





UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ

FACULTAD DE MEDICINA

HOSPITAL CENTRAL “DR. IGNACIO MORONES PRIETO”

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE  
CARDIOLOGIA CLINICA

**Relación entre niveles de glucosa sérica al ingreso a Urgencias y  
el éxito/fracaso de la terapia fibrinolítica en pacientes con infarto  
agudo al miocardio con elevación del segmento ST**

**JOSE RICARDO ZARATE RODRIGUEZ**

DIRECTOR CLÍNICO  
DR. JORGE CARRILLO CALVILLO

DIRECTOR METODOLÓGICO  
DR. JUAN MANUEL LOPEZ QUIJANO

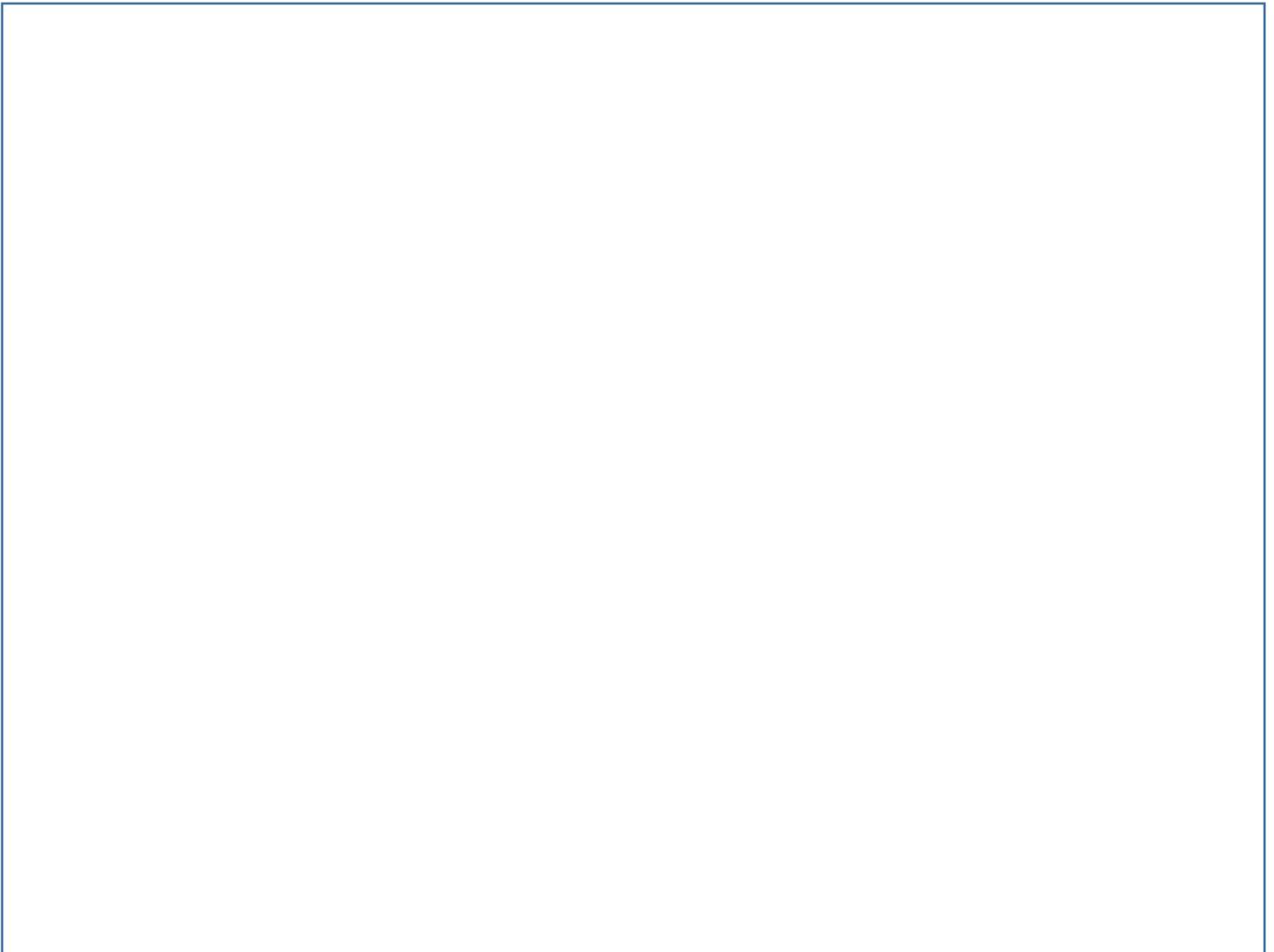
UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE SAN LUIS POTOSÍ  
FACULTAD DE MEDICINA  
ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGIA CLINICA

TÍTULO DE TESIS

**Relación entre niveles de glucosa sérica al ingreso a Urgencias y el éxito/fracaso de la terapia fibrinolítica en pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST**

PRESENTA

**JOSE RICARDO ZARATE RODRIGUEZ**







## **RESUMEN**

### **INTRODUCCIÓN:**

La hiperglucemia en el síndrome coronario agudo es común en pacientes con y sin diabetes mellitus, se asocia a mayor mortalidad y eventos adversos durante la reperfusión mediante angioplastia primaria; sin embargo, no se conoce como la hiperglucemia y otros marcadores de inflamación, como PCR e índice neutrófilo/linfocito, pudieran afectar la reperfusión clínica y angiográfica en pacientes tratados con fibrinolíticos.

### **OBJETIVO:**

Analizar la relación entre nivel de glucosa al ingreso en pacientes con IMEST y la frecuencia de éxito/fracaso clínico de terapia fibrinolítica

### **SUJETOS Y MÉTODOS:**

Estudio retrospectivo, prolectivo, observacional y analítico realizado en pacientes que ingresaron al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” con diagnóstico de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST que recibieron terapia fibrinolítica, de abril de 2016 a diciembre del 2020, que cumplieran criterios de inclusión. Se midió glucosa central al ingreso y el éxito de la fibrinólisis se determinó por medio de la reperfusión clínica, caracterizada por disminución de dolor, descenso del ST y lavado enzimático, además se midieron otros parámetros clínicos, bioquímicos y angiográficos.

### **RESULTADOS:**

Se incluyeron 194 pacientes, 77% hombres, edad promedio 60 años; 46% con DM2 y 50% con HAS; el tiempo promedio de inicio de síntomas hasta la trombólisis fue de 4.7hr, 79% con reperfusión clínica y 82.9% angiográfica, 72% se presentaron con hiperglucemia (glucosa >140mg/dl), de los cuales el 78% presentó reperfusión clínica y 82% angiográfica. La correlación entre glucosa y éxito/fracaso de reperfusión fue no significativa, sin embargo, utilizando regresión logística se



observó que el tiempo de inicio de síntomas se relacionó de manera significativa con el éxito o fracaso de la reperfusión ( $p:0.03$ , pseudo  $R^2: 0.07$ , validez del modelo de 80%), ya que por cada hora que transcurría para el inicio de la terapia, la probabilidad de reperfusión clínica disminuía 6%.

### **CONCLUSIONES:**

La hiperglucemia en pacientes con IAM es muy frecuente y la terapia trombolítica sigue siendo la piedra angular del tratamiento agudo en nuestro medio. En nuestra casuística no se encontró relación significativa entre hiperglucemia y éxito angiográfico o clínico de la fibrinólisis, sin embargo, los niveles de glucosa al ingreso son elevados, lo que conlleva un mal pronóstico; la única variable que correlacionó con éxito o fracaso de la terapia fibrinolítica fue el tiempo de inicio de los síntomas, por cada hora que transcurría para el inicio de la terapia, lo que confirma lo antes descrito en la literatura acerca de la importancia de disminuir el retraso en tiempo de tratamiento.

## DEDICATORIAS

- A mis padres, por su apoyo incondicional a pesar de toda adversidad, por hacer también suyos mis problemas y desvelo, y estar siempre cerca a pesar de la distancia. Son la gran inspiración que le da sentido a todo esfuerzo.
- A mis hermanos, compañeros de vida, forjadores de carácter, cómplices y amigos. Gracias.
- Gracias Brenda, formaste parte de este proceso y ahora es un logro compartido.

## **RECONOCIMIENTOS**

- Al servicio de Cardiología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” por el cuidado y la atención brindada a sus pacientes.
- Al Dr. Juan Manuel Lopez Quijano, llevar de la mano a estos tres no debio ser tarea facil, muchas gracias Doctor.

## **AGRADECIMIENTOS**

- A los médicos adscritos del servicio de Cardiología del Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” por sus enseñanzas durante estos 3 años, especialmente a mis asesores de tesis.
- A mis compañeros residentes. Alfonso, Miguel, el camino no hubiera sido el mismo sin ustedes.
- Al equipo de enfermería de terapia, Luis, Angelitos, Lulú, Oscar, Chayito, Fer, Isabel. De todos se aprende.

# INDICE

RESUMEN .....	I
DEDICATORIAS.....	III
RECONOCIMIENTOS .....	IV
AGRADECIMIENTOS.....	V
ANTECEDENTES.....	3
JUSTIFICACION.....	10
PREGUNTA DE INVESTIGACION .....	11
HIPOTESIS .....	12
OBJETIVOS .....	13
SUJETOS Y METODOS .....	15
ANALISIS ESTADISTICO .....	20
ETICA .....	21
RESULTADOS .....	22
DISCUSION .....	30
LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACION .....	33
CONCLUSIONES .....	34
BIBLIOGRAFIA .....	35
ANEXOS .....	43

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>TABLA 1.</b> Variables en el estudio.....	16
<b>TABLA 2.</b> Características generales de la población.....	24
<b>TABLA 3.</b> Reperusión clínica y angiográfica por tipo de trombolítico.....	25
<b>TABLA 4.</b> Relación de hiperglucemia con flujo TIMI en población sin diabetes mellitus.....	26
<b>TABLA 5.</b> Relación de hiperglucemia con flujo TIMI en pacientes con DM2.....	26
<b>TABLA 6.</b> Relación de hiperglucemia con flujo TIMI en pacientes sin DM2.....	26
<b>TABLA 7.</b> Relación de hiperglucemia con reperusión clínica en población general.....	28
<b>TABLA 8.</b> Relación de hiperglucemia con reperusión clínica en población con diabetes mellitus .....	28
<b>TABLA 9.</b> Relación de hiperglucemia con reperusión clínica en población sin diabetes mellitus.....	28
<b>TABLA 10.</b> Relación de PCR con reperusión clínica y angiográfica .....	29
<b>TABLA 11.</b> Relación de RNL con reperusión clínica y angiográfica .....	29
<b>TABLA 12.</b> Relación de hiperglucemia >200mg/dl y reperusión clínica .....	32
<b>TABLA 13.</b> Relación de hiperglucemia >200mg/dl y flujo TIMI 3.....	32

## ÍNDICE DE GRÁFICAS

<b>GRÁFICA 1.</b> Distribución de SICA.....	22
<b>GRÁFICA 2.</b> Numero de casos de IMEST por año .....	22
<b>GRÁFICA 3.</b> Distribución por edad .....	22
<b>GRÁFICA 4.</b> Flujo TIMI en angiografías realizadas .....	25

## ÍNDICE DE DIAGRAMAS

<b>DIAGRAMA 1.</b> Distribución de casos.....	23
---	----



## LISTA DE ABREVIATURAS Y SÍMBOLOS

**SICA:** Síndrome Isquémico Coronario Agudo

**IAM:** Infarto Agudo al Miocardio

**IMEST:** Infarto agudo de Miocardio con elevación del ST

**IMSEST:** Infarto agudo de Miocardio sin elevación del ST

**AI:** Angina Inestable

**DM:** Diabetes Mellitus

**HAS:** Hipertension arterial sistémica

**UCI:** Unidad de Cuidados Intensivos

**EVC:** Evento Vascular Cerebral

**GRACE:** Global Registry of Acute Coronary Events

**TIMI:** Thrombolysis in myocardial Infarction

**PCR:** Proteína C Reactiva

**RNL:** Relación Neutrófilo / Linfocito

**ET-1:** Endotelina 1

**ON:** Óxido Nítrico

**HbA1c:** Hemoglobina Glucosilada

**COVID-19:** Coronavirus Infectious Disease 19

**BRDHH:** Bloqueo de Rama Derecha del Haz de His

**BRIHH:** Bloqueo de Rama Izquierda del Haz de His

**BAV:** Bloqueo Aurículo Ventricular

**FA:** Fibrilación auricular

**FEVI:** Fracción de Eyección del Ventriculo Izquierdo

**ICP:** Intervención Coronaria Percutánea

**MACEs:** Major Adverse Cardiovascular Events



## LISTA DE DEFINICIONES

**Infarto agudo de miocardio:** presencia de daño miocárdico agudo detectado por la elevación de biomarcadores cardiacos en el contexto de evidencia de isquemia miocárdica aguda

**Diabetes Mellitus:** conjunto de alteraciones metabólicas caracterizado por elevacion crónica de glucosa, secundaria a un deficit en la secreción de insulina, un defecto en la acción de la misma, o a ambas.

**Hiperglucemia:** nivel anormalmente alto de glucosa plasmatica

**Reperfusion clinica:** restauracion del flujo sanguineo miocardico reflejado por medio de la disminucion del dolor, disminucion del segmento ST y pico precoz de niveles de enzimas cardiacas

**Reperfusion angiografica:** restauracion del flujo sanguineo en arterias coronarias epicardicas determinado por un flujo TIMI 2-3 en la angiografia

**Flujo TIMI:** clasificacion del grado de flujo coronario observado en la angiografia. TIMI 0 no hay flujo anterógrado coronariano después del punto de oclusión. TIMI 1 el contraste pasa el punto de obstrucción pero no llena todo el lecho coronariano distal. TIMI 2 el contraste pasa la obstrucción y llena todo el lecho coronariano distal, pero la velocidad de llenado es más lenta. TIMI 3 el flujo anterógrado es normal.

## ANTECEDENTES

### **Relevancia de hiperglucemia en el paciente hospitalizado.**

La presencia de hiperglucemia en pacientes que cursan con un síndrome isquémico coronario agudo (SICA) es común, tanto en pacientes que padecen diabetes mellitus tipo 2 (DM2) como en aquellos que no la padecen. Un metaanálisis publicado por Umpierrez et al [1] demostró que cerca de 38% de pacientes ingresados a un servicio de Urgencias por cualquier causa presentan niveles elevados de glucemia, donde 26% tenían diagnóstico previo de DM2, mientras que un 12% no contaban con dicho diagnóstico. La presencia de hiperglucemia se asoció a mayor estancia hospitalaria, a mayor admisión a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y a una menor probabilidad de ser egresados a casa. Viana et al encontró que dentro de las enfermedades que más se asociaron a un aumento de la morbimortalidad relacionada a hiperglucemia se encuentran patologías quirúrgicas, evento cerebrovascular isquémico (EVC), procesos sépticos e infarto agudo al miocardio [2].

Existen 3 tipos de hiperglucemia encontradas en pacientes hospitalizados [3]:

- a) Relacionada a DM2 previamente diagnosticada y en tratamiento previo al ingreso.
- b) Relacionada a DM2 previamente no diagnosticada que se define como:
  - Glucemia en ayuno mayor o igual a 124 mg/dl
  - Glucemia al azar mayor o igual a 200 mg/dl.
  - Persistencia de hiperglucemia posterior al egreso hospitalario.
- c) Hiperglucemia de estrés o intrahospitalaria
  - Glucemia en ayuno mayor o igual a 124 mg/dl.
  - Glucemia al azar mayor o igual a 200 mg/dl.
  - Reversión de hiperglucemia una vez resuelto el problema inicial y que no persiste posterior al egreso hospitalario.

## **Relevancia de hiperglucemia en el contexto de SICA**

Múltiples estudios han demostrado la presencia de hiperglucemia en el contexto de SICA, sin embargo, no existe consenso en relación al punto de corte utilizado para determinar la presencia de hiperglucemia y así como en que prueba de glucemia utilizar [4].

Por ejemplo, el estudio GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) utilizó un umbral para diagnóstico de hiperglucemia de 140 mg/dl, midiendo glucemia posterior a ayuno mayor a 12 horas, encontrando una prevalencia de hiperglucemia de 28.05% [5].

Por otro lado, el estudio VALIANT (VALsartan in Acute myocardial iNfarcTion) utilizó mediciones más amplias, usando un punto de corte para diagnóstico de hiperglucemia de 306 mg/dl, evaluando glucemia al ingreso del paciente, encontrando una prevalencia de 5.13% [6].

La presencia de hiperglucemia en pacientes con SICA se asocia a un aumento de la mortalidad tanto a 30 días como al año; esto demostrado en una cohorte publicada por Kosiborod et al de 141,680 pacientes donde pacientes con glucemia por arriba de 170 mg/dl presentó un aumento de mortalidad hasta un 20% a 30 días, y de 40% a un año, siendo este porcentaje aún mayor en presencia de mayores niveles de glucemia. Este aumento se ve de mayor magnitud en pacientes que presentan hiperglucemia sin presencia de DM2 [7].

Varios metaanálisis han demostrado que la presencia de hiperglucemia se asocia a mayor mortalidad intrahospitalaria con un OR 3.62 (IC95% 3.09-4.24;  $p < 0.0001$ ); además de repercutir también, de manera independiente, en la mortalidad a largo plazo, encontrando un OR de 2.02 (IC 95% 1.62-2.51,  $p < 0.0001$ ) [4].

Stranders et al demostró que por cada aumento en la glucemia de 18 mg/dl por arriba de 140 mg/dl se asocia a un aumento de 4% en la mortalidad de pacientes sin DM2. Por otro lado, en pacientes sin DM2 con niveles de glucemia al ingreso mayores a 200 mg/dl la mortalidad por cualquier causa es similar a los pacientes con diagnóstico previo de DM2 [8].

La evidencia del tratamiento con insulina para pacientes con hiperglucemia no ha presentado resultados concluyentes en relación a la disminución de la mortalidad

en pacientes con SICA. Por un lado, el estudio DIGAMI (Diabetes Mellitus Insulin-Glucosa Infusion in Acute Myocardial Infarction) donde se inició infusión de insulina-dextrosa en las 24 horas posteriores al evento coronario agudo en pacientes con DM2 contra tratamiento convencional, demostró una reducción de la mortalidad a 3 meses de un 28% [9], sin embargo el estudio posterior DIGAMI-2, donde se dio seguimiento por 2 años a la cohorte previa con análisis por grupos (Grupo 1: Tratamiento inicial con bomba de infusión de insulina-dextrosa, seguido de uso de insulina subcutánea a largo plazo, Grupo 2: Pacientes con tratamiento de infusión de insulina-dextrosa, seguido de control glucémico por práctica local y Grupo 3: Pacientes con control metabólico de acuerdo a prácticas locales) no demostró diferencia significativa en relación a la mortalidad [10].

El estudio HI-5 (Hyperglycemia Intensive Insulin Infusion in Infarction Study), realizado en pacientes ingresados por infarto agudo al miocardio (IAM) con hiperglucemia con o sin diagnóstico previo de DM2, utilizando bomba de infusión de insulina-dextrosa no demostró reducción significativa de mortalidad intrahospitalaria [11].

Se puede concluir, realizando análisis de estos estudios, que la hiperglucemia al ingreso si modifica la mortalidad, pero no por la hiperglucemia per se, sino por los cambios metabólicos que este trastorno provoca en diferentes puntos clave del metabolismo cardiovascular.

### **Cambios fisiopatológicos relacionados a hiperglucemia en pacientes con infarto agudo al miocardio.**

La hiperglucemia de estrés es el resultado de la activación del sistema nervioso simpático y del eje hipotálamo-pituitario, con la subsecuente sobreproducción de catecolaminas y cortisol que estimulan procesos metabólicos como gluconeogénesis, glucogenólisis [12] y lipólisis [13].

La presencia de hiperglucemia tiene un papel tanto promovedor para el desarrollo de SICA, así como un papel que acentúa las consecuencias del daño celular causado por la isquemia miocárdica [14] como estrés oxidativo, hipercoagulabilidad, disfunción endotelial, depleción de volumen y trastornos ácido base.

Estas alteraciones metabólicas llevan a múltiples manifestaciones que empeoran el pronóstico del paciente como disminución del pre-acondicionamiento isquémico, remodelado anormal del ventrículo izquierdo, fenómeno de no reflujo, mayor agregación plaquetaria por glucosilación no enzimática de glucoproteínas y mayor expresión de mediadores de inflamación [15].

### **Relación entre hiperglucemia e inflamación**

La inflamación sistémica es un factor de riesgo independiente para eventos cardiovasculares recurrentes en pacientes con síndrome coronario agudo. Aronson et al demostró una asociación directamente proporcional entre la hiperglucemia y la proteína C reactiva (PCR) como marcador subrogado de inflamación sistémica [16]. La PCR como reactante de fase aguda es un marcador predictor de mayor riesgo cardiovascular y morbimortalidad a corto y largo plazo en pacientes tanto con angina crónica estable, como en angina inestable. [17]

En conjunto con Troponina T, la PCR se ha convertido en un marcador importante para mortalidad a corto plazo en pacientes con angina inestable (AI) e infarto agudo al miocardio sin elevación del segmento ST (IMSEST). [18].

Existe evidencia que el efecto aterogénico de la proteína C reactiva está relacionado a la mayor expresión de endotelina-1 (ET-1), aumentando la adhesión molecular y la expresión de quimo atrayentes [19-20]. La PCR ha demostrado tener un efecto a nivel intracelular al interrumpir la transcripción de la sintasa de óxido nítrico, con esto limitando la expresión de óxido nítrico (ON) y, subsecuentemente, evitando la vasodilatación, la angiogénesis y los efectos antiinflamatorios asociados. [21]

En presencia de hiperglucemia, estos efectos de la PCR se ven potenciados, con evidencia de menores niveles de ON circulantes y mayor expresión de endotelina-1 (ET-1), molécula de adhesión intercelular 1 (ICAM-1), molécula de adhesión vascular 1 (VCAM-1) y proteína quimiotáctica de monocitos 1 (MCP-1) [22].

Uno de los mecanismos descritos que explicaría el aumento de la expresión inflamatoria inducida por hiperglucemia, estipulado por Fang et al en modelos murinos es a través de la diferenciación de monocitos y macrófagos mediante

hipometilación del ADN [23], sin embargo, los mecanismos aún no se encuentran bien dilucidados.

### **Relación entre hiperglucemia y fenómeno de no reflujo**

La disfunción microvascular, reflejada en el contexto clínico-hemodinámico como fenómeno de no reflujo es un determinante importante para los desenlaces funcionales y clínicos después de un infarto agudo al miocardio [24]. Alrededor de 25-30% de los pacientes con IAM presentan fenómeno de no reflujo aún a pesar de recanalización coronaria exitosa demostrada por angiografía y se asocia a un mayor tamaño del infarto [25], menor recuperación funcional y mayor incidencia de complicaciones post infarto [26].

El fenómeno de no reflujo se considera como una de las 4 manifestaciones de disfunción cardíaca asociadas al daño por isquemia-reperusión [27], donde uno de los principales mediadores es la respuesta inflamatoria [28].

Iwakura et al documentaron que pacientes que presentan fenómeno de no reflujo presentaron mayores niveles de glucemia sérica en relación a aquellos que no lo presentaron (209 + 79 vs 159 + 56 mg/dl,  $p < 0.0001$ ), sin importar los niveles de hemoglobina glucosilada (HbA1c) o tratamiento hipoglucemiante previo al ingreso. Aún comparando con otros predictores independientes para fenómeno de no reflujo como desarrollo de ondas Q tempranas, arteria culpable permeable o angina pre condicionante; la presencia de hiperglucemia resultó ser un predictor mayor. Para este estudio utilizaron un punto de corte para definir hiperglucemia de 160 mg/dl [29].

El fenómeno de no reflujo en el contexto de hiperglucemia podría estar relacionado a la mayor expresión de ICAM-1 [30], aumentando la adhesión celular al endotelio. Este bloqueo por leucocitos activados a nivel de la microvasculatura podría contribuir a la aparición del fenómeno de no reflujo [31].

## **Relación neutrófilo-linfocito (RNL) como subrogado de inflamación en el contexto de síndromes coronarios agudos.**

La relación neutrófilo-linfocito es un cálculo subrogado de inflamación que ha probado su utilidad en múltiples enfermedades. Una relación neutrófilo-linfocito baja ha demostrado asociación con desenlaces favorables en pacientes con cáncer renal metastásico y en cáncer pancreático metastásico, al igual que muchas otras entidades neoplásicas [32,33].

La elevación de leucocitos totales es un marcador predictor de riesgo cardiovascular [35], sin embargo, recientemente se ha demostrado que la relación neutrófilo-linfocito (RNL) es un predictor más específico que el número de leucocitos totales, cuenta total de neutrófilos o de la relación plaqueta-linfocitos para eventos cardiovasculares [36].

El rango normal de la RNL se estudió por Forget et al donde se incluyeron 413 pacientes sanos, con edad media de 38 años encontrando una RLN media de 1.65 (+ 1.96 SD, IC 95% 0.75-0.81) por lo que el rango vario de 0.78 a 3.53 [37].

En el contexto de enfermedades cardiovasculares, la RNL es un predictor independiente de disfunción ventricular y se relaciona con la severidad y la mortalidad de la enfermedad coronaria.

Bekler et al demostró en 405 paciente con IMSEST que un RLN mayor a 3.2 se asoció a mayor disfunción sistólica ( $p < 0.001$ ), principalmente en mayores de 70 años [34].

Dong et al, en un análisis de mortalidad e incidencia de eventos adversos cardiovasculares mayores, demostró que un RLN pretratamiento elevado (RLN mayor a 5.0) se asocia a peores desenlaces intrahospitalarios (OR 6.39, IC95% 1.49-27.38,  $p < 0.001$ ) y a largo plazo (OR 1.26, IC95% 1.13-1.41), en el contexto de SICA, aún en subanálisis por grupos, con un mismo punto de corte mayor a 5.0 [38].



### **Fracaso de terapia fibrinolítica en presencia de inflamación o hiperglucemia**

La terapia fibrinolítica es la terapia de reperfusión de elección en muchos centros que no tienen la capacidad de realizar angioplastia primaria dentro de los primeros 90 minutos de arribo al servicio de Urgencias [39].

La inflamación sistémica ha demostrado tener un factor crítico en la iniciación y la propagación del proceso aterosclerótico.

Desde el 2002, Zairis et al, asociaron mayor inflamación sistémica, con medición de PCR como subrogado, a mayor tasa de fracaso de terapia de reperfusión ya sea por menor porcentaje de resolución de la elevación del ST ( $p < 0.001$ ) o ausencia de flujo TIMI 3 en la arteria responsable del infarto ( $p < 0.001$ ) [41].

En el contexto del tratamiento con terapia fibrinolítica, Baysal et al demostraron que el RLN podría tener factor en predecir fracaso de terapia fibrinolítica, asociado a un RDW (ancho de distribución de eritrocitos, por sus siglas en inglés) elevado [40].

## **JUSTIFICACIÓN**

Se ha demostrado que la hiperglucemia relacionada al evento coronario agudo se asocia a diversos cambios metabólicos, dentro de los que se incluye inflamación. Se ha observado también que la hiperglucemia se asocia a la presencia de fenómeno de no reflujo en varios ensayos clínicos controlados, evidenciando la presencia de lesión endotelial en el contexto de IAM. El uso de terapias dirigidas hacia la misma no modifica la mortalidad intrahospitalaria. No existe evidencia contundente del papel de la hiperglucemia e inflamación en el contexto de trombólisis farmacológica, por lo que este proyecto se inserta en la necesidad de determinar si es la hiperglucemia o bien, la inflamación relacionada a la hiperglucemia, la que modifica la patencia coronaria después de la terapia fibrinolítica.



## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿Existe relación entre los niveles de glucosa basal y el éxito de la terapia fibrinolítica en pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST?



## **HIPÓTESIS**

La hiperglucemia en pacientes con Infarto Agudo al Miocardio se asocia a mayor frecuencia de fracaso de terapia fibrinolítica.



## **OBJETIVOS**

### **OBJETIVO GENERAL**

-Determinar la relación entre los niveles de glucemia central al ingreso en los pacientes con Infarto Agudo al Miocardio y la frecuencia de éxito/fracaso de terapia fibrinolítica.

### **OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

-Registrar el nivel de glucemia central de los pacientes ingresados con diagnóstico de Infarto Agudo al Miocardio con Elevación del Segmento ST.

-Catalogar como éxito o fracaso la terapia fibrinolítica (clínica y angiográfica) en los pacientes con diagnóstico de Infarto Agudo al Miocardio con Elevación del Segmento ST.

-Analizar la relación entre los niveles de glucosa central y la frecuencia del éxito o fracaso de la terapia fibrinolítica.

### **OBJETIVOS SECUNDARIOS**

-Describir las características basales de la población estudiada y mortalidad intrahospitalaria.

-Estudiar la asociación entre el éxito/fracaso clínico y angiográfico de la terapia fibrinolítica con la relación linfocito/neutrófilo y los niveles de PCR.

-Determinar otros factores de riesgo clínicos o bioquímicos para el fracaso de la terapia fibrinolítica.

-Estudiar la asociación entre el nivel de glucemia pre trombólisis y el desarrollo de fenómeno de no reflujo en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea.

## **SUJETOS Y MÉTODOS**

### **DISEÑO DEL ESTUDIO**

Observacional, cohorte retrospectivo, analítico, transversal

### **LUGAR DE REALIZACIÓN**

Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto”

### **UNIVERSO DE ESTUDIO**

Pacientes ingresados al Hospital Central “Dr. Ignacio Morones Prieto” al servicio de Urgencias con diagnóstico de infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST que recibieron terapia fibrinolítica.

### **CRITERIOS DE SELECCIÓN**

#### **Inclusión**

Pacientes con IMEST diagnosticado por electrocardiograma que cumpla los criterios de la cuarta definición universal de infarto [45]

Pacientes sometidos a trombólisis farmacológica dentro de las primeras 12 horas de evento isquémico

Edad mayor a 18 años

#### **Exclusión**

Presencia de infección activa concomitante.

Presencia de choque cardiogénico al ingreso

Presencia de cetoacidosis diabética o estado hiperosmolar

Mujeres embarazadas

#### **Eliminación**

Expediente incompleto

**TABLA 1. VARIABLES EN EL ESTUDIO**

<b>VARIABLE DEPENDIENTE</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Reperusión clínica</b>	Cumplimiento de los 3 criterios clínicos de reperusión: Disminución del más del 50% del segmento ST en las derivaciones afectadas, disminución de angina y lavado enzimático.	Si No	N/A	Dicotómica
<b>INDEPENDIENTE</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Glucemia central al ingreso</b>	Nivel de glucemia reportado por laboratorio al ingreso del paciente	0-1000	mg/dl	Continua
<b>Hiper glucemia</b>	Glucosa $\geq 140$	Si No	mg/dl	Dicótoma
<b>OTRAS VARIABLES</b>				
<b>Variable</b>	<b>Definición operacional</b>	<b>Valores posibles</b>	<b>Unidades</b>	<b>Tipo de variable</b>
<b>Edad</b>	Años cumplidos por el paciente	18 – 75	Años	Continua
<b>Sexo</b>	Sexo biológico del paciente	0 = mujer 1 = hombre	N/A	Dicótoma
<b>Diabetes Mellitus</b>	Presencia de Diabetes Mellitus	0 = No 1 = Si	N/A	Dicótoma
<b>Dislipidemia</b>	Presencia de Dislipidemia	0 = No 1 = Si	N/A	Dicótoma
<b>Uso de estatinas en 3 meses previos</b>	Uso de estatina de atorvastatina en los últimos 3 meses.	0=No 1= Si	N/A	Dicótoma

<b>Hipertensión Arterial Sistémica</b>	Presencia de Hipertensión Arterial Sistémica	0 = No 1 = Si	N/A	Dicótoma
<b>Tabaquismo</b>	Consumo actual o previo de derivados de tabaco	0 = No 1 = Si	N/A	Dicótoma
<b>Disminución del segmento de ST post trombólisis mayor al 50%</b>	Evidencia electrocardiográfica de reperfusión coronaria.	0= No 1= Si	N/A	Dicótoma
<b>Porcentaje de resolución del segmento ST post trombólisis</b>	Porcentaje de disminución de resolución del segmento ST.	0-100	%	Continua
<b>Lavado enzimático posterior a trombólisis</b>	Pico enzimático precoz de CPK y CPK MB entre las 7 y 12 horas [46]	0= No 1= Si	N/A	Dicótoma
<b>Niveles de troponina I al ingreso del paciente</b>	Marcado subrogado de tamaño del infarto al ingreso	0-120	ng/dl	Continua
<b>Niveles de troponina I a los 90 minutos de fibrinólisis</b>	Marcador de lavado enzimático	0-120	ng/dl	Continua
<b>FLUJO TIMI</b>	Escala angiográfica de flujo sanguíneo en arteria epicárdica coronaria (Anexo 1)	0 1 2 3	N/A	Categorica
<b>Escala de GRACE</b>	Escala de riesgo de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con síndromes coronarios agudos	0-372	N/A	Continua
<b>Escala de TIMI</b>	Escala de riesgo de mortalidad a 30 días en pacientes con Infarto Agudo al Miocardio	0-14	N/A	Continua
<b>Proteína C reactiva al ingreso</b>	Niveles de proteína C reactiva reportados en laboratorio a su ingreso	0-100	mg/dl	Continua

<b>Albúmina sérica</b>	Niveles de albúmina sérica reportados a su ingreso.	0-6	mg/dl	Continua
<b>Relación Linfocito-Neutrófilo</b>	Relación entre los niveles séricos de linfocitos y neutrófilos	2.5-5	N/A	Continua
<b>Tiempo total de isquemia</b>	Tiempo que comprende desde el inicio de los síntomas hasta la reperfusión	0-12	horas	Continua
<b>Tiempo Puerta-Aguja</b>	Tiempo que comprende desde el ingreso del paciente a Urgencias hasta la reperfusión.	0-12	horas	Continua
<b>Lactato</b>	Medición de primer lactato solicitado por gasometría	0-20	mmol/L	Continua

### TIPO DE MUESTREO

Muestreo no probabilístico determinado por los criterios de inclusión.

### MÉTODO DE ALEATORIZACIÓN

Al tratarse de un estudio observacional no aplica ningún método de aleatorización.

### PRUEBA PILOTO

No requiere.

### PLAN DE TRABAJO

- Se realizó revisión de literatura para establecer un marco teórico que sirva como antecedente a este estudio.
- Se realizó la redacción del protocolo de investigación en el formato autorizado por la Universidad Autónoma de San Luis Potosí y fue sometido para su revisión por los diferentes comités, siendo aprobado.
- Posteriormente se realizaron cambios en tesista y director de tesis, por medio del formato de enmienda y formato de avances anual, obteniendo autorización para realizar dichos cambios y continuar con el estudio.



- Se autorizo por el comité académico del servicio de Cardiología
- Se obtuvieron datos de ingresos al servicio de los censos archivados en el departamento de Cardiología, se realizó un censo de pacientes con diagnostico de IMEST y se revisaron expedientes para determinar criterios de inclusión, exclusión o eliminación.
- Se revisaron expedientes y se recolectó la información en una base de datos para su análisis estadístico
- Se obtuvieron los cines de las angiografías realizadas y se revisaron con el director clínico para determinar flujo TIMI
- Después de realizar el análisis estadístico, se interpretaron los datos y con los resultados se redactaron las conclusiones.

### **RECURSOS HUMANOS Y MATERIALES**

Recursos humanos: Residente de Cardiología Clínica José Ricardo Zárate Rodríguez Recursos materiales: expedientes clínicos del hospital, computadora, papel, impresora.

### **CAPACITACIÓN DE PERSONAL**

No se requirió de algún adiestramiento especial.

### **FINANCIAMIENTO**

Todos los gastos generados del estudio fueron cubiertos por el tesista.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó mediante un estudio de “bi-point serial correlation” de 2 “tails”, una para pacientes con éxito de terapia fibrinolítica y otra para fracaso de terapia fibrinolítica, estableciendo la relación entre una variable continua y una dicotómicas. Las variables continuas se expresan en promedio +/- desviación estándar, o como mediana y rangos cuando no cumplan los requisitos de normalidad. Las variables categóricas como proporciones. Para variables categóricas se utilizó la prueba exacta de Fisher y para las variables continuas la prueba y de Student o U de Mann Whitney. El nivel de significancia de  $p$  será  $< 0.05$ . Para el análisis estadístico se utilizará el programa estadístico R versión 3.5.1 (Feather Spray).

### TAMAÑO DE LA MUESTRA

Acorde al tipo de análisis estadístico que será realizado para este estudio “point biserial correlation”, el número del tamaño de muestra es similar al necesario para el estudio de otras correlaciones como una correlación de Pearson. En ambos análisis estadísticos, entre mayor sea la  $N$ , mejor será la precisión y mayor será el poder estadístico de la muestra.

En un estudio similar, realizado por Baysal et al (40), se utilizó como método estadístico la correlación de Pearson para determinar la correlación entre RLN y fracaso de terapia fibrinolítica, utilizando una población de 108 pacientes, por lo que a priori podría ser un número adecuado para la muestra de nuestro estudio.

Por otro lado, el tamaño de la muestra se estimó utilizando los criterios de Cohen [42]. Esperando un tamaño del efecto moderado, la  $r$  sería de 0.30. Un valor de alfa de 0.05, y un valor beta de 0.80, el número de pacientes estimado para tener relevancia estadística es de 82, por lo que consideramos este valor como el número mínimo de pacientes para la base de datos y analisis.



## ÉTICA

### **Investigación sin Riesgo**

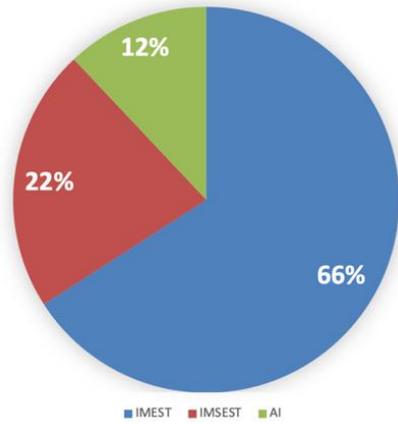
Todos los procedimientos se realizaron de acuerdo con lo estipulado en la Declaratoria de Helsinki y en el Reglamento de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. -Título segundo, capítulo I, Artículo 17, Sección I, investigación sin riesgo, por lo que acorde al Artículo 24 se podrá dispensar del consentimiento informado. [43,44] La información obtenida se mantendrá resguardada y codificada. Para garantizar la confidencialidad de la información, los resultados serán reportados en conjunto, de manera que no será posible identificar individualmente cada uno de los casos.

El estudio fué sometido a evaluación por parte de los comités de investigación y ética de nuestra institución previo a su inicio. Se adjunta a este documento copia de la carta de compromiso a la confidencialidad de datos (Anexo 3)

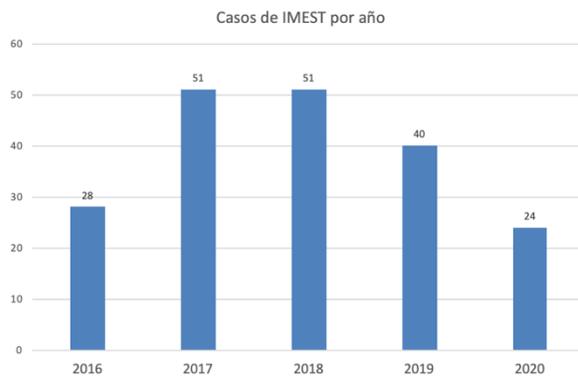
## RESULTADOS

Se registraron 658 eventos de SICA de abril de 2016 a diciembre de 2020, de los cuales 433 corresponden a IMEST (gráfica 1) pero solo 228 (52.6%) recibieron terapia fibrinolítica. 34 pacientes fueron excluidos por lo que al final se incluyeron 194 pacientes para el análisis (diagrama 1). La presentación de casos por año a partir de abril de 2016 hasta noviembre de 2020 se muestra en la gráfica 2. Cabe destacar que en el año 2020 disminuyó notoriamente el número de casos debido a la contingencia actual por la COVID-19. Las características basales de la población estudiada se presentan en la tabla 2. Del total de pacientes, el 73% fueron hombres, la edad promedio fue de 60.2 años con una distribución normal (gráfica 3), casi la mitad de los pacientes provenían de esta ciudad de San Luis Potosí. Como antecedentes de importancia, el 46.3% tenían diagnóstico de diabetes mellitus al ingreso, 50% hipertensión arterial, 8.2% tenían un IAM previo y el 31.9% tenían tabaquismo activo. La localización más frecuente del IAM fue anterior con un 51%, seguido del inferior en un 47.4%, con un TIMI score promedio al ingreso de 4.1 puntos, Killip Kimball 1.3 y GRACE score de 133, además el 27.3% presentó algún trastorno de la conducción, siendo lo más frecuente el bloqueo AV y en segundo lugar el bloqueo de rama derecha, con un 11.3%. El tiempo promedio entre el inicio de síntomas y el tratamiento fibrinolítico fue de 4.7 horas, siendo tenecteplasa el fármaco más utilizado hasta en un 75.2% de los casos, y también el que mayor porcentaje de reperfusión presentó (tabla 3). La reperfusión clínica se logró en el 79.8% de los pacientes. Del total de pacientes solo 147(75.8%) fue llevado a angiografía coronaria, se observó flujo TIMI promedio de 2.27, sin embargo, la reperfusión angiográfica definida por un flujo TIMI 2-3 se alcanzó en el 82.9% de los casos (gráfica 4), la correlación de reperfusión clínica y angiográfica se observó en el 65.8% de los casos. El 9.9% de los pacientes presentó fenómeno de no reflujo. En cuanto a parámetros bioquímicos se observaron valores promedio de glucosa central inicial de 219.8mg/dl, aunque fue mayor en pacientes con diabetes (DM 294.8mg/dl, sin DM 154.9mg/dl), creatinina 0.99, PCR 2.84, LDL 126.1, lactato 3, RNL 6.74, BNP 442.9.

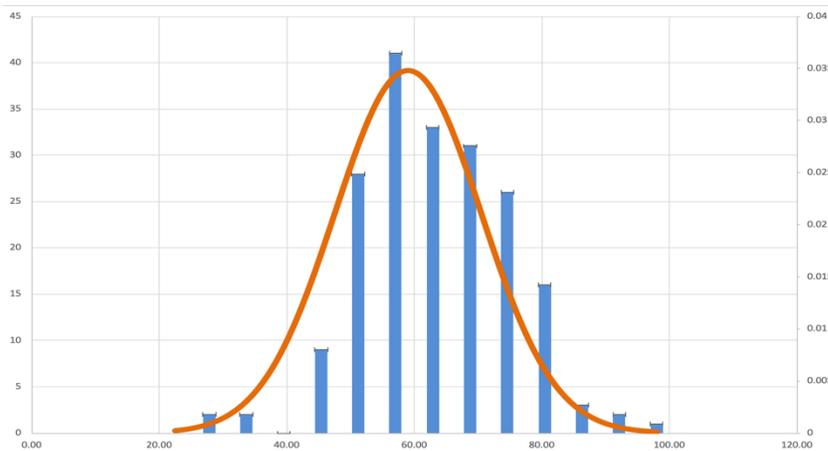
**Gráfica 1. Distribucion de SICA**



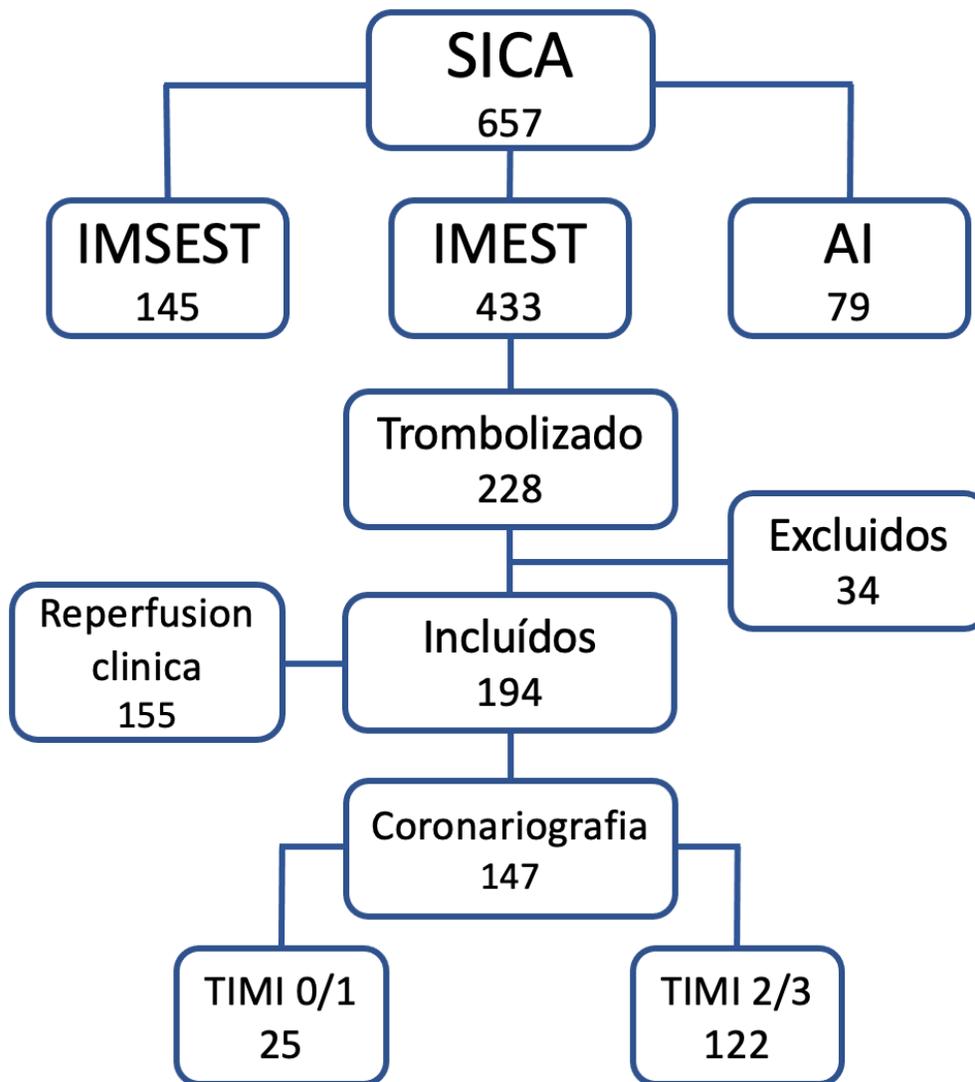
**Gráfica 2. Numero de casos de IMEST por año**



**Gráfica 3. Distribución por edad**



**DIAGRAMA 1. Distribución de casos**



*SICA Síndrome Isquémico Coronario Agudo; IMSEST Infarto Agudo de Miocardio Sin Elevación del ST; IMEST Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del ST; AI Angina Inestable*

El promedio de glucosa en los pacientes con reperfusión angiográfica fue de 209.9 y reperfusión clínica de 212.9, mientras que aquellos que no tuvieron reperfusión tuvieron promedio de 219.3 y 236.8 respectivamente. Hay un nivel promedio mayor de glucosa inicial en aquellos que no reperfundieron, aunque no se encontró diferencia estadísticamente significativa entre grupos. Para el análisis también se estratificaron los niveles de glucosa en pacientes con o sin hiperglucemia, tomando como punto de corte un nivel de 140mg/dl.

**TABLA 2. Características generales de la población**

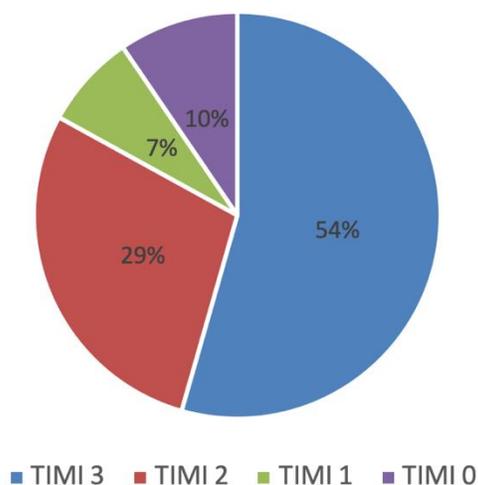
	<b>TOTAL 194</b>
VARIABLE	<i>n</i> (%)
<b>HOMBRES</b>	<b>150 (73)</b>
<b>EDAD (AÑOS)</b>	<b>60.2</b>
<b>PROCEDENCIA</b>	
SLP	<b>87 (44.8)</b>
RIOVERDE	<b>18 (9.2)</b>
VALLES	<b>9 (4.6)</b>
SGS	<b>8 (4.1)</b>
<b>DM</b>	<b>90 (46.3)</b>
<b>SIN DM</b>	<b>104 (53.7)</b>
<b>HAS</b>	<b>97 (50)</b>
<b>TABAQUISMO</b>	<b>62 (31.9)</b>
<b>IM PREVIO</b>	<b>16 (8.2)</b>
<b>LOCALIZACION IM</b>	
ANTERIOR	<b>99 (51)</b>
INFERIOR	<b>92 (47.4)</b>
POSTERIOR	<b>2 (1)</b>
LATERAL	<b>1 (0.5)</b>
<b>ESCALAS (PROMEDIO)</b>	
TIMI	<b>4.1</b>
KK	<b>1.3</b>
GRACE	<b>133</b>
<b>TRAST CONDUCCION</b>	<b>53 (27.3)</b>
BRDHH	<b>22 (11.3)</b>
BRIHH	<b>4 (2)</b>
BAV	<b>25 (12.8)</b>
FA	<b>4 (2)</b>
OTRO	<b>6 (3)</b>
<b>TIEMPO SINTOMAS (HORAS)</b>	<b>4.7</b>
<b>TIPO TROMBOLITICO</b>	
TENECTEPLASA	<b>146 (75.2)</b>
ALTEPLASA	<b>39 (20.1)</b>
ESTREPTOQUINASA	<b>9 (4.6)</b>
<b>REPERFUSION CLINICA</b>	<b>155 (79.8)</b>
<b>CORONARIOGRAFIAS</b>	<b>147 (75.8)</b>
NO REFLUJO	<b>15 (9.9)</b>
FLUJO TIMI PROMEDIO	<b>2.27</b>
TIMI 3	<b>80 (54.4)</b>
TIMI 2	<b>42 (28.6)</b>
TIMI 1	<b>11 (7.5)</b>
TIMI 0	<b>14 (9.5)</b>
<b>HIPERGLUCEMIA (GLUC &gt;140)</b>	<b>140 (72.1)</b>
<b>PROMEDIO GLUCOSA</b>	<b>219.8</b>
DIABETICOS	<b>294.8</b>
NO DIABETICOS	<b>154.9</b>
<b>PMN / LINFOCITO</b>	<b>6.74</b>
<b>HB</b>	<b>15.2</b>
<b>PLAQUETAS</b>	<b>240</b>
<b>CREATININA</b>	<b>0.99</b>
<b>PCR</b>	<b>2.84</b>
<b>LDL COLESTEROL</b>	<b>126.1</b>
<b>BNP</b>	<b>442.9</b>
<b>FEVI %</b>	<b>46</b>
FEVI IAM ANT	<b>44.1</b>
FEVI IAM OTRA LOC	<b>47.8</b>
<b>MORTALIDAD INTRAHOSP</b>	<b>18 (9.2)</b>

**Tabla 3. Reperusión clínica y angiográfica por tipo de trombolítico**

	REPERF CLINICA	TIMI 2-3
Tenecteplasa	80.1%	86.2%
Alteplasa	79.5%	76.3%
Estreptoquinasa	77.8%	71.4%

La FEVI promedio fue de 46%, siendo de 44.1% en IAM de localización anterior y 47.8% para aquellos de cualquier otra localización. La mortalidad durante la hospitalización fue del 9.2%, de los cuales el 89% correspondieron a infarto anterior y el mismo porcentaje se presentó con hiperglucemia, el 33% había presentado reperusión clínica y de los 6 pacientes que se llevaron a angiografía 4 habían presentado flujo TIMI 2-3.

**Gráfica 4. Flujo TIMI en angiografías realizadas**



Se realizó el análisis del flujo TIMI en los pacientes que fueron llevados a angiografía coronaria, determinándose como reperusión exitosa un flujo TIMI 2-3, el cual alcanzó el 82.9% del total de estos pacientes (gráfica 4). En la población general en quien se realizó angiografía, los pacientes que presentaron hiperglucemia alcanzaron flujo TIMI 2-3 en el 82% de los casos, mientras que los que no tuvieron hiperglucemia al ingreso lo alcanzaron en el 85.7% (tabla 4). Al estratificar a este

**TABLA 4. Relación de hiperglucemia con flujo TIMI en población general**

POBLACION GENERAL			
	TOTAL 147 (%)	HIPERGLUCEMIA n=105 (%)	NO HIPERGLUCEMIA n=42 (%)
FLUJO TIMI PROMEDIO	2.27	2.24	2.35
REPERFUSION TIMI 2/3	122(82.9)	86(82)	36(85.7)
TIMI 3	80(54.4)	56(53.3)	24(57.1)
TIMI 2	42(28.6)	30(28.6)	12(28.6)
TIMI 1	11(7.5)	8(7.6)	3(7.1)
TIMI 0	14(9.5)	11(10.5)	3(7.1)

\*Se muestran los valores absolutos de cada subgrupo y entre parentesis los porcentajes correspondientes para cada valor

**TABLA 5. Relación de hiperglucemia con flujo TIMI en pacientes con DM2**

DM2			
	TOTAL 64 (%)	HIPERGLUCEMIA n=61 (%)	NO HIPERGLUCEMIA n=3 (%)
FLUJO TIMI PROMEDIO	2.17	2.18	2
REPERFUSION TIMI 2/3	52(81.2)	50(82)	2(66.7)
TIMI 3	31(48.4)	29(47.5)	2(66.7)
TIMI 2	21(32.8)	21(34.4)	0
TIMI 1	4(6.25)	4(6.6)	0
TIMI 0	8(12.5)	7(11.5)	1(33.3)

\*Se muestran los valores absolutos de cada subgrupo y entre parentesis los porcentajes correspondientes para cada valor

**TABLA 6. Relación de hiperglucemia con flujo TIMI en pacientes sin DM2**

SIN DM2			
	TOTAL 83 (%)	HIPERGLUCEMIA n=44 (%)	NO HIPERGLUCEMIA n=39 (%)
FLUJO TIMI PROMEDIO	2.36	2.34	2.38
REPERFUSION TIMI 2/3	70(84.3)	36(81.8)	34(87.1)
TIMI 3	49(59)	27(61.3)	22(56.4)
TIMI 2	21(25.3)	9(20.5)	12(30.7)
TIMI 1	7(8.4)	4(9)	3(7.7)
TIMI 0	6(7.2)	4(9)	2(5.1)

\*Se muestran los valores absolutos de cada subgrupo y entre parentesis los porcentajes correspondientes para cada valor

grupo de pacientes en diabeticos y no diabeticos (tablas 5 y 6), se observó que en el grupo de diabetes con hiperglucemia fue mas frecuente un flujo TIMI 2-3, ya que se observó en el 82% de los casos, contra 66.7% en aquellos que no tuvieron hiperglucemia; por otro lado, en pacientes sin diabetes mellitus, aquellos que tuvieron hiperglucemia lograron flujo TIMI 2-3 en el 81.8%, contra un 87% en quienes no tuvieron hiperglucemia.

Del mismo modo, se observo que en nuestra cohorte de pacientes con IMEST tratados con terapia fibrinolítica la frecuencia con que se logro reperfusion clínica fue de un 79.8% y la frecuencia de hiperglucemia al ingreso fue del 72%. De los pacientes con hiperglucemia se observó un 78.6% de reperfusion clinica contra 83.3% en aquellos pacientes sin hiperglucemia (tabla 7). La correlación entre glucosa central determinada por los grupos de hiperglucemia y no hiperglucemia ya comentados, y el éxito/fracaso de reperfusion fue no significativa, sin embargo, mediante análisis de correlaciones y de regresión logística la única variable que se correlacionó con el éxito o fracaso de la terapia fibrinolítica fue el tiempo de inicio de los síntomas( $p:0.03$ , pseudo  $R^2: 0.07$ , validez del modelo de 80%), ya que por cada hora que transcurría para el inicio de la terapia, la probabilidad de reperfusion clínica disminuía 6%.

De manera secundaria tambien se realizó el analisis en poblacion con diabetes y sin diabetes, aunque el promedio de glucosa inicial fue significativamente mayor en pacientes con diabetes, los porcentajes fueron similares al estratificar la poblacion en diabeticos y no diabeticos (tablas 8 y 9).

Para el resto de los objetivos secundarios, no hubo diferencias significativas en cuanto al éxito clínico ni angiográfico de la terapia fibrinolítica en relación a los niveles de PCR (tabla 10). Por otra parte, el valor de la relación neutrófilo/linfocito no mostro diferencias en cuanto al flujo TIMI 2-3, pero si fue mas frecuente la reperfusion clínica en aquellos casos con un valor menor a 5, como se muestra en la tabla 11. Solo se registraron 15 casos de fenómeno de no reflujo y no se encontró relación significativa con hiperglucemia ni con las variables descritas previamente.

**Tabla 7. Relación de hiperglucemia con reperfusión clínica en población general**

<b>POBLACION GENERAL <i>n=194</i></b>		
	HIPERGLUCEMIA <i>n=140</i>	NO HIPERGLUCEMIA <i>n=54</i>
Reperfusion Clinica <i>n=155</i>	78.6%	83.3%

**Tabla 8. Relación de hiperglucemia con reperfusión clínica en población con diabetes mellitus**

<b>DM2 <i>n=90</i></b>		
	HIPERGLUCEMIA <i>n=86</i>	NO HIPERGLUCEMIA <i>n=4</i>
Reperfusion Clinica <i>n=69</i>	76.7%	75%

**Tabla 9. Relación de hiperglucemia con reperfusión clínica en población sin diabetes mellitus**

<b>SIN DM2 <i>n=104</i></b>		
	HIPERGLUCEMIA <i>n=54</i>	NO HIPERGLUCEMIA <i>n=50</i>
Reperfusion Clinica <i>n=86</i>	81.5%	84%

**Tabla 10. Relación de PCR con reperfusión clínica y angiográfica**

(%)	PCR <2	PCR >2
<b>REPERF CLINICA</b>	81.5%	80%
<b>TIMI 2-3</b>	78.6%	84%

Los porcentajes mostrados son en relación al número de casos con PCR y angiografía realizados

**Tabla 11. Relación de RNL con reperfusión clínica y angiográfica**

(%)	RLN <5	RNL >5
<b>REPERF CLINICA</b>	97.5%	67.3%
<b>TIMI 2-3</b>	83.8%	85.3%

Los porcentajes mostrados son en relación al número de casos con RNL y angiografía realizados

## DISCUSIÓN

No hay estudios previos en los que se haya evaluado directamente la hiperglucemia como predictor de reperfusión clínica en pacientes que solo recibieron terapia fibrinolítica después de un IMEST, a diferencia de lo reportado en otro escenario clínico como el EVC en el que la glucosa puede ser un predictor de hemorragia intracraneal después de la trombolisis [47]. Si bien se encontraron diferencias significativas en los niveles de glucosa inicial entre pacientes con o sin diabetes, la presencia de diabetes no se tradujo en un riesgo incrementado de fracaso en la reperfusión clínica. En pacientes con diabetes mellitus se observó un mayor porcentaje de reperfusión angiográfica en aquellos sin hiperglucemia (tabla 8), sin embargo el número de pacientes en este grupo en específico es demasiado bajo para establecer una asociación significativa. No obstante, una gran cantidad de estudios refuerzan el riesgo de la hiperglucemia en pacientes a quienes se les ofrece como primera opción de tratamiento la intervención coronaria percutánea (ICP). Por ejemplo, I S Bessonov et al. [48] estudiaron el impacto de niveles de glucosa en 1280 pacientes diabéticos y no diabéticos con STEMI a quienes se les realizó ICP. Con un valor de corte de 7.52 mmol/l (135.4mg/dl) para definir hiperglucemia, hubo un mayor éxito angiográfico (95.1% vs 92.1%,  $p=0.029$ ) en pacientes con bajo nivel de glucosa, así como mayor tasa de muerte (6.3% vs 2.5%,  $p=0.001$ ), MACEs (7.6% vs 4.1%,  $p=0.008$ ), y no reflujo (6.9% vs 3.6%,  $p=0.009$ ) en quienes tenían glucosa mayor al punto de corte. No se encontró diferencia significativa en los desenlaces entre diabéticos y no diabéticos.

Otra estrategia que se ha estudiado como predictor de resolución de la elevación del ST en STEMI es la variabilidad del valor de glucosa. Keiichi Tsuchida et al. [49] evaluaron fluctuaciones en los niveles de glucosa con un sistema de monitoreo continuo en pacientes con STEMI que se llevaron a ICP, encontrando que variaciones con amplitud  $>70$ mg/dl fueron predictoras de resolución subóptima del ST, es decir, regresión menor del 30% (OR = 22.5; 95%CI, 2.43-208.66,  $P < 0.01$ ), lo que sugiere un probable objetivo de tratamiento en estos pacientes.

En un subanálisis del estudio CLARITY-TIMI-28 [50] en el que se demostró inicialmente la utilidad de clopidogrel como adyuvante a la fibrinólisis en STEMI, se estudio la asociación de diferentes niveles de glucosa con el éxito clínico y angiográfico en pacientes con IMEST. Es el estudio más parecido al que se presenta en este documento, el éxito angiográfico se definió también por un flujo TIMI 2-3 entre las 48 y 96 horas después del evento agudo, con un tiempo de inicio de síntomas promedio de 2.7, y no se analizó en base a criterios clínicos de reperfusión. Se observó que la hiperglucemia (150-199mg/dl) e hiperglucemia severa (>199mg/dl) aumentaron el riesgo del compuesto primario de oclusión de la arteria responsable del infarto, muerte por cualquier causa e infarto recurrente antes de la angiografía (OR 2.29, IC 1.44-3.64,  $p < 0.001$  y OR 1.94, IC 1.16-3.24,  $p < 0.01$  respectivamente); por otro lado la hipoglucemia (<81mg/dl) e hiperglucemia severa se asociaron con aumento en la mortalidad a 30 días. En el mismo estudio se observó que en más del 34% de los pacientes con glucosa inicial >150mg/dl el flujo TIMI fue 0-1, en nuestra cohorte fue apenas del 18%.

Como se ha comentado previamente, en este estudio se tomó como punto de corte para definir hiperglucemia un valor de 140mg/dl, al cambiar el punto de corte a 200mg/dl, como se describió en el estudio previo, se podría homogeneizar a los pacientes independientemente del diagnóstico previo de diabetes mellitus, sin embargo tampoco se observó diferencia significativa en cuanto a reperfusión clínica en la población general (tabla 12) ni en pacientes sin diabetes, pero en diabéticos fue menor el porcentaje de reperfusión en quienes ingresaron con hiperglucemia (63.6%) comparado con pacientes sin hiperglucemia (87%). Bajo este mismo criterio, el porcentaje de reperfusión definida por flujo TIMI 2-3 fue mayor en pacientes sin hiperglucemia, sobre todo en el subgrupo de diabéticos (tabla 13).

Finalmente, el tiempo de inicio de los síntomas es un parámetro que ya se ha establecido previamente como predictor de éxito del tratamiento, por lo que nuestros hallazgos están acorde a lo reportado previamente.

**TABLA 12. Relación de hiperglucemia >200mg/dl y reperfusión clínica**

<b>POBLACION GENERAL n=194</b>		
	HIPERGLUCEMIA n=85	NO HIPERGLUCEMIA n=109
REPERFUNDIDO n=155	76.5%	82.5%
<b>DM2 n=90</b>		
	HIPERGLUCEMIA n=77	NO HIPERGLUCEMIA n=23
REPERFUNDIDO n=69	63.6%	87%
<b>SIN DM2 n=104</b>		
	HIPERGLUCEMIA n=18	NO HIPERGLUCEMIA n=86
REPERFUNDIDO n=86	88.9%	81.4%

**TABLA 13. Relación de hiperglucemia >200mg/dl y flujo TIMI**

<b>POBLACION GENERAL n=147</b>		
	HIPERGLUCEMIA n=58	NO HIPERGLUCEMIA n=89
<b>TIMI 2-3 n=122</b>	77.6%	86.5%
<b>DM2 n=64</b>		
	HIPERGLUCEMIA n=45	NO HIPERGLUCEMIA n=19
<b>TIMI 2-3 n=52</b>	75.6%	94.7%
<b>SIN DM2 n=83</b>		
	HIPERGLUCEMIA n=13	NO HIPERGLUCEMIA n=70
<b>TIMI 2-3 n=70</b>	84.6%	84.3%

## **LIMITACIONES Y/O NUEVAS PERSPECTIVAS DE INVESTIGACIÓN**

Debido a la naturaleza del estudio, no es posible eliminar todos los posibles confusores, ya que hay múltiples factores que pueden influir en el éxito de la reperfusión clínica y angiográfica además de la glucosa y el resto de los parámetros incluidos en el análisis. Los valores que obtuvimos y con los que se realizó el análisis fueron resultado de muestras tomadas al azar que probablemente no eran en ayuno, aunque está demostrado que una elevación aguda de la glucosa puede interferir en la actividad plaquetaria y contribuir a los fenómenos inflamatorios que desencadenan un infarto. El diagnóstico de diabetes se realizó de manera retrospectiva, aunque se dio seguimiento estricto de los niveles de glucosa durante la hospitalización para confirmar diagnóstico previo o hacerlo de novo, pero idealmente se pudo haber apoyado con niveles de hemoglobina glucosilada, misma que solo estuvo disponible en el 21% de los pacientes. Hay un gran número de sustancias que participan en las vías metabólicas del infarto de miocardio en todas sus fases como moléculas de adhesión, interleucinas, receptores, etc, que son susceptibles de medición en estos pacientes y con los que se podría estudiar de manera controlada el impacto clínico y pronóstico asociado a las variables que utilizamos en este análisis. Con los datos que hemos obtenido, queda por investigar estrategias terapéuticas en un estudio con diseño controlado con el fin de mejorar el control glucémico y con ello todas las complicaciones asociadas ya comentadas; y no perder de vista que la mejor estrategia en enfermedades no transmisibles como la diabetes mellitus, seguirá siendo la prevención.

Por otro lado, la fortaleza de este análisis está en el hecho de que son datos y pacientes de la vida real, obtenidos en un hospital de enseñanza, de segundo nivel con especialidades, además se incluyó un número importante de pacientes, y en su gran mayoría se tuvo acceso al expediente clínico y estudio angiográfico.

## CONCLUSIONES

El nivel de glucosa serica al ingreso de un paciente con IMEST sometido a trombolisis no mostró relacion estadisticamente significativa con el éxito de la terapia fibrinolítica medido por angiografia y/o parámetros clínicos

Niveles elevados de glucosa estan presentes al ingreso en pacientes con IMEST independientemente del antecedente de diabetes mellitus

Niveles elevados de PCR y de relacion neutrofilo/linfocito no tuvieron correlación con la reperfusión angiográfica, pero se observó menor frecuencia de reperfusión clinica con valores elevados de relación neutrofilo/linfocito.

La única variable que correlacionó con éxito o fracaso de la terapia fibrinolítica fue el tiempo de inicio de los síntomas, con una reducción del 6% en la probabilidad de reperfusión por cada hora que transcurría para el inicio de la tratamiento.

## BIBLIOGRAFÍA.

1. Umpierrez, G., Isaacs, S., Bazargan, N., You, X., Thaler, L. and Kitabchi, A. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002;87: 978–982.
2. Viana, M., Moraes, R., Fabbrin, A., Santos, M. and Gerchman, F. Assessment and treatment of hyperglycemia in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2014;26: 71–76.
3. Deedwania, P., Kosiborod, M., Barrett, E., Ceriello, A., Isley, W., Mazzone, T. et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2008;117: 1610–1619.
4. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, Lazzari L, Sordi M, Garofoli M, Bartolini C, Verdecchia P. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis.* 2015 Dec;9(6):412-24.
5. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA; Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med.* 2003 Oct 27;163(19):2345-53
6. Aguilar, D., Solomon, S., Kober, L., Rouleau, J., Skali, H., McMurray, J. et al. Newly diagnosed and previously known diabetes mellitus and 1-year outcomes of acute myocardial infarction: the Valsartan in Acute Myocardial Infarction (Valiant) trial. *Circulation.* 2004;110: 1572–1578.

7. Kosiborod, M., Rathore, S., Inzucchi, S., Masoudi, F., Wang, Y., Havranek, E. 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.
8. Stranders, I., Diamant, M., Van Gelder, R., Spruijt, H., Twisk, J., Heine, 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.
9. Malmberg, K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ*. 1997;314: 1512–1515.
10. Malmberg, K., Ryden, L., Wedel, H., Birkeland, K., Bootsma, A., Dickstein, K. et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with Diabetes Mellitus and Acute Myocardial Infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26: 650–661.
11. Cheung, N., Wong, V. and Mclean, M. The hyperglycemia: intensive insulin infusion in infarction (hi-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29: 765–770.
12. McCowen, K., Malhotra, A. and Bistrain, B. Stress-induced hyperglycemia. *Crit Care Clin*. 2001; 17: 107–124.
13. Huberlant, V. and Preiser, J. Year in review 2009: critical care – metabolism. *Crit Care*. 2010;14: 238.

14. Ceriello, A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2005;26: 328–331.
15. Bauters, C., Ennezat, P., Tricot, O., Lauwerier, B., Lallemand, R., Saadouni, H. et al. Stress hyperglycaemia is an independent predictor of left ventricular remodelling after first anterior myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J.* 2007;28: 546–552.
16. Aronson D, Bartha P, Zinder O, Kerner A, Shitman E, Markiewicz W, Brook GJ, Levy Y. Association between fasting glucose and C-reactive protein in middle-aged subjects. *Diabet Med* 2004; 21:39–44.
17. F.C. de Beer, C.R. Hind, K.M. Fox, R.M. Allan, A. Maseri, M.B. Pepys Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction *Br Heart J*, 1982;47:239-243.
18. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460–1465.
19. Verma S, Li SH, Badiwala MV, Weisel RD, Fedak PWM, Li RK. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002;105: 1890–6.
20. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000;102: 2165–8.

21. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PWM, Badiwala MV, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106:913–9.
22. Verma S, Wang CH, Weisel RD, Badiwala MV, Li SH, Fedak PW, Li RK, Mickle DA. Hyperglycemia potentiates the proatherogenic effects of C-reactive protein: reversal with rosiglitazone. *J Mol Cell Cardiol* 2003; 35:417–419.
23. Fang P, Zhang D, Cheng Z, Yan C, Jiang X, Kruger WD, Meng S, Arning E, Bottiglieri T, Choi ET, Han Y, Yang X, Wang H. Hyperhomocysteinemia Potentiates Hyperglycemia-induced Inflammatory Monocyte Differentiation and Atherosclerosis. *Diabetes* 2014; 63(12):4275-90.
24. Rezkalla SH, Kloner RA. No-reflow phenomenon. *Circulation* 2002; 105:656–62.
25. Ito H, Tomooka T, Sakai N, et al. Lack of myocardial perfusion immediately after successful thrombolysis: a predictor of poor recovery of left ventricular function in anterior myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85:1699–705.
26. Ito H, Maruyama A, Iwakura K, et al. Clinical implications of ‘no-reflow’ phenomenon: a predictor of complications and left ventricular remodeling in reperfused anterior wall myocardial infarction. *Circulation* 1996; 93:223–8.
27. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66:1146-1149.
28. Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med*. 2007; 13:357(11):1121-35

29. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, Kuroda T, Tanaka K, Masuyama T, Hori M, Fujii K. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003 Jan 1;41(1):1-7.
30. Marfella R, Esposito K, Giunta R. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation* 2000; 101:2247–51.
31. Hokama JY, Ritter LS, Davis-Gorman G, Cimetta AD, Copeland JG, McDonagh PF. Diabetes enhances leukocyte accumulation in the coronary microcirculation early in reperfusion following ischemia. *J Diabetes Complications* 2000; 14:96–107.
32. Goldstein D, El-Maraghi RH, Hammel P, Heinemann V, Kunzmann V, Sastre J, Scheithauer W, Siena S, Tabernero J, Teixeira L, Tortora G, Van Laethem JL, Young R, Penenberg DN, Lu B, Romano A, Von Hoff DD. nab-Paclitaxel plus gemcitabine for metastatic pancreatic cancer: long-term survival from a phase III trial. *J Natl Cancer Inst.* 2015; 31:107(2).
33. Templeton AJ, Knox JJ, Lin X, Simantov R, Xie W, Lawrence N, Broom R, Fay AP, Rini B, Donskov F, Bjarnason GA, Smoragiewicz M, Kollmannsberger C, Kanavarar R, Alimohamed N, Hermanns T, Wells JC, Amir E, Choueiri TK, Heng DY. Change in Neutrophil-to-lymphocyte Ratio in Response to Targeted Therapy for Metastatic Renal Cell Carcinoma as a Prognosticator and Biomarker of Efficacy. *Eur Urol.* 2016;70(2):358-64.
34. Bekler A, Erbag G, Sen H, Gazi E, Ozcan S. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients

with non ST-elevated acute coronary syndrome. *Pak J Med Sci.* 2015;31(1):159-63

35. Haim M, Boyko V, Goldbourt U, Battler A, Behar S. Predictive value of elevated white blood cell count in patients with preexisting coronary heart disease: the Bezafibrate Infarction Prevention Study. *Arch Intern Med.* 2004;164(4):433-439.

36. Núñez J, Núñez E, Bodí V, Sanchis J, Miñana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting longterm mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(6):747–752.

37. Forget P, Khalifa C, Defour J-P, Latinne D, Van Pel M-C, De Kock M. What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio? *BMC Research Notes.* 2017; 10:12.

38. Dong CH, Wang ZM, Chen SY. Neutrophil to lymphocyte ratio predict mortality and major adverse cardiac events in acute coronary syndrome: A systematic review and meta-analysis. *Clin Biochem.* 2018 Feb; 52:131-136.

39. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: e78–e140.

40. Baysal E, Çetin M, Yaylak B, Altntaş B, Altndağ R, Adyaman Ş, Altaş Y, Kaya İ, Sevuk U. Roles of the red cell distribution width and neutrophil/lymphocyte ratio in predicting thrombolysis failure in patients with

an ST-segment elevation myocardial infarction. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2015 Apr;26(3):274-8.

41. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Andrikopoulos GK, Olympios CD, Hadjissavas JJ, Argyrakis SK, Foussas SG. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 2002 Nov;144(5):782-925

42. Cohen J. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*. 2a Edición. New Jersey: Lawrence Erlbaum Associates. 1988.

43. Lopez-Pacheco MC, Pimental-Hernandez C, Rivas-Mireles E, Arredondo-Garcia JL. Normatividad que rige la investigación clínica en seres humanos y requisitos que debe cumplir un centro de investigación clínica en seres humanos y requisitos que debe cumplir un centro de investigación para participar en un estudio clínico en México. *Acta Pediatr Mex* 2016;37 (3):175-182.

44. World Medical Association Declaration of Helsinki. Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA*, 2013;310(20):2191-2194.

45. Kristian Thygesen et al; Fourth universal definition of myocardial infarction (2018); *European Heart Journal* (2019) 40, 237–269

46. Juan José Araiz Burdio et al; Métodos no invasivos de valorar la perfusión en el infarto agudo de miocardio: enzimas y gammagrafía cardíaca con MIBI-SPECT; *Revista Española de Cardiología*. vol. 51, núm. 9, septiembre 1998

47. Marcel Arnold et. al; Impact of admission glucose and diabetes on recanalization and outcome after intra-arterial thrombolysis for ischaemic stroke. *Int J Stroke* 2014 Dec;9(8):985-91.

48. I S Bessonov, V A Kuznetsov, I P Ziryayov, S S Sapozhnikov, Yu V Potolinskaya; Impact of Diabetes Mellitus and blood glucose levels on the results of treatment of patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary interventions. *Kardiologija* 2019 Apr 13;59(3S):16-22

49. Keiichi Tsuchida, Norihito Nakamura, Satoshi Soda, Ryohei Sakai, Kota Nishida, Jiro Hiroki, Asami Kashiwa, Yuki Fujihara, Shinpei Kimura, Yukio Hosaka, Kazuyoshi Takahashi, Hirotaka Oda; Relationship Between Glucose Fluctuations and ST-Segment Resolution in Patients With ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. *Int Heart J* 2017 May 31;58(3):328-334

50. Duane S Pinto, Ajay J Kirtane, Yuri B Pride, Sabina A Murphy, Marc S Sabatine, Christopher P Cannon, C Michael Gibson, CLARITY-TIMI 28 Investigators; Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI-28 study). *Am J Cardiol* 2008 Feb 1;101(3):303-7