



EDITORIAL

La hiperglucemia en el síndrome coronario agudo: ¿objetivo terapéutico o espectador que confiere un mayor riesgo?

Hyperglycemia in acute coronary syndrome: Is it a therapeutic target or a high-risk bystander?

La observación de que en pacientes hospitalizados por síndrome coronario agudo (ACS) frecuentemente existen niveles elevados de glucosa, se conoce desde hace muchas décadas, prácticamente desde la creación de las unidades coronarias¹. Desde entonces, muchos estudios han documentado que la hiperglucemia es común, puede ocurrir en pacientes con y sin diagnóstico establecido de diabetes mellitus y se asocia con una peor evolución con un aumento gradual del riesgo de mortalidad y complicaciones en todo el espectro de los niveles de glucosa. El estudio observational más relevante ha sido el *Cooperative Cardiovascular Project* que mostró una relación casi lineal entre los niveles de glucosa al ingreso y riesgo de mortalidad a los 30 días y a 1 año en 141.680 pacientes hospitalizados con infarto agudo de miocardio². Curiosamente, esta relación resultó mucho más evidente en los pacientes sin un diagnóstico previo de diabetes³. Sin embargo, existen todavía numerosas lagunas en el conocimiento de este fenómeno. En primer lugar, desconocemos si el nivel de glucosa es simplemente un marcador de riesgo de mayor gravedad o un factor con causalidad directa sobre el mal pronóstico de los pacientes con SCA. Del mismo modo, no está claro si las intervenciones para reducir la glucosa en los pacientes con SCA puede mejorar la supervivencia u otras complicaciones y, en caso afirmativo, cuál es el objetivo óptimo de glucemia o la mejor estrategia terapéutica. Tampoco sabemos cuál es la actuación más adecuada ante un enfermo que ingresa con hiperglucemia sin un diagnóstico previo de diabetes y con una hemoglobina glicosilada en rango normal. En el trabajo de Cabrerizo García JL et al, publicado en el presente número de Rev Clin Esp⁴ se constata una vez más esta relación: en una serie de pacientes con SCA la hiperglucemia al ingreso se asoció a una mayor mortalidad. Desgraciadamente este trabajo no aporta más luz acerca de una posible relación de causalidad, ni sobre la mejor estrategia para el tratamiento de la hiperglucemia. Un aspecto importante, no bien definido, es el punto de corte óptimo que

se debe procurar en pacientes sometidos a un gran estrés como puede ser el SCA y que debería considerarse un objetivo terapéutico. En los estudios publicados se han empleado diferentes niveles de corte: entre 110 hasta 200 mg/dL. Tampoco sabemos con certeza qué glucemia es la que mejor se asocia a un aumento del riesgo. La mayoría de los estudios, al igual Cabrerizo et al⁴, consideran la glucemia del primer valor disponible, generalmente a la llegada del paciente al hospital. Otros utilizan la glucemia en ayunas, o valores promedio durante un período de tiempo (primeras 24 horas o durante toda la hospitalización). Recientemente, la *American Heart Association* ha considerado que cualquier glucemia al azar > 140 mg/dL, durante la hospitalización de un enfermo con SCA, define hiperglucemia asociada al SCA⁵. Este punto de corte es muy similar al elegido por Cabrerizo et al⁴ (139 mg/dL; mediana de los niveles de glucosa al ingreso de toda la cohorte). La *American Heart Association* recomienda, en general, intentar mantener la glucemia por debajo de 140 mg/dL. Es posible que el objetivo de control debe de ser diferente en pacientes con o sin antecedentes de diabetes. Se ha podido observar, que el riesgo de mortalidad aumenta gradualmente cuando los niveles de glucosa son superiores a 120 mg/dL en pacientes sin diabetes mellitus. Por el contrario, en pacientes con diabetes mellitus establecida este riesgo no aumenta sustancialmente hasta que los niveles de glucosa superan los 200 mg/dL^{2,6}.

Los autores del trabajo comentado⁴ consideran que sus hallazgos apoyan la posible relación causal entre la hiperglucemia y la mortalidad y que este hallazgo confiere un peor pronóstico. Existen bases fisiopatológicas que apoyan esta causalidad, tanto en estudios animales como en humanos: la hiperglucemia puede mediar efectos adversos sobre la inflamación, la lesión celular, la apoptosis, el metabolismo del miocardio isquémico, la función endotelial, la cascada de la coagulación y la agregación plaquetaria en el contexto de la isquemia aguda^{5,7}. Pero estos hechos fisiopatológicos

no implican una relación causal, ni que un mejor control de la glucemia ejerza algún beneficio. Hasta la fecha, esta pregunta sigue sin una respuesta adecuada. Sin embargo, existen algunos datos que pueden orientar hacia cual pudiera ser la mejor estrategia. El estudio DIGAMI (*Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) analizó el efecto de un control estricto de la glucemia en pacientes que se ingresaban dentro de las primeras 24 horas de evolución de un infarto agudo de miocardio con diabetes mellitus o niveles iniciales de glucosa > 198 mg/dL⁸. Se comparó un tratamiento habitual con la administración durante 24 horas de una infusión intravenosa de glucosa-insulina titulada para mantener los niveles de glucosa entre 126 y 180 mg/dL, seguida de inyecciones subcutáneas de insulina tres veces al día durante los siguientes tres meses. El estudio incluyó a 620 pacientes, 80 de los cuales estaban diagnosticados previamente la diabetes mellitus. El objetivo primario fue la mortalidad por todas las causas a los tres meses y no hubo diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, análisis posteriores de la mortalidad, tanto a 1 como a 3,5 años de seguimiento mostraron reducciones estadísticamente significativas en la mortalidad por todas las causas en el grupo tratado con insulina para obtener un control estricto⁹. El DIGAMI-2 intentó determinar si la mayor supervivencia observada en el estudio original DIGAMI se debió al control de la glucosa a corto plazo o a un mejor control a largo plazo^{9,10}. El DIGAMI-2 analizó la evolución de 1.253 pacientes con infarto agudo de miocardio y diabetes mellitus o glucemia al ingreso > 198 mg/dL asignados a una de estas tres estrategias de tratamiento: *a)* infusión intravenosa de insulina durante 24 horas con objetivos de glucemia entre 126 y 180 mg/dL, seguido de un control de estricto de la glucosa por vía subcutánea (similar al grupo de intervención original del estudio DIGAMI); *b)* una infusión similar de insulina-glucosa durante 24 horas, seguido de control estándar de la glucosa; y *c)* manejo rutinario de la glucemia. No hubo diferencias entre los tres grupos de tratamiento, tras un seguimiento máximo de tres años. El estudio HI-5, incluyó también pacientes con infarto agudo de miocardio y diabetes o con glucemias superiores a 200 mg/dL, asignados a recibir glucosa-insulina durante 24 h para mantener unos niveles de glucemia entre 72-180 mg/dL, frente a un tratamiento convencional¹¹. Este estudio no pudo demostrar una menor mortalidad en el grupo tratado con un control más estricto de glucemia; sin embargo, encontró una menor incidencia de insuficiencia cardíaca y menor tasa de reinfartos a los tres meses en este grupo. La extrapolación de estas observaciones que sugieren un beneficio de un control estricto de la glucemia¹² en pacientes con SCA no incluidos en ensayos clínicos, es cuestionable. No hay que olvidar que si se pretende un control estricto de la glucemia se corre el riesgo de incrementar los episodios de hipoglucemia. Varios estudios sugieren que la aparición de hipoglucemias en el seno del SCA puede afectar negativamente a la mortalidad, y alguno ha demostrado una relación en "U" o "J" entre los valores promedio de glucosa durante la hospitalización y la mortalidad intrahospitalaria¹³. Sin embargo, parece ser que el riesgo derivado de la hipoglucemia pudiera estar limitado solamente a aquellos que desarrollan hipoglucemia de forma espontánea, y no a los que la presentan en el contexto de una enfermedad subyacente grave¹⁴.

Hasta que dispongamos de más información parece razonable que los médicos que atienden pacientes con SCA en urgencias consideren estos principios: *a)* La glucemia proporciona una información útil para la estratificación de riesgo y el pronóstico en pacientes con SCA; *b)* Si se considera controlar la glucemia farmacológicamente, se debe ser conservador en cuanto a los umbrales de inicio del tratamiento y objetivos a alcanzar. Un control muy agresivo, no ofrece claros beneficios adicionales y puede ser perjudicial si se producen hipoglucemias; y *c)* Parece razonable iniciar tratamiento farmacológico ante cifras > 180 mg/dL. En la fase aguda, la administración de múltiples dosis de insulina intravenosa o subcutánea puede ser la más adecuada. Sobre todo si se tiene en cuenta que en la gran mayoría de los pacientes van a ser sometidos a cateterismo cardíaco y, aunque infrecuente y con datos controvertidos, existen casos de acidosis láctica e insuficiencia renal asociada a la administración de contrastes yodados en pacientes diabéticos tratados con metformina¹⁵. En cuanto al empleo de antidiabéticos orales se debe considerar que un metaanálisis sugiere que las tiazolidinedionas aumentan el riesgo de eventos isquémicos miocárdicos en un 30-40%¹⁶. Con otros anti-diabéticos orales existen pocos datos de seguridad cardiovascular. Se deben promover ensayos clínicos definitivos que examinen los objetivos de control de glucosa y el tipo de terapia más adecuado en la fase aguda de un SCA. Estos estudios permitirán establecer las mejores estrategias terapéuticas en una situación clínica presente en más del 50% de los pacientes con SCA.

Bibliografía

1. Datey KK, Nanda NC. Hyperglycemia after acute myocardial infarction. Its relation to diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1967;276:262–5.
2. 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.
3. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providencia 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.
4. Cabrerizo-García JL, Gimeno-Orna J, Zalba-Etayo B, Pérez-Calvo JI. La hiperglucemia como factor de mal pronóstico en el síndrome coronario agudo. *Rev Clin Esp.* 2011;211:275–82.
5. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation.* 2008 Mar 25;117:1610–9.
6. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, Xiao L, Jones PG, Fiske S, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes-based measure of risk. *Circulation.* 2008;117:1018–27.
7. Marfella R, Di Filippo C, Portoghesi M, Ferraraccio F, Rizzo MR, Siniscalchi M, et al. Tight glycemic control reduces heart inflammation and remodeling during acute myocardial infarction in hyperglycemic patients. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1425–36.
8. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom 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.
9. Malmberg K. Prospective randomised study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. DIGAMI (Diabetes Mellitus, Insulin Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction) Study Group. *BMJ.* 1997;314:1512–5.
10. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J.* 2005;26:650–61.
11. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care.* 2006;29:765–70.
12. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med.* 2001;345:1359–67.
13. Pinto DS, Skolnick AH, Kirtane AJ, Murphy SA, Barron HV, Giugliano RP, et al. U-shaped relationship of blood glucose with adverse outcomes among patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2005;46:178–80.
14. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, Krumholz HM, Masoudi FA, Xiao L, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA.* 2009;301:1556–64.
15. Khurana R, Malik IS. Metformin: safety in cardiac patients. *Postgrad Med J.* 2010;86:371–3.
16. Nissen SE, Wolski K. Rosiglitazone Revisited: An Updated Meta-analysis of Risk for Myocardial Infarction and Cardiovascular Mortality. *Arch Intern Med.* 2010;170:1191–201.

E. López de Sá

Unidad Coronaria, Hospital Universitario La Paz,
Madrid, España

Correo electrónico: e.lopezdesa@terra.es.