

HIPERGLUCEMIA COMO PREDICTOR DE EVENTOS EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO NO DIABÉTICOS

HYPERGLYCEMIA AS A PREDICTOR OF ADVERSE EVENTS IN NON DIABETIC PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

JULIANA N. MARÍN¹

RESUMEN

La enfermedad coronaria representa la primera causa de muerte en el mundo y la segunda en los países en vías de desarrollo.

Existe variabilidad en cuanto al riesgo de eventos adversos y de mortalidad a lo largo del espectro del síndrome coronario agudo (SCA), por lo que la estratificación de los pacientes es fundamental a la hora de definir el pronóstico y las conductas que serán tomadas de forma individualizada.

Una variable que puede relacionarse con evolución desfavorable y mayor mortalidad es la hiperglucemia (HG) definida por un valor >100 mg/dl. La misma representa un hallazgo frecuente en pacientes que cursan un SCA (aproximadamente en el 50%). Su origen se atribuye al estrés por activación de una respuesta hiperadrenérgica y se encuentra asociada a mayor mortalidad y complicaciones hospitalarias como la insuficiencia cardíaca y el shock cardiogénico por múltiples mecanismos fisiopatológicos que se explicarán más adelante.

Presenta una alta prevalencia en pacientes sin historia de diabetes, por lo que puede afirmarse que su contribución en la evolución desfavorable no se encuentra confinada al paciente diabético.

Como conclusión, la búsqueda sistematizada de HG en dichos pacientes que ingresan con SCA permitiría detectar individuos con desórdenes metabólicos no conocidos y realizar el tratamiento apropiado, con el fin de lograr el control glucémico y en ciertos casos arribar al diagnóstico de "nuevos diabéticos", utilizando un método simple y de bajo costo, factible de ser realizado en todos los centros de nuestro país, que ofrece un beneficio a corto plazo con la minimización de los efectos deletéreos de la HG sobre el miocardio isquémico, así como una mayor sobrevida y menor morbilidad a largo plazo.

Palabras clave: síndrome coronario agudo - hiperglucemia - pronóstico - medición de riesgo - mortalidad.

ABSTRACT

Coronary heart disease is the leading cause of death worldwide and the second in the developing countries.

There is variability in the risk of adverse events and mortality across the spectrum of acute coronary syndrome (ACS), so the stratification of patients is essential to define the prognosis and managements that will be taken in an individualized manner.

A variable that may be related to an unfavorable outcome and higher mortality is hyperglycemia (HG) defined by a value >100 mg/dl. It represents a common finding in patients with ACS enrolled (approximately 50%). Its origin is attributed to the stress by the activation of a hyperadrenergic response and is associated with increased mortality and hospital complications such as heart failure and cardiogenic shock by multiple pathophysiological mechanisms.

It has a high prevalence in patients with no history of diabetes, so it can be said that their contribution to an unfavorable evolution is not confined to diabetic patients.

In conclusion, the systematic search for HG in those patients admitted with ACS would detect individuals with unknown metabolic disorders, leading to an appropriate treatment, in order to achieve glycemic control and in some cases make the diagnosis of "new diabetic patients" using a simple and inexpensive method, feasible to be conducted in all centers of our country, offering a short-term benefit to minimize the deleterious effects of HG on ischemic myocardium, as well as increased survival and reduced long-term morbidity.

Keywords: acute coronary syndrome - hyperglycemia - prognosis - risk assessment - mortality.

REVISTA CONAREC 2014;30(126):218-230 | VERSIÓN WEB WWW.REVISTACONAREC.COM.AR

1. Hospital Alemán. CABA, Rep Argentina.

Correspondencia: julianamarin@hotmail.com

El autor declara no poseer conflictos de intereses

Recibido: 02/08/2014 | Aceptado: 10/09/2014

INTRODUCCIÓN

La enfermedad coronaria representa la primera causa de muerte en el mundo y la segunda en los países en vías de desarrollo. En Argentina, de un total de 300.000 muertes anuales, casi 100.000 son por enfermedades cardiovasculares, y la diabetes mellitus (DM) es responsable del 15% de ellas^{1,2}.

La estratificación de los pacientes permite definir el pronóstico y las conductas que serán tomadas de forma individualizada. Se han desarrollado diversos *scores* que predicen morbimortalidad intrahospitalaria y luego del egreso. Entre ellos se encuentran el TIMI

Tabla 1. Promedio anual de la incidencia de la enfermedad cardiovascular por cada 1000 personas en riesgo.

Edad	Hombres		Mujeres	
	Diabéticos	No diabéticos	Diabéticos	No diabéticos
45-54	31,7	12,3	24,8	4,3
55-64	48,1	25,1	37,9	12,6
65-74	57,5	28,4	40,4	22,4
Total	39,1	19,1	27,2	10,2

Elaboración propia, con base en *Circulation* 1979;59:8-13.

y el GRACE *risk Score*. Ambos analizan variables relacionadas con los factores de riesgo y la forma de presentación del síndrome coronario agudo (SCA): troponina, electrocardiograma, manifestaciones clínicas^{3,4}. En los análisis estadísticos que evaluaron la capacidad predictiva de estos *scores*, se obtuvo un área bajo la curva ROC para el TIMI de 0,68/0,69 y para el GRACE de 0,81/0,79.

Con las posteriores investigaciones en busca de mejoría del ríedito y la sensibilidad de los *scores*, se han hallado otros factores que también podrían predecir la evolución de los pacientes con SCA. Una variable que puede relacionarse con evolución desfavorable y mayor mortalidad, es la hiperglucemia (HG), estudiada y conocida desde hace varias décadas.

La HG es un hallazgo frecuente en pacientes que cursan un SCA; es muy prevalente y asociada a mayor mortalidad y complicaciones hospitalarias como la insuficiencia cardíaca (IC) y el shock cardiogénico. La elevación de la glucemia en este escenario, probablemente atribuida al estrés secundario a la activación de una respuesta hiperadrenérgica, fue observada en numerosos trabajos a lo largo del tiempo^{5,6}.

Hacia el año 2000, aparecieron las primeras revisiones, donde se afirmaba el aumento de la morbimortalidad de los pacientes diabéticos con mal control glucémico que cursaban un SCA, sugiriendo la necesidad de un tratamiento adecuado^{7,8}. Estudios posteriores han demostrado que la hiperglucemia a la admisión (HA) se presenta en alrededor del 59% de los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM) con y sin elevación del segmento ST^{9,10}.

Partiendo de las observaciones mencionadas, surgieron las primeras investigaciones que evaluaron la relación entre HG y enfermedad cardiovascular. Estas datan de la década del '80, donde se conoció que individuos con diagnóstico de DM representaban un grupo de alto riesgo para enfermedad cardiovascular y particularmente enfermedad coronaria¹¹. Se demostró que tenían igual riesgo de desarrollar IAM, los pacientes diabéticos sin antecedentes de IAM previo que aquellos no diabéticos con antecedentes de IAM. La presencia de un infarto previo en diabéticos aumenta la mortalidad a un 60%¹² (**Figura 1**).

Datos recientes indican alta prevalencia del metabolismo anormal de la glucosa en pacientes sin historia de DM durante el curso de un SCA, lo que sugiere que la contribución de la HG en la evolución desfavorable no se encuentra confinada al paciente diabético^{13,14}.

La determinación de este parámetro en el contexto del SCA en pacientes no diabéticos parecería ser útil para la evaluación de riesgo y permitiría la detección de individuos con desórdenes metabólicos, para así poder iniciar el tratamiento adecuado de modo de lo-

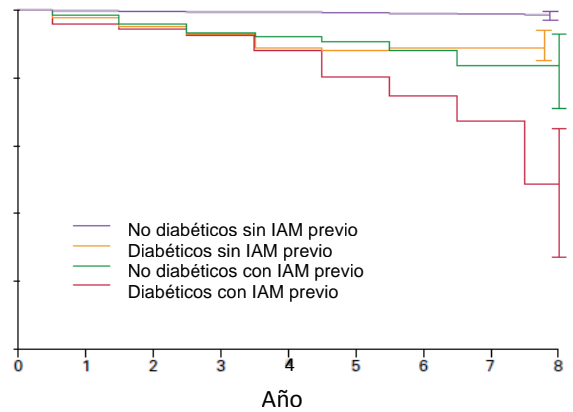


Figura 1. Curvas de Kaplan-Meier de la probabilidad de muerte por enfermedad coronaria. Extraído y modificado de: *N Engl J Med* 1998;339:229-234.

grar un control glucémico adecuado y consecuentemente mejorar el pronóstico global de esta población^{15,16}.

Se intenta con la presente monografía establecer la relación directa entre la HG y la morbimortalidad en el SCA en pacientes no diabéticos, determinar la importancia de su búsqueda rutinaria y considerarla un factor predictor, con el fin de establecer conductas dirigidas a lograr un manejo metabólico que ofrezca a los pacientes mejor sobrevida y menor morbilidad.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una búsqueda bibliográfica en inglés y español, a través de buscadores: *PubMed*, *Medline*, *Cochrane* y *EMBASE*, sin restricción de fechas y en forma cronológica. Se analizó toda la bibliografía encontrada sobre el tema: estudios aleatorizados, observacionales, registros, revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas, *abstracts*.

Se utilizaron las siguientes palabras claves (MeSH):

- *Cardiovascular disease*
- *Acute coronary syndrome*
- *Acute myocardial infarction*
- *Epidemiology*
- *Risk stratification*
- *Prognostic factors*
- *Hyperglycemia*
- *Mortality and morbidity*
- *Fasting, admission and persistent hyperglycemia*
- *Treatment*
- *Diabetes mellitus*
- *Non diabetic patients*

Se emplearon diferentes combinaciones entre las palabras citadas. Se incluyó un estudio realizado basado en el Registro SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología.

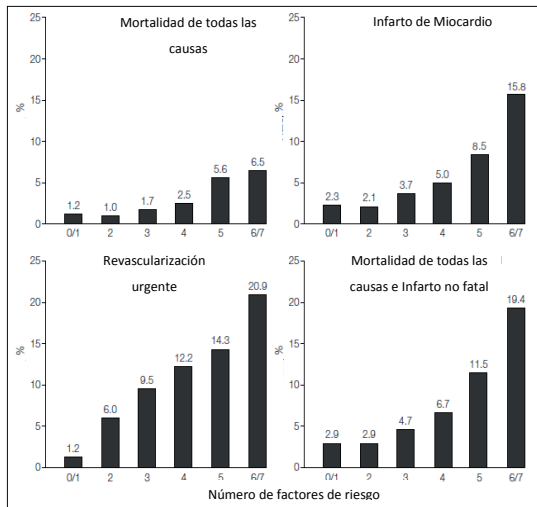


Figura 2. Puntos finales primarios estratificados por TIMI Risk Score. Extraído y modificado de: JAMA 2000;284(7):835-842.

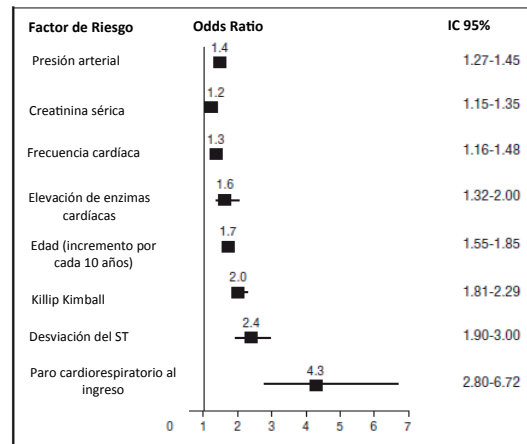


Figura 3. Modelo de mortalidad del Registro Global de Eventos coronarios agudos (GRA-CE). Extraído y modificado de: Arch Intern Med 2003;163:2345-2553.

Se analizaron trabajos que evaluaran el desarrollo de eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes con HG y SCA, que explicaran los mecanismos de daño de la HG; particularmente en pacientes no diabéticos.

Se revisaron Guías de práctica clínica sobre SCA tipo ST y no ST, publicadas en la Sociedad Argentina, Americana y Europea de Cardiología, y sobre DM: Guías Americanas: ADA y Latinoamericanas: ALAD.

GENERALIDADES

EPIDEMIOLOGÍA DEL SCA

El SCA representa la causa más importante de muerte en el mundo occidental¹. En Argentina, de un total de 300.000 muertes anuales, casi 100.000 son por enfermedades cardiovasculares².

Datos recientes demuestran que ha disminuido la incidencia del infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAM tipo ST) con aumento de la incidencia de los SCA sin elevación del ST. En la actualidad, del total de los IAM, los de tipo ST representan del 25 al 40%. De estos, el 30% ocurre en mujeres y los diabéticos conforman el 23% del total. La mortalidad intrahospitalaria es de 5-6% y a 1 año, de 7-18% aproximadamente, valores que han disminuido significativamente a lo largo del tiempo¹⁷⁻²⁰. Dicho cambio epidemiológico puede deberse a su redefinición y al uso de distintas troponinas que han modificado el diagnóstico; pero este tema no será detallado en el análisis de la presente monografía.

En los SCA no ST, la mortalidad es de 3-5%, presentando a 6 meses valores similares al IAM tipo ST (12 y 13%, respectivamente). Un dato llamativo es que se ha observado a largo plazo mayor mortalidad en los SCA no ST, lo que puede estar relacionado con la población de pacientes: más añosos y con mayores comorbilidades como insuficiencia renal y diabetes^{17,18}.

Los factores de riesgo para desarrollar enfermedad cardiovascular y coronaria fueron reunidos en el estudio Framingham, que anali-

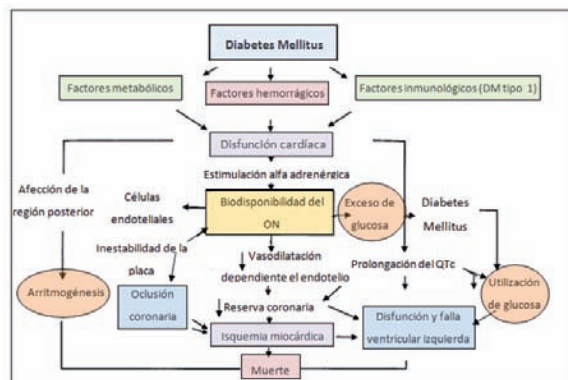


Figura 4. Mecanismos involucrados en los cambios precoces del avanzado deterioro de la función cardíaca en pacientes diabéticos. Extraído y modificado de: Diabetologia 2000;43:1455-1469.

zó la relación entre los mismos y la mortalidad a 10 y a 30 años²¹. El primero de los trabajos se realizó en 1998 y posteriormente fue modificado según los cambios introducidos en el ATP III²².

FISIOPATOLOGÍA DEL SCA

El mecanismo básico responsable del SCA es la aparición de isquemia miocárdica, que surge de un desequilibrio entre el aporte y la demanda de oxígeno al músculo cardíaco. Diferentes bases fisiopatológicas, como el aumento del tono vascular coronario, la agregación plaquetaria intracoronaria o la formación de trombos, producen una reducción del flujo sanguíneo. Esta "isquemia de bajo flujo" es causante del IAM y la angina inestable (AI)²³.

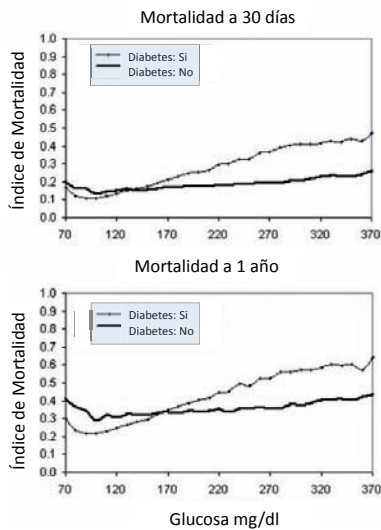


Figura 5. Relación entre la glucemia de admisión y la mortalidad a 30 días y 1 año en pacientes con o sin diabetes. Extraído y modificado de: *Circulation* 2005;111:3078-3086.

En los pacientes que se presentan cursando un SCA no ST, las principales alteraciones que se presentan son: la disfunción endotelial con pérdida de la liberación de óxido nítrico (ON) y alteraciones de los mecanismos de regulación de la vasodilatación y vasoconstricción, con disfunción plaquetaria de distinto grado²³.

En el caso del IAM se produce una trombosis aguda inducida por una lesión o ruptura de la placa aterosclerótica coronaria con o sin vasoconstricción concomitante, causando una reducción súbita y crítica del flujo sanguíneo al miocardio. Cuando se origina la disrupción de la placa, la inflamación sobre la misma representa el elemento clave. La mayoría de las lesiones ateroscleróticas responsables de estos eventos graves son estenosis leves de significado hemodinámico inconsecuente y se caracterizan por ser abundantes en lípidos, células inflamatorias y por poseer una capa fibrosa, frágil y fina²³.

El concepto de SCA, que engloba diferentes entidades con un sustrato fisiopatológico común, es muy útil como herramienta de trabajo para el desarrollo de estrategias terapéuticas protocolizadas y evaluaciones pronósticas bien establecidas.

FACTORES PRONÓSTICOS EN SCA

Existe variabilidad en cuanto al riesgo de eventos en pacientes con SCA. La estratificación permite estimar el pronóstico de los pacientes a corto y largo plazo y definir las conductas que serán tomadas de forma individualizada.

La presentación clínica inicial es un fuerte predictor que debe ser determinado y evaluado en cada paciente. Los síntomas anginosos de reposo sugieren peor pronóstico, al igual que los síntomas en clase funcional progresiva, la presencia de taquicardia, hipotensión e IC. Las alteraciones del ECG también confieren riesgo: pacientes con ECG normal presentan menor riesgo que aquellos con alteraciones sugestivas de isquemia. El infradesnivel del segmento ST (injurias subendocárdicas) otorga peor pronóstico, el cual aumenta con el número de derivaciones afectadas y la magnitud de la

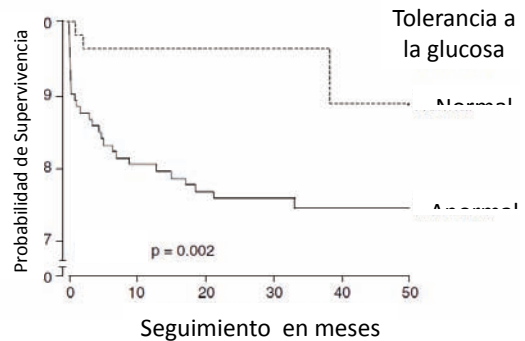


Figura 6. Curvas de Kaplan-Meier del tiempo hasta el primer evento cardiovascular mayor para pacientes con tolerancia a la glucemia normal y anormal. Extraído de: *Eur Heart J* 2004;(22):1990-1997.

depresión ya que indica la extensión y la severidad de la isquemia (una depresión mayor a 0,1 mV se asocia con 11% de aumento de mortalidad a 1 año). Los SCA no ST con supradesnivel del ST transitorio representan un grupo de mayor riesgo aún y la inversión de la onda T con ramas simétricas se ha relacionado con estenosis coronaria significativa^{17,18}.

En el año 2000, se creó el score de riesgo TIMI para evaluar mortalidad, IAM y revascularización urgente en los SCA sin elevación del ST (IAM no ST y AI) al ingreso y a los 14 días de la internación, utilizando la base de datos de 2 estudios aleatorizados: el TIMI 11B trial⁹ y el ESSENCE, que permitió estratificar a los pacientes en bajo, intermedio y alto riesgo (Figura 2).

Luego, en el año 2003, se realizó el estudio GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) un modelo pronóstico multivariado creado con la finalidad de predecir la mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con SCA, a través de la detección de factores de riesgo relacionados. Se analizaron 11.389 pacientes, se presentó una mortalidad intrahospitalaria del 4,6%, la cual se observó de forma más precoz en los pacientes con IAM tipo ST que en aquellos con SCA no ST, y que en las primeras 24 hs alcanzaba el 21,9%. Al realizar un análisis de regresión multivariado se definieron 8 factores que se asociaron con aumento de la mortalidad de forma significativa creándose el score de riesgo GRACE que estima mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses⁴ (Figura 3). Este score permite estratificar a los pacientes y determinar la estrategia diagnóstica y terapéutica a realizar.

Además de los factores pronósticos ya conocidos en el contexto del SCA, en diversos estudios se hallaron otras variables que también pueden relacionarse con mayor morbimortalidad, lo que podría contribuir a mejorar los scores existentes. Dentro de estos se encuentran: la leucocitosis, la HG y la insuficiencia renal; todos ellos determinaciones de laboratorio sencillas y disponibles:

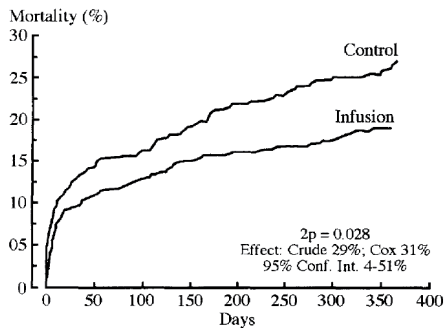


Figura 7. Curvas de mortalidad a 1 año de pacientes que recibieron infusión de insulina y del grupo control. Extraído y modificado de: *J Am Coll Cardiol* 1995; 26:57-65.

- La presencia de leucocitosis (>10.000 leucocitos) y principalmente de neutrofilia (>7.000 neutrófilos), se asocia con aumento de la mortalidad, reinfarto y rehospitalización en pacientes con SCA sin elevación del ST.
- La insuficiencia renal está relacionada con mayor riesgo cardiovascular por encontrarse asociadas alteraciones hemodinámicas y metabólicas como anemia, proteinuria y homocisteinemia.
- Pacientes con HG representan una población de alto riesgo con mayor tasa de reinfarto, angina recurrente, IC, *shock* cardiogénico y *stroke*; independientemente del diagnóstico de DM. Estudios observacionales demostraron dicha asociación en todo el espectro del SCA, concluyéndose que los pacientes con HG presentan aproximadamente un 22% más de riesgo que aquellos normoglucémicos⁶.

LA HIPERGLUCEMIA Y EL SCA

Los primeros estudios se basaron en el rol de la DM y la enfermedad cardiovascular, encontrándose alta incidencia de eventos en este grupo, por lo que se los consideró una población de mayor riesgo, explicándose que la HG era el factor metabólico y condición *sine qua non*.

Investigadores como Standl et al. realizaron una revisión de la literatura acerca del rol de la DM en las complicaciones cardiovasculares. En las distintas publicaciones hallaron que el *outcome* a corto plazo de pacientes diabéticos con SCA resultaba peor que aquellos sin alteraciones del metabolismo de la glucosa, particularmente si presentaban otros factores de riesgo asociados o nefropatía. El aumento de la mortalidad en estos pacientes se relacionó con infartos de mayor tamaño, debido a aterosclerosis del árbol coronario más severa y extensa y al remodelado ventricular. En la bibliografía revisada, los autores hallaron que es la HG en sí misma la que predispone a disfunción ventricular y al exceso de riesgo cardiovascular⁷ (Figura 4).

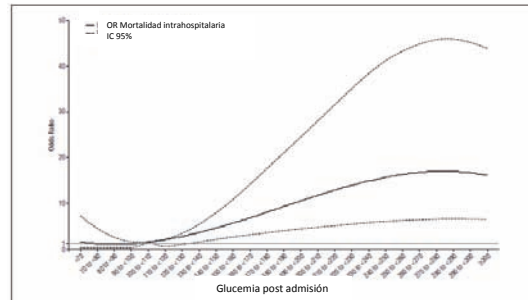


Figura 8. Glucemia posadmisión y mortalidad en la cohorte de pacientes luego del ajuste multivariado. Extraído y modificado de: *Arch Intern Med* 2009; 169 (5):438-446.

Para poder definir correctamente las poblaciones, sus riesgos y el momento indicado para iniciar tratamiento, las diferentes sociedades han establecido valores para el diagnóstico de DM:

- hemoglobina glicosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$ o
- glucemia en ayunas ≥ 126 mg/dl (con un tiempo de ayuno mínimo de 8 hs) o
- glucemia ≥ 200 mg/dl luego de 2 hs de una prueba de tolerancia oral a la glucosa (PTOG) o
- pacientes con síntomas de hiperglucemia, con glucemia al azar de ≥ 200 mg/dl.

El concepto de prediabetes también fue definido por las guías:

- glucemia en ayunas 125 mg/dl o
- glucemia 140-199 mg/dl luego de 2 hs de PTOG o
- HbA1c 5,7-6,4%^{24,25}.

El estudio Framingham realizó un seguimiento a largo plazo de pacientes diabéticos donde pudo demostrarse la alta incidencia de enfermedad cardiovascular, con una relación directamente proporcional a la edad¹¹ (Tabla 1).

Según las Guías Americanas y Latinoamericanas de Diabetes, la glucemia normal es el valor en ayunas <100 mg/dl. La HG en ayunas se define como valores superiores a 100 mg/dl^{24,25}. En los distintos estudios, la HA se ha definido con valores superiores a 198-200 mg/dl tomada al azar (presentando diferencias entre los trabajos con respecto al valor de corte) y la hiperglucemia persistente (HP) cuando ambas están elevadas en el mismo paciente^{26,27}. Ambas son definiciones que aún no están determinadas en las guías de práctica clínica. La presencia de HG en el contexto del SCA es un hallazgo frecuente que puede presentarse hasta en la mitad de los pacientes, independientemente del diagnóstico de DM. Existe una relación directa entre la HG y el aumento de la morbimortalidad en todo el espectro del SCA, por producir efectos deletéreos sobre el miocardio isquémico, lo que será analizado posteriormente.

Capes et al. expusieron en el año 2000 los resultados de un metaanálisis de 15 estudios (desde 1966-1998) que incluyeron entre 400-2000 pacientes diabéticos y no diabéticos de aproximadamente 60 años de edad con diagnóstico de IAM. En algunos de los trabajos incluidos, la prevalencia de HA estuvo presente hasta en un 70% de la población no diabética. Se demostró un riesgo relativo (RR) de mortalidad hospitalaria 3,9 veces mayor en pacientes no diabéticos con IAM cuando la glucemia de ingreso fue >110 mg/dl, respecto de aquellos que ingresaron normoglucémicos. En cambio, en los pacientes diabéticos con una glucemia al ingreso >180 mg/dl, el RR de muerte fue de 1,7 veces mayor que en los diabéticos normoglucémicos al ingreso⁸.

La HG por estrés, en el contexto del SCA, fue descripta por Pinheiro et al. quienes estratificaron a 152 pacientes que presentaban HA en 2 grupos, de acuerdo con los valores de glucosa en sangre al ingreso. Utilizaron un valor de corte de 126 mg/dl para los sujetos no diabéticos y 200 mg/dl para los diabéticos para conformar el grupo I, incluyendo en el segundo grupo a todos aquellos que tenían glucemias inferiores, consideradas normales. Los pacientes del grupo I presentaron más complicaciones durante la internación: arritmias, angina, reinfarcto e infecciones (35,8% comparado con el grupo II que fue de 12,9%, $p=0,001$), sin diferencias en cuanto a mortalidad. Los valores de glucemia asociados a dichos eventos fueron: para no diabéticos 152 mg/dl y para diabéticos 277 mg/dl⁵.

En un estudio observacional previo, con 551 pacientes con SCA tipo ST y no ST, Garadah et al. definieron HG de estrés a un valor de glucemia de ingreso >126 mg/dl. La HA se presentó en un 63,7% del total y un 36,3% se encontraban normoglucémicos al ingreso. Los autores demostraron que la HA era capaz de predecir eventos cardiovasculares mayores en pacientes con SCA, con una relación directamente proporcional al valor de glucemia²⁸.

Otros autores como Kosiborod et al. también analizaron prospectivamente la función de la HA como predictora de eventos y la compararon con la glucemia media, el promedio de glucosa y el índice de HG. Incluyeron 16.871 pacientes con una edad media de 70 años, diabéticos y no diabéticos con IAM, a los cuales se les realizaron múltiples dosajes de glucemia durante la internación (a la admisión y en ayunas). Estos investigadores hallaron que la mortalidad se incrementó con cada 10 mg/dl de glucemia que aumentó por sobre un valor de 120 mg/dl (*odds ratio* [OR]=1,8; $p=0,003$ para glucemia entre 120-130 mg/dl), al igual que con valores por debajo de 70 mg/dl. Cuando compararon los resultados entre la HA y la persistencia de HG, descubrieron que esta última fue mejor predictora de mortalidad que la de admisión. Los resultados fueron similares en ambos grupos (diabéticos y no diabéticos)²⁶ (**Figura 5**).

En un análisis prospectivo de 735 pacientes no diabéticos con IAM, Suleiman et al. determinaron la glucemia en ayunas y de admisión y las compararon entre sí, con la finalidad de evaluar su relación con la mortalidad a 30 días. Los valores más altos de glucemia en ayunas se presentaban en pacientes más añosos, de sexo masculino y con historia de hipertensión arterial, al igual que se los relacionó con IAM tipo ST, infarto de cara anterior

y Killip y Kimball más avanzado. Los resultados afirmaron que la HG en ayunas >110 mg/dl fue un fuerte predictor de mortalidad a 30 días superior a la HA²⁹.

Los mecanismos fisiopatológicos que se asocian para producir estos efectos son múltiples y se detallan a continuación.

MECANISMOS DE DAÑO DE LA HG EN EL SCA

La HG en el contexto del SCA produce múltiples efectos a nivel hemodinámico, metabólico y sobre la respuesta inmune. En un paciente no diabético se cree que es resultado del estrés y de una respuesta inflamatoria sistémica aumentada, de origen multifactorial.

Fenómenos proinflamatorios

- Se activan proteínas proinflamatorias como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tisular alfa y la interleukina 6.
- Se activan metaloproteinasas y aumenta la formación de radicales libres del oxígeno.

Fenómenos inmunológicos

- Se reduce la respuesta inmunológica.
- Fenómenos metabólicos:
- Aumenta la resistencia a la insulina y se presenta inadecuado metabolismo de la glucosa en el músculo cardíaco, lo que aumenta el consumo de oxígeno, con el consiguiente empeoramiento de la isquemia.
- Aumenta la liberación de hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento).
- Aumenta la concentración de ácidos grasos en sangre con toxicidad sobre las membranas celulares del miocardio isquémico, con aumento del consumo de oxígeno y reducción de la contractilidad.
- Aumenta la glucogenólisis y la gluconeogénesis. Esto inhibe la oxidación de la glucosa con el desarrollo de toxicidad del miocardio.
- Aumenta el calcio intracelular y predispone a la aparición de arritmias por prolongación del intervalo QT, con depresión de la contractilidad miocárdica.

Fenómenos protrombóticos

- Se presenta un estado de hipercoagulabilidad.

Fenómenos hemodinámicos

- Aumenta la presión arterial sistó-diastólica.
- Disminuye la circulación colateral, se elimina el preacondicionamiento, se estimula la apoptosis, se reduce la perfusión miocárdica espontánea con el consiguiente aumento de la extensión del IAM.
- Disminuye la vasodilatación endotelio dependiente.
- La HG puede precipitar diuresis osmótica con depleción de volumen, lo que puede interferir con el mecanismo de *Frank-Starling*.
- Se presenta mayor incidencia de síndrome de no reflujo^(30,31).

El síndrome de no reflujo en el contexto de HG fue evaluado en un estudio realizado por Iwakura et al. con 146 pacientes con primer episodio de IAM tipo ST e HG >160 mg/dl, a través de la realización de cinecoronariografía (CCG) y ecocardiografía antes y después de la angioplastia percutánea (PTCA). Los pacientes con síndrome de no reflujo presentaban mayores niveles de glucemia, mayor frecuencia cardíaca y mayor presión arterial a la admisión, sin encontrarse diferencia en cuanto a edad, sexo, tiempo de inicio de los síntomas, ni factores de riesgo coronarios. Su incidencia fue significativamente mayor en los pacientes con HG comparada con aquellos normoglucémicos (209±79 vs. 159±56 mg/dl; $p=0,0006$). Estos autores definieron a la HG con niveles superiores a 160 mg/dl, considerado valor de corte como predictor independiente para dicho síndrome (12,1 *risk ratio* de HG para el fenómeno de no reflujo)³².

Timmer et al. definieron a la HG, en cambio, con valores >140 mg/dl. Un 70% de los 460 pacientes incluidos con IAM presentaban HG, con menor flujo TIMI 3 después de la PTCA primaria (12% vs. 28%; $p<0,001$). La HG fue un predictor de ausencia de reperfusión antes de la intervención coronaria (OR=2,6; IC95%: 1,5-4,5)³³.

Se cree que el mecanismo responsable de este fenómeno es la activación de la cascada del estrés, como demostró el estudio de Stubbs et al., que analizaron la elevación de las hormonas del estrés y la concentración de insulina en sangre en pacientes con SCA y observaron que el cortisol fue la única hormona que se incrementó proporcionalmente al tamaño del IAM, presentándose con elevación de la insulina circulante, debido al desarrollo de resistencia a la misma³⁴.

Por todo lo dicho, la HG denota una mayor extensión de la isquemia, con mayor liberación de hormonas contrarreguladoras de la insulina, generando un "círculo vicioso" en el que a más estrés, más HG y mayor daño miocárdico⁶.

LA HIPERGLUCEMIA COMO FACTOR PRONÓSTICO EN SCA

En numerosos trabajos se ha demostrado que la presencia de HG en el SCA tiene valor pronóstico para predecir evolución, pudiendo contribuir a la estratificación de los pacientes.

Las primeras investigaciones fueron realizadas en pacientes cursando un IAM tipo ST y luego en los SCA no ST, en los que se observó aumento de la incidencia de eventos cardiovasculares: IC, *shock* cardiogénico, síndrome de no reflujo, aumento de la extensión del IAM y de la mortalidad a corto y largo plazo, planteando la posibilidad de la utilización de dicho parámetro de laboratorio como un factor predictor de evolución desfavorable.

Se definieron 3 tipos de determinaciones de glucemia que podrían ser utilizadas como predictoras:

- La **hiperglucemia de admisión (HA)** fue la primera que se consideró, dada la facilidad de su obtención^{16,35-37}.
- La **hiperglucemia en ayunas**, considerada mejor predictor que la HA²⁹.
- La **hiperglucemia persistente (HP)**, recientemente conocida como el factor predictor más importante de todos^{27,38}.

Caples et al. demostraron la asociación entre HA y mortalidad en SCA en un importante número de pacientes, lo que probablemente impulsó la investigación de esta variable⁸. Posteriormente, Foo et al. también la analizaron en un estudio observacional de 356 pacientes con SCA tipo ST, tratados con PTCA primaria o trombolíticos, y no ST. En los resultados hallaron que en pacientes con glucemia de admisión de 198 mg/dl se presentó una mortalidad del 35,7% y eventos cardiovasculares mayores en un 40,5%, por lo que se llegó a la conclusión de que dicho valor permitió predecir eventos a lo largo de todo el espectro del SCA⁹.

En el Registro GRACE publicado en el año 2009 de 13.526 pacientes con SCA tipo ST y no ST, se evaluó la asociación entre HG en ayunas con un valor >100 mg/dl y mortalidad a 6 meses y 1 año a través de un análisis de regresión multivariado. La mortalidad intrahospitalaria de los pacientes con glucemia entre 100-125 mg/dl fue un 51% mayor que en los pacientes normoglucémicos, al igual que la incidencia de IC y de *shock* cardiogénico. El riesgo de muerte a 6 meses luego del alta fue significativamente mayor con valores de glucemia entre 126-199 mg/dl (OR=1,71) y >300 mg/dl (OR=2,93)¹⁵.

La hemoglobina glicosilada (HbA1c) ha sido analizada también como probable factor predictor. Timmer et al. estudiaron prospectivamente a 4.176 pacientes no diabéticos con IAM tipo ST tratados con PTCA primaria. Realizaron medición de glucemia y de HbA1c en la admisión. Tanto la HbA1c ($p<0,001$) como la HA ($p<0,001$) se asociaron a mayor mortalidad a 1 año y a largo plazo. La HA se asoció también con mayor extensión de la isquemia³⁹.

Recientemente, se está considerando a la HP como la variable predictora más importante en SCA. Zaheer et al. la compararon con la HA, considerada con un valor al ingreso >198 mg/dl. Definieron a la HP cuando, además de presentar HA, los pacientes tenían una glucemia en ayunas >140 mg/dl tomada en cualquier momento de la internación. De los 200 pacientes evaluados, 15,5% presentaba HP, la mayoría eran hombres y el 23% diabéticos. Luego de un análisis de regresión lineal, la HP fue una de las variables independientes que se asoció con peor pronóstico, siendo superior a la HA ($p=0,005$)³⁸.

LA HIPERGLUCEMIA Y EL PACIENTE NO DIABÉTICO CON SCA

Los estudios que incluyeron no diabéticos con SCA encontraron que los efectos deletéreos de la HG eran terreno también de estos pacientes⁸. *The Cooperative Cardiovascular Project*, registro epidemiológico publicado en 1998, que incluyó 141.680 pacientes mayores de 65 años con IAM, demostró la relación entre la mortalidad a 30 días y a un año en pacientes con HA, con una marcada diferencia entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. En los primeros, solo aquellos con hiperglucemia grave (mayor 240 mg/dl) presentaron un aumento significativo de la mortalidad mientras que en el grupo de diabéticos no conocidos, el riesgo se incrementaba si el valor era mayor a 140 mg/dl (con un aumento lineal de la

mortalidad con respecto a los niveles de glucemia). La mortalidad a 30 días con glucemia <110 mg/dl fue del 10%, mientras que con valores >240 mg/dl fue de 39% y a un año fue del 22% con glucemia <110 mg/dl y del 55% con valores >240 mg/dl⁴⁰. Stranders et al. analizaron 208 pacientes no diabéticos con IAM, en los que observaron que un incremento de 18 mg/dl de la glucemia producía un 4% de aumento de la mortalidad³⁷.

Como fue explicado anteriormente, en el estudio GRACE se evidenció presencia de HG en más de la mitad de los pacientes, donde el 60% de ellos eran diabéticos. Esta alteración metabólica se asoció a peor pronóstico a largo plazo. Se demostró el aumento del *outcome* primario (mortalidad intrahospitalaria y a 6 meses) en pacientes diabéticos y no diabéticos, siendo mayor en estos últimos cuando la HG en ayunas se encontraba entre 200-299 mg/dl¹⁵.

En algunos trabajos observacionales, como el de Timmer et al. con pacientes no diabéticos con IAM tipo ST, se ha incluido a la HbA1c elevada a la admisión como predictor de eventos y mortalidad, lo que denotaría en estos pacientes un desarreglo glucometabólico previo proponiendo luego una estrategia de prevención secundaria agresiva³⁹. Esto ha sido controversial no habiendo consenso entre todos los investigadores, ya que para algunos autores sería útil para diferenciar pacientes diabéticos previos no diagnosticados, de pacientes no diabéticos con altos niveles de estrés.

Es conocido que los pacientes con disglucemia, llamados prediabéticos, tienen mayor riesgo cardiovascular que aquellos normogluicémicos, con mayor extensión de la isquemia y enfermedad coronaria más extensa, correlacionándose con lo explicado en la fisiopatología del SCA²⁴.

En el año 2002 Norhammar et al. presentaron un trabajo en el cual analizaron prospectivamente el comportamiento del metabolismo de la glucosa en 181 pacientes no diabéticos que cursaban un IAM, con una edad media de 63,5 años. A pacientes internados en unidad coronaria, que presentaban glucemia <198 mg/dl, se les realizaron múltiples dosajes y una PTOG al momento del egreso hospitalario y 3 meses después de la internación. El 35% de los pacientes presentaban intolerancia a la glucosa al momento del alta y el 40% a los 3 meses. De los primeros, el 31% eran diabéticos no diagnosticados y de los segundos el 25%⁴¹.

Un estudio similar fue realizado por Bartnik et al., con una cohorte de 168 pacientes sin diagnóstico de DM, con glucemia de admisión de 198 mg/dl y cursando internación por IAM. Se les efectuó una PTOG previo al egreso hospitalario, la cual fue anormal en un 67% del total (58 pacientes con intolerancia a la glucosa y 55 pacientes presentaban resultados compatibles con criterios de DM recientemente diagnosticada). La tolerancia anormal a la glucosa fue un factor predictivo de eventos cardiovasculares mayores (*hazard ratio* [HR]=4,2; IC95%: 1,2-13,8; p=0,019)⁴² (Figura 6).

Es importante destacar que en el desarrollo de la HG del paciente no diabético, existe algún grado de deficiencia y resistencia a la insulina, que se ha postulado en algunas investigaciones como cardioprotectora. Se presenta activación de lo que se conoce como "la cascada del estrés" mediada por la liberación de catecolaminas y cortisol, como ya fue expuesto anteriormente.

IMPLICANCIAS DEL TRATAMIENTO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL SCA

El tratamiento de la HG y de la DM durante la internación produce reducción de la morbimortalidad en todos los trabajos realizados, los cuales se discutirán a continuación.

Las recomendaciones actuales en las guías de práctica clínica sugieren en pacientes hospitalizados por SCA tratar la HG grave con valores superiores a 180 mg/dl e intentar lograr su estabilización por debajo de esos niveles durante toda la internación, utilizando como principal tratamiento farmacológico la insulina, pudiendo ser más estrictos con los niveles de glucemia en los pacientes diabéticos sin antecedentes de hipoglucemia^{17,18,24}.

Distintas estrategias fueron estudiadas a lo largo del tiempo para definir las intervenciones glucometabólicas más adecuadas en el SCA. La primera estrategia de tratamiento analizada fue la infusión continua de insulina-glucosa seguida de la administración de insulina subcutánea en el estudio DIGAMI (Infusión de insulina-glucosa en infarto agudo de miocardio), que evaluó mortalidad a 1 año en pacientes diabéticos o nuevos diabéticos diagnosticados (definidos como individuos sin antecedentes previos que presentaran una glucemia al ingreso >198 mg/dl). Se observó que los pacientes que recibieron una infusión de insulina durante las primeras 24 hs luego del ingreso al hospital por IAM, mantenida hasta alcanzar la normoglucemia y luego seguida de insulina subcutánea, disminuyó significativamente la mortalidad a 1 año (con una reducción del riesgo relativo [RR]=29%; p=0,027). El mayor beneficio se encontró en los pacientes con menor riesgo cardiovascular y sin tratamiento previo con insulina⁴³ (Figura 7). Estos resultados no fueron reproducidos por el estudio DIGAMI 2, en el que no se observó tal beneficio, aunque la calidad metodológica de este trabajo ha sido cuestionada por algunos autores por presentar fallas en la aleatorización⁴⁴.

En el *trial* aleatorizado CREATE-ECLA, que incluyó 20.201 pacientes con IAM tipo ST, se utilizó, en cambio, una infusión de insulina, glucosa y potasio (GIK), basándose en la hipótesis de que la depleción de potasio en el contexto de isquemia miocárdica predisponía a arritmias. Con dicha infusión aumentaría la entrada del ion a los miocitos, disminuyendo el riesgo. Los resultados fueron negativos, no se observó descenso de la mortalidad, de la IC, ni del *shock* cardiogénico⁴⁵.

Algo similar ocurrió con el estudio aleatorizado HI-5 de 240 pacientes con IAM, a los que se trató con infusión de insulina-glucosa, cuando presentaban glucemia de admisión >198 mg/dl. No hubo reducción de la mortalidad intrahospitalaria (p=0,75) ni a 3 meses (p=0,42), pero sí se produjo disminución en la incidencia de IC (p=0,04) y reinfarcto (p=0,05)⁴⁶.

En un estudio observacional, utilizando los datos del estudio MINAP (*National Audit of Myocardial Infarction Project*), Weston et al. analizaron 38.864 pacientes no diabéticos con SCA, a los cuales se trató con insulina cuando presentaban glucemia de admisión igual o superior a 198 mg/dl. El punto final primario fue muerte a 7 y 30 días. Del total de pacientes incluidos, el 9,9% presentaba glucemia de admisión >198 mg/dl. Los pacientes no tratados

presentaban un aumento del RR de muerte de 56% a 7 días y 51% a 30 días, en comparación con aquellos tratados con insulina, que presentaron a 7 días una mortalidad de 11,6% y a 30 días 15,8% (HR=1,56; IC95%: 1,22-2,0; $p<0,001$ a 7 días; HR=1,51; IC95%: 1,22-1,86; $p<0,001$ a 30 días)⁴⁷.

Otros trabajos evaluaron los efectos hemodinámicos sobre la circulación coronaria del tratamiento de la HG en los pacientes con SCA. Se ha observado en distintas cohortes que los beneficios pueden deberse al restablecimiento del flujo sanguíneo epicárdico por mejora de la función endotelial y reducción de la actividad plaquetaria. En el *trial* aleatorizado CHIPS (Control de Hiperglucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con SCA) se analizaron los resultados en 115 pacientes del tratamiento de la glucemia con insulina de manera intensiva (con un *target* de 80-120 mg/dl) comparado con la estrategia convencional (*target* <180 mg/dl). El punto final primario fue la actividad y la agregación plaquetaria a las 24 hs del inicio del tratamiento y al momento del egreso hospitalario. Los resultados arrojaron que el tratamiento precoz intensivo permitió llegar a niveles más bajos de glucosa a las 24 hs y al alta, en comparación con el grupo tratado con estrategia convencional (78,0% vs. 90,7%; $p=0,035$). También hubo disminución del *outcome* primario, ya que se redujo la reactividad plaquetaria ($p=0,002$)^{48,49}.

Iijima et al. analizaron la perfusión epicárdica en el árbol coronario de 80 pacientes con SCA e HG posprandial (definida como glucemia en ayunas de 126 mg/dl y un nivel de 140 mg/dl 2 hs después de comer), sometidos a PTCA, a través de nueva CCG 8 meses después de la internación. Concluyeron que el control óptimo de la glucemia posprandial 8 meses luego de un procedimiento exitoso mejoraría el flujo coronario⁵⁰.

En base a la evidencia disponible, aún son temas de controversia los *targets* de tratamiento ideales en estos pacientes con trastornos del metabolismo de la glucosa. Kosiborod et al. analizaron 7.820 pacientes hiperglucémicos (glucemia de admisión >140 mg/dl) con diagnóstico de IAM, que fueron tratados con insulina (en infusión o por vía subcutánea). Estos autores demostraron que los menores valores de glucemia se relacionaban con mayor supervivencia luego del tratamiento durante la internación, principalmente entre 80-130 mg/dl. La mortalidad fue de 10,8% con valores de 140-170 mg/dl, 11,6% con valores 170-200 mg/dl y 19,6% con valores mayores de 200 mg/dl. Asimismo, se observó una tendencia al aumento de la mortalidad cuando la glucemia se encontraba por debajo de 80 mg/dl⁵¹ (**Figura 8**).

Estudios que evaluaron la evolución de pacientes hiperglucémicos en unidad de cuidados críticos tratados con insulina demostraron que el tratamiento intensivo de la glucemia, que consiste en descenderla a valores inferiores a 110 mg/dl comparado con el control convencional, aumenta la tasa de hipoglucemia y por lo tanto de complicaciones. En un metaanálisis realizado por Ling et al. que incluyó un total de 13.978 pacientes, el control estricto de la glucemia (*target* <110 mg/dl) produjo más mortalidad por mayor incidencia de hipoglucemia (RR= 5,01; IC95%: 3,45-7,28; $p<0,00001$)⁵². Se ha observado en los diversos estudios que tanto la HA como la hipoglucemia durante la hospitalización producen aumento de la mortalidad en el contexto del SCA^{53,54}.

DISCUSIÓN

La alta prevalencia y la morbimortalidad de la enfermedad coronaria en nuestra población ha motivado la búsqueda del conocimiento de todos los aspectos relacionados con la patología y particularmente del SCA. Es por ello que se han diseñado múltiples estudios con la finalidad de determinar su epidemiología, la evaluación pronóstica de los pacientes que la padecen, al igual que las diferentes estrategias diagnósticas y terapéuticas que se aplican. La evaluación del riesgo de los pacientes con SCA resulta fundamental para predecir la evolución y para definir las conductas que se ajustarán al perfil individual de cada sujeto. En base a esta preocupación, la comunidad médica ha creado *scores* como el TIMI y el GRACE que reúnen distintos factores que pueden influir en la evolución del SCA, tales como edad, sexo, número de factores de riesgo asociados, desviaciones del ST, consumo previo de aspirina, elevación de marcadores cardíacos, presión arterial, creatinina y Killip y Kimball^{3,4}. Sin embargo, por la capacidad predictiva ya mencionada, la comunidad científica continúa buscando marcadores de riesgo que mejoren la estratificación de los pacientes.

Cuando en los trabajos de SCA se halló una alta prevalencia de HG, los investigadores descubrieron que se encontraban ante la presencia de una nueva variable que podía relacionarse con la mortalidad y el desarrollo de eventos cardiovasculares, no definida hasta el momento. En algunas publicaciones se habla de un porcentaje aproximado al 60% de pacientes hiperglucémicos que ingresan por un evento isquémico agudo, presentando un 22% más de riesgo que aquellos con glucemia normal^{6,28}.

Las primeras observaciones que hallaron esta relación se realizaron en pacientes diabéticos. Es abundante la evidencia que demuestra la mayor mortalidad que presentan los diabéticos con mal control glucémico en el contexto de un SCA, reunida en la revisión realizada por Standl et al., comentada previamente⁷.

Autores como Capes et al. y Pinheiro et al. en dos revisiones hallaron que el aumento de la mortalidad y de los eventos tenía una relación lineal con los valores de glucemia durante el momento agudo^{5,8}. En base a la evidencia se plantea la posibilidad de incluir a la HG dentro de la estratificación de riesgo de los pacientes con SCA.

Uno de los temas controversiales se presenta al intentar definir cuál de las determinaciones de HG es la más adecuada para utilizar como variable predictora. Algunos trabajos, como el de Timmer et al. y Kosiborod et al. proponen a la HA como la más utilizada por ser sencilla su obtención y por tener capacidad de predecir evolución^{13,16}. Otros sostienen que no es representativa, ya que no refleja la exposición total. En distintos estudios realizados, como el de Suleiman et al., se la comparó con la HG en ayunas, demostrando que ésta última es más específica²⁹. Por otro lado, Zaheer et al. la compararon con la HP, donde se evidenció su superioridad como factor predictor por sobre las otras variables mencionadas, al exponer un estado metabólico alterado persistente que se relaciona con peor evolución³⁸. Es necesario definir aún cuál de estas determinaciones es la más adecuada para incluirla dentro de la evaluación de riesgo de los pacientes con SCA.

Asimismo, existe una importante discrepancia en los distintos estudios al definir a la HA y a la HP. Dichas denominaciones de HG, su clasificación y definiciones no están consideradas en las guías de práctica clínica de IAM tipo ST y SCA no ST. Resulta de gran importancia lograr la definición de estos conceptos, con la finalidad de unificar criterios al momento de evaluar este factor en la presentación clínica de los pacientes, principalmente porque como hemos visto en todo lo expuesto existe una relación directamente proporcional entre el valor de glucemia y la mortalidad.

Los trabajos que incluyeron pacientes no diabéticos hallaron que la HG también producía efectos deletéreos sobre el miocardio en sujetos sin DM diagnosticada que cursaban un evento isquémico agudo. Investigadores como Stranders et al., hallaron que dicha alteración metabólica podía significar una evolución desfavorable también en estos pacientes, a través de los diferentes mecanismos fisiopatológicos ya mencionados³⁷. La asociación fue fuertemente significativa en cuanto a mortalidad, IC y *shock* cardiogénico en todos los trabajos, presentando peor pronóstico que los diabéticos y requiriendo menores valores de glucemia para presentar un destino más sombrío. Numerosas publicaciones han demostrado que pacientes con SCA tienen alta prevalencia de DM previa no conocida. *The Cooperative Cardiovascular Project* mostró que los pacientes no diabéticos presentaban una relación lineal entre los valores de glucemia al ingreso y la mortalidad a 30 días y a un año, llegando a ser de un 55% con glucemia >240 mg/dl⁴⁰. Ante toda la evidencia sobre el tema, se plantea la búsqueda de este desorden metabólico con la finalidad de arribar al diagnóstico de "nuevos diabéticos", debido a las implicancias que tiene sobre el estado clínico de los pacientes.

Norhammar et al. y Bartnik et al. investigaron de forma prospectiva su detección a través de la realización de una PTOG durante la internación en la unidad coronaria. En estos trabajos la prevalencia de la intolerancia a la glucosa fue del 60%, aproximadamente, llegándose al diagnóstico de nuevos diabéticos en el 31% del total^{41,42}. En base a estos resultados, se arribó a la conclusión de que las anomalías del metabolismo glucémico pueden ser descubiertas en el período agudo de un evento isquémico y de esta manera utilizada como un marcador de alto riesgo.

La bibliografía parece ser determinante. Ahora bien, ¿podría ser considerada una consecuencia de un estado de mayor gravedad más que una causa?

Estudios fisiopatológicos descriptivos como el de Stubbs et al. demostraron los efectos metabólicos tóxicos que los altos niveles de glucosa en sangre tienen sobre el organismo, particularmente sobre la función endotelial, producto de la actividad catecolaminérgica aumentada³⁴. Esto apoyaría la hipótesis de que puede asumirse como una causa de la evolución tórpida de estos pacientes más que una consecuencia, aunque un estado de mayor gravedad puede conllevar un desorden metabólico múltiple, siendo la HG una de las manifestaciones más precoces. Lo que ocurre en el contexto del SCA es una activación de "la cascada del estrés" con una acción contrarreguladora de la insulina, liberación de hormonas hiperglucemiantes, daño endotelial, más estrés y más isquemia.

Debido a lo hallado en la bibliografía, resulta imprescindible prestar especial atención a este parámetro, para evaluar el riesgo de

cada paciente y considerar el momento adecuado de inicio de tratamiento, el cual hasta el momento no está consensuado, con el fin de mejorar la sobrevida minimizando las complicaciones.

A pesar de que numerosos trabajos han documentado esta asociación, la HG aún es un factor de riesgo de evolución desfavorable poco valorado y frecuentemente no tratado.

El tipo de tratamiento farmacológico aún es controvertido, al igual que los valores de glucemia que más se asocian con mejor sobrevida. En el año 1995 se desarrollaron los primeros estudios aleatorizados de tratamiento en SCA, como el estudio DIGAMI, que demostraron el rol beneficioso de la normalización de la glucemia en los pacientes diabéticos con mal control metabólico cursando un evento coronario agudo. Con el tratamiento se logró una reducción de la mortalidad a 1 año del 29%⁴³.

Luego, el tratamiento de la HG se propuso en pacientes sin DM previa, basándose en la evidencia de que la glucemia elevada es la condición necesaria para generar efectos tóxicos sobre un sustrato isquémico que propague el daño y evite la recuperación del tejido, predisponiendo a mayor incidencia de arritmias, deterioro de la función ventricular, evolución a IC y *shock*. En el análisis del estudio MINAP, se presentó una reducción estadísticamente significativa de la mortalidad a 7 y 30 días, en los pacientes no diabéticos tratados con insulina ($p < 0,001$)⁴⁷.

A pesar de las discrepancias halladas en la evidencia disponible, las Guías de DM, de IAM tipo ST y SCA no ST postulan un valor impuesto de forma arbitraria y sugieren realizar tratamiento con insulina a todo paciente con glucemia durante la internación >180 mg/dl y mantenerla estable dentro de un rango entre 140-180, independientemente del diagnóstico de DM^{17,18,24}.

Pero aún es necesario definir las estrategias y los *targets* terapéuticos óptimos de glucemia en el contexto del SCA. Se requieren *trials* randomizados que permitan determinar protocolos de tratamiento para control glucémico óptimo, con la finalidad de realizar un manejo metabólico adecuado que ofrezca a los pacientes una evolución favorable, minimizando los riesgos de hipoglucemia. Además, es fundamental la definición de las conductas a tomar ante la presencia de un paciente no diabético con HG cursando un evento isquémico agudo, ya sea durante la internación como a largo plazo.

A pesar de toda la evidencia presentada hasta el momento, el tratamiento aún no está aclarado. Los *trials* específicos utilizan definiciones de HG y objetivos de tratamiento diferentes, lo que dificulta la posibilidad de establecer conductas claras. Los distintos autores aún no tienen un acuerdo con respecto a los valores de glucemia que permitan lograr un equilibrio entre los beneficios y los riesgos. Estudios recientes de tratamiento intensivo, como el de Ling et al., no han demostrado un mejor resultado clínico asociado al control estricto de la glucemia con un *target* <120 mg/dl, sino un aumento de la mortalidad por mayor tasa de episodios de hipoglucemia con el desarrollo de neuroglucopenia e isquemia miocárdica más extensa⁵².

Se requiere ampliar el campo de investigación en esta problemática, desarrollando estudios aleatorizados que generen definiciones específicas y establezcan conductas.

Dado la demostrada asociación entre HG y aumento de la morbimortalidad en SCA y que los pacientes cursando un evento isquémico agudo tienen alta prevalencia de DM previa no conocida e

intolerancia a la glucosa, resulta fundamental la determinación de dicho valor de laboratorio con el fin de incluirla dentro de la estratificación de riesgo, lo que permitiría detectar pacientes que requieran un control metabólico más ajustado y de esta manera disminuir las complicaciones.

La definición de la HG como variable predictora de eventos en SCA y su aplicación en la estratificación de riesgo podría contribuir a cambiar el destino de los pacientes no diabéticos, ampliando y completando los *scores* utilizados en la actualidad y por lo tanto permitiendo una aproximación más exacta de la evolución de los pacientes.

CONCLUSIÓN

La prevalencia de HG en el contexto del SCA es elevada, entre un 30–55%, y por ello su búsqueda debería realizarse rutinariamente. Esto permitiría la determinación y el control de este factor de riesgo, al igual que la detección de potenciales “nuevos diabéticos” durante la internación; utilizando un método simple y de bajo costo, factible de ser realizado en todos los centros de

nuestro país. Dicha intervención ofrece un beneficio a corto plazo a través del control metabólico adecuado durante la internación, minimizando los efectos deletéreos de la HG sobre el miocardio isquémico, aumentando la sobrevida y disminuyendo la morbilidad a largo plazo.

Se plantea la inclusión de la HG dentro de la estratificación de riesgo, con el fin de definir pacientes que requieran un control metabólico ajustado y así disminuir al máximo las complicaciones asociadas, lo que podría cambiar el futuro de estos pacientes.

Sin embargo, se requieren más estudios aleatorizados que permitan consensuar los valores de glucemia a utilizar como valor de corte pronóstico y las estrategias adecuadas para su control y tratamiento.

Es imprescindible continuar con esta línea de investigación, para contestar los interrogantes aún no resueltos: determinar la medición de HG a considerar, establecer definiciones unificadas en cuanto a valores de glucemia y al diagnóstico de nuevos diabéticos y determinar el momento de inicio y el tipo de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization. *The top causes of death*. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html> Actualizado a junio 2011. Fecha de consulta agosto 2013.
2. INDEC (Instituto Nacional de Estadística y Censos). *Tasa de mortalidad general por 100.000 habitantes, según principales causas de muerte y sexo*. Disponible en http://www.indec.gov.ar/principal.asp?id_tema=66. Fecha de consulta agosto 2013.
3. 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 (7):835–42.
4. Granger C, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper K, Eagle K, Cannon C, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE registry). *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2553.
5. Pinheiro C, Peixoto-Oliveira M, Baptista de Almeida F, Correa-Silva E, Andrade da Rocha E, Barreto-Filho J, et al. Prognostic value of stress hyperglycemia for in-hospital outcome in acute coronary artery disease. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2013;100(2):127–134.
6. Blanco P, Benzadon M, Cohen Arazi H, Duronto E, Higa C, Gonzalez M, et al. Hiperglucemia en el síndrome coronario agudo. Informe científico multidisciplinario. *Medicina* 2012;72:135–142.
7. Standl E, Schnell O. A new look at the heart in diabetes mellitus: from ailing to failing. *Diabetologia* 2000 Dec;43(12):1455–69.
8. Capes E, Hunt D, Malmberg K, Gerstein H. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *The Lancet* 2000;355: 773–78.
9. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadayan K, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart* 2003; 89:512–516.
10. Deedwania P, Kosiborod M, Barret E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, et al. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome. *Anesthesiology* 2008; 109: 14–21.
11. Kannel W, Mc-Gee D. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59: 8–13.
12. Haffner S, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229–34.
13. Timmer J, Van der Horst I, Ottervanger J, Henriques J, Hoortjé J, de Boer M, et al. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patient with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 399–404.
14. Matos-D’Almeida-Santos J, de Seixas-Rocha M, da Silva-Araujo M. Prognostic factors in patients with acute coronary syndrome without ST segment elevation. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia* 2013; 100(5): 412–421.
15. Sinnaeve P, Steg G, Fox K, Van de Werf F, Montalescot G, Granger C, et al. Association of Elevated Fasting Glucose With Increased Short-Term and 6-Month Mortality in ST-Segment Elevation and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events*. *Arch Intern Med* 2009; 169(4):402–409
16. Kosiborod M, Rathore S, Inzucchi S, Masoudi F, Wang Y, Havranek E, et al. Admission Glucose and Mortality in Elderly Patients Hospitalized With Acute Myocardial Infarction: Implications for Patients With and Without Recognized Diabetes. *Circulation* 2005; 111:3078–3086.
17. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011 Dec;32(23):2999–3054.

18. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013;61: e78–140.
19. Consenso SAC de Síndromes coronarios agudos sin elevación inicial persistente del segmento ST. *Revista Argentina de Cardiología*. Vol 73 Suplemento 3. Año 2005.
20. Consenso SAC de Síndromes coronarios agudos con elevación del segmento ST. *Revista Argentina de Cardiología*. Vol 73 Suplemento 3. Año 2005.
21. Framingham Heart study. Cardiovascular risk factors for cardiovascular heart disease. Disponible en <http://www.framinghamheartstudy.org/risk/cardiovascular30.html>. Fecha de consulta agosto 2013.
22. Third Report of the National Cholesterol (Adult Treatment Panel III). National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215, September 2002.
23. Braunwald E, Zipes D, Libby P. *Braunwald's Cardiología*. 6ta ed. Madrid: Marbán, 2004.
24. ADA Guidelines. *Standards of Medical Care in Diabetes 2013*. American Diabetes Association. *Diabetes* 2013; 36 supl. 1.
25. Guías ALAD de Diagnóstico, control y tratamiento de la Diabetes Mellitus tipo 2. Asociación Latinoamericana de Diabetes. Actualización 2006; Cap 3. Pág 12.
26. Kosiborod M, Inzucchi E, Krumholz H, Xiao L, Jones P, Fiske S, et al. Glucometrics in Patients Hospitalized with Acute Myocardial Infarction: Defining the Optimal Outcomes-Based Measure of Risk. *Circulation* 2008; 117:1018-1027.
27. Marín J, Higa C, Comignani P, Catalano M P, Ciabrone G, Piccinini R, et al. En representación de los Investigadores del estudio SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina). Área de Investigación / Consejo de Emergencias de la Sociedad Argentina de Cardiología. Hiperglucemia persistente en Síndromes Coronarios Agudos con y sin antecedentes de diabetes conocida: Implicancias clínicas y pronósticas. Resultados del Registro Multicéntrico SCAR (Síndromes Coronarios Agudos en Argentina) de la Sociedad Argentina de Cardiología.
28. Garadah T, Kassab S, Al-Shboul Q, Alawadi A. The Threshold of Admission Glycemia as a Predictor of Adverse Events in Diabetic and Non-Diabetic Patients with Acute Coronary Syndrome. *Clin Med Cardiol*. 2009; 3:29-36.
29. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich M, Suleiman A, Markiewicz W, et al. Fasting Glucose Is an Important Independent Risk Factor for 30 Day Mortality in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2005; 111: 754-760.
30. Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei Ch, Kimura K, et al. Acute Hyperglycemia is Associated with Adverse Outcome After Acute Myocardial Infarction in the Coronary Intervention Era. *American Heart Journal*. 2005; 150: 814- 820.
31. Kosuge M, Kimura K, Kojima S, Sakamoto T, Matsui K, Ishihara M, et al. Effects of Glucose abnormalities on in Hospital Outcomes After Coronary Interventions for Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2005; 69: 375 – 379.
32. 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.
33. Timmer J, Ottervanger JP, Boer M, Dambrink J, Hoorntje J, Gosselink M, et al. Hyperglycemia Is an Important Predictor of Impaired Coronary Flow Before Reperfusion Therapy in ST-Segmente Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45:999-1002.
34. Stubbs P, Laycock J, Alaghand-Zadeh J, Carter G, Noble M. Circulating stress hormone and insulin concentrations in acute coronary syndromes identification of insulin resistance on admission. *Clinical Science* 1999. 96:589-595.
35. Loomba R, Arora BS. Hyperglycemia and Acute Coronary Syndrome: A Systematic Review oh Hyperglycemia's Impact on ACS. *American Journal of Therapeutics* 2010. 17, e48-e51.
36. Cherneva Z, Denchev S, Gospodinova N, Milcheva N, Petrova M, Cherneva R. Clinical Significance of Hyperglycemia in acute Coronary Syndrome Patient. *Acute Cardiac Care*. 2011;13 (3-4) 211-218.
37. Stranders I, Diamant M, Van-Gelder R, Spruijt H, Twisk J, Heine R, et al. Admission Blood Glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without Diabetes Mellitus. *Arch Inter Med*. 2004; 164:982-988
38. Zaheer M, Ashraf M, Rabbani M, Ahmad J. Prognostic importance of admission versus persistent glycemia in acute coronary syndrome. *Diabetes Metab Syndr*. 2013 Jan-Mar;7 (1):42-7.
39. Timmer J, Hoekstra M, Nijsten M, Van der Horst I, Ottervanger J, Jan Henk S, et al. Prognostic Value of Admission Glycosylated Hemoglobin and glucose in Non Diabetic Patients With ST segment Elevation Myocardial Infarction Treated With Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2011; 124: 704 – 711.
40. Ramunno LD, Dodds TA, Travent ND. Cooperative Cardiovascular Project (CCP) Quality improvement in Maine, New Hampshire and Vermont. *Eval Health Prof*. 1998; 21 (4): 442-60.
41. Norhammar, A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, Efendic S, Rydén L, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359(9324):2140-4.
42. Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Rydén L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2004 (22):1990-7.
43. Malmberg K, Rydén L, Facc M, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, 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.
44. Malmberg K, Rydén L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dockstein K. 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 Apr;26 (7):650-61.
45. Díaz R, Goyal A, Mehta S, Afzal R, Xavier D, Pais P, et al. CREATE-ECLA Glucose Insulin Potassium Therapy in Patients with ST segment Elevation Myocardial Infarction. *JAMA* 2007; 20: 2399-2405.
46. Cheung W, Wong V, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI5) Study. *Diabetes Care* 2006. 29:765-770.
47. Weston C, Walker L, Birkhead J, National Audit of Myocardial infarction Project National Institute for Clinical Outcomes Research. Early impact of Insulin treatment on mortality for hyperglycaemic patients without known diabetes who present with an acute coronary syndrome. *Heart*. 2007 Dec; 93 (12):1542-6.

48. Vivas D, García-Rubira J, Bernardo E, Angiolillo D, Martín P, Calle-Pascual A. Effects of intensive glucose control on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Results of the CHIPS Study ("Control de Hiperglucemia y Actividad plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo). *Heart*. 2011 May; 97(10): 803-9.
49. Vivas D, García-Rubira J, Bernardo E, Angiolillo D, Martín P, Calle-Pascual A. Influence of HbA1c levels on platelet function profiles associated with tight glycemic control in patients presenting with hyperglycemia and an acute coronary syndrome. *J Thromb Thrombolysis*. 2013 Feb; 35(2):165-74.
50. Iijima R, Nakajima R, Sugi K, Nakamura M. Improvement of Postprandial Hyperglycemia Has a Positive Impact on Epicardial Flow of Entire Coronary Tree in Acute Coronary Syndromes Patients. *Cir J* 2007; 71:1079-1085.
51. Kosiborod M, Inzucchi S, Krumholz H, Masoudi F, Goyal A, Xiao Lan, et al. Glucose Normalization and Outcomes in Patients With Acute Myocardial Infarction. *Arch Intern Med*. 2009; 169 (5):438-446.
52. Ling Y, Li X, Gao X. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur J Intern Med*. 2012 Sep; 23(6):564-74.
53. Svensson A, McGuire D, Abrahamsson P, Delborg M. Association between hyper and hypoglycemia and 2 year all-cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J*. 2005 Jul; 26 (13):1255-61.
54. De Caterina R, Madonna R, Sourji H, Wascher T. Glycaemic control in acute coronary syndromes: prognostic value and therapeutic options. *Eur Heart J*. 2010 Jul; 31 (13):1557-64.