



ORIGINAL

La hiperglucemia como factor de mal pronóstico en el síndrome coronario agudo

J.L. Cabrerizo-García^{a,*}, J.A. Gimeno-Orna^b, B. Zalba-Etayo^c y J.I. Pérez-Calvo^a

^a Servicio de Medicina Interna, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^b Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

^c Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa, Zaragoza, España

Recibido el 15 de noviembre de 2010; aceptado el 17 de enero de 2011

Disponible en Internet el 9 de abril de 2011

PALABRAS CLAVE

Síndrome coronario agudo;
Hiperglucemia;
Pronóstico

Resumen

Objetivo: La hiperglucemia es una observación frecuente en el síndrome coronario agudo (SCA). Hemos analizado la relación existente entre la hiperglucemia al ingreso y el pronóstico de los pacientes que ha sufrido un SCA.

Material y métodos: Estudio prospectivo de 455 pacientes con SCA con y sin elevación del segmento ST de alto riesgo (criterios de la ACA/AHA). Dividimos la muestra según la mediana de la glucemia al ingreso en $< 139 \text{ mg/dL}$ y $\geq 139 \text{ mg/dL}$, y observamos variables analíticas, electrocardiográficas, ecocardiográficas y epidemiológicas. Mediante un análisis de riesgos proporcionales de Cox se analizó su relación con la mortalidad como variable principal en los siguientes seis meses al evento.

Resultados: La edad media fue de $64,3 \pm 12,7$ años, el 80,4% eran varones y el 21,8% habían sido diagnosticados de diabetes. La glucemia media al ingreso fue de $163 \pm 72 \text{ mg/dL}$. Un total de 47 pacientes fallecieron (10,3%). La glucemia media de los que fallecieron fue de $190 \pm 79 \text{ mg/dL}$ frente a $160 \pm 70 \text{ mg/dL}$ en los supervivientes ($p = 0,003$). Aquellos que presentaban al ingreso hiperglucemia ($\geq 139 \text{ mg/dL}$) tuvieron una mayor mortalidad (*Hazard ratio [HR]* = 2,98; intervalo de confianza [IC] 95%: 1,06-8,4; $p = 0,039$). La edad avanzada, el sexo masculino, la disfunción ventricular y el descenso inicial de la presión arterial también mostraron relación independiente con la mortalidad.

Conclusiones: La hiperglucemia al ingreso $\geq 139 \text{ mg/dL}$ en pacientes con SCA se asocia a un mayor riesgo de fallecer en los próximos seis meses, independientemente del antecedente de diabetes y otros factores de riesgo conocidos.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: j.cabrerizo@hotmail.com (J.L. Cabrerizo-García).

KEYWORDS

Acute coronary syndrome;
Hyperglycemia;
Prognosis

Hyperglycaemia as bad prognostic factor in acute coronary syndrome**Abstract**

Objective: Hyperglycemia is a frequent observation in the acute coronary syndrome. We analyzed the relationship between hyperglycemia on admission and patients with acute coronary syndrome.

Material and methods: Prospective study of 455 patients with acute coronary syndrome with and without elevation of ST segment with high risk according to ACA/AHA criteria. We divided the sample according to the median glycemia on admission into <139 mg/dl and ≥139 mg/dl. We studied the analytic, electrocardiography, echocardiography and epidemiologic variables. Using the Cox Proportional Hazard Model, we analyzed their relationship with the mortality as principal variable during a six-month period after the acute coronary syndrome.

Results: Mean age was 64.3 ± 12.7 years, 80.4% were male and 21.8% had been diagnosed with diabetes. Mean glycemia on admission was 163.3 ± 71.8 mg/dl. Forty-seven patients died (10.3%), Mean glycemia of those who had died was 189.8 ± 78.8 mg/dl compared to 160.3 ± 70.4 mg/dl in the survival group ($P=0.003$). Patients with hyperglycemia on admission ≥ 139 mg/dl had higher mortality, hazard ratio (HR)=2.98 (confidence interval [CI 95%]: 1.06-8.4; $P=0.039$). Elderly patients, being a male, having ventricular dysfunction and initial decrease of blood pressure also showed an independent relationship with mortality.

Conclusions: Hyperglycemia on admission ≥ 139 mg/dl in acute coronary syndrome patients is associated with a higher risk of death in the following six months, independently of diabetes or other risk factors known.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La diabetes mellitus (DM) es un síndrome caracterizado por trastornos metabólicos generalizados donde la hiperglucemia crónica es el factor dominante y el endotelio es el órgano diana por excelencia. Su prevalencia en España oscila alrededor del 10%. En el año 2025 se estima que habrá entre 300 y 380 millones de pacientes con DM tipo 2 en todo el mundo^{1,2}.

La enfermedad arteriosclerótica, sobre todo a nivel coronario es la principal causa de morbilidad y hasta un 80% de los pacientes con DM fallecerán por esta causa³.

La detección de hiperglucemia es frecuente en pacientes que ingresan con SCA en probable relación con la liberación de hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, glucagón, cortisol y hormona de crecimiento), derivadas del estrés que acompaña al evento coronario. Diversos estudios en pacientes con SCA han observado una relación entre la aparición y severidad de la hiperglucemia y el incremento de la morbilidad⁴⁻⁶, con independencia de tener un diagnóstico previo de DM⁷⁻¹⁰. La relación entre la hiperglucemia y el pronóstico del SCA no está bien definida. La hiperglucemia podría ser simplemente un marcador de riesgo, indicando mayor severidad de la enfermedad de base y por ello, un peor pronóstico. No obstante, también podría ser un auténtico factor de riesgo para la mala evolución del SCA, ya que la hiperglucemia se ha relacionado con la producción de arritmias por alargamiento del intervalo QT¹¹ con la depresión en la fracción de eyección¹² o con el incremento del tamaño del infarto por fenómeno de *no reflow*¹³. La hiperglucemia además amplifica el sustrato inflamatorio y facilita la activación y agregación plaquetaria favoreciendo la disfunción endotelial y la trombosis coronaria¹⁴.

En este trabajo hemos pretendido confirmar la importancia pronóstica de la hiperglucemia al ingreso sobre la evolución del SCA de alto riesgo con o sin elevación del segmento ST, independientemente del antecedente de DM, y responder a la pregunta de si la hiperglucemia al ingreso se relaciona con el pronóstico de los pacientes que sufren un SCA independientemente de otros factores conocidos.

Pacientes

Diseño

Estudio analítico de cohortes prospectivo.

Pacientes

Criterios de inclusión

Pacientes ingresados consecutivamente en nuestro hospital durante el período comprendido entre enero de 2006 y diciembre de 2007 con diagnóstico de SCA de alto riesgo, tanto con elevación como sin elevación del segmento ST, según los criterios de la ACA/AHA (*American College of Cardiology/American Heart Association*)^{15,16}. Los pacientes recibieron el tratamiento necesario para su proceso patológico siguiendo las recomendaciones de las guías de las anteriores sociedades científicas.

Criterios de exclusión

Presencia de neoplasia maligna de órgano sólido o hematológica, síndrome febril o sepsis en el momento del estudio, enfermedades autoinmunes o inflamatorias, insuficiencia renal crónica en estadio 5 según las guías K/DOQI 2002 de la *National Kidney Foundation*¹⁷ o falta de información en

¿Qué sabemos?

El pronóstico de los pacientes con síndrome coronario agudo es muy variable y depende de multitud de factores. La relación entre hiperglucemia al ingreso y mortalidad no ha sido establecida en nuestro medio.

¿Qué aporta este estudio?

En pacientes con síndrome coronario agudo el aumento de la glucemia al ingreso (≥ 139 mg/dL) se asoció de forma independiente de otros factores a una mayor mortalidad a los 6 meses.

Los editores

las variables analizadas. Se excluyeron 31 de los 486 pacientes inicialmente seleccionados, por lo que la muestra final analizada fue de 455 pacientes.

Variables del estudio

Variables clínicas

Edad, sexo, antecedentes personales recogidos en la historia clínica previa o al ingreso (hipertensión arterial, DM, dislipemia, tabaquismo, insuficiencia cardiaca, infarto agudo de miocardio) frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y presión de pulso. Se realizó estratificación de riesgo mediante la escala GRACE, en bajo, medio y alto riesgo.

Variables analíticas

Glucemia, creatinina (con estimación del filtrado glomerular mediante la fórmula del estudio MDRD-4¹⁷), recuento leucocitario, fibrinógeno, creatincinasa (CK) y/o fracción MB de creatincinasa (CK-MB), y troponina I. Las variables bioquímicas se obtuvieron con los métodos específicos del sistema Synchron Lx20pro al ingreso en las dos primeras horas tras la entrada al hospital.

Electrocardiograma

Los pacientes con SCA se clasificaron según las características del segmento ST en tres grupos: normal, descendido o elevado. Se documentó la aparición de arritmias cardíacas durante la evolución.

Ecocardiograma

Se determinó la fracción de eyección del ventrículo izquierdo de todos los pacientes durante el ingreso y se clasificó como normal, depresión ligera, depresión moderada o depresión severa.

Definición de eventos y seguimiento

El evento principal analizado fue la mortalidad por cualquier causa. El período de seguimiento se limitó a seis meses desde el momento del ingreso. Los datos fueron recogidos mediante historia clínica y/o contacto telefónico con el

paciente o sus familiares. En los 455 pacientes se pudieron recoger los datos necesarios para el estudio.

Análisis estadístico

Las variables continuas fueron expresadas como media \pm desviación estándar y las variables cualitativas como distribución de frecuencias. La comparación de variables cuantitativas entre grupos, en caso de seguir una distribución normal se realizó con el test de *t* de Student para muestras independientes; en caso de no seguir una distribución normal se empleó el test no paramétrico U. de Mann-Whitney. Las variables discretas se compararon mediante la prueba de la Chi cuadrado o el test exacto de Fisher.

La glucemia como variable independiente principal del estudio se clasificó en dos grupos a partir de su mediana: < 139 mg/dL y ≥ 139 mg/dL. La representación gráfica de la supervivencia acumulada para cada categoría de glucemia se modeló mediante curvas de Kaplan-Meier, mientras que la comparación entre dichas categorías se realizó con el estadístico de Log-rank. Para determinar el papel independiente de la glucemia al ingreso en la predicción de mortalidad se realizó un análisis de riesgos proporcionales de Cox. Los coeficientes estimados fueron expresados como Hazard ratio (HR) con sus respectivos intervalos de confianza del 95% (IC 95%).

En el análisis multivariante se incluyeron las variables que en el análisis univariante presentaron una $p < 0,05$ y aquellas variables que a pesar de no alcanzar una $p < 0,05$ se consideraron clínicamente significativas. La determinación final de los factores pronósticos independientes de mortalidad a los 6 meses de la presentación del SCA se realizó con procedimiento de exclusión secuencial. La significación de cada variable, ajustada para las restantes, se valoró mediante la prueba de razón de verosimilitud: a mayor valor de χ^2 cuadrado mayor poder predictivo.

Los valores se consideraron significativos para $p < 0,05$. El programa estadístico utilizado fue SPSS 12.0.

Resultados

Características de la muestra

Las características basales de los 455 pacientes con SCA incluidos en el estudio se muestran en la tabla 1. La glucemia media al ingreso fue de $163,3 \pm 71,8$ mg/dL con un máximo de 522 mg/dL y un mínimo de 43 mg/dL. Los pacientes con hiperglucemia al ingreso (≥ 139 mg/dL) eran con mayor frecuencia del sexo femenino, tenían una edad más avanzada y una mayor prevalencia de antecedentes de hipertensión arterial y DM. Por el contrario, la prevalencia de hiperglucemia fue inferior en los fumadores. La presencia de hiperglucemia se asoció a una frecuencia cardíaca más elevada, a un mayor riesgo de SCA con elevación del segmento ST, a una menor fracción de eyección, a un riesgo más elevado (escala GRACE) y a una mayor incidencia de arritmias. Además hubo una relación significativa con un mayor recuento leucocitario al ingreso y con un menor filtrado glomerular calculado (tabla 2) lo que concuerda con los resultados de otros trabajos¹⁸.

Tabla 1 Características basales de la muestra

<i>Sexo masculino n.º (%)</i>	366 (80,4%)
<i>Media de edad (años)</i>	64,3 ± 12,7
<i>Factores de riesgo cardiovascular n.º (%)</i>	
Hipertensión	249 (54,7%)
Diabetes	99 (21,8%)
Dislipemia	209 (45,9%)
Tabaquismo	202 (44,4%)
<i>Antecedentes cardiológicos n.º (%)</i>	
Antecedente de insuficiencia cardiaca	17 (3,7%)
Antecedente de infarto agudo de miocardio	67 (14,7%)
<i>Exploración física</i>	
Frecuencia cardiaca (lpm)	77,5 ± 21,3
Presión arterial sistólica (mmHg)	135,4 ± 27,9
Presión arterial diastólica (mmHg)	79,4 ± 17,5
Presión de pulso (mmHg)	55,7 ± 18,9
<i>Cambios en el segmento ST n.º (%)</i>	
Segmento ST elevado	292 (64,2%)
Segmento ST descendido	94 (20,7%)
Segmento ST isoelectrónico	69 (15,2%)
<i>Fracción de eyección n.º (%)</i>	
FE conservada ($\geq 50\%$)	256 (63,7%)
FE ligeramente deprimida (40-50%)	82 (20,4%)
FE moderadamente deprimida (30-40%)	47 (11,7%)
FE severamente deprimida (< 30%)	17 (4,2%)
<i>Estratificación de riesgo GRACE n.º (%)^a</i>	
GRACE Alto (≥ 118 puntos)	83 (18,2%)
GRACE Medio (89-118 puntos)	138 (30,3%)
GRACE Bajo (≤ 88 puntos)	232 (51%)
Arritmias cardiacas n.º (%)	109 (24%)
<i>Alteraciones analíticas</i>	
Enzimas cardíacas elevadas n.º (%) ^b	374 (82,2%)
Troponina I elevada ($> 0,04$ ng/ml) n.º (%) ^c	447 (98,2%)
Recuento leucocitario (cell/mm ³)	11157,2 ± 4.116,8
Glucemia (mg/dl)	163,3 ± 71,8
Fibrinógeno (mg/dl)	419,4 ± 139,4
Función renal —MDRD-4 (mL/min/1,73 m ²)—	77,2 ± 26
Mortalidad n.º (%)	47 (10,3%)

^a GRACE: probabilidad de fallecer a los 6 meses tras el alta: GRACE alto: > 8%; GRACE medio: 3-8%; GRACE bajo: < 3%. Para el cálculo véase: <http://www.outcomes.org/grace>.

^b Enzimas cardíacas elevadas (CK: creatincinasa. > 300 U/L, CK-MB: fracción MB de creatincinasa. > 25 U/L).

^c Troponina I elevada ($> 0,04$ ng/dl).

Hiperglucemia como factor pronóstico

La supervivencia media en los 6 meses siguientes al SCA fue de 165 ± 49 días (mediana 180 días; rango: 1-180 días). Se registraron 47 fallecimientos (10,3%); las causas más frecuentes fueron: shock cardiogénico (68,1%), seguido de rotura cardiaca (8,5%) y de fibrilación ventricular no controlada (2,1%). Las variables relacionadas con la mortalidad están recogidas en la tabla 3. En el grupo de fallecidos la glucemia media fue de 190 ± 79 mg/dl frente a 160 ± 71 mg/dl en el de no fallecidos ($p = 0,003$). Otros predictores de mortalidad fueron el sexo femenino, la edad, las constantes medidas al ingreso (incremento de frecuencia cardíaca y descenso de presión arterial sistólica y diastólica), los

antecedentes de ausencia de tabaquismo y presencia de DM e infarto previo, la hiperfibrinogenemia, el descenso del filtrado glomerular, la fracción de eyección severamente deprimida, la presencia de arritmias y la pertenencia al grupo de alto riesgo según la escala GRACE.

En la curva de Kaplan-Meier se observa la menor supervivencia de los pacientes con hiperglucemia en el momento del ingreso (fig. 1). La presencia de hiperglucemia incrementó de modo significativo la mortalidad (14,9 vs 5,7%) con un HR = 2,7; IC 95%: 1,4-5,2; $p = 0,002$). En análisis multivariante (ajustado para edad, sexo, antecedentes de tabaquismo, DM o infarto previo, frecuencia cardíaca y presión arterial sistólica al ingreso, filtrado glomerular, niveles de leucocitos y fibrinógeno, morfología del segmento ST,

Tabla 2 Relación de la hiperglucemia con otras variables

Variable	Glucosa < 139 mg/dl (n = 227)	Glucosa ≥ 139 mg/dl (n = 228)	p
Sexo mujer	11,9%	27,2%	< 0,001
Edad (años)	61,7 ± 13	67,8 ± 11,7	< 0,001
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>			
Hipertensión	48,9%	60,5%	0,008
Diabetes	4,8%	38,6%	0,000
Dislipemias	46,7%	45,2%	0,409
Tabaquismo	53,7%	35,1%	0,000
<i>Antecedentes cardiológicos</i>			
Antecedente de insuficiencia cardiaca	2,2%	5,3%	0,069
Antecedente de infarto agudo de miocardio	12,8%	16,7%	0,149
<i>Exploración física</i>			
Frecuencia cardiaca (lpm)	74,2 ± 17,6	80,7 ± 24,2	0,001
Presión arterial sistólica (mmHg)	134,1 ± 25,1	136,8 ± 30,5	0,293
Presión arterial diastólica (mmHg)	79,4 ± 16,8	79,5 ± 18,2	0,951
Presión de pulso (mmHg)	54,3 ± 17,6	57,1 ± 20	0,125
Segmento ST elevado	57,3%	71,1%	0,004
FE severamente deprimida (< 30%) ^a	2,6%	5,8%	0,014
GRACE alto (≥ 118 puntos) ^b	12,8%	23,9%	< 0,001
Arritmias	21,1%	26,8%	0,098
<i>Alteraciones analíticas</i>			
Enzimas cardíacas elevadas (CK, CK-MB) ^c	79,1%	86,3%	0,028
Troponina I elevada ^d	98,2%	98,2%	0,636
Recuento leucocitario (cell/mm ³)	10.448,5 ± 3.482	11.862,9 ± 4563,2	< 0,001
Fibrinógeno (mg/dl)	408,4 ± 139,9	430,3 ± 138,3	0,100
Función renal –MDRD-4 (mL/min/1,73 m ²)–	82,6 ± 26,1	71,8 ± 24,9	< 0,001
Mortalidad	5,7%	14,9%	0,001

^a FE: fracción de eyección.^b Probabilidad de fallecer a los 6 meses tras el alta: > 8%.^c Enzimas cardíacas elevadas (CK: creatincinasa. > 300 U/L, CK-MB: fracción MB de creatincinasa. > 25 U/L).^d Troponina I elevada (> 0,04 ng/dl).

fracción de eyección y gravedad según la clasificación de GRACE), la hiperglucemia también fue un predictor significativo de mortalidad (HR = 2,98; IC 95%: 1,06-8,4; p = 0,039).

El mejor modelo predictivo de mortalidad tras la aplicación de procedimiento de exclusión secuencial fue el formado por las variables recogidas en la tabla 4, listadas según su poder predictivo. El principal factor predictivo de mortalidad fue la depresión severa de la fracción de eyeción. La presencia de hiperglucemia al ingreso también fue un predictor independiente de mortalidad.

Discusión

En nuestro trabajo hemos confirmado que la hiperglucemia al ingreso es un factor pronóstico negativo en la evolución de los pacientes con SCA. Además su poder predictivo es independiente de otros factores pronósticos y de la existencia de un diagnóstico previo de DM.

Según nuestros resultados, el 50% de los pacientes presentaron glucemias al ingreso ≥ 139 mg/dL, a pesar de que tan solo el 21,8% tenían DM conocida. Estos datos son equivalentes a los de otros trabajos donde también se ha constatado que la hiperglucemia aguda es un fenómeno común en el SCA¹⁹. A pesar de haberse comprobado su

asociación con un peor pronóstico, tanto a corto como a largo plazo⁸, la hiperglucemia ha sido infravalorada y deficienteamente tratada. En la muestra recogida podemos ver que los pacientes que fallecían tenían al ingreso cifras más altas de glucemia y que la presencia de cifras de glucemia superiores a la mediana prácticamente triplicaban el riesgo de mortalidad.

Parece que la hiperglucemia no sólo es un marcador, sino también un mediador, en la aparición de eventos cardiovasculares adversos y de mortalidad. En este trabajo hallamos una clara asociación entre hiperglucemia al ingreso, elevación de marcadores inflamatorios (leucocitosis) y mayor prevalencia de reconocidos factores pronósticos negativos en la evolución del SCA (la edad más avanzada, la estratificación de alto riesgo según la escala GRACE, los antecedentes de DM, la presencia al ingreso de mayor frecuencia cardiaca y de mayor prevalencia de elevación del segmento ST, la fracción de eyección más reducida y el menor filtrado glomerular); por el contrario, la proporción de fumadores activos era inferior en los pacientes con hiperglucemia. A pesar de la diferencia entre los grupos, el ajuste multivariante no atenuó el impacto pronóstico perjudicial de la hiperglucemia.

Nuestros datos apoyan la hipótesis de que la hiperglucemia al ingreso puede ejercer un daño cardiovascular durante el SCA. En los últimos años se han identificado

Tabla 3 Variables significativamente predictoras de mortalidad a seis meses. Análisis univariado

Variable	Fallecidos (n = 47)	No fallecidos (n = 408)	p	HR (IC 95%)
Sexo mujer	34,0%	17,9%	0,010	2,26 (1,24-4,13)
Edad (años)	75,9 ± 7,2	63,4 ± 12,5	< 0,001	1,11 (1,07-1,15)
<i>Exploración física</i>				
Frecuencia cardiaca (lpm)	84,9 ± 23,5	76,6 ± 21,0	0,008	1,014 (1,003-1,025)
Presión arterial sistólica (mmHg)	125,1 ± 26	136,6 ± 28,0	0,005	0,985 (0,974-0,996)
Presión arterial diastólica (mmHg)	72,5 ± 14, 8	80,2 ± 17,6	0,004	0,976 (0,96-0,99)
<i>Factores de riesgo cardiovascular</i>				
Diabetes	34,0%	20,3%	0,028	1,91 (1,04-3,5)
Tabaquismo	12,8%	48%	0,000	0,172 (0,07-0,4)
Antecedente de infarto agudo de miocardio	27,7%	13,2%	0,011	2,3 (1,2-4,4)
<i>Exploración física</i>				
Frecuencia cardiaca (lpm)	84,9 ± 23,5	76,6 ± 21,0	0,008	1,014 (1,003-1,025)
Presión arterial sistólica (mmHg)	125,1 ± 26	136,6 ± 28,0	0,005	0,985 (0,974-0,996)
Presión arterial diastólica (mmHg)	72,5 ± 14, 8	80,2 ± 17,6	0,004	0,976 (0,96-0,99)
FE severamente deprimida (< 30%) ^a	30,3%	1,9%	< 0,001	19,3 (8-46,5)
GRACE alto (≥ 118 puntos) ^b	70,2%	12,3%	< 0,001	56,9 (13,6-237)
Arritmias	36,2%	25,2%	0,033	1,83 (1,01-3,3)
<i>Alteraciones analíticas</i>				
Glucemia (mg/dl)	189,8 ± 78,8	160,2 ± 70,4	0,003	1,004 (1,001-1,007)
Fibrinógeno (mg/dl)	495,5 ± 189,9	411,1 ± 130,4	0,001	1,003 (1,002-1,005)
Función renal –MDRD-4 (mL/min/1,73m ²)–	57,1 ± 26,0	79,5 ± 25,1	< 0,001	0,96 (0,95-0,97)

^a FE: fracción de eyección.^b Probabilidad de fallecer a los 6 meses tras el alta: > 8%.

diversos mecanismos responsables que podrían justificar estos resultados. La hiperglucemia induce un incremento de la respuesta inflamatoria y del estrés oxidativo generando aniones superóxido a nivel mitocondrial. Éstos promueven lesión, disfunción y apoptosis de células endoteliales a través de mediadores secundarios o de la transcripción de diferentes factores²⁰. Además Monnier L et al²¹ observaron que el daño inducido por la hiperglucemia a través del estrés oxidativo es mayor en las fluctuaciones agudas que en un estado de hiperglucemia mantenida, por lo que la toxicidad podría ser mayor en pacientes con hiperglucemia de estrés que en diabéticos que mantienen valores permanentemente elevados²². De hecho, en nuestro trabajo el antecedente de DM conocida antes del SCA no fue predictivo de mortalidad en análisis multivariante.

La hiperglucemia aguda produce una situación de insulínopenia relativa lo cual induce lipólisis y la liberación de ácidos grasos libres, cuya oxidación también genera aniones superóxido. Además, estos ácidos grasos oxidados dificultan el transporte de glucosa al interior de la célula miocárdica a través del transportador GLUT-4, y por tanto, reducen el sustrato energético de la misma. Teniendo en cuenta que la necesidad de oxígeno por molécula de adenosín trifosfato (ATP) es mayor en la oxidación de ácidos grasos que en la de glucosa, finalmente se genera un estado de mayor demanda de oxígeno para la obtención de energía, lo que agrava el contexto de isquemia aguda^{23,24}. Shiu GN et al²⁵ demostraron en pacientes jóvenes con DM 1 de menos de 5 años de evolución y sin complicaciones microvasculares previas, alteraciones en los mecanismos de obtención de

Tabla 4 Variables predictoras de mortalidad a los seis meses. Análisis multivariado y regresión de Cox

Variable	p	HR	IC 95%		χ^2
			Inferior	Superior	
Sexo masculino	0,018	2,67	1,13	6,28	5,6
Edad (1 año)	0,013	1,058	1,009	1,109	6,2
PAS ingreso (1 mmHg) ^a	0,057	0,988	0,976	1	3,6
Tabaquismo	< 0,0001	0,105	0,024	0,46	16,4
FE severamente deprimida (< 30%) ^b	< 0,0001	15	5,85	38,4	37
Glucemia ≥ 139 mg/dl	0,018	2,74	1,12	6,7	5,6

^a PAS: presión arterial sistólica.^b FE: fracción de eyección.

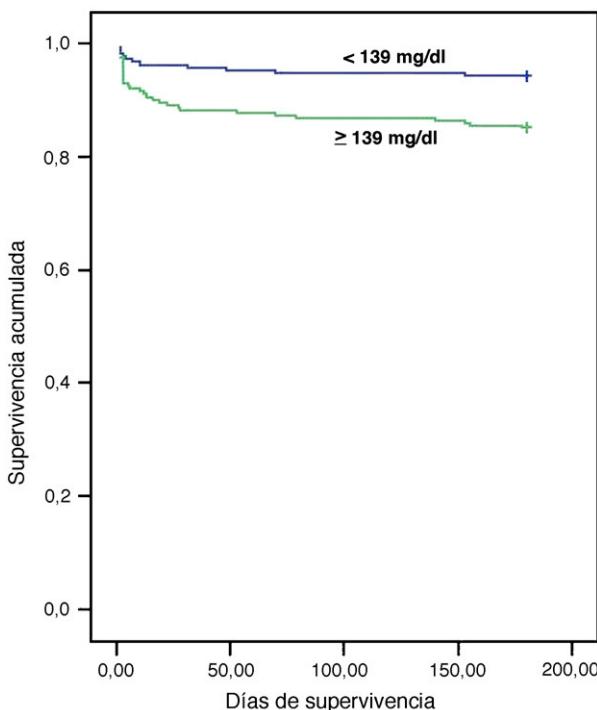


Figura 1 Curva de supervivencia Kaplan-Meier para glucemia al ingreso.

energía miocárdicos, medidos a través de una disminución del ratio fosfocreatina/ γ -ATP; esta alteración estaría relacionada con el desarrollo de la disfunción contráctil que justificaría la aparición de insuficiencia cardíaca. El peor pronóstico del SCA podría pues justificarse por la profunda crisis metabólica inducida por la hiperglucemias.

Otros factores predictivos de mal pronóstico fueron de forma no sorprendente, la edad avanzada, el sexo masculino, la disfunción ventricular y el descenso inicial de la presión arterial. Más difícil de explicar fue el factor protector del tabaquismo (aunque hay que tener en cuenta que solo recogimos el tabaquismo activo, no los ex-fumadores) y del sexo femenino (especialmente teniendo en cuenta que en análisis univariante el riesgo era superior en las mujeres, aunque el limitado tamaño de la muestra generó una marcada desproporción entre distintos factores de riesgo).

Aunque está por confirmar definitivamente el beneficio del tratamiento intensivo de la hiperglucemias en el contexto del SCA, el análisis de datos secundarios ha comprobado el descenso de la mortalidad a los 6 meses en los pacientes con glucemias por debajo de 140 mg/dl, independientemente del tratamiento a que fueron asignados²⁶. Estos datos reforzarían las observaciones realizadas en nuestro medio.

Como limitaciones del estudio debemos mencionar el restringido número de pacientes y el no haber recogido cifras de glucemia durante el ingreso. No obstante, las cifras de glucemia en el momento del ingreso y durante el mismo son igualmente predictivas²⁷. La determinación de la hemoglobina glicosilada hubiera sido interesante para discriminar si los pacientes con hiperglucemias al ingreso, considerados no diabéticos, padecían o no diabetes antes del ingreso. La ventaja de nuestro trabajo fue que conseguimos ajustar el análisis multivariante para las principales variables que

podrían haber mediado la asociación entre hiperglucemias y mortalidad.

Los resultados que se derivan de este trabajo apoyan una relación directa entre la hiperglucemias al ingreso de un evento coronario agudo y la mortalidad. Por lo tanto, parece razonable tratar de restablecer lo antes posible la normoglucemias en estos pacientes, para conseguir una evolución más favorable e incrementar la supervivencia tras un SCA. Quedan por identificar nuevos mecanismos responsables, demostrar la seguridad y efectividad de un control intensivo de la glucemias sobre el pronóstico del SCA especialmente cuando evoluciona a insuficiencia cardíaca²⁸ y definir nuevos objetivos terapéuticos, tanto en pacientes diabéticos como en no diabéticos que sufren un evento coronario agudo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Visto Bueno Equipo Creativo SL; 2007.
2. Dilla T, Costi M, Boye KS, Reviriego J, Yurgin N, Badia X, et al. El impacto de la obesidad en el manejo y evolución de la diabetes mellitus. Rev Clin Esp. 2008;208:437–43.
3. Palma JL. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. Rev Esp Cardiol Supl. 2007;7:H12–9.
4. 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.
5. 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.
6. Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjörnsdottir S, Karlsson T, Perers E, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. Int J Cardiol. 2007;116:315–20.
7. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, 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.
8. 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.
9. Meisinger C, Hörmann A, Heier M, Kuch B, Löwel H. Admission blood glucose and adverse outcomes in non-diabetic patients with myocardial infarction in the reperfusion era. Int J Cardiol. 2006;113:229–35.
10. Fáfila L, Bertomeu-González V, Sanchís J, Bodí V, Núñez J, Llácer A, et al. Niveles de glucemias en pacientes no diabéticos. ¿Es un factor pronóstico en el síndrome coronario agudo? Rev Clin Esp. 2006;206:271–5.
11. Marfell R, Nappo F, De Angelis L, Siniscalchi M, Rossi F, Giugliano D. The effect of acute hyperglycaemia on QTc duration in healthy man. Diabetologia. 2000;43:571–5.
12. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Nishioka K, et al. Impact of acute hyperglycemia on left ventricular function after reperfusion therapy in patients with a

- first anterior wall acute myocardial infarction. *Am Heart J.* 2003;146:674–8.
13. 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.
 14. Curós A, Serra J. Relevancia de la hiperglucemia en el síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol.* 2008;61:447–50.
 15. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, Bridges CR, Califf RM, Casey Jr DE, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation.* 2007;116:e148–304.
 16. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004;110:e82–292.
 17. K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Kidney Disease Outcome Quality Initiative. *Am J Kidney Dis.* 2002;39:S1–266.
 18. Cabrerizo García JL, Zalba Etayo B, Pérez Calvo JI. Valor pronóstico de la insuficiencia renal oculta en el síndrome coronario agudo. *Rev Clin Esp.* 2010;210:204–6.
 19. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol.* 2002;40:1748–54.
 20. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al., American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2008;117:1610–9.
 21. Monnier L, Mas E, Ginet C, Michel F, Willon L, Cristol JP, et al. Activation of oxidative stress by acute glucose fluctuations compared with sustained chronic hyperglycemia in patients with type 2 diabetes. *JAMA.* 2006;295:1681–7.
 22. 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.
 23. Ceriello A. Cardiovascular effects of acute hyperglycemia: pathophysiological underpinnings. *Diab Vasc Dis Res.* 2008;5:260–8.
 24. Zarchi SW, Nesto RW. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115:436–9.
 25. Shriv GN, Phan TT, Abogzuia K, Ahmed I, Wagenmakers A, Henning A, et al. Relationship between coronary microvascular dysfunction and cardiac energetics impairment in type 1 diabetes mellitus. *Circulation.* 2010;121:1209–15.
 26. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion In Infarction (HI-5) Study. *Diabetes Care.* 2006;29:765–70.
 27. Goyal A, Mehta SR, Díaz R, Gerstein HC, Afzal R, Xavier D, et al. Differential clinical outcomes associated with hypoglycemia and hyperglycemia in acute myocardial infarction. *Circulation.* 2009;120:2429–37.
 28. Domínguez JP, Harriague CM, García-Rojas I, González G, Aparicio T, González-Reyes A. Insuficiencia cardíaca aguda en pacientes de 70 años o más: factores precipitantes de descompensación. *Rev Clin Esp.* 2010;210:497–504.