

Hemoglobina glucosilada e índice leucoglucémico como determinaciones pronósticas en el síndrome coronario agudo

Dra. Rosa E. Díaz Benítez^a, Dra. Ana M. Correa Morales^b, Dr. Luis M. Reyes Hernández^b, Dr. Pedro A. Carvajal Sánchez^c, Dra. Yohana Coronado Herrera^a✉ y MSc. Enma M. González Rivera^a

^a Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

^b Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Villa Clara, Cuba.

^c Hospital General Municipal Docente de Placetas. Villa Clara, Cuba.

Full English text of this article is also available

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido: 23 de abril de 2016

Aceptado: 2 de junio de 2016

Conflictos de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses

Abreviaturas

HbA1c: hemoglobina glucosilada

ILG: índice leucoglucémico

SCA: síndrome coronario agudo

Versiones On-Line:

Español - Inglés

RESUMEN

Introducción: El síndrome coronario agudo es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; es importante encontrar determinaciones de laboratorio de fácil alcance que ayuden a valorar el pronóstico de estos pacientes.

Objetivo: Determinar el valor pronóstico de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el índice leucoglucémico (ILG) en pacientes con síndrome coronario agudo.

Método: Se realizó un estudio descriptivo transversal en 142 pacientes, diabéticos y no diabéticos, con síndrome coronario agudo, ingresados en el Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau de Santa Clara, Cuba, desde octubre de 2012 a octubre de 2013. Se evaluaron la HbA1c, el ILG y las complicaciones después del ingreso.

Resultados: Se encontraron 40 pacientes diabéticos y 102 no, con edad promedio de 68,2 años y predominio de hipertensión arterial y dislipidemia. A medida que aumentaron las cifras del ILG aumentó también la frecuencia de complicaciones en los diabéticos ($p=0,422$) y en los no diabéticos ($p=0,007$). La HbA1c media de los diabéticos complicados (8,8%) fue superior a la de los no diabéticos (7,5%) ($p<0,01$). Los valores 1443 del ILG y 6,9% de la HbA1c se establecieron como puntos de corte predictores de complicaciones.

Conclusiones: La valoración conjunta del ILG y la HbA1c resultó un predictor de alta especificidad y buena sensibilidad en ambos grupos de estudio.

Palabras clave: Índice leucoglucémico, Hemoglobina A glucosilada, síndrome coronario agudo, Medición de riesgo, diabetes mellitus

Glycosylated hemoglobin and leukoglycemic index as prognostic determinations in acute coronary syndrome

ABSTRACT

Introduction: The acute coronary syndrome is one of the most frequent causes of morbidity and mortality worldwide, that is why it is important to find laboratory determinations of easy access, to help evaluating the prognosis of these patients.

Objective: To determine the prognostic value of the glycosylated hemoglobin (HbA1c) and the leukoglycemic index (LGI) in patients with acute coronary syn-

✉ Y Coronado Herrera
Hospital Univ.ersitario Celestino
Hernández Robau. Calle Cuba s/n.
Santa Clara 50200. Villa Clara, Cuba.
Correo electrónico:
ycoronado@infomed.sld.cu

drome.

Method: A cross-sectional descriptive study was carried out in 142 diabetic and non-diabetic patients, with acute coronary syndrome, admitted to the Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau of Santa Clara, Cuba, from October 2012 to October 2013. The HbA1c, LGL, and complications after admission were evaluated during the study.

Results: A total of 40 diabetic and 102 non-diabetic patients were detected, with a mean age of 68.2 years and a prevalence of hypertension and dyslipidemia. As the LGL numbers increased, the frequency of complications in diabetics ($p=0.422$) and non-diabetics ($p=0.007$) also increased. The mean HbA1c of complicated diabetics (8.8%) was higher than that of non-diabetics (7.5%) ($p<0.01$). The 1443 of LGL values and 6.9% of HbA1c were established as complication predictors.

Conclusions: The joint evaluation of LGL and HbA1c was a predictor of high specificity and good sensitivity in both groups of study.

Key words: Leuko-glycemic index, Glycosylated hemoglobin A, Acute coronary syndrome, Risk assessment, Diabetes mellitus

INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo (SCA) constituye una de las formas más graves de presentación de la enfermedad coronaria, y es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad en los países industrializados y en vías de desarrollo^{1,2}.

En Estados Unidos, 60 millones de adultos padecen enfermedad cardiovascular, la cual es responsable del 42% de todas las muertes al año, con un costo de 218 mil millones de dólares. En ese país, la cardiopatía isquémica representa una de las principales causas de muerte, al igual que en el continente europeo, donde países como España tienen un 40% de mortalidad, dentro del 60% de fallecimientos de causa cardíaca, en general³.

Cuba no escapa a este flagelo, donde la prevalencia de enfermedad coronaria, además de incrementarse, se manifiesta más tempranamente. En los años 2009 y 2010 las enfermedades del corazón constituyeron la causa de muerte de mayor incidencia en todas las edades, con una tasa de mortalidad de 197,8 y 211,8; así como 11,1 y 11,5 años de vida potencial perdidos, respectivamente. Villa Clara resultó la cuarta provincia del país con mayor mortalidad por enfermedades del corazón, con una tasa de 210,4⁴.

Se sabe que existe un vínculo entre los fenómenos trombóticos y los inflamatorios^{3,5,6}. La leucocitosis constituye un marcador que refleja el estado inflamatorio y de hipercoagulabilidad que acompaña al proceso aterogénico en este síndrome⁷⁻⁹. Por otra parte, la hiperglucemia tiene un papel facilitador en el desarrollo del infarto agudo de miocardio, no solo

al acentuar las consecuencias del daño celular que es producido por la isquemia aguda, sino también por su efecto amplificador sobre la respuesta inflamatoria¹⁰⁻¹³.

El índice leucoglucémico (ILG) se ha propuesto como un marcador pronóstico de muerte y complicaciones intrahospitalarias por SCA, superior a cada uno de ellos por separado (glucemia o leucocitos), con una mayor utilidad en el seguimiento intrahospitalario del paciente¹⁴⁻¹⁶.

El recuento leucocitario y la glucemia, guardan un valor pronóstico innegable, avalados aun más por su fácil disponibilidad y bajo costo. Su análisis conjugado, mediante el cálculo del ILG y la hemoglobina glucosilada (HbA1c), pudiera convertirse en una herramienta en la estratificación inicial de este tipo de pacientes. Por consiguiente, el objetivo del presente trabajo es determinar el valor de la HbA1c y el ILG para predecir las complicaciones a corto plazo de los pacientes con SCA.

MÉTODO

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, con 142 pacientes de los 294, con 35 o más años de edad, que ingresaron en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau de Santa Clara, Cuba, en las primeras 24 horas de realizado el diagnóstico de SCA con o sin elevación del segmento ST, en el período comprendido de octubre de 2012 a octubre de 2013.

Se excluyeron aquellos que habían recibido transfusiones sanguíneas recientemente (dos me-

ses), padecían de enfermedad renal crónica o disfunción hepática, y presentaban algún trastorno sanguíneo como: anemias, hemólisis o sangrados graves recientes; además, aquellos con enfermedades infecciosas, inflamatorias, sistémicas o hematológicas previamente conocidas, y que tuvieran variantes de la hemoglobina.

La muestra se dividió en dos grupos según el diagnóstico o no de diabetes mellitus antes del ingreso y se investigó la presencia de complicaciones a los 30 días.

Descripción del ILG

Indicador que conjuga de manera sencilla la respuesta inflamatoria y metabólica en el SCA, previa determinación del recuento leucocitario y la glucemia. Se obtuvo mediante la siguiente fórmula:

$ILG = \text{glucemia (mmol/L)} \times \text{factor de conversión} \times \text{leucocitos (10}^9/\text{L)}$, en función de la fórmula $ILG = [\text{glucemia (mg/dL)} \times \text{leucocitos (10}^6/\text{L})]/1000$, planteada por Quiroga¹⁵ y Reyes Prieto¹⁶. La fórmula tomada como referencia fue modificada con el objeto de realizar los cálculos y plantear los resultados, según el Sistema Internacional de Unidades (SI).

Medición: En números reales, sin unidad de medida, con 4 rangos tomados como referencia según los utilizados por Quiroga¹⁵, por ser el primer autor que lo describe y que comprende las categorías siguientes:

- ≤ 800
- 801 – 1600
- 1601 – 2400
- ≥ 2401

Se emplearon los indicadores de frecuencia absoluta, relativa y media $\pm$ desviación estándar.

Descripción de la HbA1c

Prueba de laboratorio que mide la HbA1c y constituye un indicador de la exposición del eritrocito a los niveles de glucemia existentes¹⁷.

Medición: En números reales, con unidad de medida en porcentaje de hemoglobina total, según el *National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)*¹⁸, en una escala según metas de control glucémico en diabéticos, referidas en el Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético en el nivel primario de salud¹⁹.

- Buen control glucémico: $< 6,5\%$
- Aceptable control glucémico: 6,5 - 7%
- Mal control glucémico: $> 7\%$

Para no diabéticos, en escala según el Consenso cubano de diabetes mellitus tipo 2 del 2010²⁰.

- Valores considerados normales: $< 5,6\%$
- Estado de prediabetes o tolerancia a la glucosa alterada: 5,6 - 6,4%
- Cifras consideradas para el diagnóstico de diabetes: $\geq 6,5\%$

Se emplearon los mismos indicadores que para el ILG.

Consideraciones éticas

El estudio se realizó en concordancia con lo establecido en la Declaración de la Asamblea Médica Mundial de Helsinki, y en las regulaciones del Centro de Investigaciones Médicas (CIMED), y fue revisado y aprobado por el Comité Científico de la Institución, y discutido por el Comité de Ética para la Investigación.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados con el software estadístico SPSS 15.0 para Windows. Las variables cualitativas se expresaron en frecuencias absolutas y relativas, las cuantitativas se expresaron en su media $\pm$ desviación estándar. El grado de asociación entre las variables cualitativas se determinó mediante el estadístico Chi-cuadrado. Para comparar las medias de variables cuantitativas se empleó la *t de Student* para muestras independientes. Para determinar la precisión del ILG y la HbA1c como pruebas pronósticas, se emplearon las curvas ROC (característica operativa del receptor/ *receiver operating characteristics*) y la determinación del estadístico C, que es el valor obtenido del área bajo la curva, lo cual permitió también obtener un valor de corte. Se estableció como significativo el valor de $p < 0,05$ y altamente significativo $p < 0,01$. Además se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo.

RESULTADOS

La muestra estuvo conformada por 142 pacientes, de los cuales 40 (28,2%) eran diabéticos y 102 (71,8%) no diabéticos. La edad promedio fue de $68,2 \pm 10,3$ años y predominó el sexo masculino: 52,5% en los diabéticos y 60,8% en los no diabéticos.

En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, el 60% de los diabéticos y el 62,7% de los no diabéticos presentaron antecedentes de hipertensión arterial. La dislipidemia fue referida por el 45% de los primeros y el 46,1% de los segundos, la obesidad en el 37,5% de los diabéticos y el hábito de fumar en el

34,1% de los no diabéticos. Además, los antecedentes familiares de enfermedad coronaria se encontraron en el 35% de los diabéticos y el 31,4% de los no diabéticos.

Complicaciones

El 47,5% de los pacientes diabéticos y el 28,4% de los no diabéticos sufrieron complicaciones, con coeficiente de variación de 0,905 en los primeros y 0,396 en los segundos. La mortalidad fue de 47,4% en los diabéticos y 17,2% en los no diabéticos, con coeficiente de variación de 0,901 y 0,208, respectivamente.

Valor del ILG

En los pacientes diabéticos el valor promedio del ILG fue de 1890 ± 848 , el del recuento leucocitario $10,8 \pm 2,2$; y el de la glucemia en ayunas $9,6 \pm 3,6$. La cifra media de ILG en los no diabéticos fue de 1237 ± 488 , el recuento leucocitario $9,8 \pm 2,2$ y la glucemia en ayunas $6,9 \pm 1,8$ (Tabla 1).

Según los rangos del ILG establecidos se observó que los pacientes diabéticos con valores de ILG por debajo de 800 no se complicaron. Las complicaciones se presentaron en el 30,8% de los diabéticos con ILG en el rango de 801 a 1600, en el 52,9% con valores entre 1601 y 2400, y en el 66,7% de aquellos con cifras superiores a 2400.

Los pacientes no diabéticos con valores menores de 800 no presentaron complicaciones. En el rango de ILG entre 801 y 1600 solo se complicó el 12,1%; de 1601 a 2400, el 75%; y con valores superiores a 2400 se complicaron todos los pacientes del grupo no diabético.

La fortaleza del valor predictivo de complicaciones del ILG se estableció a través del estadígrafo c, donde se evidenció un área bajo la curva ROC de

Tabla 1. Valores medio del ILG y sus componentes.

Determinaciones analíticas	Media $\pm$ DE		t-Test
	Diabéticos	No diabéticos	
Leucograma	$10,8 \pm 2,2$	$9,8 \pm 2,2$	$p = 0,013$
Glucemia	$9,6 \pm 3,6$	$6,9 \pm 1,8$	$p = 0,000$
ILG	1890 ± 848	1237 ± 488	$p = 0,000$

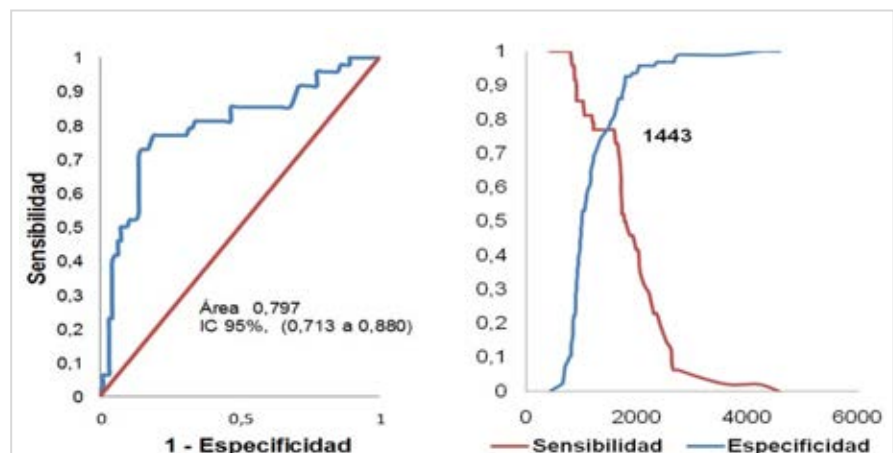


Figura 1. Curva ROC y punto de corte del ILG para el valor pronóstico de complicaciones en pacientes con SCA.

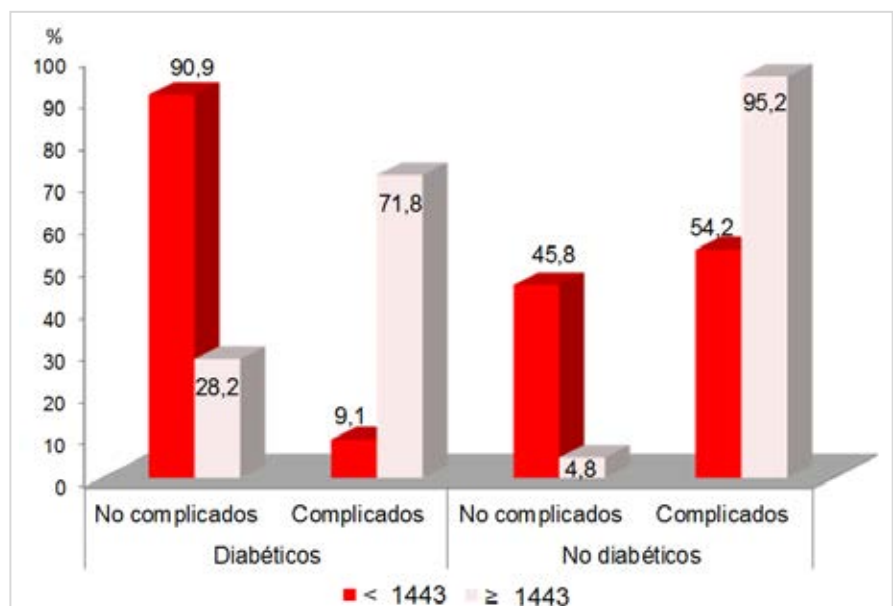


Figura 2. Complicaciones según el valor del punto de corte para el ILG por grupo de estudio. Diabéticos: $\chi^2=7,77$ y $p=0,047$; no diabéticos: $\chi^2=28,41$ y $p=0,018$; entre los grupos: $t=12,71$ y $p=0,042$.

0,797 (intervalo de confianza 95%; 0,713-0,880). El valor óptimo del ILG como predictor de complicaciones en esta población de estudio se estableció en

el punto de corte que surgió del análisis exploratorio de las curvas ROC para los mejores valores de sensibilidad y especificidad, de ahí que haya sido 1443 sin distinción entre diabéticos y no diabéticos (Figura 1).

El 71,8 % de los diabéticos y el 95,2% de los no diabéticos presentaron complicaciones con un valor del ILG superior al punto de corte calculado. Con cifras del ILG inferiores a 1443 se complicó el 9,1% de los primeros y el 54,2% de los segundos. En los diabéticos no complicados la proporción de pacientes con valores del ILG superiores a 1443 fue del 28,2% y en los no diabéticos, del 4,8% (Figura 2).

Valor de la HbA1c

Con respecto a los valores de la HbA1c, los diabéticos complicados tuvieron un valor medio de HbA1c de $8,8 \pm 1,83\%$, y los no diabéticos, de $7,5 \pm 1,50\%$ (Figura 3).

Al evaluar la HbA1c como predictora de complicaciones en pacientes con SCA se obtuvo un área bajo la curva de 0,742 (intervalo de confianza 95%, 0,662-0,882). La intersección entre los mejores valores de sensibilidad y especificidad de este procedimiento estadístico permitió determinar el punto de corte para la aparición de las complicaciones en el valor de 6,9% (Figura 4).

Con cifras de HbA1c inferiores a ese valor, determinado como punto de corte, se complicaron el 6,2% de los diabéticos y el 13,1% de los no diabéticos. El 75% de los primeros y el 71,3% de los segundos que tuvieron cifras de este indicador mayores o iguales a 6,9%, presentaron alguna complicación posterior al ingreso, según se muestra en la figura 5.

En los pacientes diabéticos, los niveles de HbA1c por encima de 7% tienen un importante valor clínico. El 72,5% de los casos de este estudio con dicho valor tuvieron un mal control glucémico. Ninguno de los pacientes con buen control de sus cifras de glucemia sufrió complicaciones. El 5,3% de los que tuvo un control aceptable presentó alguna complicación después del ingreso. Del total de

diabéticos complicados, el 94,7% tenía un mal control glucémico (Tabla 2).

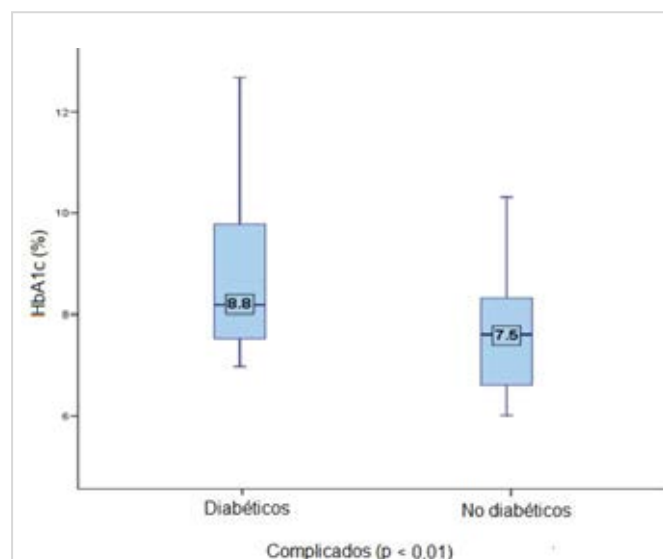


Figura 3. Valores medio de la HbA1c en pacientes complicados según grupo de estudio.

Tabla 2. Pacientes diabéticos según complicaciones y control glucémico.

HbA1c (%)	Complicados		No complicados		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 6,5	0	0	3	14,3	3	7,5
6,5 – 7	1	5,3	7	33,3	8	20,0
> 7	18	94,7	11	52,4	29	72,5
Total	19	47,5	21	52,5	40	100

$$\chi^2 = 88,37; p=0,001$$

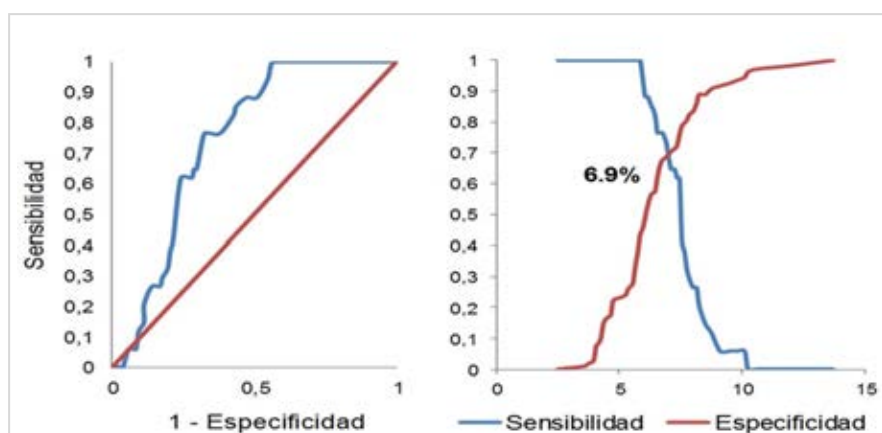


Figura 4. Curva ROC y punto de corte de la HbA1c para el valor pronóstico de complicaciones en pacientes con SCA.

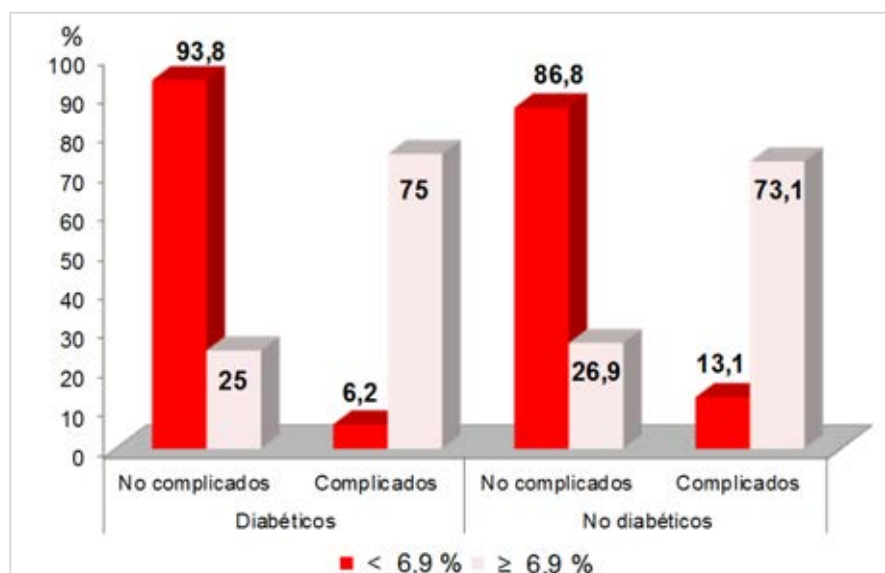


Figura 5. Complicaciones según el valor del punto de corte para la HbA1c por grupo de estudio. Diabéticos: $\chi^2=30,12$ y $p=0,012$; no diabéticos: $\chi^2=6,63$ y $p=0,005$; entre los grupos: $t=1,885$ y $p=0,041$.

Tabla 3. Pacientes no diabéticos según complicaciones y rangos de HbA1c.

HbA1c (%)	Complicados		No complicados		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 5,6	0	0	31	42,5	31	30,4
5,6 – 6,4	6	20,7	23	31,5	29	28,4
≥ 6,5	23	79,3	19	26,0	42	41,2
Total	29	28,4	73	71,6	102	100

$\chi^2 = 79,08$; $p=0,049$

Tabla 4. Relación de las complicaciones y los valores predictores del ILG y la HbA1c por grupo de estudio.

Índice leuco-glucémico	HbA1c (%)	Complicaciones					
		Diabéticos			No diabéticos		
		Sí	No	Total	Sí	No	Total
≥ 1443	≥ 6,9	16	6	22	13	3	16
< 1443	< 6,9	0	5	5	1	56	57
Otras variantes		3	10	13	15	14	29
Total		19	21	40	29	73	102

Estadísticos de predicción de riesgo

Sensibilidad	0,73	0,81
Especificidad	1,00	0,98
Valor predictivo positivo	1,00	0,93
Valor predictivo negativo	0,45	0,95
Riesgo relativo	1,83	18,26

El 28,4% de los no diabéticos se encontraba en el rango de prediabetes. Con estas cifras de HbA1c, el 20,7% del total de no diabéticos presentó complicaciones. El 41,2% de los pacientes de este grupo tuvo valores de este indicador iguales o superiores a 6,5%, de los que se complicó el 79,3 % (Tabla 3).

Valor conjunto del ILG y la HbA1c

De acuerdo con los puntos de corte calculados para cada determinación, se complicaron 16 de los 22 pacientes diabéticos y 13 de los 16 no diabéticos que tuvieron simultáneamente cifras de ILG ≥ 1443 y de HbA1c $\geq 6,9\%$. Ninguno de los 5 diabéticos y solo 1 de los 57 no diabéticos que presentaron cifras inferiores a estos valores, tuvo complicaciones a corto plazo después del ingreso (Tabla 4).

DISCUSIÓN

La edad, el sexo masculino, la presencia de factores de riesgo y de manifestaciones previas de la enfermedad coronaria son variables asociadas a una mayor gravedad de la cardiopatía isquémica y, por tanto, incrementan la probabilidad de una evolución desfavorable¹⁴.

La edad media de estos pacientes fue superior a los 65 años, lo que coincide con lo informado por Cabrerizo^{14,21} y Cid Álvarez²², y difiere de los resultados de Quiroga¹⁵ y Juárez Baizabal²³.

El riesgo cardiovascular es más frecuente en hombres que en mujeres; sin embargo, el predominio del sexo masculino solo es hasta los 50 años, edad a partir de la cual el riesgo es similar para ambos sexos²⁴⁻²⁶. Esta igualdad, a me-

dida que aumenta la edad, pudiera deberse a la disminución de las concentraciones estrogénicas en las mujeres posmenopáusicas¹⁴. El predominio de pacientes masculinos con enfermedad coronaria fue similar al encontrado por otros autores^{15,16,23,27}.

Los factores de riesgo cardiovascular están relacionados con la mayoría de los episodios agudos de enfermedad coronaria²⁸. En un metaanálisis de nueve grandes estudios prospectivos se observó una relación significativa entre la hipertensión arterial diastólica y el riesgo de cardiopatía isquémica; asimismo, el aumento aislado de la sistólica, también se asocia a un aumento del riesgo cardiovascular. Los resultados del presente trabajo concuerdan con varios estudios^{14-16,21,24,27,29}.

Similar comportamiento presentó la dislipidemia. Cabrerizo¹⁴ y McCune²⁷ analizaron este factor de riesgo y refirieron valores elevados de lípidos en los pacientes con enfermedad coronaria. Todas las formas de hiperlipidemia asociadas a un aumento en los niveles plasmáticos de colesterol total, de las lipoproteínas de baja densidad, o ambos, se asocian a un riesgo incrementado de cardiopatía isquémica. Asimismo, la hipertrigliceridemia se asocia a un mayor riesgo aterosclerótico, aunque resulta difícil determinar el papel de cada factor por separado en el riesgo de cardiopatía isquémica³⁰.

Por su parte, los diabéticos tienen dos a tres veces más riesgo de enfermedad cardiovascular que los no diabéticos¹⁴. Si bien esta enfermedad no fue un factor de riesgo predominante en el presente estudio, la frecuencia obtenida fue similar a la encontrada por otros autores^{14,16,21-24,29}. Como se sabe, la aterosclerosis ocurre de forma más precoz, intensa, difusa y de progresión más rápida en los diabéticos^{31,32}.

Autores como Monteiro *et al.*¹¹, Zamora y Marrugat³³, y Palma Gámiz³⁴ han señalado que los pacientes diabéticos tienen una mayor propensión a la enfermedad cardiovascular y un peor pronóstico en el curso de un SCA, en comparación con los no diabéticos. De hecho, la diabetes mellitus se ha definido como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico²⁴. Quiroga¹⁵ señala que, debido al papel facilitador de la hiperglucemia en el desarrollo del SCA y la acentuación de las consecuencias del daño celular producido por la isquemia miocárdica aguda, cabe esperar la influencia negativa de la diabetes y de la hiperglucemia en el pronóstico de los pacientes con un SCA. En la muestra estudiada, los pacientes diabéticos presentaron complicaciones en mayor proporción que los no diabéticos, lo cual

coincide con los hallazgos de autores como Capes³⁵, Vivas³⁶ y Currie³⁷. En diversos trabajos^{13,16,35,38-41} se ha establecido que, en el curso de un SCA, la hiperglucemia puede ocurrir en pacientes con y sin diagnóstico de diabetes mellitus. De igual forma el recuento leucocitario se eleva y eventualmente se señala como marcador independiente de morbilidad y mortalidad en estos pacientes^{8,16,21,41,42}. La presencia de valores medios elevados de estos indicadores en la muestra estudiada evidenció este hecho.

El ILG conjuga de forma sencilla estas variables de laboratorio. León-Aliz *et al.*^{43,44} refieren en sus trabajos resultados similares a los nuestros, donde la aparición de complicaciones tuvo una relación directa con el aumento del ILG, independientemente a la presencia o no de diabetes mellitus. Quiroga¹⁵ y Reyes Prieto¹⁶ conceden igual valor pronóstico a este indicador; sin embargo, respecto a este tema se han presentado disímiles resultados. Quiroga¹⁵, que fue el iniciador de estos trabajos, refiere una cifra de ILG de 1600 con una fuerte asociación con las complicaciones intrahospitalarias; Reyes Prieto¹⁶ la señala en 1550; mientras que León-Aliz *et al.*⁴³, informan un valor de 1158.

El valor de corte de 1443 obtenido en este trabajo con estadígrafo $c=0,797$ –que le asigna buen valor pronóstico–, difiere de los valores de corte antes señalados, lo cual pudiera ser reflejo de un comportamiento diferenciado en cuanto a cifras de glucemia en poblaciones diferentes, donde los factores relacionados con la dieta, estilos de vida y medioambiente resultan ser muy importantes; así como el tamaño de las muestras utilizadas y la realización de las determinaciones analíticas en condiciones de laboratorios diferentes.

Independientemente de las diferencias encontradas en los puntos de corte, en cada uno de los estudios referidos se evidencia una fuerte asociación entre las cifras elevadas del ILG superiores a dichos valores y la aparición de complicaciones, lo que lo señala como un marcador pronóstico de estas en el SCA, hecho que se corroboró en el presente estudio.

La hiperglucemia produce cambios hemodinámicos y mayor arritmogenicidad, inestabilidad de la placa de ateroma y deterioro de la respuesta inmune, con aumento de la morbilidad y la mortalidad^{14,45,46}. Por su parte, la leucocitosis favorece la obstrucción microvascular y la extensión de la lesión⁴⁴, e incluso, puede provocar disfunción ventricular^{9,14}. Por tanto, al considerar que el ILG depende de las cifras de estas determinaciones, no es de extrañar que los pacientes con valores de este indi-

cador superiores al punto de corte determinado tengan una mayor frecuencia de complicaciones.

En este estudio, además, la HbA1c mostró valores medios superiores en pacientes diabéticos complicados en comparación con los no diabéticos ($p < 0,01$). Su punto de corte en 6,9% no difiere prácticamente del informado por Cid Álvarez *et al.*²², quienes lo establecieron en 7% en pacientes con SCA. En tanto, Liu *et al.*⁴⁷ plantean que este puede estimarse en un rango de 5-8%. Cabe destacar que al igual que el valor de corte del ILG obtenido en esta investigación, el de la HbA1c se encuentra entre los valores que otros autores han obtenido de $c = 0,742$, el cual le confiere la categoría de buen predictor.

En otras investigaciones^{23,24,27} se ha comentado la importancia pronóstica de la HbA1c en pacientes diabéticos con enfermedad coronaria y se ha informado un inadecuado control metabólico en la mayoría de los diabéticos con esa enfermedad, resultados que coinciden con los encontrados en el presente estudio, en el que el 72,5% de los pacientes presentó cifras superiores a 7% y una mayor frecuencia de complicaciones, con diferencia estadísticamente significativa; por lo que se puede inferir que la mayoría de los pacientes diabéticos con HbA1c por encima de 7% tienen mayor probabilidad de complicaciones.

Por otro lado, la existencia en la muestra estudiada de pacientes no diabéticos con cifras de HbA1c similares a las de los diabéticos revela una regulación insuficiente del metabolismo de la glucosa, lo que hace sospechar la presencia de una etapa “pre-diabética”, como revelan varios estudios^{24,27,38}. Sin embargo, Liu *et al.*⁴⁷ y Ashraf *et al.*⁴⁸ refieren que los valores elevados de HbA1c constituyen un factor pronóstico independiente de mortalidad en pacientes con SCA sin diabetes, pero no en pacientes con diabetes. Otros, como Chan *et al.*⁴⁹ y Rasoul *et al.*⁵⁰, no encontraron asociación entre los valores de este indicador y la aparición de complicaciones en sus pacientes, por lo que estos hallazgos no concuerdan con los del presente trabajo.

La valoración conjunta del ILG y la HbA1c resultó ser un predictor con excelente especificidad en ambos grupos de estudio, con una sensibilidad de 0,73 (buena) en los diabéticos y de 0,81 (excelente) en los no diabéticos, lo que permitió valorar ambas determinaciones de conjunto como buenos predictores de complicación a corto plazo en el SCA.

No se encontraron estudios previos que relacionen el valor pronóstico de los niveles de ILG y HbA1c de conjunto en pacientes con SCA; sin em-

bargo, los resultados de esta investigación avalan que, ante un paciente que ha sufrido un SCA, la presencia de cifras elevadas del ILG y la HbA1c permite pronosticar, con buena precisión, la incidencia de complicaciones a corto plazo.

CONCLUSIONES

El ILG junto a la HbA1c con valores elevados –por encima de 1443 y 6,9%, respectivamente–, constituye un predictor de complicaciones a corto plazo de alta especificidad y buena sensibilidad en los pacientes que han sufrido un SCA independientemente a la existencia o no de diabetes mellitus.

BIBLIOGRAFÍA

1. Fox KA, Langrish JP. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:629-32.
2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, *et al.* Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:293,e1-47.
3. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81.
4. Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2010 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2011 [citado 5 Abr 2016]. Disponible en: <http://files.sld.cu/dne/files/2011/04/anuario-2010-e-sin-graficos1.pdf>
5. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanom-sup S, Onen CL, *et al.* Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction: A case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol.* 2010;25:55:2390-8.
6. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1310-7.
7. Bodí V, Sanchís J, Llácer A, Fácila L, Núñez J, Pellicer M, *et al.* Indicadores pronósticos del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:857-64.
8. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell

- count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol.* 2001; 87:636-9.
9. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, *et al.* Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2008;45:1638-43.
 10. Sanjuán R, Núñez J, Blasco ML, Miñana G, Martínez-Maicas H, Carbonell N, *et al.* Implicaciones pronósticas de la hiperglucemia de estrés en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Estudio observacional prospectivo. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:201-7.
 11. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providência LA. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010;17:155-9.
 12. Montiel Dacosta JA, Santaló i Bell M, Balaguer Martínez JV, Temboury Ruiz F, Povar Marco J, Gich Saladich I. Factores pronóstico a corto plazo en los ancianos atendidos en urgencias por síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. *Emergencias.* 2011;23:455-60.
 13. Sala J, Masiá R, González de Molina FJ, Fernández-Real JM, Gil M, Bosch D, *et al.* Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health.* 2002;56:707-12.
 14. Cabrerizo García JL. Biomarcadores pronósticos en el síndrome coronario agudo [Tesis] [Internet]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2009 [citado 5 Abr 2016]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/3264/files/TESIS-2009-059.pdf>
 15. Quiroga Castro W, Conci E, Zelaya F, Isa M, Pacheco G, Sala J, *et al.* Estratificación del riesgo en el infarto agudo de miocardio según el índice leucoglucémico. ¿El "Killip-Kimball" de laboratorio? *Rev Fed Arg Cardiol.* 2010;39:29-34.
 16. Reyes Prieto ML, Echeverría RF, Chuquel CH, Lange JM, Escalante JM, Comisario RM, *et al.* Teoría inflamatoria del SCA: Índice leucoglucémico como factor pronóstico. [Internet]. *Rev CONAREC.* 2012 [citado 5 Abr 2016];27:31-5. Disponible en: <http://www.revistaconarec.com.ar/art/imagenes/88/pdf88.pdf>
 17. Hemoglobina glicosilada - Diabetes [Internet]. 2013 [citado 15 Abr 2016] Disponible en: <http://salud.kioskea.net/faq/4211-hemoglobina-glicosilada-diabetes>
 18. National Glycohemoglobin Standardization Program. Factors that interfere with GHB test results [Internet]. 2010 [citado 15 Abr 2016]. Disponible en: <http://www.ngsp.org/factors.asp>
 19. Díaz Díaz O, Orlandi González N, Álvarez Seijas E, Castelo Elías-Calles L, Conesa González AI, Gandul Salabarría L, *et al.* Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2011 [citado 21 Abr 2016];22(Supl 11):62-6. Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol22_sup_11/suplemento_2011_rcend_vol22.pdf
 20. Colectivo de autores. Consenso cubano de diabetes mellitus tipo 2. Guías cubanas de práctica clínica basada en la evidencia sobre el pesquise, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La Habana: INEM; 2010.
 21. Cabrerizo JL, Zalbae B, Pérez JI, Ruiz F. Recuento leucocitario y riesgo cardiovascular tras un síndrome coronario agudo. *Rev Med Chile.* 2010;138: 274-80.
 22. Cid Álvarez AB, González Babarro E, García Acuña JM, Santás Álvarez M, Trillo Nouche R, López Otero D, *et al.* Impacto pronóstico de los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63(Supl 3):4.
 23. Juárez Baizabal MC, González Bárcena D, Ramos Corrales MA, Valles Sánchez VE, Jiménez Ricárdez CM. Niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con infarto agudo de miocardio con y sin diagnóstico de diabetes mellitus previo. *Acta Méd Grupo Ángeles.* 2005;3:25-32.
 24. Green Conaway DL, Enriquez JR, Barberena JE, Jones PG, O'Keefe JH, Spertus JA. Assessment of and physician response to glycemic control in diabetic patients presenting with an acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2006;152:1022-7.
 25. Min JK, Dunning A, Gransar H, Achenbach S, Lin FY, Al-Mallah M, *et al.* Medical history for prognostic risk assessment and diagnosis of stable patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med.* 2015;128:871-8.
 26. Cardiopatía isquémica. En: Roca Goderich R. *Temas de Medicina Interna.* 4ta ed. La Habana: Oriente; 2002. p. 392.
 27. McCune C, Maynard S, McClements B, Lindsay JR. HbA1c for Diabetes screening in acute coronary syndrome: time for a reappraisal of the guidelines? *Ulster Med J.* 2015;84:154-6.

28. Gómez-Talavera S, Núñez-Gil IJ. Respuesta: Predicción del riesgo en el paciente anciano con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:151.
29. Luciaridi H, Muntaner J. Índice leucoglucémico: tan simple, ¿tan útil? *Rev Fed Arg Cardiol*. 2010;39:1-3.
30. Merchante A, Ibarra JM, Becerra A, Hernández A. Dislipemia diabética. En: *Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular*. Sociedad Española de Diabetes (SED). España: Ediciones Mayo; 2006. p. 41-54.
31. Piña Rivera Y, Cruz Hernández LO, Parlá Sardiñas J, Fernández Marrero MM. Isquemia miocárdica silente en diabéticos tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2012 [citado 21 Abril 2016];23:139-49. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000200004
32. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: An update. *Int J Hypertens* [Internet]. 2013 [citado 21 Abril 2016];2013:653789. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603160/>
33. Zamora A, Marrugat J. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:751-62.
34. Palma Gámiz JL. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7(Supl H):12-9.
35. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
36. Vivas D, García-Rubira JC, González-Ferrer JJ, Núñez-Gil I, del Prado N, Fernández-Ortiz A, *et al*. Valor pronóstico de la primera glucemia en ayunas en comparación con la glucemia al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:458-64.
37. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, *et al*. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375:481-9.
38. Múnera-Jaramillo MI, Restrepo-Lozada MA, Gómez Bahamón LM, Mesa-Suarez DR, Ramírez-Puerta BS. Hemoglobina glicosilada A1c vs. glucemia plasmática en ayunas de pacientes ambulatorios de un laboratorio médico. *Rev Salud Pública*. 2011;13:980-9.
39. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Del Pinto M, Repaci S, *et al*. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6:102-10.
40. Macín SM, Perna ER, Coronel ML, Kriskovich JO, Bayol PA, Franciosi VA, *et al*. Influencia de la concentración de glucemia en el momento del ingreso en la evolución a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1268-75.
41. Chen JH, Tseng CL, Tsai SH, Chiu WT. Initial serum glucose level and white blood cell predict ventricular arrhythmia after first acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2010;28:418-23.
42. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A, *et al*. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2004;147:42-8.
43. León-Aliz E, Moreno-Martínez FL, Pérez-Fernández GA, Vega-Fleites LF, Rabassa-López-Calleja MA. Índice leucoglucémico como marcador pronóstico de la evolución intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26:168-75.
44. León Aliz E, Pérez Fernández GA. Leucograma y glucemia en el pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo: Utilidad del índice leucoglucémico. *CorSalud* [Internet]. 2011 [citado 3 Mar 2016];3:93-102. Disponible en: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2011/v3n2a11/leucograma.htm>
45. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, *et al*. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPSU-TIMI 16) trial. *Circulation*. 2000;102:149-56.
46. Monneret D. Evaluation of HbA1c as a prognostic biomarker of cardiovascular events and mortality in nondiabetic patients: Methodological considerations. *Atherosclerosis*. 2015;242:19-21.
47. Liu Y, Yang YM, Zhu J, Tan HQ, Liang Y, Li JD. Prognostic significance of hemoglobin A1c level in patients hospitalized with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2011 [citado 15 Abr 2016];10:98. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC>

[3225330/pdf/1475-2840-10-98.pdf](#)

48. Ashraf H, Boroumand MA, Amirzadegan A, Talesh SA, Davoodi G. Hemoglobin A1C in non-diabetic patients: An independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Diabetes Res Clin Pract.* 2013;102:225-32.
49. Chan CY, Li R, Chan JY, Zhang Q, Chan CP, Dong M, *et al.* The value of admission HbA(1c) level in diabetic patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol.* 2011;34:507-12.
50. Rasoul S, Ottervanger JP, Bilo HJ, Timmer JR, van 't Hof AW, Dambrink JH, *et al.* Glucose dysregulation in nondiabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: acute and chronic glucose dysregulation in STEMI. *Neth J Med.* 2007;65:95-100.

Glycosylated hemoglobin and leukoglycemic index as prognostic determinations in acute coronary syndrome

Rosa E. Díaz Benítez^a, MD; Ana M. Correa Morales^b, MD; Luis M. Reyes Hernández^b, MD; Pedro A. Carvajal Sánchez^c, MD; Yohana Coronado Herrera^a✉, MD; and Enma M. González Rivera^a, MSc

^a Hospital Universitario Celestino Hernández Robau. Villa Clara, Cuba.

^b Cardiocentro Ernesto Che Guevara. Villa Clara, Cuba.

^c Hospital General Municipal Docente from Placetas. Villa Clara, Cuba.

Este artículo también está disponible en español

ARTICLE INFORMATION

Received: April 23, 2016

Accepted: June 2, 2016

Competing interests

The authors declare no competing interests

Acronyms

ACS: acute coronary syndrome

HbA1c: glycosylated hemoglobin

LGI: leukoglycemic index

On-Line Versions:

Spanish - English

ABSTRACT

Introduction: The acute coronary syndrome is one of the most frequent causes of morbidity and mortality worldwide, that is why it is important to find laboratory determinations of easy access, to help evaluating the prognosis of these patients.

Objective: To determine the prognostic value of the glycosylated hemoglobin (HbA1c) and the leukoglycemic index (LGI) in patients with acute coronary syndrome.

Method: A cross-sectional descriptive study was carried out in 142 diabetic and non-diabetic patients, with acute coronary syndrome, admitted to the Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau of Santa Clara, Cuba, from October 2012 to October 2013. The HbA1c, LGI, and complications after admission were evaluated during the study.

Results: A total of 40 diabetic and 102 non-diabetic patients were detected, with a mean age of 68.2 years and a prevalence of hypertension and dyslipidemia. As the LGI numbers increased, the frequency of complications in diabetics ($p=0.422$) and non-diabetics ($p=0.007$) also increased. The mean HbA1c of complicated diabetics (8.8%) was higher than that of non-diabetics (7.5%) ($p<0.01$). The 1443 of LGI values and 6.9% of HbA1c were established as complication predictors.

Conclusions: The joint evaluation of LGI and HbA1c was a predictor of high specificity and good sensitivity in both groups of study.

Key words: Leuko-glycemic index, Glycosylated hemoglobin A, Acute coronary syndrome, Risk assessment, Diabetes mellitus

Hemoglobina glucosilada e índice leucoglucémico como determinaciones pronósticas en el síndrome coronario agudo

RESUMEN

Introducción: El síndrome coronario agudo es una de las causas más frecuentes de morbilidad y mortalidad a nivel mundial; es importante encontrar determinaciones de laboratorio de fácil alcance que ayuden a valorar el pronóstico de estos pacientes.

Objetivo: Determinar el valor pronóstico de la hemoglobina glucosilada (HbA1c) y el índice leucoglucémico (ILG) en pacientes con síndrome coronario agudo.

✉ Y Coronado Herrera
Hospital Univ.ersitario Celestino
Hernández Robau. Calle Cuba s/n.
Santa Clara 50200. Villa Clara, Cuba.
E-mail address::
ycoronado@infomed.sld.cu

Método: Se realizó un estudio descriptivo transversal en 142 pacientes, diabéticos y no diabéticos, con síndrome coronario agudo, ingresados en el Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau de Santa Clara, Cuba, desde octubre de 2012 a octubre de 2013. Se evaluaron la HbA1c, el ILG y las complicaciones después del ingreso.

Resultados: Se encontraron 40 pacientes diabéticos y 102 no, con edad promedio de 68,2 años y predominio de hipertensión arterial y dislipidemia. A medida que aumentaron las cifras del ILG aumentó también la frecuencia de complicaciones en los diabéticos ($p=0,422$) y en los no diabéticos ($p=0,007$). La HbA1c media de los diabéticos complicados (8,8%) fue superior a la de los no diabéticos (7,5%) ($p<0,01$). Los valores 1443 del ILG y 6,9% de la HbA1c se establecieron como puntos de corte predictores de complicaciones.

Conclusiones: La valoración conjunta del ILG y la HbA1c resultó un predictor de alta especificidad y buena sensibilidad en ambos grupos de estudio.

Palabras clave: Índice leucoglucémico, Hemoglobina A glucosilada, síndrome coronario agudo, Medición de riesgo, diabetes mellitus

INTRODUCTION

Acute coronary syndrome (ACS) is one of the most serious forms of coronary artery disease and one of the most frequent causes of morbidity and mortality in developed and developing countries^{1,2}.

In the United States, 60 million adults suffer from cardiovascular disease, which is responsible for 42% of all deaths a year, costing 218 billion dollars. Ischemic heart disease represents one of the main causes of death in both the United States and Europe as well, where Spain has a 40% mortality rate, within 60% of cardiac deaths, in general³.

Cuba also suffers the scourge, where the prevalence of coronary artery disease, besides increasing, is manifested earlier. In 2009 and 2010, heart disease was the leading cause of death in all ages, with mortality rate of 197.8 and 211.8; as well as 11.1 and 11.5 years of potential life lost. Villa Clara was the fourth province in the country with the highest heart-disease mortality rates, 210.4⁴.

It is known that there is a link between thrombotic and inflammatory phenomena^{3,5,6}. Leukocytosis is a marker that reflects the inflammatory and hypercoagulable state accompanying the atherogenic process in this syndrome⁷⁻⁹. Hyperglycemia on the other hand, plays a facilitating role in the development of acute myocardial infarction, not only by reinforcing the consequences of the cellular damage produced by acute ischemia, but also by its amplifying effect on the inflammatory response¹⁰⁻¹³.

The leukoglycemic index (LGI) has been proposed as a prognostic marker of death and in-hos-

pital complications of ACS, superior to each of them separately (blood glucose or leukocytes), with a greater utility during the patients in-hospital follow-up¹⁴⁻¹⁶.

The white blood cell count and glycemia undoubtedly have a prognostic value, much more guaranteed by their easy availability and low cost. Their combined analysis, through LGI and glycosylated hemoglobin (HbA1c) calculation, could become a tool in the initial stratification of this type of patients. Therefore, this study aims to determine HbA1c and LGI values for predicting short-term complications of patients with ACS.

METHOD

A descriptive, cross-sectional study was conducted with 142 patients from 294, aged 35 or older, who entered were admitted to the Intensive Care Unit at Hospital Universitario Dr. Celestino Hernández Robau in Santa Clara, Cuba, the first 24 hours after ACS diagnosis, with or without ST segment elevation, from October 2012 to October 2013.

Those who had recently received blood transfusions (two months), had chronic kidney disease or liver dysfunction, and had a blood disorder such as recent anemia, hemolysis, or severe bleeding, were excluded; also those with previously known infectious, inflammatory, systemic or hematological diseases, and having hemoglobin variants.

The sample was divided into two groups according to the diagnosis or not of diabetes mellitus before admission, and the presence of complications at 30 days was investigated.

LGI description

Indicator that easily conjugates the inflammatory and metabolic response in ACS, after leukocyte count and glycemia determination. It was obtained by the following formula:

$LGI = \text{glycemia (mmol/L)} \times \text{conversion factor} \times \text{leucocytes (10}^9/\text{L)}$, according to the formula $LGI = [\text{glycemia (mg/dL)} \times \text{leucocytes (10}^6/\text{L})]/1000$, proposed by Quiroga¹⁵ and Reyes Prieto¹⁶. The reference formula was modified in order to perform the calculations and raise results, according to the International System of Units (SI).

Measurement: In real numbers, without unit of measure, with 4 reference ranges as used by Quiroga¹⁵, being the first author to describe it and comprising the following categories:

- ≤ 800
- 801 - 1600
- 1601 - 2400
- ≥ 2401

The absolute, relative and mean $\pm$ standard deviation indicators were used.

HbA1c description

Laboratory test that measures HbA1c, which is an indicator of erythrocyte exposure to current glycemia levels¹⁷.

Measurement: In real numbers, with unit of measure in percent of total hemoglobin, according to the National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP)¹⁸, on a scale according to glycemic control goals in diabetics referred to in the Manual for the diagnosis and treatment of diabetic patients at primary health level¹⁹.

- Good glycemic control: $<6.5\%$
- Acceptable glycemic control: 6.5 - 7%
- Poor glycemic control: $> 7\%$

For non-diabetic, on a scale according to Cuban consensus for type 2 diabetes mellitus in 2010²⁰.

- Values considered normal: $< 5.6\%$
- Pre-diabetes or impaired glucose tolerance: 5.6 - 6.4%

- Figures considered for diabetes diagnosis: $\geq 6.5\%$

The same indicators as for the LGI were used.

Ethical considerations

The study was carried out in accordance with the World Medical Association Declaration of Helsinki and the regulations of the *Centro de Investigaciones Médicas (CIMED)*, and was reviewed and approved by the Scientific Committee of the Institution and discussed by the Research Ethics Committee.

Statistical analysis

Data was processed with SPSS 15.0 statistical software for Windows. The qualitative variables were expressed in absolute and relative frequencies; quantitative variables were expressed as mean $\pm$ standard deviation. The degree of association between the qualitative variables was determined by the Chi-square statistic; and Student t test for independent samples was used to compare the means of quantitative variables. In order to determine LGI and HbA1c accuracy as prognostic tests, ROC curves and determination of the C statistic were used, which is the value obtained from the area under the curve, which also allowed obtaining a cut-off value. Significant value was set at $p < 0.05$ and highly significant at $p < 0.01$. In addition, sensitivity, specificity, positive and negative predictive values were calculated.

RESULTS

The sample consisted of 142 patients, (28.2%) diabetic and 102 (71.8%) non-diabetic. Mean age was 68.2 ± 10.3 years and male predominated: 52.5% in diabetics and 60.8% in non-diabetics.

Regarding cardiovascular risk factors, 60% of diabetics and 62.7% of non-diabetics had a history of hypertension. Dyslipidemia was reported by 45% in the former and 46.1% in the latter, obesity in 37.5% of diabetics and smoking in 34.1% of non-diabetics. In addition, 35% of diabetics and 31.4% of non-diabetics

had a family history of coronary artery disease.

Complications

47.5% of diabetic patients and 28.4% of non-diabetic had complications with a 0.905 variation coefficient in the former and 0.366 in the latter. Mortality was 47.4% in diabetics and 17.2% in non-diabetics, with a variation coefficient of 0.901 and 0.208 respectively.

LGI value

LGI mean value was 1890 ± 848 in diabetic patients, white blood cell count 10.8 ± 2.2 , and fasting blood glucose 9.6 ± 3.6 . LGI average number for non-diabetics was 1237 ± 488 , white blood cell count was 9.8 ± 2.2 , and fasting blood glucose was 6.9 ± 1.8 (Table 1).

It was observed that diabetic patients with LGI values below 800 had no complications according to the established ranges. They occurred in 30.8% of diabetics with LGI ranging from 801 to 1600, in 52.9% with values between 1601 and 2400, and in 66.7% of those with figures above 2400.

Non-diabetic patients with values below 800 had no complications. In the LGI range between 801 and 1600, only 12.1% had complications; from 1601 to 2400, 75%; and with values above 2400, all patients in the non-diabetic group had complications.

Strength of predictive value from LGI complications was established through statistic c, where an area under the ROC curve of 0.797 (95% confidence interval, 0.713-0.880) was evidenced. LGI's optimal value as a complications predictor in this study population was set up at the cut-off point

Table 1. LGI mean values and its components.

Analytical determinations	Mean $\pm$ SD		t-Test
	Diabetics	Non-diabetics	
Leukogram	10.8 ± 2.2	9.8 ± 2.2	p = 0.013
Glucose	9.6 ± 3.6	6.9 ± 1.8	p = 0.000
LGI	1890 ± 848	1237 ± 488	p = 0.000

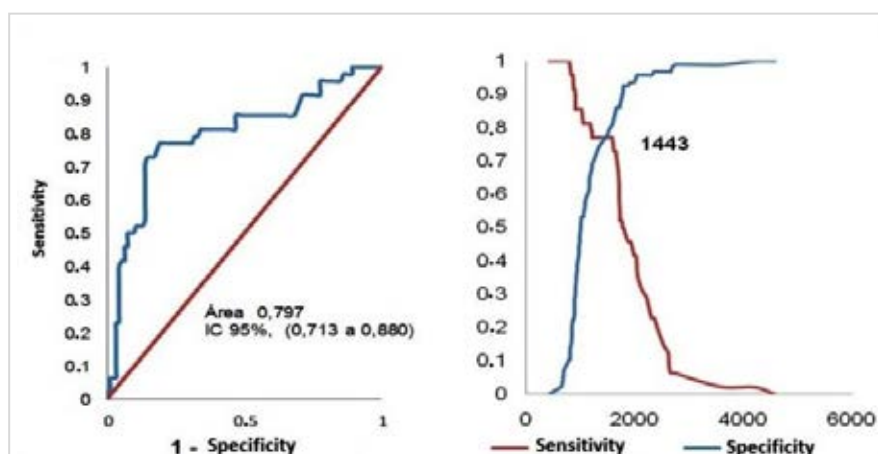


Figure 1. ROC curve and LGI cut-off point for prognostic value of complications in ACS patients.

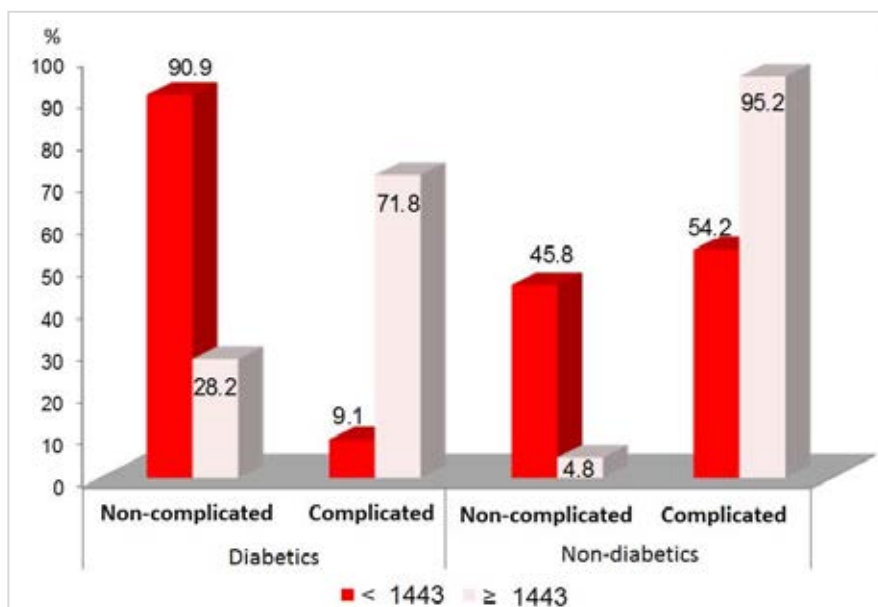


Figure 2. Complications according LGI cut-off point according to study group. Diabetics: $\chi^2=7.77$ and $p=0.047$; non-diabetics: $\chi^2=28.41$ and $p=0.018$; between groups: $t=12.71$ and $p=0.042$.

raised from the exploratory analysis of the ROC curves for the best sensitivity and specificity values.

Hence it was 1443 without distinction between diabetics and no-diabetics (**Figure 1**).

71.8% of diabetics and 95.2% of non-diabetics presented complications with an LGI value higher than the calculated cut-off point. With LGI figures below 1443, 9.1% from the former had complications and 54.2% from the latter. In uncomplicated diabetics the proportion of patients with LGI values above 1443 was 28.2% and in non-diabetic 4.8% (**Figure 2**).

HbA1c value

With respect to HbA1c values, complicated diabetics had an average HbA1c value of $8.8 \pm 1.83\%$, and non-diabetic, $7.5 \pm 1.50\%$ (**Figure 3**).

When assessing HbA1c as a predictor of complications in ACS patients, an area under the curve of 0.742 (95% confidence interval, 0.662-0.882) was obtained. The intersection between the best sensitivity and specificity values of this statistical procedure allowed determining the cut-off point for the appearance of complications in the value of 6.9% (**Figure 4**).

With HbA1c figures below that value, determined as cut-off point, 6.2% of diabetics and 13.1% of non-diabetics had complications. 75% of the former and 71.3% of the latter who had figures greater than or equal to 6.9% on this indicator, had some post-admission complications, as shown in **figure 5**.

In diabetic patients, HbA1c levels above 7% have an important clinical value. 72.5% of the cases in this study with such value had poor glycemic control. None of the patients with good glycemia control suffered complications. 5.3% of those who had an acceptable control had some complication after admission, and 94.7% from the total diabetics involved had poor glycemic control (**Table 2**).

28.4% of non-diabetics were in the pre-diabetic range. With these HbA1c figures, 20.7% from all non-diabetics had complications. 41.2% of the patients in this group had values of this indicator equal to or

greater than 6.5%, from which 79.3% had complications (**Table 3**).

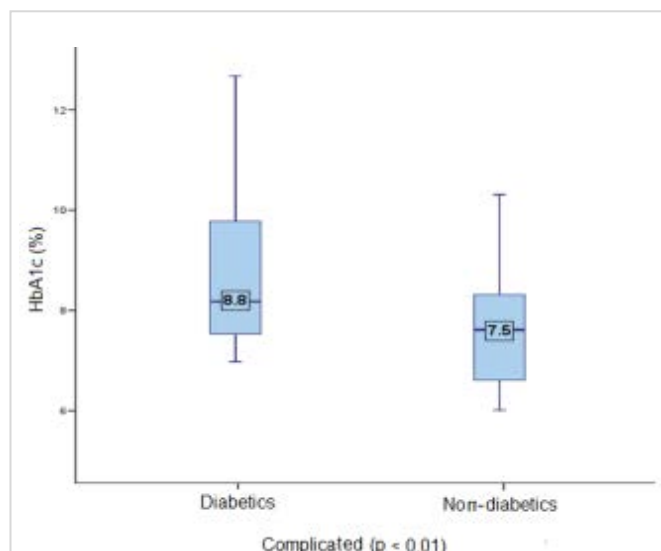


Figure 3. Mean values of HbA1c in complicated patients according to study group.

Table 2. Diabetic patients according to complications and glycemic control.

HbA1c (%)	Complicated		Non- complicated		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 6.5	0	0	3	14.3	3	7.5
6.5 – 7	1	5.3	7	33.3	8	20.0
> 7	18	94.7	11	52.4	29	72.5
Total	19	47.5	21	52.5	40	100

$\chi^2 = 88.37$; $p=0.001$

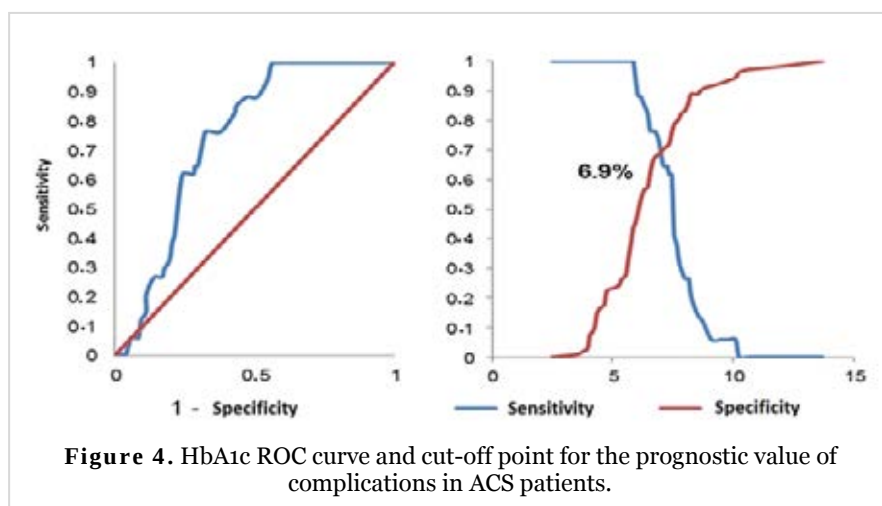


Figure 4. HbA1c ROC curve and cut-off point for the prognostic value of complications in ACS patients.

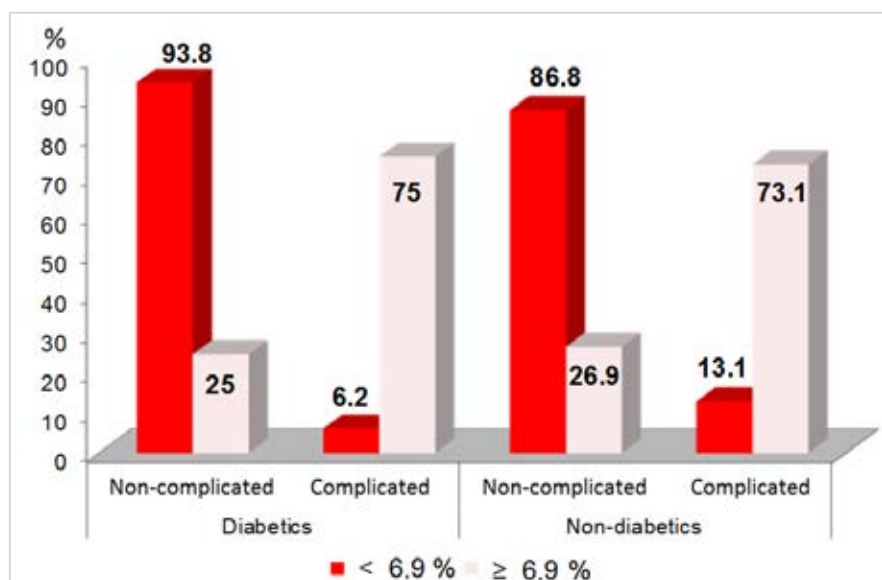


Figure 5. Complications according to HbA1c cut-off value according to study group. Diabetics: $\chi^2=30,12$ and $p=0,012$; non-diabetics: $\chi^2=6,63$ and $p=0,005$; between groups: $t=1,885$ and $p=0,041$.

Table 3. Non-diabetic patients according to HbA1c complications and ranges.

HbA1c (%)	Complicated		Non-complicated		Total	
	Nº	%	Nº	%	Nº	%
< 5.6	0	0	31	42.5	31	30.4
5.6 – 6.4	6	20.7	23	31.5	29	28.4
≥ 6.5	23	79.3	19	26.0	42	41.2
Total	29	28.4	73	71.6	102	100

$\chi^2 = 79.08$; $p=0.049$

Table 4. LGI/HbA1c complications relation and predictive values according to study group.

Leuco-glycemic index	HbA1c (%)	Complications					
		Diabetics			Non-diabetics		
		Sí	No	Total	Sí	No	Total
≥ 1443	≥ 6.9	16	6	22	13	3	16
< 1443	< 6.9	0	5	5	1	56	57
Other variants		3	10	13	15	14	29
Total		19	21	40	29	73	102

Risk prediction statistics

Sensitivity	0.73	0.81
Specificity	1.00	0.98
Positive predictive value	1.00	0.93
Negative predictive value	0.45	0.95
Relative Risk	1.83	18.26

LGI and HbA1c combined value

According to cut-off points calculated for each determination, 16 out of 22 diabetic patients and 13 out of 16 non-diabetic who simultaneously had $LGI \geq 1443$ and $HbA1c \geq 6.9\%$ had complications. None of the 5 diabetics and only 1 out of 57 non-diabetic patients who presented figures below these values had short-term complications after admission (**Table 4**)

DISCUSSION

Age, male sex, presence of risk factors and previous manifestations of coronary artery disease are variables associated with a greater severity of ischemic heart disease and, therefore, increase the probability for an unfavorable outcome¹⁴.

These patients average age was over 65 years, which coincides with Cabrerizo^{14,21} and Cid Álvarez²², and differs from Quiroga¹⁵ and Juárez Baizabal²³ results.

Cardiovascular risk is more common in men than in women. However, male predominance is only up to 50 years, from where risks are similar in both sexes²⁴⁻²⁶. This equality, as age increases, may be due to the estrogen concentrations decrease in postmenopausal women¹⁴. The predominance of male patients with coronary artery disease was similar to that found by other authors^{15,16,23,27}.

Cardiovascular risk factors are related to most acute cor-

onary disease events²⁸. A meta-analysis of nine large prospective studies found a significant relationship between diastolic arterial hypertension and the risk of ischemic heart disease; likewise, the isolated increase in systolic blood pressure is also associated with an increase in cardiovascular risk. Results from the present study are consistent with other several researches^{14-16,21,24,27,29}.

Dyslipidemia presented a similar behavior. Caborerizo¹⁴ and McCune²⁷ analyzed this risk factor and reported high lipid values in patients with coronary artery disease. All forms of hyperlipidemia associated with an increase in plasma levels of total cholesterol, low density lipoproteins, or both, are associated with an increased risk of ischemic heart disease. Hypertriglyceridemia is also associated with increased atherosclerotic risk, although it is difficult to separately determine the role of each factor in the risk of ischemic heart disease³⁰.

On the other hand, diabetics have two- to three-fold risk of cardiovascular disease than non-diabetics¹⁴. Although this disease was not a predominant risk factor in the present study, the frequency obtained was similar to that found by other authors^{14,16,21-24,29}. As it is known, atherosclerosis occurs earlier, more intense, more diffuse, and progresses more rapidly in diabetics^{31,32}.

Authors such as Monteiro et al.¹¹, Zamora and Marrugat³³, and Palma Gámiz³⁴ have pointed out that diabetic patients have a greater propensity for cardiovascular disease and a worse prognosis in an ACS course compared to non-diabetics. In fact, diabetes mellitus has been defined as a cardiovascular disease of metabolic origin²⁴. Quiroga¹⁵ points out that, due to the facilitating role of hyperglycemia in the development of ACS and the reinforcement of the consequences of cellular damage caused by acute myocardial ischemia, the negative influence of diabetes and hyperglycemia on the prognosis of ACS patients it is likely to expect a negative influence of diabetes and hyperglycemia in ACS patients' prognosis. In the sample studied, diabetic patients presented complications in greater proportion than non-diabetics, which coincides with Capes³⁵, Vivas³⁶ and Currie³⁷ findings. It has been established in several studies^{13,16,35,38-41} that during an ACS, hyperglycemia can occur in patients with and without diabetes mellitus diagnosis. Similarly, white blood cell count rises and eventually is indicated as an independent marker of morbidity and mortality in these patients^{8,16,21,41,42}. This fact was evidenced by the high mean

values of these indicators present in the sample studied.

LGI easily matches these laboratory variables. Leon-Aliz et al.^{43,44} report results similar to ours, where the appearance of complications was directly related to LGI increase, regardless the presence or absence of diabetes mellitus. Quiroga¹⁵ and Reyes Prieto¹⁶ give equal prognostic value to this indicator. However, different results have been presented on this subject. Quiroga¹⁵, who pioneered these studies, reports a figure of 1600 LGI having a strong association with in-hospital complications; Reyes Prieto¹⁶ points it out in 1550; while León-Aliz et al.⁴³ report 1158.

1443 cut-off value obtained in this study with statistic $c=0.797$ –which assigns a good prognostic value– differs from the cut-off values mentioned above, which could be a reflection of a differentiated behavior in terms of glycemia figures in different populations, where factors related to diet, lifestyle and environment are very important; as well as samples size and performance of analytical determinations under different laboratory conditions.

Regardless the differences found in cut-off points, a strong association between LGI high figures above these values and the onset of complications is evidenced in each of the referred studies, which indicates it as a prognostic marker for complications in ACS, a fact that was corroborated in the present study.

Hyperglycemia produces hemodynamic changes and increased arrhythmogenicity, atherosclerotic plaque instability and impaired immune response, with increased morbidity and mortality^{14,45,46}. Leukocytosis, on the other hand, favors microvascular obstruction and lesion extension⁴⁴, and may even lead to ventricular dysfunction^{9,14}. Therefore, considering that LGI depends on these determinations figures, it is not surprising that patients with this indicator values higher than the determined cut-off point have a higher frequency of complications.

In this study, HbA1c also showed higher mean values in complicated diabetic patients compared to non-diabetic ones ($p<0.01$). Its cut-off point of 6.9% does not differ from that reported by Cid Álvarez et al.²², who established 7% in ACS patients. Meanwhile, Liu et al.⁴⁷ suggest that this can be estimated in a 5-8% range. It should be noted that, like the LGI cut-off value obtained in this research, that of HbA1c is consistent with the values that other authors have obtained from $c=0.742$, which gives it the category of

good predictor.

In other investigations^{23,24,27} HbA1c prognostic importance in diabetic patients with coronary heart disease has been commented, and an inadequate metabolic control has been reported in the majority of diabetic patients with this disease, results that coincide with those found in the present study in which 72.5% of them had figures above 7% and a higher frequency of complications, with a statistically significant difference. So it can be inferred that the majority of diabetic patients with HbA1c above 7% are more likely to have complications.

On the other hand, the existence in the study sample of non-diabetic patients with HbA1c levels similar to those of diabetics reveals an insufficient glucose metabolism regulation, suggesting the presence of a “pre-diabetic” stage, as several studies reveal^{24,27,38}. However, Liu *et al.*⁴⁷ and Ashraf *et al.*⁴⁸ reported that high HbA1c levels constitute an independent prognostic factor of mortality in non-diabetic ACS patients, but not in patients with diabetes. Others, such as Chan *et al.*⁴⁹ and Rasoul *et al.*⁵⁰, found no association between this indicator values and the occurrence of complications in their patients, so those findings do not agree with these of the present study.

LGI and HbA1c combined assessment proved to be a predictor with excellent specificity in both study groups, with a sensitivity of 0.73 (good) in diabetics and of 0.81 (excellent) in non-diabetics, which allows evaluating both combined determinations as good predictors of short-term ACS complications.

No previous studies were found to correlate the prognostic value of LGI and HbA1c overall levels in ACS patients. However, the results of this investigation confirm that, in the case of a patient who has suffered an ACS, the presence of high LGI and HbA1c levels enables to predict with good precision the incidence of short-term complications.

CONCLUSIONS

LGI together with HbA1c with high values –above 1443 and 6.9% respectively– constitute a short-term complications predictor of high specificity and good sensitivity in patients who have suffered an ACS, despite the presence or not of diabetes mellitus.

REFERENCES

1. Fox KA, Langrish JP. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol.* 2010;63:629-32.
2. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, *et al.* Guías de práctica clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2009;62:293,e1-47.
3. Dégano IR, Elosua R, Marrugat J. Epidemiología del síndrome coronario agudo en España: estimación del número de casos y la tendencia de 2005 a 2049. *Rev Esp Cardiol.* 2013;66:472-81.
4. Ministerio de Salud Pública, Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario Estadístico de Salud 2010 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2011 [Accessed Apr 5, 2016]. Available at: <http://files.sld.cu/dne/files/2011/04/anuario-2010-e-sin-graficos1.pdf>
5. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanom-sup S, Onen CL, *et al.* Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction: A case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol.* 2010;25;55:2390-8.
6. Ford ES, Zhao G, Li C. Pre-diabetes and the risk for cardiovascular disease: a systematic review of the evidence. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1310-7.
7. Bodí V, Sanchís J, Llacer A, Fácila L, Núñez J, Pellicer M, *et al.* Indicadores pronósticos del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol.* 2003;56:857-64.
8. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. OPUS-TIMI 16 Investigators. *Am J Cardiol.* 2001; 87:636-9.
9. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, *et al.* Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2008;45:1638-43.
10. Sanjuán R, Núñez J, Blasco ML, Miñana G, Martínez-Maicas H, Carbonell N, *et al.* Implicaciones pronósticas de la hiperglucemia de estrés en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Estudio observacional prospectivo. *Rev Esp Cardiol.* 2011;64:201-7.
11. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providência LA. Hyperglycaemia at admission in

- acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17:155-9.
12. Montiel Dacosta JA, Santaló i Bell M, Balaguer Martínez JV, Tembours Ruiz F, Povar Marco J, Gich Saladich I. Factores pronóstico a corto plazo en los ancianos atendidos en urgencias por síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. *Emergencias*. 2011;23:455-60.
 13. Sala J, Masiá R, González de Molina FJ, Fernández-Real JM, Gil M, Bosch D, et al. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:707-12.
 14. Cabrerizo García JL. Biomarcadores pronósticos en el síndrome coronario agudo [Tesis] [Internet]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2009 [Accessed Apr 5, 2016]. Available at: <https://zaguan.unizar.es/record/3264/files/TESIS-2009-059.pdf>
 15. Quiroga Castro W, Conci E, Zelaya F, Isa M, Pacheco G, Sala J, et al. Estratificación del riesgo en el infarto agudo de miocardio según el índice leucoglucémico. ¿El "Killip-Kimball" de laboratorio? *Rev Fed Arg Cardiol*. 2010;39:29-34.
 16. Reyes Prieto ML, Echeverría RF, Chuquel CH, Lange JM, Escalante JM, Comisario RM, et al. Teoría inflamatoria del SCA: Índice leucoglucémico como factor pronóstico. [Internet]. *Rev CONAREC*. 2012 [Accessed Apr 5, 2016];27:31-5. Available at: <http://www.revistaconarec.com.ar/art/imagenes/88/pdf88.pdf>
 17. Hemoglobina glicosilada - Diabetes [Internet]. 2013 [Accessed Apr 15, 2016] Available at: <http://salud.kioskea.net/faq/4211-hemoglobina-glicosilada-diabetes>
 18. National Glycohemoglobin Standardization Program. Factors that interfere with GHB test results [Internet]. 2010 [Accessed Apr 15, 2016]. Available at: <http://www.ngsp.org/factors.asp>
 19. Díaz Díaz O, Orlandi González N, Álvarez Seijas E, Castelo Elías-Calles L, Conesa González AI, Gandul Salabarría L, et al. Manual para el diagnóstico y tratamiento del paciente diabético a nivel primario de salud. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2011 [Accessed Apr 21, 2016];22(Supl 11):62-6. Available at: http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol22_sup_11/suplemento_2011_rcend_vol22.pdf
 20. Colectivo de autores. Consenso cubano de diabetes mellitus tipo 2. Guías cubanas de práctica clínica basada en la evidencia sobre el pesquise, diagnóstico y tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La Habana: INEM; 2010.
 21. Cabrerizo JL, Zalbae B, Pérez JI, Ruiz F. Recuento leucocitario y riesgo cardiovascular tras un síndrome coronario agudo. *Rev Med Chile*. 2010;138:274-80.
 22. Cid Álvarez AB, González Babarro E, García Acuña JM, Santás Álvarez M, Trillo Nouche R, López Otero D, et al. Impacto pronóstico de los niveles de hemoglobina glicosilada en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(Supl 3):4.
 23. Juárez Baizabal MC, González Bárcena D, Ramos Corrales MA, Valles Sánchez VE, Jiménez Ricárdez CM. Niveles de hemoglobina glucosilada en pacientes con infarto agudo de miocardio con y sin diagnóstico de diabetes mellitus previo. *Acta Méd Grupo Ángeles*. 2005;3:25-32.
 24. Green Conaway DL, Enriquez JR, Barberena JE, Jones PG, O'Keefe JH, Spertus JA. Assessment of and physician response to glycemic control in diabetic patients presenting with an acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2006;152:1022-7.
 25. Min JK, Dunning A, Gransar H, Achenbach S, Lin FY, Al-Mallah M, et al. Medical history for prognostic risk assessment and diagnosis of stable patients with suspected coronary artery disease. *Am J Med*. 2015;128:871-8.
 26. Cardiopatía isquémica. En: Roca Goderich R. *Temas de Medicina Interna*. 4ta ed. La Habana: Oriente; 2002. p. 392.
 27. McCune C, Maynard S, McClements B, Lindsay JR. HbA1c for Diabetes screening in acute coronary syndrome: time for a reappraisal of the guidelines? *Ulster Med J*. 2015;84:154-6.
 28. Gómez-Talavera S, Núñez-Gil IJ. Respuesta: Predicción del riesgo en el paciente anciano con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2014;49:151.
 29. Luciardi H, Muntaner J. Índice leucoglucémico: tan simple, ¿tan útil? *Rev Fed Arg Cardiol*. 2010;39:1-3.
 30. Merchante A, Ibarra JM, Becerra A, Hernández A. Dislipemia diabética. En: *Diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular*. Sociedad Española de Diabetes (SED). España: Ediciones Mayo; 2006. p. 41-54.
 31. Piña Rivera Y, Cruz Hernández LO, Parlá Sardiñas J, Fernández Marrero MM. Isquemia mio-

- cárdica silente en diabéticos tipo 2. *Rev Cubana Endocrinol* [Internet]. 2012 [Accessed Apr 21, 2016];23:139-49. Available at: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532012000200004
32. Matheus AS, Tannus LR, Cobas RA, Palma CC, Negrato CA, Gomes MB. Impact of diabetes on cardiovascular disease: An update. *Int J Hypertens* [Internet]. 2013 [Accessed Apr 21, 2016]; 2013:653789. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3603160/>
33. Zamora A, Marrugat J. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:751-62.
34. Palma Gámiz JL. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. *Rev Esp Cardiol*. 2007;7(Supl H):12-9.
35. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: A systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
36. Vivas D, García-Rubira JC, González-Ferrer JJ, Núñez-Gil I, del Prado N, Fernández-Ortiz A, *et al*. Valor pronóstico de la primera glucemia en ayunas en comparación con la glucemia al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:458-64.
37. Currie CJ, Peters JR, Tynan A, Evans M, Heine RJ, Bracco OL, *et al*. Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: A retrospective cohort study. *Lancet*. 2010;375:481-9.
38. Múnera-Jaramillo MI, Restrepo-Lozada MA, Gómez Bahamón LM, Mesa-Suarez DR, Ramírez-Puerta BS. Hemoglobina glicosilada A1c vs. glucemia plasmática en ayunas de pacientes ambulatorios de un laboratorio médico. *Rev Salud Pública*. 2011;13:980-9.
39. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Del Pinto M, Repaci S, *et al*. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6:102-10.
40. Macín SM, Perna ER, Coronel ML, Kriskovich JO, Bayol PA, Franciosi VA, *et al*. Influencia de la concentración de glucemia en el momento del ingreso en la evolución a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:1268-75.
41. Chen JH, Tseng CL, Tsai SH, Chiu WT. Initial serum glucose level and white blood cell predict ventricular arrhythmia after first acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2010;28:418-23.
42. Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum A, *et al*. Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: Findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*. 2004;147:42-8.
43. León-Aliz E, Moreno-Martínez FL, Pérez-Fernández GA, Vega-Fleites LF, Rabassa-López-Calleja MA. Índice leucoglucémico como marcador pronóstico de la evolución intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del ST. *Clin Invest Arterioscl*. 2014;26:168-75.
44. León Aliz E, Pérez Fernández GA. Leucograma y glucemia en el pronóstico de pacientes con síndrome coronario agudo: Utilidad del índice leucoglucémico. *CorSalud* [Internet]. 2011 [Accessed Mar 3, 2016];3:93-102. Available at: <http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2011/v3n2a11/leucograma.htm>
45. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Langer A, Caspi A, Berink P, *et al*. Oral glycoprotein IIb/IIIa inhibition with orbofiban in patients with unstable coronary syndromes (OPSU-TIMI 16) trial. *Circulation*. 2000;102:149-56.
46. Monneret D. Evaluation of HbA1c as a prognostic biomarker of cardiovascular events and mortality in nondiabetic patients: Methodological considerations. *Atherosclerosis*. 2015;242:19-21.
47. Liu Y, Yang YM, Zhu J, Tan HQ, Liang Y, Li JD. Prognostic significance of hemoglobin A1c level in patients hospitalized with coronary artery disease. A systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* [Internet]. 2011 [Accessed Apr 15, 2016];10:98. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3225330/pdf/1475-2840-10-98.pdf>
48. Ashraf H, Boroumand MA, Amirzadegan A, Talesh SA, Davoodi G. Hemoglobin A1C in non-diabetic patients: An independent predictor of coronary artery disease and its severity. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102:225-32.
49. Chan CY, Li R, Chan JY, Zhang Q, Chan CP, Dong M, *et al*. The value of admission HbA(1c) level in diabetic patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol*. 2011;34:507-12.
50. Rasoul S, Ottervanger JP, Bilo HJ, Timmer JR, van 't Hof AW, Dambrink JH, *et al*. Glucose dysregula-

tion in nondiabetic patients with ST-elevation myocardial infarction: acute and chronic glucose

dysregulation in STEMI. *Neth J Med.* 2007;65:95-100.