

11227

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO



DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SXXI

"VALOR PRONÓSTICO DE LA HEMOGLOBINA  
GLUCOSILADA (HbA1c) EN PACIENTES DIABÉTICOS Y NO  
DIABÉTICOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO"

**T E S I S**

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALIDAD EN:  
M E D I C I N A    I N T E R N A  
P R E S E N T A :  
DRA. LEONOR SERRANO CUEVAS

ASESOR DE TESIS: DR. JAVIER ANTEZANA CASTRO



**IMSS**

MEXICO, D. F.

FEBRERO 200

5

m348536



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

## REGISTRO NACIONAL DE TESIS DE ESPECIALIDAD

Delegación: 3 Suroeste Unidad de adscripción: Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI

Autor:

Apellido

Paterno: Serrano Materno: Cuevas Nombre: Leonor

Matricula: 99382388 Especialidad: Medicina Interna Fecha Grad: 28/02/2006

Título de tesis:

"VALOR PRONÓSTICO DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS MEXICANOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO"

Resumen:

Para demostrar que los niveles de glucosa no están relacionados con el estrés, se ha utilizado la hemoglobina glucosilada. Se analizó el valor pronóstico de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes con síndrome coronario agudo diabéticos y no diabéticos, asociada a las complicaciones y muerte durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos coronarios

Se estudiaron 186 pacientes con los diagnósticos de síndrome coronario agudo, el promedio de edad fue de 63 + 11.4, el antecedente de insuficiencia cardíaca se asoció a niveles de hemoglobina glucosilada mayor de 6%, la manifestación electrocardiográfica en la población fue el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en un 65%.

Las complicaciones se asociaron a las concentraciones de hemoglobina glucosilada mayor de 6% con un riesgo relativo de 1.28, también hubo asociación entre la concentración de HbA1c mayor de 6% y la mortalidad con un Riesgo Relativo de 7.65 con una p de 0.03. Se construyó una curva ROC para determinar el valor de hemoglobina glucosilada para detección de riesgo de muerte, encontrando que el tener un valor de HbA1c de 6% muestra una sensibilidad de 92% y una especificidad de 45%. Es conveniente incluir a la hemoglobina glucosilada como marcador bioquímico en todo paciente que ingrese a la unidad de cuidados intensivos coronarios sea o no diabético.

Palabras clave:

1) Hemoglobina glucosilada 2) Síndrome coronario agudo 3) Complicaciones

4) Muerte 5) Diabetes mellitus . Págs 57 Ilus. 4

(Anotar el número de páginas en el rubro correspondiente sin las dedicatorias ni portada)

(Para ser llenado por el Jefe de Educación e Investigación Médica)

Tipo de Investigación: \_\_\_\_\_.

Tipo de Diseño: \_\_\_\_\_.

Tipo de estudio: \_\_\_\_\_.



UMAE  
HOSPITAL ESPECIALIDADES  
C.M.N. SIGLO XXI

**RECIBIDO**  
28 SEP 2005

*PA*  
*[Signature]*

DIRECCION DE EDUCACION  
E INVESTIGACION EN SALUD

**DOCTORA**  
**NORMA LETICIA JUAREZ DIAZ GONZALEZ**  
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

*[Signature]*

**DOCTOR**  
**JOSE HALABE CHEREM**  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE MEDICINA INTERNA  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
FACULTAD DE MEDICINA  
U.N.A.M.**

*[Signature]*

**DOCTOR**  
**JAVIER ANTEZANA CASTRO**  
MÉDICO ADSCRITO A LA UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS  
CORONARIOS.  
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CMN SIGLO XXI

*[Signature]*

**DOCTORA**  
**MARIA JOVITA ALFARO ROSALES**  
JEFA DE DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE  
AUXILIARES DIAGNOSTICOS Y GABINETE  
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI.



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL**  
**DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS**  
**UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA**

---

**COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIZACIÓN**  
**U.M.A.E. HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA G."**  
**CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI**  
**DIVISIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD**

2 de marzo, 2005 -

**ACTA DEL COMITÉ LOCAL DE INVESTIGACIÓN**

A las 10:00 horas del día de hoy se reunieron en sesión extraordinaria, en la Sala de Juntas de la Dirección del Hospital, los miembros del Comité Local de Investigación, doctores: Antonio Castellanos Olivares, Isidora Vásquez Márquez, Hermelinda Salgado Ceballos, Oscar Orihuela Rodríguez, Nora Hilda Segura Méndez, para evaluar la segunda versión del proyecto de investigación intitulado:

**235/2004 VALOR PRONÓSTICO DE LA HbA1c EN PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS MEXICANOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO**

Los comentarios emitidos por los Miembros del Comité fueron los siguientes:

1. La nueva versión contiene la mayoría de las modificaciones que sugirió el Comité en la sesión previa.

**DICTAMEN: APROBADO**

**DR. JORGE ALBERTO CASTAÑÓN GONZÁLEZ**  
PRESIDENTE DEL COMITÉ

JACG, ACO



## INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

---

DIRECCION DE PRESTACIONES MÉDICAS  
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA  
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE ALTA ESPECIALIDAD  
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL  
**UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPULVEDA G."**  
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI  
DIRECCION DE EDUCACION E INVESTIGACION EN SALUD

"PREVENIMSS, UN CAMBIO SEGURO PARA SU SALUD"

México, D.F. 22 de septiembre del 2005

Doctor

**ENRIQUE GRAUE WIECHERS**

Jefe de la División de Estudios de

Postgrado e Investigación

FACULTAD DE MEDICINA DE LA U.N.A.M.

PRESENTE

Por medio de la presente hago de su conocimiento que la Dra. Serrano Cuevas Leonor, con número de cuenta UNAM 93368629, de nacionalidad MEXICANA, inscrito al curso de Medicina Interna, matrícula 99382388 en este hospital, presentó la tesis intitulada "VALOR PRONÓSTICO DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA (HbA1c) EN PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS MEXICANOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO". Dicha tesis fue revisada y aceptada por el Comité Local de Investigación Médica de este Hospital quedando registrada mediante el acta 235/ 04. Es conveniente mencionar que esta tesis es **única, auténtica** y que no es copia de ninguna.

Atentamente

"Seguridad y Solidaridad Social"

Doctor

JAVIER ANTEZANA CASTRO

**Asesor de Tesis**

Médico Adscrito al Servicio de Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI.

## **AGRADECIMIENTOS:**

### **A DIOS:**

Que donde quiera que esté y en donde quiera que se encuentre, guía mi camino desde el día en que nací, le doy gracias por haberme permitido escoger esta profesión que tiene sus matices grises pero también de colores que alegran y engalanan día a día mi existencia.

### **A MIS PADRES:**

**ANGEL Y ANGELA**, que gracias a sus enseñanzas, amor y dedicación incondicional me han demostrado desde muy pequeña que todas las metas que se proponga uno, son posibles cuando se tiene perseverancia, empeño y dedicación.

### **A MIS HERMANAS:**

**LUPITA Y ABRIL** que me han apoyado en todos los momentos de mi formación personal y profesional alentándome a continuar sin desfallecer un solo instante, quienes son parte fundamental de mi vida.

**A MI ABUELO JESÚS** que ha estado pendiente de mi desde pequeña.

### **A MIS MAESTROS:**

Por sembrar en mí, la inquietud de buscar respuestas sin resolver y por enseñarme con sus experiencias y sabiduría una pequeña parte del gran universo de la medicina.

### **A MIS COMPAÑEROS:**

Mi segunda familia a quienes aprecio sinceramente.

### **A MIS PACIENTES:**

Que nos regalan y confían ciegamente en nosotros, compartiéndonos su alegría por recuperar su salud hasta el permitirnos acompañarlos en los momentos finales de la vida.

Al DR. SEGUNDO MORAN VILLOTA investigador incansable, por su tiempo y paciencia que me asesoro en el análisis estadístico de este trabajo.

## INDICE

Páginas.

Registro Nacional de Tesis	
Recolección de firmas	
Agradecimientos	
Índice	
Resumen	1
I. Introducción	2
II. Planteamiento del problema	13
III. Hipótesis	13
IV. Objetivos	14
V. Material y métodos	15
VI. Resultados	28
VII. Discusión	37
VIII. Conclusiones	46
IX. Anexos	48
X. Bibliografía	52



## RESUMEN.

### VALOR PRONÓSTICO DE LA HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES DIABÉTICOS Y NO DIABÉTICOS MEXICANOS CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO.

Serrano Cuevas L., Antezana Castro J., Alfaro Rosales MJ.  
Hospital de Especialidades, Servicio de Medicina Interna, Hospital de Cardiología Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios CMN "Siglo XXI", IMSS, México D.F.

**Introducción:** La hiperglucemia es un factor predictivo de muerte en los servicios de cuidados intensivos coronarios (UCIC). Para demostrar que los niveles de glucosa no están relacionados con el estrés, se ha utilizado la hemoglobina glucosilada.

**Objetivo:** Analizar el valor pronóstico de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) en pacientes con síndrome coronario agudo diabéticos y no diabéticos, asociada a las complicaciones y muerte durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos coronarios

**Material y métodos:** Estudio de cohorte, prospectivo, longitudinal, comparativo en pacientes con síndrome coronario agudo diabéticos y no diabéticos que ingresaron a la UCIC, en un hospital de tercer nivel del 20 de diciembre del 2004 al 31 de marzo del 2005. Se analizaron los factores de riesgo, valores de hemoglobina glucosilada, las complicaciones y muerte.

**Resultados:** Se estudiaron 186 pacientes, 52 mujeres (28%) y 134 hombres (72%), la edad promedio fue de  $63 \pm 11.4$ , el antecedente de insuficiencia cardiaca se asoció a niveles de hemoglobina glucosilada mayor de 6%, la manifestación electrocardiográfica en la población fué el infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST en un 65%.

Las complicaciones se asociaron a las concentraciones de hemoglobina glucosilada mayor de 6% con un riesgo relativo de 1.28 con un IC de 95%(1.03-1.59) y una p menor de 0.02.

Se encontró asociación entre la concentración de HbA1c mayor de 6% y la mortalidad con un Riesgo Relativo de 7.65 y un Intervalo de Confianza de 95% (1.03-57) con una p de 0.03, se construyó una curva ROC para determinar el valor de hemoglobina glucosilada para detección de riesgo de muerte, encontrando que el tener un valor de HbA1c de 6% muestra una sensibilidad de 92% y una especificidad de 45%.

**Conclusiones:** Los resultados sugieren que el tener concentraciones de hemoglobina glucosilada por arriba de 6% representa un factor de mal pronóstico manifestándose en complicaciones y muerte en pacientes con síndrome coronario agudo.

Es conveniente incluir a la hemoglobina glucosilada como marcador bioquímico en todo paciente que ingrese a la unidad de cuidados intensivos coronarios sea o no diabético.

## I. INTRODUCCIÓN

Conforme a los datos proporcionados por el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática (INEGI) en el año 2003 las principales causas de mortalidad en la población adulta de ambos sexos mayor de 18 años, fueron las enfermedades cardiovasculares y la diabetes mellitus. Las enfermedades cardiovasculares representan un 16.4%, de este porcentaje corresponde el 18.0% en mujeres y para los hombres el 15.2%, para la diabetes mellitus tenemos un porcentaje de 12.5% como causa de mortalidad, perteneciendo el 15.4 % para las mujeres y el 10.2 % para los hombres. (1)

Los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM 2), tienen un riesgo de dos a cuatro veces más de presentar enfermedades coronarias, los que presentan intolerancia a la glucosa el riesgo se incrementa a tres, en relación al resto de la población .(2)

La hiperglucemia se observa en pacientes en estado crítico como la sepsis, traumatismos, accidentes vasculares cerebrales e infartos. Entendemos por hiperglucemia cuando los niveles de glucosa en sangre son mayores de 100 miligramos/ decilitro (mg/dl), el manejo agresivo y el mantener al paciente con glucosas bajas trae como consecuencia una reducción de la morbilidad y la mortalidad. (3)

La severidad de la hiperglucemia durante la etapa aguda de la enfermedad se exacerba por la terapia de esteroides, las catecolaminas exógenas y los

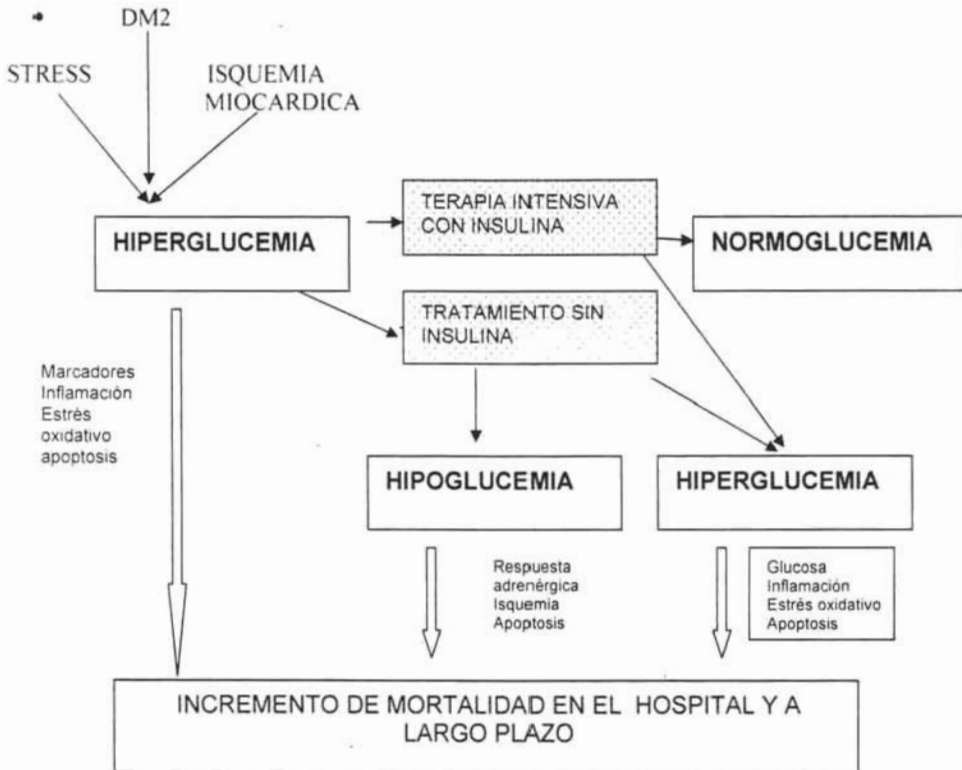
niveles de carbohidratos. De un total de 25% de los pacientes con infarto agudo al miocardio (IAM) un 8% de ellos eran diabéticos pero no se habían diagnosticado. (4)

Sin embargo la población que tiene niveles elevados de glucosa desde el ingreso a unidades de terapia intensiva, es decir glucemias mayores de 100 mg/dl, si aumenta un 20% de la glucosa, tienen el riesgo cinco veces mayor de presentar enfermedad coronaria y de muerte que en el resto de la población, por lo que se considera que la hiperglucemia puede ser un factor mayor de riesgo cardiovascular. (2)

Se considera que los niveles de glucosa elevados después del IAM son un factor predictivo independiente a largo plazo de muerte en pacientes diabéticos y no diabéticos. (4)

En los servicios de cuidados intensivos coronarios (UCIC) un 35% de la población presenta una curva de tolerancia a la glucosa anormal posterior al evento agudo, de estos pacientes un 31% desarrollan finalmente DM2 a partir de ese momento, demostrando que los niveles de glucosa que presentan no están relacionados con el estrés. Por lo que podemos decir que una tercera parte de los pacientes admitidos a la unidad coronario sin diagnóstico previo de DM2, tienen algún grado de intolerancia a la glucosa, de manera que el manejo en estos pacientes debiera ser agresivo desde un inicio. (5)

Se habla de hiperglucemia cuando hay cifras mayores de 100 mg/dl y la curva de tolerancia a la glucosa es un predictor de la mortalidad, hablamos de intolerancia a la glucosa cuando tenemos glucemias mayores de 100 y menores de 125 mg/dl y diabetes cuando se tienen dos determinaciones mayores de 126 de glucosa en ayuno. (6)



Esquema 1: Representa la complejidad del control glucémico en el síndrome coronario agudo.

La hiperglucemia se ha relacionado con las enfermedades coronarias, agudización de falla cardiaca y choque cardiogénico. La hiperglucemia

incrementa la circulación de ácidos grasos en sangre que son tóxicos al miocardio e inducen la presencia de arritmias, además de causar diuresis osmótica dando como consecuencia una pérdida de volumen y compromiso cardíaco, se producen radicales de oxígeno y peroxidación de lípidos dando como consecuencia la producción de radicales libres a nivel endotelial los que a su vez inactivan al óxido nítrico y a las prostaciclina de las células endoteliales que son potentes vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios, condicionando disfunción endotelial e induciendo a su vez a la formación de la proteína C reactiva, glucosilación de productos finales, acumulo de sorbitol y activación de factores nucleares kB. La hiperglucemia produce eventos inflamatorios, incrementando la adherencia a leucocitos y el aumento en la expresión de P selectinas sobre la superficie endotelial. (7)

La activación de los procesos inflamatorios nos conducen a los mecanismos que juegan un papel importante en la inestabilidad de la placa y formación de trombos, lo que se manifiesta clínicamente como enfermedad coronaria, los niveles elevados de las células inflamatorias en la placa dan una inestabilidad mayor. (8)

Los efectos de la insulina a nivel endotelial incluyen la inhibición en la generación de radicales libres, disminución de las células de adhesión intercelular y también aumenta la producción de óxido nítrico, de manera que se ha considerado a la hiperglucemia como un factor proinflamatorio mientras que la insulina inhibe las acciones inflamatorias. (7).

La activación de plaquetas y la expresión de glicoproteínas IIb/IIIa se incrementa después de adicionar concentraciones isoosmóticas de glucosa y manitol lo que sugiere un mayor incremento y agregación plaquetaria. (9)

De manera que las alteraciones en la permeabilidad de la matriz extracelular, como las citocinas relacionadas con la inflamación, los factores de crecimiento, las alteraciones del endotelio y la habilidad de las paredes de los vasos para modular el tono vascular, el incremento en la expresión de moléculas de adhesión y la inflamación crónica, alteran la pared vascular siendo el pivote del daño endotelial. (10)

Por lo que considero que la hiperglucemia es el reflejo de la deficiencia relativa de insulina asociado a un incremento en la lipólisis y el aumento de circulación de los ácidos grasos, este exceso puede ser causado por el estrés agudo durante el infarto miocárdico, así como los ácidos grasos son tóxicos al miocardio isquémico, que también daña a las membranas celulares del corazón alterando los canales de calcio y manifestándose con la presencia de arritmias. (11)

La deficiencia de insulina puede limitar al músculo cardíaco a realizar un metabolismo anaeróbico (8) , de ahí que surgen estudios como DIGAMI (Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction.) donde se inicia el manejo de insulina en infusión y en esquema, disminuyendo la mortalidad hasta un 28%, entendiéndose por lo tanto que las

concentraciones altas de glucosa al inicio de la hospitalización son factores predictivos de mortalidad. (12)

Desde 1970 se tenía la idea que la hemoglobina glucosilada tenía relación con el control glucémico, actualmente se ha propuesto como un criterio para el diagnóstico de diabetes mellitus y se utiliza como monitoreo de los niveles de glucosa. (13)

La hemoglobina glucosilada es un estándar clínico de la glucemia y es la base que nos ayuda a relacionar el control glucémico, es un marcador bioquímico que correlaciona los niveles de glucemia durante un periodo de 2 a 3 meses específicamente el tipo A<sub>1c</sub> que detecta rápidamente los niveles diarios y posprandiales de glucosa. (14)

Se ha utilizado a la fracción la A<sub>1c</sub> de la hemoglobina glucosilada, como una forma más estable de hemoglobina glucosilada ya que tiene una unión irreversible con el eritrocito, cuando la glucosa plasmática está elevada aumenta la glucosidación no enzimática de la hemoglobina, esta reacción es a través de un grupo aminoterminal NH<sub>2</sub> de la cadena B de la hemoglobina, formándose una base inestable de Schiff, la cantidad acumulada de hemoglobina en el eritrocito es directamente proporcional a el tiempo de concentración de glucosa que refleja la historia de glucemia de 2 a 3 meses ya que la supervivencia de los hematíes es de 90 a 120 días aproximadamente. Por lo que las concentraciones de glucosas elevadas tienen un impacto significativo en la glucosilación de la hemoglobina.

Hay diversos métodos analíticos de determinación de la glucohemoglobina una de ellas es la cromatografía líquida de alta resolución, sin embargo hay ciertas patologías que pueden interferir con los resultados como la anemia hemolítica, hemoglobinopatías y la uremia.

La HbA1c se aproxima a los siguientes valores plasmáticos: una HbA1c del 6% corresponde a 6.6mmol/L (120 mg/dl), 7% a 8.3mmol/L (150 mg/dl), 8% a 10mmol/L (180 mg/dl) y así respectivamente, un incremento del 1% se traduce en un aumento de 1.7 mmol/L (30 mg/dl), el grado de glucosilación de otras proteínas como determinación de fructosamina (que emplea albúmina) se pueden utilizar cuando hay enfermedades que nos dan valores imprecisos de HbA1c que nos detecta el control de 2 a 4 semanas sin embargo no hay estudios suficientes que apoyen su utilización para el control de glucemia a largo plazo.

Las personas con diabetes mellitus tienen un incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular de hasta dos veces más en comparación con las personas sin diabetes, la muerte cardiovascular ocurre más en un 75% de los diabéticos sin embargo se considera un factor independiente de riesgo. (15)

Hay evidencias de que la hiperglucemia crónica afecta la microvasculatura, manifestándose: en la retinopatía, neuropatía y neuropatía. Las personas con diabetes, hiperglucemia crónica asociadas con los elevados niveles de hemoglobina glucosilada, están relacionadas con el desarrollo de enfermedades microvasculares, sin embargo un estudio de meta-análisis



determinó que la hiperglucemia crónica sí está asociada a un incremento de riesgo cardiovascular en personas con diabetes. (16)

Se ha visto que los niveles bajos de hemoglobina glucosilada reduce los factores de riesgo determinando que esta hemoglobina es un factor de riesgo progresivo para las enfermedades cardiovasculares en gente con diabetes mellitus y sin diabetes mellitus.

En el estudio de Selvin se vió que en pacientes con diabetes tipo 2 el incremento de la hemoglobina glucosilada estaba asociado con un 18% de incremento en la enfermedad coronaria y accidentes cerebrales y un aumento del 28% de enfermedad vascular periférica. (15)

La hemoglobina glucosilada es un factor predictivo de accidentes cardiovasculares o de muerte de tal forma que niveles de 6.59% de HbA1c en pacientes no diabéticos predice un alto riesgo cardiovascular, que una hemoglobina glucosilada de 5.5% en pacientes diabéticos bien controlados. Los niveles de hemoglobina glucosilada mayor de 7% en pacientes incrementan su riesgo coronario, enfermedades cardiovasculares y de muerte total; la elevación de un 1% de la hemoglobina glucosilada aumenta la mortalidad hasta un 40%. (17)

Algunos autores han considerado a la hemoglobina glucosilada como un factor de riesgo cardiovascular independiente de eventos cardiovasculares de manera que cada incremento de 1% incrementa el riesgo cardiovascular hasta un 20%,

al reducir los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos y no diabéticos disminuye el riesgo cardiovascular. (13)

Observando resultados diferentes por el método seguido por cada autor en relación a el riesgo cardiovascular que se aumenta por cada 1% de HbA1c variando de un 20 a un 40%.

La proteína C reactiva es un marcador biológico más importantes de riesgo predictor cardiovascular que logra identificar a los grupos con alto riesgo, su acumulación indica hiperglucemia e inflamación y puede ser una factor pronóstico de utilidad clínica.

La elevación de la Proteína C Reactiva (PCR) indica el riesgo de desarrollar diabetes en sujetos sanos y los pacientes con manifestaciones de diabetes muestran un incremento en los niveles de PCR. Tanto la inflamación como la hiperglucemia contribuyen al desarrollo y progresión de la aterosclerosis especulándose por lo tanto que la PCR y la Hb A<sub>1c</sub> son factores de riesgos cardiovasculares. En pacientes con inflamación monitorizada a través de PCR con niveles >0.44 mg/dl y con hiperglucemia detectado por la Hb A<sub>1c</sub> de 6.2% cuando se detectan juntos contribuyen a un riesgo cardiovascular en pacientes con aterosclerosis avanzada teniendo un alto riesgo para la enfermedad cardiovascular. (18)

Las personas que tienen HbA1c en concentraciones menores de 5%, tienen un riesgo bajo de enfermedad cardiovascular y muerte, un incremento de la

hemoglobina glucosilada de un 1% está asociado con un incremento en la mortalidad o eventos cardiovasculares de un 20 a 30%, con un riesgo relativo de muerte de casi 1.24% en el hombre y un riesgo de muerte en 1.28 % en la mujer, siendo este riesgo independiente de la edad, índice de masa corporal, presión sistólica, concentraciones en suero de colesterol, tabaquismo e historia de riesgo cardiovascular. Un 50% de las muertes ocurrieron en personas con diabetes pero solo un 72% de todas ellas ocurrieron en personas con HbA1c con concentraciones entre 5% a 6.9%. (17) Algunos estudios refieren que en un 20% de pacientes con inicio de DM2, la mortalidad se incrementa cuando se tienen niveles de HbA1c por arriba de 7%. (16)

El estudio que lleva por nombre United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) propone un manejo estricto en el control de la diabetes reduciendo el número de complicaciones microvasculares hasta en un 25%, reportando que el control de otros riesgos cardiovasculares en pacientes diabéticos disminuye los eventos macrovasculares reduciendo la muerte hasta un 32%. (19)

Los niveles de HbA1c en pacientes con hiperglucemia hacen el diagnóstico de diabetes mellitus cuando los valores son  $> 6.0\%$  con una especificidad de 100% y 57% de sensibilidad y niveles  $< 5.2\%$  se excluye relativamente con una especificidad de 50% y una sensibilidad de 100%. (16)

En algunos otros estudios se ha visto que un factor predictivo de mortalidad independiente de los niveles de glucosa o de la Hb A1c es la determinación de

glucosa posterior a una carga de 75 mg de dextrosa, siendo la hiperglucemia posprandial un factor independiente de infarto al miocardio y de muerte. (14)

Por lo que deducimos que la HbA1c no se afecta con la hiperglucemia que se presenta durante el estrés en el infarto agudo al miocardio y que la elevación de 1% de hemoglobina glucosilada, aumenta en promedio a un 28% de riesgo de muerte. (17)

El motivo de medir la hemoglobina glucosilada es para determinar si es un factor de mal pronóstico, y si está relacionada con la morbi-mortalidad, es decir si la hiperglucemia por si sola es un factor condicionante de mal pronóstico, o si hay mayores complicaciones en pacientes con síndrome coronario agudo pero con presencia de hiperglucemia y Hb glucosilada elevada.

El riesgo cardiovascular y la mortalidad total está asociado con el incremento de la concentración de Hb A1c, aunque muchos de estos eventos ocurre en personas con elevación moderada de la HbA1c.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

¿Cuál es el valor pronóstico de la HbA1c en pacientes mexicanos con síndrome coronario agudo de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital Centro Médico Nacional Siglo XXI?

## III. HIPÓTESIS:

La hemoglobina glucosilada mayor de 6% incrementa el riesgo de complicaciones y muerte en pacientes con síndrome coronario agudo hospitalizados en una Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

Hipótesis nula:

$H_0$  = El riesgo de complicaciones y muerte es igual en aquellos pacientes con niveles de hemoglobina menores de 6% que en aquellos con HbA1c mayor a 6%.

Hipótesis alternativa:

$H_a$  = El riesgo de complicaciones y muerte es mayor en aquellos pacientes con niveles de hemoglobina mayores de 6% que en aquellos con HbA1c menores a 6%.

#### IV OBJETIVO:

Objetivo general:

Analizar el valor pronóstico de la hemoglobina glucosilada en pacientes con síndrome coronario agudo asociada a las complicaciones y muerte durante la estancia en la unidad de cuidados intensivos coronarios.

Objetivos específicos:

- Investigar si la hiperglucemia contribuye al desarrollo de una enfermedad cardiovascular de manera gradual y acumulativa reflejada en la medición de hemoglobina glucosilada y relacionándose con complicaciones y muerte en pacientes con síndrome coronario agudo.
- Determinar la asociación de la hemoglobina glucosilada mayor de 6% en pacientes con síndrome coronario agudo y la muerte.

## V MATERIAL, PACIENTES Y MÉTODOS.

### **Diseño:**

Cohorte prospectivo, longitudinal, comparativo

### **Población:**

Pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios en un hospital de tercer nivel del Instituto Mexicano del Seguro Social del 20 de diciembre del 2004 al 31 de marzo del 2005.

### **Sede del estudio:**

Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI, Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

Hospital de Especialidades CMNSXXI, Laboratorio Central.

### **Criterios de inclusión:**

Adultos mayores de 18 años

Ambos sexos

Ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios con cualquier síndrome coronario agudo.

Pacientes conocidos con diabetes mellitus y sin diabetes mellitus.

### **Criterios de no inclusión:**

Embarazadas

Menores de 18 años

Imposibilidad de realizar hemoglobina glucosilada.

Pacientes que fallezcan antes de la determinación de hemoglobina glucosilada.

Pacientes a quienes se les haya transfundido dos paquetes globulares antes de la medición de hemoglobina glucosilada.

Pacientes con insuficiencia renal terminal o con datos de uremia.

Hemoglobinopatías (anemia hemolítica, anemia de células falciformes)

### **Criterios de eliminación:**

Insuficiencia hepática o renal

Cuadros de cetoacidosis o coma hiperosmolar.

Evento vascular mayor

Hipertensión arterial maligna

Desorden endocrinológico no conocido

Enfermedades valvulares

Pacientes con ingesta crónica de esteroides.

Hemorragia aguda de más de 500 ml.

Transfusiones de paquetes globulares en dos o más ocasiones antes de la determinación de la hemoglobina glucosilada.



**Muestra:**

Pacientes que ingresen a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios durante el período del 20 de diciembre hasta el 31 de marzo del 2005.

Se calculó un tamaño de muestra de 94 pacientes  $n = 1.96\%$ .

Para el caso de mortalidad y angina se determinó por reportes previos que los pacientes sin diabetes que se encuentran en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios tienen una mortalidad promedio de 10% comparados con los diabéticos que tienen una mortalidad de 28% en promedio (17).

Se determinó el total de la muestra para proporciones con una  $\beta=0.80$  y  $\alpha 0.5$ , con diferencia de 20%. El total de la muestra será de 48 pacientes diabéticos y 48 pacientes no diabéticos.

**Tipo de muestra:**

No probabilístico.

**Descripción de variables:**Variable independiente:

Hemoglobina glucosilada

Variable dependiente:

- Síndrome coronario agudo (infarto al miocardio con y sin elevación del segmento ST, presencia de novo de bloqueo de rama izquierda del haz de his, angina inestable)
- Complicaciones cardiovasculares ocurridas después del síndrome coronario agudo como, reinfarto, angina y muerte.
- Complicaciones cardiovasculares ocurridas después del síndrome coronario agudo como (isquemia silente, angor con cambios y sin cambios electrocardiográficos, isquemia a distancia, arritmias ventriculares, taquicardia ventricular sostenida, fibrilación ventricular, fibrilación auricular, disociación electromecánica, asistolia, falla del ventriculo izquierdo, pericarditis, bloqueos cardiacos, ruptura de los músculos papilares, ruptura de la pared libre, ruptura del septum ventricular, pseudoaneurisma, choque cardiogénico).

### Descripción operativa de variables:

Se define como síndrome coronario agudo aquellos que presenten infarto del miocardio con elevación del segmento ST (STEMI), infarto del miocardio sin elevación del segmento (NSTEMI ) dentro del cual incluye el infarto del miocardio no q, o presencia de novo de bloqueo de rama izquierda del Haz de Hiz (BRIHH) o bien cuando se trate de angina inestable, que presenten además dos de los siguientes criterios:

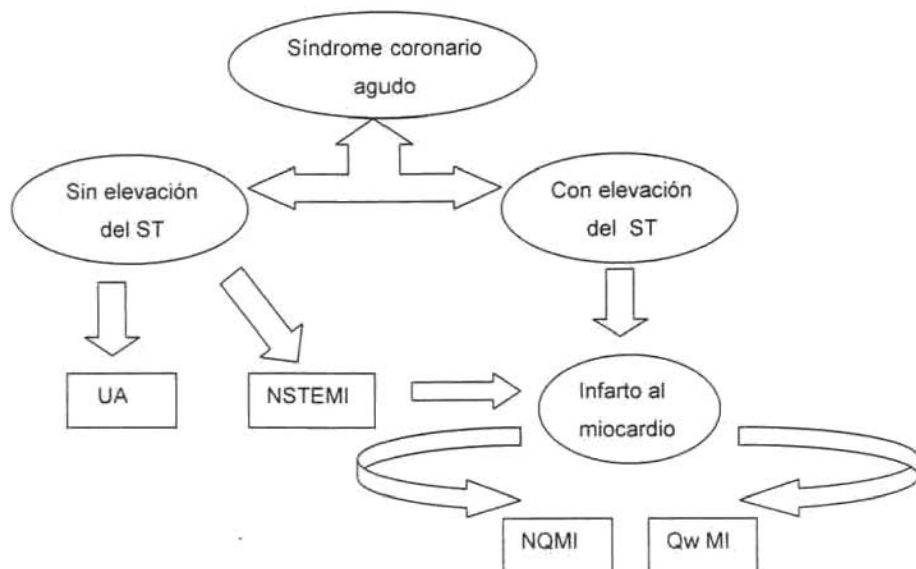
Dolor torácico por más de 20 minutos, desarrollo anormal de las ondas Q o cambios en el segmento ST o en la onda T, incremento transitorio de las enzimas cardíacas.

Considero como angina inestable al dolor menor de 20 minutos, acompañado o no de síntomas vagales, desapareciendo el dolor con la ingesta de nitritos sublinguales

El criterio para diagnóstico de STEMI, NSTEMI y angina inestable se desarrolló investigando la presentación clínica, los marcadores bioquímicos el daño isquémico agudo y los cambios electrocardiográficos.

Se define como isquemia silente aquella que tiene una duración menor de 3 minutos y que produce una elevación de la presión diastólica intraventricular menor de 7 mmHg todo esto se asocia a un isquemia silente, conocido así por

que no se manifiesta como angor, este fenómeno es visto más en pacientes diabéticos y en los ancianos.



Esquema 2: Clasificación de síndrome coronario agudo.

NSTEMI: Infarto agudo al miocardio sin elevación del ST.

NQMI: Infarto agudo al miocardio no q.

QwMI : Infarto agudo al miocardio con onda q.

UA: Angina inestable.

Trastornos del ritmo es otra complicación del infarto del miocardio siendo mayor en la fase aguda dentro de las que se encuentran la fibrilación ventricular apareciendo en un 5 a 10% de los casos de infarto del miocardio, la bradicardia sinusal que puede condicionar arritmias ventriculares incluyendo fibrilación ventricular, las extrasístoles ventriculares aparecen en un 40 a 80% de los pacientes infartados, las extrasístoles auriculares en un 50% de los casos, la taquicardia aurícula paroxística en un 2 a 5% de los casos, el flutter auricular en 3% , la fibrilación auricular en un 20% de los pacientes con infarto

agudo al miocardio, la taquicardia ventricular aparece en el 67% de los pacientes con IAM.

Trastornos de la conducción:

Incluyendo aquellos como bloqueos auriculo ventriculares que se encuentran en un 5 a 12% de los pacientes con IAM, siendo más frecuentes en los infartos inferiores.

Muerte súbita secundaria en su mayor parte por fibrilación ventricular y ruptura cardiaca con hemopericardio agudo.

La pericarditis se presenta en 15% de los casos de infarto generalmente caracterizado por dolor, frote pericárdico, en ocasiones derrame pericárdico y aparece como complicación de los infartos transmurales.

La disfunción del músculo papilar es una complicación mecánica, causa más frecuente del soplo sistólico en el ápex posterior a un infarto, la ruptura del músculo papilar se presenta de un 0.5 a 5% de los infartos con evolución mortal que lleva al paciente a insuficiencia cardiaca y refractaria (edema agudo pulmonar) sospechándose como la presencia de un soplo holosistólico apical que borra el primer ruido, perforación del septum ventricular presente en un 1 a 2% de los pacientes con IAM, constituyendo el 5% de las muertes por infarto del miocardio, el 25% de las rupturas en el infarto al miocardio es el septum.

Otra de las complicaciones mecánicas es el pseudoaneurisma, se conoce así por la comunicación de la cavidad ventricular con la bolsa que sella la ruptura (hematoma y pericardio) permite que el volumen de la misma crezca, manifestada por angor posinfarto, hipotensión o estado de choque.

El choque cardiogénico se presenta en aproximadamente 7% de los pacientes afectados por un infarto del miocardio, en un 10 a 30% de los casos de estado de choque aparecen en las primeras horas de evolución del infarto sin embargo se puede observar en aquellos pacientes que tienen una extensión del infarto y el cuadro clínico aparece dentro de las 48 horas después. La muerte en el IAM varía según la localización afectada que va desde un 3 a 12%.

Para las cifras de glucosa se tomarán en cuenta las definiciones de la Asociación Americana de Diabetes del 2005 (6):

- Glucemia normal: 80-100 mg/dl
- Hiperglucemia: Mayor de 100 mg/dl
- Intolerancia a la glucosa: 100-125 mg/dl
- Diabetes mellitus: Glucosa mayor o igual de 126 mg/dl en ayuno o en dos determinaciones más. Para considerar un diagnóstico de DM 2 deberá de tener síntomas de diabetes y concentraciones mayores de 200 mg/dl (11.1mmol/l) con síntomas como polidipsia, poliuria y pérdida de peso.

Curva de tolerancia a la glucosa = 2 horas una glucosa 140 mg/dl a 199 mg/dl.

Glucosa en ayunas > 126 mg/dl (7.0 mmol/l) sin ingesta dentro de las primeras 8 horas.

Glucosa posprandial > 200 mg/dl (11.1mmol/l) durante una curva de tolerancia a la glucosa debera utilizarse 75 mg de glucosa anhidra disuelta en agua.

Pacientes sin una historia de diabetes y con Hb1A1c normales se clasificaron como normales.

Se determinará el nivel de HB glucosilada y factores de reactantes de fase aguda.

#### **Procedimientos:**

Se solicitará glucosa a su ingreso al hospital y se tomarán niveles de Hb glucosilada al ingreso de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos coronarios además de solicitarles algunos reactantes de fase aguda (velocidad de sedimentación globular, fibrinógeno, leucocitos, PCR,), albúmina, colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos) enzimas cardiacas y troponinas

Se obtendrán además datos como sexo, edad, factores de riesgo asociados, historia cardiovascular, características clínicas y frecuencia de isquemia recurrente además de la mortalidad presentada.

Se tomarán en cuenta las complicaciones durante su estancia hospitalaria como arritmias, insuficiencia cardiaca, falla ventricular izquierda, choque cardiogénico, reinfarto, asistolia

Se evaluará la relación de los reactantes de fase agudo en relación a las complicaciones durante su estancia hospitalaria en la unidad de cuidados intensivos coronarios.

Se dividirá al grupo de estudio en dos incluyendo pacientes con diabetes y sin diabetes además de tener niveles menores de HbA1c menores de 6% o mayores de 6%.

Grupo 1: Sin diagnóstico de DM y HbA1c menor de 6%

Grupo 2: Sin diagnóstico de DM2 y HbA1c mayor de 6%

Grupo 3: Con diagnóstico de DM2 y HbA1c menor de 6%

Grupo 4: Con diagnóstico de DM2 y HbA1c mayor de 6%

#### **Laboratorio:**

Se utilizará el equipo Roche/Hitachi 911, se usará la prueba Tina –quant para determinación de hemoglobina glucosilada es una prueba inmunoturbidimétrica para la determinación cuantitativa in vitro de la hemoglobina A1c en sangre completa en analizadores automáticos de química clínica.



Se emplea en estos casos el TTAB (bromuro de tetradeciltrimetilamonio) que es un detergente en el hemolizante para eliminar la interferencia por los leucocitos, no es necesario pretratar las muestras para la eliminación de HbA1c inestable, este test determina todas las variantes de hemoglobina glucadas en el término N de la cadena B cuya región reconocida por el anticuerpo sea idéntica a la HbA1c, a diferencia del método cromatográfico esta prueba permite controlar la situación metabólica de diabéticos con hemoglobinopatías y uremia. Este método se basa en el ensayo inmunoturbidimétrico de inhibición para sangre completa hemolizada.

Muestra y adición de R1 (tampón anticuerpo) la glucohemoglobina (HbA1c) de la muestra, forma con el anticuerpo antiHbA1c un complejo antígeno, anticuerpo soluble. Ya que en la molécula HbA1c existe solamente un sitio de fijación específico para el anticuerpo anti HbA1c, no se forman estructuras más complejas.

Adición de R2 (tampón/polihapteno) e inicio de la reacción, los polihaptenos forman con los anticuerpos anti HbA1c excedentes un complejo anticuerpo-polihapteno insoluble que se mide turbidimétricamente.

Hemoglobina: La concentración de hemoglobina se determina en un segundo canal. La hemoglobina liberada de la muestra hemolizada es transformada a un derivado con un espectro de absorción característico y se mide bicromáticamente

Limitaciones: Razón por la cual la vida media de los eritrocitos se acorta, por esta causa su exposición a la glucosa se reduce y los valores de HbA1c disminuye, aún si el nivel promedio de glucemia en función del tiempo se encuentra elevado, una reducción de la vida media de los eritrocitos puede deberse, entre otras enfermedades a la anemia hemolítica u otras enfermedades hemolíticas a células falciformes de carácter homocigoto, al embarazo, a hemorragias crónicas o recientes de gran magnitud.

#### **Análisis estadístico:**

La hemoglobina glucosilada se tomará como una variable continua clasificándose de manera dicotómica como menor de 6% o mayor de 6%.

Las variables categóricas se presentarán como proporciones, las variables continuas con medidas de tendencia, control y dispersión según su distribución. Para la comparación de las variables continuas se realizará la prueba de T de student, las categóricas con la chi cuadrada, prueba exacta de Fisher y razón de momios (OR)

Se utilizará razón de momios para el análisis de variables y para determinar la significancia entre varios grupos la relación entre los niveles de HbA1c y mortalidad. Las concentraciones de los niveles de glucosa serán evaluados como variables continuas en pacientes con diabetes y sin diabetes.

Se utilizará el paquete de análisis estadístico SPSS versión 12 y se considerará un valor estadísticamente significativo cuando sea una  $p = <0.05$ .

#### **Consideraciones éticas:**

Se obtendrá una carta de consentimiento informado a los pacientes que se incluyan en el protocolo, es importante aclarar que este estudio no pone en riesgo la salud del paciente, con beneficios para detectar el desarrollo de enfermedades que nos aquejan hoy en día, tal es el caso de la DM2 y la cardiopatía isquémica.

## VI RESULTADOS.

Se estudiaron a 186 pacientes 52 mujeres (28%) y 134 hombre (72%), en una relación de 1:2.57, con una edad promedio de  $63 \pm 11.4$ .

### 1. ENFERMEDADES ASOCIADAS:

El factor de riesgo encontrado para enfermedad cardiovascular en los pacientes diabéticos es la hipertensión arterial con una  $p < 0.006$ . La enfermedad que se asoció significativamente con la hemoglobina glucosilada mayor de 6% fué la diabetes mellitus.

En la tabla 1, se muestran las enfermedades asociadas con la hemoglobina glucosilada. Aunque el tabaquismo no es una enfermedad, también se asocia a concentraciones de HbA1c mayor a 6%.

Tabla 1. Enfermedades asociadas y hemoglobina glucosilada.

Variables	HbA1c < 5.9 (n = 69)		HbA1c >6% (n = 117)		X <sup>2</sup>	p
	n	%	n	%		
Diabetes	6	9	68	58	42.22	0.0001
Hipertensión arterial	37	54	76	65	0.9	NS
Dislipidemia	29	42	56	48	0.38	NS
Tabaquismo	48	70	62	70	4.25	0.02

NS= No significativa.

## 2. ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES:

Los antecedentes cardiovasculares con relación a las concentraciones de hemoglobina glucosilada se muestra en la tabla 2, encontrando asociación significativa entre la insuficiencia cardíaca y la hemoglobina glucosilada mayor de 6%. También se presentan las manifestaciones electrocardiográficas más frecuentes y su asociación con la hemoglobina glucosilada.

Tabla 2. Antecedentes cardiovasculares y cambios electrocardiográficos de ingreso asociada a hemoglobina glucosilada.

	HbA1c <5.9% (n=69)		HbA1c >6% (n=117)		X <sup>2</sup>	Valor de p.
	n	%	n	%		
<b>Antecedentes</b>						
Angina	29	42	55	47	0.43	0.50
Insuficiencia cardíaca	11	16	34	29	3.39	0.04
Infartos previos	14	20	33	28	1.44	0.30
Revascularizaciones previas	2	3	8	7	0.66	0.211
Puentes coronarios	2	3	6	5	0.12	0.7
<b>Cambios ECG</b>						
IAMSEST <sup>□</sup>	20	29	44	38	1.43	0.23
IAMST <sup>□</sup>	49	71	73	62	1.07	0.33

ECG: cambios electrocardiográficos a su ingreso.

<sup>†</sup> Intervención percutánea coronaria.

<sup>□</sup> IAMSEST: Infarto agudo al miocardio sin elevación del ST

<sup>□</sup> IAMST: Infarto agudo al miocardio con elevación del ST

El Infarto agudo al miocardio con elevación del ST representó el 65% de la población estudiada, sólo 35% presentó infarto agudo al miocardio con elevación del ST. Las manifestaciones electrocardiográficas, la presentación clínica y la repercusión hemodinámica no tienen asociación con los niveles de hemoglobina glucosilada.

Tabla 3: Presentación clínica / hemodinámica y hemoglobina glucosilada.

Variables	HbA1c<5.9%	HbA1c>6%	Valor de p
	(n=69)	(n=117)	
	n	n	
Clínica			
Killip Kimball I	30	57	0.58
Killip Kimball II/IV	24	31	0.23
Hemodinámica			
Forrester I	2	13	0.08
Forrester II/IV	5	14	0.43

### 3. VARIABLES METABÓLICAS:

El valor promedio en nuestra población de HbA1c fué de  $7.29 \pm 2.7$  con un Intervalo de Confianza de 95% de (4.8-20.7).

De los pacientes diabéticos estudiados 92% presentaron cifras de hemoglobina glucosilada mayor de 6%, los que no tenían antecedentes de diabetes 44% presentaron cifras de hemoglobina glucosilada mayor de 6%, como se muestra en la tabla 4.

Tabla 4. Hemoglobina glucosilada en pacientes con y sin diabetes mellitus.

Diabetes	HbA1c <5.9% (n=69)		HbA1c >6% (n=117)		X <sup>2</sup>	Valor de p
	n	%	n	%		
Si	6	8	68	92	42.22	0.000
No	63	56	49	44	22.22	0.000

En la figura 1 se muestran las concentraciones de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes o sin diabetes mellitus, donde un gran porcentaje de pacientes con HbA1c está por arriba de 6%.

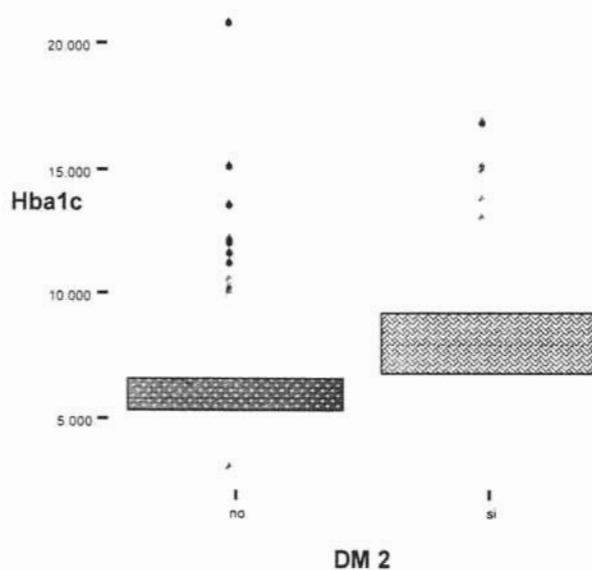


Figura 1. Concentraciones de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos y no diabéticos.

Cuando analizamos los valores de glucosa registrados en nuestro universo de trabajo tenemos que el promedio fue de 172 mg/dl  $\pm$  73.

Los valores de hemoglobina glucosilada y la concentración de glucosa en los dos grupos de estudio se observan en la tabla 5.

Tabla 5. Hemoglobina glucosilada y glucosa.

Glucosa	HbA1c <5.9% (n=69)		HbA1c >6% (n=117)		X <sup>2</sup>	Valor de p
	n	%	n	%		
<149mg/dl	55	80	14	20	4.31	0.02
>150 mg/dl	42	36	75	64	33.39	0.000

Algunas variables bioquímicas divididas en dos grupos se representan en la tabla 6, se observa que las concentraciones de HDL son en promedio de 33 mg/dl sin haber asociación con los niveles de hemoglobina glucosilada.

Tabla 6: Hemoglobina glucosilada y promedios de variables bioquímicas.

Variables	HbA1c <5.9% (n= 69)	HbA1c >6% (n=117)	Valor de p
	$\bar{x}$	$\bar{x}$	
Glucosa	129.6 $\pm$ 36.8	197.7 $\pm$ 77.8	0.000
Perfil de lípidos			
Colesterol	177.8 $\pm$ 54.5	165 $\pm$ 43.7	0.83
Triglicéridos	149.8 $\pm$ 85	168.1 $\pm$ 75.6	0.127
LDL	110.3 $\pm$ 48.3	98.9 $\pm$ 46.9	0.112
HDL	33.6 $\pm$ 10.9	33. $\pm$ 12.2	0.848*
Fibrinógeno	386.6 $\pm$ 151.2	486.6 $\pm$ 105	0.413
CPK	1255.9 $\pm$ 1625	1000 $\pm$ 1588	0.295
Creatinina	1.5 $\pm$ 3.2	1.2 $\pm$ 0.47	0.383
Ácido úrico	6.1 $\pm$ 2.9	6.8 $\pm$ 2.75	0.465

CPK = Creatinina fosfoquinasa



#### 4. COMPLICACIONES Y MORTALIDAD

##### 4.1. COMPLICACIONES.

En la tabla 7 se describe cada uno de los grupos de complicaciones, se dividieron en isquémicas y no isquémicas que a su vez se subdivide en mecánicas y no mecánicas esta última engloba a la pericarditis, el derrame pericárdico, aneurismas, isquemia a distancia entre otras.

Las concentraciones de hemoglobina glucosilada mayor de 6% se asoció a las complicaciones con una  $p < 0.02$  por lo que podemos considerar que si hay significancia estadística, además de tener un Riesgo Relativo de 1.28 con un IC de 95%(1.03-1.59).

Tabla 8. Hemoglobina glucosilada y complicaciones.

Complicaciones	HbA1c <5.9%		HbA1c >6%		X <sup>2</sup>	OR	IC 95%	Valor de p
	(n = 69)		(n = 117)					
	n	%	n	%				
Isquémicas								
Angina/reinfarto	16	23	42	36	3.25	1.85	0.90-3.86	0.07
No isquémicas								
Mecánicas / no mecánicas	8	12	18	15	0.28	1.27	0.48-3.43	0.59
Total *	24	35	60	51	4.77	1.97	1.02-3.82	0.02

Odss ratio= OR

IC = Intervalo de confianza

\* RR = 1.28 con un IC de 95% (1.03-1.59)

## 4.2. MORTALIDAD.

Los pacientes diabéticos murieron más que los que no lo eran con una  $X^2 = 4.9$  un Intervalo de confianza de 95% (1.15-16.75) y un Riesgo Relativo (RR) de 3.78.

Curva ROC de HbA1c.

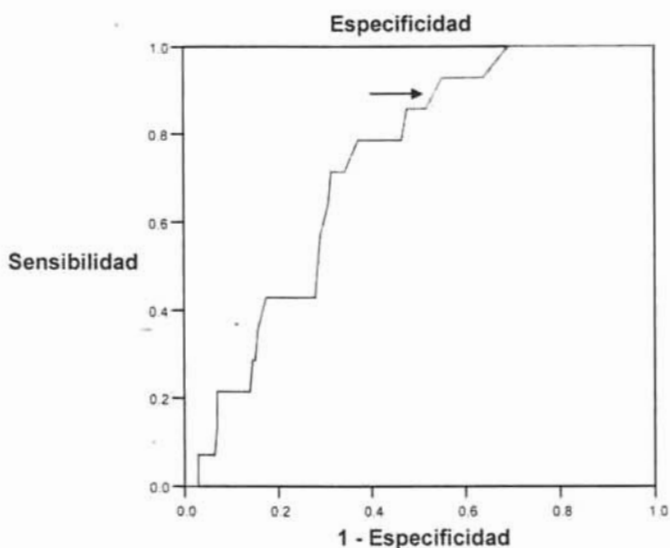


Figura 1. Valores de hemoglobina glucosilada para detección de riesgo de muerte.

Se construyó una curva de las características operativas del receptor con valores de hemoglobina en la cual se observa que en el punto de cohorte de 6% tiene una sensibilidad de 92% y una especificidad de 45% para detección de riesgo de muerte.

La mortalidad fué mayor en el grupo de HbA1c >6% con un Riesgo Relativo de 7.65 y un Intervalo de Confianza de 95% (1.03-57).

En la tabla 10 observamos la asociación que existe entre niveles de hemoglobina glucosilada mayor de 6% y la mortalidad con una p significativa de 0.033.

Tabla 10. Hemoglobina glucosilada y muerte.

Muerte	HbA1c < 5.9% (n=69)		HbA1c > 6% (n=117)		X <sup>2</sup>	OR	IC 95%	Valor de p
	n	%	n	%				
Si	1	1	13	11	4.52	8.5	1.12-177	0.033
No	68	99	104	89	4.52	0.12	0.01-0.89	0.033

Se buscó el punto de cohorte a través de una curva ROC para determinar el valor de la glucosa y su asociación con la muerte en los pacientes estudiados obteniendo que la concentración de 151 mg/dl que muestra una sensibilidad de 71% y una especificidad de 54%, con un área bajo la curva de 0.669, una desviación estándar de 0.083 y un intervalo de confianza de 95% (0.50 -.83), Sin embargo no se compara con los resultados obtenidos de la hemoglobina glucosilada. (Figura 2).

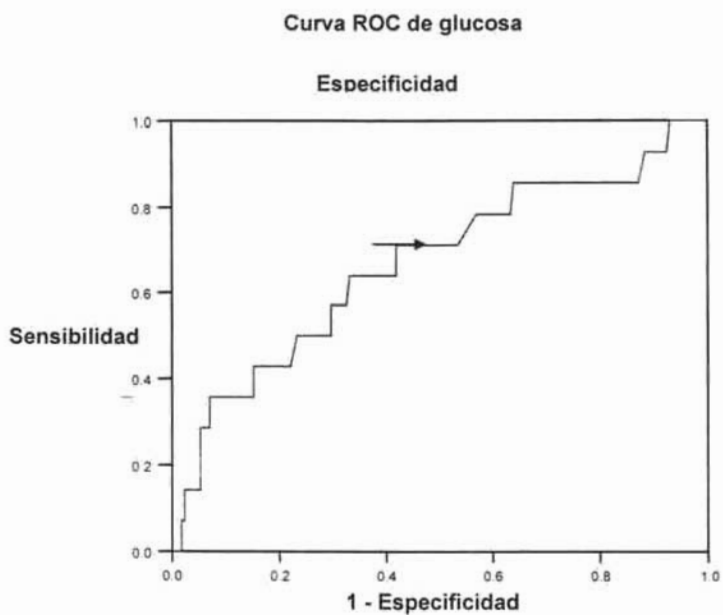


Figura 2. Valores de glucosa para detección de riesgo de muerte.

## VII DISCUSIÓN:

El estudio muestra la importancia de la hemoglobina glucosilada en pacientes con síndrome coronario agudo como factor de riesgo para complicaciones y muerte. Las principales causas de mortalidad en la población mexicana adulta son las enfermedades cardiovasculares incluyendo al síndrome coronario agudo y la diabetes mellitus

### 1. ENFERMEDADES ASOCIADAS:

El factor de riesgo encontrado en los pacientes diabéticos es la hipertensión arterial con una p de 0.006. (2,4)

En este estudio los factores de riesgo más frecuentes son la diabetes, el sexo masculino y el tabaquismo con una p de 0.02, la población es comparable con otros estudios (4, 31,32).

### 2. ANTECEDENTES CARDIOVASCULARES:

La asociación con la insuficiencia cardiaca se refleja con las concentraciones de hemoglobina glucosilada mayor de 6%, esto probablemente se debe a que los niveles elevados de glucosa ya presentes y el estrés agudo, inducen aun más en la alteración del estado metabólico y en particular del metabolismo de la glucosa dañando paulatinamente a las células y reflejándose clínicamente.(35).

La manifestación electrocardiográfica en nuestra población fue el infarto al miocardio con elevación del ST presente en un 65% y coincide con lo reportado para la población mexicana en el registro RENASICA II ( 38 ).

### 3. VARIABLES METABOLICAS.

Una gran mayoría de los pacientes con síndrome coronario agudo presentan valores anormales de glucosa a su ingreso a la unidad de cuidados coronarios sin embargo, es difícil determinar en los pacientes que no son diabéticos si la elevación de la glucemia es por el evento agudo de estrés o bien por que ya tienen la enfermedad manifiesta de diabetes , de ahí surge la determinación de hemoglobina glucosilada molécula estable que nos determina los niveles de glucosa hasta tres meses previos al evento agudo la cual solo se altera por enfermedades como la anemia hemolítica, anemia de células falciformes, hemoglobinopatías y la uremia (14).

El punto de cohorte de hemoglobina glucosilada fue de 6% por referencias bibliográficas, que corresponde a una concentración aproximada de 120 mg/dl de glucosa, la literatura menciona que muestra una sensibilidad de 57% y una especificidad de 100% para detección de diabetes mellitus, es importante tomar en cuenta que la HbA1c no es aceptada aún para realizar el diagnóstico de diabetes mellitus (13,16)

En este estudio el valor de HbA1c de 6% muestra una sensibilidad de 92% y una especificidad de 45% para mortalidad, lo cual sustenta la propuesta de que

sea una medición de laboratorio desde su ingreso a la unidad de cuidados intensivos coronarios.

En este estudio se trató de tener la más alta sensibilidad para captar la población en riesgo de presentar complicaciones y muerte.

Para evaluar el valor de la hemoglobina y su asociación con la muerte se localizó el punto más sensible y específico, detectando que la cifra de hemoglobina que más se acerca a dicha necesidad es el de **6.3%** con una sensibilidad de 85% y una especificidad de 53%, para obtener dicho punto se utilizó una curva de ROC con una área bajo la curva de 0.72, una desviación estándar de 0.054 y un intervalo de confianza de 95%

De manera que la concentración de hemoglobina glucosilada al ingreso de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos coronarios es un parámetro que nos ayuda a discriminar a la población en riesgo de presentar diabetes mellitus o complicaciones ya que hay muchos casos de diabéticos no diagnosticados, en ninguno de los estudios revisados se ha determinado el nivel pronóstico de HbA1c.

Un 75% de los pacientes tenían niveles de HDL por debajo de 40 mg/dl con un promedio de 34 mg/dl, parámetro diferente a poblaciones con niveles de 44 mg/dl aproximadamente, aunque es un hallazgo que se ha encontrado en la población mexicana (28) es importante determinar que el tener niveles bajos de HDL es un factor de riesgo para presentar un nuevo evento coronario por lo

menos 16 semanas previos al evento como ha sido demostrado en el estudio MIRACL (36, 37).

Cabe mencionar que en los pacientes con diabetes mellitus tipo 2 el patrón es constituido por valores elevados de triglicéridos y reducidos de colesterol HDL, los pacientes con diabetes tienden a tener una proporción mayor de las partículas LDL más pequeñas y más densas susceptibles a la oxidación y por ello aumentan el riesgo de enfermedad cardiovascular, las terapéuticas para aumento de las HDL se han propuesto como el uso de ácido fibrico, tal es el caso del fenofibrato, si las concentraciones son menores de 40 mg/dl.

El mecanismo por el cual las HDL son bajas aún no se conoce a fondo. aunque podría reflejar valores posprandiales elevados de triglicéridos o algún efecto directo de la resistencia a la insulina(37,39).



## COMPLICACIONES

Las complicaciones en pacientes con síndrome coronario agudo asociado a concentraciones de hemoglobina glucosilada no se han estudiado, solo se sabe que el incremento de 1% aumenta el riesgo de muerte hasta un 28%(15, 17),

- En nuestro estudio la principal manifestación clínica fue de origen isquémico aunque debido al tamaño de muestra, no alcanzó significancia estadística, con las concentraciones de HbA1c mayores de 6%, sin embargo al reunir todas las complicaciones y asociarlas a valores de hemoglobina glucosilada mayores de 6% se obtiene un valor de  $p = 0.02$ . Lo que refleja que la determinación de HbA1c puede separar a los pacientes en riesgo de presentar complicaciones en el contexto de un Síndrome Coronario Agudo.

Los mecanismo de resistencia a la insulina también se ha propuesto, juegan un papel importante, la obesidad es una de ellas ya que hay citocinas en el tejido adiposo responsables de alteraciones hemodinámicas aumento de otros reactantes de fase aguda como la proteína C reactiva (PCR), el Factor de Necrosis Tumoral  $\alpha$ (FNT  $\alpha$ ) que aumenta la actividad de la lipoproteín lipasa y por lo tanto de la lipólisis inhibiendo la expresión del óxido nítrico (ON) promoviendo la expresión de citocinas contribuyendo de esta manera la disfunción del endotelio (8,18,20,21,22)

## MUERTE

La mortalidad se presenta más en los diabéticos, este estudio demuestra una alta proporción de pacientes con cifras anormales de glucosa desconociendo que son diabéticos, los valores de HbA1c mayores de 6% se asocia a la muerte con una  $p < 0.003$ , incluyendo aquellos que no se conocen diabéticos en el síndrome coronario agudo.

La disminución estricta de los niveles de glucosa con infusión de insulina es algo que aún no se ha resuelto como inicialmente lo mostró el estudio DIGAMI I al obtener un control óptimo de la glucosa con insulina en los pacientes con síndrome coronario agudo (12), más aún con la aparición de los resultados del DIGAMI II, donde la hipoglucemia también pudiera contribuir a la mortalidad, de manera que la HbA1c pudiera ser un método adicional para determinar cuales pacientes deben ser tratados de manera más intensa y plena de acuerdo a un nivel de cohorte diferente.(33,34)

La diabetes, la inflamación y la aterotrombosis son procesos que se integran, la inflamación puede tener un rol en la resistencia a la insulina y la diabetes por si misma produce inflamación formando parte en la promoción de aterotrombosis (40 ).

La hiperglucemia se asocia de con el incremento en los niveles de marcadores de inflamación en pacientes con infarto agudo al miocardio y en general en pacientes en fase aguda de la enfermedad, como la actividad citotóxica de

leucocitos, sin embargo se ha postulado por Cai y colaboradores que se induce el incremento de apoptosis y una remodelación incorrecta del ventrículo izquierdo, hay toxicidad directa de la glucosa a los miocitos en el evento coronario agudo (41).

En este estudio se encontró que el valor de cohorte para asociar a la hemoglobina glucosilada y muerte por enfermedad coronaria fue de 6.3 % en comparación con el estudio de Kwaw y colaboradores donde el promedio de HbA1c fue de 6.5%. Las personas que no se conocen con DM2 tienen un riesgo de muerte y enfermedad coronaria mayor, en mujeres la enfermedad coronaria se incrementa al tener concentraciones de HbA1c mayor de 6% y en los hombres el tener un valor mayor de 7%, el incremento de 1% de HbA1c se asocia con la elevación de 20 a 30% de presentar eventos coronarios.(17)

Hay varios estudios como el Hoorn (42) y el estudio de Framingham (43) que comenta que la HbA1c es un factor predictivo de muerte cardiovascular en los pacientes diabéticos con una HbA1c mayor de 7%, un 4% de ellos la mortalidad se eleva en 25% si las concentraciones de hemoglobina glucosilada son mayores de 6%, pero no para síndrome coronario agudo.(17)

Otros estudios demuestran que niveles mayores de HbA1c tienen mayor riesgo de enfermedad cardiovascular y coronaria e incluso el aumento de 1% por cada punto de HbA1c aumenta hasta un 40% en las enfermedades coronarias, la necesidad de conocer si un paciente es diabético, no tiene importancia como lo son los niveles de hemoglobina glucosilada.(15)

Lo interesante es saber cuántos pacientes con síndrome coronario agudo con hemoglobina glucosilada mayor de 6% tienen intolerancia a la glucosa o bien son diabéticos, en la literatura se habla que en las enfermedades cardiovasculares en general un 40% de los pacientes tuvieron intolerancia a la glucosa y hasta un 25% después de tres meses tenían diagnóstico de diabetes mellitus, sin embargo no hay un estudio en donde solo se estudien a los pacientes con síndrome coronario agudo, es determinante que pacientes sin DM2 con niveles de HbA1c mayor de 6% tienen peor pronóstico que los pacientes que se conocen diabéticos.

Otros estudios nos dicen que hasta un 25% de los pacientes que tenían infarto agudo al miocardio no se conocían diabéticos y que la utilización de la HbA1c mostró una especificidad de 80% en los pacientes con síndrome coronario agudo para su detección (3)

Para resolver la pregunta de si la hiperglucemia por si mismo provoca las complicaciones o bien la muerte en sujetos sin diagnóstico de es aun difícil se han planteado hipótesis que establecen que al haber una deficiencia de insulina aumenta la lipólisis, aumentando los ácidos grasos en la circulación, causando deshidratación a la célula miocárdica, depleción de volumen y compromiso del ventrículo izquierdo induciendo al estrés oxidativo afectando la función plaquetaria, la cascada de coagulación y la fibrinólisis con alteraciones en el endotelio aumentando el número de reinfartos, falla cardiaca y muerte, por lo tanto la hiperglucemia está relacionada a más daño cardiaco después del

un evento coronario, todo esto induce el hiperinsulinismo y por lo tanto a mortalidad. (11,18,20)

Se encontró en este estudio un Riesgo Relativo de muerte coronaria de 7.65 cifra que es alarmante para nuestra población, sin embargo deberá de realizarse seguimiento de los pacientes detectados con niveles de hemoglobina glucosilada mayores de 6%, ante tal evidencia se ha propuesto que la terapia sea agresiva para evitar la hiperglucemia y así el desencadenamiento de la cascada de coagulación y de inflamación.

## VIII CONCLUSIONES:

- 1) Los resultados sugieren que la hemoglobina glucosilada por arriba de 6% representa un factor de riesgo para la mortalidad y complicaciones en los pacientes con síndrome coronario agudo.
  
- 2) La concentración de glucosa al ingreso de los pacientes a la unidad de cuidados intensivos coronarios es un parámetro que no ayuda a discriminar a la población con riesgo de presentar diabetes mellitus o complicaciones, ya que hay muchos casos de diabetes no diagnosticada.
  
- 3) La variable metabólica más importante encontrada en este estudio asociado a las complicaciones y muerte fue la hemoglobina glucosilada, es conveniente indicar la medición de este marcador bioquímico a todo paciente que presente un síndrome coronario agudo independientemente de conocerse o no diabéticos.
  
- 4) ¿Por qué la HbA1c se asocia a mayor mortalidad?
  - ❖ La primera puede ser por el desconocimiento de una proporción de pacientes sustancial de ser diabéticos, o de intolerancia a la glucosa, situación clínica que aun no ha sido estudiada en profundidad en el Síndrome Coronario Agudo (SCA) y para la cual no existen lineamientos en su manejo.

❖ Otra hipótesis probable, que en este estudio no podemos concluir, es la asociación entre dicha elevación de HbA1c con un incremento de actividad inflamatoria que refleje un desequilibrio entre hiperglicemia y/o déficit de producción de la insulina.

- 5) Los hallazgos en relación al perfil lipídico invitan a la reflexión sobre el significado de este tipo de dislipidemia y a las estrategias terapéuticas dirigidas a incrementar los niveles de HDL como medida de profilaxis secundaria y de tratamiento en fase aguda así como probablemente exista una relación con los llamados efectos pleiotrópicos.

#### Limitaciones del Estudio.

Una limitación importante es el tamaño de la muestra, sin embargo refleja al menos un 20% de la población que ingresa al año en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

La segunda es el período de seguimiento y al momento el desconocimiento sobre el estado metabólico de los pacientes con niveles de HbA1C mayores a 6% posterior a evento agudo.

## IX ANEXOS

### ANEXO 1:

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA EL  
PROTOCOLO DE INVESTIGACION "VALOR PRONOSTICO DE LA  
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA EN PACIENTES DIABETICOS Y NO  
DIABETICOS CON SINDROME CORONARIO AGUDO"**

Acepto participar en la investigación que se lleva a cabo en la unidad de cuidados intensivos coronarios, se me explica de manera precisa y sencilla el objetivo del trabajo que se lleva a cabo en esta unidad y que no pone en peligro mi integridad, ni mi salud.

---

**Nombre y firma del paciente.**

México D.F a \_\_\_\_ del mes de \_\_\_\_\_ del 2005



ANEXO 2.

FORMATO DE RECOLECCIÓN DE DATOS  
 DE LOS PACIENTES.

Paciente número: \_\_\_\_\_

1. Diagnóstico: \_\_\_\_\_
2. Fecha de ingreso: \_\_\_\_\_ 3. Fecha de egreso: \_\_\_\_\_
4. Nombre: \_\_\_\_\_
5. Filiación: \_\_\_\_\_ 6. Edad: \_\_\_\_\_ 7. Teléfono: \_\_\_\_\_
8. Peso \_\_\_\_\_ kg 9. Talla \_\_\_\_\_ 10. IMC \_\_\_\_\_
11. Sexo: femenino ( 1 ) masculino ( 2 )
12. Antecedentes heredofamiliares: Si ( 1 ) No ( 2 )
13. DM2 si (1) no (2) 14. HAS si (1) no(2) 15. Dislipidemia si (1)no (2) 16. Tabaquismo si(1) no (2)
14. Angor previo Si ( 1 ) No ( 2 )
15. IM previo si ( 1 ) No ( 2 )
16. ICC si ( 1 ) no ( 2 )
17. Revascularización previa si ( 1 ) no ( 2 )
18. Qx previas No (1) 1 puente (2) 2 puentes (3) 3 puentes (4) +4 (5)
19. PCI previos No (1) PTCA (2) PTCA + stent (3) Stent directo (4)
20. TAS \_\_\_\_\_ TAD \_\_\_\_\_
21. Escala ingreso: AIBR/IR (1) AIAR (2) IMSEST (3) IMEST (4) otros (5) \_\_\_\_\_
22. Escala egreso AIBR/IR (1) AIAR (2) IMSEST (3) IMEST (4) otros (5) \_\_\_\_\_
23. Localización del infarto anterior (1) inferior (2) PI (3) Extensión VD (4)
24. KK I ( 1 ) II ( 2 ) III ( 3 ) IV ( 4 )
25. Arritmia No (1) TV (2) FV (3) otros (4) \_\_\_\_\_
26. Bloqueos AV No (1) Grado II, III (2) Especifique \_\_\_\_\_
27. Choque No (0) Forrester I (1) II (2) III (3) IV (4)
28. TBL No (1) CCRP (2) SCRCP (3)

29	Complicaciones	Si (1)	No (2)
30.	No mecánicas:		
30.1	Isquemia silente		
30.2	Angor con cambios		
30.3	Angor sin cambios		
30.4	Reinfarto/localización		
30.5	Isquemia a distancia		
30.6	Disociación electro mecánica		
30.7	Asistolia		
30.8	Pericarditis		
30.9	Disfunción miocárdica		
31.	Mecánicas		
31.1	Ruptura de cuerdas tendinosas		
31.2	Ruptura de los musculos papilares		
31.3	Ruptura de la pared libre del ventrículo		

31.4	Ruptura del septum ventricular		
31.5	Pseudoaneurisma		

**32. Muerte**

si (1) no (2)

Manejo					
33.	Ibilla	Si (1)	No (2)		
34.	Anticoagulantes	No (1)	HNF (2)	HBPM (3)	Ambas (4)
35.	Antitrombóticos	No (1)	ASA (2)	ASA+clopidogel (3)	Clopidogel (4)
36.	IECA	Si (1)	No (2)		
37.	Betabloqueador	Si (1)	No (2)		
38.	Diurético	Si (1)	No (2)		
39.	Nitratos	Si (1)	No (2)		
40.	Hormonales	Si (1)	No (2)		
41.	Estatinas	Si (1)	No (2)		
42.	Inotropicos	Si (1)	No (2)		

43. HbA1c <6% (1) > 6 % (2) \_\_\_\_\_

44. Glucosa 1 (<110) 2 (110-125) 3 (126-199) 4 (+200) \_\_\_\_\_

45. Acido úrico	
46. LDL	
47. HDL	
48. Colesterol	
49. Triglicéridos	
50. CPK 1 ingreso	
51. CPK 2 máximo	
52. CPK 3 egreso	
53. Creatinina 1 ingreso	
54. Creatinina 2 máximo	
55. Creatinina 3 egreso	
56. PCR	
57. Leucocitos totales	
58. Neutrofilos	
59. Albumina	
60. Fibrinogeno	

61. ECO FEVI% \_\_\_\_\_

62. Coronariografía 1 (no) 2 (< 24 horas) 3 (>24 horas)

Si se realizo llenar las siguientes preguntas:

63. AHA Tipo A (1) Tipo B1(2) Tipo B2(3) TipoC (4) Reestenosis (5)

64. Vasos 1 vaso (1) 2 vasos (2) 3 vasos (3)

65. Puentes si (1) VSR x 1 (2) VSR x 2 (3) V x 3R o + (4) AMI (5)

66. Aterosclerosis Si ( ) No ( )

67. TCI No (1) Si < 50 (2) > 50 (3)

68. DA Proximal (1) medial (2) distal (3)

69. CD proximal (1) medial (2) distal (3)

70. Dx Ostial (1) Medio (2)

71. Cx Proximal (1) medio (2) Distal (3)

- 72. MO proximal (1) medio (2) 2mo (3) Posterolateral (4)
- 73. CD proximal (1) medio (2) distal (3) DP (4)
- 74. DP proximal (1) medio (2) distal (3)
- 75. ACTP no (1) exitosa (2) fallida (3)
- 76. ACTP da no (1) balón (2) stent (3)
- 77. ACTP dx no (1) balón (2) stent (3)
- 78. ACTP cx no (1) balón (2) stent (3)
- 79. ACTP mo no (1) balón (2) stent (3)
- 80. ACTP cd no (1) balón (2) stent (3)
- 81. ACT dp no (1) balón (2) stent (3)
- 82. ACT previa VSR/DA (1) VSR/MO (2) VSR/DP(3) AMI (4)
- 83. ACTP complicada No (1) disección(2) cierre agudo (3) no reflujo (4) trombo agudo(5)

## X : BIBLIOGRAFÍA.

1. [www.inegi.gob.mx](http://www.inegi.gob.mx).
2. Haffner S, Cassells H. Hyperglucemia as a cardiovascular risk factor Am J Med 2003; 115(8A): 6S-11S
3. Cely C, Arora P, Quartin A, et al. Relationship of baseline glucose homeostasis to hyperglycemia during medical critical illness. Chest 2004; 126: 879-887.
4. Stranders I, Diamant M, Van Gelder R, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. Arch Intern Med 2004; 164: 982-988.
5. Ishihara M, Inoue I, MD, PhD, Kawagoe T. Effect of acute hyperglucemia on the ischemic preconditioning effect of prodromal angina pectoris in patients with first anterior wall acute myocardial infarction. Am J Cardiol 2003; 92: 288-291.
6. Expert Committee Reports. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. Diabetes care 2005;28:(1): S 37-47
7. Das U. Insulin an endogenous cardioprotector?. Critical care 2002; 6: 389-393.
8. Capes S, Hunt D, Malmaberg K, Gerstein H Stress hyperglucemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. Lancet 2000: 355: 773-778.
9. Keating F, Sobel B, Schneider D. Effects of increased concentrations of glucose on platelet reactivity in healthy subjects and in patients with and without diabetes mellitus. Am J Cardiol 2003; 92: 1362-1365.

10. Bolk J, Ploeg V, Cornel J, et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79: 207-214.
11. Fernández Real J, Broch M, Vendrell J, Ricart W. Insulin resistance, inflammation, and serum fatty acid composition. *Diabetes Care* 2003; 26: 1362-1368.
12. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H. 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.
13. Derr R, Garrett E, Stacy G. Is HbA1c affected by glycemic instability. *Diabetes Care* 2003; 26: 2728-2733.
14. Gerstein H, Pais P, Pogue J. Relationship of glucose and insulin levels to the risk of myocardial infarction: A case-control study. *J Am Coll Cardiol* 1999;33(3):612-9
15. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G. Meta-Analysis: Glycosylated Hemoglobin and Cardiovascular Disease in Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med*. 2004;141:421-431.
16. Greci L, Kailasam M, Malkani S. Utility of HbA1c levels for diabetes case finding in hospitalized patients with hyperglycemia. *Diabetes care* 26:1064-1068, 2003.
17. Khaw K, Wareham N, Bingham S. Association of hemoglobin A1c with cardiovascular disease and mortality in adults: The European Prospective Investigation into cancer in Norfolk. *Ann Intern Med*.

- 2004;141;413-420. Barret-Connor E, Giardina E, Gitt A, et al. Women and Heart disease. Arch Intern Med 2004; 164: 934-942.
18. Schillinger m, Exner M, Amighi J, et al. Joint effects of C reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis. Circulation 2003; 108: 2323-2328.
19. Turner R. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UPKDS 33) Lancet 1998;352:837-53.
20. Basta G, Schmidt A, Caterina R. Advanced glycation end products and vascular inflammation: implications of accelerated atherosclerosis in diabetes. Cardiovascular Research 2004;63:582-592.
21. Dandona P, Aljada A, Chaudhuri A, Bandyopadhyay A. The potential influence of inflammation and insuline resistance on the pathogenesis and treatment of atherosclerosis-related complications in type 2 diabetes. J Clin Endocrinol Metab.2003; 88: 2423-2429.
22. Dandona P, Aljada A, Bandyopadhyay A. Inflammation: the link between insuline resistance, obesity and diabetes. Trends in Immunology 2004; 1: 4-7.
23. Franklin K, Goldberg R, Spencer F, Klein W, et al. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. Arch Intern Med 2004; 164: 1457-1463.
24. 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.

25. Karen O, Devi B, Eisenberg, M. Coronary artery disease in the developing world *Am Heart J* 2004; 148: 7-15.
26. Montori V, Bistrian B, McMahon M. Hyperglycemia in acutely ill patients. *JAMA* 2002;288(17): 2167-2169
27. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359: 2140-2144.
28. Resnick H, Jones K, Ruotolo G, et al. Insulin resistance, the metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular disease in nondiabetic American Indians. *Diabetes Care* 2003; 26: 861-867.
29. Tenerz A, Norhammar A, Silveira A, et al. Diabetes, insulin resistance, and the metabolic syndrome in patients with acute myocardial infarction without previously known diabetes. *Diabetes Care* 2003; 26: 2770-2776.
30. Viural H, Sauncois T, Alici S et al. Glucose tolerance and lipid profile in survivors of myocardial infarction. *Eastern Journal of Medicine* 4(2): 44-46, 1999.
31. Foo K. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89: 512-516
32. Sala J, Masia F, González M. Short mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 707- 712.
33. Abbate A, Zoccai B. The difficult task of glycaemic control in diabetics with acute coronary syndromes: finding the way to normoglycaemia

- avoiding both hyper and hypoglycaemia. *Eur Heart J* 2005;26: 1245-1248
34. Svensson M, McGuire D. Association between hyper and hypoglycaemia and 2 year all cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* .2005; 26: 1255-1261.
35. Zeller M, Cottin Y, Brindisi. Impaired fasting glucose and cardiogenic shock in patients with acute myocardial infarction: *Eur Heart J*. 2004;25: 308-312.
36. Olsson A, Schwartz G. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005;26: 80-896.
37. Schlitt A, Blankenberg S. Prognostic value of lipoproteins and their relation to inflammatory markers among patients with coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2005;102:477-485.
38. National Registry of Acute Ischemic Coronary Syndromes in Mexico. [RENASICA] *Arch Cardiol Mex* 2002; 72 Supl(2): 45-64
39. Haffner. Management of dyslipidemia in adults with diabetes. *Diabetes Care* 2005: 21:156-168.
40. Biondi G, Abbate A. Atherothrombosis, Inflammation and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1071-1077.
41. Cai L, Li W. Hyperglycemia induced apoptosis in the mouse myocardium. *Diabetes* 2002;51:2950-2959.



42. Vega F, Delkker. Hyperglycaemia is associated with all cause and cardiovascular mortality in the Hoorn Study. *Diabetologia* 1999; 42:926-31.
43. Meigs JB, Nathan DM: Fasting and postchallenge glycemia and cardiovascular disease risk: the Framingham Offspring Study. *Diabetes Care*. 2002;25:1845-50.