

Valor pronóstico del índice leucoglucémico en el infarto agudo de miocardio. Resultados del Registro Multicéntrico SCAR

Prognostic Value of the Leuko-glycemic Index in Acute Myocardial Infarction. Results from the SCAR Multicenter Registry

ALFREDO HIRSCHSON PRADO^{MTSAC, 1}, CLAUDIO HIGA^{MTSAC, 2}, PABLO MERLO^{1, *}, ENRIQUE DOMINE^{1, *}, PATRICIA BLANCO^{MTSAC, 3}, GASTÓN A. VÁZQUEZ¹, HERNÁN COHEN ARAZI^{MTSAC, 4}, MARIANO BENZADÓN^{MTSAC, 5}

RESUMEN

Introducción: Se conoce que la leucocitosis y la hiperglucemia se correlacionan a corto plazo con peor pronóstico en pacientes con síndrome coronario agudo, pero su novel relación, denominada índice leucoglucémico (ILG), se ha evaluado escasamente.

Objetivos: Analizar el valor pronóstico del ILG en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) y su valor agregado a los puntajes de riesgo clásicos.

Material y métodos: Se analizaron los pacientes con diagnóstico de IAMCEST del Registro Multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina). El punto final analizado fue la muerte o Killip Kimball 3-4 (KK 3-4) en el período hospitalario. Se analizó el ILG tanto como variable continua como en cuartiles según los valores de los percentiles 25, 50 y 75.

Resultados: Se analizaron 405 de 476 pacientes con diagnóstico final de IAMCEST. La presencia del punto final fue significativamente creciente por cuartiles de ILG: 0%, 7,60%, 9,30% y 30,60% ($p < 0,0001$). El área bajo la curva ROC del ILG para el punto final combinado fue de 0,77 [IC 95% 0,71-0,88]; $p = 0,0001$]; el mejor valor de corte pronóstico fue de 1.000. La presencia de muerte o KK 3-4 fue del 0% y del 13% en los IAMCEST con ILG menor o mayor de 1.000, respectivamente. En un modelo de regresión logística multivariado, el ILG se asoció independientemente con muerte o KK 3-4. El área bajo la curva ROC del puntaje TIMI para IAMCEST fue de 0,58. El agregado del ILG incrementó su capacidad discriminatoria a 0,66 ($p = 0,001$).

Conclusiones: El ILG demostró que es un predictor independiente de mala evolución en el IAMCEST (muerte o KK 3-4), con valor aditivo al puntaje TIMI.

Palabras clave: Infarto agudo de miocardio - Leucocitos - Glucemia

ABSTRACT

Background: Leukocytosis and hyperglycemia correlate with worse short-term prognosis in patients with acute coronary syndrome, but their new relationship, called leuko-glycemic index (LGI), has been scarcely evaluated.

Objectives: The aim of this study was to analyze the prognostic value of LGI in patients with ST-segment-elevation acute myocardial infarction (STEMI) and its added value to classical risk scores.

Methods: Patients diagnosed with STEMI from the SCAR (Acute Coronary Syndromes in Argentina) Multicenter Registry were analyzed. The final endpoint was death or in-hospital Killip-Kimball 3-4 (KK 3-4). The LGI was analyzed as a continuous variable and in quartiles according to 25, 50 and 75 percentile values.

Results: The study evaluated 405 out of 476 patients with final STEMI diagnosis. Presence of the primary endpoint significantly increased per LGI quartile: 0%, 7.60%, 9.30% and 30.60% ($p < 0.0001$). The LGI area under the ROC curve for the composite endpoint was 0.77 [95% CI 0.71-0.88]; $p = 0.0001$]; the best prognostic cut-off value was 1000. Presence of death or KK 3-4 was 0% and 13% in STEMI patients with LGI below or above 1000, respectively. In a multivariate logistic regression model, LGI was independently associated with death or KK 3-4. The area under the ROC curve of the TIMI risk score for STEMI was 0.58. The addition of LGI increased its discriminatory capacity to 0.66 ($p = 0.001$).

Conclusions: The LGI was an independent predictor of adverse outcome in STEMI patients (death or KK 3-4), adding prognostic value to the TIMI risk score.

Key words: Myocardial Infarction - Glucose Plasma - Leukocytes

REV ARGENT CARDIOL 2014;82:500-505. <http://dx.doi.org/10.7775/rac.es.v82.i6.3375>

Recibido: 30/04/2014 - Aceptado: 29/08/2014

Dirección para separatas: Dr. Alfredo Hirschson Prado - Hospital General de Agudos B. Rivadavia - Servicio de Cardiología. Unidad Coronaria - Las Heras 2670 - 2° piso - (C1425ASP) Buenos Aires, Argentina - Tel. 011 4809-2090 - e-mail: drhirschson@gmail.com

Área de Investigación y Consejo de Emergencias. Sociedad Argentina de Cardiología

^{MTSAC} Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

¹ Hospital Bernardino Rivadavia

² Hospital Alemán

³ Hospital Naval

⁴ Hospital municipal Dr. R. Larcade

⁵ Instituto Cardiovascular de Buenos Aires

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

Abreviaturas

CPK	Creatinfosfoquinasa	ILG	Índice leucoglucémico
IAM	Infarto agudo de miocardio	KK	Killip Kimball
IAMCEST	Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST	PCR	Proteína C reactiva
IC	Insuficiencia cardíaca	SCA	Síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

El objetivo de estratificar a los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) es identificar a aquellos con posibilidades de presentar un riesgo elevado de reinfarto, muerte o insuficiencia cardíaca (IC) para definir estrategias adecuadas. Para ello se utilizan ampliamente predictores clínicos como los puntajes de riesgo, de fácil y rápida implementación en la fase precoz de los SCA. (1-3) Otros marcadores, principalmente inflamatorios, se han evaluado con la intención de aumentar la precisión de la determinación del riesgo. (4, 5) La leucocitosis y la hiperglucemia se correlacionan a corto plazo con peor pronóstico según evidencia de estudios previos, (6, 7) pero su novel relación, denominada **índice leucoglucémico** (ILG), se ha evaluado escasamente.

Este estudio se llevó a cabo con el objetivo de determinar qué valor del ILG en las primeras 24 horas es predictor de los eventos graves intrahospitalarios de muerte o KK 3-4 en pacientes con diagnóstico de infarto agudo de miocardio con supradesnivel del segmento ST (IAMCEST).

Asimismo, se planteó definir el valor agregado del ILG al puntaje TIMI en el IAMCEST.

MATERIAL Y MÉTODOS

El análisis se realizó con la información obtenida del Registro Multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina), desarrollado por el Área de Investigación y el Consejo de Emergencias Cardiovasculares de la Sociedad Argentina de Cardiología. Se trata de un estudio de tipo transversal y multicéntrico que incluyó consecutivamente pacientes mayores de 18 años con SCA en 87 centros de todo el país, durante un período de inclusión de tres meses en cada centro. El estudio se extendió entre los meses de junio y septiembre de 2011. Se excluyeron los pacientes con enfermedades hematológicas o infecciosas activas. Del total de la muestra de la población se analizaron los pacientes con diagnóstico de IAMCEST (según criterios clásicos de la Organización Mundial de la Salud). Se solicitaron al ingreso un recuento de leucocitos y la determinación de glucemia en ayunas (de al menos 8 horas).

El ILG se calculó como el producto de la glucemia en ayunas (en mg/dl) y el número de leucocitos (al ingreso) en mm³ dividido por 1.000. El punto final analizado fue muerte o desarrollo de IC (KK 3-4) intrahospitalarios.

Análisis estadístico

La distribución paramétrica o no paramétrica de las variables continuas se evaluó con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, análisis de la *kurtosis* y *skewness*. Las variables continuas se evaluaron según su distribución paramétrica o no paramétrica con la prueba de Student o la de Mann-Whitney-Wilcoxon según su tipo de distribución y se expresaron como medias y su desviación estándar, o como mediana y su respectivo intervalo

intercuartil 25 y 75, también respectivamente. Las variables discretas se expresaron en función de sus porcentajes. Para su comparación se utilizó la prueba de chi cuadrado. La razón de productos cruzados se expresó como *odds ratio* (OR) con su correspondiente intervalo de confianza del 95% (IC 95%). Para el análisis del poder discriminatorio de eventos de las variables respecto del punto final primario se construyeron curvas ROC y se estimaron las áreas bajo las curvas (Medcalc software versión 11.6.1, Mariakerke, Bélgica).

El ILG se analizó como variable continua por grupo de cuartiles de concentraciones crecientes y por un valor de corte establecido por curva ROC.

Se realizó un análisis de regresión logística multivariado por método de *stepwise*, ajustando el ILG según las variables que en el análisis univariado obtuvieran una p de 0,1 y otros confundidores históricos ampliamente reconocidos. El ILG se ingresó al modelo como variable continua y como variable categórica (por grupos de cuartiles).

Se consideró un error alfa a dos colas del 5% como valor estadísticamente significativo.

Para el análisis estadístico del estudio se utilizó el programa SPSS versión 19.0 para Windows (Chicago, ILL, USA).

Consideraciones éticas

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité de Bioética de la Sociedad Argentina de Cardiología, excluyendo la solicitud de consentimiento informado por no requerir datos sensibles ni seguimiento clínico (ajustándose a la ley 25.326 de Hábeas Data sobre Protección de Datos Personales).

RESULTADOS

De los 476 pacientes con IAMCEST del registro SCAR se analizaron 405 que contaban con datos de glucemia y recuento de glóbulos blancos al ingreso y fue el único criterio de selección. La edad mediana global fue de 61 ± 12 años, el 33% eran mayores de 65 años y el 24% eran mujeres. El 64% eran hipertensos y el 22% diabéticos. Casi la mitad de la población tenía antecedentes de dislipidemia y el 44% eran tabaquistas activos; el 14% tenían antecedentes de infarto agudo de miocardio (IAM), el 2,4% de cirugía de revascularización miocárdica y el 10% de angioplastia coronaria. Las características basales se detallan en la Tabla 1.

De los 405 pacientes, el 74% (n = 299) recibieron tratamiento de reperusión: el 19,01% (n = 77) con fibrinolíticos y el 54,81% (n = 222) mediante angioplastia primaria. Según se muestra en la Tabla 2, no hubo diferencias significativas entre los cuartiles analizados. Asimismo, en esta misma tabla puede verse que los cuartiles superiores de ILG se correlacionaron significativamente con la localización anterior del IAM y con mayor frecuencia cardíaca, glucemia en ayunas, recuento leucocitario y niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) total.

Variable	Global	ILG 1.º cuartil	ILG 2.º cuartil	ILG 3.º cuartil	ILG 4.º cuartil	p
		0-738	739-975	976-1.401	> 1.402	
n	405	53	137	121	94	ns
Edad > 65 años, %	33	44	38	29	34	ns
Mujeres, %	24	31	25	23	31	ns
IMC > 30, %	23	16	30	20	25	ns
Diabetes, %	22	6,9	12	14	46	0,0001
Hipertensión, %	64	67	51	61	78	0,01
Tabaquismo, %	44	51	44	47	42	ns
Dislipidemia, %	45	48	21	27	54	ns
Sedentarismo, %	67	82	61	50	80	0,0001
Antecedente de IAM, %	14	11	8,5	13	18	ns
Antecedente de CRM, %	2,4	0	6,40	3	1,40	ns
Antecedente de ATC, %	10	7,70	4,30	13,40	14	ns

El análisis entre los grupos se realizó con chi cuadrado de tendencia. IMC: Índice de masa corporal. CRM: Cirugía de revascularización miocárdica. ATC: Angioplastia transluminal coronaria. ns: No significativo.

Tabla 1. Características basales de la población global y por cuartiles de índice leucoglucémico

	Global	ILG 1.º cuartil	ILG 2.º cuartil	ILG 3.º cuartil	ILG 4.º cuartil	p
		0-738	739-975	976-1.401	>1.402	
n	405	53	137	121	94	
Localización anterior, %	52	40	45	57	65	0,01
FC ingreso > 100 lpm, %	20	6,80	13	13	34	0,002
TAS ingreso < 100 mm Hg, %	10	6,90	14	4,40	14	ns
CPK total, UI (x)	987	456	749	1.344	2.855	0,0001
Glucemia en ayunas, mg/dl (x)	106	102	102	112	163	0,0001
Recuento de leucocitos/mm ³ (x)	10.500	6.123	8.900	10.800	11.455	0,0001
Creatinina > 1,3 mg/dl, %	15	16	20	11	17	ns
Fibrinolíticos, %	19,01 (n = 77)	32,46 (n = 25)	20,77 (n = 16)	23,37 (n = 18)	23,37 (n = 18)	ns
Angioplastia primaria, %	54,81 (n = 222)	17,56 (n = 39)	28,37 (n = 63)	29,27 (n = 65)	24,77 (n = 55)	ns
Bloqueo AV segundo/tercer grado, %	6	1	0	4	11	0,04
TV/FV, %	11	0	8	8	22	0,001
Asistolia, %	4,50	0	4	3	8	0,04
Muerte, %	6,70	0	4,50	3	13,50	0,02
KK 3-4, %	12	0	8	9	27	0,001
Muerte o KK 3-4, %	10	0	7,60	9,30	30,60	0,0001

El análisis entre los grupos se realizó con chi cuadrado de tendencia. La correlación entre variables continuas se efectuó con la prueba de Pearson, mientras que para las comparaciones entre continuas y categóricas se empleó la prueba de Mann-Whitney.

FC: Frecuencia cardíaca. lpm: Latidos por minuto. TAS: Tensión arterial sistólica. CPK: Creatinfosfoquinasa. AV: Auriculoventricular. TV/FV: Taquicardia ventricular/fibrilación ventricular. KK: Killip Kimball.

Tabla 2. Características clínicas y de laboratorio, global y por cuartiles

La glucemia en ayunas media fue de 106 (95-139) mg/dl y el recuento leucocitario, de 10.500/mm³ (8.770-13.000). El ILG medio global fue de 1.176 (900-1.597). El ILG se analizó como variable continua y como variable categórica, dividiendo a la población en cuartiles

según los percentiles 25, 50 y 75, los cuales fueron de 738, 975 y 1.401, respectivamente.

Aquellos con niveles más altos de ILG se asociaron con una incidencia mayor de bloqueo auriculoventricular de segundo y tercer grado, taquicardia

ventricular/fibrilación auricular y asistolia intrahospitalarios.

La incidencia del punto final analizado (muerte o KK 3-4) fue significativamente creciente por cuartiles de ILG: 0%, 7,60%, 9,30% y 30% ($p < 0,0001$), respectivamente.

El área bajo la curva ROC fue de 0,77 (IC 95% 0,71-0,88; $p = 0,0001$). El mejor valor de corte para el punto final fue 1.000. El área fue significativamente mayor en los no diabéticos que en los diabéticos: 0,79 (IC 95% 0,67-0,90) *vs.* 0,65 (IC 95% 0,44-0,85); $p = 0,02$. El punto final analizado muerte o KK 3-4 fue del 0% y del 13% en pacientes con ILG menor o mayor de 1.000, respectivamente.

En un modelo de regresión logística multivariado, el ILG se asoció independientemente con muerte o KK 3-4 ajustado por edad, género femenino, diabetes, hipertensión arterial, IAM previo, localización anterior, frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica. Esta asociación se observó con el ILG ingresado como variable continua y como categórica entre el cuarto y el primer cuartil: OR de 1,01 (IC 95% 1,00-1,10; $p = 0,001$) y OR de 3,40 (IC 95% 1,40-7,90; $p = 0,003$), respectivamente (Tabla 3).

Por otro lado, cuando se analizó el puntaje TIMI(8) para IAMCEST, el área bajo la curva ROC fue de 0,58 (IC 95% 0,51-0,76). Agregando el ILG (mayor de 1.000) al puntaje, el área bajo la curva aumentó a 0,66 (IC 95% 0,60-0,91; $p = 0,02$). En los no diabéticos, el poder discriminativo fue significativamente mayor con el puntaje TIMI para IAMCEST con el agregado del ILG: 0,69 (0,58-0,80) *vs.* 0,55 (0,42-0,68) para el puntaje TIMI solo.

DISCUSIÓN

En nuestros hallazgos, la determinación del ILG en los pacientes ingresados con diagnóstico de IAMCEST

demostró que es un predictor independiente de muerte o IC grave (KK 3-4) al observarse una correlación significativa con los eventos graves (30,60% de eventos en el cuartil superior).

Desde la década de los cincuenta se conoce que la leucocitosis es un hallazgo frecuente en el IAM (9, 10) y estudios previos evidencian que no es solamente expresión del tamaño del infarto, (11) sino también que la inflamación es parte esencial del proceso aterogénico y existen múltiples marcadores que están involucrados tanto en la génesis como en el pronóstico de los SCA, entre ellos la proteína C reactiva (PCR), el complemento, la mieloperoxidasa y la interleucina 6 (IL-6). (12-14) Sin embargo, la mayoría de ellos son costosos y no están ampliamente disponibles, en particular en los países en vías de desarrollo.

En un trabajo reciente evaluamos la vinculación entre las complicaciones cardiovasculares y el recuento de glóbulos blancos en una cohorte de pacientes con SCA de riesgo alto derivados a coronariografía (PACS-BLANCOS), donde encontramos una correlación significativa entre el recuento de glóbulos blancos y la incidencia de eventos y complejidad anatómica mayor. (15)

En los registros de SCA, la prevalencia de pacientes diabéticos es de alrededor del 20% y la diabetes es uno de los mayores predictores a los 30 días, duplicando la mortalidad en esta población. (16)

A pesar de que la fisiopatogenia de la hiperglucemia en el IAM no se comprende completamente, se ha propuesto que es más que un mero marcador de respuesta adrenérgica y por tal motivo su control ha sido objeto de estudios en todo el espectro de los SCA por estar asociada con un aumento de la morbilidad intrahospitalaria incluso en no diabéticos. (17-22)

Se ha postulado que la hiperglucemia frecuentemente hallada en los pacientes con infarto podría corresponder a un déficit relativo de insulina, vinculado a un aumento de la lipólisis, con la consiguiente mayor disponibilidad de ácidos grasos libres, que en condiciones normales son el sustrato energético preferido del miocardio, pero en condiciones de isquemia los ácidos grasos libres poseen un efecto tóxico sobre el miocardio que produce mayor consumo energético, daño de la membrana celular, sobrecarga de calcio, arritmias y finalmente disfunción contráctil; su exceso se puede antagonizar parcialmente con la administración de betabloqueantes, mecanismo que explica al menos en parte el beneficio de estos fármacos en el infarto. (23-26)

En un metaanálisis de pacientes con infarto, Capes demostró que la hiperglucemia está asociada con un aumento en el riesgo de muerte y de IC, tanto en pacientes con diabetes como sin ella. (27-29)

Por otro lado, la hiperglucemia podría ser un marcador de extensión de lesión miocárdica en el IAMCEST, como se ha postulado previamente, por lo que la hiperglucemia podría ser más que un mero epifenómeno del daño miocárdico extenso. Sin embargo,

Tabla 3. Análisis de regresión logística multivariado para muerte o Killip Kimball 3-4

Variable	OR	IC 95%	p
ILG cuartil 4/1	3,40	1,4-7,9	0,003
ILG cuantitativo	1,01	1,00-1,10	0,001
Edad (por año)	1,02	1,06-1,17	0,03
TAS (por mm Hg)	1,03	1,1-1,60	0,004
FC (por lpm)	1,03	1,01-1,20	0,001
IAM previo	2,10	0,9-9	0,06
Diabetes	1,30	0,4-3,30	0,4
HTA	1,40	0,4-3,30	0,3
Localización anterior	2	0,7-3,50	0,1

ILG: Índice leucoglucémico. lpm: Latidos por minuto. TAS: Tensión arterial sistólica. FC: Frecuencia cardíaca. IAM: Infarto agudo de miocardio. HTA: Hipertensión arterial.

hay datos contradictorios sobre el tamaño del infarto y la hiperglucemia de ingreso en el IAMCEST. (30) No obstante ello, en el registro nacional SCAR, la principal causa de muerte entre los pacientes con IAMCEST fue el *shock* cardiogénico, (31) por lo que el ILG podría ser una herramienta alternativa que agrega información pronóstica.

La hiperglucemia y la leucocitosis en conjunto se han estudiado previamente, (32) pero existe poca evidencia sobre este índice que permita sumar su información predictiva.

Quiroga Castro publicó recientemente sus resultados en 101 pacientes con IAMCEST, donde se evidencia que el ILG es predictor de eventos clínicos, muerte, angina posinfarto e IC a los 30 días. Como limitante, este estudio fue unicéntrico, con un número bajo de pacientes y puntos finales más blandos que en nuestro análisis. (33) Sin embargo, el trabajo de Quiroga Castro es original, ya que de acuerdo con nuestros datos es la primera vez que la glucemia y el recuento de glóbulos blancos se analizan como índice.

En estudios previos analizamos el ILG en distintos escenarios clínicos: SCA sin elevación del segmento ST y en la población total de infartos en el registro SCAR; en ambos hallamos que el ILG predice significativamente una tasa mayor de eventos cardiovasculares. (34, 35)

En nuestro presente análisis, el ILG demostró un valor predictivo mayor en el grupo de pacientes no diabéticos, lo cual presenta valor clínico agregado, ya que los pacientes no diabéticos (o diabéticos no conocidos) podrían ser subvalorados en uno de los puntajes de riesgo, como el puntaje TIMI.

Analizamos el puntaje TIMI en los pacientes con IAMCEST en nuestra cohorte de pacientes y demostró un pobre valor discriminativo (curva ROC 0,58).

El agregado del ILG (> 1.000 como punto de corte) al puntaje TIMI mejora su capacidad discriminativa (curva ROC 0,66) y más significativamente aun lo observamos en los pacientes no diabéticos, en los que el ILG mostró un valor agregado mayor en la estratificación del riesgo.

Por otro lado, creemos que el ILG permite valorar más correctamente el verdadero riesgo de pacientes subestimados por el puntaje TIMI y en donde la hiperglucemia y la leucocitosis representan un evidente indicador de mayor riesgo clínico de IC grave y muerte intrahospitalaria.

En cuanto a su utilidad y aplicación clínica, dados su simpleza y bajo costo, podría ser valioso en centros de baja complejidad, ya que de acuerdo con los datos del Registro Multicéntrico SCAR el 21% de 87 centros no disponían de troponina.

El cálculo del ILG en la cabecera del paciente podría convertirse en una herramienta complementaria en la práctica diaria para identificar a aquellos pacientes de mayor riesgo clínico, en particular en los no diabéticos.

Finalmente, interpretamos que un ILG mayor podría estar vinculado al tamaño del infarto y sus

complicaciones graves, como observamos en el cuartil superior con mayor nivel de CPK, independientemente de la estrategia de reperfusión utilizada.

Analizamos la correlación entre los valores de CPK y el ILG como variables continuas y hallamos una correlación significativa. Los hallazgos del presente estudio tienen como probable sesgo el hecho de que se trata de una población seleccionada ingresada en centros de alta complejidad, con alta tasa de reperfusión y disponibilidad de angioplastia primaria.

CONCLUSIONES

En la población de pacientes con diagnóstico de IAM con supradesnivel persistente del segmento ST, un valor de ILG > 1.000 dentro de las primeras 24 horas mostró que es un predictor independiente de muerte o IC grave, en particular entre los pacientes no diabéticos, y una herramienta alternativa que le agrega valor al puntaje TIMI.

El ILG es una herramienta simple, de bajo costo, que permite reestratificar a pacientes con puntaje TIMI bajo (no diabéticos), con mayor riesgo de muerte o IC grave (KK 3-4).

El ILG se encuentra probablemente vinculado a un mayor tamaño de infarto y complicaciones graves.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran que no poseen conflicto de intereses. (Ver formularios de conflictos de intereses de los autores en la web/Material suplementario.)

BIBLIOGRAFÍA

1. Morrow DA, Antman EM, Giugliano RP, Cairns R, Charlesworth A, Murphy SA, et al. A simple risk index for rapid initial triage of patients with ST-elevation myocardial infarction: an InTIME II substudy. *Lancet* 2001;358:1571-5. <http://doi.org/bdjhss>
2. Tullio Palmerini, Roxana Mehran, George Dangas, et al. Impact of leukocyte count on mortality and bleeding in patients with myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary interventions: Analysis From the Harmonizing Outcome With Revascularization and Stent in Acute Myocardial Infarction Trial. *Circulation* 2011;123:2829-37. <http://doi.org/bz9jqqr>
3. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345-53. <http://doi.org/dh8bjp>
4. Bodí V, Facila L, Sanchis J, Llácer A, Núñez J, Mainar L y cols. Pronóstico a corto plazo de los pacientes ingresados por probable síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Papel de los nuevos marcadores de daño miocárdico y de los reactantes de fase aguda. *Rev Esp Cardiol* 2002;55:823-30. <http://doi.org/v3k>
5. Karabinos I, Koulouris S, Kranidis A, Pastromas S, Exadaktylos N, Kalofoutis A. Neutrophil count on admission predicts major in-hospital events in patients with a non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009;32:561-8. <http://doi.org/bzthgp>
6. Sulaiman K, Al-Zakwani I, Panduranga P, Al-Suwaidi J, Alsheikh-Ali AA, et al. Relationship between white blood cell count and in-hospital outcomes in acute coronary syndrome patients from the Middle East. *Angiology* 2012;63:24-9. <http://doi.org/b8trts2>
7. Ishihara M, Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on

- short- and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol* 2007;99:1674-9. <http://doi.org/dk6t3b>
8. 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. <http://doi.org/v3m>
 9. Rosenfeld J. Circulating eosinophils in myocardial infarction and angina pectoris. *Harefuah* 1952;43:150-2. <http://doi.org/v3n>
 10. Anderssen N, Skjaeggstad O. Laboratory tests in acute cardiac infarction. *Nord Med* 1962;67:702-4.
 11. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson M. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction. A Thrombolysis In Myocardial Infarction 10 substudy. *Circulation* 2000;102:2329-34.
 12. Souza JR, Oliveira RT, Blotta MH, Coelho OR. Serum levels of interleukin-6 (IL-6), interleukin-18 (IL-18) and C-reactive protein (CRP) in patients with type-2 diabetes and acute coronary syndrome without ST-segment elevation. *Arq Bras Cardiol* 2008;90:86-90.
 13. Wang YN, Che SM, Ma AQ. Clinical significance of serum cytokines IL-1beta, sIL-2R, IL-6, TNF-alpha, and IFN-gamma in acute coronary syndrome. *Chin Med Sci J* 2004;19:120-4.
 14. Futterman LG, Lemberg L. Novel markers in the acute coronary syndrome: BNP, IL-6, PAPP-A. *Am J Crit Care* 2002;11:168-72.
 15. Hirschson Prado A, Navarro Estrada J, Domine E, Merlo PM, Vázquez G, Botto F, Cassano C y cols. Recuento de glóbulos blancos como predictor de hallazgos angiográficos y eventos clínicos en los síndromes coronarios agudos sin supradesnivel del segmento ST. Subanálisis del estudio PACS. Investigadores PACS. *Rev Argent Cardiol* 2013;81:361-4.
 16. Straumann E, Kurz DJ, Muntwyler J, Stettler I, Furrer M, Naegeli B, et al. Admission glucose concentrations independently predict early and late mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary or rescue percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2005;150:1000-6. <http://doi.org/fhw89k>
 17. McGuire DK, Newby LK, Bhapkar MV, Moliterno DJ, Hochman JS, et al. SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Investigators. Association of diabetes mellitus and glycemic control strategies with clinical outcomes after acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2004;147:246-52. <http://doi.org/bmhpc5>
 18. Timmer JR, Van der Horst IC, Ottervanger JP, Henriques JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:399-404. <http://doi.org/d2hepq>
 19. Stranders I, Diamant M, van Gelder ER, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:982-8. <http://doi.org/cbx9kv>
 20. Cao JJ, Hudson M, Jankowski M, Whitehouse F, Weaver WD. Relation of chronic and acute glycemic control on mortality in acute myocardial infarction with diabetes mellitus. *Am J Cardiol* 2005;96:183-6. <http://doi.org/fmmhpn>
 21. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in elderly patients hospitalized with acute myocardial infarction. Implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-86. <http://doi.org/c9ptsf>
 22. Allison SP, Tomlin PJ, Chamberlain MJ. Some effects of anaesthesia and surgery on carbohydrate and fat metabolism. *Br J Anaesth* 1969;41:588-92. <http://doi.org/br55p4>
 23. Clarke RSJ, Johnston H, Sheridan B. The influence of anaesthesia and surgery on plasma cortisol, insulin and free fatty acids. *Br J Anaesth* 1970;42:295-9. <http://doi.org/ffq43n>
 24. Malmberg K, Herlitz J, Hjalmarson Å, Rydén L. Effects of metoprolol on mortality and late infarction in diabetics with suspected acute myocardial infarction: retrospective data from two large studies. *Eur Heart J* 1989;10:423-8.
 25. Thomassen AR, Mortensen PT, Nielsen TT, Falstie-Jensen N, Thygesen K, Henningsen P. Altered plasma concentrations of glutamate, alanine and citrate in the early phase of acute myocardial infarction in man. *Eur Heart J* 1986;7:773-8.
 26. Oswald GA, Smith CCT, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ* 1986;293:917-22. <http://doi.org/bm3kf5>
 27. 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. <http://doi.org/fr2v8j>
 28. Oswald GA, Smith CCT, Betteridge DJ, Yudkin JS. Determinants and importance of stress hyperglycaemia in non-diabetic patients with myocardial infarction. *BMJ* 1986;293:917-22. <http://doi.org/bm3kf5>
 29. Hadjadj S, Coisne D, Mauco G, Duengler RF, Torremocha SF, Herpin D, et al. Prognostic value of admission plasma glucose and HbA1c in acute myocardial infarction. *Diabet Med* 2004;21:305-10. <http://doi.org/dstchv>
 30. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, et al. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J* 2005;150:814-20. <http://doi.org/djd7j2>
 31. García Aurelio MJ, Cohen Azaiz H, Higa C, Gómez Santa María HR, Mauro VM, Fernández H y cols. Infarto agudo de miocardio con supradesnivel persistente del segmento ST. Registro multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología. *Rev Argent Cardiol* 2014;82:275-84.
 32. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Kimura K, Miyazaki S, et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study (JACSS) Investigators. Usefulness of combined white blood cell count and plasma glucose for predicting in-hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006;97:1558-63. <http://doi.org/fstksx>
 33. Quiroga Castro W, Conci E, Zelaya F, Isa M, Pacheco G, Sala J y cols. 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.
 34. Vázquez G, Domine E, Merlo P, Hirschson Prado A, Perusso A, Saavedra D y cols. Implicancia clínica del índice leucoglucémico en los síndromes coronarios agudos con supradesnivel del ST. XXXVII Congreso Argentino de Cardiología 2011. Trabajo libre Nro 268.
 35. Hirschson Prado A, Merlo P, Domine E, Vázquez G, Taboada S, Cassano C y cols. Índice leucoglucémico como predictor independiente de eventos en los síndromes coronarios agudos sin supra ST. XXXVII Congreso Argentino de Cardiología 2011. Trabajo libre Nro 182.