

Artículo original

Glucemia en los síndromes coronarios agudos. ¿Hasta qué nivel debe reducirse?



Hélia Martins*, Sílvia Monteiro, Francisco Gonçalves, Pedro Monteiro y Mariano Pêgo

Departamento de Cardiología, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Coimbra, Portugal

Historia del artículo:

Recibido el 12 de noviembre de 2013

Aceptado el 30 de enero de 2014

On-line el 10 de junio de 2014

Palabras clave:

Síndrome coronario agudo
Alteración del metabolismo de la glucosa
Variación glucémica
Hiperglucemia de estrés

RESUMEN

Introducción y objetivos: La hiperglucemia al ingreso parece identificar a un subgrupo de pacientes con síndromes coronarios agudos que muestran una peor evolución clínica. El objetivo de este estudio es evaluar la influencia de la variación de la glucemia durante la hospitalización en la mortalidad a largo plazo de los pacientes no diabéticos.

Métodos: Estudio retrospectivo de 2.043 pacientes consecutivos sin diabetes mellitus conocida que ingresaron por un síndrome coronario agudo en una misma unidad coronaria entre mayo de 2007 y agosto de 2013. La población se dividió en cuartiles en función de los valores de glucemia al ingreso (≤ 90 mg/dl, $n = 374$; 90-140 mg/dl, $n = 1.307$; 141-180 mg/dl, $n = 230$; ≥ 181 mg/dl, $n = 111$) y se determinó la tasa de mortalidad de los pacientes con variaciones de la glucemia por encima o por debajo de la media de su respectivo cuartil. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 1.200 días.

Resultados: La mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento fue sucesiva y significativamente mayor en los cuartiles superiores (el 9,1, el 9,7, el 13,5 y el 18,9%; $p = 0,007$). El análisis de regresión multivariable puso de manifiesto que la hiperglucemia al ingreso (≥ 181 mg/dl) es un potente factor independiente predictivo de la mortalidad durante el seguimiento (*hazard ratio* = 1,74; intervalo de confianza del 95%, 1,07-2,8; $p = 0,027$). En el cuarto cuartil (≥ 181 mg/dl), la mortalidad fue superior entre los pacientes con mayores variaciones de la glucemia (el 37,5 frente al 8,5%; $p < 0,001$).

Conclusiones: La hiperglucemia al ingreso es un factor predictivo de la mortalidad por cualquier causa en nuestra población. La mortalidad es más elevada entre los pacientes con mayores variaciones de la glucemia. Se necesitan más estudios para confirmar estos datos.

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Blood Glucose in Acute Coronary Syndromes. How Low Should You Go?

ABSTRACT

Introduction and objectives: Hyperglycemia at admission seems to identify a subgroup of patients with acute coronary syndromes with poorer outcome. The aim of this study was to evaluate the impact of the glycemic variation during hospitalization in long-term mortality in nondiabetic patients.

Methods: Retrospective study of 2043 consecutive patients without known diabetes mellitus admitted for acute coronary syndrome in a single coronary care unit from May 2007 through August 2013. The population was divided in quartiles regarding glycemia at admission (≤ 90 mg/dL, $n = 374$; 90-140 mg/dL, $n = 1307$; 141-180 mg/dL, $n = 230$; ≥ 181 mg/dL, $n = 111$) and the mortality rate quantified for patients with glycemic variation above/below the mean for their respective quartile. The median follow-up was about 1200 days.

Results: The all-cause mortality during follow-up was significantly and successively higher in the upper quartiles (9.1%, 9.7%, 13.5% and 18.9%; $P = .007$). Multivariate regression analysis showed that hyperglycemia at admission (≥ 181 mg/dL) was a strong independent predictor of mortality during follow-up (hazard ratio = 1.74; 95% confidence interval, 1.07-2.8; $P = .027$). In the fourth quartile (≥ 181 mg/dL), the mortality is higher in patients with higher variations of glycemia (37.5% vs 8.5%; $P < .001$).

Conclusions: Hyperglycemia at admission is a predictor of all-cause mortality in our population. The mortality is higher in patients with higher glycemic variations. More studies are needed to confirm these data.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2014 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Keywords:

Acute coronary syndrome
Glucose dysmetabolism
Glycemic variation
Stress hyperglycemia

* Autor para correspondencia: Departamento de Cardiología, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Praceta Mota Pinto, 3000-075 Coimbra, Portugal.
Correo electrónico: heliafortunamartins@gmail.com (H. Martins).

Abreviaturas

SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

La mortalidad y la morbilidad del síndrome coronario agudo (SCA) continúan siendo elevadas a pesar de todos los avances y las inversiones que se han realizado en su prevención, diagnóstico y tratamiento. La hiperglucemia al ingreso es un conocido factor predictivo de la peor evolución clínica de los pacientes diabéticos y no diabéticos^{1,2} y se ha resaltado el papel de un control intensivo de la glucemia en el contexto del SCA. La guía europea más reciente sobre el infarto de miocardio con elevación del ST³ recomienda un control «estricto pero no demasiado» de la glucosa para evitar la hipoglucemia (glucemia ≤ 198 mg/dl [≤ 11 mmol/l]) y la guía de 2013 de *American College of Cardiology Foundation/American Heart Association*⁴ indican mantener la glucemia < 180 mg/dl (≤ 10 mmol/l), en ambos casos con independencia del posible diagnóstico previo de diabetes mellitus.

En pacientes no diabéticos, varios estudios han demostrado que la hiperglucemia de estrés tiene un valor predictivo negativo por lo que respecta a la mortalidad y la morbilidad^{2,5-10}. Según lo indicado por el trabajo de Capes et al, los pacientes con concentraciones de glucosa entre 110 y 143 mg/dl presentaron un riesgo de muerte 3,9 veces mayor que los pacientes con concentraciones de glucosa inferiores. Los valores de glucosa entre 144 y 180 mg/dl se asociaron con un riesgo de insuficiencia cardiaca o *shock* cardiogénico 3 veces superior⁸. Aparte de la hiperglucemia al ingreso, parece que la glucemia que no se reduce en las primeras 24 h siguientes al SCA, un valor más alto de la primera determinación de glucosa en ayunas y la variación glucémica también predicen mayor mortalidad de los pacientes no diabéticos¹¹⁻¹³.

El objetivo de este estudio es evaluar la influencia de la variación de la glucemia durante la hospitalización en la mortalidad a largo plazo de los pacientes no diabéticos, asumiendo un control activo de la glucemia ≥ 180 mg/dl y un objetivo de normoglucemia (90-140 mg/dl).

MÉTODOS

Población de pacientes y protocolo

Estudio retrospectivo de 2.043 pacientes consecutivos sin diabetes mellitus conocida que ingresaron por un SCA en una misma unidad coronaria entre mayo de 2007 y agosto de 2013. Se incluyó a pacientes de edad > 18 años con cualquier tipo de SCA. Se excluyó a los pacientes diagnosticados anteriormente de diabetes mellitus, así como a todos los pacientes tratados con antidiabéticos orales o con insulina. Para el análisis estadístico, no se tuvo en cuenta los reingresos en la misma unidad coronaria. Se excluyeron las muertes ocurridas durante la hospitalización (el 3,9% de la población inicial de pacientes no diabéticos ingresados por SCA).

El diagnóstico de SCA se basó en criterios clínicos, electrocardiográficos y analíticos, según lo establecido en las guías en vigor en el momento del ingreso hospitalario. Se perdió el seguimiento de 21 pacientes, el 1% de la población total.

La población se dividió en cuartiles en función de los valores de glucemia al ingreso (cuartil 1 [Q1], ≤ 90 mg/dl, $n = 374$; cuartil 2 [Q2], 90-140 mg/dl, $n = 1.307$; cuartil 3 [Q3], 141-180 mg/dl, $n = 230$; cuartil 4 [Q4], ≥ 181 , $n = 111$). Se calculó la variación de la glucemia de cada paciente, a partir del valor obtenido al ingreso y

el valor mínimo observado durante la hospitalización. Se calculó la media de las variaciones glucémicas de cada cuartil (Q1, 4 mg/dl; Q2, 21 mg/dl; Q3, 58 mg/dl; Q4, 130 mg/dl) y se clasificó la mortalidad de los pacientes según la variación glucémica estuviera por debajo o por encima de la media de sus respectivos cuartiles: Q1, 216/158; Q2, 722/585; Q3, 93/137 y Q4, 71/40.

Obtención de los datos y criterios de valoración

Se extrajeron retrospectivamente los datos clínicos, analíticos y demográficos mediante un programa informático específico empleado en la unidad coronaria. Dado que los datos de cada paciente se registran sistemáticamente, no hubo ningún caso de datos no disponibles de los parámetros analizados. Se realizó una prueba de sobrecarga oral de glucosa el tercer o cuarto día del ingreso. Para estandarizar las determinaciones de la glucosa, solo se tuvo en cuenta las realizadas en muestras de plasma venoso.

El objetivo principal era la tasa de mortalidad por cualquier causa de los pacientes con una variación de la glucemia por encima o por debajo de la media de su cuartil, establecido según la glucemia al ingreso.

Análisis estadístico

Los datos de carácter continuo y distribución normal se evaluaron con la prueba de Shapiro-Wilk y se presentan en forma de media \pm desviación estándar. Las variables dicotómicas se presentan en forma de porcentajes. La comparación de los datos de distintos grupos se realizó con un análisis de la varianza de una vía para las variables continuas y con la prueba de la χ^2 o la exacta de Fisher, según fuera apropiado, para las variables dicotómicas.

Todas las variables con un valor de $p \leq 0,10$ para la mortalidad por cualquier causa se evaluaron con una prueba de regresión de Cox multivariable, con inclusión en el modelo final de todas las variables que alcanzaban un valor de $p < 0,05$. También se incluyeron en el modelo las variables relevantes con diferencias significativas entre los grupos en el análisis univariable (edad, tipo de SCA, frecuencia cardiaca, clase Killip III-IV al ingreso, glucemia al ingreso ≥ 181 mg/dl, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, troponina máxima, hemoglobina mínima y uso previo de ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta y estatinas), con objeto de ajustar el análisis final por todos los posibles factores de confusión. Se elaboraron curvas de supervivencia con el método de Kaplan-Meier y se compararon mediante *log rank test*.

Todos los análisis se realizaron con el programa SPSS for Windows, versión 20.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos). Se consideró estadísticamente significativo el valor de $p \leq 0,05$ bilateral. La mediana de seguimiento fue de aproximadamente 1.200 días.

RESULTADOS

Las características basales de la población se presentan en la *tabla 1*. En nuestra población, el valor medio de las glucemias al ingreso fue $83,3 \pm 6,5$ mg/dl en el Q1, $109,9 \pm 13,2$ mg/dl en el Q2, $155,6 \pm 10,5$ mg/dl en el Q3 y $236,5 \pm 66,6$ mg/dl en el Q4 ($p < 0,001$). El valor de glucemia en ayunas más bajo durante la hospitalización fue $79,2 \pm 7,1$ mg/dl en el Q1, $89,4 \pm 11,4$ mg/dl en el Q2, $97,3 \pm 18,4$ mg/dl en el Q3 y $106,4 \pm 29,2$ mg/dl en el Q4 ($p < 0,001$). Por cuartiles, los pacientes ingresaron con los siguientes diagnósticos: angina inestable (el 46,6, el 26,9, el 17 y el 9,4% respectivamente; $p < 0,001$), infarto de miocardio con elevación del segmento ST (el 40,2, el 40,7, el 41,8 y el 35,8%; sin diferencias significativas) e infarto

Tabla 1

Características basales de la población en estudio

	Cuartil 1 (≤ 90 mg/dl)	Cuartil 2 (91-140 mg/dl)	Cuartil 3 (141-180 mg/dl)	Cuartil 4 (≥ 181 mg/dl)	p
Varones	68,7	71,0	69,1	62,2	0,238
Edad (años)	64,7 \pm 13,8	65,2 \pm 13,3	67,6 \pm 12,6	71,1 \pm 12,5	< 0,001
AF	13,4	13,0	12,6	4,5	0,07
Hipertensión arterial	64,8	71,5	74,4	70,7	0,04
Dislipemia	70,3	70,5	71,1	74,6	0,73
Fumador actual	16,8	19,4	16,5	13,5	0,28
Enfermedad coronaria previa conocida	60,1	52,1	34,8	40,5	< 0,001
ACTP previa	21,6	17,2	16,1	17,1	0,22
CABG previa	7,6	5,5	3,6	4,7	0,21
AAS	54,1	46,1	32,5	35,7	< 0,001
Bloqueadores beta	49,2	36,6	31,0	25,0	< 0,001
IECA/ARA-II	50,4	44,7	42,9	35,7	0,17
Estatinas	57,0	51,5	43,7	39,3	0,03
Sin enfermedad coronaria	30,7	18,7	14,2	6,4	< 0,001
Enfermedad de tres vasos	19,3	21,6	25,0	35,9	< 0,001

AAS: ácido acetilsalicílico; ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; AF: antecedentes familiares; ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; CABG: cirugía de revascularización aortocoronaria; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los valores expresan porcentajes o media \pm desviación estándar.

agudo de miocardio sin elevación del segmento ST (el 12,1, el 30,7, el 48,9 y el 46,2%; $p < 0,001$). La distribución por sexos fue similar en los distintos grupos, pero la edad fue mayor en los cuartiles superiores.

La duración de la hospitalización (días) fue superior en los cuartiles superiores (3,7 \pm 2,4, 4,2 \pm 2,7, 5,0 \pm 3,0 y 5,6 \pm 4,2 días; $p < 0,001$). Por lo que respecta a los parámetros clínicos, la frecuencia cardiaca fue significativamente diferente en los distintos grupos, de tal manera que los de los cuartiles Q3 y Q4 presentaron valores superiores (71,6 \pm 13,9, 74,3 \pm 14,4, 78,5 \pm 20,5 y 81,7 \pm 20,4 lpm; $p < 0,001$), al igual que ocurrió con la clase Killip III-IV al ingreso (el 0,5, el 1,5, el 8,3 y el 9,2%; $p < 0,001$). La prevalencia de factores de riesgo cardiovascular fue similar en los distintos grupos, excepto por los antecedentes conocidos de enfermedad coronaria, que fueron más frecuentes en los cuartiles inferiores, y la hipertensión arterial, que tuvo una prevalencia mayor en el Q3 (el 64,8, el 71,5, el 74,4 y el 70,4%) a pesar de las tasas superiores de uso previo de medicación con estatinas, ácido acetilsalicílico y bloqueadores beta en los cuartiles inferiores (tabla 1).

En cuanto a la electrocardiografía al ingreso, la prevalencia de fibrilación auricular y bloqueo de rama izquierda del haz aparecida *de novo* fue similar en los distintos grupos. Los valores de creatinina al ingreso, colesterol total, colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad y colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad fueron similares en los distintos grupos. La hemoglobina mínima fue inferior en los cuartiles superiores (12,3 \pm 2,0, 12,1 \pm 2,1, 11,8 \pm 2,0 y 11,5 \pm 2,1 g/dl) y la troponina I máxima fue mayor en los cuartiles superiores (9,2 \pm 27,1, 27,0 \pm 52,3, 54,2 \pm 79,7 y 58,5 \pm 101,3 ng/ml). La sobrecarga oral de glucosa permitió establecer el diagnóstico de diabetes mellitus en el 43,1% de los pacientes del Q4, el 25,5% de los del Q3, el 14,1% de los del Q2 y el 3,8% de los del Q1 (tabla 2). La angiografía coronaria normal fue más frecuente en los cuartiles inferiores y la enfermedad de tres vasos, en los cuartiles superiores (tabla 1).

La fracción de eyección del ventrículo izquierdo, evaluada mediante ecocardiografía, fue peor en los pacientes con mayor glucemia al ingreso (54,6 \pm 11,7, 52,6 \pm 11,2, 49,1 \pm 11,3 y

Tabla 2

Características de laboratorio y de exploraciones de imagen

	Cuartil 1 (≤ 90 mg/dl)	Cuartil 2 (91-140 mg/dl)	Cuartil 3 (141-180 mg/dl)	Cuartil 4 (≥ 181 mg/dl)	p
Hemoglobina mínima (g/dl)	12,3 \pm 2,0	12,1 \pm 2,1	11,8 \pm 2,0	11,5 \pm 2,1	< 0,001
Creatinina al ingreso (mg/dl)	1,2 \pm 1,1	1,0 \pm 0,9	1,1 \pm 0,6	1,2 \pm 0,7	0,23
Glucemia al ingreso (mg/dl)	83,3 \pm 6,5	109,9 \pm 13,2	155,6 \pm 10,5	236,5 \pm 66,6	< 0,001
Glucemia mínima (mg/dl)	79,2 \pm 7,1	89,4 \pm 11,4	97,3 \pm 18,4	106,4 \pm 29,2	< 0,001
Troponina I máxima (ng/ml)	9,2 \pm 27,1	27,0 \pm 52,3	54,2 \pm 79,7	58,5 \pm 101,3	< 0,001
Colesterol total (mg/dl)	178,8 \pm 46,9	186,1 \pm 49,7	188,0 \pm 47,5	180,2 \pm 46,4	0,64
cHDL (mg/dl)	41,4 \pm 10,5	41,1 \pm 10,5	41,9 \pm 9,8	40,5 \pm 12,8	0,68
cLDL (mg/dl)	117,8 \pm 36,2	123,1 \pm 38,7	119,4 \pm 39,1	115,9 \pm 34,3	0,06
Triglicéridos (mg/dl)	131,0 \pm 64,6	150,0 \pm 88,1	145,0 \pm 94,0	146,6 \pm 86,3	0,001
SOG > 200 mg/dl	3,8	14,1	25,5	43,1	< 0,001
Fibrilación auricular (%)	7,5	6,6	9,6	9,7	0,28
BRIHH (%)	4,0	3,4	3,9	4,2	0,23
FEVI (%)	54,6 \pm 11,7	52,6 \pm 11,2	49,1 \pm 11,3	45,5 \pm 12,3	< 0,001

BRIHH: bloqueo de rama izquierda del haz de His; cHDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; cLDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; SOG: sobrecarga oral de glucosa.

Los valores expresan porcentajes o media \pm desviación estándar.

Tabla 3

Medicación durante la hospitalización

Fármaco	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
Ácido acetilsalicílico	94,9	96,6	96,1	93,7	0,11
Clopidogrel	92,8	93,6	94,3	88,5	0,12
Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa	12,6	17,6	25,2	20,7	0,001
Bloqueadores beta	90,1	90,6	85,2	80,2	0,001
IECA/ARA-II	90,6	91,2	83,5	82	< 0,001
Estatinas	100,0	98,4	98,0	97,9	0,07

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los valores expresan porcentajes.

Tabla 4

Medicación después del alta

Fármaco	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
Ácido acetilsalicílico	95,4	94,7	96,1	95,2	0,94
Clopidogrel	93,1	92,1	93,1	87,0	0,22
Bloqueadores beta	81,1	80,3	80,4	83,8	0,88
IECA/ARA-II	76,8	78,6	72,6	63,2	0,004
Estatinas	98,7	96,5	96,9	95,4	0,20
Antidiabéticos orales	5,9	15,7	31,2	59,2	< 0,001
Insulina	0,5	0,9	2,5	6,5	< 0,001

ARA-II: antagonistas del receptor de la angiotensina II; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina.

Los valores expresan porcentajes.

45,5 ± 12,3 mg/dl). Estos pacientes ingresaron con mayor frecuencia en clase Killip III-IV (el 0,5, el 1,5, el 8,3 y el 9,2%).

Durante la hospitalización, los pacientes de los cuartiles superiores recibieron menos bloqueadores beta e inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II y recibieron más inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa (tabla 3). Tras el alta, los inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina/antagonistas del receptor de la angiotensina II se prescribieron con mayor frecuencia a los pacientes de los cuartiles inferiores. Se prescribieron antidiabéticos orales al 5,9, el 15,7, el 31,2 y el 59,2% de los pacientes e insulina al 0,5, el 0,9, el 2,5 y el 6,5% (tabla 4).

La mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento fue sucesiva y significativamente mayor en los cuartiles superiores (el 9,1, el 9,7, el 13,5 y el 18,9%; $p = 0,007$) (figura 1). A pesar de la mortalidad creciente en los cuartiles superiores, no hay diferencias significativas entre los grupos consecutivos (Q1/Q2, $p = 0,7$; Q2/Q3, $p = 0,08$; Q3/Q4, $p = 0,2$). Sin embargo, al comparar el Q4 con Q1 + Q2 + Q3 (los cuartiles sin hiperglucemia), la tasa de mortalidad fue del 23,3 frente al 11,2% ($p = 0,003$). Tras un ajuste de la mortalidad según la variación media de la glucemia en cada

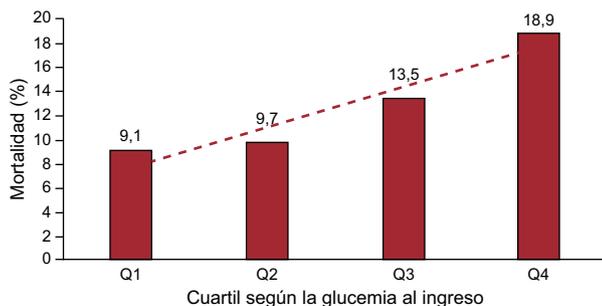


Figura 1. Mortalidad por cualquier causa durante el seguimiento ($p = 0,007$). Q1, cuartil 1; Q2, cuartil 2; Q3, cuartil 3; Q4, cuartil 4.

cuartil, no hubo diferencias significativas entre los grupos en los tres cuartiles inferiores (figura 2). Sin embargo, en el Q1 hubo tendencia a mayor mortalidad en el subgrupo con menor variación (el 11,6 frente al 6,3%; $p = 0,112$). En el Q4, la mortalidad fue mayor entre los pacientes con mayores variaciones de la glucemia (el 37,5 frente al 8,5%; $p < 0,001$).

El análisis multivariable mostró que la hiperglucemia al ingreso (≥ 181 mg/dl) era un potente factor independiente predictivo de la mortalidad durante el seguimiento (*hazard ratio* = 1,74; intervalo de confianza del 95% [IC95%], 1,07-2,8; $p = 0,027$), igual que la edad, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la hemoglobina mínima y la clase Killip III-IV (tabla 5).

DISCUSIÓN

Los cuartiles se definieron según los valores considerados de normoglucemia (90-140 mg/dl) y la necesidad de tratamiento se definió por un valor > 180 mg/dl; el último cuartil se definió según lo indicado por Capes et al⁸. En nuestra población de pacientes no diabéticos, alrededor de un 17% (Q3 y Q4) presentó hiperglucemia al ingreso y al 15% se le estableció diagnóstico de diabetes mellitus *de novo*. Los pacientes del Q4 recibieron tratamiento, según el protocolo insulínico en vigor en esta unidad coronaria, para alcanzar la normoglucemia y evitar la hipoglucemia.

A pesar de que la prevalencia de casi todos los factores de riesgo cardiovascular fue la misma en todos los grupos, los pacientes del Q1 recibían más ácido acetilsalicílico, estatinas y bloqueadores beta. Esto puede explicarse por la mayor presencia de antecedentes conocidos de enfermedad coronaria (prevención secundaria).

Los pacientes de los cuartiles superiores eran de más edad, ingresaban en mayor número en clase Killip III-IV y tenían frecuencias cardíacas más altas, un tamaño del infarto aparentemente mayor según indicaba el máximo más alto de troponina I, una fracción de eyección del ventrículo izquierdo inferior y una hemoglobina mínima más baja. Todas estas observaciones están relacionadas con el hecho de que en los cuartiles inferiores hubiera más pacientes con angina inestable, a pesar de la prevalencia similar del infarto de miocardio con elevación del segmento ST en los diversos grupos, lo cual parece indicar que en los cuartiles superiores había pacientes más graves. Sin embargo, después de introducir un ajuste respecto a todas las variables, la glucemia ≥ 181 mg/dl siguió siendo un importante predictor de la mortalidad por cualquier causa en el seguimiento a largo plazo (*hazard ratio* = 1,7; IC95%, 1,07-2,83; $p = 0,027$), lo cual concuerda con lo indicado en la literatura médica de la era pretrombolítica y en la actual, a pesar de todos los avances que se han realizado en el tratamiento invasivo y farmacológico⁵⁻¹⁴.

Formaban nuestra población pacientes sin diagnóstico de diabetes mellitus conocido, y en algunos de ellos (15%) en que se la diagnosticó *de novo* el SCA fue la primera manifestación de la enfermedad. Algunos de estos pacientes diabéticos no tratados con anterioridad podrían haber presentado una alteración del metabolismo de la glucosa más avanzada, lo cual es indicador de mal pronóstico; otros podrían presentar un deterioro de la regulación de la glucosa, que es también un conocido factor de riesgo de nuevos eventos cardiovasculares y muerte^{15,16}. La hiperglucemia puede ser una respuesta de estrés a la enfermedad aguda que se asocia a mala evolución no solo en el contexto del SCA, sino también en el ictus y la infección respiratoria^{17,18}, y no representar una intolerancia a la glucosa no diagnosticada previamente.

Actualmente no está claro si la hiperglucemia en sí es causa directa de la mala evolución clínica o es un marcador de una enfermedad más grave. Sin embargo, hay varios efectos de esta alteración del metabolismo que interfieren en el sistema cardiovascular y que se han estudiado en los últimos años. Se demostró

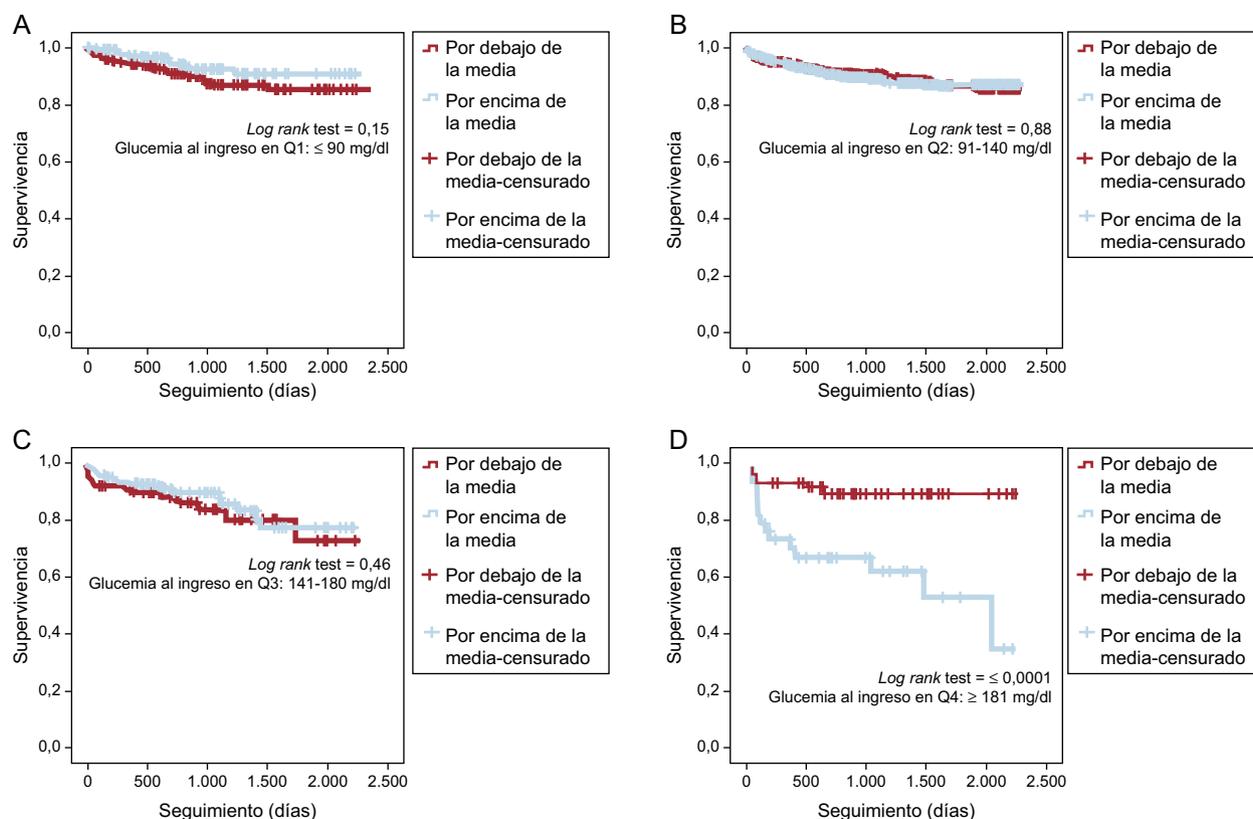


Figura 2. Tasa de mortalidad por cualquier causa según los cuartiles y la variabilidad glucémica. Q1, cuartil 1; Q2, cuartil 2; Q3, cuartil 3; Q4, cuartil 4.

Tabla 5
Análisis multivariable

	HR (IC95%)	p
Edad (años)	1,081 (1,063-1,099)	< 0,001
FEVI (%)	0,985 (0,972-0,999)	0,033
Hemoglobina mínima (g/dl)	0,921 (0,856-0,999)	0,026
Glucemia \geq 181 mg/dl	1,735 (1,065-2,827)	0,027
Clase Killip III/IV	1,869 (1,018-3,431)	0,044

FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HR: hazard ratio; IC95%: intervalo de confianza del 95%.

Resultados ajustados por edad, tipo de síndrome coronario agudo, frecuencia cardíaca, clase Killip III–IV al ingreso, glucemia \geq 181 mg/dl al ingreso, fracción de eyección del ventrículo izquierdo, troponina máxima, hemoglobina mínima y uso previo de ácido acetilsalicílico, bloqueadores beta y estatinas.

que la hiperglucemia puede aumentar el tamaño del infarto, induciendo una muerte de miocitos cardíacos a través de la apoptosis o exagerando la lesión celular de isquemia-reperfusión, y que puede reducir el flujo sanguíneo colateral coronario. También se ha asociado a valores de presión arterial sistólica y diastólica mayores, aumento del estrés oxidativo y las catecolaminas, deterioro de la función endotelial y activación de la vía de la coagulación¹⁹.

Así pues, la hiperglucemia en el contexto agudo de un SCA identifica a un subgrupo de pacientes con peor evolución clínica en el seguimiento a largo plazo, que requieren un abordaje correcto del tratamiento. Esta observación se corresponde con lo

indicado por la literatura médica. Es contraria a lo que se observa en la población de pacientes diabéticos, en la que el mecanismo de precondicionamiento metabólico parece neutralizar este efecto de la hiperglucemia¹³.

Al establecer subgrupos según la variación de la glucemia por encima o por debajo de la media del cuartil, no se observaron diferencias significativas en los grupos de normoglucemia, a pesar de la tendencia a una tasa de mortalidad más elevada en los pacientes con menos variabilidad de la glucemia en el Q1 (figura 2). En el Q4, la mortalidad es mayor entre los pacientes con más variabilidad de la glucemia, por encima de la media (figura 2 D). Esta importante observación indica que se debe ser precavido en el tratamiento del paciente con SCA que presenta una hiperglucemia más intensa, intentando evitar no solo la hipoglucemia, sino también las reducciones importantes de la glucosa. La disminución pronunciada y rápida de los valores de glucosa podría asociarse a una peor evolución clínica, y la monitorización de la glucemia debe realizarse de manera muy meticulosa.

Limitaciones

Este es un estudio retrospectivo basado en datos de un solo centro. La evaluación de la mortalidad tras el alta se realizó mediante la revisión de las historias clínicas y con entrevistas telefónicas con los familiares, lo cual contribuyó a que el porcentaje de pacientes con pérdida del seguimiento fuera bajo (1%).

El objetivo principal era la mortalidad por cualquier causa, ya que un importante número de pacientes fallecieron fuera del hospital y no fue posible evaluar con precisión las causas de la

muerte. Algunos de los elementos de los antecedentes de los pacientes y los factores de riesgo previos se basaron en lo indicado por los propios pacientes, lo cual no siempre es plenamente fiable; es posible que se haya subestimado su prevalencia. A pesar de todos esos aspectos, pensamos que los resultados pueden extrapolarse a otras poblaciones de pacientes con SCA, ya que nuestros datos demográficos y clínicos concuerdan con los descritos en la mayor parte de los registros de SCA publicados.

CONCLUSIONES

La hiperglucemia al ingreso es un potente factor independiente predictivo de la mortalidad por cualquier causa en el seguimiento a largo plazo de pacientes no diabéticos. La mayor variabilidad de la glucemia en los pacientes con glucosa al ingreso ≥ 181 mg/dl puede ser nociva y debe evitarse. Se necesitan más estudios en este campo para delimitar mejor una estrategia de tratamiento.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä 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.
- Franklin K, Goldberg RJ, Spencer F, Klein W, Budaj A, Brieger D, et al; GRACE Investigators. Implications of diabetes in patients with acute coronary syndromes. *The Global Registry of Acute Coronary Events*. *Arch Intern Med*. 2004;164:1457-63.
- Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC), Steg GP, James SK, Atar D, Badano LP, Blömstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
- O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, Lemos JA, et al; American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 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. *Circulation*. 2013;127:e362-425.
- Timmer JR, Van der Horst IC, Ottervanger JP, Henriques JP, Hoorntje JC, De Boer MJ, et al; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J*. 2004;148:399-404.
- Stranders I, Diamant M, Van Gelder ER, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med*. 2004;164:982-8.
- 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.
- Capes S, 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.
- Schiele F, Descotes-Genon V, Seronde MF, Blonde MC, Legalery P, Meneveau N, et al; Investigators of the Réseau Franc Comtois de Cardiologie. Predictive value of admission hyperglycaemia on mortality in patients with acute myocardial infarction. *Diabet Med*. 2006;23:1370-6.
- Petursson P, Herlitz J, Caidahl K, Gudbjörnsdóttir S, Karlsson T, Perers E, et al. Admission glycaemia and outcome after acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2007;116:315-20.
- Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006;27:1289-97.
- Vivas D, García-Rubira JC, González-Ferrer JJ, Núñez-Gil I, Del Prado N, Fernández-Ortiz A, et al. Valor pronóstico de la primera glucemia en ayunas en comparación con la glucemia al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:458-64.
- Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência LA. Magnitud de la variación de la glucemia: ¿un nuevo instrumento para la evaluación del riesgo en el síndrome coronario agudo? *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:1099-108.
- 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.
- DeFronzo RA, Abdul-Ghani M. Assessment and treatment of cardiovascular risk in prediabetes: impaired glucose tolerance and impaired fasting glucose. *Am J Cardiol*. 2011;108(3 Suppl):3B-24B.
- Rydén L, Grant PJ, Anker SD, Berne C, Cosentino F, Danchin N, et al. ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: the Task Force on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and developed in collaboration with the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J*. 2013;34:3035-87.
- Samiullah S, Qasim R, Imran S, Mukhtair J. Frequency of stress hyperglycaemia and its influence on the outcome of patients with spontaneous intracerebral haemorrhage. *J Pak Med Assoc*. 2010;60:660-3.
- McAlister FA, Majumdar SR, Blitz S, Rowe BH, Romney J, Marrie TJ. The relation between hyperglycemia and outcomes in 2,471 patients admitted to the hospital with community acquired pneumonia. *Diabetes Care*. 2005;28:810-5.
- Clement S, Brathwaite SS, Magee MF, Ahmann A, Smith EP, Schafer R, et al; American Diabetes Association Diabetes in Hospitals Writing Committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care*. 2004;27:553-91.