

El infarto de miocardio en el diabético: implicaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas en la era trombolítico-intervencionista

F. GARCÍA DÍAZ, M. PÉREZ MÁRQUEZ, J. MOLINA GAY, J.I. SÁNCHEZ OLMEDO, J. FRÍAS OCHOA Y M. PÉREZ ALÉ

Unidad de Cuidados Intensivos y Coronarios. Hospital Militar Universitario Vigil de Quiñones. Sevilla.

Objetivo. El propósito de esta revisión es analizar la información generada en la actual era trombolítico-intervencionista con respecto a las implicaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas del paciente diabético con infarto de miocardio.

Fuente de datos. Búsqueda bibliográfica mediante la base de datos MEDLINE desde 1966 hasta 2000. Se usó metodología *booleana* usando los términos: infarto agudo de miocardio, diabetes mellitus, pronóstico, angioplastia coronaria transluminal percutánea y cirugía de injerto coronario. Por su relevancia se seleccionaron 88 estudios.

Resultados. El aumento de la morbilidad y la mortalidad en el infarto del diabético se explica por el peor perfil basal de riesgo y por las mayores tasas de reinfarcto y fallo cardíaco de estos pacientes. Los diabéticos con infarto se benefician particularmente de la administración de trombolíticos, bloqueadores beta, inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina y de un estricto control glucometabólico. Debido a la afectación más difusa de los vasos coronarios y a la aterogénesis más acelerada, los diabéticos presentan peores resultados con las técnicas de revascularización que los no diabéticos. Aunque no está definitivamente establecido, en diabéticos con afectación multivaso la revascularización quirúrgica ha demostrado ser superior a la percutánea. El papel del *stent* y de los antagonistas de las glucoproteínas plaquetarias IIb/IIIa para optimizar los resultados de la angioplastia en el diabético, aunque prometedor, está pendiente de confirmación.

Conclusión. Los diabéticos que sufren un infarto de miocardio deben ser considerados *per se* como de alto riesgo y, por esta misma razón, se benefician más que los no diabéticos de las modernas intervenciones farmacológicas y revascularizadoras. En el momento actual, están en marcha estudios aleatorizados que permitirán definir en los próximos años cuál será la estrategia de revascularización y la medicación coadyuvante más efectiva en estos pacientes.

PALABRAS CLAVE: infarto agudo de miocardio, diabetes mellitus, pronóstico, angioplastia coronaria transluminal percutánea, cirugía de injerto coronario.

MYOCARDIAL INFARCTION IN DIABETICS: CLINICAL, PROGNOSTIC AND THERAPEUTIC IMPLICATIONS IN THE THROMBOLYTIC-INTERVENTIONIST ERA

Objective. The aim of this review is to update the information generated in the current thrombolytic and interventional era with regard to clinical, prognostic and therapeutic implications of the diabetic patients with acute myocardial infarction.

Source of data. Search in the MEDLINE data base from 1966 until 2000. Boolean strategy was applied using MESH terms as acute myocardial infarction, diabetes mellitus, prognosis, percutaneous transluminal coronary angioplasty and coronary artery bypass grafting. 88 studies were selected due to their relevance.

Results. The increase in morbidity and mortality from the myocardial infarction of the diabetic patient is explained by the worse baseline risk profile and higher rates of reinfarction and cardiac failure in these patients. Diabetics with myocardial infarction are particularly benefitted from the administration of thrombolytic agents, beta-blockers, angiotensin-converting enzyme inhibitors, and of a strict control of glucometabolic state.

Correspondencia: Dr. F. García Díaz.
Unidad de Cuidados Intensivos. Hospital Militar Universitario Vigil de Quiñones.
Avda. de Jerez, s/n. 41013 Sevilla.
Correo electrónico: uci_vigil@terra.es

Manuscrito aceptado el 28-V-2001.

Due to most diffuse affectation of the coronary vessels and faster atherogenic progression in the diabetic subjects, these patients present poorer results from revascularization procedures than nondiabetic counterparts. Although not definitely established, in diabetic patients with coronary multivessel disease, surgical revascularization has been superior to balloon angioplasty. The role of coronary stent and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor antagonists to optimize the results of angioplasty in the diabetic coronary patient, although promising, it is pending of confirmation.

Conclusion. Diabetics suffering from acute myocardial infarction must be considered as high risk patients, by this same reason, they benefit more than nondiabetic ones from modern pharmacological and revascularization interventions. At the present time, various randomised studies are in progress in order to define in the next years the most effective revascularization strategy and adjuvant medication in these patients.

KEY WORDS: acute myocardial infarction, diabetes mellitus, prognostic, percutaneous transluminal coronary angioplasty, coronary artery bypass grafting.

(*Med Intensiva* 2001; 25: 311-320)

INTRODUCCIÓN

La prevalencia de la diabetes mellitus (DM) está en ascenso en Occidente como consecuencia directa del progresivo envejecimiento de la población y de los cambios en el estilo de vida, que favorecen la obesidad y el sedentarismo¹. Un amplio conjunto de datos epidemiológicos y anatomopatológicos documentan que la DM es un factor de riesgo independiente de la enfermedad cardiovascular arteriosclerótica^{2,3}. De hecho, aproximadamente el 70% de los pacientes con diabetes fallecen como consecuencia de cardiopatía isquémica. Varios estudios de la era pretrombolítica^{4,5} demostraron que los diabéticos que sufrían un infarto agudo de miocardio (IAM) presentaban un peor pronóstico, tanto en la fase aguda como a largo plazo, que los no diabéticos. A pesar del beneficio demostrado por los trombolíticos y la angioplastia en los pacientes diabéticos con IAM se sigue observando en la actualidad una superior incidencia de complicaciones y mortalidad en este subgrupo de pacientes⁶. El objetivo del presente trabajo es revisar el cuerpo de información generada en la actual era trombolítico-intervencionista con respecto a las implicaciones clínicas, pronósticas y terapéuticas del paciente diabético con infarto de miocardio.

FUENTE DE DATOS Y METODOLOGÍA

La investigación bibliográfica de documentos primarios se realizó mediante la base de datos MEDLINE desde 1966 hasta 2000. Se empleó metodología

booleana usando los términos: infarto agudo de miocardio (acute myocardial infarction), diabetes mellitus (diabetes mellitus), pronóstico (prognosis), angioplastia coronaria transluminal percutánea (percutaneous transluminal coronary angioplasty) y cirugía de injerto coronario (coronary artery bypass grafting). Por su relevancia se seleccionaron y revisaron 88 estudios.

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

Probabilidad de padecer IAM de la población diabética

Los pacientes diabéticos tienen una mayor incidencia de cardiopatía isquémica y, cuando sufren un IAM, su curso evolutivo presenta un mayor número de complicaciones y, por ende, un mayor índice de mortalidad que los no diabéticos. Se ha observado, asimismo, que la hiperglucemia al ingreso en pacientes con IAM se asocia, incluso en individuos no diabéticos, con una mayor mortalidad hospitalaria y complicaciones (especialmente de fallo cardíaco congestivo)⁷.

Según el estudio Framingham⁸, el riesgo relativo de IAM es un 50% mayor entre los varones diabéticos y un 150% mayor en las mujeres diabéticas que en la población general.

Prevalencia de la diabetes en los pacientes con IAM

La prevalencia de DM observada en pacientes con IAM presenta discrepancias notables de unos estudios a otros dependiendo del tipo de estudio analizado, los criterios utilizados para el diagnóstico de DM, la proporción de ancianos y de mujeres incluida en la muestra y ciertas peculiaridades geográficas y étnicas. Así, mientras que en los amplios ensayos trombolíticos (ISIS-2, GISSI-2 y GUSTO-I*)⁹⁻¹¹ la prevalencia de la DM fue del 15%, en registros o en estudios observacionales, sin limitaciones en la inclusión de pacientes, la prevalencia de la DM es mayor. En el registro estadounidense MIDAS (Myocardial Infarction Data Acquisition System), la prevalencia de la diabetes fue del 23%¹². En el registro español ARIAM (Análisis del Retraso en el IAM) la prevalencia encontrada fue del 29%¹³. En un amplio estudio observacional español¹⁴ la prevalencia de diabéticos alcanzó el 31%. Estas diferencias pueden explicarse por los estrictos criterios de inclusión en los estudios trombolíticos, que tendían a dejar fuera a los pacientes más viejos y a las mujeres (con cuadros de presentación con frecuencia atípicos), subgrupos donde la incidencia de diabetes es manifiestamente mayor. Otra de las posibles causas de discrepancias en la prevalencia de DM entre los estudios de fibrinólisis y los regis-

*ISIS-2: Second International Study of Survival of infarction; GISSI: Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico; GUSTO: Global Utilization of Streptokinase and Tissue Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries.

tros de infartos estribaría en que en los primeros, al existir por protocolo un límite temporal estricto de inclusión (generalmente de 6 h), los diabéticos estarían menos representados, dada la mayor proporción de infartos silentes o con clínica atípica que de forma característica se observa en esta cohorte de pacientes (véase más adelante). Cuando se utilizan criterios de diagnóstico de DM muy estrictos, como los basados en la determinación de la hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}), la prevalencia de DM puede ser tan baja como el 10%¹⁵.

Diabetes tipo 1 frente a diabetes tipo 2

La gran mayoría de los diabéticos con infarto tienen diabetes tipo 2, reflejo directo de la desproporción en la prevalencia relativa de ambas formas de diabetes (90% del tipo 2 frente a 10% del tipo 1)¹⁶. Cuando se analiza por sexos, la prevalencia de la diabetes tipo 1 es 4-5 veces mayor en las mujeres que en los varones diabéticos con infarto⁸. Se desconoce hasta el momento de forma definitiva si el riesgo para desarrollar un infarto, a igualdad de edad y duración de la diabetes, es semejante entre ambos tipos de diabetes. Se cree que la diabetes tipo 2 es, incluso, más aterogénica que la diabetes tipo 1, al asociarse con más frecuencia a un conjunto de factores de riesgo y alteraciones metabólicas denominadas síndrome dismetabólico cardiovascular, tales como: resistencia a la insulina/hiperinsulinismo, dislipemia, hipertensión arterial y obesidad¹⁷. Un elemento adicional de riesgo asociado a la diabetes tipo 2 sería la observación de que los diabéticos tratados con agentes del tipo de las sulfonilureas presentan una mayor mortalidad hospitalaria tras un IAM¹⁸.

De manera característica, los diabéticos tipo 1 tienden a presentar infartos más precoces (tercera o cuarta década de la vida)¹⁹ y los diabéticos tipo 2 más tardíos (por encima de los 60 años). No es infrecuente que en los diabéticos tipo 2 el infarto pueda incluso preceder al diagnóstico de la diabetes²⁰.

DIFICULTADES PARA EL DIAGNÓSTICO DE IAM EN DIABÉTICOS

Los diabéticos sufren una disminución en la percepción del dolor isquémico²¹. Como resultado de lo anterior, en el 32% de los infartos diabéticos el episodio puede ser silente o presentarse únicamente con síntomas atípicos, como decaimiento, sudación, vómitos, disnea o confusión mental, comparado con la incidencia de un 10% de infartos indoloros/atípicos en los no diabéticos²². Esta sintomatología inespecífica debilita la sospecha clínica de infarto y propicia el ingreso del diabético con infarto en salas de hospitalización convencional. En los diabéticos, con relativa frecuencia la cardiopatía isquémica se descubre incidentalmente mediante electrocardiogramas (ECG) realizados de manera rutinaria (p. ej., para un estudio preoperatorio). El infarto indoloro o con síntomas atípicos es especialmente más frecuen-

te en ancianos y mujeres diabéticas²³. En ocasiones, el IAM en los diabéticos puede iniciarse como un episodio brusco de edema pulmonar o, más raramente, como un cuadro de descompensación cetoacidótica²⁴.

La isquemia miocárdica silente en el diabético se ha relacionado con la afectación neuropática de las fibras aferentes simpáticas que conforman la vía de percepción del dolor miocárdico isquémico²⁵. Aunque este mecanismo dista de estar totalmente dilucidado, apoya la hipótesis la demostración de que los diabéticos con isquemia silente presentan una mayor incidencia de desequilibrio autonómico estimado mediante la variabilidad de la frecuencia cardíaca²⁵.

El IAM en diabéticos no presenta el típico patrón circadiano de aparición (con un máximo de incidencia entre las 6:00 y 12:00 h de la mañana) que se observa en los no diabéticos. Dado que este patrón corre paralelo a las variaciones diarias del balance simpaticovagal (predomino matutino del tono simpático), es razonable inferir que su ausencia sería otro reflejo de la neuropatía autonómica diabética²⁶.

Es indudable que las dificultades del diagnóstico del infarto en diabéticos y el consecuente retraso en recibir el adecuado tratamiento puede ser responsable, en parte, del incremento observado de su morbimortalidad.

CURSO CLÍNICO

Fase hospitalaria

A pesar de que se ha demostrado que los diabéticos con IAM obtienen un beneficio similar, si no mayor, de los fibrinolíticos que los no diabéticos, la mortalidad postinfarto en la actual era trombolítica sigue siendo más elevada en los diabéticos²⁷. Información clave sobre las características, la incidencia de complicaciones y la mortalidad de los diabéticos con infarto, en la era trombolítica puede extraerse al comparar las cohortes de diabéticos (n = 5.944) y no diabéticos (n = 34.888) incluidas en el ensayo GUSTO-I¹¹. En el citado estudio, la mortalidad durante el ingreso hospitalario fue casi el doble en diabéticos que en no diabéticos (11 frente a 6,2%; p < 0,001). Este exceso de mortalidad puede explicarse por el perfil de más riesgo y, fundamentalmente, por la mayor incidencia de complicaciones que presentaba el subgrupo de diabéticos con infarto. Así, los pacientes diabéticos eran más viejos, con una mayor proporción de mujeres, recibieron el fibrinolítico con un mayor retraso, tenían con más frecuencia enfermedad multivaso y presentaron una mayor incidencia de fallo cardíaco, bloqueo auriculoventricular y fibrilación ventricular que los no diabéticos. Resultados similares se han observado en otros estudios de intervención con trombolíticos^{28,29}.

A pesar de que la mayoría de los artículos publicados coinciden en que la DM se asocia a un incremento de la mortalidad en la fase aguda del IAM,

existen estudios recientes que no lo confirman³⁰.

Fase a largo plazo

También el pronóstico a largo plazo se encuentra afectado por la coexistencia de diabetes, aunque el infarto sea tratado con fibrinolíticos. En el GISSI-2¹⁰, con un seguimiento de 180 días, se comprobó que los pacientes diabéticos seguían presentando una elevada mortalidad postinfarto. Las mujeres diabéticas, especialmente las insulínodendientes, presentaron una tasa de mortalidad del 14%, tres veces la de las mujeres no diabéticas y casi el quintuple que la de los varones no diabéticos. En otro amplio estudio de Herlitz et al³¹ se encontró que el 75% de los diabéticos que había superado un IAM había fallecido dentro de los 5 años de seguimiento. La mortalidad a largo plazo de los pacientes diabéticos tras un infarto está básicamente relacionada con la recurrencia del mismo y con la aparición de fallo cardíaco congestivo³².

CAUSA DEL INCREMENTO DE LA MORTALIDAD EN EL INFARTO DIABÉTICO

En el subestudio angiográfico del GUSTO-I³³ se encontró que las tasas de repermeabilización y fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) posfibrinólisis fueron equivalentes, tanto en diabéticos como en no diabéticos. También se observó que los valores máximos de creatinfosfocinasa (CPK) eran similares en ambos grupos. Todos estos datos confirman el hallazgo, ya sugerido en estudios anteriores³⁴, de que el incremento de mortalidad en el infarto diabético, resultado directo de la mayor incidencia de fallo cardíaco, no estaría relacionado con el mayor tamaño del infarto y sí con la mayor grave-

dad de la enfermedad arterial coronaria³².

Aunque en el momento actual las causas del exceso de mortalidad en el infarto diabético no están bien dilucidadas, se han postulado las siguientes: *a)* peor perfil de riesgo basal de los pacientes: edad más avanzada, mayor proporción de mujeres y de infartos previos²⁹; *b)* frecuente asociación de la diabetes tipo 2 con otros factores de riesgo englobados en el denominado síndrome dismetabólico cardiovascular, responsable de la aceleración de la aterogénesis, (como hemos mencionado con anterioridad)¹⁷; *c)* retraso para recibir tratamiento óptimo²²; *d)* mayor extensión de la afectación coronaria, que embotaría el fenómeno de hipercinesia compensadora de los segmentos miocárdicos preservados de la necrosis³²; *e)* coexistencia de disfunción diastólica subclínica como expresión de la afectación diabética del músculo cardíaco³⁵; *f)* mayor incidencia de isquemia residual y tasas más elevadas de reinfarcto fatal³²; y *g)* presencia de neuropatía autonómica cardíaca que puede predisponer a la muerte súbita, especialmente en pacientes postinfarto³⁶ (tabla 1).

TRATAMIENTO

Fibrinólisis

Según el metaanálisis de estudios trombolíticos Fibrinolytic Therapy Trialists' Collaborative Group³⁷, los pacientes diabéticos con IAM obtienen una reducción de la mortalidad mayor que los no diabéticos con el tratamiento fibrinolítico. A pesar de esta contundente realidad, los diabéticos con infarto reciben tratamiento fibrinolítico en menor proporción o sufren una demora mayor entre el inicio de los síntomas y la administración del trombolítico que los no diabéticos³⁸. Esto se explica por la mayor edad, comorbilidad y proporción de infartos indolores o con síntomas atípicos que suele presentar el infarto diabético³⁸. Es, por tanto, clave tener un alto índice de sospecha de IAM en los diabéticos que acuden a urgencias con quejas inespecíficas, como decaimiento, sudación, mareo, confusión o disnea para, de esta manera, efectuar un ECG lo más pronto posible.

Otra razón adicional sería la renuencia a utilizar tratamiento fibrinolítico en pacientes diagnosticados de retinopatía diabética por temor a las complicaciones hemorrágicas. El peligro potencial de hemorragia en pacientes con retinopatía es más teórico que real y hasta el momento sólo se ha publicado un caso de hemorragia clínicamente significativa secundaria a tratamiento fibrinolítico³⁹. Un estudio relativamente reciente concluyó que esta afección no es una contraindicación para la trombólisis, salvo cuando existe una hemorragia vítrea reciente⁴⁰.

Aspirina

En el metaanálisis Antiplatelets Trialists⁴¹, que incluyó datos de 4.500 diabéticos con varias formas

TABLA 1. Condiciones y mecanismos que explican el peor pronóstico en el infarto agudo de miocardio del diabético

Condición	Mecanismo
Peor perfil basal de riesgo ²⁹	Edad avanzada, mayor proporción de mujeres y de infarto previo
Síndrome dismetabólico cardiovascular ¹⁷	Hipertensión, obesidad, dislipemia y resistencia a la insulina
Retraso en recibir tratamiento óptimo ^{13,22}	Infarto silente o con síntomas atípicos
Mayor incidencia de fallo cardíaco congestivo ^{34,35}	Afectación multivaso frecuente, infarto previo, miocardiopatía del diabético
Incidencia aumentada de reinfarcto ³³	Aterogénesis acelerada, afectación multivaso, estado protombótico del diabético
Mayor propensión a la muerte súbita ³⁶	Neuropatía autonómica cardíaca
Menor beneficio clínico de la revascularización percutánea o quirúrgica ⁵¹⁻⁵⁴	Aterogénesis acelerada, afectación multivaso, tendencia a la reestenosis por hiperplasia intimal

clínicas de cardiopatía coronaria, se demostró que este agente fue eficaz para prevenir la aparición de muerte o reinfarcto no fatal en estos pacientes. Dado que se ha observado que la aspirina es algo menos eficiente como antiagregante en los diabéticos, algunos autores han sugerido que éstos podrían requerir dosis más altas de aspirina (≥ 325 mg/día) para conseguir el mismo efecto protector que en los pacientes euglicémicos⁴². La evidencia derivada de estos estudios aconseja fuertemente el uso de aspirina en diabéticos que sobreviven a un episodio coronario agudo como medida preventiva eficaz de la aparición de nuevas complicaciones aterotrombóticas⁴³. En pacientes alérgicos a la aspirina, el clopidogrel puede utilizarse como eficaz agente antiplaquetario alternativo⁴⁴.

Métodos de revascularización coronaria en el diabético

Angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP)

Un subestudio del ensayo GUSTO-IIB encontró que la ACTP primaria era superior a la trombólisis, en términos de supervivencia, en el paciente diabético con IAM⁴⁵. La ACTP primaria y, con más razón, la electiva pueden ser realizadas en el diabético con idéntica probabilidad de éxito angiográfico inicial (reperusión con grados TIMI 2 o 3) que en los no diabéticos (tabla 2)^{46,47}. En contrapartida, tras la ACTP, los diabéticos exhiben una mayor incidencia de acontecimientos isquémicos no fatales durante el ingreso hospitalario que los no diabéticos. Esto último fue especialmente cierto en diabéticos con afectación de los 3 vasos coronarios^{46,47}.

Con respecto a la evolución a largo plazo, los diabéticos sometidos a ACTP tienen una menor supervivencia, sufren un mayor número de acontecimientos isquémicos y requieren con más frecuencia nuevos procedimientos de revascularización que los no dia-

béticos^{46,47} (tabla 2). Este peor pronóstico se ha relacionado con la mayor incidencia de nuevas lesiones estenóticas en los vasos coronarios instrumentalizados en los diabéticos. Es lógico, por tanto, que la probabilidad de que aparezcan nuevas crisis isquémicas postangioplastia sea mayor en la afectación multivaso que en la enfermedad monovaso. Estos datos sugieren fuertemente que los pacientes diabéticos se benefician menos de la ACTP que los no diabéticos.

El stent coronario (SC) en el paciente diabético

Los resultados iniciales del SC, con respecto a mortalidad o reinfarcto periprocedimiento y ganancia aguda de diámetro luminal, son similares entre diabéticos y no diabéticos⁴⁸. También, al igual que en los no diabéticos, el SC reduce la incidencia de restenosis tardía tras la ACTP convencional en el diabético⁴⁹. Por tanto, en los diabéticos coronarios el *stent* es más eficaz que la ACTP convencional para la reducción tardía del objetivo combinado de muerte, reinfarcto y revascularización urgente⁵⁰. A pesar de todo, el SC en diabéticos presenta un peor resultado clínico a largo plazo que en los no diabéticos, en términos de mayor incidencia de reestenosis y de episodios isquémicos graves, aunque no necesariamente en términos de un exceso de mortalidad⁵¹. Estudios que han utilizado la ecografía intravascular han encontrado que la hiperplasia intimal es la causa principal del incremento de reestenosis en lesiones coronarias de diabéticos sometidas a intervención percutánea (con o sin el uso del *stent*)⁵².

Existen en el momento actual pocos datos sobre el uso de *stent* primario como estrategia de reperusión aguda en el infarcto del diabético. Un reciente estudio de Silva et al⁵³, aunque reducido y retrospectivo, parece demostrar que el *stent* primario en el IAM es seguro y muy efectivo para restaurar el flujo coronario (TIMI 3) tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos. No obstante, los diabéticos tuvieron una significativa mayor incidencia de trombosis

TABLA 2. Éxito inicial, complicaciones agudas y supervivencia de los distintos métodos de revascularización en diabéticos

Estudio	Revascularización	n	Éxito (%)	Complicaciones agudas (%) m/IM/CICu	Supervivencia a largo plazo (%)
Emory (R) ⁶⁶ (1995)	CICd	2.372	-	4,2/-/-	50 ^a
	CICndf	10.291	-	1,8/-/-	72 p < 0,0001
Stein et al ⁴⁶ (1995)	ACTPd	1.133	87	0,4/0,6/2,3	83 ^b
	ACTPnd	9.300	89	0,3/0,9/2,1	93 p < 0,0001
NHLBI (R) ⁴⁷ (1996)	ACTPd	281	85	3,2/7,0/3,2	64 ^c
	ACTPnd	1.833	87	0,5/4,1/3,7	82 p < 0,001
Emory (R) ⁶⁷ (1998)	ACTPd	834	-	0,3/0,7/6,8	45 ^d
	CICd	1.805	-	4,9/1,5/-	48 NS
Silva et al ⁵³ (1999)	Stentd	28	96	-/7/-	89 ^e
	Stentnd	76	97	-/1/1	99 p = 0,04
BARI (R) ⁵⁸ (1999)	ACTPd	182	94	0,0/1,8/3,3	84 ^f
	CICd	117	-	2,6/6,8/-	85 NS
BARI ⁶⁸ (1999)	ACTPd	174	91	0,6/1,8/7,1	65 ^f
	CICd	183	-	1,2/5,8/-	81 p = 0,003

*Seguimiento: ^a10 años; ^b5 años; ^c9 años; ^d10 años; ^e5 años; ^f5 años. R: registro retrospectivo; NHLBI: registro del National Heart Lung and Blood Institute; BARI: Bypass Angioplasty Revascularization Investigation; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CIC: cirugía de injerto coronario; d: diabéticos; nd: no diabéticos; m: muerte; IM: reinfarcto no fatal; CICu: cirugía de injerto coronario urgente; (-) no comunicado; n: número de pacientes.

del *stent* (18 frente a 1%; $p = 0,003$) y de acontecimientos isquémicos graves en el seguimiento que los no diabéticos.

El papel de los antagonistas de las glucoproteínas IIb/IIIa (AG IIb/IIIa)

El subestudio de la cohorte de diabéticos ($n = 491$) del ensayo Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting Trial (EPISTENT)⁵⁴ demostró, al igual que con la población no diabética, una significativa reducción de los acontecimientos isquémicos graves y de la necesidad de reintervención sobre el vaso dilatado (marcador secundario de reestenosis) cuando se usó abciximax (Reo-Pro[®]) como coadyuvante al *stent*. Otro análisis *post hoc* del mismo estudio⁵⁵, esta vez restringido al subgrupo de mujeres diabéticas ($n = 143$), puso de manifiesto una sorprendente reducción de la mortalidad y de la reintervención sobre el vaso instrumentalizado, durante el primer año, con el uso de *stent* y abciximax frente a *stent* sólo o ACTP más abciximax. No es de extrañar que el efecto preventivo del abciximax sobre la reestenosis en la intervención coronaria observado en la población general sea especialmente evidente en los diabéticos, subgrupo que presenta una mayor tendencia a la proliferación intimal, mecanismo principal del fenómeno reestenótico. Muy recientemente, datos del estudio Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy (ESPRIT)⁵⁶ parecen confirmar los mejores resultados cuando se asocia eptifibatide (Integrilín[®]) al SC en pacientes diabéticos. Resultados equivalentes se han obtenido con el uso de tirofiban (Agrastat[®]) en el mismo contexto clínico (subestudio "diabético" del PRISM-PLUS Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patient Limited by Unstable Signs and Symptoms)⁵⁷. Estos resultados documentan que la combinación SC y AG IIb/IIIa es una terapia más efectiva que la ACTP convencional en el diabético y está destinada a desempeñar, por tanto, un papel muy importante en la revascularización de estos pacientes. No obstante, dado que estos datos provienen de análisis *a posteriori* de subgrupos con un número relativamente reducido de pacientes, necesitan la confirmación definitiva en estudios más amplios, aleatorizados y específicamente diseñados para este fin.

Cirugía de injerto coronario (CIC)

Los pacientes diabéticos presentan una mayor incidencia de infección de la incisión de esternotomía y de fallo renal en el postoperatorio inmediato tras la CIC⁵⁸. Como en los pacientes euglucémicos, la CIC es efectiva en el alivio de la sintomatología anginosa en pacientes diabéticos, especialmente en aquellos con afectación coronaria multivaso, aunque la supervivencia a largo plazo después de la cirugía es peor en pacientes diabéticos que en no diabéticos⁵⁹. De hecho, la DM siguió siendo un predictor

independiente de mal pronóstico tras la CIC una vez realizada la corrección para las diferentes características basales de los pacientes diabéticos y no diabéticos (FEVI más baja, enfermedad multivaso más frecuente y mayor comorbilidad entre los primeros)⁶⁰. La razón principal de este peor pronóstico postoperatorio estaría relacionada con las dificultades técnicas para conseguir una revascularización completa, debido a la afectación más difusa y distal de los vasos coronarios del diabético. Al parecer, este peor resultado de la CIC en diabéticos no se ha confirmado en ciertos subgrupos de diabéticos coronarios. Así, un reciente subestudio derivado del CABG Path Trial⁶¹, un ensayo aleatorizado sobre el uso del desfibrilador implantable y, por tanto, no específicamente diseñado para este fin, no encontraron diferencias significativas en la mortalidad a largo plazo tras la CIC entre pacientes diabéticos y no diabéticos con enfermedad multivaso y función ventricular muy deprimida.

¿Cuál es el mejor método de revascularización en el diabético?

En el Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI)⁶², un estudio aleatorizado que comparó los resultados de la CIC frente a ACTP en pacientes con enfermedad coronaria multivaso, no se encontraron diferencias significativas en la mortalidad a los 5 años entre ambos métodos de revascularización. Cuando se analizó *a posteriori* el subgrupo de diabéticos ($n = 353$) se observó una significativa reducción de la mortalidad entre los pacientes tratados con CIC con respecto a los tratados con angioplastia (34,5 frente a 19,4%; $p = 0,003$)⁶³. Este sorprendente resultado llevó a algunos autores a desaconsejar el uso de la ACTP en diabéticos con afectación coronaria de 2 o 3 vasos⁶⁴. A pesar de que los resultados del BARI se consideran, en general, correctos, su traslación a la práctica clínica no se ha consolidado debido a que persisten todavía algunos aspectos controvertidos:

1. Los estudios Randomized Intervention Treatment of Angina (RITA)⁶⁵ y Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST)⁶⁶, aleatorizados como el BARI, no confirmaron los mejores resultados de la CIC sobre la angioplastia en los diabéticos coronarios.
2. El análisis retrospectivo de bases de datos de diabéticos revascularizados por ambos métodos, quirúrgico y percutáneo, como el Emory registry⁶⁷ o el registro de pacientes no aleatorizados del mismo estudio BARI⁶⁸, no encontraron un beneficio significativo de la CIC sobre la ACTP (tabla 2). En el Emory registry⁶⁷, sólo el subgrupo de diabéticos dependientes de insulina presentó mejores índices de supervivencia con CIC que con angioplastia.
3. El beneficio de la CIC en el BARI se circunscribió a los pacientes que recibieron un injerto de arteria mamaria interna (AMI) y no a los que recibieron un injerto de vena safena. Además, el número de

injertos de AMI fue pequeño⁶³.

4. La mejoría en la supervivencia observada con injertos de AMI podría reflejar la tendencia a utilizar injertos arteriales en pacientes más jóvenes, con afectación coronaria menos extensa, mejor función ventricular y, por tanto, mejor pronóstico general, independientemente del método de revascularización usado⁶³.

5. Ningún “paciente BARI” recibió *stent* ni AG IIb/IIIa, innovaciones terapéuticas que mejoran los resultados de la revascularización percutánea en diabéticos⁶³.

¿Qué método de revascularización se debe elegir, tomando como base el conjunto de evidencias científicas? En principio, en pacientes diabéticos, especialmente los de tipo 2, con afectación coronaria moderada (1 o 2 vasos) debería intentarse la implantación de un *stent*, con AG IIa/IIIb si las lesiones son complejas o tienen trombo asociado. Los diabéticos con lesiones graves multivaso, especialmente si son insulino dependientes, deberían someterse a CIC, preferentemente con AMI, al menos hasta que se conozcan los resultados de los estudios BARI-II y el Coronary Stent Bypass versus Surgery Trial, ensayos aleatorizados que comparan la CIC con el *stent*⁶. En todos los casos es crucial lograr un estricto control glucémico posterior e instituir una agresiva terapia hipolipemiente (véase más adelante).

¿Se benefician también los diabéticos infartados en shock cardiogénico de las técnicas de revascularización?

El estudio SHOCK (SHould we emergently revascularize Occlude Coronaries for Cardiogenic Shock?) demostró que los pacientes en shock cardiogénico secundario a IAM presentaban una mejor supervivencia hospitalaria si eran sometidos a algún método de revascularización (percutánea o quirúrgica) que si recibían tratamiento convencional (trombólisis complementada o no con balón de contrapulsación)⁶⁹. Quedaba pendiente saber si el beneficio de la supervivencia derivada de la revascularización precoz podía extenderse también al infarto diabético en shock cardiogénico.

La respuesta a esta cuestión ha venido de la mano de la reciente revisión de los datos de la cohorte de diabéticos (n = 379) del antedicho estudio SHOCK, el cual demuestra que este subgrupo se beneficia también de los procedimientos de revascularización percutánea o quirúrgica, presentando una supervivencia hospitalaria del 55% frente a los tratados convencionalmente (trombólisis asistida con balón de contrapulsación), cuya supervivencia fue del 19%⁷⁰. Por tanto, los diabéticos en shock cardiogénico tras un IAM presentan un beneficio de los procedimientos de revascularización similar al de sus equivalentes no diabéticos.

Prevención secundaria

Control glucémico

Los resultados del estudio Diabetes Control and Complications Trial (DCCT)⁷¹ confirmaron inequívocamente que un estrecho control glucémico retarda la progresión de las complicaciones microvasculares y, en menor proporción, las macrovasculares en el diabético. Otro estudio es el Diabetes Mellitus Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction Study (DIGAMI)⁷², donde un grupo de 620 diabéticos postinfarto, de los cuales un 80% eran del tipo 2, fue aleatorizado a recibir tratamiento convencional o tratamiento intensivo con insulina intravenosa las primeras 24 horas y, posteriormente, 4 dosis de insulina al día durante 3 meses. Los diabéticos con tratamiento intensivo presentaron una reducción de la mortalidad del 30% durante los primeros 12 meses, diferencia que se mantuvo a los 5 años de seguimiento. Una comunicación muy reciente del citado grupo DIGAMI ha demostrado que el grado de afectación del estado glucometabólico es un predictor de mortalidad a largo plazo en diabéticos con IAM⁷³. Por tanto, un estrecho control glucémico es un elemento fundamental del manejo del paciente diabético infartado. La American Diabetes Association (ADA) recomienda para la prevención secundaria en estos pacientes un valor de hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) < 7%⁷⁴.

Tratamiento hipolipemiente

La hiperlipidemia en diabéticos es un factor de riesgo coronario mucho más importante que en la población general⁸. En sendos análisis *post hoc* del subgrupo de diabéticos de los ensayos Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)⁷⁵ y Cholesterol And Recurrent Event (CARE)⁷⁶ se encontró que el descenso agresivo del colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad con los inhibidores de la enzima hidroximetil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) simvastatina y pravastatina, en pacientes coronarios con variados grados de hipercolesterolemia, se asoció a un descenso muy importante de la incidencia de muerte y de eventos coronarios graves. Estos resultados han sido confirmados en un seguimiento a 6 años, aunque con menor significación estadística, en el ensayo Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease (LIPID)⁷⁷. Por tanto, los diabéticos con infarto que presentan valores normales, moderados o altos de cLDL se benefician más del tratamiento con estatinas que los no diabéticos. La American Heart Association (AHA) recomienda para la prevención secundaria postinfarto un valor de cLDL < 100 mg/dl⁷⁸.

Bloqueadores beta

Un análisis del subgrupo de diabéticos del conjunto de estudios aleatorizados sobre bloqueadores

beta (BB) en el postinfarto (Beta-Blocking Project Pooling)⁷⁹ encontró que la administración precoz de BB tras el IAM producía una mayor reducción de la mortalidad en pacientes diabéticos que en no diabéticos (37 frente a 13%; $p < 0,001$). El mismo estudio también encontró que el deterioro del control glucémico o la atenuación de la respuesta adrenérgica a la hipoglucemia en raros casos planteaba un problema clínico de entidad como para obviar su prescripción en diabéticos, especialmente cuando se usaron BB cardioselectivos⁷⁹. Una proporción importante de la disminución de muertes postinfarto sería debida al decremento en la incidencia de muerte súbita cardíaca. Los BB, al restaurar el patrón diurno normal de la variabilidad de la frecuencia cardíaca en diabéticos con neuropatía autonómica, pueden contribuir a prevenir la incidencia de muerte súbita de origen arrítmico, una forma de muerte frecuente en pacientes que se recuperan de un infarto de miocardio⁸⁰.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (IECA)

Según el "subestudio diabético" del GISSI-3⁸¹, la administración de lisinopril dentro de las primeras 24 horas del IAM produjo una reducción más importante de la mortalidad y de la incidencia de fallo cardíaco a los 6 meses en diabéticos que en no diabéticos. El análisis *a posteriori* de los subgrupos de diabéticos de los estudios Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE)⁸² y Survival And Ventricular Enlargement (SAVE)⁸³ fueron concordantes con los resultados observados en el GISSI-3. Se beneficiaron en especial los pacientes diabéticos que tenían hipertensión asociada y presentaban disfunción sistólica postinfarto. Este contundente efecto protector de los IECA en los diabéticos tras el IAM proveniría de sus específicas acciones beneficiosas en esta cohorte de pacientes: *a*) atenuación del remodelado ventricular postinfarto⁸⁴; *b*) mejoría de la función endotelial, favoreciendo la estabilización de las placas coronarias⁸⁵; y *c*) potenciación de la capacidad fibrinolítica del plasma al reducir los valores elevados del inhibidor de la activación del plasminógeno (PAI-1)⁸⁶.

A pesar de este reconocido beneficio de los IECA, éstos son generalmente poco empleados en este contexto y, cuando lo son, se introducen de manera tardía tras el infarto⁸⁷. Las razones de esta infrutilización y prescripción retrasada se debería básicamente al temor a desencadenar hipotensión en la fase precoz del IAM⁸⁸. Para obviar este efecto indeseado se aconseja iniciar el tratamiento con dosis muy reducidas e ir incrementando gradualmente las mismas, a lo largo de los siguientes días, en función de la respuesta tensional⁸⁸.

CONCLUSIÓN

Los diabéticos que sufren un infarto agudo de miocardio deben ser considerados *per se* como de alto

riesgo y, por esta misma razón, se benefician más que los no diabéticos de las modernas intervenciones farmacológicas y revascularizadoras. En el momento actual están en marcha estudios aleatorizados que permitirán definir en los próximos años cuál será la estrategia de revascularización y la medicación coadyuvante más efectiva para el manejo de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Stamler J, Vaccaro O, Wentworth D. Diabetes, others risks factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention trial. *Diabetes Care* 1993; 16: 434-444.
2. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, Belanger AM, Silbershatz H, Kannel WB. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-1847.
3. Schwartz CJ, Valente AJ, Sprague EA. Pathogenesis of atherosclerotic lesion: implications of diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1992; 15: 1156-1167.
4. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Ruthenford JD, Parker CB et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function: contribution of both coronary disease and ventricular dysfunction to the adverse prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49-57.
5. Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54: 781-784.
6. Haffner SM. Coronary heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342: 1040-1042.
7. Nohammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999; 22: 1827-1831.
8. Kannel WG, McGee DL. Diabetes and cardiovascular disease: The Framingham study. *J Am Med Assoc* 1979; 241: 2035-2038.
9. ISIS-2 (Second International Study of Survival of Infarction) Collaborative Group. Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin both, or neither among 17.187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349-360.
10. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Santoro L, Franzoni 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: 1788-1794.
11. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG et al, for The GUSTO-I Investigators. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 171-179.
12. Abbud ZA, Shindler DM, Wilson AC, Kostis JB, for the Myocardial Infarction Data Acquisition System Study Group (MIDAS). Effect of diabetes mellitus on short- and long-term mortality rates of patients with acute myocardial infarction: a statewide study. *Am Heart J* 1995; 130: 51-58.
13. Barranco Ruiz F, Mercado Martínez J, y grupo ARIAM. Registro de enfermos cardíacos ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos. *Med Intensiva* 1999; 23: 313-318.
14. Galcerá-Tomás J, Melgarejo-Moreno A, García Alberola A, Rodríguez-García P, Lozano Martínez J, Martínez-Hernández J et al. Prognostic significance of diabetes in acute myocardial infarction. Are the differences linked to female gender? *Int J Cardiol* 1999; 69: 289-298.
15. Oswald G, Corcoran S, Yudkin J. Prevalence and risks of hyperglycaemia and undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1984; 2: 1264-1267.
16. Clark CM, Perry RC. Type 2 diabetes and macrovascular disease: epidemiology and etiology. *Am Heart J* 1999; 138: S330-S333.
17. Fagan TC, Deedwania PC. The cardiovascular diabetabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 105: S77-S82.

18. Klamann A, Sarfert P, Launhardt V, Schulte G, Schmiegel WH, Nauck MA. Myocardial infarction in diabetics vs non-diabetics subjects. Survival and infarct size following therapy with sulfonylureas (glibenclamide). *Eur Heart J* 2000; 21: 220-229.
19. Barret-Connor E, Orchard TJ. Insulin dependent diabetes mellitus and ischaemic heart disease. *Diabetes Care* 1985; 8 (Supl 1): 65-70.
20. Stern MP. Diabetes and cardiovascular disease: the "common soil" hypothesis. *Diabetes* 1995; 44: 369-374.
21. Ambepitya G, Kopelman P, Ingram B, Swash M, Mills P, Timmis A. Exertional myocardial ischemia in diabetes: a quantitative analysis of anginal perpetual threshold and the influence of autonomic function. *J Am Coll Cardiol* 1990; 15: 72-77.
22. Jacoby RM, Nesto RW. Acute myocardial infarction in the diabetic patient: pathophysiology, clinical course and prognosis. *J Am Coll Cardiol* 1992; 20: 736-744.
23. Kjaergaard SC, Hansen HT, Fog L, Bülow I, Christensen PD. In-hospital outcome for diabetic patients with acute myocardial infarction in the thrombolytic era. *Scan Cardiovasc J* 1999; 33: 166-170.
24. Butler R, McDonald TM, Struthers AD, Morris AD. The clinical implications of diabetic heart disease. *Eur Heart J* 1998; 19: 1617-1627.
25. Marchant B, Umachandran V, Stevenson R, Kopelman PG, Timmis AD. Silent myocardial ischaemia: the role of subclinical neuropathy in patients with and without diabetes. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 1433-1437.
26. Sayer JW, Wilkinson P, Ranjadayalan K, Ray S, Marchant B, Timmis AD. Attenuation or absence of circadian and seasonal rhythms of acute myocardial infarction. *Br Heart J* 1997; 77: 325-329.
27. Lynch M, Gammage MD, Lamb P, Nattrass M, Pentecost BL. Acute myocardial infarction in diabetic patients in the thrombolytic era. *Diabetic Med* 1994; 11: 162-165.
28. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley Seth, and the TAMI Study Group. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 920-925.
29. Barbash GI, White HD, Modan M, Van de Werf F, for the Investigators of International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. Significance of diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction receiving thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22: 707-713.
30. Melchior T, Kober L, Madsen CR, Seibaek M, Jensen GVH, Hildebrandt P et al. Accelerating impact of diabetes mellitus on mortality in the years following an acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1999; 20: 973-978.
31. Herlitz J, Bang A, Karlson BW. Mortality, place and mode of death and reinfarction during a period of five years after acute myocardial infarction in diabetic and non diabetic patients. *Cardiology* 1996; 87: 423-428.
32. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms determining course and outcome of diabetic who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997; 126: 296-306.
33. Woodfield SL, Lundergan CF, Reiner JS, Greenhouse SW, Thompson MA, Rohrbeck SC et al. Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: The GUSTO-I Experience. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 1661-1669.
34. Jaffe AS, Spadaro JJ, Schechtman K, Robert R, Geltman EM, Sobel BE. Increased congestive heart failure after myocardial infarction of modest extent in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1984; 108: 31-37.
35. Fernández-Funes A, Cabrera R, Hernández A. Enfermedad del músculo cardíaco en la diabetes mellitus. *Med Clin (Barc)* 2000; 115: 27-35.
36. Rathmann W, Ziegler D, Jahnke M. Mortality in diabetic patients with cardiovascular autonomic neuropathy. *Diabetic Med* 1993; 10: 664-671.
37. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early and major mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 100000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
38. Hensen HH, Kjaergaard, Bülow I. Thrombolytic therapy in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabetes Care* 1996; 19: 1135-1137.
39. Caramelli B, Tranchesi B Jr, Gebara OCE, Ferreira De Sa LC, Pileggi FJC. Retinal haemorrhage after thrombolytic therapy. *Lancet* 1991; 337: 1356-1357.
40. Higgs ER, Patfitt VJ, Harney BA, Harlog M. Use of thrombolysis for acute myocardial infarction in the presence of diabetic retinopathy in the UK, and associated haemorrhagic complications. *Diabetic Med* 1995; 12: 426-428.
41. Antiplatelets Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy: 1. Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *Br Med J* 1994; 308: 81-106.
42. Mori T, Vandongen R, Douglas A, McCulloch R, Burke V. Differential effect of aspirin on platelet aggregation in IDDM. *Diabetes* 1992; 41: 261-266.
43. Pyörälä K. Ensayos cardiovasculares en la diabetes: pasado y presente. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 1553-1560.
44. Caprie Steering Committee. A randomised, blinded trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
45. Hasdai D, Granger CB, Srivatsa SS, Criger DA, Ellis SG, Califf RM et al. Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lesson from the GUSTO-IIb angioplasty substudy. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35: 1502-1512.
46. Stein B, Weintraub WS, Gebhart SSP, Cohen-Berstein CL, Grosswald BS, Liberman HA et al. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1995; 91: 979-989.
47. Kip KE, Faxon DP, Detre KM, Kelsey SF, Currier JW, for the Investigators of the NHLBI PTCA Registry. Coronary angioplasty in diabetics patients. The National Heart, Lung and Blood Institute Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1996; 94: 1818-1825.
48. Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcome following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 584-589.
49. Navarro F, Iñiguez A, Ibagollín R, García R, Fernández I, Rodríguez R. Comparación de la evolución clínica y angiográfica de pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con angioplastia convencional frente a implantación de *stent* en arterias coronarias nativas. *Rev Esp Cardiol* 2000; 53: 172-178.
50. Mazeika PK, Prasad N, Bui S. Balloon angioplasty versus stenting in diabetic patients with coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (Supl A): 78.
51. Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, Ramos B, Muñoz JC, Bermejo J et al. Influence of diabetes mellitus on initial long-term outcome of stented patients with multivessel coronary disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (Supl A): 57.
52. Kornowski R, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Bucher TA et al. Increased restenosis in diabetes mellitus after coronary interventions is due to exaggerated intimal hyperplasia. A serial intravascular ultrasound study. *Circulation* 1997; 95: 1366-1369.
53. Silva JA, Ramee SR, White CJ, Collins TJ, Jenkins JS, Núñez E et al. Primary stenting in acute myocardial infarction: Influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome. *Am Heart J* 1999; 138: 446-455.
54. Marso SP, Lincoff AM, Ellis SG, Bhatt DL, Tanguay JF, Kleiman NS et al. Optimizing the percutaneous interventional outcomes for patients with diabetes mellitus. Results of the EPIS-TENT diabetic study. *Circulation* 1999; 100: 2477-2484.
55. Cho L, Marso SP, Bhatt DL, Topol EJ. Striking reduction of mortality and target vessels revascularization with stent-abciximab in diabetic woman. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 (Supl A): 35.
56. Labinaz M, Madam M, McGuire DK, Batchelor W, Saucedo J, Pacchiana C et al. Effect of Eptifibatid, a glycoprotein IIb/IIIa antagonist, among diabetic patients following coronary stenting: results from ESPRIT. *Circulation* 2000; 102 (Supl II): 730.
57. Théroux P, Alexander J, Pharand Ch, Barr E, Snapinn S, Ghannam AF et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockage improves outcome in diabetics patients presenting with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. Results from the PRISM-PLUS Study. *Circulation* 2000; 102: 2466-2472.

58. Salomon N, Page U, Okies J, Stephens J, Krause A, Bigelow J. Diabetes mellitus and coronary artery bypass. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1983; 85: 264-271.
59. Weintraub WS, Jones EL, Craver JM, Grosswald R, Guyton RA. Influence of diabetes mellitus on early and late outcome after coronary artery bypass surgery. *Circulation* 1995; 91: 979-989.
60. Yusuf S, Zucker D, Pedozzi P. Effects of coronary bypass surgery on survival: overview of 10 year results from randomised trials by the coronary artery bypass surgery trialists collaboration. *Lancet* 1994; 344: 563-569.
61. Whang W, Bigger JT Jr, for The CABG Patch Trial Investigators and Coordinators. Diabetes and outcomes of coronary artery bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction: results from The CABG Patch Trial Database. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1166-1172.
62. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Comparison of coronary bypass surgery with angioplasty in patients with multivessel disease. *N Engl J Med* 1996; 335: 217-225.
63. The Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI) Investigators. Influence of diabetes on 5-years mortality and morbidity in a randomised trial comparing CABG and PTCA in patients with multivessel disease. *Circulation* 1997; 96: 1761-1769.
64. O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients!. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 20-22.
65. Henderson RA, Pocock NJ, Sharp SJ, Nanchahal K, Schulper MJ, Buxton MJ. Long-term results of RITA-1: clinical and cost comparisons of coronary angioplasty and coronary-artery bypass grafting. *Lancet* 1998; 352: 1419-1425.
66. King SB III, Lembo NJ, Wientraub WS, Kosinski AS, Barnhard HX, Kutner MH et al. A randomised trial comparing coronary angioplasty and coronary bypass surgery: Emory Angioplasty versus Surgery Trial (EAST). *N Engl J Med* 1994; 331: 1044-1050.
67. Weintraub WS, Stein B, Kosinski A, Douglas JS, Ghazzal ZM, Jones EL. Outcome of coronary bypass surgery versus coronary angioplasty in diabetic patients with multivessel coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 10-19.
68. Detre KM, Guo P, Holubkov R, Califf RM, Sopko G, Bach R et al. Coronary revascularization in diabetic patients. A comparison of the randomised and observational components of the Bypass Angioplasty Revascularization Investigation (BARI). *Circulation* 1999; 99: 633-640.
69. Hochman JS, Buller CE, Sleeper LA, Porway M, Brinker J, Col J et al, for the SHOCK Investigators. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction- etiologie, management and outcome: a report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1063-1070.
70. Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA, Sleeper LA, Boland J, Cocks P et al, for the SHOCK Investigators. Diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A report from the SHOCK Trial Registry. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 1097-1103.
71. The DCCT Research Group. The effect of intensive diabetes management on macrovascular events and risk factors in the Diabetes Control and Complications Trial. *Am J Cardiol* 1995; 75: 894-903.
72. Malmberg K, for the DIGAMI Study Group. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J* 1997; 314: 1512-1515.
73. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Rydén L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. Long-term results from The DIGAMI Study. *Circulation* 1999; 99: 2626-2632.
74. American Diabetes Association. Standard of medical care for patients with diabetes mellitus (Position Statement). *Diabetes Care* 2000; 23 (Supl 1): 32-42.
75. Haffner SM. The Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) subgroup analysis of diabetic subjects: implications for the prevention of coronary heart disease. *Diabetes Care* 1997; 20: 469-471.
76. Goldberg RB, Mellies MJ, Sacks FM. Cardiovascular events and their reduction with pravastatin in diabetic and glucose-intolerant myocardial infarction survivors with average cholesterol levels. *Circulation* 1998; 98: 2513-2519.
77. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339: 1349-1357.
78. Grundy SM, Benjamin EJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV et al. Diabetes and cardiovascular disease. A statement for healthcare professional from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
79. The Beta-Blocking Pooling Project Research Group. The Beta-Blocking Pooling Project (BBPP): Subgroup findings from randomised trials in post-infarction patients. *Eur Heart J* 1988; 9: 8-16.
80. Kendall MJ, Lynch KP, Hjalmarson A, Kjekshus J. Beta-Blocker and sudden cardiac death. *Ann Intern Med* 1995; 123: 358-367.
81. Zuanetti G, Lantini R, Maggioni A, Franzosi M, Santoro L, Tognoni G, on behalf of the GISSI-3 Investigators. Effect of the ACE-inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: the data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96: 4239-4245.
82. Gustaffson Y, Torp-Pedersen C, Kober L, Gustaffson F, Hildebrandt P, on behalf of The Trace Study Group. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34: 83-89.
83. Moye LA, Pfeffer MA, Wun CC, Davis BR, Geltman E, Hayes D et al. for the SAVE Investigators. Uniformity of captopril benefit in the SAVE study: subgroup analysis. *Eur Heart J* 1994; 15: 2-8.
84. St. John Sutton MG, Sharpe N. Left ventricular remodeling after myocardial infarction. *Pathophysiology and Therapy. Circulation* 2000; 101: 2981-2988.
85. O'Driscoll G, Green D, Rankin J, Stanton K, Taylor R. Improvement in endothelial function by angiotensin converting enzyme inhibition in insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest* 1997; 100: 678-684.
86. Kholer HP, Grant PJ. Palminogen-activator inhibitor type I and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000; 342: 1792-1801.
87. Barron HV, Michaels AD, Maynard C, Every NR. for the National Registry of Myocardial Infarction 2 Participants. Use of angiotensin-converting enzyme inhibitors at discharge in patients with acute myocardial infarction in the United States: data from the National Registry of Myocardial Infarction 2. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 360-367.
88. Nesto RW, Zarich S. Acute myocardial infarction in diabetes mellitus. Lessons learned from ACE inhibition. *Circulation* 1998; 97: 12-15.