

Archivos de Cardiología de México

Volumen **74**
Volume

Suplemento **2**
Supplement

Abril-Junio **2004**
April-June

Artículo:

Tratamiento de los síndromes coronarios
agudos en pacientes diabéticos o con
síndrome metabólico

Derechos reservados, Copyright © 2004
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

**Otras secciones de
este sitio:**

-  **Índice de este número**
-  **Más revistas**
-  **Búsqueda**

***Others sections in
this web site:***

-  ***Contents of this number***
-  ***More journals***
-  ***Search***



Medigraphic.com

Tratamiento de los síndromes coronarios agudos en pacientes diabéticos o con síndrome metabólico

Luis Eng-Ceceña*

Resumen

En los pacientes con diabetes mellitus tipo 2, o con síndrome metabólico el riesgo de muerte por infarto agudo del miocardio es mayor que en la población sin dichos factores de riesgo. Debe promoverse el manejo óptimo de este grupo de pacientes y es conveniente enfatizar la terapia de reperfusión mediante intervención percutánea coronaria primaria o mediante fibrinólisis, con estricto control de la glucosa sanguínea y el uso de antiagregantes plaquetarios.

Summary

ACUTE CORONARY SYNDROM TREATMENT IN DIABETIC OR WITH METABOLIC SYNDROM PATIENTS

Patients with type 2 diabetes mellitus, or with metabolic syndrom, dead risk for acute myocardial stroke is greater that in population in which those risk factors are absent. In this group of patients, an optimal management should be promoted and emphasizing reperfusion therapy by means of a primary coronary percutaneous surgery, or by fibrinolysis, with strict control of fasting glucose, or antiplatelet drugs, comes in order.

Palabras clave: Síndrome metabólico. Reperfusión coronaria. Infarto agudo del miocardio.

Key words: Metabolic syndrome. Coronary reperfusion. Acute myocardial stroke.

En la actualidad 1 de cada 5 mexicanos tiene diabetes mellitus (DM) tipo 2 o intolerancia a la glucosa. Para el año 2025 serán 1 en 3. La DM tipo 2 se ha convertido en epidemia especialmente por 3 razones: 1) el envejecimiento de la población, 2) la mayor prevalencia de obesidad, y 3) el sedentarismo. En EUA, el síndrome metabólico (SM) afecta al 23.7% de las personas > 21 años y al 43.5% de > 60 años, y su mortalidad cardiovascular duplica la de la población general.¹

Entre los hispanos de EUA, el 35.6% de las mujeres y el 28.3% de los varones tienen SM. De los pts con DM 2 el 90% tienen SM.²

El 1er Informe Nacional del Registro Nacional de los Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA)³ incluyó > 4,000 pacientes (pts) y se publicó en el 2002. Ese mismo año se publicó el 1er Consenso Mexicano de los SICA.⁴ RENASICA II⁵ comenzó a mediados del año 2002 e incluyó a 8,500 pts. El 52.4% tenían síndrome isquémico coronario agu-

do (SICA) con elevación del segmento ST (ESST), y el 40.5% SICA sin elevación del segmento ST (SESST). En contraste, en EUA en el 13-15% de pacientes con SICA se demuestra un infarto miocárdico agudo (IMA) ESST y los 85% restantes desarrollan angina inestable, IMA SESST o dolor torácico no isquémico. En RENASICA II⁵ el 41.5% eran diabéticos, el 54.5% hipertensos y el 63.7% fumaban. En EUA, donde sólo el 6-8% de la población es diabética, los pts con dicha enfermedad son responsables del 20-30% de los casos de SICA y de > 50% de las muertes cardiovasculares.⁶

A pesar de tamaños de infarto similares, la mortalidad de los diabéticos duplica o triplica la de los no diabéticos, además de que tienen mayor probabilidad de insuficiencia cardíaca (IC) o enfermedad cerebrovascular (ECV), y mayor isquemia recurrente. El objetivo combinado mortalidad/IM/hospitalización por angina inestable a un año es cinco veces mayor en el diabético. Son

* Hospital Fátima.

Tabla I. Mecanismos que incrementan la aterosclerosis en la diabetes.

- Disfunción endotelial*
- Dislipidemia diabética
- Hipercoagulabilidad
- Fibrinólisis alterada
- Hiperagregabilidad plaquetaria
- Estrés oxidativo
- Neuropatía autonómica
- Efecto tóxico de la hiperglucemia

*LDL oxidada, hiperglucemia, hiperinsulinemia, estrés oxidativo, ↑ ácidos grasos libres.

Fuente: Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003; 139: 824-34.

muchos los factores que explican este mal pronóstico. Las anormalidades metabólicas características de la DM son la hiperglucemia, el incremento en ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina. Cada una de ellas provoca mecanismos moleculares que contribuyen a la disfunción vascular, como son una menor biodisponibilidad de óxido nítrico, mayor estrés oxidativo, alteraciones en la transducción de señales intracelulares, y activación de los receptores de producto terminal de la glicación avanzada (AGEs). Adicionalmente, la función plaquetaria es anormal, y existe mayor activación de varios factores protrombóticos. Estas anormalidades contribuyen a los eventos celulares que causan aterosclerosis y aumentan el riesgo subsecuente de eventos cardiovasculares (Tabla I).⁷⁻⁹

En general, el tratamiento de los pacientes con SM o DM que desarrollan un SICA es similar al de la población general.¹⁰⁻¹² El tratamiento convencional post-IM con beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertasa de la angiotensina y estatinas han demostrado reducir la mortalidad en los pacientes diabéticos, pero aún en los estudios aleatorizados son subutilizados, hecho exacerbado en el “mundo real”. Por su estado de mayor trombogenicidad y alteraciones plaquetarias es de esperarse que los anticoagulantes y los antiplaquetarios sean más eficaces en esta población. La aspirina tiene el mismo beneficio relativo en el diabético y en el no diabético, pero la evidencia sugiere que deben utilizarse dosis mayores en el diabético. En el SICA SESST la enoxaparina tiene el mismo beneficio relativo en diabéticos y en no-diabéticos. Se esperaría que la hirudina fuera más eficaz en el diabético por su efecto antitrombótico directo más potente, pero sólo ha tenido tendencia no significativa a mejores resultados.

Tabla II. SICA y diabetes-características clínicas notables.

- Más comorbilidad y mayor riesgo de resultados adversos
- El control estricto de glucosa con insulina IV reduce la mortalidad
- Sin contraindicación para β B o fibrinolíticos (aun con retinopatía)
- Cuando indicados, los A-IIb/IIIa tienen particular beneficio
- Alta proporción de reestenosis post-IPC
- Si EAC de múltiples vasos suele preferirse la CRC

Clave: A-IIb/IIIa = Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa; β B = Beta bloqueadores; CRC = Cirugía de revascularización coronaria; EAC = Enfermedad aterosclerosa coronaria; IPC = Intervención percutánea.

Fuente: Hurst RT, Lee RW. Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management. *Ann Intern Med* 2003; 139: 824-34.

Esta revisión, más que analizar los tratamientos del SICA que son similares entre la población con y sin diabetes, se orienta a aspectos importantes del diabético que merecen comentario adicional. En el caso del SICA ESST incluyen: a) el rol de la terapia de reperfusión y b) la solución glucosa-insulina-potasio y el control estricto de la glucosa. En el diabético con SICA SESST se analizan: a) la estrategia terapéutica más apropiada, y b) el beneficio de los antagonistas de la glucoproteína IIb/IIIa (A-IIb/IIIa). El análisis de la controversia entre la cirugía de revascularización coronaria (CRC) *versus* intervención percutánea coronaria (IPC) está más allá del objetivo de esta revisión. La Tabla II señala características notables del tratamiento del SICA en la DM.

Terapia de reperfusión en el SICA ESST

En estudios con terapia fibrinolítica la mortalidad en los diabéticos fue 1.7 veces superior a los no diabéticos, en especial en aquéllos tratados con insulina (1.3x vs DM sin insulina).¹³ El meta-análisis de 9 estudios grandes de terapia fibrinolítica en el IMA que incluyó > 43,000 pts, de los cuales 4,500 eran diabéticos, encontró que la fibrinólisis salva 37 vidas por cada 1,000 pts con DM a 35 días en comparación de 15 por 1,000 en pts sin DM, un beneficio absoluto de más del doble en los diabéticos.¹⁴ A pesar de esta mejoría en la sobrevida es menos probable que los diabéticos reciban terapia fibrinolítica, y entre varios parámetros epidemiológicos, la presencia de DM fue una variable independiente para no recibirla.¹⁵ La razón de esto es desconocida, pero es probable sea multifactorial. Una desventaja adicio-

nal es que los diabéticos reciben la terapia fibrinolítica más tarde. La fibrinólisis en la DM se asocia a un incremento marginal en el sangrado moderado (13% vs 11% sin DM), pero no existe mayor riesgo de sangrado mayor o de hemorragia intracraneal,¹⁶ ni tampoco de hemorragia intraocular.¹⁷ Aunque los diabéticos tienen incremento en la actividad plaquetaria, niveles altos de procoagulantes y alteraciones en la fibrinólisis intrínseca, ha existido poca diferencia en los grados de flujo TIMI con la fibrinólisis en comparación con los no diabéticos. Así, el exceso de mortalidad asociada a la DM no se debe a menor permeabilidad con la terapia fibrinolítica. Desde luego, el flujo TIMI pudiera no reflejar con precisión el flujo miocárdico del diabético. La disfunción endotelial subyacente, y una disminución en la reserva de flujo miocárdico pudieran contribuir al peor pronóstico a pesar de existir grados de flujo TIMI similares. El tamaño de los infartos y la función sistólica ventricular izquierda global post-IMA ha sido similar en los pts con y sin DM, pero se ha observado respuesta atenuada de la hipercinesia normal de las áreas no infartadas, lo que pudiera explicar en parte, el incremento en la mortalidad.^{18,19} Esta respuesta atenuada del diabético pudiera deberse a disfunción de células, microcirculación y endotelio, la llamada “miocardiopatía” diabética, a neuropatía autonómica y a enfermedad de múltiples vasos coronarios.²⁰

En comparación con los pts sin DM, los diabéticos sometidos a IPC tienen una tasa de reestenosis y reintervenciones dos veces mayor en la lesión tratada (25.5% vs 12.8%; $p = 0.002$).²¹ Sin embargo, en sitios con experiencia, la reperfusión del IMA con IPC primaria ha demostrado ser muy eficaz e incluso superior a la terapia fibrinolítica, lo que sugiere utilidad potencial en el diabético. En un informe reciente, los resultados preliminares de ACTP primaria en el IMA de 159 pts diabéticos tuvo un alto éxito inicial (98%), una baja proporción de eventos hospitalarios y estancia hospitalaria corta (~2.7 días). A los 12 meses de seguimiento, la mortalidad fue del 2.2%, los reinfartos del 9%, y 86% de los pts estaban libres de eventos.²² El subestudio de angioplastia del GUSTO IIb²³ incluyó a 177 pts que en comparación con los 961 pts sin DM tenían un peor perfil clínico y angiográfico. A pesar de estenosis más severas y flujo más pobre en la arteria incumbente, el éxito de la angioplastia fue similar en ambos grupos (DM 70.4% vs 72.4% sin DM). El objetivo primario (mortalidad/

IM recurrente/ECV incapacitante) a 30 días fue mejor en los no diabéticos aleatorizados a angioplastia primaria vs alteplase (9.6% vs 13.7%; Relación de momios [RM] 0.62; IC 95%, 0.41-0.96; $p = 0.03$) y hubo una tendencia no significativa similar en los diabéticos (11.1% vs 16.7%; RM 0.70; IC 95% 0.29-1.72), que persistió a un año. El análisis de los componentes individuales a 30 días de angioplastia primaria vs alteplase muestra: mortalidad 8.1 vs 6.4%, reinfarto 3.0 vs 10.3% ($p = 0.05$), y ECV incapacitante 0.0% vs 2.6%, respectivamente. No hubo interacción pronóstica entre la presencia o no de DM y la estrategia de tratamiento seleccionada (angioplastia vs fibrinólisis; $p = 0.88$). Los autores concluyeron que la angioplastia primaria tenía éxito similar en pts con y sin DM, y tendencia a mayor eficacia que la fibrinólisis en los diabéticos con IMA.

En una serie pequeña de 104 pts los resultados angiográficos inmediatos de pts con IMA sometidos IPC con “stent” primario (sin A-IIb/IIIa) fueron similares en pts con y sin DM. Pero los diabéticos tuvieron mayor trombosis del stent (18% vs 1%; $p = 0.003$) y menor sobrevida a un año (89% vs 99%; $p = 0.04$).²⁴

En breve, al igual que en la población sin DM, la terapia de reperfusión del IMA ESST se asocia a beneficios importantes en el diabético, y en sitios con suficiente experiencia, la IPC primaria es probablemente superior a la fibrinólisis.

Solución glucosa-insulina-potasio y el control estricto de la glucosa

En las primeras horas del IMA ocurren cambios metabólicos mayores que incluyen un aumento en la secreción de catecolaminas, mayor concentración de ácidos grasos circulantes, e intolerancia a la glucosa. En condiciones normales el miocardio depende del metabolismo aeróbico, pero en períodos de incremento en la carga o isquemia la glucosa tiene tendencia al metabolismo anaeróbico. La lógica del uso de solución “polarizante” con glucosa-insulina-potasio (GIK)²⁵ en el IMA está en relación a protección miocárdica, en particular antes y después de la reperfusión. Al existir GIK exógenos disponibles, se genera con mayor eficiencia trifosfato de adenosina (ATP), se inhibe la lipólisis, y se reduce la cantidad de ácidos grasos libres.²⁶

Un meta-análisis²⁷ de nueve estudios (1,932 pts) aleatorios de GIK en el IMA de la era pre-fibrinólisis se asoció a menor mortalidad hospitalaria (16.1% vs 21%; RM 0.72; $p = 0.004$). En cua-

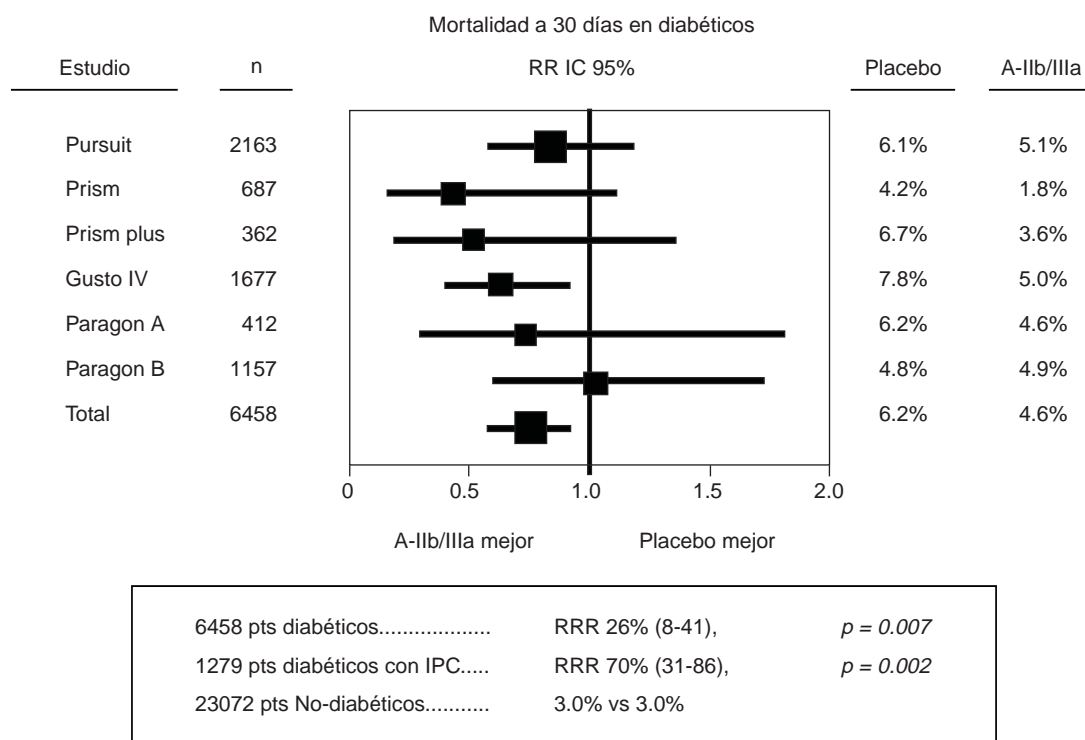


Fig. 1. A-IIb/IIIa en diabéticos con SICA SESST.

Clave: A-IIb/IIIa = Antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa; IC 95% = Intervalo de confianza del 95%; IPC = Intervención percutánea; Pts = Pacientes; RR = Riesgo relativo; RRR = Reducción del riesgo relativo.

Fuente: Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 2767-71.

tro de estos informes, que utilizaron concentraciones de GIK lo suficientemente altas para suprimir los niveles de ácidos grasos libres, la reducción en la mortalidad fue del 48%. En el informe más reciente de la ECLA (Estudios Cardiológico Latinoamérica)²⁸ que incluyó 407 pts, la GIK se asoció a reducciones no significativas en los eventos cardíacos mayores, pero en los 252 pts que recibieron estrategias de reperfusión, la GIK tuvo una reducción del riesgo relativo (RRR) significativa, del 66%, en la mortalidad hospitalaria. Los hallazgos preliminares del estudio GIPS²⁹ que incluyó a 940 pts sometidos a IPC primaria, sugieren una reducción no significativa con GIK en el objetivo combinado mortalidad/reinfarto/nueva revascularización a 30 días (8.0% vs 9.9%; $p = 0.08$). En un análisis de subgrupos, se encontraron reducciones significativas del objetivo primario en aquellos sin insuficiencia cardíaca (4.2% vs 8.4%, $p = 0.01$). Este hallazgo prometedor genera una hipótesis que debe investigarse.

En el estudio DIGAMI,³⁰ 306 de los 620 pts fueron aleatorizados a recibir una infusión de glucosa-insulina seguida por múltiples dosis de insulina subcutánea, y 314 pts a terapia convencional. A los tres meses su nivel de hemoglobina glicosilada fue menor que en el grupo control (7.0% vs 7.5%; $p < 0.01$), y a un año de seguimiento se redujo la mortalidad en 29%. El beneficio fue mayor (52%) en los pts con bajo perfil de riesgo cardiovascular y sin tratamiento previo con insulina. Este resultado alentador requiere también de una apropiada confirmación, pero motivó a que las guías oficiales ACC/AHA hicieran una recomendación clase I para el control estricto de la glucosa durante los SICA.

Estrategia más apropiada en el SICA SESST

Las dos estrategias básicas que pueden utilizarse en los pts con SICA SESST son: a) La “conservadora temprana” que incluye la reali-

zación de coronariografía/IPC sólo en caso de isquemia recurrente, y b) la “invasiva temprana”, con coronariografía/IPC de rutina en las primeras 48 h del ingreso del pte. En el estudio FRISC³¹ el beneficio de la estrategia invasiva temprana fue mayor en los 299 pts (12% de 2,457 pts) diabéticos con una reducción del riesgo absoluto (RRA) de 6.2% vs 2.3% en la población no diabética. Esto fue ratificado en el informe TACTICS-TIMI 18,³² que encontró una RRA con la estrategia invasiva temprana del 7.6% en los diabéticos vs 3.5% en la población global.

Beneficio de los A-IIb/IIIa en el SICA SESST

Los A-IIb/IIIa tienen mayor beneficio en los diabéticos con SICA SESST, quizá por su hiperagregabilidad plaquetaria. Un meta-análisis de 6 estudios grandes de A-IIb/IIIa en 6458 pts diabéticos con SICA SESST encontró una RRR del 26% (IC95%, 8-41) en la mortalidad total a 30 días (6.2% vs 4.6%, $p = 0.007$).³³ Este beneficio fue más pronunciado en el subgrupo de pts sometidos a IPC durante su hospitalización, mismos que tuvieron una disminución del 4.0% a 1.2% (RRR 70%; IC95%, 31-86; $p = 0.002$). Interesantemen-

te, este meta-análisis no encontró beneficio en la mortalidad en los pts sin DM (3.0% vs 3.0%)³³ (Fig. 1). Con el uso cada vez más generalizado de stents revestidos de fármacos la reestenosis pudiera ya no ser una limitación importante de la IPC.³⁴ Uno de los argumentos más sólidos para el uso de A-IIb/IIIa durante la IPC en pts diabéticos es que disminuyen la mortalidad tardía.³⁵ En conjunto, estos hallazgos sugieren la importancia de considerar el uso de A-IIb/IIIa en los pts diabéticos con SICA SESST.

Conclusión

El SM y la DM-2 son predictores independientes de EAC y pronóstico adverso. El manejo óptimo de los diabéticos con SICA es similar al de la población no diabética, y requiere de individualizar los tratamientos basados en la evidencia, mismos que deben ser intensamente promovidos por el cardiólogo. Por el mayor riesgo del pte diabético el beneficio del tratamiento óptimo es superior al de la población no diabética. Se enfatizan la terapia de reperfusión con IPC primaria o fibrinólisis, el control estricto de la glucosa con insulina intravenosa, y en el SICA SESST la estrategia invasiva y el uso de A-IIb/IIIa, en especial si la IPC tiene lugar durante la hospitalización.

Referencias

1. FORD ES, GILES WH, DIETZ WH: *Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey*. JAMA 2002; 287: 356-9.
2. Consenso Mexicano sobre el tratamiento integral del síndrome metabólico: Med Int Mex 2002; 18: 12-41.
3. Grupo Cooperativo RENASICA: *El Registro Nacional de los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos (RENASICA)*. Arch Cardiol Mex 2002; 72: S45-S64.
4. Grupo Cooperativo del Consenso: *Primer Consenso Mexicano sobre los Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos sin Elevación del Segmento ST (Angina Inestable e Infarto no Q)*. Arch Cardiol Mex 2002; 72: S5-S44.
5. GARCÍA-CASTILLO A: *Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos II (RENASICA II)*. XXIII Congreso Nal. Cardiol – SMC. Monterrey, NL. 2003.
6. BRAUNWALD E, ANTMAN EM, BEASLEY JW, ET AL: *ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction*. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the management of patients with unstable angina. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970-1062.
7. CREAGER MA, LÜSCHER TF, COSENTINO F, BECKMAN JA: *Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part I*. Circulation 2003; 108: 1527-32.
8. LÜSCHER TF, CREAGER MA, BECKMAN JA, COSENTINO F: *Diabetes and vascular disease. Pathophysiology, clinical consequences, and medical therapy: Part II*. Circulation 2003; 108: 1655-61.
9. HURST RT, LEE RW: *Increased incidence of coronary atherosclerosis in type 2 diabetes mellitus: mechanisms and management*. Ann Intern Med 2003; 139: 824-34.
10. GRUNDY S, HOWARD B, SMITH S JR, ECKEL R, REDBERG R, BONOW RO: *Prevention Conference VI. Diabetes and cardiovascular disease. Executive summary*. Circulation 2002; 105: 2231-9.
11. GHOSH J, WEISS MB, KAY RH, FRISHMAN WH: *Diabetes Mellitus and coronary artery disease – Therapeutic considerations*. Heart Dis 2003; 5: 119-28.
12. HILDEBRANDT P: *Diabetic patients and acute coronary syndromes*. Eur Heart J 2001; 22: 887-8.

13. MAK KH, MOLITERNO DJ, GRANGER CB, ET AL: *Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 171-9.
14. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group: *Indications for fibrinolytic therapy in suspected myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomized trials of more than 1,000 patients*. Lancet 1994; 343: 311-22.
15. PFEFFER MA, MOYE LA, BRAUNWALD E, ET AL: *Selection bias in the use of thrombolytic therapy in acute myocardial infarction*. JAMA 1991; 266: 528-32.
16. MAK KH, MOLITERNO DJ, GRANGER CB, ET AL: *Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 171-9.
17. MAHAFFEY KW, GRANGER CB, COTH CA, ET AL: *Diabetic retinopathy should not be a contraindication to thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: review of ocular hemorrhage incidence and location in the GUSTO-I trial*. J Am Coll Cardiol 1997; 30: 1606-10.
18. GRANGER CB, CALIFF RM, YOUNG S, ET AL: *Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents*. J Am Coll Cardiol 1993; 21: 920-5.
19. WOODFIELD SL, LUNDERGAN CF, REINER JS, ET AL: *Angiographic findings and outcome in diabetic patients treated with thrombolytic therapy for myocardial infarction: the GUSTO-I experience*. J Am Coll Cardiol 1996; 28: 1661-9.
20. ZARICH SW, NESTO RW: *Diabetic cardiomyopathy*. Am Heart J 1989; 118: 1000-12.
21. GAXIOLA E, VLIESTRA RE, BRENNER AS, ET AL: *Diabetes and multiple stents independently double the risk of short term revascularization*. J Interv Cardiol 2000; 13: 87-91.
22. BHASKARAN A, SIEGEL R, BARRER B, ET AL: *Direct infarct intervention in the diabetic: Does it really work (abstr)?* J Am Coll Cardiol 1999; 33: 361A.
23. HASDAI D, GRANGER CB, SRIVATSA SS, ET AL: *Diabetes mellitus and outcome after primary coronary angioplasty for acute myocardial infarction: lessons from the GUSTO-IIb Angioplasty Substudy. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes*. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 1502-12.
24. SILVA JA, RAMEE SR, WHITE CJ, ET AL: *Primary stenting in acute myocardial infarction: influence of diabetes mellitus in angiographic results and clinical outcome*. Am Heart J 1999; 138: 446-55.
25. SODI-PALLARES D, TESTELLI MR, FISHLEDER BL: *Effects of an intravenous infusion of a potassium-glucose-insulin solution on the electrocardiographic signs of myocardial infarction*. Am J Cardiol 1962; 9: 166.
26. MAK KH, TOPOL E: *Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus*. J Am Coll Cardiol 2000; 35: 563-8.
27. FATH-ORDOUBADI F, KEATT KJ: *Glucosa-insulin-potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction. An overview of randomized placebo controlled trials*. Circulation 1997; 96: 1152-6.
28. DIAZ R, ET AL: *On behalf of the Estudios Cardiológico Latinoamérica (ECLA) glucosa-Insulin-Potassium Pilot Trial Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction*. Circulation 1998; 98: 2227-2234.
29. GIPS: *Preliminary results presented at 24th Annual Meeting of the European Society of Cardiology, September 2002, Munich*.
30. MALMBERG K, RYDEN L, EFENDIC S, 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.
31. FRagmin and Fast Revascularization during Instability in Coronary Artery Disease Investigators: *Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicentre study*. Lancet 1999; 354: 708-715.
32. CANNON CP, WEINTRAUB WS, DEMOPOULOS LA, ET AL: *Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban*. N Engl J Med 2001; 344: 1879-1887.
33. ROFFI M, CHEW DP, MUKHERJEE D, ET AL: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes*. Circulation 2001; 104: 2767-71.
34. GAXIOLA-LÓPEZ E, ENG-CECEÑA L: *Progresos en el tratamiento del diabético con cardiopatía isquémica*. Arch Cardiol Mex 2002; 72: S69-S75.
35. LINCOFF AM: *Important triad in cardiovascular medicine. Diabetes, coronary intervention, and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade*. Circulation 2003; 107: 1556-9.