



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUÁREZ DE MEXICO**

**“Prevalencia de Hiperglicemia de Ayuno en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo Ingresados en La Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Juárez de México”**

**TESIS DE POSTGRADO**

**PARA OBTENER EL**

**TITULO DE ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

**QUE PRESENTA:**

**Dr. Oscar Fuentes Cuapio**

**ASESOR DE TESIS**

**Dr. Alfonso Vázquez Martínez de Velasco**

**Jefe de la Unidad de Cuidados Coronarios**

**Titular del Curso**

**Dr. Ismael Hernández Santamaría**



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.

**AUTORIZACION DE TESIS**

**X**

---

**DR CARLOS VIVEROS CONTRERAS  
JEFE DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION**

**X**

---

**DR ISMAEL HERNANDEZ SANTAMARIA  
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA CRÍTICA**

**X**

---

**DR ALFONSO VAZQUEZ MARTINEZ DE VELASCO  
JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS**

**FOLIO DE REGISTRO DE PROTOCOLO HJM1936/10.10.05-R**

**El Presente Trabajo se realizó en las Instalaciones del Hospital Juárez de México D.F. Unidad de Cuidados Coronarios del Servicio de Cardiología**

**Asesor de Tesis Dr. Alfonso Vázquez Martínez de Velasco**

## **AGRADECIMIENTO**

### **AL HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO:**

Por haberme dado la oportunidad de formarme como cardiólogo, siendo mi centro de enseñanza durante tres años, en donde aprendí la ciencia de la cardiología, el arte de la medicina y la sensibilidad de la atención a los enfermos

### **A MIS MAESTROS:**

Por haberme compartido su tiempo, su experiencia y sus conocimientos, sin esperar nada a cambio, salvo mi agradecimiento, admiración y respeto

### **A LOS ENFERMOS DEL HOSPITAL JUAREZ:**

Por haber depositado en mí, su confianza en tan difícil momento, cuando el sufrimiento y la enfermedad quebrantan la integridad de las personas y por haberme ofrecido una fuente invaluable de conocimientos

## **DEDICATORIA**

### **A MI MADRE:**

Por su ejemplo, apoyo y sacrificio que fueron determinantes para que yo lograra mis objetivos. Además de que siempre le agradeceré el haber inculcado en mí, la verdad, honestidad, humildad y la sensibilidad ante el sufrimiento humano, elementos que fueron determinantes para forjar al médico y al hombre que ahora soy

### **A MI ESPOSA:**

Por haber cambiado mi soledad, por una vida de amor y de ilusiones, además de agradecerle su compañía, cariño, y comprensión que siempre me ha brindado, haciendo ligera la carga de mis obligaciones que día a día mi formación exigía

### **A MÍ BEBE:**

Gracias por haber llegado a mi vida, y ser la fuente de energía, que día a día me da esa fortaleza para seguir adelante, y llegar hacer un gran medico y padre, y algún día se sienta orgullosa de mi

#### A MIS HERMANOS:

Por ser mi familia, en la cual siempre he encontrado apoyo, cariño y respeto, y por que en los momentos más difíciles de mi vida han estado presentes para brindarme su apoyo sin ninguna condición, gracias

#### A MIS AMIGOS:

Por tantos momentos de agradable compañía, inagotable fuente de recuerdos y vivencias que estarán conmigo durante toda mi vida, gracias por su amistad

## INDICE

Marco Teórico .....	9
Antecedentes.....	9
Introducción.....	9
Epidemiología de la Enfermedad Cardiovascular y DM.....	13
Fisiopatología de La Enfermedad Vascular Asociado con DM.....	15
El efecto de La Hiperglucemia Aguda en el IAM.....	17
La Hiperglucemia y La DM no reconocida.....	18
La Hiperglucemia de Estrés.....	19
El estrés oxidativo es un factor patogénico subyacente en el efecto de la hiperglucemia aguda.....	19
Hiperglucemia como un disparador para un manejo más agresivo....	20
Ensayos de prevención de enfermedad cardiovascular en la diabetes.	21
Tratamiento insulínico intensivo en IAM.....	22
Perspectivas terapéuticas.....	23
Delimitación del problema.....	25
Pregunta de investigación.....	25
Justificación.....	26
Objetivo general.....	27
Objetivos específicos.....	27
Hipótesis general.....	27
Tamaño de la muestra.....	28
Diseño del estudio.....	28
Material y Métodos.....	29
Criterios de inclusión.....	30
Criterios de exclusión.....	30

Criterios de eliminación.....	30
Definición de las variables.....	31
Técnicas.....	32
Instrumentos.....	32
Escenario.....	33
Descripción del procedimiento.....	33
Cronograma de actividades.....	34
Procedimientos.....	34
Análisis Estadístico.....	34
Resultados.....	36
Discusión.....	41
Conclusiones.....	42
Bibliografía.....	43

## MARCO TEORICO

### ANTECEDENTES

#### Introducción

La diabetes mellitus es un factor importante para establecer el riesgo cardiovascular asociado con una mayor prevalencia de enfermedad arterial coronaria (1). Los pacientes con diabetes a menudo tienen múltiples factores de riesgo concomitantes cardíacos con una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio (IAM) e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Un mal control glucémico y la resistencia a la insulina se asocian con disfunción significativa de las células endoteliales, alteraciones pro - coagulantes y origina una enfermedad arterial de múltiples vasos.

Los niveles altos de glucosa en la sangre después de un infarto agudo de miocardio son comunes y se asocian con un mayor riesgo de muerte en sujetos con y sin diabetes. Esto puede ser posible por la acción tóxica de la hiperglucemia aguda, por este motivo es importante determinar y tratar de explicar el peor pronóstico que puede tener, en pacientes con infarto de miocardio e hiperglucemia concomitante.

Los pacientes con o sin un historial previo de diabetes mellitus pueden presentarse con la hiperglucemia en el IAM. Entre los pacientes sin antecedentes de diabetes, la hiperglucemia puede reflejar la diabetes no diagnosticada previamente, tener intolerancia a los carbohidratos, el estrés relacionado con intolerancia a los carbohidratos, o una combinación de estos (2).

Varios estudios han informado una asociación entre niveles elevados de glucosa en la admisión y posterior aumento de eventos adversos, incluida la insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, y la muerte (3-9). Sin embargo, una visión general de estos informes (2) fue crítico de las diversas definiciones de la hiperglucemia (azúcar en la sangre osciló entre 119 mg / dl (6,6 mmol / l) a 200 mg / dl (11,1 mmol / l) y de la evaluación incompleta de las variables del paciente, el tratamiento médico previo, y las intervenciones en el hospital. Además, muchos de los estudios se realizaron en la era pre-trombolítica.

Esto puede significar que además de ser causal, los niveles elevados de glucosa también pueden ser un marcador de las actuales resistencia a la insulina y / o fracaso de las células beta que pueden contribuir al mal pronóstico a través de otros mecanismos. Sin embargo, una asociación positiva entre la hiperglucemia en el momento del evento y la posterior mortalidad de infarto agudo del miocardio ha sido reportada con frecuencia. (10-14)

En los últimos años, se ha prestado mucha atención a la evidencia de que la ocurrencia simultánea de la hiperglucemia en pacientes ingresados en las unidades de cuidados intensivos con un infarto agudo de miocardio aumenta el riesgo de mortalidad y morbilidad, si el paciente tiene el antecedente de diabetes o no. (2)

En consecuencia, la comprensión de los mecanismos posibles a través del cual la hiperglucemia empeora el pronóstico de un infarto de miocardio, así como la eficacia de su control durante infarto agudo de miocardio, parece ser de gran relevancia.

Se sabe, que las enfermedades vasculares son la principal causa de mortalidad y morbilidad en los pacientes diabéticos, y en aquellos que no se conocen portadores de la enfermedad, y se diagnostican durante un evento coronario agudo. (15-17)

La principal causa que contribuye al desarrollo de enfermedad vascular coronaria, es la aterosclerosis, que se ha demostrado que originan un 80% de la mortalidad y un 75% de ingresos hospitalarios en pacientes diabéticos. (18-19)

Por lo tanto, la diabetes mellitus es uno de los factores conocidos de riesgo cardiovascular más importantes. El riesgo de enfermedad cardiovascular en pacientes diabéticos es al menos 2-4 veces que el de los sujetos no diabéticos con una edad similar (2). Este hecho es de gran importancia, puesto que se prevé un aumento en la prevalencia de diabetes mellitas para los próximos 30 años y hasta un 75% de estos pacientes fallecerá a consecuencia de enfermedad coronaria (20). Por otro lado, la enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos tiene mayor probabilidad de aparecer como un síndrome coronario agudo (SCA), que además va a tener un curso hospitalario más complicado, con una mayor recurrencia de episodios isquémicos y un mayor riesgo de muerte en comparación con los pacientes no diabéticos (21).

Los pacientes con hiperglucemia y diabetes mellitas (DM) que sufren un episodio de SCA presentan una mayor incidencia de eventos adversos, tales como insuficiencia cardíaca congestiva, shock cardiogénico, arritmias ventriculares o muerte (22). Sin embargo, esta asociación entre hiperglucemia y eventos adversos no es exclusiva de los pacientes diabéticos. Se sabe que las cifras de glucemia al ingreso en pacientes con SCA son un marcador de mal pronóstico y, por tanto, de mala evolución tanto para pacientes diabéticos como no diabéticos. En esta búsqueda de marcadores del estado metabólico que influyan en el pronóstico a corto y largo plazo, hay poca información acerca del papel de la primera glucemia en ayunas en los pacientes con SCA sean o no diabéticos conocidos (23)

Aunque los últimos estudios ya consideran la DM como un equivalente de enfermedad cardiovascular y no sólo un mero factor de riesgo, se ha escrito que el estado de hiperglucemia en el momento del ingreso constituye un factor predictor igual o incluso más importante que el antecedente diabético. En este

sentido, la mayoría de los estudios publicados valoran la influencia de la glucosa de ingreso (GI) en el pronóstico de los pacientes que ingresan con un SCA. No obstante, algunos autores ya habían adelantado el posible papel determinante de la primera glucosa en ayunas (PGA). Así, el trabajo de Otten et al. mostró que la alteración de la glucemia en ayunas era predictor independiente de eventos adversos (muerte, reinfarto, shock cardiogénico, ictus, edema agudo de pulmón, paro cardíaco y arritmias supraventriculares) en pacientes con un SCA (24-25).

Por otro lado, el análisis sin ajustar de Ravid et al. y Soler et al., objetivó un mayor riesgo estadísticamente significativo para la glucemia en ayunas. Suleiman et al., observaron que en los pacientes no diabéticos con un infarto agudo de miocardio hay una relación estadísticamente significativa entre altas cifras tanto de PGA como de GI y mortalidad a los 30 días; este hecho ocurría en los pacientes con valores de PGA elevados y GI normal, con ambos valores elevados, pero no en aquellos que presentaron GI elevada y PGA normal (26-27)

El mecanismo por el que la glucemia se asocia a una mayor mortalidad no está lo suficientemente aclarado: parece que la respuesta al estrés durante un SCA incrementa la cantidad de catecolaminas, cortisol y glucagón, mientras disminuyen tanto la secreción de insulina como la sensibilidad en los receptores periféricos (28).

La consecuencia metabólica principal es un estímulo de la glucogenólisis, la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos, todo lo cual produce un mayor daño miocárdico (29-30-31). El sistema de coagulación también se encuentra alterado: se ha visto que los pacientes diabéticos presentan un estado de hipercoagulabilidad, lo cual tiene implicaciones en el manejo, ya que la resistencia al tratamiento antiagregante (aspirina y/o clopidogrel) y las reestenosis tras intervencionismo percutáneo son mayores en los diabéticos (32).

Así, se ha demostrado que la administración de insulina en la fase aguda del infarto no sólo mejora la glucemia, sino que disminuye la anaerobiosis del tejido miocárdico y corrige el estado de hipercoagulabilidad reduciendo la producción de tromboxano A2 y PAI-1 (33). La consecuencia fundamental es una disminución de la morbi-mortalidad tanto durante el ingreso como a largo plazo.

La explicación de por qué la PGA predice mejor el desarrollo de eventos adversos puede estar en relación con varias hipótesis. Los cambios circadianos de las cifras de glucemia y la variabilidad en el tiempo desde la última ingesta y el momento en que el paciente ingresa con un SCA pueden interferir en los valores de la GI (34). Sin embargo, como estos hechos no influyen en ella, la PGA representa de una manera más fiable el estado metabólico del paciente en ese momento.

Además, otro factor que refuerza la mayor importancia de la PGA en comparación con la GI sería una evolución desfavorable de la enfermedad durante las primeras horas de ingreso (bien por la gravedad del cuadro, bien

por un peor manejo durante el inicio del tratamiento) que podría agravar las consecuencias metabólicas con unas cifras de glucemia mayores a medida que empeora la situación clínica (35-36).

La hiperglucemia de estrés es una observación frecuente en los pacientes con infarto agudo de miocardio, que ha sido identificada como un factor de estrés metabólico agudo. Diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia al ingreso en los pacientes con síndrome coronario agudo es frecuente y se asocia a un aumento del riesgo de muerte y de morbilidad durante la hospitalización (37-38).

Aunque la mayor parte de los estudios han centrado su atención en el valor pronóstico de la glucemia al ingreso, la determinación de las cifras de glucemia durante la hospitalización está adquiriendo una importancia creciente. Sin embargo, es poco lo que se sabe acerca del valor pronóstico, de la magnitud de variación de la glucemia durante un SCA.

Lo que se ha demostrado en varios estudios en pacientes con infarto agudo de miocardio, que la hiperglucemia de ingreso representa un factor de alto riesgo en la población. Se ha visto que los peores resultados se producen entre los pacientes sin un historial previo de diabetes. Esto puede relacionarse con la hiperglucemia y estar asociado con varias características de alto riesgo, como edad avanzada, sexo femenino, y una historia previa de insuficiencia cardíaca congestiva. Sin embargo, un alto nivel de azúcar en la admisión se correlaciona con más datos de falla cardíaca y la mortalidad al año es independiente de una historia de diabetes mellitas o de cualquiera de las características de alto riesgo mencionados anteriormente.

Por otra parte, la hiperglucemia confiere riesgo independiente del índice de masa corporal o la historia de la hiperlipidemia, lo que sugiere que el estado de glucosa en sí mismo puede estar contribuyendo o es un indicador clave de los resultados adversos

Estudios previos han sugerido que un nivel elevado de glucosa al de ingreso, es frecuente en pacientes con infarto agudo de miocardio y es un factor de riesgo que aumenta la mortalidad y las complicaciones hospitalarias. (39-43) Sobre la base de estos informes y resultados similares en pacientes con enfermedad crítica, (44) la asociación entre los niveles de glucosa y los resultados adversos ha sido un foco de atención cada vez mayor de grupos de expertos y sociedades profesionales. (45) Sin embargo, a pesar de las recomendaciones se están desarrollando para la gestión de estricto control de la glucosa en todos los pacientes hospitalizados, (44) la medición de la glucosa no esta incluida en los índices de riesgo de IAM, y las actuales guías IAM no sugieren objetivos terapéuticos específicos para el control de la glucosa.

Esta relativa falta de orientación sobre la estratificación del riesgo y la gestión de los pacientes con IAM con elevación de la glucosa puede reflejar el hecho de que muchos aspectos de la relación entre los niveles de glucosa y la mortalidad en pacientes con IAM no han sido adecuadamente definidos.

En primer lugar, debido al tamaño limitado de la muestra, los estudios anteriores no podían evaluar la naturaleza de la relación entre la glucosa y la mortalidad en todo el espectro de los valores de la glucosa valores. (39-41)

En segundo lugar, a pesar de que la glucosa esta comúnmente elevada en pacientes hospitalizados por IAM, tanto con y sin diabetes conocida, no está claro si la hiperglucemia presagia un pronóstico diferente en función de estado de la diabetes de los pacientes.

La mayoría de estudios previos no ha comparó directamente el efecto de la glucosa en pacientes con y sin diabetes reconocido. Aunque algunos estudios han sugerido que la hiperglucemia asociada al riesgo es mayor en pacientes con IAM que no tienen el antecedente de diabetes que en aquellos con diabetes, otros demostraron que el riesgo es similar en ambos pacientes.

En tercer lugar, la mayoría de los estudios previos no evaluaron la asociación entre la glucosa y aumento de la mortalidad en el contexto contemporáneo del manejo del IAM, y no toman plenamente en cuenta las diferencias en condiciones de gravedad del IAM o concomitantes que son más frecuentes en los pacientes con hiperglucemia. Finalmente, a pesar de que las personas mayores representan una mayoría creciente de IAM y tienen una alta prevalencia de la diabetes establecida y no reconocida, hay pocos datos disponibles sobre los riesgos asociados con la hiperglucemia en esta población de pacientes.

Estas deficiencias en la aplicación del conocimiento práctico, y el delimitar los niveles de glucosa en la estratificación del riesgo y manejo de los pacientes con IAM, se subrayan la necesidad de un análisis general, contemporáneo de los valores de glucosa y los resultados en los pacientes hospitalizados por IAM con y sin diabetes conocida.

## **Epidemiología de la Enfermedad Cardiovascular y la Diabetes Mellitus**

Las manifestaciones clínicas de la aterosclerosis asociada a la diabetes se producen en todos los territorios vasculares principales, destacando las arterias coronarias, cerebrales y periféricas.

Con lo que respecta a la enfermedad coronaria en pacientes diabéticos, tienen un riesgo 2 a 4 veces superior de sufrir un evento arterial coronario (46). En el MRFIT (multiple risk factor intervention) se siguieron más de 5000 varones (de unos 350 000 seleccionados) que recibían fármacos por la diabetes durante una media de 12 años. (47) en cada estrato de edad, origen étnico y nivel de factores de riesgo, los varones diabéticos mostraron un riesgo de muerte absoluto de muerte por enfermedad arterial coronaria más de 3 veces superior que en la cohorte de no diabéticos, incluso tras ajustar por factores de riesgo establecidos. (48)

En la población en general, las mujeres presentan una protección relativa del infarto de miocardio y suelen sufrir una enfermedad arterial coronaria 10 años

después que los varones. Sin embargo, la diabetes contrarresta este beneficio cardiovascular del sexo femenino. (49) La diabetes aumenta el riesgo de muerte por infarto de miocardio más en las mujeres que en los varones. (50)

Un estudio epidemiológico realizado en Finlandia comparó la frecuencia de infarto de miocardio en los diabéticos y no diabéticos. (51) En este estudio, los diabéticos sin antecedentes de infarto de miocardio mostraron el mismo nivel de riesgo de sufrir un infarto posterior que los no diabéticos con antecedentes de infarto.

En el estudio OASIS realizado en 6 países, los diabéticos que presentaron angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q tuvieron una mayor incidencia de ictus, insuficiencia cardiaca congestiva y muerte durante la hospitalización, comparada con los no diabéticos. (52)

En el GISSI – 2 (Gruppo italiano per lo Studio Della sopravvivenza nell'infarto miocardico – 2) sobre tratamiento trombolítico en pacientes con infarto de miocardio se observó que la diabetes aumentaba la mortalidad un 40% en los varones y un 90% en las mujeres. (53)

En el ensayo SHOCK (Should emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock), en el que se valoró la revascularización precoz en los pacientes con infarto de miocardio complicado por un shock cardiogénico, un 31.1% de los pacientes tenían diabetes, lo que supone un porcentaje muy superior al observado en la población en general. (54) Además, los diabéticos mostraron un exceso de mortalidad del 36% frente a los no diabéticos. (55)

En la participación filandesa al proyecto MONICA de la OMS (World Health organization multinational monitoring of trends and determinants of cardiovascular disease), la mortalidad en 1 año fue 38% superior en los diabéticos varones y 86% en las mujeres diabéticas (50). En un estudio de seguimiento sobre más de 5000 enfermos que consultaron el servicio de urgencias por síntomas sugestivos de infarto de miocardio, los pacientes diabéticos mostraron una mortalidad a los 5 años del 53.5% frente al 23.3% de los no diabéticos. (56)

Con lo que respecta a nuestro país, hay pocos resultados estadísticos referente a la hiperglucemia en pacientes con un síndrome coronario agudo, pero con referente a la población con diabetes y riesgo de infarto es poco la que se tiene, en la última encuesta realizada en nuestro país, La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006) (57), nos reporta un crecimiento de la edad poblacional en México, debido principalmente al control directo e indirecto de las enfermedades infecciosas, influye en gran medida en la frecuencia de enfermedades crónicas y, entre ellas una de las más importantes es la diabetes mellitus, por consiguiente, un mayor de riesgo enfermedades vasculares y dentro de ellas el infarto agudo de miocardio.

Los resultados arrojados por la encuesta nacional de salud y nutrición con respecto a la prevalencia de diabetes por diagnóstico médico previo en los

adultos a nivel nacional fue de 7%, y fue mayor en las mujeres (7.3%) que en los hombres (6.5%).

En el grupo de 50 a 59 años, dicha proporción llegó a 13.5%, 14.2% en mujeres y 12.7% en hombres. En el grupo de 60 a 69 años, la prevalencia fue de 19.2%, 21.3% en mujeres y 16.8% en hombres. (57)

La prevalencia general de diabetes (que incluye el hallazgo a partir de la encuesta) encontrada por ENSANUT 2006 será presentada una vez que se cuente con el análisis de laboratorio de los sueros obtenidos durante el levantamiento. (57)

A nivel mundial los síndromes coronarios agudos son una causa importante de morbilidad y mortalidad. De acuerdo a datos recientes, en los siguientes años más de 6 millones de personas tendrán un infarto agudo del miocardio y su prevalencia aumentará 33%. Datos epidemiológicos de México, establecen a la cardiopatía isquémica como primera causa de mortalidad en mayores de 60 años, la segunda causa en la población en general, fue responsable de 50,000 muertes en 2003 y contribuyó aproximadamente al 10% de todas las causas de mortalidad. (58)

### **Fisiopatología de la Enfermedad Vasculares Asociado con la Diabetes**

Una de las principales alteraciones que origina la diabetes es a nivel metabólico, caracterizado por una hiperglucemia que contribuye a cambios a nivel del sistema vascular, y un daño en el endotelio vascular, que a su vez acelera el proceso de aterosclerosis, junto a otras alteraciones metabólicas que contribuyen al deterioro de la función arterial normal y condiciona que las arterias se han susceptibles al proceso degenerativo, entre ellas tenemos a la dislipidemia, resistencia a la insulina.

La diabetes altera de forma específica la función del endotelio vascular, las células musculares lisas, plaquetas, acelerar la aterogénesis.

La diabetes a través de la hiperglucemia sostenida, altera la función dilatadora de las células endoteliales y reduce la disponibilidad de óxido nítrico (NO). (59) Además, cada uno de los trastornos metabólicos básicos en la diabetes, como la hiperglucemia, el aumento en la concentración de ácidos grasos libres y la resistencia a la insulina, pueden reducir por si mismo la disponibilidad de ON y atenuar la función endotelial. (60-61)

La hiperglucemia reduce la producción de NO por la NO sintasa endotelial y aumenta su degradación a través de la generación de especies reactivas del oxígeno. La hiperglucemia determina la producción de estas especies reactivas del oxígeno en las células vasculares a través de fuentes enzimáticas (proteína cinasa C y NADPH oxidasa) y no enzimáticas de estrés oxidativo (formación de productos finales de la glucación avanzada). Al agravarse el estrés oxidativo, el cofactor de eNOS, tetrahidrobiopterina se oxida y desacopla la e NOS, lo que determina que esta enzima origine anión superóxido en lugar NO. (62)

El anión superóxido atrapa NO en una reacción limitada por la difusión para producir peroxinitrito. (63) El peroxinitrito inhibe la prostaciclina sintetasa y la actividad del factor hiperpolarizante dependiente del endotelio. (64-65) Igual

que la hiperglucemia, los ácidos grasos libres activan las fuentes de oxidación enzimática intracelulares, como PKC, NADPH oxidasas y eNOS, dando lugar a un incremento similar del anión superóxido. (66)

La hiperglucemia más un incremento de los ácidos grasos libres aumentan las concentraciones en las células del metabolito diacilglicerol. (67) Este metabolito es un activador clásico de una familia de enzimas, que se denomina PKC y que realizan funciones reguladoras esenciales al fosforilar proteínas importantes para el control metabólico. Trabajos recientes han implicado la activación de la familia de PKC en las complicaciones cardiovasculares.

La activación de PKC puede inhibir la expresión de eNOS, aumentar la expresión del factor tisular inducida por citocinas y la actividad pro – coagulante en las células endoteliales humanas, y aumentar la producción de citocinas pro - inflamatorias, la proliferación de las células de la pared vascular y la producción de macromoléculas de la matriz extracelular, que se acumulan durante la formación de la lesión aterosclerótica. (68-69)

La diabetes también altera la función vascular mediante la glucación no enzimática de macromoléculas. En situaciones de hiperglucemia y aumento del estrés oxidativo, muchas proteínas e incluso ácidos grasos libres sufren una glucación no enzimática. Por ejemplo, la hemoglobina A1C, que es la forma glucada de la hemoglobina, sirve como medida integrada de la hiperglucemia. Las proteínas glucadas pueden formar estructuras que se conocen como PFG.

Numerosos estudios químicos han demostrado la estructura de los PFG, que parecen contribuir a la fisiopatología de las complicaciones ocasionadas por la hiperglucemia, sobre todo en la enfermedad vascular acelerada. (70) La diabetes aumenta la inflamación vascular a través de reducciones de NO, aumento del estrés oxidativo, incremento en la producción de PFG y activación de su receptor y resistencia a la insulina por un mecanismo mediado por la activación translocación nuclear de factores de transcripción intracelulares.

La diabetes agrava todavía más la progresión de la placa al determinar que las células endoteliales produzcan citocinas que reducen la producción de colágeno por las células musculares lisas vasculares al tiempo que se aumentan la producción por parte de las células endoteliales de metaloproteinasas de la matriz y factor tisular. (71)

Estos cambios pueden reducir la estabilidad de la cubierta fibrosa de la placa de aterosclerosis, aumentando el riesgo y la gravedad de rotura de la misma con trombosis.

Numerosos estudios clínicos y básicos indican un mayor grado de estrés oxidativo en la diabetes. Las especies reactivas del oxígeno pueden aumentar la formación de especies reactivas de carbonilo. Las reacciones no oxidativas también pueden incrementar las concentraciones de derivados reactivos de carbonilo en condiciones de hiperglucemia.

La diabetes altera la función del músculo liso vascular y aumentar la producción de vasoconstrictores mediadores, incluida la endotelina 1 (72-73) que produce crecimiento del músculo liso vascular e inflamación. Las concentraciones de

otros mediadores aterogénicos, incluidos la angiotensina II y los prostanoídes vasoconstrictores, también aumentan en los diabéticos.

Las alteraciones que se presentan a la larga por una hiperglucemia sostenida, son principalmente la disfunción endotelial y sus alteraciones a nivel vascular, por incremento en sustancias vasoconstrictoras y reducción de sustancias que favorecen la vasodilatación. En condiciones normales, el endotelio mantiene la homeostasis normal promoviendo la vasodilatación, reduciendo la inflamación y evitando la trombosis.

En la diabetes, la hiperglucemia, la liberación excesiva de ácidos grasos libres, la dislipidemia y la resistencia a la insulina incrementan la producción de especies reactivas del oxígeno, la formación de productos finales avanzados de la glucación (PFG) y la activación de la proteína cinasa C, reduciendo la disponibilidad de óxido nítrico y reduciendo su potente efecto vasodilatador, antiinflamatorio y antitrombótico.

La diabetes altera la función endotelial y estimula la vasoconstricción, la inflamación y trombosis. La reducción del óxido nítrico y el incremento de las concentraciones de endotelina 1 y angiotensina II incrementan el tono vascular y el crecimiento y migración de las células musculares lisas vasculares. La activación de factores de transcripción nucleares inflamatorios y la expresión de las moléculas de adhesión. Se crea una situación protrombótica por el incremento del inhibidor del activador de plasmina 1 y el factor tisular y una activación de las plaquetas por la menor actividad del óxido nítrico y la prostaciclina.

### **El efecto de la Hiperglucemia Aguda en el Infarto Agudo del Miocardio**

En el Infarto Agudo del Miocardio, un nivel de glucosa plasmática superior a los valores normales ha demostrado que es capaz de producir alteraciones electrofisiológicas para favorecer la aparición de arritmias, cuyo resultado podría ser fatal. (74) Esto es consistente con la evidencia de que un aumento agudo de la glucemia en sujetos normales produce un significativo alargamiento del intervalo QT, (75) de un fenómeno confirmado en un modelo de corazón in vitro.

La hiperglucemia aguda se asocia independientemente con deterioro de la función ventricular izquierda, (76) y con un mayor tamaño del infarto debido a un aumento en la incidencia del fenómeno de no reflujo. (77) Por otra parte, estudios en animales han demostrado que la hiperglucemia aguda suprime el precondicionamiento por isquémica. (78)

Finalmente, un peor rendimiento del miocardio se ha demostrado en pacientes con infarto agudo de miocardio y la concomitante hiperglucemia aguda. (79) Se ha informado que una mayor activación de plaquetas después de un infarto de miocardio se correlaciona con la hiperglucemia en los pacientes no diabéticos (80) el posible papel de la hiperglucemia en la activación de la coagulación sanguínea ha sido previamente revisado. (81) Se desprende que

las variaciones de la glucemia aguda corresponden con una serie de alteraciones en la coagulación que pueden causar una trombosis.

La Hiperglucemia aguda induce una reducción de la vida media del fibrinógeno, el aumento de fibrinopéptido A, fragmentos de protrombina, el factor VII, y en la agregación plaquetaria, todos estos fenómenos sugieren una mayor activación de la trombosis. (82-86)

Un creciente cuerpo de evidencia sugiere que el infarto agudo del miocardio se asocia con procesos inflamatorios locales y sistémicos. De hecho, las células inflamatorias infiltran en casi todas las placas, las lesiones responsables de los corazones infartados parecen ser particularmente enriquecido en células T activados. A pesar de los marcadores de inmunidad también están de manera crónica elevados en pacientes con angina estable crónica, una explosión transitoria de activación de células T sólo puede ser detectada en pacientes con angina inestable e infarto de miocardio, lo que sugiere que los factores inmunológicos podría precipitar complicaciones tales como la formación de trombos en la placa y la vasoconstricción en el sitio de la lesión causante. (87-89)

Un estudio reciente demostró una asociación entre marcadores inflamatorios inmunes y el resultado de la función cardiaca en pacientes con un primer infarto agudo del miocardio. La hiperglucemia de estrés se encuentra asociada con reacciones inflamatorias inmunes y con un peor resultado en la función cardiaca. Curiosamente, la hiperglucemia aguda en sujetos sanos y en pacientes con intolerancia a la glucosa o diabetes manifiesta produce un aumento de los marcadores de la inflamación. En esta línea de pensamiento, se podría especular que el efecto perjudicial de la hiperglucemia de estrés en el infarto agudo de miocardio también puede provenir de su capacidad para aumentar la inflamación. (90-93)

La disfunción endotelial juega un papel clave en la enfermedad cardiovascular: la disfunción endotelial es una característica común después de un infarto agudo del miocardio. Muchos estudios han demostrado que un aumento agudo de la glucemia agrava la función endotelial, lo cual sugiere que la disfunción endotelial inducida por la hiperglucemia también puede contribuir a los efectos dañinos de la hiperglucemia durante un infarto de miocardio. (94)

### **La Hiperglucemia y La Diabetes Mellitus no reconocida**

La hiperglucemia en pacientes no diabéticos, lo más probable es que los pacientes cursen con una diabetes no diagnosticada. Por ejemplo en Canadá, la incidencia de la diabetes se conoce que anda en un 5%, pero se ha estimado que al menos otro 5% de la población tiene esta condición pero todavía permanece sin diagnosticar (95).

Aunque varios informes han equiparado la hiperglucemia aguda con intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus, esto no ha sido un hallazgo universal, y la aclaración ha sido limitado por las diferentes definiciones de la hiperglucemia (96-98). Incluso si la hiperglucemia en la población "no

diabética" representa a las personas diabéticas no diagnosticadas, sus resultados serían relativamente peores. Es probable que estos individuos son, en realidad diabéticos no diagnosticados y por lo tanto, los pacientes no tratados como diabéticos, con los años posiblemente tengan un mal control, además con presión arterial elevada que resulta en aumento de daño endotelial y el riesgo por lo tanto será mayor para la macro y microvasculatura.

### **La Hiperglucemia de Estrés**

No está claro, si lo que se llama hiperglucemia de estrés predispone a un peor resultado o es simplemente un marcador de mal pronóstico. Aunque no concluyentes, los estudios sugieren que la hiperglucemia de estrés puede ser un marcador de daño miocárdico extenso (99). Se ha demostrado a través de los estudios in-vitro e in-vivo, que un nivel elevado de glucosa en sangre, ya sea aguda o crónica, afecta negativamente la vasodilatación dependiente del endotelio y deteriora la función de linfocitos – macrófagos. (100-102)

La hiperglucemia en el IAM puede reflejar un estado metabólico en peligro y se asocia con un aumento de catecolaminas séricas y disminución de la sensibilidad a la insulina que aumenta la cantidad de ácidos grasos libres que puedan ser potencialmente dañinos. Además, la hiperglucemia puede promover la diuresis osmótica, llevando a una disminución del volumen circulante y la disminución de los volúmenes telediastólico y tiempos a través de la interferencia con el mecanismo de Frank-Starling de la contractilidad miocárdica (103,104). Si la hiperglucemia de estrés en realidad refleja un estado disglucémico subyacente, esto es de esperar que se correlacionen con un mayor riesgo general de enfermedad arterial coronaria más amplia y podría explicar un peor pronóstico tras un IAM (105).

Por lo tanto, la glucosa plasmática elevada que reflejan el estrés agudo y predecir una mayor propensión a largo plazo de eventos cardiovasculares. Estudios anteriores han demostrado que un ingreso de glucosa sanguínea elevada en el IAM se correlaciona con una mayor incidencia de insuficiencia cardíaca, shock cardiogénico, y la mortalidad hospitalaria (106). Por el contrario, la utilidad de la hemoglobina A1C en la predicción de los resultados adversos en el entorno del IAM sigue siendo incierta, teniendo en cuenta los resultados de diferentes estudios (106).

### **El estrés oxidativo es un factor patogénico subyacente en el efecto de la hiperglucemia aguda**

El estrés oxidativo es un proceso patogénico bien conocido para la aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares. (107) Los procesos por los que trabaja la hiperglucemia aguda es probablemente a través de la producción de radicales libres. (108) Tanto la evidencia directa e indirecta apoya este concepto. Las pruebas indirectas se obtienen mediante el uso de antioxidantes. El hecho de que los antioxidantes pueden dificultar algunos de los efectos inducidos por la hiperglucemia aguda, disfunción endotelial, (109-111)

activación de la coagulación, la inflamación, sugiere que la acción de la hiperglucemia aguda está mediada por la producción de radicales libres.

La evidencia directa está relacionada con la estimación de los efectos de la hiperglucemia aguda en los marcadores de estrés oxidativo. Se ha informado que durante la tolerancia a la glucosa oral, hay una reducción de las defensas antioxidantes, (112) y se observa un aumento en los marcadores de estrés oxidativo.

Más interesante, los nuevos datos provienen de estudios en un nuevo compuesto de nitrotirosina. 3-nitrotirosina se piensa que es un marcador relativamente específico de daño oxidativo mediada por peroxinitrito, (113) y recientemente se ha demostrado ser un predictor independiente de enfermedad cardiovascular. (114)

La formación de nitrotirosina se detecta durante la hiperglucemia aguda en la pared arterial de los monos, y en el trabajo en corazones de ratas durante la hiperglucemia, sino también en el plasma de sujetos sanos y en diabéticos. (115-116) Las pruebas convincentes también se están recopilando lo que sugiere un papel para el estrés oxidativo como un supuesto mecanismo final que conduce a la formación de la placa y el despojo a través de la activación de células endoteliales para una mayor apoptosis. Por lo tanto, el estrés oxidativo, independientemente de las etapas de la enfermedad aterosclerótica, parece representar un fenómeno progresivo clave en la enfermedad vascular aguda. La hiperglucemia genera el estrés oxidativo por sí mismo, por lo tanto, puede contribuir a empeorar esta condición.

### **Hiperglucemia como un disparador para un manejo más agresivo**

Si la hiperglucemia es un predictor de eventos adversos, lo que se tiene que realizar es identificar las causas metabólicas que contribuyen al desarrollo de la hiperglucemia. Así como dar un manejo adecuado para atenuar el riesgo, tanto en el corto y largo plazo.

Malmberg y colaboradores (117-118) demostraron que el uso de la terapia con insulina-glucosa en pacientes con infarto agudo del miocardio e hiperglucemia, resulto en una reducción del riesgo relativo del 30% de la mortalidad a un año. Sin embargo, no se demostró un beneficio a corto plazo, en pacientes hospitalizados la supervivencia es similar en los grupos de tratamiento y control.

Muchos de los estudios han demostrado, que el resultado esta independientemente asociado con las enfermedades concomitantes, como la enfermedad vascular periférica, edad mayor, IAM previo, antecedente de falla cardiaca, insuficiencia renal, la insulina y el momento del ingreso, todos estos factores pueden reflejar una aterosclerosis sistémica significativa, con disminución de la reserva miocárdica, y una alteración metabólica preexistente.

La hiperglucemia en el Infarto agudo del miocardio se asocia con un peor pronóstico, incluso entre los pacientes sin diabetes conocida. Este hallazgo

subraya la necesidad de una gestión agresiva en el control de la glucosa y apoyar una estrategia más vigorosa para el reconocimiento precoz de la diabetes.

De acuerdo a los resultado obtenidos, y co los antecedentes de diferentes ensayos clínicos, se comenta que es muy importante iniciar un control y manejo estricto en el control de la glucemia para evitar las complicaciones a nivel de la macro y microvasculatura, y de esta manera tratar de disminuir la principal complicación como es el infarto agudo del miocardio.

De los ensayos clínicos más importantes para la prevención y control de la glucemia tenemos:

## **ENSAYOS DE PREVENCIÓN DE ENFERMEDAD CARDIOVASCULAR**

Se han valorado cuatro ensayos que estudian el impacto del control de la hiperglucemia.

El estudio UGDP fue un ensayo reducido que se completó hace más de 20 años. Proporcionó resultados equívocos en relación con la enfermedad macrovascular y planteó la cuestión de la seguridad de otros fármacos hipoglucemiantes, ya que en el grupo tratado con sulfonilurea las complicaciones cardiovasculares fueron más frecuentes que entre los que recibieron tratamiento con insulina o dieta.

El estudio DIGAMI se llevó a cabo en Suecia y comparó el control estricto de la glucosa sanguínea con el tratamiento convencional. Se describen efectos beneficiosos en el pronóstico de los pacientes diabéticos después de un infarto de miocardio. (119)

En el estudio DCCT, llevado a cabo en los EE.UU. entre individuos diabéticos jóvenes de tipo 1, se obtuvo un pequeño beneficio en la prevención de las complicaciones microvasculares y se sugirió algún beneficio en la prevención de la enfermedad macrovascular.

El UKPDS, un amplio ensayo clínico, proporcionó resultados fuertemente sugestivos de beneficio. (120) El objetivo del estudio UKPDS fue determinar si el control intensificado de la glucosa sanguínea con sulfonilurea o con insulina reducía el riesgo de enfermedad macrovascular o de complicaciones microvasculares en los enfermos diabéticos de tipo 2. Se recogieron datos de más de 3.800 pacientes y se hizo un seguimiento medio de 10 años.

El grupo de tratamiento convencional comenzó únicamente con un control de la dieta y, con el tiempo, la proporción de pacientes de este grupo que recibió una terapia farmacológica adicional aumentó de manera significativa. A pesar de producirse un empeoramiento en el control de la diabetes, el estudio UKPDS fue capaz de mantener la diferencia entre las concentraciones de glucosa plasmáticas y de hemoglobina A1c entre los dos grupos a lo largo de todo el ensayo. La media de la diferencia en las concentraciones de hemoglobina A1c fue del 0,9%.

El tratamiento intensivo resultó en una disminución del 25% en las complicaciones microvasculares ( $p = 0,0099$ ), del 11% en cualquier complicación relacionada con la diabetes ( $p = 0,029$ ) y del 16% en la incidencia de infarto de miocardio (que estuvo cerca de la significación estadística). Esta reducción de la incidencia de infarto de miocardio se correlaciona con las observaciones epidemiológicas en las que se comparan dos grupos con una diferencia de hemoglobina A1c de 0,9%.

Es importante señalar que el estudio UKPDS también comparó dos tratamientos distintos: uno basado en la insulina y el otro basado en la sulfonilurea.

Los resultados beneficiosos fueron similares en los dos grupos y han servido para disipar los temores de que la sulfonilurea pudiera ser perjudicial.

En resumen, los resultados del estudio UKPDS demuestran que un buen control de la glucemia es importante en la prevención de las complicaciones microvasculares, y sugieren que puede ser beneficioso en la prevención de las complicaciones macrovasculares de la diabetes de tipo 2, especialmente del infarto de miocardio.

## **TRATAMIENTO INSULÍNICO INTENSIVO EN INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO**

El estudio DIGAMI sugiere, además, que un buen control de la glucosa sanguínea mejora el pronóstico de los pacientes diabéticos después de un infarto de miocardio.

Es mayor la probabilidad de fallecer tras un infarto de miocardio en pacientes con diabetes que en los que no la tienen. Un ensayo clínico aleatorio comparando el tratamiento insulínico intensivo (estudio DIGAMI, de Suecia) con el tratamiento usual y demuestra que la mortalidad puede reducirse en un 33% en los tres años y medio después de un infarto de miocardio

Los pacientes incluidos fueron aquellos con un infarto agudo de miocardio y un nivel de glucemia superior a 11 mmol/L (200 mg/dl). En el grupo experimental los pacientes fueron tratados con una infusión de insulina y glucosa al menos durante 24 horas (de acuerdo con un protocolo establecido), seguido de insulina subcutánea durante al menos tres meses.

Los resultados que se obtuvieron durante el primer año después del infarto del miocardio, 58/306 pacientes tratados fallecieron, comparado con 82/314 controles. La causa de la muerte fue enfermedad cardiovascular en el 97% de los casos en el primer año.

Durante un periodo medio de seguimiento de 3,4 años hubo 138 muertes (44%) en el grupo control y 102 (33%) en el grupo experimental. El intervalo de confianza del 95% alrededor de la reducción media de mortalidad del 28 % estuvo comprendido entre 5% y 45%.

En la Tabla 1. Se muestran los resultados principales (como NNTs) El NNT a un año fue 14, y a los 3,4 años fue 9. Esto significa que nueve pacientes con infarto agudo de miocardio y glucemia > 11 mmol/L (200 mg/dl) tienen que ser tratados con tratamiento insulínico intensivo para que uno de ellos este con vida 3,4 años después, lo que no hubiera sucedido si hubiera recibido el tratamiento usual.

**Tabla 1.** Resultados principales del estudio DIGAMI: efecto del tratamiento insulínico intensivo sobre la mortalidad

Grupo de pacientes	Mortalidad al año	NNT (95% IC)
Todos los pacientes	1	14 (7.3 a 164)
Todos los pacientes	3.4	9.4 (5.5 a 33)
Bajo riesgo, no insulina	3.4	7.2 (4.1 a 27)

Hubo un grupo predefinido de bajo riesgo (jóvenes sin historia de enfermedad cardiaca) sin tratamiento insulínico previo, al que pertenecían el 44% de los pacientes incluidos. Para ellos el NNT fue 7.

Este es un excelente estudio de un grupo estable (Karolinska) y con un trasfondo de plausibilidad biológica.

El ensayo no es de gran tamaño, y el intervalo de confianza en torno al resultado es más ancho del que nos gustaría. Pero un NNT de 7 es una cifra que vale la pena, puesto que se refiere a mortalidad más que a algún resultado menor y porque la intervención para obtener el control de la hiperglucemia, es algo que podemos desear de todas formas.

### **Perspectivas terapéuticas**

El estudio, publicado en 1995 DIGAMI a reavivado el interés en el uso de insulina reducir las complicaciones durante un infarto agudo del miocardio. Se informó por primera vez sobre la viabilidad de la utilización de una infusión de insulina-glucosa después de un infarto agudo del miocardio en pacientes con un nivel de glucosa en plasma > 11 mmol / L (> 200 mg/dl).

El estudio DIGAMI demostró que una infusión de insulina-glucosa seguida de por lo menos 3 meses de múltiples dosis de insulina, reduce la mortalidad a largo plazo en pacientes con diabetes que habían tenido un infarto agudo del miocardio.

Sin embargo, no todos estaban convencidos de los resultados, en particular los mecanismos de acción y si los beneficios obtenidos fueron solamente de la infusión de insulina-glucosa utilizados de manera agudo. (121-122) La cuestión relativa a la utilización de infusión de insulina-glucosa durante el infarto agudo del miocardio está todavía abierto, un estudio reciente no mostró efecto beneficioso sobre la mortalidad total en pacientes tratados con angioplastia primaria para el infarto agudo del miocardio. (123)

Sin embargo, es necesario distinguir entre un efecto favorable del metabolismo de la infusión de glucosa-insulina y el control de la hiperglucemia aguda. En cuanto a la eficacia metabólica se ha sugerido que la insulina, por sí mismo, debe tener un efecto beneficioso directo, sobre todo en la reducción del nivel de ácidos grasos libres (AGL), que son conocidos por estar asociados con un deterioro de los resultados clínicos y puede tener efectos tóxicos sobre el miocardio. (124,125) Por cierto, es razonable que el efecto tóxico de los ácidos grasos libres también es mediado a través de la generación de radicales libres. (126) Sin embargo, es notable que la glucosa ejerce varios efectos dañinos directos y poderosos, como se describió anteriormente, que son capaces de empeorar el pronóstico de infarto del miocardio.

Por lo tanto, la verdadera pregunta abierta es si la hiperglucemia, cuando están presentes durante un infarto del miocardio, tiene que ser tratada con terapia intensiva de insulina, incluso en pacientes no diabéticos. A la espera de estudios específicos, debe ser útil tener en cuenta que el uso intensivo de la terapia con insulina ya ha demostrado un efecto beneficioso en pacientes en estado crítico. (127)

De acuerdo con la literatura que existe hasta el momento, acerca de la hiperglucemia en ayunas en pacientes que cursan con un síndrome coronario agudo, es poca, aun no se realizan estudios a gran escala para valorar su riesgo de complicaciones cardiovasculares mayores y su valor pronostico tanto a corto como largo plazo, como se ha demostrado en estudios con la hiperglucemia de ingreso.

Independiente del estado de la diabetes, la aparición de la hiperglucemia en el infarto agudo del miocardio se asocia con una sub-población de pacientes con riesgo particularmente elevado para un resultado clínico adverso.

En general, estos pacientes son mayores, tienen múltiples factores de riesgo cardíaco, y son más propensos a tener antecedentes de falla cardíaca. Incluso con las estrategias de tratamiento altamente eficaz actualmente disponible, las personas que se presentan un infarto agudo del miocardio e hiperglucemia se encuentran en mayor riesgo de falla cardíaca o muerte en el hospital, todas las causas de mortalidad al año es también mayor.

En el momento del diagnóstico, los pacientes con diabetes tienen una mayor prevalencia de complicaciones micro y macrovasculares, independientemente de los síntomas. A pesar de que Tuomilehto et al. (44) demostró el efecto beneficioso de la modificación del estilo de vida sobre la incidencia de diabetes tipo 2 en pacientes de alto riesgo, no está claro si un diagnóstico más temprano y más años de tratamiento se presentan menos eventos relacionados con la diabetes. Sin embargo, la mala evolución cardiovascular de pacientes con hiperglucemia persistente, particularmente entre aquellos que antes no se conocían como diabéticos, se requiere de estrategias de detección agresivos dirigidos a la detección precoz de la diabetes y evitar complicaciones graves como un infarto agudo del miocardio y su asociación con hiperglucemia en ayunas.

## **DELIMITACION DEL PROBLEMA**

La prevalencia de hiperglicemia de ayunas en pacientes con síndrome coronario agudo, está asociado a una mayor presentación de complicaciones mayores, como re-infarto, falla cardíaca, shock cardiogénico, arritmias y muerte, por lo que es necesario su control estricto para evitar las complicaciones, además de la falta de criterios clínicos definidos para determinar el nivel de glicemia de acuerdo a la respuesta al estrés.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACION**

¿Identificar la prevalencia de hiperglicemia de ayunas en pacientes con Síndrome Coronario Agudo, ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Juárez de México?

## JUSTIFICACION

A pesar de los avances que en las últimas décadas han ocurrido, en cuanto a un mejor diagnóstico y tratamiento temprano, tanto medico como invasivo, a través de cateterismo cardiaco en los pacientes que cursan con un Infarto agudo del miocardio, este continua siendo un problema importante de salud pública en el mundo industrializado y cada vez más relevante en los países en vías de desarrollo, y actualmente con factores de riesgo asociados que contribuye a una mala evolución de los pacientes, como es la hiperglicemia.

Hay varios estudios en los cuales se ha observado, que la hiperglicemia de ingreso en pacientes que cursan con un infarto agudo del miocardio contribuye a una mala evolución, y desarrollo de complicaciones cardiovasculares mayores, como el re-infarto del miocardio, insuficiencia cardiaca aguda, arritmias letales, evento vascular cerebral, edema agudo de pulmón y choque cardiogénico, pero aun no hay estudios importantes o a gran escala para determinar que la hiperglicemia de ayuno también es un factor de riesgo y tal vez mas importante que la hiperglicemia de ingreso en los paciente que cursan con infarto agudo del miocardio.

La hiperglicemia de ayuno, para ser un factor de riesgo importante en la evolución de los pacientes con infarto agudo del miocardio y mayor riesgo de complicaciones mayores, como son re – infarto, falla cardiaca, arritmias letales, choque cardiogénico. Aunque no existe una prevalencia reportada sobre la hiperglicemia de ayuno, se sabe que la hiperglicemia de ingreso se encuentra por arriba del 50% a nivel mundial, pero aun no hay nada claro sobre la hiperglicemia de ayuno, por tal motivo se decide realizar este estudio prospectivo, observacional, para determinar la prevalencia de hiperglicemia de ayuno en los pacientes que se ingresan a la unidad de cuidados coronarios con diagnóstico de infarto agudo del miocardio.

Se toma como criterio diagnóstico de hiperglicemia las cifras publicadas por la asociación americana de diabetes, que considera por arriba de los 110 mg/dl.

## **OBJETIVO GENERAL**

Determinar la Prevalencia de Hiperglicemia de Ayunas en pacientes con Síndrome Coronario Agudo, ingresados a La Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Juárez de México

## **OBJETIVOS ESPECIFICOS**

Determinar en quienes es más frecuente la hiperglicemia de ayuno, diabéticos o diabéticos

Determinar en que grupo de pacientes, diabéticos o no diabéticos es mas frecuente el riesgo de muerte

## **HIPOTESIS GENERAL**

La hiperglicemia de ayuno en pacientes con síndrome coronario agudo se asociado con mayor riesgo de complicaciones cardiovasculares

## TAMAÑO DE LA MUESTRA

**Prevalencia:** La prevalencia se define como el número de casos de una enfermedad o evento en una población y en un momento dado. Existen dos tipos de prevalencia: Prevalencia puntual y Prevalencia de periodo

La prevalencia de periodo se define como la frecuencia de una enfermedad o condición existentes, durante un lapso definido, tal como un año. Es una proporción que expresa la probabilidad de que un individuo sea un caso en cualquier momento de un determinado periodo de tiempo.

La prevalencia de periodo se estima con la siguiente fórmula:

Prevalencia de periodo PP (to, t) =  $C(to,t)/N$

$C(to,t)$  = número de casos incidentes o prevalentes identificados durante el periodo to, t.

$N$  = es el tamaño de la población. Su valor dependerá del tipo de población observada: población transversal, población estable o cohorte fija.

El tamaño de la muestra son 40 pacientes que ingresan a la Unidad de Cuidados Coronarios con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo, durante el periodo comprendido del mes de agosto del 2010 a marzo 2011

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Descriptivo
- Prospectivo
- Transversal
- Abierto

## **MATERIAL Y METODOS**

Se trata de un estudio descriptivo, prospectivo, transversal, no experimental, abierto, en el que se determinara los niveles de glucosa sérica de ayuno, en los pacientes con síndrome coronario agudo ingresados a la unidad de cuidados coronarios del Hospital Juárez de México.

Participaran en el estudio 40 pacientes, hombres y mujeres que cumplan con los criterios de inclusión.

## **CRITERIOS DE INCLUSION**

- Pacientes ingresados a La Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital Juárez de México, con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo
- Dentro del rango de edad de 18 años a 85 años
- Con diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo tipo Infarto Agudo de Miocardio con elevación del segmento ST, sin elevación del segmento ST o Angina inestable

## **CRITERIOS DE EXCLUSION**

- Pacientes ingresados en La Unidad de Cuidados Coronarios con diagnóstico diferente a Síndrome Coronario Agudo (miocarditis, pericarditis, tromboembolia pulmonar)
- Paciente post-operados de cirugía cardíaca y que presentan un Síndrome Coronario Agudo Peri-operatorio

## **CRITERIOS DE ELIMINACION**

- Pacientes que no decidan participar en el estudio
- Pacientes que fallezcan antes de obtener muestra de estudio

## DEFINICION DE VARIABLES

### VARIABLES INDEPENDIENTES

- **Cuantificación de glucosa sérica de ayuno**
- Definición conceptual: Reactante que se eleva en la fase aguda del síndrome isquémico coronario agudo
- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: miligramos por decilitro
- Descripción operativa: se obtendrá 3 ml de muestra sanguínea en tubo rojo con un periodo de 8 hrs de ayuno después de su hospitalización y se enviará a laboratorio para el análisis correspondiente

### VARIABLE DEPENDIENTE

- **Infarto Agudo de Miocardio**
- Definición conceptual: presencia síntomas sugestivos de isquemia, con evidencia electrocardiográfica y/o biomarcadores de necrosis acorde a la definición universal de infarto miocardio
- Tipo: nominal
- Escala de medición: cualitativa
- Categorías: presente o ausente
- Descripción operativa: ante la sospecha clínica de un evento coronario agudo se obtendrá un registro ECG de 12 derivaciones y determinación de biomarcadores de necrosis

- **Angina Inestable**
- Tipo: nominal
- Escala de medición: cualitativa
- Categorías: presente o ausente
- Descripción operativa: ante la sospecha clínica de un SICA se obtendrá un registro ECG de 12 derivaciones y determinación de biomarcadores de necrosis

## **TECNICAS**

La presente investigación hará uso de las técnicas siguientes:

Recolección de datos, de pacientes ingresados a la unidad coronaria

Análisis de contenidos

Compilación y manipulación estadística

## **INSTRUMENTOS**

Hojas blancas

Estetoscopio

Muestras sanguíneas

## **ESCENARIO**

Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Juárez de México, el cuál se encuentra ubicado en colonia Magdalena de las salinas Delegación Gustavo A. Madero. C.P. 07760

## **DESCRIPCION DEL PROCEDIMIENTO**

La realización de la presente investigación, está diseñada en tres diferentes etapas:

La primera etapa consistente en la realización de las gestiones pertinentes y presentación del proyecto de investigación ante las autoridades educativas de este consejo de investigación. El objetivo de lograr la aprobación y consentimiento de estos últimos, para poder llevar a cabo la investigación y obtener resultados satisfactorios que nos permitan concluir la misma.

La segunda etapa consiste en la aplicación de las diferentes técnicas e instrumentos para iniciar la investigación y recabar información.

La tercera etapa, consistirá en el análisis de resultados, elaboración de conclusiones y de las sugerencias correspondientes.

## CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

	JUN	JUL	AGOS	SEPT	OCT	NOV	DIC	ENE	FEB	MAR	ABR	MAY
ELABORACION DEL PROTOCOLO	X	X	X									
REGISTRO				X	X							
CAPTACION DE INFORMACION					X	X	X	X	X	X		
ANALISIS DE RESULTADOS										X	X	
ENTREGA DEL INFROME FINAL POR ESCRITO												X
ENVIO A PUBLICACION	SI( ) NO ( X )											

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se usaran medidas de tendencia central y se obtendrán proporciones y tasas, a si como el estudio descriptivo por medio del programa SPSS 13.0 de Windows

**SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO  
SERVICIO CARDIOLOGIA- UNIDAD CORONARIA**

MEXICO D.F. A \_\_\_\_\_ DE \_\_\_\_\_ DEL \_\_\_\_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

YO \_\_\_\_\_ reconozco que el Dr. \_\_\_\_\_ me ha proporcionado información amplia y precisa de mi padecimiento y he comprendido cual es mi enfermedad y la necesidad de realizarme diversos procedimiento médicos, dentro de las instalaciones del Hospital para confirmar o tratar mi enfermedad.

Tengo plena conciencia de estos que pudieran presentarse durante mi atención y los acepto, por mi libre voluntad y sin haber sido sujeto de NINGUN TIPO DE PRESION DE PRESION de acuerdo a los principios del Consentimiento informado. ( NOM-168-SSA1-1998 DEL EXPEDIENTE CLINICO) incisos 4.2 y 10.1 al 10.1.1.4

SERVICIO \_\_\_\_\_ N. DE EXPEDIENTE \_\_\_\_\_ CAMA \_\_\_\_\_

DIAGNOSTICO PRINCIPAL: \_\_\_\_\_

SI ACEPTO NOMBRE \_\_\_\_\_ FIRMA \_\_\_\_\_

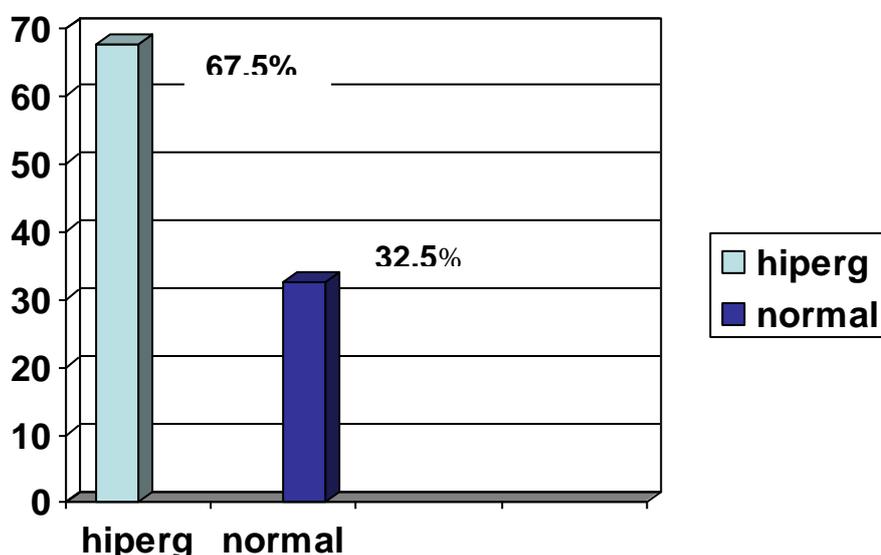
NO ACEPTO NOMBRE \_\_\_\_\_

FIRMA \_\_\_\_\_

## RESULTADOS

Después de haber terminado la recolección de datos, se realiza el estudio estadístico que comprende de agosto 2010 a mayo del 2011. El punto principal a determinar es la Prevalencia que existe de hiperglicemia de ayuno en pacientes con Síndrome Coronario Agudo, ingresados en la Unidad de Cuidados Coronarios.

La Prevalencia de Hiperglicemia de Ayuno, en pacientes con diagnóstico de Síndrome Coronario Agudo que ingresaron a la Unidad de Cuidados Coronarios, durante el periodo de estudio, arrojó un 67.5% de los pacientes presenta hiperglicemia.



Se realiza el análisis descriptivo de los resultados obtenidos, con el siguiente reporte:

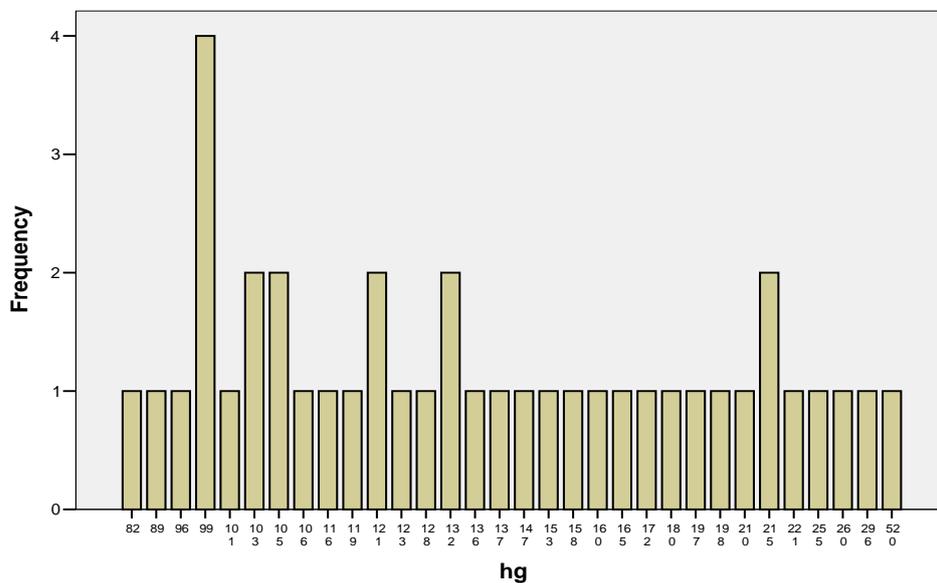
### ESTADÍSTICA DESCRIPTIVA

En el siguiente cuadro, observamos que la glicemia de ayuno con mínimo registro es de 82 mg, una máxima de 520 mg, teniendo una media de 156 mg y una desviación estándar de 78

	N	Mínimo	Máximo	Media	Desviación St
Hiperglicemia (hg)	40	82	520	156.83	78.995
Valid N (listwise)	40				

## FRECUENCIA ESTADÍSTICA

hg



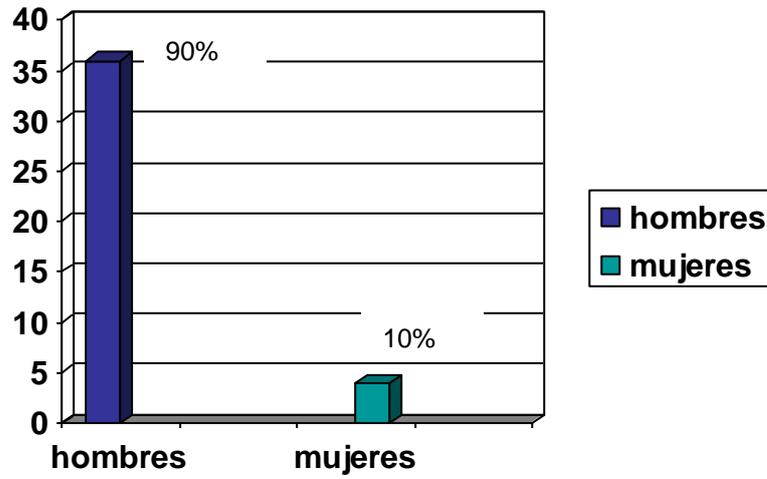
**Frecuencia por edades.** En las cual observamos que la edad minima de los pacientes ingresados es de 40 años, con una máxima de 80 años, teniendo una media de 59 años y una desviación estándar de 9.7

	N	Mínimo	Máximo	Media	Std. Deviation
Edad	40	40	80	59.20	9.717
Valid N (listwise)	40				

Frecuencia estadística por sexo. De acuerdo a la base de datos del estudio podemos observar que la mayoría de pacientes ingresados son de predominio masculino con un 90%.

		Frecuencia	Porcentaje	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	h	36	90.0	90.0	90.0
	f	4	10.0	10.0	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

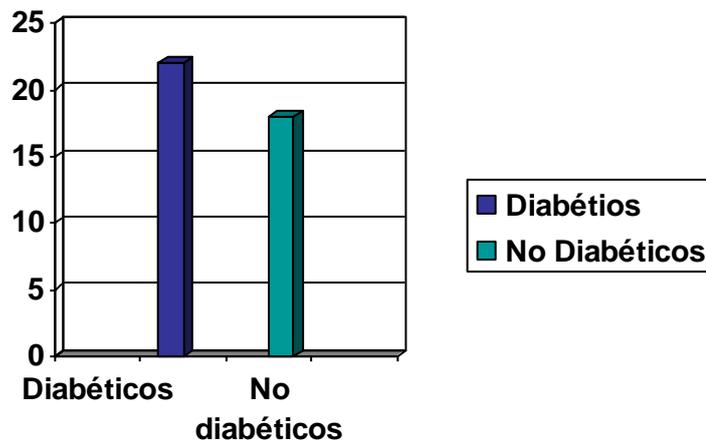
### GRAFICA POR SEXO



Frecuencia por paciente con diagnóstico de Diabetes mellitus y a que no se conocen diabéticos.

		Frecuencia	Porcentaje	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	si	22	55.0	55.0	55.0
	no	18	45.0	45.0	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

### GRAFICA DE DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS



Frecuencia estadística de los pacientes ingresados en el protocolo de investigación

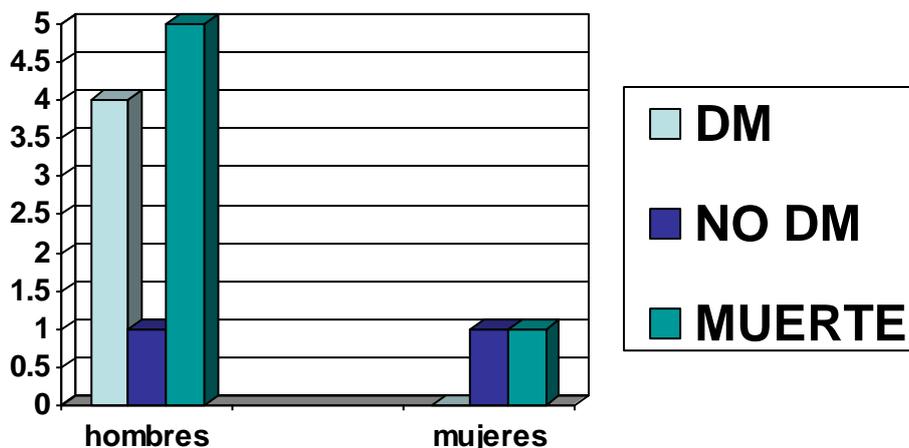
		Frecuencia	Porcentaje	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	82	1	2.5	2.5	2.5
	89	1	2.5	2.5	5.0
	96	1	2.5	2.5	7.5
	99	4	10.0	10.0	17.5
	101	1	2.5	2.5	20.0
	103	2	5.0	5.0	25.0
	105	2	5.0	5.0	30.0
	106	1	2.5	2.5	32.5
	116	1	2.5	2.5	35.0
	119	1	2.5	2.5	37.5
	121	2	5.0	5.0	42.5
	123	1	2.5	2.5	45.0
	128	1	2.5	2.5	47.5
	132	2	5.0	5.0	52.5
	136	1	2.5	2.5	55.0
	137	1	2.5	2.5	57.5
	147	1	2.5	2.5	60.0
	153	1	2.5	2.5	62.5
	158	1	2.5	2.5	65.0
	160	1	2.5	2.5	67.5
	165	1	2.5	2.5	70.0
	172	1	2.5	2.5	72.5
	180	1	2.5	2.5	75.0
	197	1	2.5	2.5	77.5
	198	1	2.5	2.5	80.0
	210	1	2.5	2.5	82.5
	215	2	5.0	5.0	87.5
	221	1	2.5	2.5	90.0
	255	1	2.5	2.5	92.5
	260	1	2.5	2.5	95.0
	296	1	2.5	2.5	97.5
	520	1	2.5	2.5	100.0
	Total	40	100.0	100.0	

En los resultados de cuartiles podemos observar que la mayoría de nuestra población se encuentra en el cuartil 2. Que representa el 50% de nuestra población en estudio.

En el cuartil 4, se encuentra el 25% de nuestra población con la mayor índice de glicemias elevadas

N	Valid	40
	Missing	0
Percentiles	25	103.50
	50	132.00
	75	192.75

### GRAFICA DE MORTALIDAD



El reporte obtenido del estudio con respecto a la mortalidad, se pudo observar que un predominio en los pacientes diabéticos de se presento en un 66.6% con respecto a los pacientes no diabéticos en un 33.4%.

En cuando al genero, se presento con mayor frecuencia en los hombres en un 83.3% con respecto a las mujeres, el cual estuvo presente en un 16.7%.

La edad de los pacientes que fallecieron se encuentra entre los 50 a 60 años.

## DISCUSION

En el presente estudio de tipo descriptivo, prospectivo, transversal y observacional, se realizó con la intención de conocer la prevalencia de hiperglicemia de ayuno en pacientes que cursan con un síndrome coronario agudo, y que son ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Juárez de México, donde se observó que existe una prevalencia muy alta del 67.5% de los pacientes que se ingresan.

Los resultados obtenidos en este estudio presentan semejanza en unos y diferencia en otros estudios reportados en la literatura nacional e internacional.

Los resultados obtenidos refuerzan la importancia que tiene la diabetes mellitus, ya conocida como un factor muy importante de riesgo cardiovascular, por sí sola y del desarrollo de complicaciones mayores a nivel cardiovascular, pero también ahora se ha demostrado que no solo el ser diabético conlleva un riesgo mayor de complicaciones, sino la importancia de presentar estados de hiperglicemia al ingreso y aun faltan estudios por confirmar que la hiperglicemia de ayuno es un predictor muy importante para el desarrollo de complicaciones cardiovasculares durante la hospitalización de pacientes que cursan con síndrome coronario agudo.

En efecto, se ha demostrado que los pacientes que tienen mayor descontrol hiperglucémico en ayuno, presentan más eventos de muerte y/o reinfarto, falla cardíaca, choque cardiogénico, durante su hospitalización.

Aunque los últimos estudios ya consideran a la diabetes mellitus como un equivalente de enfermedad cardiovascular y no sólo un mero factor de riesgo, se ha escrito que el estado de hiperglucemia en el momento del ingreso y de ayuno constituye un factor predictor igual o incluso más importante que el antecedente diabético.

El mecanismo por el que la glucemia se asocia a una mayor mortalidad no está lo suficientemente aclarado: parece que la respuesta al estrés durante un Síndrome Coronario Agudo incrementa la cantidad de catecolaminas, cortisol y glucagón, mientras disminuyen tanto la secreción de insulina como la sensibilidad en los receptores periféricos.

La consecuencia metabólica principal es un estímulo de la glucógenolisis, la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos, todo lo cual produce un mayor daño miocárdico. El sistema de coagulación también se encuentra alterado: se ha visto que los pacientes diabéticos presentan un estado de hipercoagulabilidad, lo cual tiene implicaciones en el manejo, ya que la resistencia al tratamiento antiagregante (aspirina y/o clopidogrel) y las reestenosis tras intervencionismo percutáneo son mayores en los diabéticos.

Así, se ha demostrado que la administración de insulina en la fase aguda del infarto no sólo mejora la glucemia, sino que disminuye la anaerobiosis del tejido miocárdico y corrige el estado de hipercoagulabilidad reduciendo la producción de tromboxano A2 y PAI-1. La consecuencia fundamental es una disminución de la morbi-mortalidad tanto durante el ingreso como a largo plazo.

## **CONCLUSIONES**

En este estudio se logra determinar que nuestra prevalencia de hiperglicemia de ayuno en los pacientes que ingreso con diagnóstico de síndrome coronario agudo es del 67.5%.

Se demuestra que no solo el ser diabético contribuye al desarrollo de complicaciones, si no el descontrol metabólico que se mantiene durante la hospitalización es un predictor muy importante para complicaciones tanto a corto como largo plazo.

Aun se necesitan realizar mas estudios, con mayor cantidad de pacientes y con un adecuado control, par darle la importancia que se merece la hiperglicemia de ayuno en los pacientes que cursan con u síndrome coronario agudo.

Con este protocolo de estudio, se muestra que los valores de la hiperglucemia de ayuno en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo, pueden predecir mejor que la glucosa de ingreso, el desarrollo de eventos adversos durante la hospitalización.

Esto orienta a que la hiperglucemia de ayuno es un mejor indicador de la alteración del estado metabólico en los primeros días de un síndrome coronario agudo. Los resultados respaldan para que se pueda continuar investigando a estos pacientes y tener un el óptimo de la hiperglucemia d ayuno, para disminución las complicaciones cardiovasculares y por ende una disminución de la morbi - mortalidad en estos pacientes.

## BIBLIOGRAFIA.

1. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:355–65
2. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;356:773–8
3. Norhammer AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care* 1999;22:1827–31
4. Malmberg K, Norhammer A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:2626–32
5. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, Hickey N, Mulcahy R. In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1991;14:58–60
6. Fava S, Aquilana O, Azzopardi J, Agius Muscat H, Fenech FF. The prognostic value of blood glucose in diabetic patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med* 1996;13:80–3
7. Banarjee AK. Blood sugar and prognosis of myocardial infarction in the elderly. *Br J Clin Pract* 1986;40:516–7
8. Oswald GA, Corcoran S, Yudkin JS. Prevalence and risks of hyperglycemia and undiagnosed diabetes in patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1984;1264–7
9. Ravid M, Berkowicz M, Sohar E. Hyperglycemia during acute myocardial infarction: a six year follow-up study. *JAMA* 1975;233:807–9
10. Yudkin JS, Oswald GA. Stress hyperglycemia and cause of death in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J* 1987;294: 773
11. Sewdarsen M, Vythilingum S, Jialal I et al. Prognostic importance of admission plasma glucose in diabetic and non-diabetic patients with acute myocardial infarction. *Q J Med* 1989;71:461–466
12. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 1989;64:885–888
13. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K et al. In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1991;14:758–760
14. Mak KH, Mah PK, Tey BH et al. Fasting blood sugar level: a determinant for in-hospital outcome in patients with first myocardial infarction and without glucose intolerance. *Ann Acad Med Singapore* 1993;22:291–295
15. Resnick HE, Shorr RI, Kuller L. et al. Prevalence and clinical implications of american diabetes association – defined diabetes and other categories of glucose dysregulation in older adults. The health, aging and body composition study. *J Clin Epidemiol* 54: 869 – 876,2001
16. Beckman JA, Creager MA, Libby P: Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology, and management. *JAMA* 287:2570 – 2581, 2002
17. Grundy SM, Benjamin LJ, Burke GL , et al: diabetes and cardiovascular disease: Statement for healthcare professionals from the American heart association. *Circulation* 100:1134 – 1146, 1999
18. Wilson PW, Kannel WB, Silbershatz H: clustering of metabolic factors and coronary heart disease. *Arch Intern Med* 159:1104 – 1109,199
19. Libby P, Plutzky J: Diabetic macrovascular disease: the glucose paradox. *circulation* 106:2760 – 2763,2002
20. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction. Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation*. 2005;111:3078-86
21. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, et al; Japanese Acute Coronary Syndrome Study Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J*. 2005;150:814-20

22. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003;41:1-7
23. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1748-54
24. Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, Launhardt V, Schmiegel WH, Nauck MA. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA). *Diabetes Care.* 2005;28:2551-3
25. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, Stettler I, Furrer M, Naegeli B, 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;150:1000-6
26. Stranders I, Diamant M, Van Gelder ER, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, 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;164:982-8
27. Meisinger C, Hörmann A, Heier M, Kuch B, Löwel H. Admission blood glucose and adverse outcomes in non-diabetic patients with myocardial infarction in the reperfusion era. *Int J Cardiol.* 2006;113:229-35
28. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjörnsdóttir S, Karlsson T, Perers E, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol.* 2007;116:315-20
29. Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência L. Glycaemia at admission: the metabolic “echocardiography” in acute coronary syndrome patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2009 Mar 16. [Epub ahead of print]
30. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J.* 2007;28:1598-660
31. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundquist C, Crea F, Falk V, et al. Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2008;29:2909-45
32. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation.* 2005;111:754-60
33. Goyal A, Mahaffey K, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J.* 2006; 27:1289-97
34. Kosiborod M, Inzucchi S, Krumholz H, Xiao L, Jones P, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction. Defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation.* 2008;117:1018-27
35. Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyörälä K, Simoons-Schneiders M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J.* 2004;25:1880-90
36. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendíc S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet.* 2002;359:2140-4.
37. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;25:1990-7
38. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J.* 2006;27:2413-9
39. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, Veneri L, Bernini G, Bossini P, Distefano S, Magnanini G, Muratori L, Rossi G, Zuarini A. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. *Am J Cardiol.* 1989;64:885–888

40. Foo K, Cooper J, Deane A, Knight C, Suliman A, Ranjadayalan K, Timmis AD. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*. 2003;89:512–516
41. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, Kuroda T, Tanaka K, Masuyama T, Hori M, Fujii K. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:1–7
42. Leor J, Goldbourt U, Reicher-Reiss H, Kaplinsky E, Behar S. Cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction in patients without heart failure on admission: incidence, risk factors, and outcome: SPRINT Study Group. *Am J Med*. 1993;94:265–273
43. Madsen JK, Haunsoe S, Helquist S, Hommel E, Malthe I, Pedersen NT, Sengelov H, Ronnow-Jessen D, Telmer S, Parving HH. Prevalence of hyperglycaemia and undiagnosed diabetes mellitus in patients with acute myocardial infarction. *Acta Med Scand*. 1986;220:329–332
44. Mak KH, Mah PK, Tey BH, Sin FL, Chia G. Fasting blood sugar level: a determinant for in-hospital outcome in patients with first myocardial infarction and without glucose intolerance. *Ann Acad Med Singapore*. 1993;22:291–295
45. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, Hickey N, Mulcahy R. In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care*. 1991;14:758–760
46. Kris – Etherton PM: AHA Science advisory. Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association. Nutrition committee. *Circulation* 100: 1253 – 1258, 1999
47. Stamler J, Vaccara O, Neaton JD, et al: diabetes, other risk factors, and 12 – year cardiovascular mortality for men screened in the multiple risk factor intervention Trial. *Diabetes care* 16:434 – 444, 1993
48. Lowe LP, Liu K, Greenland P, et al: diabetes, asymptomatic hyperglycemia, and 22 – year mortality in black and white men. The Chicago heart association detection project in industry study. *Diabetes care* 20: 163 – 169, 1997
49. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon SG, et al: The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow – up. *Arch Intern Med* 161:1717 – 1723, 2001
50. Miettinen H, Lehto S, Salonen V, et al: impact of diabetes on mortality after the first myocardial infarction. The FINMONICA myocardial register study group. *Diabetes care* 21: 69 – 75, 1998
51. Haffner SM, Lehto S, Ronnemaa T, et al: mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339:229 – 234, 1998
52. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et al: impact of diabetes on long – term prognosis in patients with unstable and non – Q – wave myocardial infarction. Results of the OASIS (organization to assess strategies for ischemic syndromes) registry. *Circulation* 102:1014 – 1019, 2000
53. Zuannetti G, Latini R, Maggioni AP, et al: influence of diabetes on mortality in acute myocardial infarction. Data from the GISSI – 2 study. *J Am Coll Cardiol* 22: 1788 – 1794, 1993.
54. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, et al: early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock, SHOCK investigators: Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 341: 625 – 634, 1999
55. Shindler DM, Palmeri ST, Antonelli TA, et al: diabetes mellitus in cardiogenic shock complicating acute myocardial infarction: A report from the SHOCK Trial Registry. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *J Am Coll Cardiol* 36 (suppl A): 1097 – 1103, 2000
56. Herlitz J, Karlson BW, Lindqvist J, Sjolin M: Rate and mode of death during five years of follow – up among patients with acute chest pain with and without a history of diabetes mellitus. *Diabet Med* 15: 308– 314, 1998
57. La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006 (ENSANUT 2006)
58. Armando García-Castillo, Carlos Jerjes-Sánchez, Pedro Martínez Bermúdez, José Ramón Azpiri-López, Alonso Autrey Caballero, Carlos Martínez Sánchez, Marco

- Antonio Ramos Corrales, Guillermo Llamas, Jesús Martínez Sánchez, Alfonso J Treviño. Registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos. (RENASICA II), Vol. 75 Supl. 1/Enero-Marzo 2005:S6-S19
59. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB, et al: Oral antioxidant therapy improves endothelial function in type 1 but not type 2 diabetes mellitus. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 285:H2392 – H2398. 2003
  60. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al: Acute Hyperglycemia attenuates endothelium – dependent vasodilation. *J Clin Invest* 100: 1230 – 1239, 1997.
  61. Steinberg HO, Chaker H, et al: obesity – insulin resistance is associated with endothelial dysfunction: Implications for the syndrome of insulin resistance. *J Clin Invest* 97: 2601 – 2610. 2001
  62. Shinozaki K, KASHiwagi A, NishioY, et al: abnormal biopterin metabolism is a major cause of impaired endothelium – dependent relaxation through nitric oxide/O<sub>2</sub> imbalance in insulin – resistant rat aort.diabetes 48: 2437 – 2445. 2000
  63. Beckman JS, Koppenol WH: Nitric oxide, superoxide and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 272: C1424 – 1437, 1999
  64. Zou M, Yesilkaya A: peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme – thiolate – catalyzed tyrosine nitration. *Drug Metab Rev* 31: 343 – 349, 2001
  65. Liu Y, Terata K, Chai Q, et al: peroxynitrite inhibits Ca<sup>2+</sup> - activated K<sup>+</sup> channel activity in smooth muscle of human coronary arterioles. *Circ Res* 91: 1070 – 1076, 2002
  66. Inoguchi T, Li P, Umeda F, et al: High glucose level and free fatty acid stimulate reactive oxygen species production through protein kinase C – dependent activation of NAD (P)H oxidase in cultured vascular cells. *Diabetes* 49: 1939 – 1945, 2000
  67. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G,: lipid induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and I kappa B - alpha. *Diabetes* 2002: 51(7): 2005
  68. koya D, King GL,: protein Kinase C activation and the development of diabetic complications. *Diabetes* 47: 859 – 866, 1999
  69. Terry CM, Callahan KS, : Protein Kinase C regulates cytokine –induced tissue factor transcription and procoagulant activity in human endothelial cells. *J Lab Clin Med* 127: 81- 93, 2002
  70. Wendt T, Bucciarelli L, et al: receptor for advance glycation endproducts and vascular inflammation: insights into the pathogenesis of macrovascular complications in diabetes. *Curr Atheroscler rep* 4:228 – 237 , 2005
  71. Uemura S, Matsushita H, Li H, et al: diabetes mellitus enhances vascular matrix metalloproteinase activity: role of oxidative stress. *Circ Res* 88: 1291 – 1298, 2001
  72. Park JY, Takahara N, Gabriele A, et al: induction of endothelin- 1 expression by glucose: An effect of protein Kinase C activation. *Diabetes* 49: 1239 – 1248, 2000
  73. Nazneem N. Wahab, Elizabeth A. Cowden, Neil J. Pearce, Martin J. Gardner, Heather Merry, Jafna L. Cox, on behalf of the ICONS Investigators. Is Blood Glucose an Independent Predictor of Mortality in Acute Myocardial Infarction in the Thrombolytic Era? *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1748 –54
  74. Gokhroo R, Mittal SR. Electrocardiographic correlates of hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Int J Cardiol* 1989;22:267–269
  75. Marfella R, Nappo F, De Angelis L et al. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. *Diabetologia* 2000;43:571–575
  76. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T 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
  77. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1–7
  78. Kersten JR, Schmeling TJ, Orth KG et al. Acute hyperglycemia abolishes ischemic preconditioning in vivo. *Am J Physiol* 1998;275:H721–H725
  79. Poulsen SH, Jensen SE, Tei C et al. Value of the Doppler index of myocardial performance in the early phase of acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr* 2000;13:723–730
  80. Oswald GA, Smith CC, Delamothe AP et al. Raised concentrations of glucose and adrenaline and increased in vivo platelet activation after myocardial infarction. *Br Heart J* 1988;59:663–671

81. Ceriello A. Coagulation activation in diabetes mellitus: the role of hyperglycaemia and therapeutic prospects. *Diabetologia* 1993;36:1119–1125.
82. Jones RL, Peterson CM. Reduced fibrinogen survival in diabetes mellitus a reversible phenomenon. *J Clin Invest* 1979;63:485–493
83. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A et al. Hyperglycemia may determine fibrinopeptide A plasma level increase in humans. *Metabolism* 1989;38:1162–1163
84. Ceriello A, Giacomello R, Stel G et al. Hyperglycemia-induced thrombin formation in diabetes. The possible role of the oxidative stress. *Diabetes* 1995;44:924–928
85. Ceriello A, Giugliano D, Quatraro A et al. Blood glucose may condition factor VII levels in diabetic and normal subjects. *Diabetologia* 1988;31:889–891
86. Sakamoto T, Ogawa H, Kawano H et al. Rapid change of platelet aggregability in acute hyperglycemia. Detection by a novel laser light scattering method. *Thromb Haemost* 2000;83:475–479
87. Mulvihill NT, Foley JB. Inflammation in acute coronary syndromes. *Heart* 2002;87:201–204
88. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–126
89. Neri Serneri GG, Prisco D, Martini F et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997;95:1806–1812
90. Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K et al. Effects of stress hyperglycemia on acute myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care* 2003;26:3129–3135
91. Marfella R, Esposito K, Giunta R et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000;101:2247–2251
92. Esposito K, Nappo F, Marfella R et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased by hyperglycemia in humans: role of oxidative stress. *Circulation* 2002;106:2067–2072
93. Ceriello A, Quagliaro L, Piconi L et al. Effect of postprandial hypertriglyceridemia and hyperglycemia on circulating adhesion molecules and oxidative stress generation and the possible role of simvastatin treatment. *Diabetes* 2004;53:701–710
94. De Caterina R. Endothelial dysfunctions: common denominators in vascular disease. *Curr Opin Lipidol* 2000;11:9–23
95. Meltzer S, Leiter L, Daneman D, et al. 1998 clinical practice guidelines for the management of diabetes in Canada. *CMAJ* 1998;159:S1–30
96. Tenerz A, Lonnberg I, Berne C, Nilsson G, Leppert J. Myocardial infarction and prevalence of diabetes mellitus. Is increased casual blood glucose at admission a reliable criterion for the diagnosis of diabetes? *Eur Heart J* 2001;22:1102–10
97. Rytter L, Troelsen S, Beck-Nielsen H. Prevalence and mortality of acute myocardial infarction in patients with diabetes. *Diabetes Care* 1985;8:230–4
98. Aronson D, Rayfield EJ, Chesebro JH. Mechanisms of determining course and outcome of diabetic patients who have had acute myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1997;126:296–306
99. Tansey MJ, Opie LH. Plasma glucose on admission to hospital as a metabolic index of the severity of acute myocardial infarction. *Can J Cardiol* 1986;2:326–31
100. Williams SB, Goldfine AB, Timimi FK, et al. Acute hyperglycemia attenuates endothelium-dependent vasodilation in humans in vivo. *Circulation* 1998;97:1695–701
101. Kreisberg RA. Diabetic dyslipidemia. *Am J Cardiol* 1998;82 Suppl: 67U–73U
102. Williams SB, Cusco JA, Roddy MA, Johnstone MT, Creager MA. Impaired nitric oxide-mediated vasodilation in patients with noninsulin dependent diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:567–74
103. Holubarsch C, Ruf T, Goldstein DJ, et al. Existence of the Frank-Starling mechanism in the failing human heart: investigations on the organ, tissue, and sarcomere levels. *Circulation* 1996;94:683–9
104. Marcus JT, Gotte MJ, Van Rossum AC, et al. Myocardial function in infarcted and remote regions early after infarction in man: assessment by magnetic resonance tagging and strain analysis. *Magn Reson Med* 1997;38:803–10
105. Coutinho M, Gerstein HC, Wang Y, Yusuf S. The relationship between glucose and incident cardiovascular events: a metaregression analysis of published data from 20 studies of 95,783 individuals followed for 12.4 years. *Diabetes Care* 1999;22:233–40
106. Yudkin JS, Oswald GA. Determinant of hospital admission and case fatality in diabetic patients with myocardial infarction. *Diabetes Care* 1988;11:351–8

107. Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003;91(Suppl.):12A–16A
108. Ceriello A. Acute hyperglycaemia and oxidative stress generation. *Diabet Med* 1997;14:S45–S49
109. Marfella R, Verrazzo G, Acampora R et al. Glutathione reverses systemic hemodynamic changes by acute hyperglycemia in healthy subjects. *Am J Physiol* 1995;268:E1167–E1173
110. Beckman JA, Goldfine AB, Gordon MB et al. Ascorbate restores endothelium-dependent vasodilation impaired by acute hyperglycemia in humans. *Circulation* 2001;103:1618–1623
111. Ceriello A, Motz E, Giugliano D. Hypertension and ascorbic acid. *Lancet* 2000;355:1272–1273
112. Ceriello A, Bortolotti N, Crescentini A et al. Antioxidant defenses are reduced during oral glucose tolerance test in normal and non-insulin dependent diabetic subjects. *Eur J Clin Invest* 1998;28:329–333
113. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *Am J Physiol* 1996;271:C1424–C1437
114. Shishehbor MH, Aviles RJ, Brennan ML et al. Association of nitrotyrosine levels with cardiovascular disease and modulation by statin therapy. *JAMA* 2003;289:1675–1680
115. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A et al. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction*. *Eur Heart J* 1996;17:1337–1344
116. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H 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
117. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *Br Med J* 1997;314:1512–5
118. 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
119. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI Study Group. *Br Med J* 1997; 314: 1512-1515
120. UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853
121. Frier BM. Diabetes and myocardial infarction. *Diabetes Rev Int* 1998;7:1–2
122. Fisher BM. Diabetes mellitus and myocardial infarction: a time to act or a time to wait? *Diabet Med* 1998;15:275
123. Van der Horst IC, Zijlstra F, van't Hof AW et al. Zwolle Infarct Study Group. Glucose-insulin-potassium infusion in patients treated with primary angioplasty for acute myocardial infarction: the glucoseinsulin- potassium study: a randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:784–791
124. Oliver MF, Yates PA. Induction of ventricular arrhythmias by elevation of arterial free fatty acids in experimental myocardial infarction. *Cardiology* 1971;56:359–364
125. Kurien VA, Yates PA, Oliver MF. The role of free fatty acids in the production of ventricular arrhythmias after acute coronary artery occlusion. *Eur J Clin Invest* 1971;1:225–241
126. Ceriello A, Motz E. Is oxidative stress the pathogenic mechanism underlying insulin resistance, diabetes, and cardiovascular disease? The common soil hypothesis revisited. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:816–823
127. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359–1367