

## Influencia de Leucocitos y Glucemia en el Pronóstico de Pacientes con Infarto Agudo de Miocardio

Antonio Eduardo P. Pesaro, Jose Carlos Nicolau, Carlos V. Serrano Jr., Rodrigo Truffa, Marcus Vinicius B. Gaz, Ralf Karbstein, Roberto R. Giraldez, Roberto Kalil Filho, José A. Ramires

Instituto do Coração - Hospital de Clínicas - Facultad de Medicina - Universidad de São Paulo (HCFMUSP), São Paulo, SP - Brasil

### Resumen

**Fundamento:** Estudios previos demostraron que tanto la leucocitosis como la hiperglucemia verificadas cuando de la admisión de pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), están correlacionadas con la mortalidad intrahospitalaria. Sin embargo, poco se sabe acerca del impacto de esos marcadores a largo plazo.

**Objetivo:** Evaluar, a corto y largo plazos, la influencia de los niveles de glucosa y leucocitos en el pronóstico de pacientes con IAM.

**Métodos:** Se analizaron, retrospectivamente, a 809 pacientes (edad promedio  $63,2 \pm 12,87$  años) con IAM, incluidos de forma prospectiva y consecutiva en banco de datos específico.

**Resultados:** a) En la fase intrahospitalaria se compararon los valores promedio obtenidos entre pacientes que murieron o sobrevivieron: leucocitosis  $12.156 \pm 5.977$  vs  $10.337 \pm 3.528$  ( $p=0.004$ , 95% IC= 976-2663); glucosa  $176 \pm 105$  mg/dl vs  $140 \pm 72$  mg/dl ( $p<0.001$ , 95% IC= 19.4 – 52.6), respectivamente. b) En el modo ajustado, se verificó el mismo estándar [valores de  $p$ : 0.002 (t-ratio 3.05), 0.04 (t-ratio 2.06), respectivamente]. c) Seguimiento a largo plazo: el análisis univariado reveló valores de  $P$  de 0.001 (t-ratio 3.3),  $<0.001$  (t-ratio 4.16), respectivamente. Ya el análisis multivariado:  $P=0.001$  (t-ratio 3,35), 0.08 (t-ratio 1,75), respectivamente. d) Tras la exclusión de las muertes intrahospitalarias, los niveles leucocitarios ( $P=0.989$ ) y la glucemia ( $P=0.144$ ) no permanecieron correlacionadas significativamente con la mortalidad. Igual resultado se verificó en el análisis multivariado.

**Conclusión:** Los niveles de leucocitos y glucemia al ingreso de pacientes con IAM resultan excelentes predictores de mortalidad intrahospitalaria, y pobres predictores de óbitos a largo plazo. (Arq Bras Cardiol 2009;92(2):84-89)

**Palabras clave:** Leucocitosis, glucosa, infarto de miocardio.

### Introducción

Pacientes con síndromes isquémicos inestables del miocardio (SIIM) deben ser sometidos rutinariamente a estratificación de riesgo así que llegan al hospital. La función de esa estratificación precoz consiste en determinarse el riesgo y el pronóstico de dichos pacientes, lo que permite orientar más adecuadamente su terapéutica y seguimiento clínico. En este sentido, han sido ampliamente utilizados para estratificación precoz la clasificación de Braunwald<sup>1</sup> y los scores de riesgo publicados por el grupo TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*)<sup>2,3</sup>, tanto para SIIM sin supradesnivel del segmento ST (en el ECG), como para infarto agudo de miocardio con supradesnivel de ST. No obstante, otros marcadores de riesgo han sido investigados en el intento de volver más precisa esta evaluación a corto y largo plazos. Estudios previos demostraron que la leucocitosis y la hiperglucemia detectadas al ingreso de los pacientes con IAM están correlacionadas con la mortalidad

intrahospitalaria<sup>4,7</sup>. Sin embargo, poco se sabe acerca del impacto de esos marcadores a largo plazo.

De este modo, el propósito principal de este estudio fue evaluar la influencia de los niveles de glucosa y leucocitos en el pronóstico a corto y largo plazos de pacientes con IAM, así como comparar el impacto de esos “nuevos” marcadores en relación con los marcadores “tradicionales”, tales como fracción de eyección ventricular izquierda y edad.

### Métodos

Se trata de un estudio unicéntrico, cuyos pacientes se seleccionaron en una unidad coronaria de terapia intensiva. Se analizaron, retrospectivamente, a 809 pacientes (edad promedio  $63,2 \pm 12,87$  años) con IAM, incluidos de forma prospectiva y consecutiva en banco de datos específico entre febrero de 1998 y julio de 2005. Los criterios utilizados para el diagnóstico de IAM fueron: curva de troponina o creatina quinasa MB (CK-MB); asociada a uno de los siguientes factores como mínimo: síntomas isquémicos, desarrollo de ondas Q patológicas en el electrocardiograma (ECG), alteraciones electrocardiográficas indicativas de isquemia (elevación o depresión de ST) o postintervención coronaria.

**Correspondencia:** Antonio Eduardo Pereira Pesaro •  
Rua Carlos Millan, 22 / 141, J Paulistano - 01456-030 - São Paulo, SP - Brasil  
E-mail: eduardopesaro@hotmail.com  
Artículo recibido el 23/10/07; revisado recibido el 14/04/08;  
aceptado el 09/06/08.

Se siguieron a los pacientes por hasta 6,4 años (tiempo promedio de supervivencia 5,15 años), con evaluaciones prospectivas anuales respecto a la mortalidad. El seguimiento de la población se realizó anualmente por teléfono o entrevista personal. A los pacientes (o familiares) se les buscaban por medio de llamadas telefónicas, visitas al consultorio, o por búsqueda activa personal (el investigador buscaba a los pacientes en sus locales de trabajo, residencias, vecindad, etc.).

Se analizaron los valores de las primeras dosificaciones de leucocitos y glucemia, con relación al pronóstico intrahospitalario y al de largo plazo. Se realizó la colecta de sangre para dosificación de glucemia y leucocitos en el momento de la llegada del paciente al hospital.

En los modelos ajustados, se tomaron en consideración las siguientes variables: historia de angioplastia, cirugía de revascularización de miocardio, infarto de miocardio, diabetes, tabaquismo, antecedente de insuficiencia cardíaca (IC), edad, sexo, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, supradesnivel del segmento ST, glucemia, leucocitos, fracción de eyección (primer ecocardiograma; método de Simpson), presencia de fibrinólisis y angioplastia primaria. Para la fase intrahospitalaria, se aplicaron la prueba t de student o prueba de Kruskal-Wallis (análisis univariados) y así como también la regresión logística (análisis multivariado). En los análisis de largo plazo se aplicó la regresión de Cox ("Cox proportional hazards estimation"). Se utilizó el método step wise<sup>8</sup> (con 0,10 de entrada y 0,10 de salida) para evaluación de la regresión logística.

## Resultados

### A. Población del estudio

Los datos relativos a la población estudiada están en la Tabla 1.

### B. Fase intrahospitalaria

En la fase intrahospitalaria, 92 pacientes (11,37%) fallecieron. El tiempo promedio de óbito fue de 94 horas (95% IC; 60,90-127,0). Se compararon los valores promedio calculados para las variables entre pacientes que fallecieron o supervivieron: leucocitos  $12156 \pm 5977$  vs.  $10337 \pm 3528$  ( $p=0.004$ , 95% IC= 976-2663); glucosa  $176 \pm 105$  mg/dl vs.  $140 \pm 72$  mg/dl ( $p<0.001$ , 95% IC= 19.40 - 52.60), respectivamente. Como se puede notar, ambas variables analizadas se correlacionaron de forma significativa con el peor pronóstico.

La Tabla 2 demuestra los resultados del modelo multivariado. Tras análisis de regresión logística de 16 variables, a través del modelo step wise (con 0,10 de entrada y 0,10 de salida), se observó que sólo 5 variables se correlacionaron de modo significativa e independiente con la mortalidad intrahospitalaria: glucemia, leucocitos, edad, fracción de eyección y presión arterial sistólica.

### C. Seguimiento tardío

#### C.1. Población global

En la fase extra hospitalaria hubo 94 muertes adicionales. La probabilidad de supervivencia global fue del 77% (Kaplan-Mayer). En relación al seguimiento a largo plazo, tomando en

cuenta la totalidad de los pacientes, se revelan correlaciones significativas entre glucemia y leucocitos con la mortalidad, como revela la Tabla 3.

La Tabla 4 demuestra que, en el modelo multivariado, seis variables evaluadas permanecieron como factores pronósticos en la evolución a largo plazo en la población global. Sin embargo, la glucemia presentó sólo una tendencia de correlación con la mortalidad.

#### C.2. Pacientes supervivientes a la fase intrahospitalaria

Como se nota en la Tabla 5, al excluirse los óbitos hospitalarios, leucocitos y glucemia dejan de correlacionarse con evolución a largo plazo. Dicho con otras palabras, el valor

Tabla 1 - Características de la población estudiada

Característica	Número de Pacientes (%) Total = 809
Edad (años)	63,20 ± 12,87
Fracción de Eyección	53,90 ± 15%
<b>Antecedentes</b>	
Angioplastia	99 (12,2)
Cirugía de RM	115 (14,2)
Diabetes	212 (26,3)
Tabaquismo	240 (29,6)
IAM	211 (26,0)
Insuficiencia cardíaca	41 (5,0)
<b>Sexo</b>	
Masculino	593 (73,3)
Femenino	216 (26,7)
<b>Electrocardiograma</b>	
Con supra ST	487 (60,3)
Sin supra ST	322 (39,7)
<b>Repercusión</b>	
Fibrinólisis	242 (49,7)*
Angioplastia Primaria	144 (29,6)*

RM - Revascularización de miocardio; \*Porcentaje de los pacientes con supradesnivel de ST

Tabla 2 - Valor pronóstico de las variables analizadas durante la fase intrahospitalaria: análisis multivariado

Variables	t-ratio	P
Leucocitos	3,05	0,002
Glucemia	2,06	0,04
Edad	6,07	<0,001
FE (%)	-3,46	0,001
PAS	-5,56	<0,001

PAS - presión arterial sistólica; FE - fracción de eyección

## Artículo Original

**Tabla 3 - Valor pronóstico de las variables analizadas a largo plazo: análisis univariado para la población global**

Variables	t-ratio	P
Leucocitos	3,30	0,001
Glucemia (mg/dl)	4,16	<0,001

**Tabla 4 - Valor pronóstico de las variables analizadas a largo plazo: análisis multivariado para la población global**

Variables	t-ratio	P
Leucocitos	3,35	0,001
Glucemia (mg/dl)	1,75	0,08
Edad	7,82	<0,001
FE (%)	-4,67	<0,001
Historia de IC	2,20	0,028
PAS	-3,58	<0,001

FE - fracción de eyección; IC - insuficiencia cardíaca; PAS - presión arterial sistólica

pronóstico del nivel de leucocitos y glucemia se restringe a la fase intrahospitalaria, sin presentar cualquier impacto tras el alta hospitalaria. Ese comportamiento no cambia en los modelos ajustados, como evidencia la Tabla 6. Sólo historia de IC, edad y fracción de eyección se correlacionaron con la mortalidad.

## Discusión

En las últimas tres décadas, el tratamiento del IAM ha avanzado significativamente, lo que resultó en la reducción de la morbimortalidad relacionada a la enfermedad<sup>9</sup>. Ello ocurrió principalmente en virtud de nuevas estrategias de reperfusión primaria farmacológica y mecánica, de antiagregación múltiple, además de la amplia utilización de la

**Tabla 5 - Valor pronóstico de las variables analizadas a largo plazo, al excluirse los óbitos intrahospitalarios: análisis univariado**

Variables	t-ratio	p
Leucocitos	0,01	0,989
Glucemia (mg/dl)	1,46	0,144

**Tabla 6 - Valor pronóstico a largo plazo de las variables analizadas, al excluirse los óbitos intrahospitalarios: análisis multivariado**

Variables	t-ratio	p
Historia de IC	2,18	0,029
Edad	5,02	<0,001
FE (%)	-3,52	<0,001

FE - fracción de eyección

estratificación invasiva y de la posibilidad de revascularización con angioplastia y stents<sup>10</sup>. Sin embargo, pacientes con ACV tienen características diferentes, lo que determina que tanto su riesgo como su pronóstico resulten variables. Algunos de esos pacientes se benefician de medidas terapéuticas agresivas, como, por ejemplo, el abordaje invasivo percutáneo y el control rígido de la glucemia<sup>11,12</sup>.

En ese sentido, identificar a pacientes de mayor riesgo ha sido una preocupación constante en la literatura. Además de los estudios para validación de scores de riesgo y de variables tradicionalmente asociadas a mal pronóstico –edad y disfunción ventricular izquierda–, investigadores se han dedicado recientemente a la identificación de nuevas variables pronósticas, tales como marcadores inflamatorios, péptido natriurético, leucocitosis e hiperglucemia, entre otros<sup>12-15</sup>.

Se reconocen a los diabéticos como pacientes de riesgo elevado y peor pronóstico a corto y largo plazos tras IAM. En el registro MONICA, la mortalidad para infartados diabéticos o no diabéticos, a los 28 días de evolución, resultó, respectivamente, en el 12,6% y el 7,3%<sup>16</sup>. De esa manera, se justifica la inclusión de la diabetes mellitus en la estratificación precoz de riesgo.

Sin embargo, se identificó la presencia de hiperglucemia como factor de mal pronóstico también en infartados no diabéticos<sup>17-19</sup>. Recientemente, se demostró que la hiperglucemia sigue siendo un factor de mal pronóstico incluso en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea, independiente de la presencia de diabetes<sup>20</sup>. Así como en otros estudios<sup>21,22</sup>, este también verificó que existe asociación entre hiperglucemia, fenómeno de *no-reflow* y remodelación ventricular –todos ellos factores reconocidos de gravedad y peor pronóstico en la evolución de pacientes con IAM<sup>23</sup>.

Del igual modo, otro estudio comprobó que la hiperglucemia –y no la diabetes– se mostró factor de mal pronóstico intrahospitalario<sup>24</sup>. Con relación al seguimiento a largo plazo, estudios previos demostraron que la hiperglucemia, independiente de la presencia de diabetes, también resultó en un factor de riesgo para mortalidad en pacientes con IAM<sup>25-27</sup>.

En nuestro estudio, encontramos datos semejantes a aquellos expuestos por otros autores con respecto a la influencia de la glucemia en la mortalidad. La glucemia en la admisión hospitalaria se reveló significativamente mayor en los pacientes que fallecieron durante la internación. A lo largo del seguimiento de más de seis años, la hiperglucemia persistió como factor de mal pronóstico, a pesar de haber, en el modelo ajustado, sólo una tendencia a peor mortalidad. Con todo, tras la exclusión de los óbitos intrahospitalarios, las variables edad, fracción de eyección (FE) e historia de IC permanecieron correlacionadas significativamente con la mortalidad, en oposición a lo que ocurrió con los niveles leucocitarios o la glucemia. Se puede relacionar este dato a la hipótesis de que la hiperglucemia no sea sólo un marcador pronóstico, sino un agresor directo del sistema cardiovascular en la fase aguda del IAM.

Estudios experimentales demostraron que la hiperglucemia es capaz de promover trombosis plaquetaria, incrementar la circulación de moléculas de adhesión leucocitaria, así como

reducir no sólo la vasodilatación dependiente de endotelio, sino también la disponibilidad de óxido nítrico y el flujo de circulación coronaria colateral<sup>28-31</sup>. La reducción de óxido nítrico y prostaciclina, o la elevación de vasoconstrictores como la endotelina son favorecidas por la hiperglucemia. Ello ocurre, por una parte, por medio de la activación de la proteína quinasa C o de la elevación de hexosamina; y por otra parte, mediante la activación del factor nuclear proinflamatorio Kappa B, con formación consecuyente de radicales superóxidos. Un estudio que indujo diabetes en cerdos reveló elevación de IL-6, factor de necrosis tumoral (TNF), proteínas quimiotácticas de macrófagos y de moléculas de adhesión en fibroblastos da adventicia coronaria<sup>33</sup>.

En relación con la leucocitosis, algunos estudios exploraron su valor pronóstico en el IAM<sup>34</sup>. Uno de los más relevantes incluyó la leucocitosis como parte de un score de riesgo para pacientes con infarto<sup>34</sup>. En ese estudio, varones con valor de leucocitos arriba de 9.000/microL presentaron riesgo relativo de muerte de 1,66 (1,35 – 2,05) en el seguimiento de cuatro años. Recientemente, se asoció directamente la leucocitosis en pacientes con IAM con la dimensión del área de infarto, presencia de choque y muerte en seis meses<sup>34</sup>. En otro estudio, a su vez, pacientes con leucocitos arriba de 10.000/microL durante IAM –cuando comparados a pacientes con leucocitos abajo de esta franja–, presentaron mayor incidencia de flujo TIMI 0-1, así como eventos cardiovasculares adversos intrahospitalarios y también a lo largo de cinco años<sup>35</sup>. Se asoció asimismo la elevación de neutrófilos tanto al tratamiento tardío, como a la presencia de arteria ocluida, así como también a la reducida reperusión en pacientes con IAM<sup>36</sup>. Cuando comparada a otros marcadores inflamatorios, la elevación de los niveles de leucocitos fue un predictor de eventos adversos semejante a la proteína C reactiva; por otra parte, se mostró mejor predictor que el amiloide sérico A, fibrinógeno e interleuquina-6, a lo largo de cinco años tras IAM<sup>37</sup>.

En nuestro estudio se asoció la leucocitosis a peor pronóstico intrahospitalario, incluso en modelos ajustados. Por otro lado, así como ocurrió con la hiperglucemia, en el seguimiento de largo plazo, cuando excluidos los óbitos intrahospitalarios, la leucocitosis dejó de ser marcador de mal pronóstico a largo plazo. Tres indicadores justifican el mayor impacto de ese marcador en la fase aguda del IAM: primero, asociación de la leucocitosis con estados inflamatorios agudos más acentuados; segundo, presencia de isquemia más

importante y, por último, dificultad de reperusión, como ya referido anteriormente<sup>36,37</sup>.

Por fin, hay que resaltar que, pese a las evidencias de que el control adecuado de la glucemia en la fase aguda del IAM resulta benéfico<sup>11,38</sup>, muchas instituciones son negligentes en el control atento de la hiperglucemia. Por otra parte, tentativas de control del proceso inflamatorio han sido relatadas con resultados conflictivos en la literatura<sup>39</sup>. Aunque un pequeño estudio apunta inicialmente para un posible beneficio del uso de antiinflamatorios en los SIIM<sup>40</sup>, el exceso de eventos cardiovasculares asociados al uso de antiinflamatorios no hormonales constantes en diversos estudios randomizados desvaloró la utilización de esta terapéutica<sup>41</sup>. También se investigó el control de la inflamación a través de la utilización de las estatinas en los SIIM. En los últimos años, se han investigado extensamente los efectos pleiotrópicos de esos fármacos, específicamente su acción antiinflamatoria. En este sentido, un estudio reciente señaló la eficiencia de la reducción de proteína C reactiva y LDL colesterol en pacientes con SIIM, por medio de la utilización de altas dosis de atorvastatina. Además de ello, ocurrió un beneficio cardiovascular adicional en el grupo de pacientes con mayor reducción inflamatoria<sup>42-44</sup>.

En conclusión, los niveles de leucocitos y glucemia al ingreso de los pacientes con IAM son excelentes predictores de mortalidad intrahospitalaria, a proporción que resultan pobres predictores de óbitos a largo plazo. Historia previa de IC se mostró predictor independiente de mortalidad sólo a largo plazo. Por otra parte, edad y FE se revelan como predictores independientes de mortalidad a corto y largo plazos.

#### Potencial Conflicto de Intereses

Declaro no haber conflicto de intereses pertinentes.

#### Fuentes de Financiación

El presente estudio no tuvo fuentes de financiación externas.

#### Vinculación Académica

No hay vinculación de este estudio a programas de postgrado.

## Referencias

1. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RW, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the J Am Coll Cardiol. 2002; 40: 1366-74.
2. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA. 2000; 284: 835-42.
3. Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A, Cairns R, Murphy SA, de Lemos JA, et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: a convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: an intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. Circulation. 2000; 102: 2031-7.
4. Bellodi G, Manicardi V, Malavasi V, Veneri L, Bernini G, Bossini P, et al. Hyperglycemia and prognosis of acute myocardial infarction in patients without diabetes mellitus. Am J Cardiol. 1989; 64: 885-8.
5. O'Sullivan JJ, Conroy RM, Robinson K, Hickey N, Mulcahy R. In-hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. Diabetes Care. 1991; 14: 758-60.

6. Afiune Neto A, Mansur AP, Avakian SD, Gomes EP, Ramires JA. Monocytosis is an independent risk marker for coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol.* 2006; 86: 240-4.
7. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J.* 2006; 27: 1289-97.
8. Bendel RB, Afifi AA. Comparison of stopping rules in forward "stepwise" regression. *J Am Stat Assoc.* 1977; 72: 46-53.
9. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, et al. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J.* 2002; 15: 1190-201.
10. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. ESC task-force report. *Eur Heart J.* 2003; 24: 28-66.
11. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in myocardial infarction 18 investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med.* 2001; 344: 1879-87.
12. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26: 57-65.
13. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer M, Sacks F, Lepage S, Braunwald E. Elevation of tumor factor-alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation.* 2000; 101: 2149-53.
14. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between IL-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA.* 2001; 286: 2107-13.
15. Biasucci LM, Liuzzo G, Fantuzzi G, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Ginnetti F, et al. Increasing levels of interleukin-1 and IL-6 during the first two days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. *Circulation.* 1999; 99: 2079-84.
16. Richards AM, Nicholls MG, Yandle TG, Frampton C, Espiner EA, Turner JG, et al. Plasma n-terminal pro-brain natriuretic peptide and adrenomedullin: new neurohormonal predictors of left ventricular function and prognosis after myocardial infarction. *Am Heart J.* 1998; 135: 21-8.
17. Lowel H, Koenig W, Engel S, Hormann A, Keil U. The impact of diabetes mellitus on survival after myocardial infarction: can it be modified by drug treatment? Results of a population-based myocardial infarction register follow-up study. *Diabetologia.* 2000; 43: 218-26.
18. Norhammar AM, Ryden L, Malmberg K. Admission plasma glucose: independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in non-diabetic patients. *Diabetes Care.* 1999; 22: 1827-31.
19. Oswald GA, Smith CC, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Br Med J.* 1986; 293: 917-22.
20. Bolk J, van der Ploeg TJ, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA, et al. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Intern J Card.* 2001; 79: 207-14.
21. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Ogawa H. Japanese acute coronary syndrome study investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J.* 2005; 150: 814-20.
22. Iwakura K, Ito H, Ikushima M, Kawano S, Okamura A, Asano K, et al. Association between hyperglycemia and the no-reflow phenomenon in patients with acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2003; 41: 1-7.
23. Nicolau JC, Maia LN, Vitola JV, Mahaffey KW, Machado MN, Ramires JAF. Baseline glucose and left ventricular remodeling after acute myocardial infarction. *J Diabetes Complications.* 2007; 21 (5): 294-9.
24. Caldas MA, Tsutsui JM, Kowatsch I, Andrade JL, Nicolau JC, Ramires JF, et al. Value of myocardial contrast echocardiography for predicting left ventricular remodeling and segmental functional recovery after anterior wall acute myocardial infarction. *J Am Soc Echocardiogr.* 2004; 17: 923-32.
25. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Matsui K, Ogawa H. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Effects of glucose abnormalities on in-hospital outcome after coronary intervention for acute myocardial infarction. *Circulation.* 2005; 69: 375-9.
26. Macin SM, Perna ER, Augier N, Cialzeta J, Farias EF, Fontana M, et al. Clinical characteristics and long-term outcome in patients with heart failure complicating acute myocardial infarction. *Rev Esp Cardiol.* 2005; 58: 789-96.
27. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, Henriques JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Myocardial Infarction Study Group. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J.* 2004; 148: 399-404.
28. Bolk J, van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2001; 79: 207-14.
29. Title LM, Cummings PM, Giddens K, Nassar BA. Oral glucose loading acutely attenuates endothelium-dependent vasodilation in healthy adults without diabetes: an effect prevented by vitamins C and E. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 2185-91.
30. Scechter M, Merz NB, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35: 300-7.
31. Marfella R, Esposito K, Giunta R, Coppola G, De Angelis L, Farzati B, et al. Circulating adhesion molecules in humans: role of hyperglycemia and hyperinsulinemia. *Circulation.* 2000; 101: 2247-51.
32. Kersten JR, Toller WC, Tessmer JP, Pagel PS, Warltier DC. Hyperglycemia reduces coronary blood flow through a nitric oxide-mediated mechanism. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 281: H2097-104.
33. Moreno PR, Fuster V. New aspects in the pathogenesis of diabetic atherothrombosis. *J Am Coll Cardiol.* 2004; 44: 2293-30.
34. Zhang L, Zalewski A, Liu Y, Mazurek T, Cowan S, Martin JL. Diabetes-induced oxidative stress and low-grade inflammation in porcine coronary arteries. *Circulation.* 2003; 108: 472-8.
35. Patel MR, Mahaffey KW, Armstrong PW, Weaver WD, Tasissa G, Nicolau JC, et al. Prognostic usefulness of white blood cell count and temperature in acute myocardial infarction (from the CARDINAL Trial). *Am J Cardiol.* 2005; 95: 614-8.
36. Marchioli R, Avanzini F, Barzi F, Chieffo C, Di Castelnuovo A, Valagussa F. GISSI-Prevenzione Investigators. Assessment of absolute risk of death after myocardial infarction by use of multiple-risk-factor assessment equations: GISSI-Prevenzione mortality risk chart. *Eur Heart J.* 2001; 22: 2085-103.
37. Comparan-Nunez A, Palacios JM, Jerjes-Sanchez CD. Leucocytosis associated with higher incidence of adverse cardiovascular events in myocardial infarcts. *Arch Cardiol Mex.* 2005; 75 (Suppl 3): S3-61-8.
38. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CM. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2004; 93: 532-6.
39. Zairis MN, Adamopoulou EN, Manousakis SJ, Lyras AG, Bibis GP, Ampartzidou OS, et al. The impact of hs C-reactive protein and other inflammatory biomarkers on long-term cardiovascular mortality in patients with acute coronary syndromes. *Atherosclerosis.* 2007; 194 (2): 397-402.
40. Diaz R, Paolasso EA, Piegas LS, Tajer CD, Moreno MC, Corvalan R, et al. On behalf of the ECLA Collaborative Group. Metabolic modulation of acute myocardial infarction: the ECLA glucose-insulin-potassium pilot trial. *Circulation.* 1998; 98: 2227-34.
41. Altman R, Scazzotta A. Papel de los antiinflamatorios en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos: de la aterosclerosis a la aterotrombosis. *Rev Esp Cardiol.* 2003; 56: 9-15.
42. Altman R, Luciaroli HL, Muntaner J, Del Río F, Berman SG, López R, et al. Efficacy assessment of meloxicam, a preferential cyclooxygenase-2 inhibitor, in acute coronary syndromes without ST-segment elevation: the Nonsteroidal

- 
- Anti-Inflammatory Drugs in Unstable Angina Treatment-2 (NUT-2) pilot study. *Circulation*. 2002; 106: 191-5.
43. Mc Gettigan P, Henry D. Cardiovascular risk and inhibition of cyclooxygenase: a systematic review of the observational studies of selective and nonselective inhibitors of cyclooxygenase 2. *JAMA*. 2006; 296: 1633-44.
44. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, Rifai N, Rose LM, McCabe CH, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 (PROVE IT-TIMI 22) Investigators. C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Engl J Med*. 2005; 352: 20-8.