiores a 350 mg/dl, y el 10% del total de los pacientes presentaron hiperpotasemia por encima de 6 mEq/l, cifra que fue del 28% en otro estudio similar<sup>31</sup>. En cambio, la osmolaridad se mantuvo en rangos dentro de la normalidad. Por todo ello, parece razonable contraindicar el uso de la solución GIK en pacientes diabéticos o con insuficiencia renal.

En otro estudio aleatorizado con placebo en 81 pacientes con IAM, el grupo de Rackley comprobó que la solución GIK con la composición ya señalada, mantenida durante 48 h, presentaba una mejoría significativa de los parámetros hemodinámicos de función ventricular izquierda respecto al grupo control<sup>32</sup>.

De lo comentado hasta ahora se deduce que nos encontramos ante un tratamiento que no ha demostrado en ningún estudio clínico importante un claro beneficio sobre la morbimortalidad de la fase aguda del IAM, y que aunque económico, precisa una prescripción cuidadosa. Sin embargo, un metaanálisis publicado en fecha reciente y el comentario editorial subsiguiente parecen haber cambiado la situación<sup>33,34</sup>.

Los autores han revisado las publicaciones aparecidas entre 1966 y 1996, habiendo encontrado 9 estudios con una metodología básica adecuada (aleatorizados y controlados con placebo), aunque sólo 2 fueron a doble ciego. El análisis alcanza la cifra de 1.932 pacientes, 972 de los cuales recibieron GIK. La mortalidad del grupo tratado fue del 16,1% por 21% del grupo placebo ( $p = 0,004$ ; *odds ratio*, 0,72; IC: 0,57-0,90). Sin embargo, aunque el metaanálisis cumple los criterios exigibles para ser considerado técnicamente correcto<sup>35</sup>, una lectura detallada del mismo pone al descubierto muchas limitaciones, algunas reconocidas por los mismos autores. La metodología de los diversos estudios seleccionados presenta diferencias profundas que pueden afectar a los resultados. El retraso en la inclusión oscila entre menos de 12 h a menos de 48 horas desde el inicio de los síntomas. La duración del tratamiento va de 6-10 h a 14 días. Los criterios de exclusión son también diferentes. Pero quizás el dato metodológico más sorprendente es que 4 estudios administran la glucosa y el potasio por vía oral y sólo otros 4 siguen la pauta intravenosa recomendada por el grupo de Alabama<sup>15</sup>. Estos últimos reúnen un total de 288 pacientes, y la reducción de la mortalidad en el grupo de GIK no alcanza significación estadística.

Quizás el dato más desalentador es la fecha de las publicaciones. La más moderna es de 1987<sup>8</sup> y la anterior de 1979. Únicamente el estudio de 1987 incluye la fibrinólisis sistémica en el tratamiento de los 17 pacientes estudiados. Por tanto, estamos valorando, en plena era trombolítica, una terapéutica para su posible empleo en la fase aguda del IAM, y los datos obtenidos en pacientes tratados con fibrinolíticos hasta 1996 se reducen a 17 pacientes con infarto anterior. Este dato es por sí suficientemente elocuente sobre nuestros conocimientos de los efectos clínicos de la terapia. Y durante 1997 no se ha publicado ningún ensayo prospectivo con GIK y fibrinolíticos, aunque sí un estudio de seguridad y tolerancia en el que se administró GIK junto con magnesio y carnitina a 54 pacientes, 44 de los cuales recibieron trombolíticos<sup>36</sup>.

Por tanto, a la vista de los datos expuestos coincidimos con Yusuf et al<sup>37</sup> en la conveniencia de realizar estudios pilotos sobre la terapia GIK en la fase aguda del infarto. Estos estudios deberían analizar aspectos metodológicos que pueden condicionar la eficacia final del tratamiento (momento de la prescripción, dosis, duración de la terapia, etc.). Todo ello antes de iniciar un megaestudio. No vaya a repetirse la situación del magnesio, en el que los resultados del ISIS-4 son criticados, entre otras razones, por el momento en el que se administró el oligoelemento<sup>38</sup>. Además se debería analizar hasta qué punto la glucosa hipertónica sola alcanza resultados similares a la asociación GIK, tal como han sugerido algunos estudios experimentales<sup>20,30</sup>.

En cualquier caso parece prematuro realizar un meangensayo con los datos actuales, a pesar del optimismo de algunos autores<sup>34</sup>. Quizás los datos del estudio piloto presentados por el argentino Rafael Díaz en el XIX Congreso Europeo de Cardiología de agosto de 1997 supongan un punto de partida importante. Han incluido 407 pacientes dentro de las primeras 24 h del inicio de los síntomas en un estudio prospectivo, aleatorizado, controlado, en el que estudian 2 dosis de GIK por vía intravenosa, en pacientes con y sin tratamiento fibrinolítico<sup>39</sup>.

Los pacientes diabéticos posiblemente precisen un tratamiento específico, desde el punto de vista metabólico. En el momento actual, la terapia con GIK está contraindicada en este grupo que supone un 20-30% de los pacientes con IAM en nuestro medio<sup>6,7</sup> y que continúa presentando una mortalidad precoz y tardía elevadas en la era trombolítica<sup>40,41</sup>. En cualquier caso, el estudio DIGAMI<sup>42</sup> demuestra una reducción significativa de la mortalidad al año de seguimiento en los pacientes tratados con perfusión continua de insulina en fase aguda, que conllevó un mejor control de las cifras de glucemia respecto al tratamiento convencional.

## CONCLUSIONES

Los datos aportados en esta revisión permiten concluir, a nuestro juicio, que:

1. Los resultados de la terapia con GIK en los estudios experimentales parecen sólidos, y sus posibles mecanismos de acción resultan atractivos para ser incorporados en la terapia coadyuvante en el IAM.

2. Sin embargo, no se han establecido suficientemente la importancia relativa de los tres elementos, ni las dosis óptimas, ni el momento adecuado de administración, ni los posibles efectos secundarios en los diversos subgrupos de pacientes candidatos a la misma.

3. La ausencia prácticamente total de estudios clínicos en la era trombolítica impide obtener conclusiones sobre la utilidad real de la terapia, y resalta la necesidad de estudios pilotos previos a la realización de un meangensayo definitivo.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Grupo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell Infarto Miocardico (GISSI): effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986; 2: 842-847.
2. SIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) collaborative group: randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction. *ISIS - 2*. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
3. Bosch X, Fernández Avilés F, Bermejo García J, Curós A, Valentín V. Tratamiento del infarto agudo de miocardio no complicado. *Rev Esp Cardiol* 1994; 47 (Supl 1): 9-27.

4. ACC/AHA Guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1.328-1.419.
5. Weaver WD, Simes RJ, Betriu A, Grines CL, Zijlstra F, García E et al. Comparison of primary coronary angioplasty and intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. A quantitative review. *JAMA* 1997; 278: 2.093-2.098.
6. Cabadés A, Marrugat J, Arós F, López-Bescós L, Pereferrer D, De los Reyes M et al. Bases para un registro hospitalario de infartos agudos de miocardio en España. El estudio PRIAMHO. *Rev Esp Cardiol* 1996; 49: 393-405.
7. Danchin N, Vaur L, Genès N, Renault M, Ferrières J, Etienne S et al. Management of acute myocardial infarction in intensive care units in 1995: a nationwide french survey of practice and early hospital results. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 1.598-1.605.
8. Satler LF, Green CE, Kent KM, Pallas RS, Pearle DL, Rackley CE. Metabolic support during coronary reperfusion. *Am Heart J* 1987; 114: 54-58.
9. Taegtmyer H. Metabolic support for the postischemic heart. *Lancet* 1995; 345: 1.552-1.555.
10. Sodi-Pallares D, Testelli MR, Fishleder BL, Bisteni A, Medrano GA, Friendland C et al. Effects on an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction. A preliminary report. *Am J Cardiol* 1962; 9: 166-181.
11. Taegtmyer H. Energy metabolism of the heart: from basic concepts to clinical applications. *Curr Probl Cardiol* 1994; 19: 17-116.
12. Opie LH. Effects of regional ischemia on metabolism of glucose and fatty acids. Relative rates of aerobic and anaerobic energy production during myocardial infarction and comparison with effects of anoxia. *Cir Res* 1976; 38 (Supl 1): 52-74.
13. Davey G and Mckeigue P. Insulin infusion in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Br Med J* 1996; 313: 639-640.
14. Opie LH, Owen P. Effect of glucose-insulin-potassium infusions on arteriovenous differences of glucose of free fatty acids and on tissue metabolic changes in dogs with developing myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976; 38: 310-321.
15. Rogers WJ, Stanley AW Jr, Breinig JB, Prather JW, McDaniel HG, Moraski RE, et al. Reduction of hospital mortality rate of acute myocardial infarction with glucose-insulin-potassium infusion. *Am Heart J* 1976; 92: 441-454.
16. 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.
17. McDaniel HG, Papapietro SE, Rogers WJ, Mantle JA, Smith LR, Russell RO Jr et al. Glucose-insulin-potassium induced alterations in individual plasma free fatty acids in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1981; 102: 10-15.
18. Opie LH. Glucose and the metabolism of ischaemic myocardium. *Lancet* 1995; 345: 1.520-1.521.
19. Maroko PR, Libby P, Sobel SE, Bloor CM, Sybers HD, Shell WE et al. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on myocardial infarction following experimental coronary artery occlusion. *Circulation* 1972; 45: 1.160-1.175.
20. Maroko PR, Braunwald E. Effects of metabolic and pharmacologic interventions on myocardial infarct size following coronary occlusion. *Circulation* 1976; 53 (Supl): 162-168.
21. Eberli FR, Weinberg EO, Grice WN, Horowitz GL, Apstein CS. Protective effect of increased glycolytic substrate against systolic and diastolic dysfunction and increased coronary resistance from prolonged global underperfusion and reperfusion in isolated rabbit hearts perfused with erythrocyte suspensions. *Cir Res* 1991; 68: 466-481.
22. Apstein CS, Deckelbaum L, Hagopian L, Hood WB. Acute cardiac ischemia and reperfusion: contractility, relaxation, and glycolysis. *Am J Physiol* 1978; 235: H637-H648.
23. Apstein CS, Gravino IN, Haudenschild CC. Determinants of a protective effect of glucose and insulin on the ischemic myocar-

F. ARÓS Y A. LOMA-OSORIO— LA TERAPIA CON GLUCOSA-INSULINA-POTASIO REDUCE LAS COMPLICACIONES EN LA FASE AGUDA DEL INFARTO DE MIOCARDIO. ARGUMENTOS EN CONTRA

- dium: effects on contractile function, diastolic compliance, metabolism, and ultrastructure during ischemia and reperfusion. *Circ Res* 1983; 52: 515-526.
24. Lazar H, Zhang X, Rivers S, Bernard S, Sheming RJ. Limiting ischemic myocardial damage using glucose-insulin-potassium. *Ann Thorac Surg* 1995; 60: 411-416.
  25. Lazar HL. Enhanced preservation of acutely ischemic myocardium and improved clinical outcomes using glucose-insulin-potassium (GIK) solutions. *Am J Cardiol* 1997; 80: 90A-93A.
  26. Gradinak 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: 484-489.
  27. Lazar HL, Philippides G, Fitzgerald C, Lancaster D, Shemin RJ, Apstein C. Glucose-insulin-potassium solutions enhance recovery after urgent coronary bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997; 113: 354-360.
  28. Anderson GJ, Swartz J, Dennis SC, Reiser J. The effects of insulin and potassium on infarcting canine tissue: an in vitro study. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1: 1.290-1.295.
  29. Medical Research Council Working Party. Potassium, glucose, and insulin treatment for acute myocardial infarction. *Lancet* 1968; 2: 1.355-1.360.
  30. Martinez EE, Telles JS, Martinez TL, Portugal OP, Guimaraes RF, Herrmann JL et al. The effects of glucose on myocardial substrate utilization in acute myocardial infarction or angina pectoris. *Am J Cardiol* 1987; 60: 947-951.
  31. Prather JW, Russell RO Jr, Mantle JA, McDaniel HG, Rackley CE. Metabolic consequences of glucose-insulin-potassium infusion in treatment of acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1976; 38: 95-99.
  32. Mantle JA, Rogers WJ, Smith LR, McDaniel HO, Papapietro SE, Russell RO et al. 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.
  33. Fath-Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo-controlled trials. *Circulation* 1997; 96: 1.152-1.156.
  34. Apstein CS, Taegtmeyer H. Glucose-insulin-potassium in acute myocardial infarction: the time has come for a large, prospective trial. *Circulation* 1997; 96: 1.074-1.077.
  35. Guallar E, Damián J, Martín-Moreno JM. Metaanálisis y revisiones sistemáticas en cardiología. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 345-354.
  36. Arsenian MA, New PS, Cafasso CM. Safety, tolerability, and efficacy of a glucose-insulin-potassium-magnesium-carnitine solution in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 78: 477-479.
  37. Yusuf S, Anand S, Avezum A Jr, Flather M, Coutinho M. Treatment for acute myocardial infarction. Overview of randomized clinical trials. *Eur Heart J* 1996; 17 (Supl F): 16-29.
  38. Antman EM. Randomized trials of magnesium in acute myocardial infarction: big numbers do not tell the whole story. *Am J Cardiol* 1995; 75: 391-393.
  39. Ferguson JJ. Meeting highlights. XIX th Congress of the European Society of Cardiology. *Circulation* 1997; 96: 3.818-3.821.
  40. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzosi MG on behalf of GISSI-2 investigators. Influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction: data from the GISSI-2 Study. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1.788-1.794.
  41. Bueno H. Predicción clínica del pronóstico precoz en el infarto agudo de miocardio. *Rev Esp Cardiol* 1997; 50: 612- 617.
  42. Malmberg K, Rydén L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 57-65.