



Original

Uso de estrategia invasiva precoz en pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del ST

Anna Baeza Román^{a,*}, Jaime Latour Pérez^a, Eva de Miguel Balsa^a, Karel Pino Izquierdo^a, Francisco Javier Coves Orts^a, Luis García Ochando^b, Maria José de la Torre Fernández^c y Grupo ARIAM-SEMICYUC[◇]

^a Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General Universitario de Elche, Elche, Alicante, España

^b Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Dr. Peset, Valencia, España

^c Unidad de Cuidados Intensivos, Complejo Hospitalario Universitario de Ourense, Ourense, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 18 de noviembre de 2012

Aceptado el 31 de enero de 2013

On-line el 17 de abril de 2013

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo sin elevación de ST

Estrategia invasiva precoz

Diabetes mellitus

RESUMEN

Fundamento y objetivos: La estrategia invasiva reduce la mortalidad de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST (SCASEST) de alto riesgo, entre los que se incluyen los pacientes diabéticos. Sin embargo, diversas publicaciones han puesto de manifiesto una infratilización de esta estrategia invasiva en estos pacientes. El objetivo de este estudio es conocer las características de los pacientes diabéticos que se tratan de forma conservadora, e identificar determinantes del uso de una u otra estrategia.

Paciente y métodos: Estudio de cohortes retrospectivo, realizado en diabéticos con SCASEST incluidos en los cortes anuales de 2010 y 2011 en el registro ARIAM-SEMICYUC. Se realizó un análisis bruto y ajustado mediante regresión logística no condicional.

Resultados: Se han analizado 531 pacientes diabéticos, de los cuales 264 (49,7%) recibieron estrategia invasiva. Los pacientes diabéticos que se tratan de forma conservadora son un subgrupo caracterizado por su mayor edad y comorbilidad cardiovascular, mayor riesgo hemorrágico y ausencia de electrocardiograma (ECG) de alto riesgo. Se identifican como variables predictoras independientes asociadas al tratamiento conservador, el ECG de bajo riesgo, el Killip al ingreso superior a 1, alto riesgo hemorrágico y el tratamiento previo con clopidogrel.

Conclusiones: El temor a las complicaciones hemorrágicas o la presencia de lesiones coronarias avanzadas podrían ser la causa de la infratilización de la estrategia invasiva en los pacientes diabéticos con SCASEST.

© 2012 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Early invasive strategy in diabetic patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes

ABSTRACT

Background and objectives: In the management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (NSTEMI-ACS), several studies have shown a reduction in mortality with the use of an invasive strategy in high-risk patients, including diabetic patients. Paradoxically, other studies have shown an underutilization of this invasive strategy in these patients. The aim of this study is to determine the characteristics of patients managed conservatively and identify determinants of the use of invasive or conservative strategy.

Patients and Methods: Retrospective cohort study conducted in diabetic patients with NSTEMI-ACS included in the ARIAM-SEMICYUC registry (n = 531) in 2010 and 2011. We performed crude and adjusted unconditional logistic regression.

Keywords:

Acute coronary syndrome without ST elevation

Early invasive strategy

Diabetes mellitus

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anna.baeza@coma.es (A. Baeza Román).

◇ Más información sobre el Grupo ARIAM-SEMICYUC está disponible en el Anexo.

Results: We analyzed 531 diabetic patients, 264 (49.7%) of which received invasive strategy. Patients managed conservatively were a subgroup characterized by older age and cardiovascular comorbidity, increased risk of bleeding and the absence of high-risk electrocardiogram (ECG). In diabetic patients with NSTEMI-ACS, independent predictors associated with conservative strategy were low-risk ECG, initial Killip class > 1, high risk of bleeding and pretreatment with clopidogrel.

Conclusions: The fear of bleeding complications or advanced coronary lesions could be the cause of the underutilization of an invasive strategy in diabetic patients with NSTEMI-ACS.

© 2012 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Aproximadamente un 20-30% de los pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación de ST (SCAEST) tiene diabetes conocida, y al menos la misma proporción tiene diabetes no diagnosticada o intolerancia a la glucosa.

La diabetes mellitus (DM) es un predictor independiente de mortalidad e infarto de miocardio (IM) no fatal¹⁻⁴. Diversos estudios han demostrado una reducción de la mortalidad con el uso de la estrategia invasiva en enfermos de alto riesgo, entre los que se incluyen los pacientes diabéticos⁵⁻⁹. Por este motivo, las principales guías clínicas del manejo del SCAEST recomiendan el uso de la estrategia invasiva en estos pacientes¹⁰⁻¹².

Norhammar et al. encontraron en su estudio una infrautilización del tratamiento, basado en la evidencia, tanto farmacológico como de revascularización en los pacientes diabéticos¹³. Demostraron, además, que el tratamiento conseguía el mismo beneficio en ambos grupos de pacientes, pudiendo ser la infrautilización del tratamiento en los diabéticos la causa del incremento de mortalidad y de efectos adversos en este grupo. En un estudio posterior, Norhammar et al. sugirieron que el tratamiento invasivo precoz en los pacientes diabéticos tiene mayor beneficio que en los no diabéticos, con un número necesario a tratar (NNT) para evitar IM o muerte de 11, frente a un NNT de 32 para pacientes no diabéticos¹⁴. Hallazgos similares se encontraron en otros estudios^{2,8,15-17}. Finalmente, Henriksson et al. mostraron en su estudio que la estrategia invasiva es coste-efectiva en estos pacientes¹⁸.

Sin embargo, no conocemos bien el perfil específico de los pacientes diabéticos que se tratan de forma conservadora. El objetivo de este estudio es identificar determinantes del uso de una u otra estrategia.

Pacientes y método

Se trata de un estudio observacional retrospectivo basado en los datos del Registro ARIAM-SEMICYUC en el que participan diferentes hospitales españoles (43 centros en 2010 y 56 centros en 2011). Se han recogido los datos de aquellos pacientes consecutivos que ingresan en la Unidad de Cuidados Intensivos con diagnóstico al ingreso de SCAEST y que además presentan DM.

La estrategia invasiva precoz se define como la realización de angiografía coronaria seguida o no de revascularización, tanto de forma urgente como programada, en las primeras 24 h de ingreso. El resto de los pacientes se incluyen en el grupo de tratamiento conservador.

Las variables analizadas incluyen factores sociodemográficos (edad y sexo), factores de riesgo cardiovascular (hipertensión arterial, dislipidemia, tabaquismo y obesidad), antecedentes personales (arteriopatía periférica, insuficiencia cardiaca, IM, angina, lesiones coronarias conocidas, accidente cerebrovascular, enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia renal crónica), tratamiento médico previo (ácido acetil salicílico, clopidogrel, acenocumarol, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, antagonistas de los receptores de la angiotensina II, betabloqueantes, estatinas, digoxina y otros antiarrítmicos), forma clínica de presentación (presencia de electrocardiograma [ECG] de

alto riesgo, arritmias, grado de insuficiencia cardiaca y presencia de troponinas positivas), presencia de centro con disponibilidad de laboratorio de hemodinámica, puntuaciones de riesgo isquémico basal (GRACE y TIMI), y el riesgo hemorrágico codificado en bajo, medio y alto según la puntuación del estudio CRUSADE¹⁹. El ECG de riesgo se define como cambios evidentes de afectación de tronco de coronaria izquierda, el descenso de ST de más de 2 mm en más de 2 derivaciones, la elevación transitoria de ST, la fibrilación ventricular primaria y el bloqueo auriculoventricular de alto grado al ingreso²⁰.

Los datos han sido analizados con SPSS[®] Statistics para Windows versión 19.0. En la estadística descriptiva las variables cuantitativas continuas se expresan como la mediana y percentiles 25 y 75, y las variables categóricas, como proporciones. La comparación de variables categóricas se realiza con el test ji al cuadrado y la comparación de las variables cuantitativas mediante el test de Mann-Whitney tras comprobar que dichas variables no siguen una distribución normal mediante la prueba de Shapiro-Wilks. El análisis de contraste se realiza de forma bilateral con un nivel de significación α del 5%. Finalmente, se realiza una regresión logística binaria para determinar las variables predictoras independientes asociadas al uso de la estrategia invasiva precoz (EIP). Se incluyen en el modelo todas aquellas variables que en el análisis univariante habían obtenido un nivel de significación $p \leq 0,1$, y se realiza mediante estrategia hacia atrás.

La asociación entre las variables predictoras y la realización de una EIP se estima mediante el cálculo de las *odds ratio* ajustadas y de sus intervalos de confianza del 95%.

Por último, dado que algunas de las guías clínicas recomiendan, en pacientes diabéticos de bajo riesgo, la realización del cateterismo dentro de las primeras 72 h¹¹, se realizó un análisis similar, pero incluyendo en el grupo de estrategia invasiva aquellos pacientes sometidos a coronariografía dentro de este período de tiempo.

Resultados

El período de reclutamiento del registro ARIAM-SEMICYUC ha sido del 1 de abril al 15 de julio del año 2010 y del 15 de abril al 14 de julio de 2011. De un total de 3.238 pacientes con SCA incluidos en el registro, 1.943 tenían el diagnóstico de SCAEST al ingreso. El 27,3% de estos pacientes padecían además DM. En total, se han analizado 531 pacientes diabéticos con SCAEST, de los cuales 264 (49,7%) recibieron estrategia invasiva.

La **tabla 1** muestra las características clínicas de los 2 grupos. No se encontraron diferencias significativas en el sexo ni en los factores de riesgo cardiovascular; sin embargo, los pacientes que se trataron con estrategia invasiva fueron más jóvenes. Respecto a la comorbilidad y el tratamiento previo, los pacientes que recibieron estrategia invasiva tenían menos antecedentes de insuficiencia cardiaca y de IM previo. Tenían, además, menor prevalencia de lesiones coronarias conocidas y recibieron con menos frecuencia tratamiento previo con clopidogrel. Respecto a la forma de presentación clínica, tenían al ingreso mayor proporción de ECG de riesgo y menor proporción de pacientes con grupo de Killip mayor de 1. El riesgo isquémico fue menor en el grupo de EIP, y con menos frecuencia presentaban un riesgo hemorrágico alto.

Tabla 1
Características basales de los pacientes según la estrategia utilizada

Características basales	Estrategia invasiva precoz		p
	No (n=267)	Sí (n=264)	
Edad, mediana (p25-p75)	74 (64-80)	72 (62-77)	0,025
Sexo (varones)	172 (64,4%)	185 (70,1%)	0,167
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial	207 (77,5%)	204 (77,3%)	0,944
Dislipidemia	171 (64%)	166 (62,9%)	0,788
Tabaquismo	106 (40%)	120 (45,8%)	0,188
Obesidad	102 (38,2%)	98 (37,1%)	0,858
Antecedentes personales			
Arteriopatía periférica	42 (15,7%)	27 (10,2%)	0,071
Insuficiencia cardiaca	32 (12%)	14 (5,3%)	0,008
Infarto de miocardio	91 (34,1%)	60 (22,7%)	0,004
Angina	58 (21,7%)	62 (23,5%)	0,678
Lesiones coronarias conocidas	91 (34,1%)	67 (25,4%)	0,029
Accidente cerebrovascular	15 (5,6%)	18 (6,8%)	0,594
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	32 (12%)	33 (12,5%)	0,895
Insuficiencia renal crónica	33 (12,4%)	23 (8,7%)	0,204
Tratamiento médico previo			
AAS	131 (49,1%)	115 (43,6%)	0,223
Clopidogrel	66 (24,7%)	40 (15,2%)	0,007
Acenocumarol	36 (13,5%)	22 (8,3%)	0,07
IECA y ARA-II	130 (48,7%)	123 (46,6%)	0,664
Betabloqueantes	83 (31,1%)	75 (28,4%)	0,508
Estatinas	155 (58,1%)	135 (51,1%)	0,117
Digoxina	5 (1,9%)	7 (2,7%)	0,575
Otros antiarrítmicos	6 (2,2%)	8 (3%)	0,601
Forma clínica de presentación			
ECG riesgo	83 (31,1%)	106 (40,2%)	0,03
Arritmias	62 (24,8%)	53 (20,9%)	0,34
Killip > 1	128 (47,9%)	80 (30,3%)	< 0,001
Troponina positiva	223 (87,8%)	214 (89,5%)	0,572
Disponibilidad de hemodinámica			
	63 (23,6%)	82 (31,1%)	0,064
Puntuaciones de riesgo isquémico basal			
GRACE, mediana (p25-p75)	142,9 (115-169)	134,6 (108-158,5)	0,024
TIMI > 4	65 (24,3%)	50 (18,9%)	0,141
Riesgo hemorrágico alto (puntuación CRUSADE)			
	222 (83,1%)	189 (71,6%)	0,002

AAS: ácido acetil salicílico; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ECG: electrocardiograma; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina; p25-p75: percentil 25-percentil 75

*La estrategia invasiva precoz incluye las primeras 24h de ingreso.

De todas estas variables, el modelo de regresión logística binaria identificó 4 variables independientes predictoras asociadas al uso de tratamiento invasivo (tabla 2): 1) presencia de ECG de riesgo; 2) ausencia de tratamiento previo con clopidogrel; 3) ausencia al ingreso de Killip > 1, y 4) ausencia de riesgo hemorrágico alto.

Con el objeto de descartar un sesgo de selección, se realizó un análisis de sensibilidad consistente en la exclusión del estudio de los pacientes que fallecieron en las primeras 24 h (18 pacientes, 3,4%). Tras excluir las muertes precoces, el análisis multivariante tuvo resultados similares. Estos resultados se muestran en la tabla 3.

En un segundo análisis se incluyeron en el grupo de estrategia invasiva aquellos pacientes sometidos a coronariografía en las

primeras 72 h. Los pacientes tratados de forma invasiva tuvieron características muy similares a los del grupo de EIP del análisis previo. La única diferencia es que con menos frecuencia presentaban tratamiento previo con acenocumarol, y no se encontraron diferencias significativas respecto a la presencia de lesiones coronarias significativas (tabla 4). En este caso, el modelo de regresión logística identificó las mismas variables independientes predictoras asociadas al uso de tratamiento invasivo, añadiendo una quinta variable: la ausencia de tratamiento previo con acenocumarol (tabla 5). Además, estos resultados no varían al excluir del análisis a los pacientes fallecidos en las primeras 24 h (19 pacientes, 3,6%). Estos resultados se muestran en la tabla 6.

Tabla 2
Variables predictoras independientes asociadas al uso de estrategia invasiva precoz

Variables predictoras	OR (IC 95%)	p
ECG de riesgo	1,69 (1,153-2,476)	0,007
Clopidogrel	0,645 (0,407-1,023)	0,062
Killip > 1	0,499 (0,341-0,732)	< 0,001
Riesgo hemorrágico alto	0,666 (0,425-1,044)	0,076

ECG: electrocardiograma; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Tabla 3
Variables predictoras independientes asociadas al uso de estrategia invasiva precoz tras excluir del análisis a los pacientes fallecidos en las primeras 24 h

Variables predictoras	OR (IC 95%)	p
ECG de riesgo	1,794 (1,214-2,649)	0,003
Clopidogrel	0,644 (0,402-1,031)	0,067
Killip > 1	0,509 (0,344-0,754)	0,001
Riesgo hemorrágico alto	0,685 (0,436-1,075)	0,1

ECG: electrocardiograma; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

Tabla 4
Características basales de los pacientes según la estrategia utilizada

Características basales	Estrategia invasiva		p
	No (n = 192)	Sí (n = 339) ^a	
Edad, mediana (p25-p75)	75 (65-80)	71 (62-77)	0,002
Sexo (varones)	122 (63,5%)	235 (69,3%)	0,179
Factores de riesgo cardiovascular			
Hipertensión arterial	156 (81,3%)	255 (75,2%)	0,13
Dislipidemia	127 (66,1%)	215 (61,9%)	0,35
Tabaquismo	76 (39,8%)	150 (44,6%)	0,314
Obesidad	75 (39,1%)	125 (36,9%)	0,642
Antecedentes personales			
Arteriopatía periférica	31 (16,1%)	38 (11,2%)	0,109
Insuficiencia cardiaca	26 (13,5%)	20 (5,9%)	0,004
Infarto de miocardio	66 (34,4%)	85 (25,1%)	0,027
Angina	43 (22,4%)	77 (22,7%)	0,99
Lesiones coronarias conocidas	66 (34,4%)	92 (27,1%)	0,093
Accidente cerebrovascular	8 (4,2%)	25 (7,4%)	0,19
Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	25 (13%)	40 (11,8%)	0,681
Insuficiencia renal crónica	27 (14,1%)	29 (8,6%)	0,056
Tratamiento médico previo			
AAS	92 (47,9%)	154 (45,4%)	0,588
Clopidogrel	50 (26%)	56 (16,5%)	0,009
Acenocumarol	32 (16,7%)	26 (7,7%)	0,002
IECA y ARA-II	99 (51,6%)	154 (45,4%)	0,177
Betabloqueantes	61 (31,8%)	97 (28,6%)	0,489
Estatinas	114 (59,4%)	176 (51,9%)	0,103
Digoxina	5 (2,6%)	7 (2,1%)	0,764
Otros antiarrítmicos	6 (3,1%)	8 (2,4%)	0,585
Forma clínica de presentación			
ECG riesgo	55 (28,6%)	134 (39,5%)	0,014
Arritmias	45 (25,4%)	70 (21,5%)	0,319
Killip > 1	95 (49,5%)	113 (33,3%)	< 0,001
Troponina positiva	161 (87%)	276 (89,6%)	0,383
Disponibilidad de hemodinámica			
	46 (24%)	99 (29,2%)	0,224
Puntuaciones de riesgo isquémico basal			
GRACE, mediana (p25-p75)	143 (115-172)	135 (108-160)	0,024
TIMI > 4	47 (24,5%)	68 (20,1%)	0,273
Riesgo hemorrágico alto (puntuación CRUSADE)			
	164 (85,4%)	247 (72,9%)	0,001

AAS: ácido acetil salicílico; ARA-II: antagonistas de los receptores de la angiotensina II; ECG: electrocardiograma; IECA: inhibidores de la enzima conversiva de la angiotensina; p25-p75: percentil 25-percentil 75.

^a La estrategia invasiva incluye las primeras 72 h de ingreso.

Discusión

Los resultados del estudio evidencian que los pacientes diabéticos que se tratan de forma conservadora son un subgrupo caracterizado por su mayor edad y comorbilidad cardiovascular, mayor riesgo hemorrágico y ausencia de ECG de alto riesgo.

El hecho de que los pacientes sin cambios importantes en el ECG y con riesgo hemorrágico alto se traten de forma conservadora responde a la recomendación de las guías clínicas. Sin embargo, estas mismas guías recomiendan el uso de una estrategia invasiva en los pacientes de más gravedad y con mayor grado de insuficiencia cardiaca¹⁰⁻¹², lo cual no se ve reflejado en los resultados de nuestro estudio.

Tabla 5
Variables predictoras independientes asociadas al uso de la estrategia invasiva

Variables predictoras	OR (IC 95%)	p
ECG de riesgo	1.770 (1.178-2.660)	0,006
Clopidogrel	0,606 (0,382-0,959)	0,033
Acenocumarol	0,498 (0,279-0,888)	0,018
Killip > 1	0,581 (0,393-0,860)	0,007
Riesgo hemorrágico alto	0,607 (0,369-0,999)	0,050

ECG: electrocardiograma; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

En el grupo tratado de forma conservadora existe mayor prevalencia de lesiones conocidas e infarto previo, por lo que es posible que las lesiones coronarias en este grupo fueran de mayor gravedad (enfermedad multivaso, no revascularizables, etc.) y condicionasen la decisión del tratamiento conservador. En el registro ARIAM-SEMICYUC se recoge el antecedente de lesiones coronarias conocidas como existencia de lesiones coronarias significativas (> 50%) demostradas mediante coronariografía u otras técnicas de imagen, pero no se recoge si dichas lesiones son no revascularizables. Elbarouni et al. también muestran una infrutilización de las maniobras de revascularización en los pacientes diabéticos con SCASEST, y al analizar los posibles motivos, la principal causa encontrada fue la existencia de

Tabla 6
Variables predictoras independientes asociadas al uso de estrategia invasiva tras excluir del análisis a los pacientes fallecidos en las primeras 24 h

Variables predictoras	OR (IC 95%)	p
ECG de riesgo	1.934 (1.268-2.952)	0,002
Clopidogrel	0,593 (0,371-0,958)	0,032
Acenocumarol	0,483 (0,269-0,867)	0,015
Killip > 1	0,627 (0,419-0,939)	0,023
Riesgo hemorrágico alto	0,644 (0,390-1.063)	0,085

ECG: electrocardiograma; IC 95%: intervalo de confianza del 95%; OR: odds ratio.

lesiones conocidas no revascularizables o el rechazo del paciente o la familia al procedimiento⁹.

El motivo de que los pacientes con mayor grado de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se traten de forma conservadora no está claro. En nuestro estudio, los pacientes que se han tratado de forma conservadora presentaban ICC con Killip > 1, pero además tenían antecedentes de ICC e IM previos, lo cual podría estar en relación con enfermedad coronaria avanzada.

Habitualmente, en los hospitales que no disponen de laboratorio de hemodinámica, la realización de un cateterismo de forma precoz supone un problema. En nuestro estudio, la EIP se ha realizado un 10,4% más en hospitales con hemodinámica; sin embargo, esta diferencia no ha resultado estadísticamente significativa en el análisis univariante. Nuestro estudio no tiene potencia estadística suficiente para detectar una diferencia como esta, lo que no significa que no exista.

Las recomendaciones de las guías clínicas son claras y están basadas en un alto nivel de evidencia. Y aunque no conozcamos la causa, también parece claro que los clínicos no siguen estas recomendaciones. El temor a las complicaciones hemorrágicas o la presencia de lesiones coronarias avanzadas podrían ser las causas de la infrutilización de la estrategia invasiva en los pacientes diabéticos con SCASEST. Y este hecho podría estar favoreciendo el peor pronóstico de los pacientes diabéticos con SCASEST frente a los no diabéticos.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Anexo

El Grupo ARIAM-SEMICYUC está formado por varios hospitales de España y Andorra.

Bibliografía

1. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765–75.
2. Hasin T, Hochadel M, Gitt A, Behar S, Bueno H, Hasin Y. Comparison of treatment and outcome of acute coronary syndrome in patients with versus patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol*. 2009;103:772–8.
3. Quirós R, García J, Martín MD, Trujillo J, Villena MA, Perea E. Factores pronósticos y de supervivencia a largo plazo tras el diagnóstico inicial de insuficiencia cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2012;138:602–8.
4. García C, Lupón J, Urrutia A, González B, Herreros J, Altimir S, et al. Significado pronóstico de la diabetes mellitus en una población con insuficiencia cardíaca: mortalidad e ingreso por insuficiencia cardíaca al cabo de un año. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:161–5.
5. Fox KA, Clayton TC, Damman P, Pocock SJ, de Winter RJ, Tijssen JG, et al.; FIR Collaboration. Long-term outcome of a routine versus selective invasive strategy in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: a meta-analysis of individual patient data. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:2435–45.
6. Roffi M, Eberli F. Diabetes and acute coronary syndromes. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2009;23:305–16.
7. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Ståhle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary-artery disease: The FRISC II invasive randomised trial. *Lancet*. 2000;356:9–16.
8. Bhatt DL, Roe MT, Peterson ED, Li Y, Chen AY, Harrington RA, et al. Utilization of early invasive management strategies for high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: Results from the CRUSADE quality improvement initiative. *JAMA*. 2004;292:2096–104.
9. Elbarouni B, Ismaeil N, Yan R, Fox KA, Connelly KA, Baer C, et al. Temporal changes in the management and outcome of Canadian diabetic patients hospitalized for non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J*. 2011;162:347–55.
10. 2012 Writing Committee Members, Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2012;126:875–910.
11. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999–3054.
12. Civeira E, del Nogal F, Álvarez AP, Ferrero J, Alcantara AG, Aguado GH, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y tratamiento del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Med Intensiva*. 2010;34:22–45.
13. Norhammar A, Malmberg K, Rydén L, Tornvall P, Stenström U, Wallentin L. Register of Information and Knowledge about Swedish Heart Intensive Care Admission (RIKS-HIA). Under utilisation of evidence-based treatment partially explains for the unfavourable prognosis in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2003;24:838–44.
14. Norhammar A, Malmberg K, Diderholm E, Lagerqvist B, Lindahl B, Rydén L, et al. Diabetes mellitus: The major risk factor in unstable coronary artery disease even after consideration of the extent of coronary artery disease and benefits of revascularization. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43:585–91.
15. Roa L, Monreal M, Carmona JA, Aguilar E, Coll R, Suárez C. Inercia terapéutica en prevención secundaria de enfermedad cardiovascular. Registro FRENA. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:57–63.
16. Anselmino M, Bartnik M, Malmberg K, Rydén L, Euro Heart Survey Investigators. Management of coronary artery disease in patients with and without diabetes mellitus. Acute management reasonable but secondary prevention unacceptably poor: A report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2007;14:28–36.
17. Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: Clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. *Diabet Med*. 2005;22:1542–50.
18. Henriksson M, Epstein DM, Palmer SJ, Sculpher MJ, Clayton TC, Pocock SJ, et al. The cost-effectiveness of an early interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome based on the RITA 3 trial. *Heart*. 2008;94:717–23.
19. Subherwal S, Bach RG, Chen AY, Gage BF, Rao SV, Newby LK, et al. Baseline risk of major bleeding in non-ST-segment-elevation myocardial infarction: The CRUSADE (Can Rapid risk stratification of Unstable angina patients Suppress Adverse outcomes with Early implementation of the ACC/AHA Guidelines) Bleeding Score. *Circulation*. 2009;119:1873–82.
20. Felices-Abad F, Latour-Pérez J, Fuset-Cabanes MP, Ruano-Marco M, Cuñat-de la Hoz J, del Nogal-Sáez F. Indicadores de calidad en el síndrome coronario agudo para el análisis del proceso asistencial pre e intrahospitalario. *Med Intensiva*. 2010;34:397–417.