



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA

“IGNACIO CHÁVEZ”

**IMPACTO PRONOSTICO DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES NO
DIABETICOS CON INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO SOMETIDOS A
ANGIOPLASTIA PRIMARIA.**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. FABIAN O'NORE ISLAS RAMIREZ

México, Distrito Federal

Julio 2010





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
División de Estudios De Postgrado
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Título

Impacto pronóstico de la hiperglucemia en pacientes no diabéticos con infarto agudo de miocardio sometidos a angioplastia primaria.

Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Tesista:

Dr. Fabián O’nore Islas Ramírez

Residente de tercer año de la especialidad de Cardiología

Tutor de tesis:

Dr. Héctor González Pacheco

Subjefe Unidad Coronaria

Director Enseñanza:

Dr. José Fernando Guadalajara Boo

AGRADECIMIENTOS

Es difícil tratar de agradecer en un par de párrafos a todas y cada una de las personas que me han brindado su apoyo, cariño y paciencia para llegar a obtener este objetivo.

Gracias a mi madre por su incansable espíritu de lucha y fortaleza, a mi padre por su ejemplo de superación ante la adversidad, a ambos por su apoyo y amor brindado a lo largo de mi vida, jamás habría llegado hasta donde estoy de no ser por todas sus enseñanzas.

Gracias a mis hermanos Abrilh y Jass por todos los años de apoyo, cariño y todas las aventuras que juntos pasamos para llegar hasta aquí.

Gracias tíos Aarón y Paty por su gran ayuda.

Gracias a María por su gran amor, tolerancia, valor y ejemplo.

Finalmente gracias al Instituto Nacional de Cardiología y a todo el personal médico y paramédico que contribuyó con mi formación como cardiólogo.

TABLA DE CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	3
TABLA DE CONTENIDO.....	4
INTRODUCCION.....	5
JUSTIFICACION.....	6
HIPOTESIS.....	8
OBJETIVOS.....	9
MARCO TEORICO.....	10
METODOLOGIA.....	19
MATERIALES Y METODOS.....	26
ANALISIS ESTADISTICO.....	28
RESULTADOS.....	28
DISCUSION.....	44
CONCLUSION.....	48
ABREVIATURAS.....	49
REFERENCIAS.....	50

INTRODUCCIÓN

Los síndromes coronarios son una importante causa de morbilidad y mortalidad a nivel mundial y una de las principales causas de hospitalización en Latinoamérica y en México.

La hiperglucemia transitoria es común en el infarto agudo de miocardio en pacientes no diabéticos y se asocia con mal pronóstico. Existen pocos y limitados datos respecto al pronóstico de estos pacientes cuando son sometidos a intervención coronaria percutánea.

En el presente trabajo se pretende determinar la relación que existe entre el pronóstico, resultado angiográfico, complicaciones y mortalidad de los pacientes con infarto agudo de miocardio que son sometidos a angioplastia primaria y que además cursan con hiperglucemia sin tener diagnóstico previo de diabetes mellitus.

JUSTIFICACIÓN

La hiperglucemia se presenta en cerca de la mitad de pacientes con infarto con elevación del segmento ST y sólo una quinta parte de estos pacientes serán reconocidos como diabéticos. Niveles de glucosa elevados al momento de la admisión hospitalaria tienen implicación negativa independiente en la mortalidad de pacientes con infarto de miocardio. Si bien la glucosa en ayuno del día posterior al ingreso es mejor predictor, niveles de glucemia mayor a 126mg/dL al ingreso se asocia a mortalidad similar tanto en diabéticos como no diabéticos con un incremento de 4% en la mortalidad por cada 18mg/dL por arriba de dicha cifra.

La hiperglucemia parece inducir un estado complejo y desfavorable de circunstancias bioquímicas y celulares, incluyendo efectos deletéreos en el flujo coronario epicárdico y la microcirculación, además de efectos adversos en la función plaquetaria, coagulación y fibrinólisis.

Está bien establecido que en pacientes con hiperglucemia a quienes se les realiza angioplastia con o sin implante de stent tienen mayor incidencia de re-estenosis intrastent a un año. Se ha demostrado también que en pacientes no diabéticos con intolerancia a glucosa el riesgo de hiperplasia neoíntima y re-estenosis es mayor que en aquellos con glucemia normal en ayuno.

Se sabe también que en aquellos pacientes sometidos a angioplastia primaria que cursan con hiperglucemia presentan flujos menores al TIMI 3 previo al intervencionismo. En dicho contexto, la hiperglucemia al ingreso es un fuerte predictor de pobre flujo epicárdico en la arteria responsable del infarto.

En este trabajo se pretende conocer cuáles son las características demográficas, clínicas, angiográficas y mortalidad hospitalaria de los pacientes ingresados a la unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología con diagnóstico de infarto con elevación del segmento ST y que fueron sometidos a angioplastia primaria, todo ello en el contexto de hiperglucemia al momento de la admisión hospitalaria. Además se busca determinar el pronóstico y evolución de estos pacientes posterior al intervencionismo.

Esta información es de suma relevancia ya que hasta el día de hoy no hay publicaciones al respecto en nuestra población y no se ha considerado esta variable como parte importante en la evaluación y manejo de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST.

Este estudio puede contribuir para identificar la hiperglucemia aguda en el paciente con IAM CEST como un factor de riesgo para una evolución adversa y establecer de forma temprana el manejo con insulina intravenosa ya que ha demostrado disminuir la mortalidad hospitalaria y a 1 año en estos pacientes.

HIPOTESIS

Los pacientes con infarto de miocardio e hiperglucemia al momento de admisión hospitalaria sometidos a angioplastia primaria, tienen diferencias en la evolución y pronóstico en comparación con aquellos quienes cuya glucemia es normal.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

Determinar la mortalidad en pacientes con infarto agudo de miocardio e hiperglucemia al momento de admisión hospitalaria que son sometidos a angioplastia primaria.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Determinar las características demográficas y clínicas de los pacientes con IM CEST e hiperglucemia al momento del ingreso, sometidos a angioplastía primaria.
- Conocer el flujo TIMI pre y post intervencionismo.
- Comparar la mortalidad de pacientes con hiperglucemia al ingreso respecto a aquellos que tuvieron glucemia normal.

MARCO TEÓRICO

Base fisiopatológica de la isquemia miocárdica.

El miocardio es un tejido inminentemente aeróbico, ya que su oxigenación depende de la oxigenación de los sustratos para producir energía. Normalmente el oxígeno llega al miocardio a través de la sangre oxigenada que proviene del ventrículo izquierdo, y viaja a través de las arterias coronarias hasta el seno del tejido miocárdico. Normalmente la presión de perfusión y el gradiente aorta-arteriolas asegura una perfusión miocárdica adecuada. (1)

La red vascular coronaria posee un mecanismo de autorregulación que puede definirse como la capacidad del lecho vascular para ajustar su resistencia con el objeto de mantener un flujo sanguíneo constante a pesar de que haya cambios en la presión de perfusión y esa es la manifestación del tono miogénico. Esta autorregulación es dependiente del consumo miocárdico de oxígeno. (1)

Se define como isquemia miocárdica al proceso mediante el cual se reduce la presión de perfusión sanguínea en un área del músculo cardíaco que condiciona una privación de oxígeno tisular y evita la remoción de sus productos catabólicos. Cuando la cantidad de oxígeno que llega al miocardio es insuficiente para mantener los requerimientos de la respiración mitocondrial, se inhibe la producción aeróbica de fosfatos de alta energía, que da lugar al aumento en la producción de lactato. (1)

La isquemia produce sobre la célula miocárdica cambios en el potencial de acción transmembrana, acidosis tisular, muerte celular por falta de síntesis de proteínas. Además altera su función con depresión rápida de la contractilidad,

produciendo inmediata ausencia de contracción (acinesia) de la zona afectada. Se han descrito múltiples causas de cardiopatía isquémica. Entre estas encontramos las anatómicas como son la aterosclerosis coronaria y las arteritis. También las funcionales como el espasmo coronario y las mixtas (anatómicas y funcionales). (1)

Criterios diagnósticos y definición de infarto agudo de miocardio

El término infarto de miocardio debe ser utilizado cuando existe evidencia de necrosis miocárdica en un panorama consistente con isquemia miocárdica. Bajo estas condiciones cualquiera de los siguientes criterios se utiliza para el diagnóstico de infarto al miocardio:

-Detección de elevación o caída de marcadores cardíacos (preferiblemente la troponina)

Con un valor al menos por arriba del percentil 99 del límite superior de referencia junto y al menos uno de los siguientes:

- síntomas de isquemia
- cambios electrocardiográficos indicativos de isquemia nueva (nuevos cambios en el segmento ST o la aparición de un nuevo bloqueo de rama izquierda)
- desarrollo de ondas Q patológicas en el electrocardiograma
- evidencia por imagen de nueva pérdida de miocardio viable o una nueva alteración en la movilidad regional.

- Muerte súbita inesperada que incluye paro cardíaco frecuentemente con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica y acompañado de una nueva elevación del ST o un nuevo bloqueo de rama izquierda, y/o evidencia angiográfica de trombo fresco por angiografía coronaria o autopsia. (2)

Para intervenciones percutáneas en pacientes con valores normales basales de troponinas se considera como indicador de necrosis peri-procedimiento las elevaciones de biomarcadores por arriba del percentil 99. Por acuerdo de expertos las elevaciones de enzimas cardíacas mayores a 3 veces el percentil 99 del límite superior establecido, han sido asignadas como infarto al miocardio asociado a una angioplastia. (2)

Para la cirugía de revascularización coronaria en pacientes con troponinas basales normales las elevaciones de los biomarcadores por arriba del percentil 99 del límite superior establecido son indicadores de necrosis peri-procedimiento. Por consenso los aumentos de los biomarcadores a un nivel mayor de 5 veces el percentil 99 por el límite superior establecido junto a una nueva aparición de onda Q patológica o un nuevo bloqueo de rama izquierda, o la demostración angiográfica de una oclusión del injerto o la arteria nativa, o la evidencia por imagen de nueva pérdida de miocardio viable. (2)

Definición de infarto al miocardio antiguo

Se consideran como criterios para un infarto de miocardio previo el desarrollo de ondas Q patológicas con o sin la presencia de síntomas, evidencia por imagen de una región con pérdida de miocardio viable y que esta adelgazado o con alteraciones en la contractilidad en ausencia de una causa no isquémica. (2)

Las ondas Q o complejos QS en ausencia de otra causa, son usualmente patognomónicas de un infarto al miocardio previo. La especificidad del electrocardiograma de infarto al miocardio es mayor cuando las ondas Q ocurren en varias derivaciones. Los cambios en el segmento ST o en la onda T por si solas son hallazgos no específicos de necrosis miocárdica, sin embargo cuando estas anormalidades ocurren en las mismas derivaciones que las ondas Q la probabilidad de infarto al miocardio se aumenta. (2)

Clasificación clínica de los diferentes tipos de infarto

TIPO 1

Infarto al miocardio espontáneo relacionado a isquemia ocasionado por un evento coronario primario, tal como una erosión de una placa y/o rotura, fisura o disección. (2)

TIPO 2

Infarto al miocardio secundario a isquemia debido a un aumento en las demandas de oxígeno o disminución en el aporte. (2)

TIPO 3

Muerte súbita de origen cardíaco incluyendo el paro cardíaco, frecuentemente

acompañado con síntomas sugestivos de isquemia miocárdica, cambios electrocardiográficos, o evidencia de un trombo fresco por angiografía o autopsia, pero la muerte ocurre antes que las muestras de sangre puedan ser obtenidas. (2)

TIPO 4 a

Infarto de miocardio asociado con angioplastia. (2)

TIPO 4 b

Infarto al miocardio asociado con trombosis intra-stent documentado por angiografía o autopsia. (2)

TIPO 5

Infarto de miocardio asociado a cirugía de revascularización. (2)

HIPERGLUCEMIA Y SU ASOCIACIÓN CON EL INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO.

La hiperglucemia asociada a enfermedades críticas –incluyendo el infarto agudo de miocardio– es consecuencia de muchos factores como elevación de cortisol, catecolaminas, glucagón, hormona de crecimiento, gluconeogénesis y glucogenólisis y resistencia a insulina, esta última se ha demostrado hasta en 80% de pacientes críticamente enfermos.(3)

Se considera hiperglucemia cuando el paciente presenta más de 126mg/dL en el momento de la admisión hospitalaria. (6)

Anteriormente se consideraba a la hiperglucemia como una respuesta adaptativa

esencial para la supervivencia de pacientes críticamente enfermos y no era controlada de forma rutinaria. (9) Sin embargo, la evidencia reciente indica que la hiperglucemia descontrolada se asocia con mal pronóstico, lo cual ha llevado a buscar prevención y control de la hiperglucemia en el paciente críticamente enfermo. (4)

La hiperglucemia aguda ocurre en aproximadamente 50% de los pacientes que cursan con infarto de miocardio con elevación del ST, cuando se realiza una prueba de tolerancia a la glucosa a estos pacientes, 65% de ellos –sin antecedentes previos– se diagnostican con intolerancia a glucosa o diabetes mellitus. (6)

El estrés cardiovascular induce la liberación de catecolaminas, cortisol, glucagón y otras hormonas que producen incremento en la glucosa y ácidos grasos libres que favorecen la gluconeogénesis hepática y disminuyen la captación periférica de glucosa. Los efectos adversos de la hiperglucemia en el miocardio infartado incluyen disfunción ventricular izquierda, mayor incidencia de fenómeno de no reflujo y tendencia a arritmias graves. Se han propuesto diversos mecanismos sobre el papel deletéreo de la hiperglucemia en la isquemia miocárdica aguda como el aumento en el estrés oxidativo, activación de la cascada de coagulación y de plaquetas, además favorece la inflamación y disfunción endotelial. (12)

Existe evidencia in vivo de efectos protrombóticos de la hiperglucemia, la exposición selectiva a hiperglucemia durante 24 horas en voluntarios sanos, mostró aumento en la actividad del factor tisular procoagulante. La hiperglucemia

activa la agregación plaquetaria y favorece la generación de trombina y activa el factor VII de coagulación. (13) Se ha demostrado también que en condiciones in vitro la hiperglucemia se asocia a aumento en las propiedades coagulantes de la fibrina y disminución en la fibrinólisis comparado con resultados durante normoglucemia. Recientemente se ha demostrado que en pacientes con infarto agudo de miocardio sin historia previa de diabetes mellitus 2 e hiperglucemia aguda existe aumento en la formación de trombina, activación plaquetaria y alteraciones en la estructura y función de la fibrina. (12)

Existe una asociación positiva entre la glucosa sérica en el momento del infarto y la mortalidad de los pacientes, en un metanálisis que reportó la mortalidad del infarto agudo de miocardio asociado a hiperglucemia al momento de la admisión hospitalaria, los análisis multivariados demostraron que aquellos pacientes cuyo nivel de glucemia fue entre 110 y 143mg/dL tuvieron 3.9 veces mayor riesgo de muerte comparado con aquellos con glucemia menor. Valores entre 144 y 180mg/dL se asociaron con un riesgo tres veces mayor falla cardíaca y choque cardiogénico. Además del valor glucémico al ingreso se ha observado relación entre la glucosa en ayuno 34 horas posteriores y la mortalidad a 30 días. (5)

Los posibles mecanismos por lo que la hiperglucemia aguda condiciona mal pronóstico fueron estudiados en 460 pacientes hospitalizados por infarto de miocardio con elevación del ST sometidos a angioplastia primaria, 322 (70%) pacientes tuvieron glucosa mayor a 140mg/dL de los cuales sólo 14% tenían

antecedente de diabetes mellitus. (20) Aquellos pacientes con hiperglucemia tuvieron menor incidencia de flujo TIMI 3 previo a la intervención coronaria percutánea, 12% contra 28% en aquellos pacientes con normoglucemia. La alteración en el flujo coronario sugiere un estado protrombótico o disfunción endotelial asociada a la hiperglucemia. (19)

Algunos estudios también sugieren que la hiperglucemia al momento del ingreso hospitalario es un marcador de severidad de la enfermedad coronaria y en consecuencia el mal pronóstico para estos pacientes. (18)

En una revisión de 4224 pacientes sometidos a trombolisis o intervención coronaria percutánea se observó una relación de tipo “curva U” entre la glucosa sérica al ingreso y la mortalidad o recurrencia de infarto a 30 días. La mortalidad en pacientes con glucemia entre 81-99mg fue de 1.0% comparado con 4.7% en aquellos con hiperglucemia severa >199mg/dL. La recurrencia de infarto a 30 días fue de 4.2% y 7.2% respectivamente. Tras el ajuste en las diferencias de base, el riesgo relativo de muerte fue significativamente mayor en pacientes con hiperglucemia severa respecto al grupo de euglucemia, esto fue significativamente mayor en aquellos pacientes que ingresaron con glucemia entre 150-199mg/dL. (16)

La frecuencia con que los pacientes que cursan con infarto agudo de miocardio son portadores de diabetes fue objeto de un estudio prospectivo en el que se evaluó el metabolismo de la glucosa mediante la glucosa en ayuno y una prueba de tolerancia a la glucosa. (20) Los criterios para diagnosticar diabetes fueron

glucosa en ayuno >126mg/dL o glucosa postcarga de glucosa >200mg/dL. Se diagnosticó intolerancia a glucosa cuando el valor en ayuno fue entre 110-125mg/dL o cuando el valor postcarga de glucosa fue entre 140-200mg/dL. (20)

Se documentó intolerancia a glucosa en 35% de los pacientes al egreso hospitalario y diabetes mellitus previa no diagnosticada en 25% de los pacientes. En el seguimiento de estos pacientes a tres meses también se demostró que la hemoglobina glucosilada al ingreso fue también un factor independiente de mal pronóstico en los pacientes con hiperglucemia al ingreso hospitalario. (20)

En estudios experimentales se ha observado hiperactividad plaquetaria en presencia de hiperglucemia, además se ha demostrado hiposensibilidad a los antiplaquetarios y aumento de la actividad plaquetaria en sitios de daño endotelial. (11) Existe también aumento de activadores plaquetarios que producen daño vascular (CD-62P, CD-63, PAC-1). (14) La respuesta plaquetaria a sustancias como adrenalina, ADP y trombina es mediante aumento de su actividad. La hiperactividad plaquetaria inducida por trombina no disminuye aún después de siete días de insulinización, por lo que se perpetúa el daño vascular mediado por plaquetas. Esta demostrada también la hiperexpresión de GPIIb/IIIa, mayor unión fibrinógeno e hiperagregabilidad plaquetaria. (15)

La hiperglucemia inhibe las acciones inhibitorias de la insulina y la PGI₂ sobre la activación plaquetaria, la mala regulación de la actividad plaquetaria es clave en la patogénesis de la aterosclerosis y de las complicaciones en pacientes con síndromes coronarios agudos. (7)

METODOLOGIA

Tipo de Estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, de casos y controles. Las variables continuas se expresan como media \pm desviación estándar, y las variables categóricas como valor absoluto y porcentaje.

La comparación de medias de muestras independientes se realizó mediante la prueba de t student y la comparación de proporciones con el test de la χ^2 . Se consideró estadísticamente significativo un valor de $p < 0.05$. Se realizó análisis multivariado para valorar el riesgo relativo.

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS, versión 10.0 para Windows. Las gráficas se obtuvieron con el paquete GraphPad versión 5.0. (21)

UNIVERSO Y MUESTRA

Se analizó la base de datos de la unidad de cuidados coronarios del instituto nacional de cardiología a partir de septiembre del 2005, hasta Junio del 2010. Se tomó como universo y muestra a todos los pacientes ingresados a la unidad coronaria con diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del ST sometidos a angioplastia primaria en dicho período de tiempo. De grupo control se tomaron los pacientes hospitalizados en la unidad coronaria con diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del ST sometidos a angioplastia primaria y glucemia menor a 126mg/dL. Los pacientes con diagnóstico de síndrome coronario con elevación del ST sometidos a angioplastia primaria y con

glucemia mayor a 126mg/dL al momento de su ingreso hospitalario fueron el grupo en estudio.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes no diabéticos con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con elevación del ST llevados a angioplastia primaria.

CRITERIO DE EXCLUSIÓN

- Pacientes diabéticos
- Pacientes con choque cardiogénico
- Pacientes trombolizados previo al ingreso a sala de hemodinámica
- Diagnóstico de infarto sin elevación del segmento ST

VARIABLES

Variables demográficas

Género

Edad

Variables Clínicas

Historia familiar de EAC

Hipertensión arterial sistémica

Tabaquismo

IRC

IAM previo

Aspirina previa

ACTP previo

CRVC previa

EVC previo

Variables diagnósticas y terapéuticas

Clase Killip-Kimbal

Flujo TIMI pre intervencionismo

Localización del infarto

Angioplastia

Aspirina

Heparina no fraccionada

Estatina

B bloqueador

IECA

Nitroglicerina IV

Inhibidores de glucoproteína IIb-IIIa

Clopidogrel

Troponina I

Variables de desenlace

Flujo TIMI y TMP post intervencionismo

Fenómeno de no reflujo

Reinfarto

Angina recurrente

Insuficiencia cardiaca

Arritmias ventriculares

Trombosis subaguda del stent

Mortalidad

OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Variable	Definición	Indicador	Escala o Valor
Edad	Período que va desde el nacimiento hasta el momento de la investigación	Años	Años
Género	Características fenotípicas sexuales secundarias	Sexo referido por paciente	Masculino o femenino
Hiper glucemia	Glucosa sérica >126mg/dL.	Expediente clínico	Presencia o ausencia

Hipertensión arterial sistémica	Antecedente, o detección intrahospitalaria	Expediente clínico/interrogatorio	Presencia o ausencia
Dislipidemia	Alteración en niveles de colesterol LDL, HDL o triglicéridos	Expediente clínico/interrogatorio	Presencia o ausencia
Tabaquismo	Antecedente o consumo habitual de tabaco	Expediente clínico/Interrogatorio	Presencia o ausencia
Mortalidad	Defunción durante su hospitalización	Expediente clínico	Presencia o ausencia
Coronariografía	Realización de cateterismo diagnóstico	Expediente clínico	Presencia o ausencia
Angioplastia	Realización de cateterismo cardíaco con intervención	Expediente clínico	Presencia o ausencia
Flujo TIMI pre y post cateterismo	Medición cualitativa del	Expediente clínico	Escala TIMI 0

	flujo epicárdico coronario		TIMI 1 TIMI 2 TIMI 3
Clase Killip	Estratificación clínica del estado hemodinámico del paciente	Expediente Clínico	Escala Killip I Killip II Killip III Killip IV
Fenómeno de No reflujo	ausencia de flujo, no atribuible a oclusión aguda, disección o espasmo coronario	Expediente Clínico	Presencia o ausencia
Reinfarto de Miocardio	Documentar tras las primeras 24 horas de evolución del IAM índice, una nueva elevación enzimática que se podía asociar o no con la aparición de dolor torácico y/o cambios en el ECG.	Expediente clínico	Presencia o ausencia

Arritmias Ventriculares	Taquicardia ventricular o fibrilación ventricular	Expediente clínico	Presencia o ausencia
Angina Recurrente	Dolor torácico típico para cardiopatía isquémica 24 horas posterior al ingreso.	Expediente clínico	Presencia o ausencia
Insuficiencia cardiaca aguda	Comienzo rápido de síntomas y signos secundario a una función cardíaca anormal	Expediente clínico	Presencia o ausencia
Trombosis subaguda del stent	Aparición tras las primeras 24 horas postimplante de muerte, IAM u oclusión angiográfica del <i>stent</i> .	Expediente clínico	Presencia o ausencia

MATERIALES Y MÉTODOS

Se solicitó aprobación del estudio por parte de la Dirección de Enseñanza de Instituto Nacional De Cardiología “Ignacio Chávez”. Se incluyeron como muestra y universo a todos los pacientes con síndromes coronarios agudos tipo infarto de miocardio con elevación del ST hospitalizados en la unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología desde septiembre 2005 a junio de 2010.

Se obtuvo la información requerida de la base de datos de la unidad coronaria, la cual incluye las variables demográficas de interés, variables clínicas, valores de laboratorio y angiográficos pre y post intervencionismo, así como la mortalidad tanto en el grupo de pacientes con hiperglucemia como aquellos con glucemia menor a 126mg/dL.

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo con elevación del ST a quienes se sometió a angioplastia primaria. Se compararon las características clínicas, angiográficas, complicaciones y mortalidad de ambos grupos.

Se excluyeron todos los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo sin elevación del ST, pacientes en choque cardiogénico, pacientes trombolizados antes de ingresar a sala de hemodinámica y pacientes en quienes no se realizó angioplastia primaria.

Se estudiaron las características demográficas de los pacientes incluyendo, edad, género, factores de riesgo cardiovascular incluyendo: historia familiar de cardiopatía isquémica, tabaquismo, dislipidemia, hipertensión arterial sistémica, cardiopatía isquémica previa o revascularización intervencionista y/o quirúrgica previa. Se obtuvieron los signos vitales, así como la clasificación de Killip y Kimbal al ingreso de los pacientes.

Se estudió la distribución de los pacientes según las características angiográficas y la mortalidad en cada grupo.

Se identificó cualquier complicación durante el internamiento tales como re-infarto durante el internamiento, angina recurrente, insuficiencia cardiaca aguda, taquicardia ventricular o fibrilación ventricular y sangrado mayor según la escala de TIMI.

Se identificó el tratamiento recibido durante el internamiento en ambos grupos incluyendo administración de HNF, tirofiban, aspirina, clopidogrel, IECA, beta bloqueador, estatina, nitroglicerina intravenosa y calcio antagonistas.

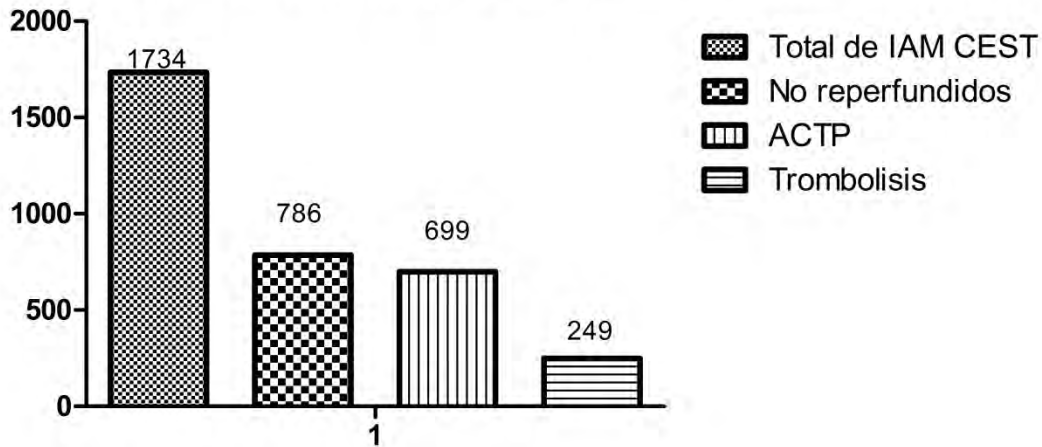
ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos de las variables cuantitativas (continuas) se presentan como media \pm desviación estándar y las proporciones como porcentajes. Las diferencias entre las variables categóricas se analizaron mediante la prueba de la χ^2 de Pearson. Para las variables continuas se utilizó la prueba de la t de Student. Los contrastes se plantearon bilateralmente y se consideraron significativos los valores de $p < 0,05$. Se realizó análisis multivariado para valorar el riesgo relativo. Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS, versión 10.0 para Windows. Las gráficas se obtuvieron con el paquete GraphPad versión 5.0 para Windows. (21)

RESULTADOS

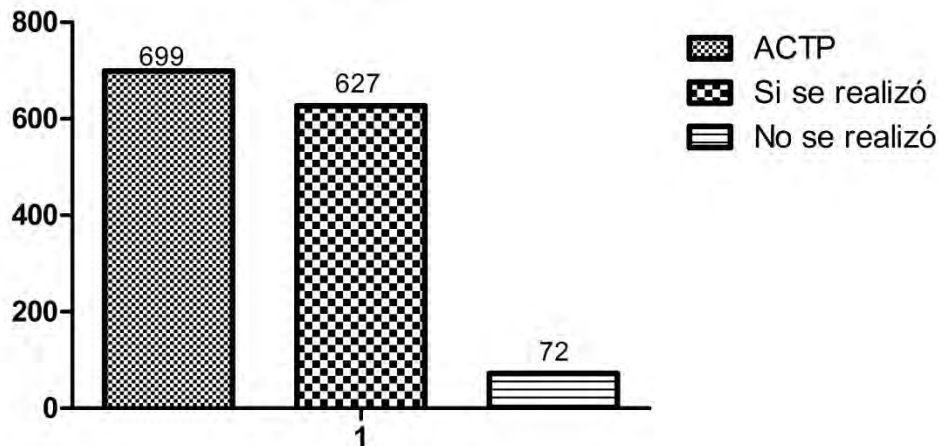
Se obtuvo un total de 1734 pacientes hospitalizados por infarto de miocardio con elevación del ST en la unidad coronaria del Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez” en el período de tiempo establecido. De éste número de pacientes 786 (45.3%) no recibieron terapia de reperfusión, 699 (40.3%) pacientes fueron llevados a ACTP y 249 (14.4%) pacientes recibieron trombolisis.

Distribución de pacientes



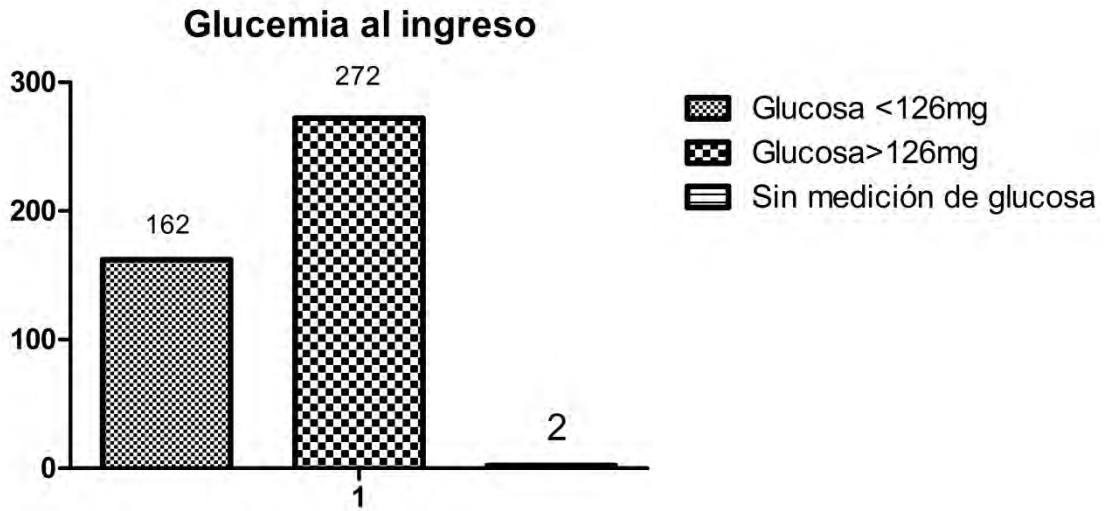
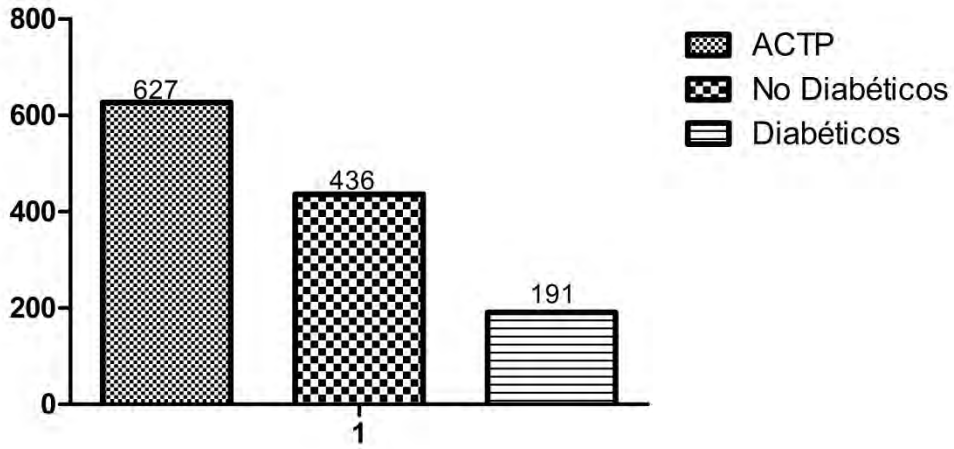
De los pacientes llevados a sala de hemodinámica para ACTP, ésta se realizó en 627 (89.7%) de los pacientes y no se realizó en 72 (10.2%) pacientes.

ACTP



Del grupo de pacientes sometidos a ACTP, 191 (30.5%) tenían diagnóstico previo de diabetes mellitus 2 y 436 pacientes (69.5%) se catalogaron como no diabéticos. (G-3) De los pacientes no diabéticos 162 (37.2%) presentaron glucemia menor a 126mg/dLy272 (62.4%)pacientes ingresaron con glucemia

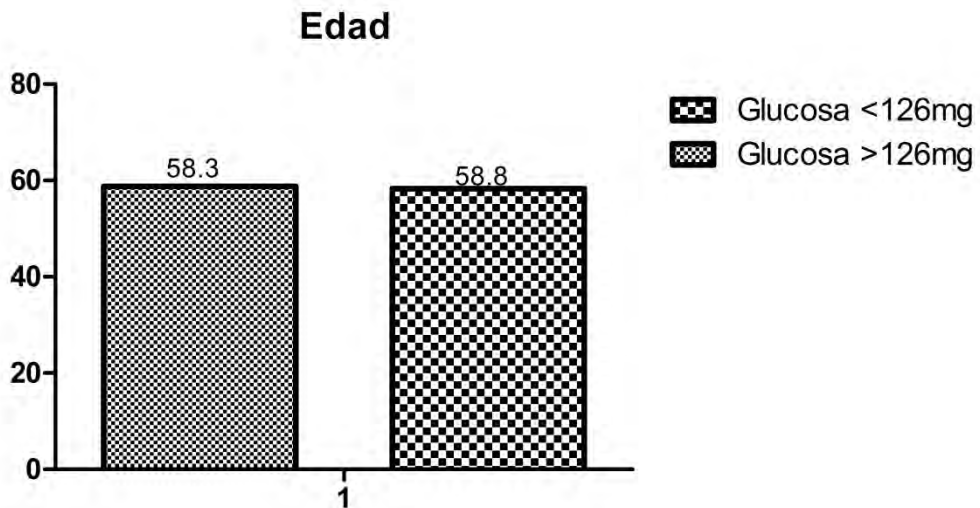
menor a 126mg/dL. Sólo 2 (0.5%) pacientes no tuvieron medición de glucosa al ingreso.



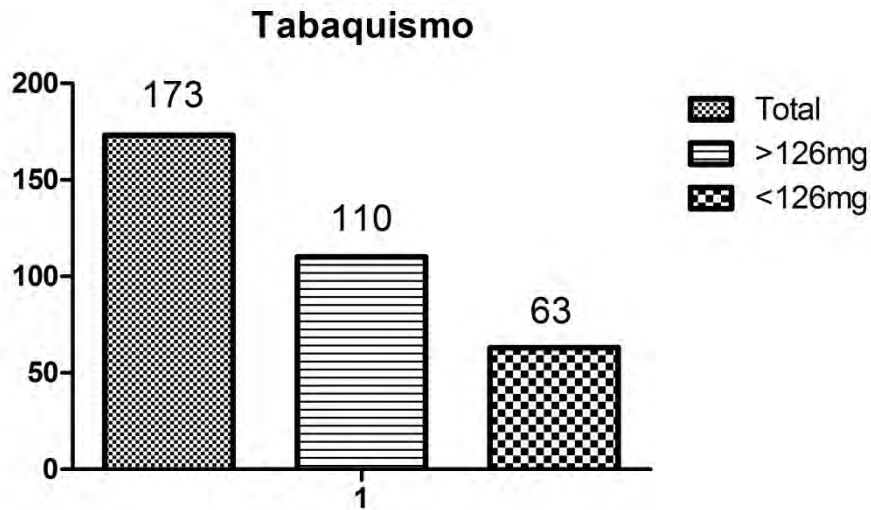
Las características demográficas y de antecedentes de los pacientes se describen en la tabla 1.

	<126mg	>126mg	P
Edad	58.3	58.8	0.82
Sexo masculino	141 (87%)	240 (88.2%)	0.41
Tabaquismo	63 (38.9%)	110 (40.4%)	0.41
Aspirina previa	39 (24.1%)	59 (21.7%)	0.25
Hipertensión arterial	76 (46.9%)	138 (50.7%)	0.63
Historia Familiar de EAC	24 (14.8%)	27 (9.9%)	0.86
Infarto previo	27 (16.7%)	59 (21.7%)	0.21
ACTP previa	13 (8%)	27 (9.9%)	0.60
CRVC previa	3 (1.9%)	10 (3.7%)	0.38
IRC	2 (1.2%)	2 (0.7%)	0.63

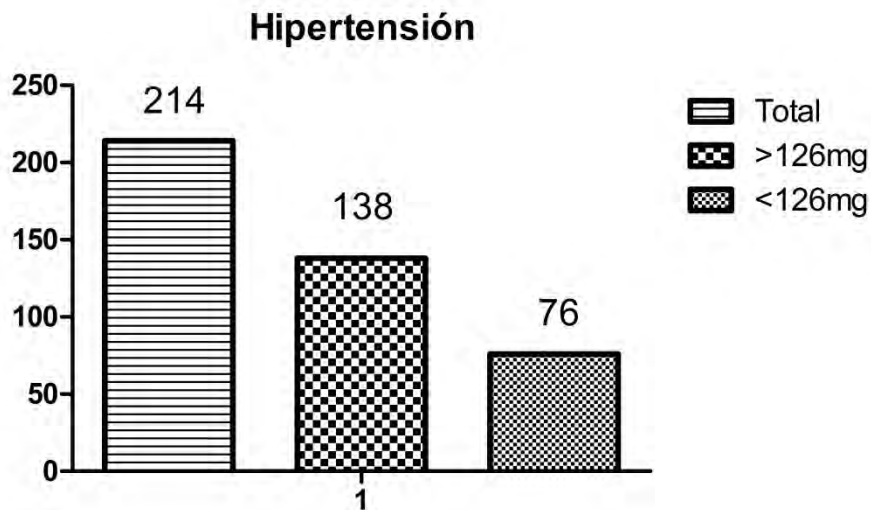
Registramos una media de 58.8 años de edad en el grupo con glucosa >126mg/dL y una media de 58.3 años para el grupo con glucosa <126mg/dL sin diferencia estadísticamente significativa, p: 0.82.



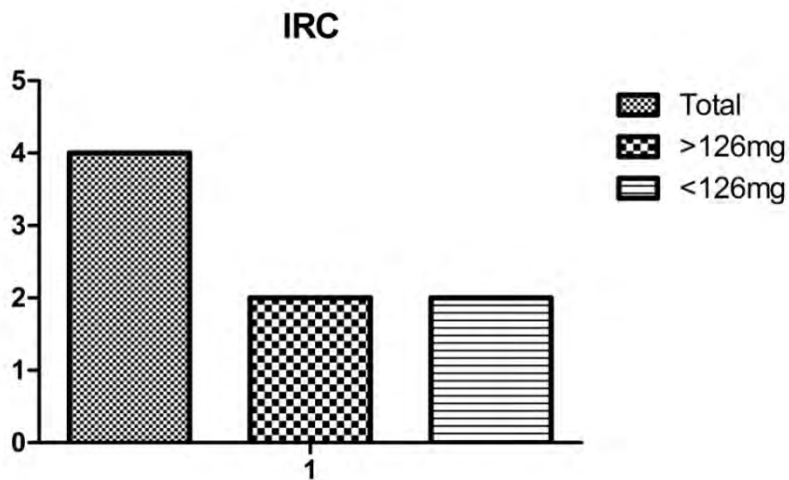
El tabaquismo fue reportado en 110 (40.4%) de los pacientes con glucosa >126mg/dLy en 63 (38.9%) de los pacientes con glucosa <126mg/d, con un valor de p: 0.41.



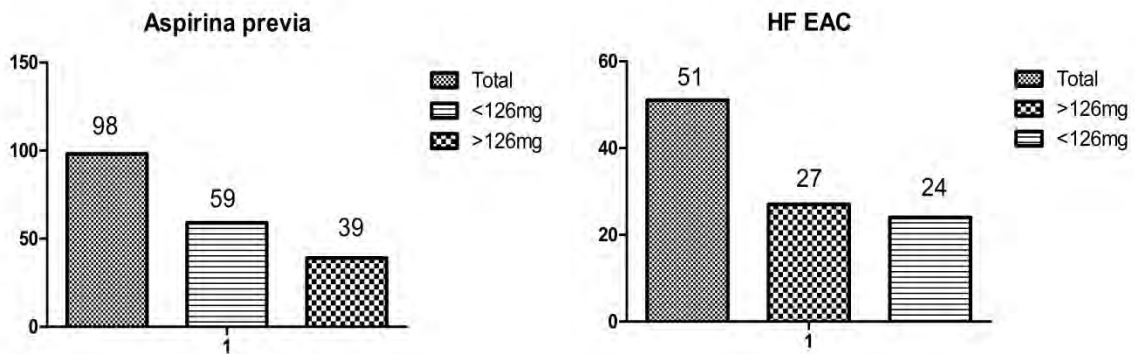
La hipertensión arterial fue un antecedente reportado en 138 (50.7%) de los pacientes con glucosa >126mg/dL y en 76 (46.9%) de los pacientes con glucosa <126mg/dL, con un valor de p: 0.25.



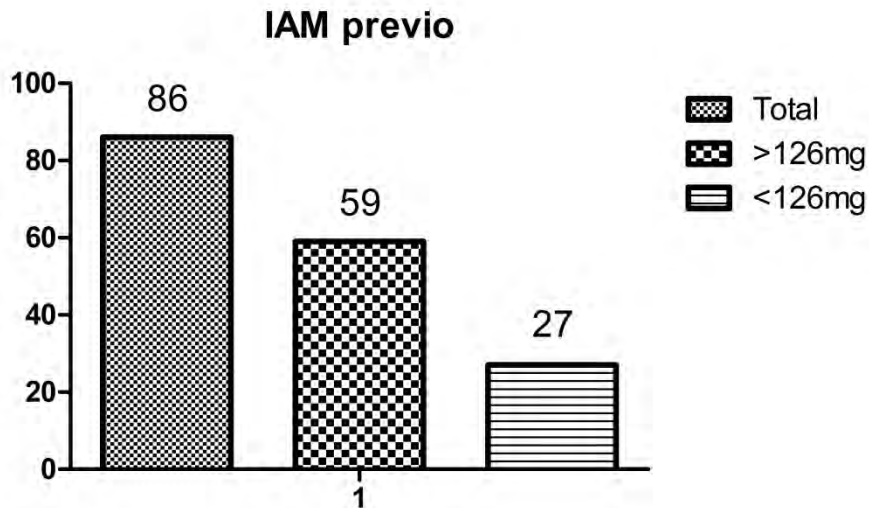
En cuanto a la insuficiencia renal crónica, se documentó en 2 (1.2%) en pacientes con glucosa <126mg y también en 2 (0.7%) pacientes con glucosa >126mg, con un valor de p: 0.63.



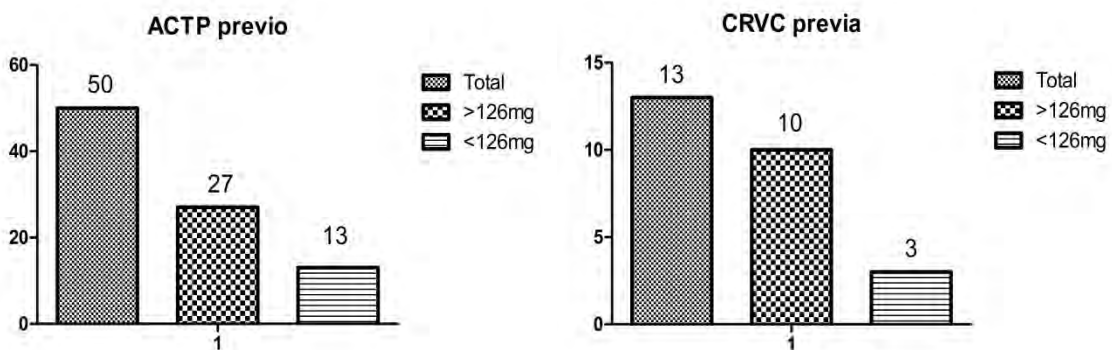
El uso de aspirina previa se documentó en 59 (21.7%) pacientes con glucosa >126mg y en 39 (24.1%) pacientes con glucosa <126mg, con una p: 0.63. En cuanto a la historia familiar de enfermedad arterial coronaria, se encontró en 27 (14.8%) pacientes con glucosa >126mg y en 24 (14.8%) pacientes con glucosa <126mg, con una p: 0.86.



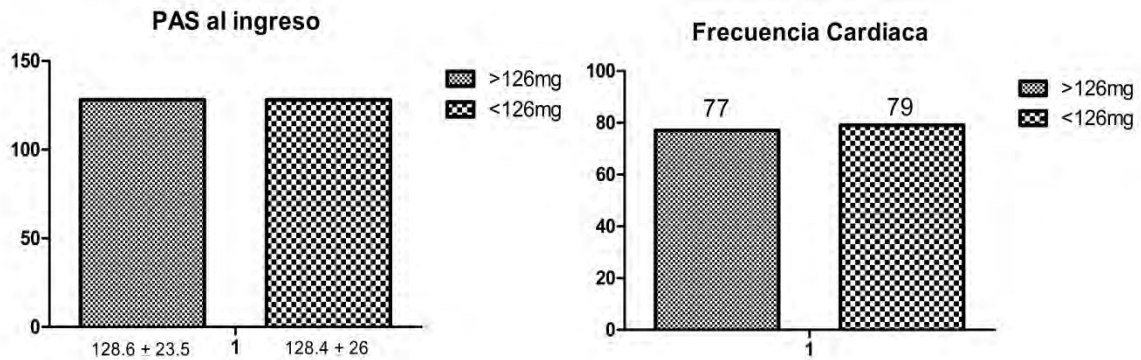
En cuanto al antecedente de infarto previo, se documentó en 59 (21.7%) pacientes con glucosa >126mg y en 27 (16.7%) pacientes con glucosa <126mg, sin diferencia estadísticamente significativa con una p: 0.21. (G-10)



La CRVC y ACTP previas tampoco demostraron diferencia estadísticamente significativa con valores de p: 0.38 y 0.60 respectivamente.



No hubo diferencia estadísticamente significativa en la evaluación de la presión arterial sistólica y la frecuencia cardiaca al ingreso hospitalario, con valores de p: 0.95 y 0.19 respectivamente.



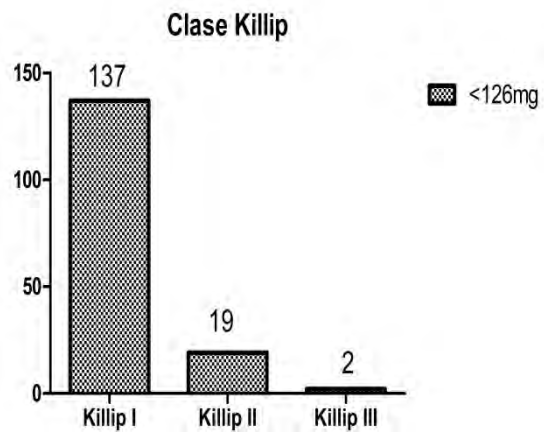
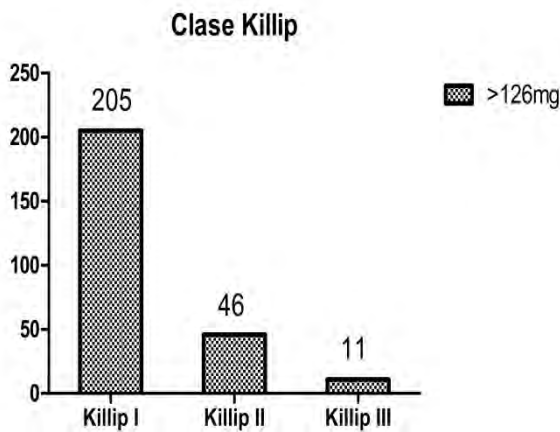
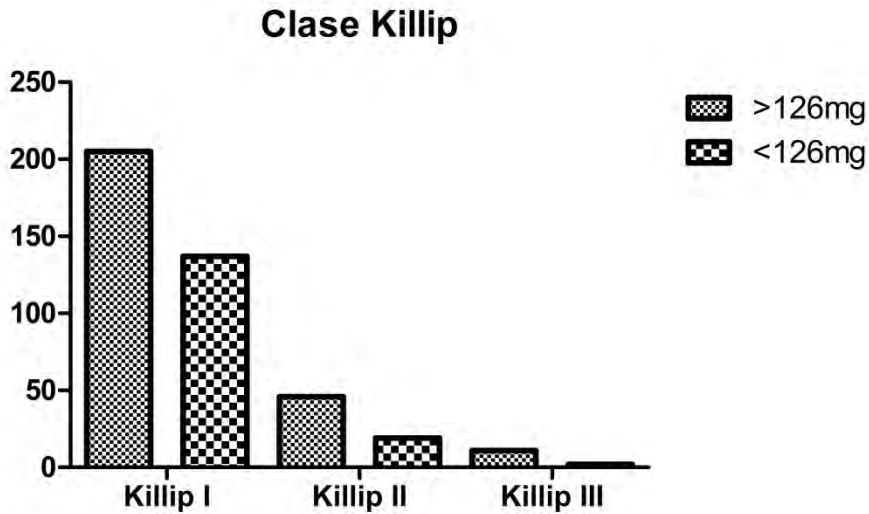
La presión arterial media en los pacientes con glucosa <126mg fue de 96.06mmHg (\pm 17.01) y en los pacientes con glucosa >126mg fue de 96.2mmHg (\pm 19.6) con una p: 0.93

La clase Killip-Kimball al ingreso hospitalario en los pacientes con glucosa <126mg fue reportada de la siguiente manera:

- Killip I – 137 (85.6%)
- Killip II – 19 (11.9%)
- Killip III – 2 (1.3%)

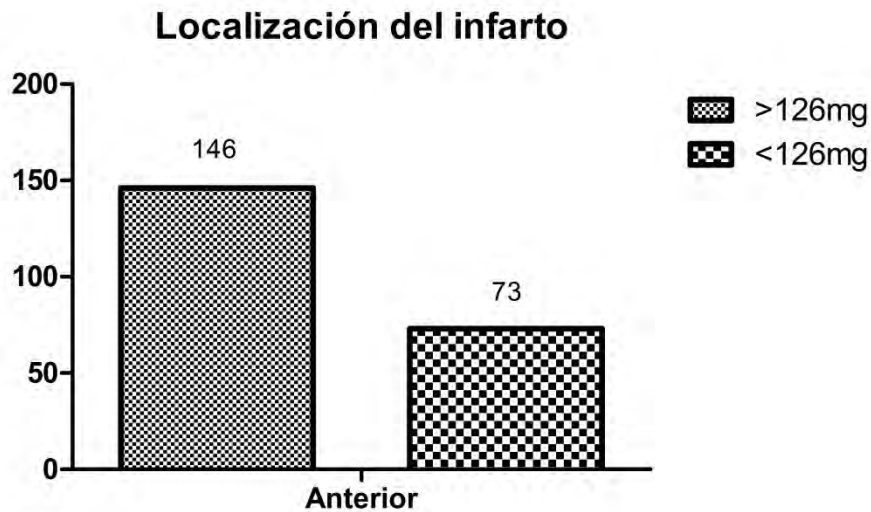
Para los pacientes con glucosa >126mg la clase Killip-Kimball se reportó de la siguiente manera:

- Killip I – 205 (76.2%)
- Killip II – 46 (17.1%)
- Killip III – 11 (4.1%)

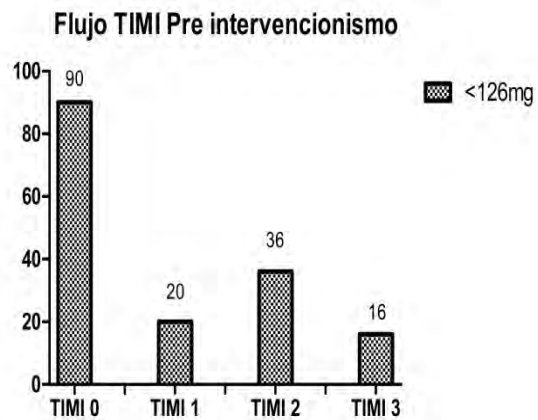
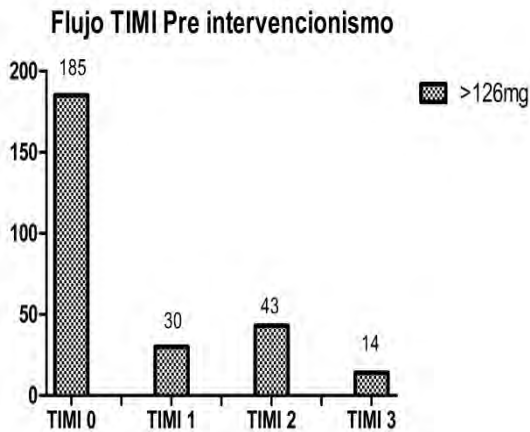
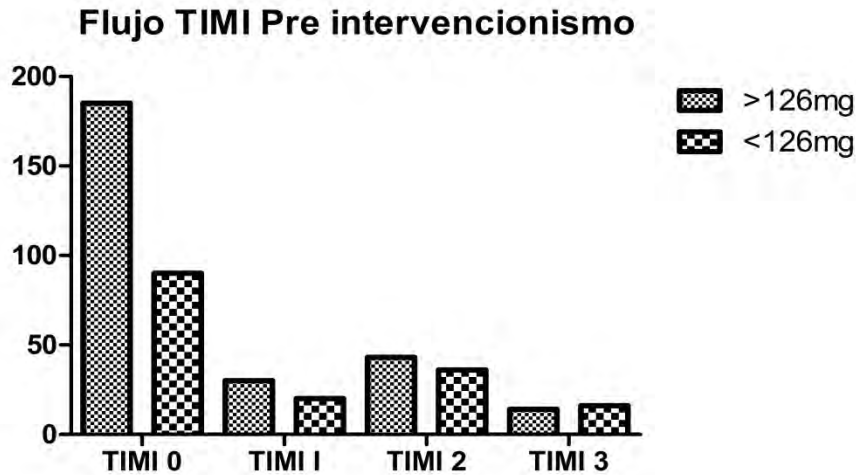


El valor de P para la clase Killip-Kimball no fue estadísticamente significativa con 0.09.

La localización del infarto fue documentada como anterior y no anterior, en los grupo control con glucosa <126mg el infarto anterior se presentó en 73 (45.1%) pacientes, mientras que en el grupo con glucosa >126mg el infarto anterior se presentó en 146 (53.7%) pacientes, con un valor de p: 0.09



En la coronariografía previa al intervencionismo se documentó el flujo TIMI en la arteria responsable del infarto el flujo TIMI 0 se observó en 90 (55.6%) de los pacientes con glucosa <126mg y en 185 (68%) de los pacientes con glucosa >126mg. El flujo TIMI 1 se observó en 20 (12.3%) de los pacientes con glucosa <126mg y en 30 (11%) de los pacientes con glucosa >126mg. 36 (22.2%) pacientes con glucosa <126mg presentaron flujo TIMI 2, mientras que 43 (15.8%) pacientes del grupo de glucosa >126mg tuvieron flujo TIMI 2. En cuanto al flujo TIMI 3, 16 (9.9%) pacientes del grupo de glucosa <126mg y 14 (5.1%) pacientes del grupo de glucosa >126mg. El valor de P para el flujo TIMI fue estadísticamente significativo con 0.04.



La siguiente fue la distribución de las variables farmacológicas en ambos grupos:

Tabla 2.

		<126mg	>126mg	P
Heparina fraccionada	no	161(99.4%)	269 (98.9%)	0.52
IECA		148 (91.4%)	231 (84.9%)	0.05
Tirofiban		113 (69.8%)	198 (72.8%)	0.51
Aspirina		162 (100%)	268 (98.5%)	0.30
Clopidogrel		158 (97.5%)	267 (98.2%)	0.73
Betabloqueador		97 (59.9%)	153 (56.3%)	0.48
Estatina		160 (98.8%)	261 (96.0%)	0.14

El análisis del perfil de lípidos y el nivel máximo de troponina se describe en la siguiente tabla.

Tabla 3.

	<126mg	>126mg	P
Colesterol Total	178.72mg (+46.5)	169.74 (+41.2)	0.044
HDL	39.4mg (+1.6)	37.78 (+9.86)	0.14
LDL	101.65 (+41.76)	99.27 (+34.25)	0.54
Triglicéridos	170.79 (+84.12)	163.54 (+87.29)	0.42
Troponina I	54.0 (+40.5)	74.42 (+36.36)	<0.001

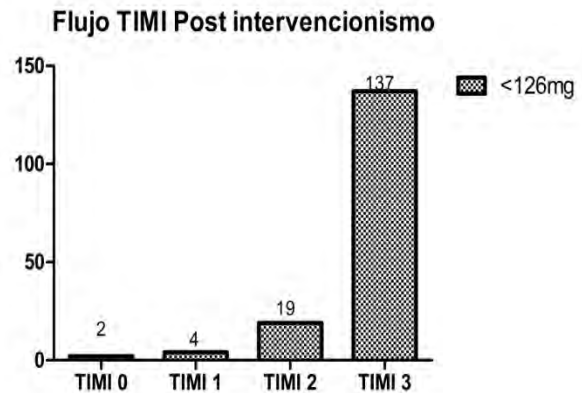
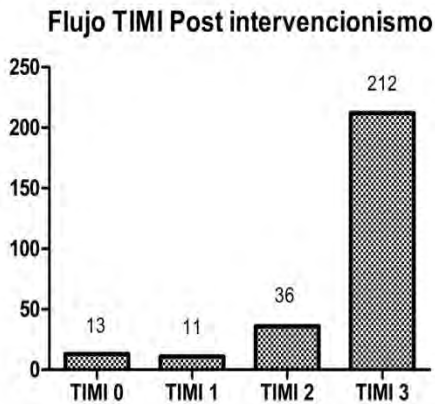
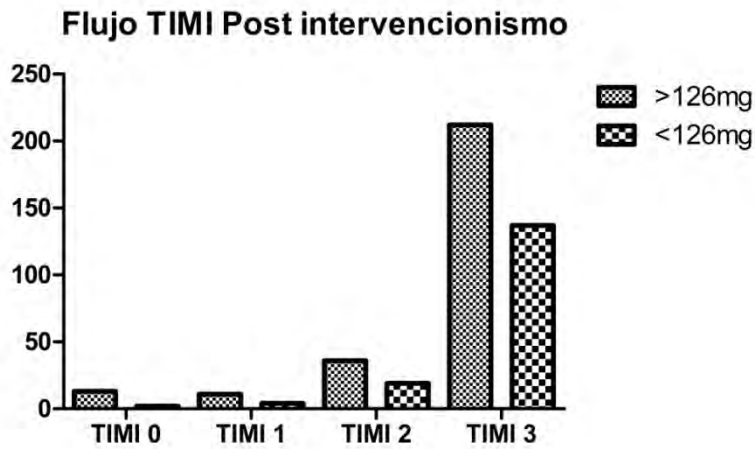
En el análisis de las variables de desenlace se obtuvieron datos respecto al resultado angiográfico con los flujos TIMI y TMP, las complicaciones asociadas al intervencionismo y la mortalidad intrahospitalaria.

El flujo TIMI post intervencionismo en el grupo de glucosa <126mg se reportó de la siguiente manera:

- Flujo TIMI 0 – 2 pacientes (1.2%)
- Flujo TIMI 1 – 4 pacientes (2.5%)
- Flujo TIMI 2 – 19 pacientes (11.7%)
- Flujo TIMI 3 – 137 pacientes (84.6%)

El flujo TIMI post intervencionismo en el grupo de glucosa >126mg se reportó de la siguiente manera:

- Flujo TIMI 0 – 13 pacientes (4.8%)
- Flujo TIMI 1 – 11 pacientes (4%)
- Flujo TIMI 2 – 36 pacientes (13.2%)
- Flujo TIMI 3 – 212 pacientes (77.9%)



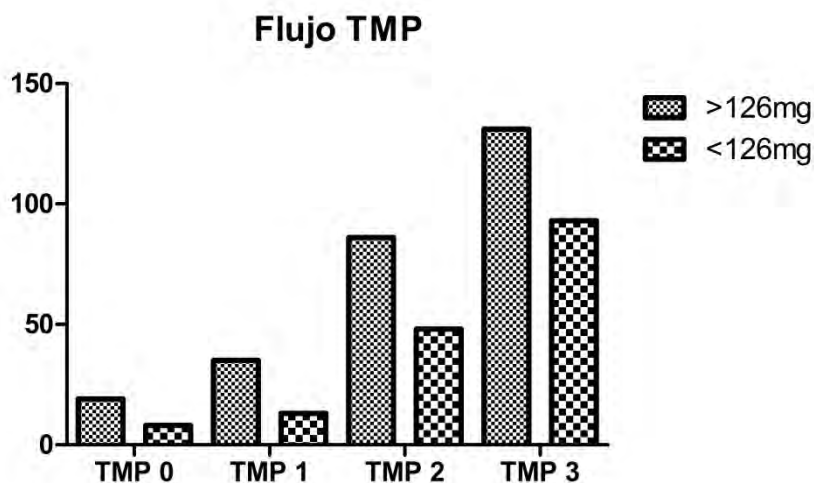
El valor de P para el flujo TIMI post intervencionismo fue estadísticamente significativo con 0.027.

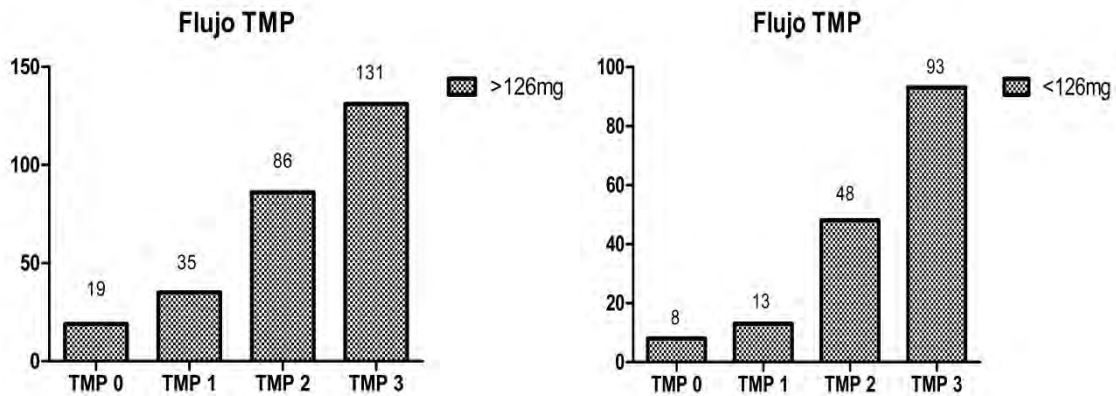
El análisis del flujo de perfusión miocárdica TMP en pacientes con glucosa <126mg se reportó de la siguiente manera:

- Flujo TMP 0 – 8 pacientes (4.9%)
- Flujo TMP 1 – 13 pacientes (8%)
- Flujo TMP 2 – 48 pacientes (29.6%)
- Flujo TMP 3 – 93 pacientes (57.4%)

El análisis del flujo de perfusión miocárdica TMP en pacientes con glucosa >126mg se reportó de la siguiente manera:

- Flujo TMP 0 – 19 pacientes (7%)
- Flujo TMP 1 – 35 pacientes (12.9%)
- Flujo TMP 2 – 86 pacientes (31.7%)
- Flujo TMP 3 – 131 pacientes (48.3%)



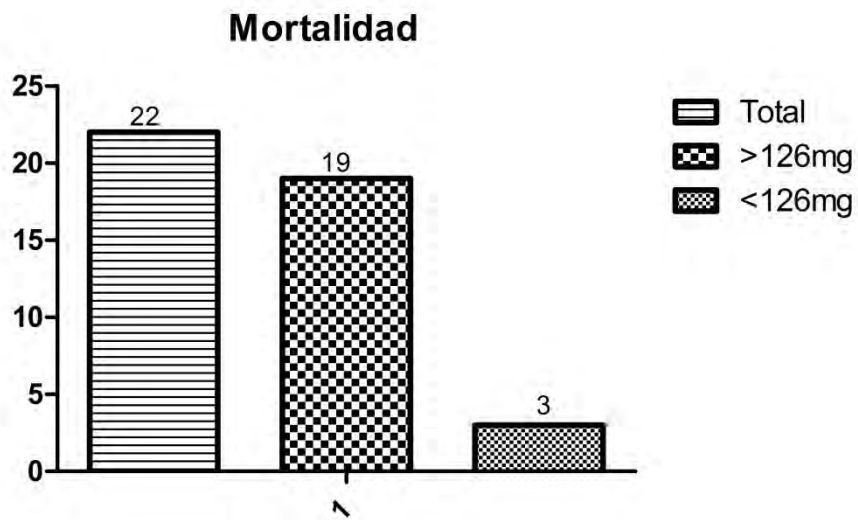


El valor de P para el flujo TMP fue estadísticamente significativo con 0.04.

En la siguiente tabla se especifican las complicaciones relacionadas con el intencionismo y durante la estancia hospitalaria.

	<126mg	>126mg	P
Re infarto	2 (1.2%)	3 (1.1%)	0.61
Angina recurrente	2 (1.2%)	5 (1.8%)	0.47
Insuficiencia cardiaca aguda	3 (1.9%)	13 (4.8%)	0.18
Trombosis subaguda stent	1 (0.6%)	4 (1.5%)	0.65
No reflujo	19 (11.7%)	49 (18.1%)	0.049
TV/FV	10 (6.2%)	32 (11.8%)	0.038
Sangrado mayor	2 (1.2%)	6 (2.2%)	0.71

El análisis de la mortalidad reportó una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos. La mortalidad total fue de 22 (5.1%) pacientes, en el grupo de glucosa <126mg la mortalidad fue de 3 (1.9%) pacientes, mientras que en el grupo de glucosa >126mg fue de 19 (7%) pacientes, con un valor de p: 0.02 y un OR 3.98 con IC 95% 1.15-13.66.



DISCUSION.

En pacientes que presentan infarto con elevación del segmento ST y que son tratados con angioplastia primaria, los resultados de este estudio confirman que existe una diferencia significativa en la mortalidad intrahospitalaria en aquellos pacientes que ingresan con niveles de glucemia superiores a 126mg.

Esta bien establecido que aquellos pacientes críticamente enfermos existe liberación de diversas citosinas de “estrés”, elevación de catecolaminas y cortisol lo cual puede contribuir significativamente al desarrollo de hiperglucemia y al estado de resistencia a la insulina agudo que se ha descrito en pacientes con síndrome coronarios agudos. (8) Estudios realizados para evaluar cohortes similares a la evaluada en este estudio, además incluyeron pacientes con infarto sin elevación del ST, pacientes trombolizados y pacientes tratados mediante angioplastia de rescate, en todos los casos se encontró aumento en la mortalidad intrahospitalaria en los grupos con niveles altos de glucosa al momento del ingreso hospitalario. Straumann et. al, documentaron también mortalidad significativa en pacientes con hiperglucemia e infarto agudo al miocardio aún después del ajuste de las variables como edad, choque cardiogénico y flujo TIMI post procedimiento.(14)

En el contexto del infarto de miocardio la hiperglucemia aún no ha sido validada como un predictor de mal pronóstico, sin embargo los resultados que

encontramos en el estudio apoyan la teoría de que la hiperglucemia puede estar asociada con mal pronóstico, esto se refleja no sólo en la mortalidad que fue de 7% en el grupo de hiperglucemia contra 1% del grupo con glucosa <126mg, también se documentaron mayor incidencia de arritmias ventriculares y fenómeno de no reflujo, ambas variables con diferencia estadísticamente significativa. También observamos una tendencia estadística al desarrollo de insuficiencia cardíaca aguda, en este contexto, existen estudios que han demostrado la presencia de choque cardiogénico en 6% a 7% de los pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST e hiperglucemia al ingreso, la mortalidad de estos pacientes se ha registrado $\geq 50\%$. (16)

En nuestra cohorte observamos también una mayor y estadísticamente significativa diferencia en el flujo TIMI, siendo más frecuente el flujo TIMI 0 tanto pre como post intervencionismo en el grupo de hiperglucemia. Se ha descrito que la hiperglucemia afecta la reperfusión espontánea e influye en la lesión por reperfusión posterior a la angioplastia.(5) La disfunción microvascular y macrovascular observada en la hiperglucemia posiblemente este mediada por efectos sobre el endotelio mediados por óxido nítrico y plaquetas, ambos factores asociados con el bajo índice de reperfusión espontánea y de fenómeno de no reflujo, esto último se observó en nuestra cohorte, en la cual el fenómeno de no reflujo fue más frecuente y con diferencia estadísticamente significativa en el grupo de hiperglucemia.

En pacientes no diabéticos con hiperglucemia al ingreso hospitalario que son tratados con angioplastia primaria se ha observado una asociación independiente con la extensión del infarto y pronóstico adverso, esto se confirma en nuestra cohorte en la que el nivel máximo de troponina I tuvo un valor de P altamente significativo con valor <0.001 .

Existen diversas potenciales explicaciones para la evolución y el pronóstico adverso de los pacientes con infarto agudo de miocardio e hiperglucemia: disfunción ventricular izquierda, aumento en el intervalo QT y dispersión de periodos refractarios como responsables de arritmias fatales, alteraciones en la función microvascular con fenómeno de no reflujo y disminución la actividad de canales K-ATP.(12) La hiperglucemia tiene además un rol patogénico en trombosis, trombofilia y agregación plaquetaria.

Existe gran evidencia del proceso inflamatorio que se presenta durante el infarto de miocardio, dicho proceso inflamatorio ha sido sugerido como el enlace entre la hiperglucemia aguda y el mal pronóstico durante el infarto. Otros factores asociados son la disminución en la disponibilidad de óxido nítrico, disfunción endotelial y estrés oxidativo asociado a la hiperglucemia.(12)

Se han mencionado otros potenciales factores asociados a hiperglucemia y mal pronóstico en el infarto de miocardio, como el cambio en el metabolismo miocárdico de glucosa por ácidos grasos lo cual demanda más energía y antagoniza la recaptura de glucosa, lactato y piruvato.(3) En este contexto, el

metabolismo de ácidos grasos se ha relacionado con disfunción ventricular, incremento en el riesgo de arritmias, angina post infarto, extensión del infarto, falla cardiaca y muerte en modelos experimentales.(7)

En estudios como el ON-TIME se demostró que los pacientes con hiperglucemia tienen con menor frecuencia flujo TIMI 3 pre intervencionismo comparado con aquellos que tienen glucosa normal. En nuestro estudio se confirmó una menor presencia de flujo TIMI 3 en el grupo de hiperglucemia con valor de P estadísticamente significativo. (5)

Los estudios DIGAMI y DIGAMI 2 han estudiado si el tratamiento de la hiperglucemia influye sobre la evolución y pronóstico del infarto agudo de miocardio. Ambos estudios son en pacientes diabéticos y fueron negativos en la obtención de sus objetivos primarios, sin embargo mostraron una reducción significativa en la mortalidad a 12 meses en pacientes tratados con infusión de insulina comparado con el grupo tratado con terapia estándar. Si bien no hay evidencia definitiva, estos estudios demostraron el beneficio de administrar la infusión de insulina cuando los pacientes cursan con glucemia >270mg, dichas infusiones se iniciaron posterior a la terapia de reperfusión; se ha sugerido la necesidad de iniciar tempranamente la infusión de insulina para optimizar la reperfusión espontánea y disminuir la lesión por reperfusión. (10)

Aún no se ha definido si el tratamiento de la hiperglucemia puede influir sobre la evolución y pronóstico de los pacientes con infarto agudo de miocardio. Se ha

demostrado que la glucemia en ayuno 24 horas posteriores al ingreso hospitalario es mejor factor predictor de mortalidad que la glucemia al momento de la admisión hospitalaria. (14) Se desconoce si la hiperglucemia es sólo un marcador o juega un rol patogénico. Sin embargo los datos en nuestro estudio sugieren la idea de que la hiperglucemia puede ser parcialmente responsable de mal pronóstico en pacientes con infarto de miocardio con elevación del ST.

Conclusión.

En pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST tratados mediante angioplastia primaria, la hiperglucemia al ingreso se asocia con mayor mortalidad intrahospitalaria. Aún permanece incierto el beneficio del tratamiento temprano para disminuir los niveles de glucosa.

ABREVIATURAS.

- ACTP – Angioplastía coronaria transluminal percutánea
- CRVC – Cirugía de revascularización coronaria
- EAC – Enfermedad arterial coronaria
- IAM CEST – Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST
- IC – Intervalo de confianza
- IECA – Inhibidor de enzima convertidora de angiotensina
- IRC – Insuficiencia renal crónica
- mg – miligramos
- mmHg – milímetros de mercurio
- OR – Odds ratio (Inglés)
- TIMI - Thrombolysis in myocardial infarction (Inglés)
- TMP – TIMI myocardialperfusion (Inglés)

REFERENCIAS

1. Libby: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, 8th ed. 2007
2. Kristian Thygesen; Joseph S. Alpert; Harvey D. White; on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal Definition of Myocardial Infarction. **Circulation. 2007;116:0-0.**
3. Matthew I. Worthley, et al. Prognostic implication of hyperglycemia in myocardial infarction and primary angioplasty. **The American Journal of Medicine (2007) 120, 643.e1-643.e7**
4. Shahar Lavi, et al. Hyperglycemia during acute myocardial infarction in patients who are treated by primary percutaneous coronary intervention: Impact on long-term prognosis. **International Journal of Cardiology 123 (2008)117-122**
5. Masaharu Ishihara, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short-term and long-term mortality after myocardial infarction in the coronary intervention era. **Am J Cardiol 2007; 99:1674-1679**
6. Anetta Undas, et al. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with Acute Coronary Syndrome. **Diabetes Care 31:1590–1595, 2008**
7. Salem Alajbegovic, et al. Hyperglycemia and acute myocardial infarction in non diabetic population. **Diabetologia Croatica 32-4, 2003**
8. Wahab NN, et al. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? **J Am Coll Cardiol 40:1748–1754, 2002**
9. Capes SE, et al. HC: Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic review. **Lancet 355:773–778, 2000**

10. Malmberg K, et al. 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 diabetes and insulin glucose infusion in acute myocardial infarction (DIGAMI) study. **Circulation. 1999;99:2626-2632**
11. Suleiman M, et al. Fasting glucose is an important independent risk predictor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. **Circulation. 2005;111:754-760**
12. Worthley MI, et al. The deleterious effects of hyperglycemia on platelet function in diabetic patients with acute coronary syndrome: mediation by superoxide production, resolution with intensive insulin administration. **Circulation. 2003;108:IV-311.**
13. Ishihara M, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. **Am Heart J. 2005;150:814-820.**
14. Straumann E, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. **Am Heart J. 2005;150:1000-1006.**
15. Timmer JR, et al. Myocardial Infarction Study Group. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. **J Am Coll Cardiol. 2005;45:999-1002.**
16. Ishihara M, et al. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a first anterior wall acute myocardial infarction. **Am Heart J 2003;146:674-678.**
17. Stranders I, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. **Arch Intern Med 2004;164:982-988.**
18. Ishihara M, et al. for the Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. **Am Heart J 2005;150:814-820.**

19. Esposito K, et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. **Circulation 2002;106:2067–2072.**
20. Ishihara M, et al. Is admission hyperglycemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? **Eur Heart J 2006;27:2413–2419.**
21. Walpole, Roland; Myers, Raymond y Ye, Keying (2002). Probability and Statistics for Engineers and Scientists. Pearson Education.