



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIO DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

RELACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA AL INGRESO POR SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO CON EXTENSIÓN Y COMPLEJIDAD DE LESIONES CORONARIAS DETERMINADO POR PUNTAJE SYNTAX

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. DIEGO SÁNCHEZ RÍOS
RESIDENTE DE 3º. AÑO
CURSO DE ESPECIALIZACION EN CARDIOLOGIA

ASESOR DE TESIS

DR. FRANCISCO AZAR MANZUR
MEDICO ADSCRITO URGENCIAS Y UNIDAD CORONARIA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ

CO-ASESOR

DR. YIGAL PIÑA REYNA
MEDICO ADSCRITO DE HEMODINAMICA
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGIA IGNACIO CHAVEZ
MAESTRO EN CIENCIAS MEDICAS



INSTITUTO NACIONAL DE
CARDIOLOGIA
IGNACIO CHAVEZ

MEXICO, D.F.

2013



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.

TESIS DE POSGRADO:

RELACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA AL INGRESO POR SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO CON EXTENSIÓN Y COMPLEJIDAD DE LESIONES CORONARIAS DETERMINADO POR PUNTAJE SYNTAX

PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
CARDIOLOGIA

PRESENTA:

DR. DIEGO SÁNCHEZ RÍOS

Residente de 3º año, curso de especialización en Cardiología

TUTOR DE TESIS:

DR. FRANCISCO AZAR MANZUR

Médico Adscrito de Urgencias y Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

CO-TUTOR DE TESIS:


DR. YIGAL PIÑA REYNA

Médico Adscrito de Hemodinámica, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Maestro en Ciencias Médicas

Este trabajo fue realizado en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez bajo la Dirección del Dr. Francisco Azar Manzur

Este trabajo de Tesis presentado por el alumno Diego Sánchez Ríos se presenta en forma con visto bueno por el Asesor principal de la Tesis Dr. Francisco Azar Manzur, con fecha del 22 julio del 2013 para su impresión final.

Tutor Principal:

Dr. Francisco Azar Manzur 
Medico Adscrito de Urgencias y Unidad Coronaria, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Autorizaciones

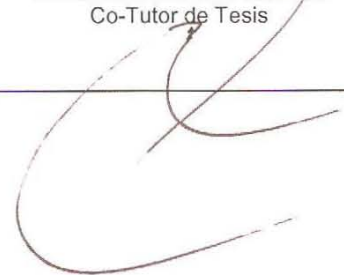
Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez



Dr. Francisco Azar Manzur
Médico Adscrito de Urgencias y Unidad Coronaria
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Tutor de Tesis



Dr. Yigal Piña Reyna
Médico Adscrito de Hemodinámica
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez
Maestro en Ciencias Médicas
Co-Tutor de Tesis



RELACIÓN ENTRE NIVELES DE HEMOGLOBINA GLUCOSILADA AL INGRESO
POR SÍNDROME ISQUÉMICO CORONARIO AGUDO CON EXTENSIÓN Y
COMPLEJIDAD DE LESIONES CORONARIAS DETERMINADO POR PUNTAJE
SYNTAX

Investigador Responsable:

Dr. Francisco Azar Manzur

Firma:  _____


Investigador Principal:

Dr. Diego Sánchez Ríos

Firma:  _____

Investigador Asociado:

Dr. Yigal Piña Reyna

Firma:  _____

AGRADECIMIENTOS

A mi familia, comenzando con mi esposa Adriana, por su persistente apoyo fundamentado en un amor incondicional durante esta etapa de mi vida, donde tuve que afrontarme a muchas dificultades personales y profesionales. Sin ella sin duda no estaría aquí.

A mis padres José Carlos Sánchez y Patricia Ríos, dos personas cuyo amor y apoyo incondicional me han llevado a lograr no solo los objetivos que me he puesto, sino en convertirme en la persona que soy hoy. Y mis hermanos, Rodrigo y Alejandra. Compañeros de la vida de quienes recibo siempre fuerza para seguir adelante, no importe que tan difícil es el camino.

A mis amigos Ernesto, Juan Carlos, Paris e Iván. Cuatro personas que durante estos tres años vivieron conmigo alegrías y tristezas. Que me empujaron siempre hacia adelante. Gracias por estar ahí, de forma incondicional.

A mis compañeros durante toda la residencia, quienes me ayudaron a sobrevivir una etapa demandante. Una red de apoyo sin igual. No hay duda de que sin todos ustedes no se hubiera logrado llegar hasta el final.

A mis tutores, Dr. Francisco Azar y Dr. Yigal Piña por su apoyo no solo en el presente trabajo, sino durante tres años de residencia; por ser no solo maestros en mi formación, sino amigos en una etapa exigente.

Finalmente al personal (doctores y enfermeras) del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, dirigidos por el Dr. José Fernando Guadalajara Boo, Director de Enseñanza y Profesor del Curso. Por abrirme las puertas a esta reconocida Escuela de Cardiología y prepararme para la siguiente etapa de mi vida profesional.

“Do not follow where the path may lead... Go instead where there is no path, and leave a trail”
(No vayas a donde el camino te lleve, mejor ve por donde no hay vereda y deja uno)
Robert Frost

INDICE

Glosario	10
Relación de figuras y tablas	11
Resumen	12
1. Introducción.....	13
2. Antecedentes	17
3. Justificación.....	21
4. Objetivos	22
4.1 Objetivo Primario.....	22
4.2 Objetivos Secundarios	22
5. Hipótesis.....	23
5. Material y Métodos	24
5.1 Tipo de estudio.....	24
5.2 Ubicación temporal y espacial	24
5.3 Criterios de selección de la muestra	24
5.4 Descripción Operativo del Estudio	24
5.5 Variables	26
5.6 Análisis Estadístico	27
6. Resultados	28
7. Discusión.....	34
8. Limitaciones	36
9. Conclusiones.....	37
10. Bibliografía	38

GLOSARIO

SICA SESST	Síndrome Isquémico Coronario Agudo Infarto Agudo al Miocardio Sin Elevación del Segmento ST
SICA CESST	Síndrome Isquémico Coronario Agudo Infarto Agudo al Miocardio Con Elevación del Segmento ST
ADA	Asociación Americana de Diabetes (<i>American Diabetes Association</i>)
OMS	Organización Mundial de Salud
HbA1c.....	Hemoglobina Glucosilada
DCCT	Estudio de Control y Complicaciones de Diabetes (<i>Diabetes Control and Complications Trial</i>)
UKPDS	Estudio Prospectivo de Diabetes en el Reino Unido (<i>United Kingdom Prospective Diabetes Study</i>)
MACE	Evento Adverso Cardíaco Mayor (<i>Major Adverse Cardiac Event</i>)

RELACION DE FIGURAS Y TABLAS

FIGURAS

Figura 1. Progresión de Aterosclerosis Coronaria.....	13
Figura 2. Disfunción Endotelial en Diabetes Mellitus.....	14
Figura 3. Puntaje SYNTAX.....	25
Figura 4. Población de Estudio.....	28
Figura 5. Correlación entre Hemoglobina Glucosilada al Ingreso con Puntaje SYNTAX	30
Figura 6. Correlación entre Hemoglobina Glucosilada al Ingreso con Enfermedad Coronaria	31
Figura 7. Correlación entre Glucosa Sérica al Ingreso con Puntaje SYNTAX.....	31
Figura 8. Correlación entre Hemoglobina Glucosilada al Ingreso con Puntaje SYNTAX en población sin antecedente de diagnóstico de Diabetes Mellitus.....	32
Figura 9. Correlación entre Hemoglobina Glucosilada al Ingreso con Puntaje SYNTAX en población con antecedente de diagnóstico de Diabetes Mellitus.....	32

TABLAS

Tabla 1. Evolución de Criterios Diagnósticos de Diabetes Mellitus	15
Tabla 2. Correlación entre valor de Hemoglobina Glucosilada con Glucosa Sérica	16
Tabla 3. Correlación entre Hemoglobina Glucosilada al Ingreso con Extensión de Enfermedad Coronaria en Distintos Trabajos.....	19
Tabla 4. Definición de Variables	26
Tabla 5. Características Clínicas de Población de Estudio.....	28
Tabla 6. Características Angiográficos de Población de Estudio.....	29
Tabla 7. Características de la Evolución Intrahospitalaria de la Población de Estudio	33
Tabla 8. Correlación entre Hemoglobina Glucosilada al Ingreso con Extensión de Enfermedad Coronaria en Distintos Trabajos con el Presente	34

RESUMEN

Antecedentes: En México, la enfermedad coronaria se sitúa como la principal causa de mortalidad responsable de 15% de los fallecimientos; su espectro clínico es muy amplio e incluye desde los sujetos asintomáticos hasta los que sufren un síndrome coronario agudo. Entre los factores de riesgo, la diabetes mellitus representa uno de los que más aumenta la tasa de morbimortalidad, debido a que el estado anormal metabólico que acompaña acelera los procesos fisiopatológicos de aterosclerosis. La hemoglobina glucosilada representa un marcador del control glucémico crónico y múltiples estudios recientes han propuesto una relación entre el valor al ingreso con el pronóstico de un Síndrome Isquémico Coronario Agudo, sin embargo nunca se ha establecido una correlación entre la cifra al ingreso con la extensión o complejidad de las lesiones coronarias medidas por Puntaje Syntax.

Objetivo: Determinar si en los pacientes que ingresan con síndrome isquémico coronario agudo, la presencia de cifras mayores de 7.0% de hemoglobina glucosilada se asocia a mayor extensión y severidad de lesiones ateroscleróticas medido por Puntaje Syntax.

Métodos: Estudio descriptivo, abierto, observacional y transversal. Se captó información de pacientes ingresados a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo durante el periodo del 1 de marzo al 5 de abril del 2013, registrando su valor de Hemoglobina Glucosilada al ingreso y el Puntaje de Syntax obtenido durante la coronariografía diagnóstica. Se analizaron los valores mediante Prueba de Correlación de Pearson.

Resultados: Se estudiaron 85 pacientes en el periodo establecido, de los cuales 77 cumplieron con los criterios de selección (inclusión, exclusión y eliminación). El diagnóstico principal fue Síndrome Isquémico Coronario Agudo de tipo Infarto Agudo al Miocardio Sin Elevación del Segmento ST (44 casos, 57.1%), Se observaron 45 casos con Hemoglobina Glucosilada menor a 7% y 32 casos con nivel superior a 7%. Con respecto al Puntaje Syntax, en la población general se observó una predilección por casos de bajo riesgo (56 casos, 72.7% de la población), Con respecto a los pacientes con bajo riesgo, se observó una predilección significativa por presentar cifras de hemoglobina glucosilada menor a 7% (38 casos vs 17 casos, $p < 0.005$). Aunque en los grupos de riesgo intermedio y alto se observaron más casos en el grupo de individuos con Hemoglobina Glucosilada mayor a 7%, esta diferencia no llegó a tener significado estadístico. Al correlacionar el valor de Hemoglobina Glucosilada al Ingreso con el Puntaje Syntax, se observó una relación lineal positiva estadísticamente significativa entre ambos con un valor de $r = 0.478$ ($p < 0.005$).

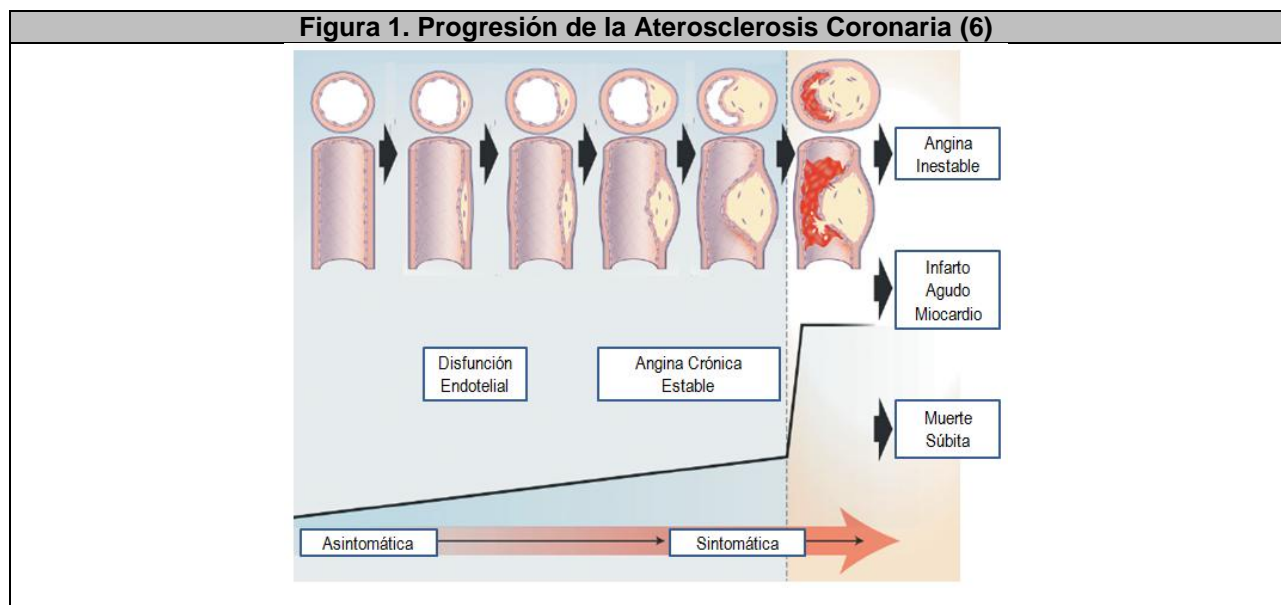
Conclusiones: Hasta nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que correlaciona los niveles de hemoglobina glucosilada al ingreso con el Puntaje Syntax en los pacientes con Síndrome Isquémico Coronario Agudo, observando una relación lineal positiva significativa ($r = 0.478$, $p < 0.005$), a mayor valor de hemoglobina glucosilada al ingreso puntajes más altos de Syntax, lo cual traduce a enfermedad coronaria más compleja y más extensa.

Estos resultados sugieren que un control inadecuado en los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos que presentan un SICA se asocia a mayor puntuación SYNTAX lo que tiene implicaciones terapéuticas significativas tanto a nivel del individuo como en la planeación de estrategias y políticas de salud.

INTRODUCCIÓN

Se estima que la enfermedad coronaria afecta a 16.8 millones de personas anualmente en Estados Unidos, de los cuales 9.8 millones se encuentran con angina crónica estable y cerca de 8 millones presentaron un infarto al miocardio. Se calcula que la enfermedad coronaria causa 1 de cada 6 defunciones en dicho país, calculándose que cada 25 segundos una persona presenta un nuevo evento coronario y cada minuto alguien fallece secundario a éste (1,2). La magnitud de este problema no se limita solo a países desarrollados como Estados Unidos, de hecho se estima que 80% de las muertes relacionadas a enfermedad coronaria y 87% de la morbilidad secundario a esta enfermedad se presenta en países subdesarrollados (3). En nuestro país, la enfermedad coronaria se sitúa como la principal causa de mortalidad responsable de 15% de los fallecimientos en México. Durante el periodo 1950-2000 la mortalidad secundario a enfermedad coronaria se triplicó de 4.4% a 15.7% (4, 5) y no se espera que disminuya de forma significativa en los próximos decenios, dada la prevalencia actual de los factores de riesgo ateroscleroso.

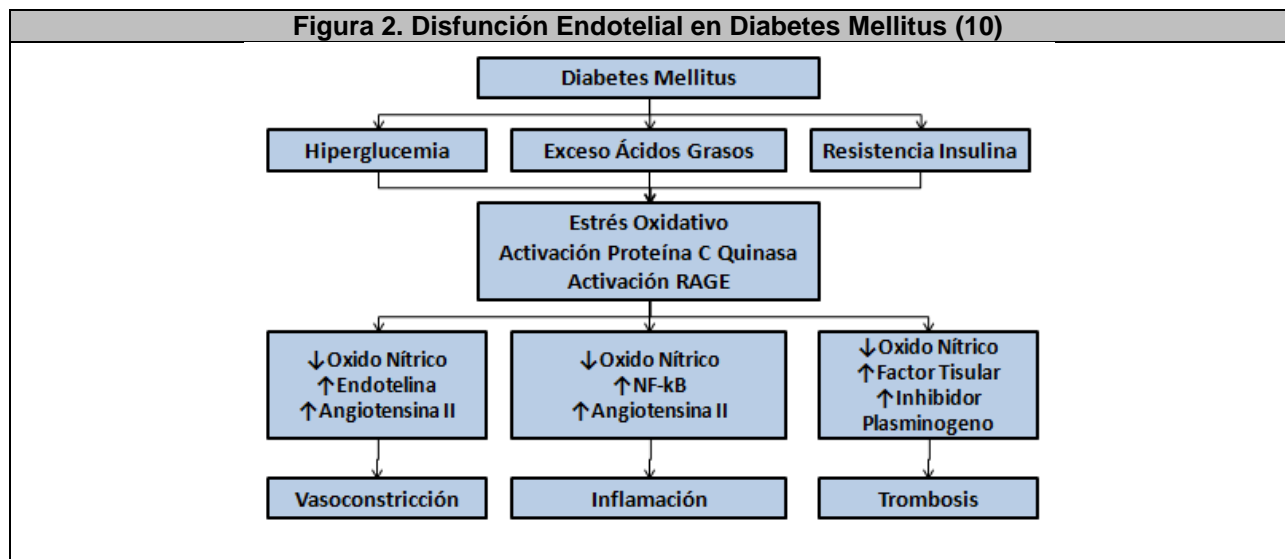
Su espectro clínico es muy amplio e incluye desde los sujetos asintomáticos que ya tienen enfermedad aterosclerótica coronaria hasta los que sufren un síndrome coronario agudo o muerte súbita (figura1). Como una forma de prevenir su desarrollo, los precursores de la aterosclerosis han sido identificados por diversos estudios epidemiológicos, entre los más importantes se encuentran los que hoy en día se conocen como Factores de Riesgo Cardiovasculares: Edad, Género, Antecedentes Heredofamiliares, Tabaquismo, Hipertensión, Dislipidemia, Obesidad y, uno de los más importantes, Diabetes Mellitus. (6)



La enfermedad coronaria causa la mayor parte de la morbimortalidad observada en los pacientes con Diabetes Mellitus, ya que ellos presentan un riesgo de 2x a 4x veces mayor. Se ha observado que la incidencia de infarto agudo al miocardio o muerte para los pacientes con diabetes mellitus es de aproximadamente 20%, mientras que para la población no diabética es de solo 3.5% (7) Además, se ha observado que tener antecedente de infarto agudo al miocardio aumenta la tasa de recurrencia en ambos grupos (18.8% en los no diabéticos y 45% en los diabéticos), por lo que los pacientes con el solo hecho de ser diabéticos poseen un riesgo de presentar un primer infarto similar a los pacientes no diabéticos pero con antecedente de infarto (8)

La Diabetes Mellitus también aumenta el riesgo de complicaciones tempranas y tardías a los eventos coronarios, por ejemplo en los pacientes con Infarto Agudo al Miocardio Sin Elevación del Segmento ST, aquellos que presentan el factor de riesgo cuentan con tasas de mortalidad intrahospitalaria que los sujetos control (como se pudo determinar en el Registro OASIS donde se observo un aumento de 57% de riesgo de muerte en los diabéticos con SICA SESST) (9)

El estado metabólico anormal que acompaña la diabetes causa una disfunción arterial importante. Alteraciones relevantes incluye hiperglucemia crónica, dislipidemia y resistencia a insulina; factores que hacen que las arterias sean más susceptibles a presentar aterosclerosis. Una de dichas alteraciones principales es el trastorno denominado Disfunción Endotelial. Normalmente el endotelio sintetiza sustancias bioactivas importantes (como óxido nítrico, prostaglandinas, endotelina y angiotensina II, entre otras) que ayudan a regular la función vascular. La diabetes altera el equilibrio de dichas sustancias, principalmente mediante una menor producción de óxido nítrico (Figura 2)



La hiperglucemia bloquea la activación de la *eNOS sintetasa* (enzima que favorece la producción de óxido nítrico en el endotelio) y aumenta la producción de radicales libres (particularmente el anión superóxido). Otra alteración que también se presenta y que favorece una disfunción endotelial son la liberación excesiva de ácidos grasos libres de tejido adiposo (los cuales activan la enzima proteínquinasa C e inhiben el fosfatidilinositol-3, un agonista del óxido nítrico) (10)

La forma en como se ha realizado el diagnóstico de diabetes mellitus ha cambiado a lo largo de los años. (Tabla 1). Antes de 1997, la Asociación Americana de Diabetes (ADA, por sus siglas en inglés) la Organización Mundial de la Salud (OMS) definían a la diabetes como la presencia de síntomas clásicos (polidipsia, polifagia, poliuria) aunados a una glucosa en ayuna superior a 140 mg/dL u obtener en una Prueba de Tolerancia a la Glucosa un valor superior a 200 mg/dL a las 2hrs, sin embargo existía mucha ambigüedad entre las distintas comunidades y asociaciones médicas ya que había quienes confiaban más en la prueba de tolerancia a la glucosa y otros a la glucosa en ayunas con cortes más altos (200mg/dL), En 1997, la ADA y la OMS decidieron determinar el mejor valor de corte para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus, Estudiaron los resultados de tres estudios epidemiológicos importantes de la época: uno de la población egipcia (n=1018), de la población de indios Pima (n=960) y el Registro Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (n=2821), tratando de establecer la cifra en donde la presencia de complicaciones macrovasculares se hacía más prevalente. Concluyeron bajar el umbral a 126mg/dl, Estos criterios permanecieron sin cambios durante 13 años, hasta que en el 2010, la ADA agregó una nueva herramienta para realizar el diagnóstico: la Hemoglobina Glucosilada (11)

Tabla 1. Evolución de Criterios Diagnósticos de Diabetes Mellitus		
Previo 1997	1997-2010	Posterior a 2010
Glucosa en ayuna >140mg/dl o Prueba Tolerancia Glucosa >200mg/dL a las 2hrs	Glucosa en ayuna >126mg/dl o Prueba Tolerancia Glucosa >200mg/dL a las 2hrs	Glucosa en ayuna >126mg/dl o Prueba Tolerancia Glucosa >200mg/dL a las 2hrs o Hemoglobina Glucosilada >6.5%

La hemoglobina glucosilada es un derivado de la adición no enzimática de glucosa al grupo amino de la hemoglobina. La forma HbA1c, es una hemoglobina glucosilada específica que resulta de la unión de glucosa a la valina localizada en el N-terminal de la cadena beta de la hemoglobina. La concentración de HbA1c depende de dos factores: la concentración de glucosa en la sangre y la vida media del eritrocito. La extensión de la glicosilación de proteínas depende del nivel de exposición a la glucosa, y debido a que los eritrocitos viven en promedio 120 días, la HbA1c representa la concentración persistente de glucosa en los 8-12 semanas previas, sin ser influenciada por las fluctuaciones importantes que se

presentan diariamente en las concentraciones de glucosa (12) En los últimos años se ha determinado que el último mes de vida del eritrocito contribuye en 50% del valor de la HbA1c final, lo que explica porque se ha observado cambios en los valores de la HbA1c tan solo después de 6 semanas de tratamiento (13).

La hemoglobina glucosilada históricamente se había utilizado como una herramienta para establecer el control glucémico en los pacientes ya con diagnóstico de diabetes mellitus. Hasta hace poco, la falta de estandarización internacional, hacían a la HbA1c como un instrumento poco útil para establecer el diagnóstico de diabetes mellitus. Sin embargo dos estudios importantes (DCCT, *Diabetes Control and Complications Trial* realizado en Estados Unidos en pacientes con diabetes mellitus tipo 1 y el UKPDS, *United Kingdom Prospective Diabetes Study*, realizado en Reino Unido en pacientes con diabetes mellitus tipo 2) ayudaron a validar, no solo la relación directa que existe entre la cifra de HbA1c y los valores de glucemia, sino también con la prevalencia de complicaciones. (Tabla 2) En el 2009, el Comité Internacional de Expertos recomendó el uso de dicha prueba para el diagnóstico de diabetes mellitus con un valor de corte de 6.5%, basado en la observación que se había realizado de dicha cifra con el riesgo de desarrollar retinopatía diabética. Esta medida (la cual presentaba la ventaja de no requerir ayuno y una baja tasa de variabilidad) fue subsecuentemente aceptada e incorporada a los criterios diagnóstico por la ADA (en 2010) y la OMS (en 2011). (12-15)

Tabla 2. Correlación de HbA1c con Glucosa Sérica Promedio	
HbA1c (%)	Glucosa Sérica Promedio (mg/dL)
6	126
7	154
8	183
9	212
10	240
11	269
12	298

En México, el problema que representa la Diabetes Mellitus es enorme. Estudios recientes han puesto la tasa de prevalencia entre 8%(reportado en la Encuesta Nacional de Salud del 2000) (16), hasta 14% (17); sin embargo, por la falta de estudios epidemiológicos grandes recientes, estos números pueden estar muy subestimados.

ANTECEDENTES

Está bien documentado la asociación que existe entre la diabetes mellitus y el mayor riesgo de enfermedad coronaria y muerte posterior a infarto agudo al miocardio (8, 18, 19), numerosos estudios han demostrado que la cifra de glucosa sérica al ingreso representa un factor pronóstico muy importante de mortalidad a corto y a largo plazo en Síndromes Isquémicos Coronarios Agudos en tanto pacientes diabéticos conocidos como en aquellos no diabéticos (20-23). Sin embargo, a pesar del valor pronóstico que tiene la glucosa sérica de ingreso, representa un dato cuyo valor puede afectarse por las comidas recientes del paciente, el ciclo circadiano o la simple respuesta propia del paciente al estrés.

La hemoglobina glucosilada presenta la ventaja (con respecto a glucosa sérica) que no se modifica su valor con alimentos recientes o momento del día en que se toma, ya que es un marcador biológico del control glucémico del paciente diabético, reflejando la concentración plasmática de glucosa en los últimos 8 a 12 semanas. Por dicho motivo, en los últimos años ha existido un interés en la comunidad médica de determinar el papel que puede llegar a tener el valor de la hemoglobina glucosilada en los pacientes que ingresan por un Síndrome Isquémico Coronario Agudo.

Uno de los primeros trabajos en estudiar el potencial valor de la hemoglobina glucosilada fue el estudio de Timmer JR y cols. (24) impreso en el 2006. En el estudio los autores midieron en 521 pacientes consecutivos ingresados por síndrome isquémico coronario agudo los valores de glucosa sérica y hemoglobina glucosilada (dividendo este último variable en dos grupos: aquellos con valor menor a 6.2% y mayor a 6.2%). Después de un periodo de seguimiento de 1.6 años, se observó los valores de glucosa sérica al ingreso presentaban una relación estadísticamente significativa ($p=0.001$) con la mortalidad, mientras que con la hemoglobina glucosilada no existía una relación significativa ($p=0.14$). Lo cual llevo los autores a concluir que tenía más valor pronóstico la cifra de glucosa al ingreso que el control a largo plazo de la glucemia en la predicción de mortalidad en pacientes isquémicos.

Otro de los primeros trabajos fue el realizado por Cakmak M y cols. (25) publicado en el 2008. En dicho estudio prospectivo, se dio seguimiento a 100 pacientes consecutivos que ingresaron con infarto agudo al miocardio y que recibieron tratamiento con terapia trombolítica. Se estratificaron en tres grupos dependiendo de la concentración de hemoglobina glucosilada al ingreso (Grupo 1 4.5 a 6.4%, Grupo 2 6.5 a 8.5% y Grupo 3 mayor a 8.6%) y se les realizaron estudios de perfusión miocárdica y angiografía para determinar los puntajes de isquemia y el número de vasos afectados. Como resultados obtuvieron que siete pacientes fallecieron dentro del periodo de seguimiento (cuatro semanas) observando una relación significativa ($p=0.009$) con el valor de hemoglobina glucosilada de ingreso; además de describir una relación significativa ($p=0.001$) de la hemoglobina glucosilada con los puntajes de isquemia reportados por perfusión miocárdica. Aunque el trabajo presentaba la limitante del numero de pacientes y

tiempo de seguimiento, los autores concluyeron que el valor de ingreso de la hemoglobina glucosilada representaba un factor pronóstico en los pacientes admitidos con Síndrome Isquémico Coronario Agudo.

En el año 2011 fue cuando comenzaron a publicarse mayor cantidad de trabajos acerca de la utilidad de hemoglobina glucosilada en síndrome isquémicos coronarios agudos, pero con resultados distintos dependiendo de la población en estudio. El estudio de Britton KA y cols. (26) por ejemplo, ha sido uno de los trabajos más grandes con una cohorte de 16,004 pacientes diabéticos que presentaron infarto agudo al miocardio; en dicho trabajo no observaron una relación entre la cifra de hemoglobina glucosilada y el riesgo de mortalidad con razón de momios de los grupos extremos sin significancia estadística (HbA1c <5.5% OR 0.81, IC95% 0.47-1.39 y Hb1Ac >9.5% OR 1.31, IC95% 0.94-1.83).

Ese mismo año se publicó el trabajo de Chan CY y cols (27), un estudio de la población china donde se evaluó el valor de la hemoglobina glucosilada al ingreso en 317 pacientes diabéticos que presentaron infarto agudo al miocardio (con y sin elevación del segmento ST). Después de un periodo de seguimiento de seis meses no observaron una relación estadísticamente significativa entre la cifra de hemoglobina glucosilada y el riesgo de mortalidad (3.37% vs 2.88% con $p=0.803$) o de eventos cardiovasculares adversos (MACE por sus siglas en inglés) (26.40% vs 26.47% con $p=0.919$).

Estos trabajos sugieren que en la población diabética, la hemoglobina glucosilada al ingreso tiene poco valor para determinar riesgo de complicaciones cardiovasculares o mortalidad, sin embargo algo distinto se ha observado en la población no-diabética

Gustafsson I y cols. (28) realizaron una evaluación de la hemoglobina glucosilada al ingreso durante el Estudio OPTIMAAL, que estudio los efectos de losartán y captopril en el infarto agudo al miocardio (29). De los 2841 pacientes que se obtuvo nivel de hemoglobina glucosilada al ingreso, 495 pacientes presentaban antecedente de diabetes mellitus (17%) mientras que el resto fue estratificado dependiendo del valor obtenido de hemoglobina glucosilada (grupo 1: HbA1c <4.9% $n=1642$, grupo 2 HbA1c 4.9-5.1% $n=432$ y grupo 3 Hb1Ac >5.1% $n=272$). Posterior a un periodo de seguimiento de 2.5 años se observó que en la población sin antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus, existía una relación directa entre la mortalidad y valores mayores de hemoglobina glucosilada (grupo 1 mortalidad de 13%, grupo 2 17% y grupo 3 con mortalidad 22%), además, su análisis concluyó que existía un aumento de 24% de mortalidad por cada 1% de incremento absoluto de hemoglobina glucosilada ($p=0.05$).

Otro trabajo que analizó a la población no-diabética fue el estudio realizado por Timmer JR y cols. (30). Se tomo el valor de hemoglobina glucosilada y glucosa sérica al ingreso de una población de 4176 pacientes sin antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus que eran admitidos con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST y sometidos a Angioplastia Percutánea Coronaria. Posterior a

un periodo de seguimiento de un año, los autores observaron que a mayor rango intercuartil de hemoglobina glucosilada existía mayor mortalidad (HR 1.2 por rango intercuartil $p < 0.001$), una asociación no observada con glucosa sérica de ingreso.

A diferencia de la población conocida con diagnóstico de diabetes, estos estudios reflejan la utilidad como factor pronóstico que puede obtenerse de medir la hemoglobina glucosilada al ingreso en la población sin dicho antecedente.

Sin embargo son pocos los trabajos en donde se ha analizado la correlación de la hemoglobina glucosilada con el daño coronario (medido como enfermedad de uno, dos o tres vasos) y ninguno lo ha reportado correlacionado con puntaje Syntax, una herramienta validada que identifica objetivamente a los pacientes con afección en múltiples vasos que serían buenos candidatos a intervención coronaria percutánea, y que en última instancia, gradúa la complejidad de las lesiones coronarias (31-33).

El trabajo de Cakmak y cols. (25) reporta una correlación estadísticamente significativa entre el valor de hemoglobina glucosilada y la presencia de enfermedad de uno, dos y tres vasos en una población de diabéticos y no diabéticos (no se separan los grupos) (tabla 3). Mientras el trabajo de Chan CY y cols (27) que fue un trabajo en 317 pacientes diabéticos, no se describe una relación estadísticamente significativa entre hemoglobina glucosilada y la presencia de enfermedad coronaria mas extensa (tabla 3). El trabajo de Timmer JR y cols. (30), enfocado en la población no diabética, describe una relación estadísticamente significativa ($p < 0.001$) entre mayor rango intercuartil de hemoglobina glucosilada con la presencia de enfermedad multivaso.

Tabla 3. Correlación Hemoglobina Glucosilada y Extensión de Daño Coronario en Distintos Trabajos							
Cakmak y cols (25) n= 100 pacientes diabéticos y no diabéticos				Chan CY y cols (27) n=317 pacientes diabéticos			
	Hb1Ac	<6.5%	6.5-8.5%	>8.5%	Hb1Ac	<7.0%	>7.0%
Enfermedad de 1 vaso	21	17	4	Enfermedad de 1 vaso	40	24	
Enfermedad de 2 vasos	3	5	17	Enfermedad de 2 vasos	32	25	
Enfermedad de 3 vasos	1	6	19	Enfermedad de 3 vasos	24	28	
$p=0.0001$				$p=NS$			

En México, hasta la fecha no se han publicado trabajos acerca de la hemoglobina glucosilada en síndrome isquémico coronario agudo. Recientemente en el año 2011, se realizó en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez un trabajo de investigación por Fernández O y cols (34) donde se evaluó la relación del síndrome metabólico con la extensión del daño coronario en pacientes con cardiopatía isquémica. Los autores estudiaron 148 pacientes con criterios para síndrome metabólico y que fueron sometidos a angiografía coronaria con determinación de puntaje de Syntax. Como resultados observaron que en comparación con los pacientes que presentaron puntaje de la escala Syntax leve (definida como

menor a 22 puntos), los pacientes con puntajes de escala Syntax moderada (23 a 32 puntos) y severa (mayor a 33 puntos) mostraron prevalencia más alta de síndrome metabólico (76%, 85% y 82% respectivamente), aunque las diferencias no alcanzaron significado estadístico ($p=0.06$). De importancia para el presente trabajo, los resultados fueron similares al excluir pacientes con diabetes mellitus (65%, 76% y 81% respectivamente, $p=0.432$).

Teniendo en cuenta estos antecedentes y que en nuestro país no existen estudios que hayan analizado la correlación angiográficos y clínica de la hemoglobina glucosilada en síndromes isquémicos coronarios se realizó esta investigación.

JUSTIFICACIÓN

Hasta la fecha no existen estudios en población mexicana que hayan investigado la repercusión clínica y angiográficos de la hemoglobina glucosilada en pacientes que ingresan con síndrome isquémico coronario agudo.

Al mismo tiempo, México es uno de los países con mayor prevalencia de diabetes mellitus y obesidad en el mundo, factores de riesgo ambos (aunados a pobres hábitos alimenticios y sedentarismo), para presentar cifras de hemoglobina glucosilada altos. Además, se ha determinado que en México alrededor de 50% de las personas con diabetes mellitus desconocen que son portadores de la enfermedad (17), un grupo de individuos que se ha determinado en estudios previos de hemoglobina glucosilada tener importante correlación con tasas de morbimortalidad.

Los resultados del presente estudio permitirán evaluar si la presencia y extensión de lesiones ateroscleróticas son mayores; y a su vez si la evolución clínica posterior al evento cardiaco es distinto en pacientes con cifras elevadas de hemoglobina glucosilada que en aquellos sin esto.

OBJETIVOS

Primario: Determinar si en los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo la presencia de cifras mayores de 7.0% de hemoglobina glucosilada se asocia a mayor extensión y severidad de lesiones ateroscleróticas medido objetivamente con Puntaje Syntax

Secundarios:

- Determinar si en los pacientes con síndrome isquémico coronario agudo la presencia de cifras mayores de 7.0% de hemoglobina glucosilada se asocia a una mayor frecuencia de eventos adversos durante internamiento
- Describir las características angiográficas (por medio de cateterismo cardiaco) de la población con síndrome isquémico coronario agudo
- Determinar si en un subgrupo de pacientes sin diagnóstico previo de diabetes mellitus tipo 2, la presencia de cifras mayores de 7.0% de hemoglobina glucosilada se asocia a una mayor extensión y severidad de lesiones ateroscleróticas, así como si se asocia a una mayor frecuencia de eventos adversos durante internamiento.

HIPOTESIS

H1: La extensión y severidad de las lesiones ateroscleróticas en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo es mayor en los pacientes con cifras mayores a 7.0% de hemoglobina glucosilada

H0: La extensión y severidad de las lesiones ateroscleróticas en pacientes con síndrome isquémico coronario agudo no es mayor en los pacientes con cifras mayores a 7.0% de hemoglobina glucosilada

MATERIAL Y MÉTODOS

TIPO DE ESTUDIO

Estudio descriptivo, abierto, observacional y transversal

UBICACIÓN TEMPORAL Y ESPACIO

Se ingresaron para estudio todos los pacientes admitidos a la Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo (en cualquiera de sus tres modalidades: Angina Inestable, Infarto Agudo al Miocardio Sin Elevación del Segmento ST e Infarto Agudo al Miocardio Con Elevación del Segmento ST) durante el periodo comprendido del 1 de marzo del 2013 al 5 de Abril del 2013.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Inclusión: Todo paciente mayor de 18 años de edad, independientemente del sexo, admitido a Unidad Coronaria del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez con diagnóstico de Síndrome Isquémico Coronario Agudo, el cual se le tomo niveles de hemoglobina glucosilada durante sus primeros tres días de ingreso hospitalario y el cual se le realizó estudio de coronariografía diagnóstica

Exclusión: Paciente el cual no contara con niveles de hemoglobina glucosilada al ingreso (o durante sus primeros 3 días de estancia intrahospitalaria), el cual no se realizara coronariografía diagnóstica o que fuera dado de alta del servicio sin determinarse diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo.

Eliminación: Pacientes el cual, posterior a estudios de evaluación (séricos y angiográficos) se determinara que no cursara con síndrome isquémico coronario agudo.

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DEL ESTUDIO

Al ingresar paciente al servicio de Cuidados Coronarios del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, se realizó interrogatorio directo para obtención de información acerca de ficha de identificación (edad, sexo) y antecedentes personales. Así mismo, se tomo muestra de sangre para estudios de laboratorio. Las determinaciones de glucosa sérica y hemoglobina glucosilada se realizaron en muestras frescas, en autoanalizador Hitachi 902 (Hitachi, LTD, Tokyo, Japón). Debido a que el estudio de hemoglobina glucosilada no se puede realizar las 24hrs al día (a diferencia de la glucosa sérica de ingreso), se estableció una ventana de primeros tres días de estancia intrahospitalaria para su toma y procesamiento.

Para la evaluación angiográfica se utilizó la escala de puntaje Syntax (Figura 3) con el cual se obtiene una puntuación de acuerdo a los siguientes parámetros: localización de lesiones, tronco, triple vaso, oclusión total, tortuosidad, bifurcación, trombo, calcificación y dominancia de acuerdo a segmento afectado. Las puntuaciones más altas de la escala representan a los pacientes con enfermedad de

mayor complejidad y que tienen las mayores dificultades de tratamiento. Dicha escala fue utilizada durante el Estudio SYNTAX como una herramienta capaz de identificar numéricamente a los pacientes con afección en múltiples vasos que serían buenos candidatos a intervención coronaria percutánea. En última estancia, esta escala gradúa la complejidad de las lesiones coronarias en los pacientes multiarteriales. Previamente se ha utilizado la escala para clasificar a los pacientes de acuerdo al grado de complejidad de acuerdo a la clasificación de bajo riesgo (0 a 22 puntos), riesgo intermedio (23 a 32 puntos) y riesgo alto (mayor a 33 puntos).

Figura 3. Puntaje de Syntax (31)

Vasos Valorados	Variables medidas
<ul style="list-style-type: none"> 1. Arteria Coronaria Derecha Proximal 2. Arteria Coronaria Derecha Media 3. Arteria Coronaria Derecha Distal 4. Arteria Descendente Posterior 5. Tronco Izquierdo 6. Arteria Descendente Anterior Proximal 7. Arteria Descendente Anterior Media 8. Arteria Descendente Anterior apical 9. Primera Diagonal 9a. Primera Diagonal a 10. Segunda Diagonal 10a. Segunda Diagonal a 11. Arteria Circunfleja Proximal 12. Arteria Anterolateral / Intermedia 12a. Obtusa Marginal a 12b. Obtusa Marginal b 13. Arteria Circunfleja Distal 14. Arteria Posterolateral Izquierda 14a. Arteria Posterolateral Izquierda a 14b. Arteria Posterolateral Izquierda b 15. Arteria Descendente Posterior 16. Ramo posterolateral de Coronaria Derecha 16a. Ramo posterolateral de Coronaria Derecha a 16b. Ramo posterolateral de Coronaria Derecha b 16c. Ramo posterolateral de Coronaria Derecha c 	<ul style="list-style-type: none"> ◇ Reducción de Diámetro <ul style="list-style-type: none"> -Oclusión Total.....x5 -Lesión Significativa (50-99%).....x2 ◇ Oclusión total <ul style="list-style-type: none"> -Mayor a 3 meses o desconocido.....+1 -Puente.....+1 -Oclusión súbita.....+1 -Primer segmento visible después de lesión....+1 -Ramos laterales.....+1 ◇ Trifurcación <ul style="list-style-type: none"> -Un segmento enfermo.....+3 -Dos segmentos enfermos.....+4 -Tres Segmentos enfermos.....+5 -Cuatro segmentos enfermos.....+6 ◇ Bifurcación <ul style="list-style-type: none"> -Tipo 100, 010, 110.....+1 -Tipo 111, 101, 011, 001.....+2 -Angulación <70°.....+1 ◇ Estenosis Aorto-ostial.....+1 ◇ Tortuosidad Severa.....+2 ◇ Longitud >20mm.....+1 ◇ Calcificación Severa.....+2 ◇ Trombo.....+1 ◇ Enfermedad Difusa / pequeños vasos.....+1

DEFINICIÓN DE VARIABLES

Tabla 4. Definición de Variables	
Variable	Definición / Escala
Edad	Número de años cumplidos por el paciente al ingreso Cuantitativa continua (años)
Sexo	Género del paciente Dicotómica (masculino – femenino)
Diabetes Mellitus tipo 2	Conocimiento de diagnóstico previo al ingreso de la enfermedad, independientemente de tratamiento Dicotómica (presente – ausente)
Hipertensión Arterial Sistémica	Conocimiento de diagnóstico previo al ingreso de la enfermedad, independientemente de tratamiento Dicotómica (presente – ausente)
Tabaquismo	Consumo de más de un cigarro por día Dicotómica (presente – ausente)
Dislipidemia	Conocimiento de diagnóstico previo al ingreso de la enfermedad, independientemente de tratamiento Dicotómica (presente – ausente)
Antecedente de Isquemia Previa	Haber presentado previo al ingreso un evento de síndrome isquémico coronario agudo, independientemente del tratamiento o estrategia de reperfusión recibida Dicotómica (presente – ausente)
Hemoglobina Glucosilada de Ingreso	Cifra de hemoglobina glucosilada reportada durante los primeros tres días de estancia intrahospitalaria Cuantitativa continua (%)
Glucosa Sérica de Ingreso	Cifra de glucosa sérica reportada al ingreso Cuantitativa continua (mg/dl)
Puntaje de Syntax	Puntaje obtenido al evaluar los vasos coronarios mediante la escala de Syntax Cuantitativa continua (puntos)
Numero de Vasos Coronarios Enfermos	Presencia de lesiones que afectan mas del 70% de la luz de uno, dos o tres vasos por coronariografía Cuantitativa discreta
Estancia Intrahospitalaria	Días de estancia dentro del hospital Cuantitativa continua (días)
Complicaciones Intrahospitalarias	Presencia durante internamiento de reinfarto, episodio de arritmia ventricular, episodio de fibrilación atrial, bloqueo auriculoventricular, fenómeno de no reflujo, infección (independientemente sitio, comprobado con cultivo positivo) Dicotómica (presente – ausente)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el software SPSS para Windows Versión 19 (SPSS Inc, Chicago, USA). Para el reporte de los resultados se utilizó estadística descriptiva: medidas de tendencia central y dispersión: media con desviación estándar para variables normales, mediana con rango intercuartil para variables no paramétricas, proporciones o porcentajes para variables categóricas. La comparación de medias, medianas y frecuencias fueron realizadas con t de Student, U de Mann Whitney y Chi Cuadrada. Se elaboraron gráficos de tipos *scatter-plots* para comparar dos variables categóricas y determinar relación entre ellas, realizando Prueba de Correlación de Spearman para variables continuas no paramétricas y Prueba Correlación de Pearson para variables continuas con distribución normal. Las comparaciones y modelos se consideraron significativos con $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se estudiaron 85 pacientes de 36 a 83 años de edad, en el periodo comprendido del 01 de marzo del 2013 al 05 de abril del 2013. De ellos, 77 cumplieron con los criterios de selección (inclusión, exclusión y eliminación) y entraron al análisis estadístico (Figura 4).

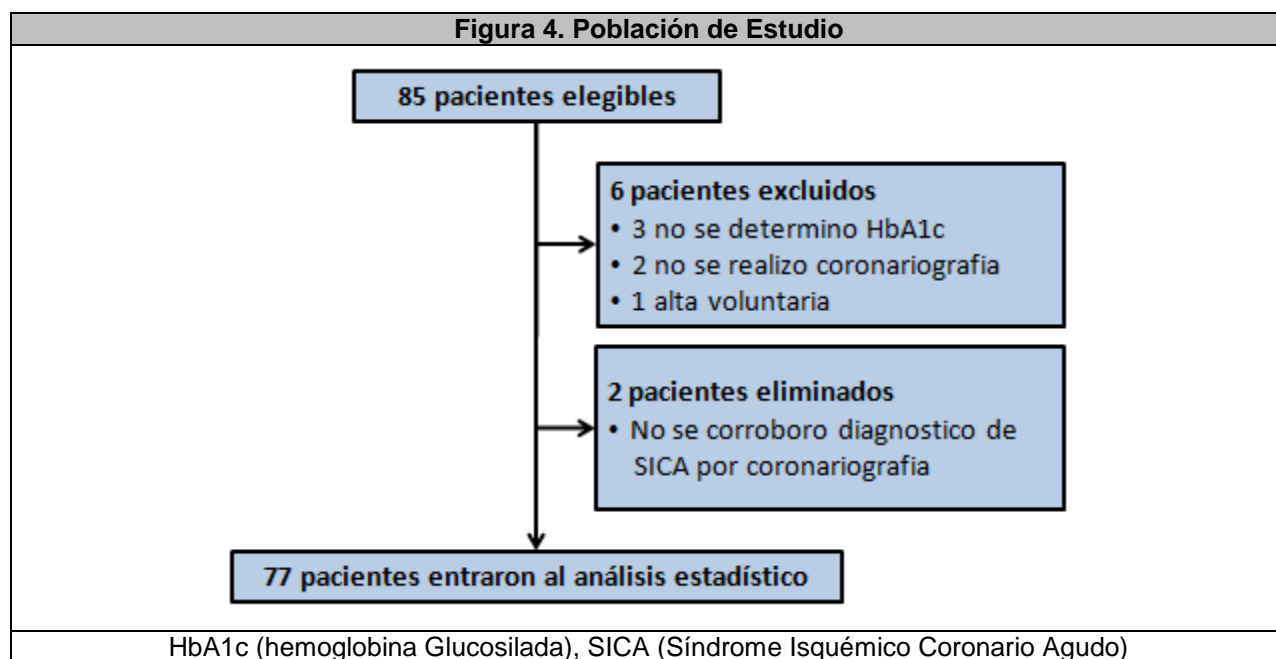


Tabla 5. Características Clínicas de la Población de Estudio

	Población General	Hb1Ac <7%	Hb1Ac ≥ 7%	Valor p
Total	77	45	32	
Edad (años) (RI)	61 (55-71)	64 (54-69)	61 (56-71.25)	0.27
Hombres	57	35	22	0.37
Diagnóstico Ingreso				
Angina Inestable	11	7	5	0.99
IAM SESST	44	26	18	0.89
IAM CESST	21	11	9	0.71
Factores de Riesgo				
Tabaquismo	37	22	15	0.86
Diabetes Mellitus	32	7	26	<0.005
Hipertensión Arterial Sistémica	45	22	22	0.08
Antecedente de Infarto	23	13	10	0.82
Dislipidemia	28	14	14	0.25
Valor al Ingreso				
Glucosa Sérica (mg/dL)	134 (107-176)	110 (102-137)	181 (134.75-238.75)	<0.005
Hemoglobina Glucosilada (%)	6.3 (5.6-7.8)	5.7 (5.5-6.2)	8.25 (7.3-9.75)	<0.005

IAM SESST (Infarto Agudo al Miocardio Sin Elevación del Segmento ST), IAM CESST (Infarto Agudo al Miocardio Con Elevación del Segmento ST)

La tabla 5 muestra las características clínicas de la población estudiada. Del total de sujetos, 57 eran hombres (74.0%) y 20 mujeres (26.0%), con una media de edad de 62 años (DS \pm 10.35 años). El diagnóstico principal fue Síndrome Isquémico Coronario Agudo de tipo Infarto Agudo al Miocardio Sin Elevación del Segmento ST (44 casos, 57.1%) seguido de Infarto Agudo al Miocardio Con Elevación del Segmento ST (21 casos, 27.3%) y posteriormente por Angina Inestable (11 casos, 14%). El factor de riesgo mas prevalente en la población estudiada fue Hipertensión Arterial Sistémica (45 casos, 58.4% de la población) seguido de Tabaquismo (37 casos, 48% de la población) y Diabetes Mellitus (32 casos, 41.6% de la población).

En el estudio se observaron 45 casos con Hemoglobina Glucosilada menor a 7% y 32 casos con nivel superior a 7%. El primer grupo presentaba una mediana de Hemoglobina Glucosilada de Ingreso de 5.7% (RI 5.5 a 6.2) con Glucosa Sérica de Ingreso de 110 mg/dL (RI 102-137), mientras que el segundo grupo presentaba una mediana de Hemoglobina Glucosilada de Ingreso de 8.25% (RI 7.3 a 9.75) con Glucosa Sérica de Ingreso de 181.5 mg/dL (RI 134.75-238.75). Al analizar las características clínicas de los pacientes, no había diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos, excepto en el antecedente de Diabetes Mellitus ($p < 0.001$), y los valores de glucosa sérica y hemoglobina Glucosilada al ingreso (ambos $p < 0.005$).

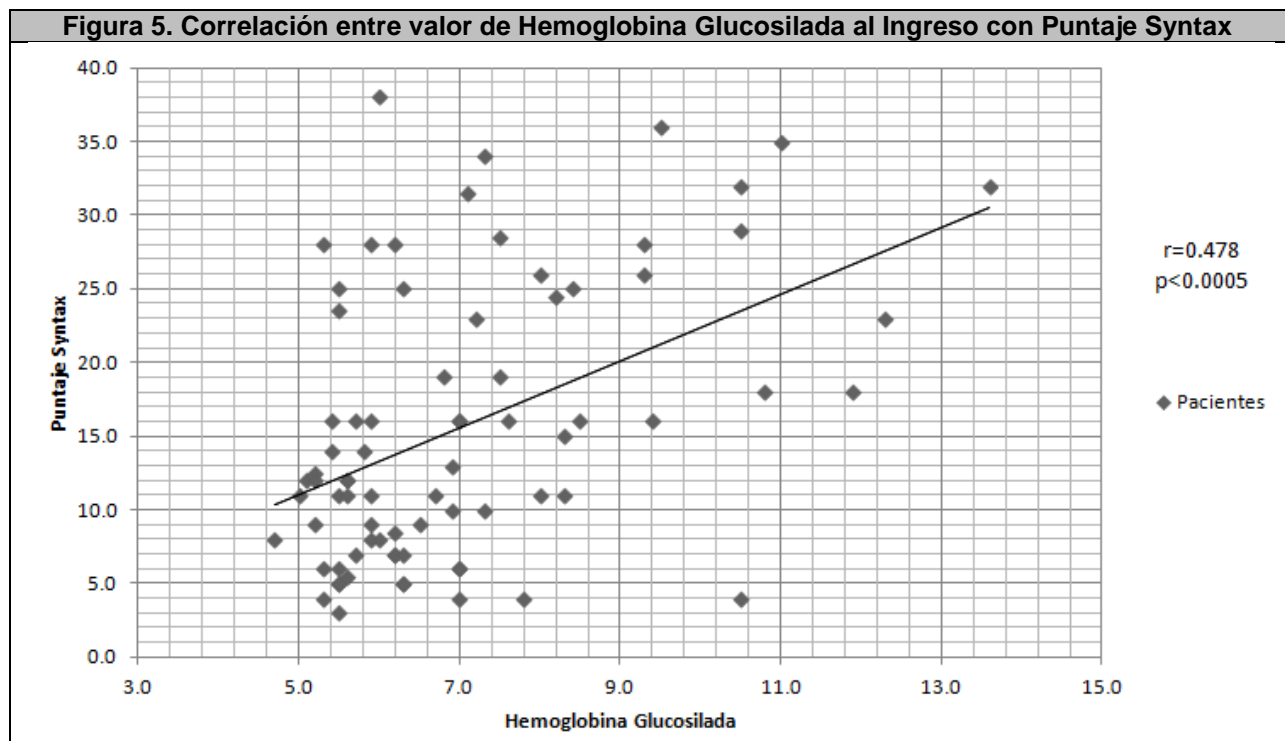
Tabla 6. Características Angiográficos de la Población de Estudio				
	Población General	Hb1Ac <7%	Hb1Ac \geq 7%	Valor p
Total	77	45	32	
# Vasos Enfermos				
Enfermedad de 1 Vaso	40	31	9	<0.005
Enfermedad de 2 Vasos	13	7	6	0.71
Enfermedad Trivascular	24	7	17	<0.005
Puntaje de Syntax				
Bajo Riesgo (menor 22 pts)	56	38	17	<0.005
Riesgo Intermedio (23-31 pts)	17	6	12	0.01
Alto Riesgo (mayor 32 pts)	5	1	3	0.16

En la Tabla 6 se muestran los hallazgos angiográficos de la población estudiada. En la población total, primordialmente se observaron pacientes con enfermedad de un solo vaso (40 casos, 51.9% de la población) seguido de pacientes con enfermedad trivascular (24 casos, 31.2% de la población). La enfermedad de un vaso mostraba una prevalencia mayor en el grupo con cifra de hemoglobina glucosilada menor a 7% a diferencia del grupo con hemoglobina glucosilada mayor a 7% (31 casos vs 9 casos), mientras que la enfermedad trivascular se observó mas en el grupo con cifras de hemoglobina glucosilada mayor a 7% (17 casos vs 7 casos), ambas diferencias con significancia estadística ($p < 0.005$). La enfermedad de dos vasos fue la que menos se observó tanto en la población general como en ambos grupos, sin mostrar diferencias significativas.

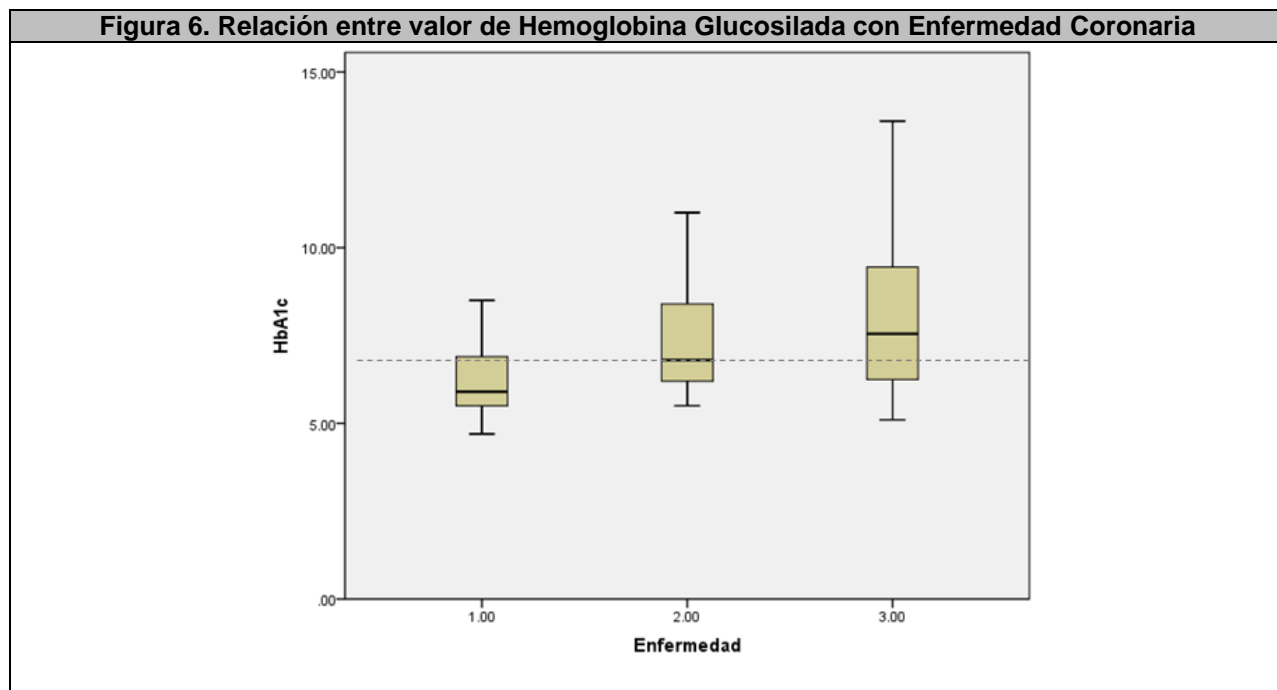
Con respecto al Puntaje Syntax, en la población general se observó una predilección por casos de bajo riesgo (56 casos, 72.7% de la población), seguido de riesgo intermedio (17 casos, 22.1% de la población) y al final pacientes con puntaje de riesgo alto (4 casos, 5.2% de la población). Con respecto a los pacientes con bajo riesgo, se observó una predilección significativa por presentar cifras de hemoglobina glucosilada menor a 7% (38 casos vs 17 casos, $p < 0.005$). Aunque en los grupos de riesgo intermedio y alto se observaron más casos en el grupo de individuos con Hemoglobina Glucosilada mayor a 7%, esta diferencia no llegó a tener significado estadístico.

Al analizar los resultados utilizando el valor de la mediana y rango intercuartil del puntaje Syntax, el valor fue significativamente más alto en los pacientes con cifras de Hemoglobina Glucosilada mayor a 7%: 11 (7-14) vs 18 (14-28), $p < 0.005$

En la figura 5 se correlaciona el valor de Hemoglobina Glucosilada al Ingreso con el Puntaje Syntax, observando una relación lineal positiva significativa entre ambos con un valor de $r = 0.478$ ($p < 0.005$).



En la figura 6 se relaciona el valor de Hemoglobina Glucosilada al ingreso con la Enfermedad Coronaria (número de coronarias afectadas: un vaso, dos vasos o tres vasos), observando una relación positiva significativa entre ambos ($p < 0.005$).



En la figura 7 se correlaciona el valor de Glucosa Sérica al Ingreso con el Puntaje Syntax observando una correlación lineal positiva débil aunque estadísticamente significativa entre ambos con un valor $r = 0.349$ ($p = 0.002$)

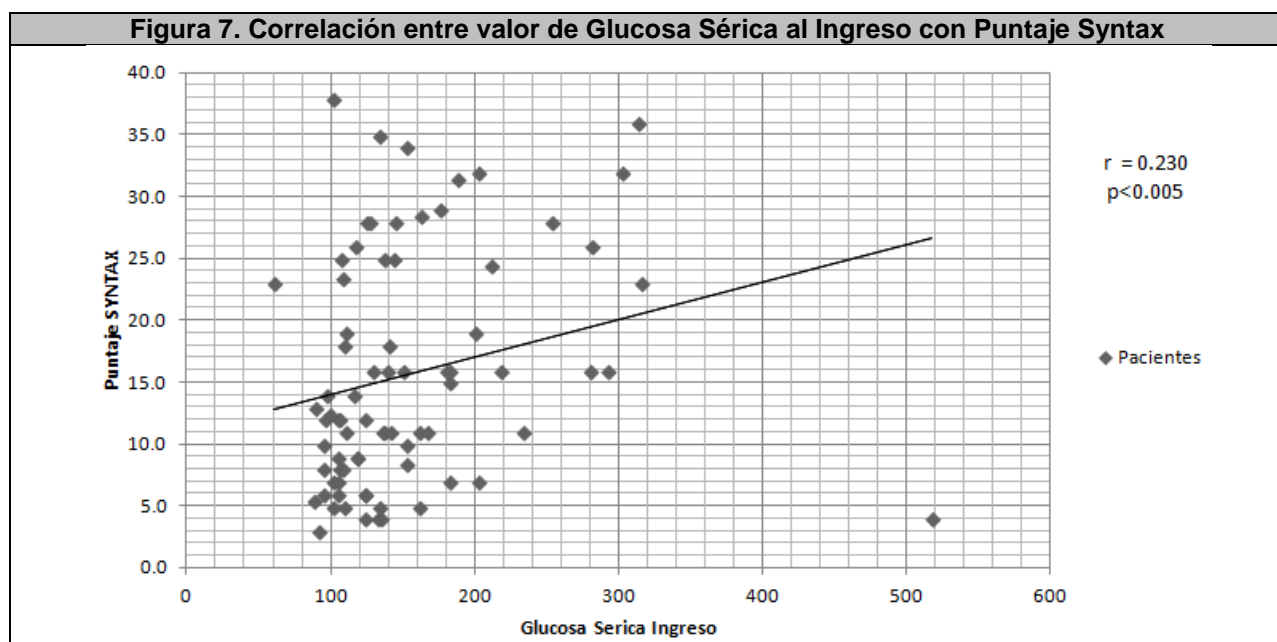


Figura 8. Correlación entre valor de Hemoglobina Glucosilada con Puntaje Syntax en Pacientes Sin Antecedente de Diagnóstico de Diabetes Mellitus

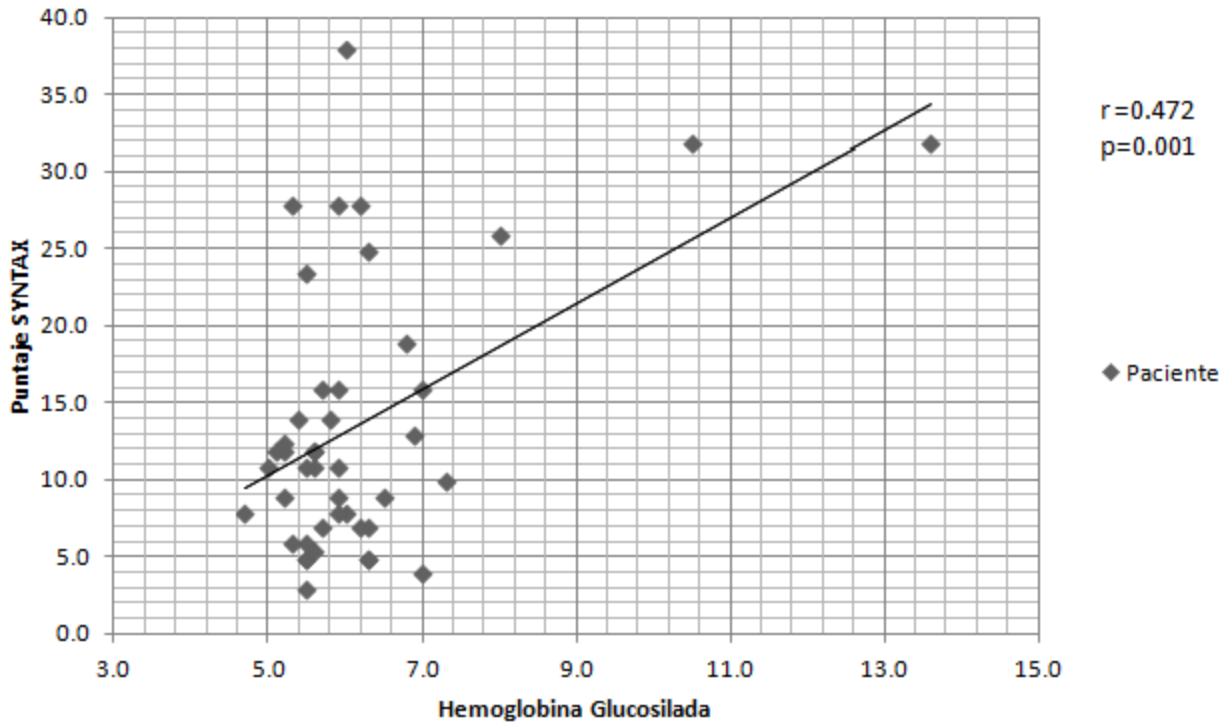
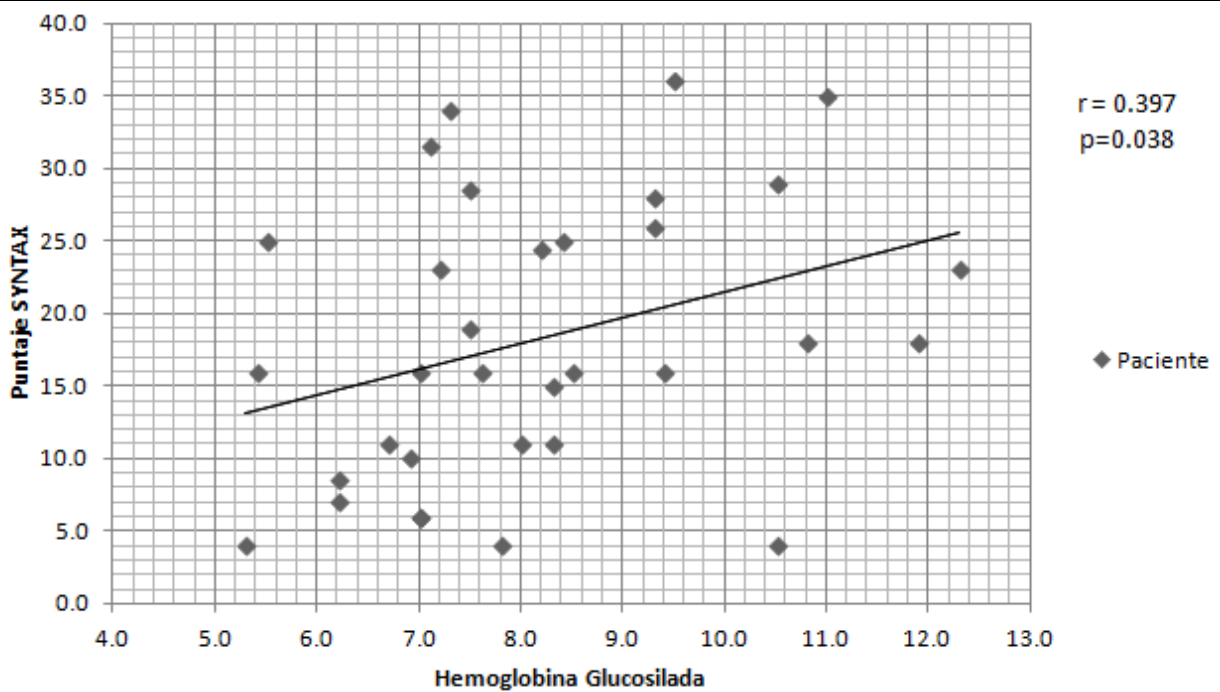


Figura 9. Correlación entre valor de Hemoglobina Glucosilada con Puntaje Syntax en pacientes con Antecedente de Diagnóstico de Diabetes Mellitus



Al hacer un subanálisis de la correlación de Hemoglobina Glucosilada con Puntaje Syntax en pacientes con y sin antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, observamos (figura 8 y figura 9) que se mantiene la relación lineal positiva significativa en ambos subgrupos con valores de $r=0.472$ ($p=0.001$) en el Grupo No-Diabético y $r=0.357$ ($p=0.038$) en el Grupo Diabético.

Tabla 7. Características de la Evolución Intrahospitalaria de la Población de Estudio				
	Población General	Hb1Ac <7%	Hb1Ac ≥ 7%	Valor p
Total	77	45	32	
Días de Estancia (RI)	7 (5-10)	6 (5-10)	8 (6.75-12.25)	0.048
Complicaciones				
Total de Eventos	20	9	11	0.15
Fenómeno de No-Reflujo	5	1	4	0.07
Reinfarto	3	2	1	0.76
Arritmias Ventriculares	6	3	3	0.66
Bloqueo AuriculoVentricular	3	1	2	0.36
Infección Intrahospitalaria	2	2	0	0.22
Defunciones	1	0	1	0.23

En la tabla 7 se muestran los hallazgos con relación a la evolución intrahospitalaria de la población estudiada. La mediana de la estancia intrahospitalaria fue de 7 días (5 a 10 días), con diferencia significativa entre los grupos con hemoglobina glucosilada mayor o menor a 7% (6 días, 5 a 10 días, vs 8 días, 6.75 a 12.25 días, $p<0.048$).

Con respecto a las complicaciones observadas durante su estancia, hubo un total de 20 eventos registrados en la población total, sin diferencia significativa entre los grupos de estudio (9 eventos vs 11 eventos, $p=0.15$). La principal complicación observada fueron episodios de arritmias ventriculares (6 eventos), con una distribución igual en ambos grupos de 3 eventos. De los eventos adversos el único que observo una diferencia notable entre los dos grupos fue la presencia de Fenómeno de No Reflujo, puesto que se registraron 4 eventos en el grupo con Hemoglobina Glucosilada mayor a 7% y solo 1 evento en el grupo con cifras menor a 7%, diferencia que si bien no alcanzó significancia estadística ($p=0.07$) es clínicamente relevante.

DISCUSIÓN

El hallazgo principal de los resultados del presente estudio mostraron que los pacientes que ingresan con Síndrome Isquémico Coronario Agudo y que presentan niveles de hemoglobina glucosilada mayor a 7% al ingreso cursan con lesiones angiográficas más extensas y más complejas.

Con respecto a los factores de riesgo de los pacientes, no se observaron diferencias significativas entre ambos grupos, con excepción del antecedente de diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, algo esperado que fuera mayor en el grupo con cifras de hemoglobina glucosilada superior a 7%, ya que esta variable representa un criterio diagnóstico para la enfermedad.

Son pocos los trabajos en donde se ha analizado la correlación de la hemoglobina glucosilada con la extensión y complejidad de la lesión coronaria. El trabajo de Cakmak y cols. (25) reporta una correlación estadísticamente significativa entre el valor de hemoglobina glucosilada y la presencia de enfermedad de uno, dos y tres vasos, al igual que el trabajo de Timmer JR y cols. (30), donde se analizó una población sin antecedente de diabetes describiendo una relación significativa entre mayor rango intercuartil de hemoglobina glucosilada con la presencia de enfermedad multivazo. En nuestro trabajo se observó una relación similar a lo descrito por los trabajos previos (tabla 8) con predilección de presencia de enfermedad de un vaso en el grupo con hemoglobina glucosilada menor a 7% y predilección de enfermedad trivascular en el grupo con hemoglobina glucosilada mayor a 7%.

Tabla 8. Correlación Hemoglobina Glucosilada y Extensión de Daño Coronario en Distintos Trabajos						
Cakmak y cols (25) n= 100 pacientes diabéticos y no diabéticos			Sánchez-Ríos y cols (27) n=77 pacientes diabéticos y no diabéticos			
Hb1Ac	<6.5%	6.5-8.5%	>8.5%	Hb1Ac	<7.0%	>7.0%
Enfermedad de 1 vaso	21	17	4	Enfermedad de 1 vaso	31	9
Enfermedad de 2 vasos	3	5	17	Enfermedad de 2 vasos	7	6
Enfermedad de 3 vasos	1	6	19	Enfermedad de 3 vasos	7	17
p=0.0001			P<0.005			

Como se puede observar en la figura 5, existe una relación lineal positiva significativa entre ambas variables ($r = 0.478$, $p < 0.005$), obteniendo entre mayor valor de hemoglobina glucosilada al ingreso puntajes más altos de Syntax, lo cual traduce a enfermedad coronaria más compleja y más extensa. A nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que correlaciona los niveles de hemoglobina glucosilada al ingreso con el Puntaje Syntax en los pacientes con Síndrome Isquémico Coronario Agudo.

Además se puede observar una tendencia (aunque no significativa) de presentar episodios de síndrome isquémico coronario agudo a edad más temprana (3 años) en aquellos con cifras superior a 7% de hemoglobina glucosilada. Estos resultados reflejan la importancia de llevar un buen control a largo plazo

de la glucemia sérica (reflejado con valores de Hemoglobina glucosilada menor a 7%). Permitir descontrol crónico acelera el proceso de aterosclerosis principalmente por la vía de disfunción endotelial secundario a hiperglucemia persistente (10) lo cual lleva a enfermedad multivascular con mayor nivel de complejidad de lesión.

Como describen los resultados de Gustafsson (28), y Timmer (29), medir niveles de hemoglobina glucosilada en la población no conocida con antecedentes de diabetes mellitus presenta cierta utilidad como herramienta pronóstica para mortalidad en Síndrome Isquémico Coronario Agudo. Sin embargo en nuestro estudio no se logró observar suficientes eventos en el tiempo de observación como para establecer una relación entre la cifra de hemoglobina glucosilada y mortalidad. Solo se observó un caso de defunción y fue en una paciente femenina, de 66 años de edad con antecedente de diabetes mellitus tipo 2 y hemoglobina glucosilada superior a 7% (10.5%).

Lo que si se logra observar al desglosar la población en aquellos con y sin antecedente de diabetes mellitus, es que la relación entre la cifra de hemoglobina glucosilada con el puntaje Syntax se mantiene, ($r=0.472$, $p=0.001$), incluso es más importante en la población sin el antecedente, que en la población ya conocida como diabética ($r=0.357$, $p=0.038$), aunque se debe comentar que dicha relación es debido muy probablemente al alto número de pacientes con cifras de hemoglobina glucosilada menor al 7% con puntaje Syntax bajo en el grupo no diabético (35 de 44 pacientes, 79% de la población no diabética).

Aunque la hemoglobina glucosilada no forma parte de los criterios diagnósticos de Síndrome Metabólico, si pertenece ya a los criterios diagnóstico de Diabetes Mellitus (que es un factor incluido en la definición de Síndrome Metabólico). En el trabajo de Fernández y cols (34) realizado recientemente en el Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez se observó que los pacientes portadores de Síndrome Metabólico mostraron mayor severidad de la obstrucción coronaria, con puntajes de Syntax mayor (15 puntos vs 5 puntos) que en aquellos sin Síndrome Metabólico. En nuestro trabajo, que podríamos catalogar como una continuación de dicho estudio por medir una variable indirectamente relacionado al Síndrome Metabólico, observamos que aquellos con cifra de Hemoglobina Glucosilada mayor a 7% cursan con lesiones coronarias más complejas, definidas como puntajes de Syntax mayor que aquellos con cifras de ingreso inferior a 7% (18 puntos vs 11 puntos), corroborando los resultados de los autores.

LIMITACIONES

Entre las limitaciones del estudio se debe hacer referencia al número pequeño de pacientes y corto tiempo de seguimiento como para hacer conclusiones con respecto a la relación de las cifras de hemoglobina glucosilada con la tasa de eventos adversos y mortalidad (aunque se debe hacer notar que no eran éstos puntos primarios del estudio). Por dicha razón este estudio se cataloga como un trabajo generador de hipótesis donde se observa una asociación lineal y significativa entre la cifra de Hemoglobina Glucosilada con el puntaje de Syntax.

Los resultados del presente estudio se deben corroborar en un trabajo con un mayor número de participantes y un tiempo de seguimiento más prolongado que pueda determinar si existe relación con morbi-mortalidad a mediano-largo plazo.

CONCLUSIONES

Hasta nuestro conocimiento, este es el primer trabajo que correlaciona los niveles de hemoglobina glucosilada al ingreso con el Puntaje Syntax en los pacientes con Síndrome Isquémico Coronario Agudo, observando una relación lineal positiva estadísticamente significativa ($r = 0.478$, $p < 0.005$), a mayor valor de hemoglobina glucosilada al ingreso puntajes más altos de Syntax, lo cual traduce a enfermedad coronaria más compleja y más extensa

Estos resultados sugieren que un control inadecuado en los niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes diabéticos que presentan un SICA se asocia a mayor puntuación SYNTAX lo que tiene implicaciones terapéuticas significativas tanto a nivel del individuo como en la planeación de estrategias y políticas de salud.

BIBLIOGRAFÍA

- (1). Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Beary JD, et.al. *Heart Disease and Stroke Statistics – 2012 Update: A Report from the American Heart Association*. Circulation 2012; 125: e12-e220
- (2). Cassar A, Holmes DR, Rihal CS, Gersh BJ, *Chronic Coronary Artery Disease: Diagnosis and Management*. Mayo Clinic Procc 2009, 84 (12): 1130-1148
- (3). Reddy KS, *Cardiovascular Disease in Non-Western Countries*. N Eng J Med 2004, 350: 2438-40
- (4). Dominguez RC, Hernandez JAR, Casanova JM, *La Cardiopatía Coronaria en Mexico y su Importancia Clínica, Epidemiológica y Preventiva*. Arch Cardio Mex 2003, 73: 105-114
- (5). Leiva-Pons JL, *Management of Acute Coronary Syndromes in Mexico. Gaps and Opportunities to Improve Outcomes*. Am J Cardiovas Drugs 2009, 9: 143-148
- (6). Ross, R. *Atherosclerosis – An Inflammatory Disease*, N Eng J Med, 1999, 340: 115-126
- (7). Mooradatan AD, *Cardiovascular Disease in Type 2 Diabetes Mellitus*. Arch Intern Med 2003, 163: 33-40
- (8). Haffner SM, Lehto S, Ronnema 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 Eng J Med 1998, 339: 229-234
- (9). Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, et.al. *Impact of Diabetes on Long-term prognosis in patients with Unstable Angina and Non-Q Wave Myocardial Infarction: Results of the OASIS (Organization to Assess Strategies for Ischemic Syndromes) Registry*. Circulation 2000; 102: 1014-1019
- (10). Beckman JA, Creager MA, Libby P, *Diabetes and Atherosclerosis. Epidemiology, Pathophysiology and Management*. JAMA, 2002; 287: 2570-2581
- (11). Inzucchi SE, *Diagnosis of Diabetes*. N Eng J Med 2012, 367: 542-550
- (12). Little RR, Sacks DB, *HbA1c: How do we Measure it and What does it Mean?* Curr Opin Endocrin Diabet Obes 2009, 16: 113-118
- (13). Mostafa SA, Davies MJ, et.al. *Should glycated haemoglobin (HbA1c) be used to detect people with Type 2 Diabetes Mellitus and Impaired Glucose Regulation?* Postgrad Med J 2010, 86: 656-662
- (14). International Expert Committee *International Expert Committee Report on the Role of the A1C Assay in the Diagnosis of Diabetes*. Diabetes Care 2009, 32: 1-9
- (15). American Diabetes Association. *Standards of Medical Care in Diabetes – 2013*. Diabetes Care 2013, 36: S11-S66
- (16). Martorell RL, *La Diabetes y los Mexicanos ¿Porqué están vinculados?* Prev Chron Dis 2005, Enero
- (17). Villalpando S, de la Cruz V, Rojas R, et.al. *Prevalence and Distribution of type 2 Diabetes Mellitus in the Mexican Adult Population. A probabilistic survey*. Sal Pub Mex 2010, Supp 1: S19-S26
- (18). Behar S, Boyko V, Reicher-Reiss H, et.al. *Ten-year survival after acute myocardial infarction: comparison of patients with and without diabetes. Secondary Prevention Reinfarction Isreali Nifedipine Trial*. Am Heart J. 1997, 133: 290-296
- (19). Ryden L, Strandl E, Bartnik M, et.al. *Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: Executive Summary. The Task Force of Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD)* Eur Heart J 2007, 28: 88-136
- (20). Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, et.al. *Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era?* J Am Coll Cardiol 2002, 40: 1748-1754
- (21). Schiele F, Descotes-Genon V, Seronde MF, et.al. *Predictive value of admission hyperglycaemia on mortality in patients with acute myocardial infarction* Diabet Med 2006, 23: 1370-1376
- (22). Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, 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: 3078-3086
- (23). Dziewierz A, Giszterowicz D, Siudak Z, et.al. *Impact of admission glucose level and presence of diabetes mellitus on mortality in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndrome treated conservatively*. Am J Cardiol 2009; 103: 954-958

- (24). Timmer JR, Ottervanger JP, Bilo HJG, et.al. *Prognostic Value of Admission Glucose and Glycoylated Hemoglobin levels in Acute Coronary Syndromes* QJM 2006, 99: 237-243
- (25). Cakmak M, Cakmak N, Cetemen S, et.al. *The value of Admission Glycosylated Hemoglobin in patients with Acute Myocardial Infarction.* Can J Cardiol 2008, 24: 375-378
- (26). Britton KA, Aggarwal V, Chen AY, et.al. *No Association between hemoglobin A1c and In-Hospital Mortality in patients with Diabetes and Acute Myocardial Infarction.* Am Heart J 2011, 161: 657-663
- (27). Chan CY, Li R, Sun-Chan JY, et.al. *The Value of Admission HbA1c Level in Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome.* Clin Cardiol 2011, 34: 507-512
- (28). Gustafsson I, Kistorp CN, James MK, et.al. *Unrecognized Glycometabolic Disturbances as Measured by Hemoglobin A1c is associated with poor outcome after acute myocardial infarction.* Am Heart J 2007, 154: 470-476
- (29). Dickstein K, Kjekshus J, et.al. *Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomized trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan.* Lancet 2002, 360: 752-760
- (30). Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MW, et.la. *Prognostic Value of Admission Glycosylated Hemoglobin and Glucose in nondiabetic patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction treated with Percutaneous Coronary Intervention.* Circulation 2011, 124: 704-711
- (31). Sianos G, Morel MA, Kappetein AP, et.al. *The SYNTAX score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease.* Eurointerv 2005, 1: 219-227
- (32). Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et.al. *Assessment of the SYNTAX score in the Syntax Study.* Eurointerv 2009, 5:50-56
- (33). Head SJ, Farooq V, Serruys PW, et.al. *The SYNTAX score and its clinical implications.* Heart 2013 published online first
- (34). Fernández O, Posadas C, Piña Y, et.al. *Relación del Síndrome Metabólico con la Extensión del Daño Coronario en Pacientes con Cardiopatía Isuqémica.* Instituto Nacional Cardiología Ignacio Chavez, 2011