

# Magnitud de la variación de la glucemia: ¿un nuevo instrumento para la evaluación del riesgo en el síndrome coronario agudo?

Silvia Monteiro<sup>a,b</sup>, Francisco Gonçalves<sup>a</sup>, Pedro Monteiro<sup>a,b</sup>, Mario Freitas<sup>a,b</sup> y Luis A. Providência<sup>a,b</sup>

<sup>a</sup>Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de Coimbra. Coimbra. Portugal.

<sup>b</sup>Facultad de Medicina de Coimbra. Coimbra. Portugal.

**Introducción y objetivos.** Evaluar la relación entre la magnitud de la variación de la glucemia durante la hospitalización y la mortalidad hospitalaria y a largo plazo y otras variables de valoración posteriores al alta, en dos poblaciones con síndrome coronario agudo: pacientes con o sin diagnóstico previo de diabetes.

**Métodos.** Estudiamos a 1.210 pacientes ingresados por síndrome coronario agudo entre mayo de 2004 y julio de 2007. Dividimos la población en dos subgrupos: pacientes con un diagnóstico previo de diabetes (n = 386) y pacientes no diabéticos (n = 824). Cada una de estas subpoblaciones se dividió en cuatro grupos, según los cuartiles de variación de la glucemia: diabéticos (Q1 < 46, Q2 46-88, Q3 88-164, Q4 ≥ 164 mg/dl) y no diabéticos (Q1 < 14, Q2 14-30, Q3 30-60, Q4 ≥ 60 mg/dl). Se efectuó un seguimiento durante una media de 18 meses tras el síndrome coronario agudo.

**Resultados.** En los pacientes diabéticos no hubo relación alguna entre la magnitud de variación de la glucemia y las variables de valoración intrahospitalarias y posteriores al alta. En los no diabéticos, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la morbimortalidad hospitalaria, pero sí hubo diferencias estadísticamente significativas en el seguimiento clínico. Tras un análisis de regresión múltiple, el cuartil Q4 frente al Q1, la edad ≥ 70 años y los antecedentes previos de tratamiento con antiagregantes plaquetarios o con inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina fueron factores predictivos independientes para las variables de valoración posteriores al alta en el grupo no diabético.

**Conclusiones.** En los pacientes con síndrome coronario agudo no diabéticos, la magnitud de variación de la glucemia durante la hospitalización es un factor predictivo independiente y potente de las variables de valoración posteriores al alta.

**Palabras clave:** Glucemia al ingreso. Magnitud de variación de la glucemia. Síndrome coronario agudo. Control metabólico. Pronóstico.

VÉASE EDITORIAL EN PÁGS. 1092-4

Correspondencia: Dra. S. Reis Monteiro.  
Departamento de Cardiología. Hospital Universitario de Coimbra.  
P. Prof. Mota Pinto. 3000-075 Coimbra. Portugal.  
Correo electrónico: silvia.reis.monteiro@gmail.com

Recibido el 9 de febrero de 2009.

Aceptado para su publicación el 15 de abril de 2009.

## The Magnitude of the Variation in Glycemia: a New Parameter for Risk Assessment in Acute Coronary Syndrome?

**Introduction and objectives.** The aim was to evaluate the relationship between the magnitude of the variation in the level of glycemia during hospitalization and in-hospital and long-term mortality and postdischarge endpoints in two groups of patients with acute coronary syndrome: those with and those without a previous diagnosis of diabetes.

**Methods.** The study included 1210 patients admitted for acute coronary syndrome between May 2004 and July 2007. The study population was divided in two subgroups: patients with a previous diagnosis of diabetes (n=386) and nondiabetics (n=824). Each subgroup was further divided into four smaller groups according to the quartile of glycemia variation: diabetics (Q1: <46 mg/dl; Q2: 46-88 mg/dl; Q3: 88-164 mg/dl; Q4: ≥164 mg/dl) and nondiabetics (Q1: <14 mg/dl; Q2: 14-30 mg/dl; Q3: 30-60 mg/dl; Q4: ≥60 mg/dl). Patients were followed up for an average of 18 months after the occurrence of the acute coronary syndrome.

**Results.** In diabetic patients, there was no relationship between the magnitude of the glycemia variation and in-hospital or postdischarge endpoints. In nondiabetics, no significant difference was observed in in-hospital mortality or morbidity, but statistically significant clinical differences were found during follow-up. Multivariate regression analysis showed that Q4 versus Q1, age ≥70 years, and previous antiplatelet or angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy were independent predictors of postdischarge endpoints in the nondiabetic group.

**Conclusions.** In nondiabetic acute coronary syndrome patients, the magnitude of the variation in glycemia observed during hospitalization was a strong independent predictor of postdischarge clinical endpoints.

**Key words:** Admission glycemia. Magnitude of glycemia variation. Acute coronary syndrome. Metabolic control. Prognosis.

Full English text available from: [www.revespcardiol.org](http://www.revespcardiol.org)

## ABREVIATURAS

IAM: infarto agudo de miocardio.

IAMCEST: infarto de miocardio con elevación del ST.

IAMSEST: infarto de miocardio sin elevación del ST.

SCA: síndrome coronario agudo.

## INTRODUCCIÓN

La hiperglucemia de estrés es una observación frecuente en los pacientes con infarto agudo de miocardio (IAM), que ha sido identificada como un factor de estrés metabólico agudo. Diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia al ingreso en los pacientes con síndrome coronario agudo (SCA) es frecuente y se asocia a un aumento del riesgo de muerte y de morbilidad durante la hospitalización<sup>1-11</sup>.

Aunque la mayor parte de los estudios han centrado su atención en el valor pronóstico de la glucemia al ingreso, la determinación de las cifras de glucemia durante la hospitalización está adquiriendo una importancia creciente. Sin embargo, es poco lo que se sabe acerca del valor pronóstico de la magnitud de variación de la glucemia durante un SCA.

El objetivo de este estudio es evaluar las repercusiones del grado de variación de la glucemia durante la hospitalización en el pronóstico a corto y a largo plazo en dos poblaciones de pacientes con SCA (pacientes con y sin diagnóstico previo de diabetes), así como identificar factores predictivos independientes para las variables de valoración posteriores al alta en estas poblaciones.

## MÉTODOS

Llevamos a cabo un análisis retrospectivo de una base de datos de 1.210 pacientes consecutivos ingresados en una misma unidad coronaria por SCA entre mayo de 2004 y julio de 2007. El SCA se definió, según lo establecido en las directrices actuales, como angina inestable, infarto de miocardio sin elevación del ST (IAMSEST) e infarto de miocardio con elevación del ST (IAMCEST)<sup>12,13</sup>.

Se obtuvo una determinación de la glucosa plasmática aleatoria (no necesariamente en ayunas) en el momento de ingreso en el hospital, y la magnitud de variación de la glucemia se definió como la diferencia entre la glucemia al ingreso y el valor más bajo de glucemia en ayunas a lo largo de la hospitalización.

Dividimos la población en dos subpoblaciones: pacientes con un diagnóstico previo de diabetes

(n = 386) y pacientes no diabéticos (n = 824). Cada una de estas subpoblaciones se dividió en cuatro grupos según los cuartiles de variación de la glucemia: pacientes diabéticos (Q1 < 46, Q2 46-88, Q3 88-164, Q4 ≥ 164 mg/dl) y pacientes no diabéticos (Q1 < 14, Q2 14-30, Q3 30-60, Q4 ≥ 60 mg/dl).

Se clasificó a los pacientes en el grupo de diabetes previa si se les había asignado este diagnóstico con anterioridad, si su historia clínica contenía documentación relativa a antecedentes de diabetes o si el paciente recibía tratamiento con un fármaco antidiabético oral o con insulina en el momento de ingreso en el hospital.

Se obtuvieron los datos demográficos e información sobre los factores de riesgo cardiovascular, comorbilidades y tratamiento farmacológico utilizado antes de la hospitalización y durante ésta, así como al alta. Se determinaron también los siguientes parámetros de laboratorio: primera glucemia tras el ingreso; glucemia en ayunas; glucohemoglobina (HbA<sub>1c</sub>); marcadores de necrosis miocárdica, inflamación y función renal; hemoglobina y perfil lipídico. Se obtuvo un electrocardiograma (ECG) y se evaluó la fracción de eyección ventricular izquierda mediante ecocardiografía.

Se documentó asimismo el uso de reperfusión y la modalidad utilizada (trombolisis, intervención coronaria percutánea o *bypass* arterial coronario). Se registró la morbilidad intrahospitalaria, incluida la fibrilación ventricular, el shock cardiogénico, la parada cardíaca reanimada, el infarto de miocardio recurrente y el edema pulmonar, y se valoraron de forma general.

Se efectuó un seguimiento durante una media de 18 meses tras el SCA, mediante una revisión de las historias clínicas y entrevistas telefónicas. Se perdió del seguimiento a 33 pacientes (el 2,7% de la población total). Las variables de valoración posteriores al alta consideradas fueron el reingreso por SCA o descompensación de una insuficiencia cardíaca, la revascularización no programada y la muerte.

El análisis de las diferencias entre los grupos se realizó con la prueba de Kruskal-Wallis —mediana [P<sub>25</sub>-P<sub>75</sub>]— para las variables continuas y con la prueba de la  $\chi^2$  para las variables discretas. Se consideró estadísticamente significativo un valor de p < 0,05. Se efectuó entonces un análisis multivariable de regresión logística para determinar los factores predictivos independientes para las variables de valoración posteriores al alta. En el modelo de regresión logística, las variables clínicamente relevantes analizadas fueron edad, hábito tabáquico, tratamiento previo con antiagregantes plaquetarios e inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina (IECA), clase de Killip, presiones arteriales sistólica y diastólica al ingreso, frecuencia cardíaca al ingreso, fracción de eyección ventricular izquierda,

TABLA 1. Características basales de la población no diabética

	Total	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Variación de la glucemia (mg/dl)		< 14	14-30	30-60	≥ 60	
Pacientes, n	824	203	207	207	207	
Demografía						
Varones, %	70,5	69,5	67,1	77,8	67,6	0,72
Edad (años), media	65,9	64,1	65	65,3	69,1	< 0,001
Antecedentes						
Hipertensión, %	67,9	71,5	59,5	67	73,8	0,31
Dislipemia, %	64,2	62	62,3	63,4	69,6	0,19
Obesidad, %	45,3	44,8	45,6	44,6	46,3	0,83
Hábito tabáquico, %	20,4	17,7	20,8	23,2	19,8	0,50
IM, %	21	21,2	16,8	20,5	25,7	0,20
EC, %	58,2	59,7	61,8	51,7	59,7	0,52
ICP, %	13,4	17,2	11,9	11,3	13,1	0,23
Bypass coronario, %	5,4	8	3,9	4,4	5,4	0,31
Tratamiento médico previo						
Ácido acetilsalicílico, %	45,9	51,6	35,8	46,7	48,9	0,88
BB, %	31,1	37,9	34,2	32	21,5	0,004
IECA, %	44,1	41,9	41,7	45,9	46,7	0,35
Estatinas, %	38,1	45,2	36,7	32,8	37,8	0,19
Nitratos, %	18,2	24,2	21,7	14,8	12,6	0,006
Diuréticos, %	20,4	14,5	17,5	20,5	28,1	0,005

BB: bloqueadores beta; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IM: infarto de miocardio.

aclaramiento de creatinina, proteína C reactiva y magnitud de la variación de la glucemia.

Se utilizó un análisis de Kaplan-Meier para ilustrar la mortalidad durante el seguimiento y las variables de valoración posteriores al alta en la población no diabética.

## RESULTADOS

En la población del estudio, el 20,5% de los pacientes no diabéticos ingresaron por angina inestable; el 45,5%, por IAMSEST y el 34%, por IAMCEST, mientras que en el caso de los pacientes diabéticos, el 19,5% ingresó por angina inestable; el 52,1%, por IAMSEST y el 28,4%, por IAMCEST.

Los pacientes no diabéticos con una mayor magnitud de variación de la glucemia eran de mayor edad, pero no había diferencias significativas en cuanto a las características demográficas en el grupo de pacientes diabéticos (tablas 1 y 2).

El perfil de riesgo era similar en los diversos cuartiles. Además, los pacientes no diabéticos de los cuartiles superiores habían recibido con mayor frecuencia tratamiento previo con diuréticos y eran tratados en menor medida con bloqueadores beta y nitratos, mientras que los pacientes diabéticos de los cuartiles superiores utilizaban con mayor frecuencia tratamiento insulínico. No había diferencias respecto a otras medicaciones previas (tablas 1 y 2).

Los pacientes de los cuartiles inferiores de variación de la glucemia tanto del grupo no diabético (el 92,5, el 93,2, el 86,9 y el 77,8%;  $p < 0,001$ ) como del grupo diabético (el 81,9, el 83,3, el 71,9 y el 64,6%;  $p < 0,001$ ) se encontraban con mayor frecuencia en la clase I de Killip al ingreso.

Por lo que respecta al ECG obtenido al ingreso, los pacientes de los grupos con mayor variación de la glucemia presentaron con mayor frecuencia elevación del ST (el 17,3, el 20,6, el 32,2 y el 34%;  $p < 0,001$ ) y fibrilación auricular (el 2,6, el 4,4, el 6,3 y el 13,1%;  $p < 0,001$ ) en el caso de los no diabéticos, mientras que no hubo diferencias en cuanto a la frecuencia de la elevación del ST (el 11, el 26,5, el 26,3 y el 21,5%;  $p = 0,11$ ) y la fibrilación auricular (el 11, el 6,1, el 12,6 y el 12,9%;  $p = 0,38$ ) en los diabéticos.

El valor medio de glucemia al ingreso fue de  $131,6 \pm 48,3$  y  $201 \pm 81,6$  mg/dl, y la glucemia en ayunas fue de  $120 \pm 38,7$  y  $177,6 \pm 72$  mg/dl en los pacientes no diabéticos y diabéticos respectivamente. La magnitud de variación de la glucemia estaba correlacionada con los valores más altos de glucemia al ingreso y de glucemia en ayunas (tablas 3 y 4).

El mayor grado de variación de la glucemia estaba intensamente correlacionado con unos valores más altos de los biomarcadores de necrosis y de inflamación en ambos grupos, pero sólo se asociaba a un aclaramiento de creatinina inferior en los no diabéticos (tablas 3 y 4).

**TABLA 2. Características basales de la población diabética**

	Total	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Variación de la glucemia (mg/dl)		< 46	46-88	88-164	≥ 164	
Pacientes, n	386	94	98	97	97	
Demografía						
Varones, %	66,8	70,2	69,4	62,9	64,9	0,30
Edad (años), media	69,3	69,5	69,4	69,9	68,2	0,64
Antecedentes						
Hipertensión, %	82	84,6	83,2	78,7	81,5	0,44
Dislipemia, %	79,7	77,3	83,6	82,9	74,6	0,71
Obesidad, %	62,4	63,3	65,6	62,4	58,1	0,39
Hábito tabáquico, %	9,1	9,6	11,2	8,2	7,2	0,44
IM, %	30,5	27,5	31,8	30,8	31,8	0,61
EC, %	70	70,3	70,4	66,3	73,1	0,84
ICP, %	14,5	17,8	10,5	16,8	13	0,65
Bypass coronario, %	9,3	8,7	11,3	4,3	12,6	0,72
Tratamiento médico previo						
Ácido acetilsalicílico, %	47,6	47,1	50	47,8	59,4	0,55
BB, %	29,9	32,9	29,4	26,1	31,3	0,73
IECA, %	51,7	47,1	36,8	40,6	45,3	0,79
Estatinas, %	42,4	45,2	36,7	32,8	37,8	0,92
Nitratos, %	21	24,3	20,6	14,5	25	0,82
Diuréticos, %	28,8	30	26,5	33,3	25	0,76
Antidiabéticos orales, %	45,4	57,1	47,1	42	34,3	0,007
Insulina, %	31,4	11,4	30,9	34,8	50	< 0,001

BB: bloqueadores beta; EC: enfermedad coronaria; ICP: intervención coronaria percutánea; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; IM: infarto de miocardio.

**TABLA 3. Principales parámetros de laboratorio en la población no diabética**

	Total	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Variación de la glucemia (mg/dl)		< 14	14-30	30-60	≥ 60	
Pacientes, n	824	203	207	207	207	
Glucemia al ingreso (mg/dl)	116 (101,3-43,8)	100 (94-7)	110 (102-19)	126,5 (111-40)	164 (122-2)	< 0,001
Glucemia en ayunas (mg/dl)	110 (97-130)	97 (90,5-102,5)	105 (97-115,3)	115,5 (102-134,3)	136 (111-178)	< 0,001
Valor máximo de troponina I (µg/l)	11 (2-36)	2 (0-12)	8 (2-25)	18 (4-57)	20 (7-57)	< 0,001
Proteína C reactiva (mg/dl)	3 (1-9)	1 (0-4)	3 (1-6)	5 (2-11)	6 (2-13)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	67 (47-89)	70 (49-88)	72 (51,8-95)	67 (45,8-90,3)	59 (42-81)	0,008

**TABLA 4. Principales parámetros de laboratorio en la población diabética**

	Total	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Variación de la glucemia (mg/dl)		< 46	46-88	88-164	≥ 164	
Pacientes, n	386	94	98	97	97	
Glucemia al ingreso (mg/dl)	180 (140-239,5)	134,5 (113,8-167,3)	167 (138,8-201,3)	194,5 (156-237,8)	277 (209,5-332)	< 0,001
Glucemia en ayunas (mg/dl)	161 (126-219,5)	128 (106,8-163,5)	145 (124-187,3)	178,5 (133,3-232)	226 (157-279,5)	< 0,001
Máximo de troponina I (µg/l)	8 (1-26)	3 (0-15)	8 (3-31)	10 (2-26)	11 (2-55)	< 0,001
Proteína C reactiva (mg/dl)	4 (1-10)	2 (1-7)	4 (1-11)	5 (2-13)	5 (2-15)	< 0,001
Aclaramiento de creatinina (ml/min)	58 (40-81)	64 (43-93,5)	62,5 (42,8-81)	56,5 (37,5-78,8)	54 (39-78)	0,26

Por lo que respecta al tratamiento farmacológico durante la hospitalización, los pacientes no diabéticos del Q4 recibieron más inhibidores de la gluco-proteína IIb/IIIa, diuréticos y catecolaminas y menos bloqueadores beta (BB), mientras que los diabéticos recibieron más diuréticos y menos IECA y BB (tablas 5 y 6). No hubo diferencias significativas en

cuanto a otros tratamientos farmacológicos, estrategias de reperfusión y características de la anatomía coronaria (excepto porque había menos coronarias normales en los cuartiles superiores en el caso de los no diabéticos) (tablas 5 y 6).

La fracción de eyección ventricular izquierda, determinada mediante ecocardiografía, fue peor

**TABLA 5. Tratamiento médico en el hospital y revascularización coronaria en los pacientes no diabéticos**

	Total	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Variación de la glucemia (mg/dl)		< 14	14-30	30-60	> 60	
Pacientes, n	824	203	207	207	207	
Ácido acetilsalicílico, %	95,9	96,1	96,1	95,7	95,7	0,78
Clopidogrel, %	71,7	73,4	70,5	72,9	70	0,59
HBPM, %	97,1	95,1	98,1	97,6	97,6	0,18
Anti-GPIIb/IIIa, %	47,7	36,9	48,3	50,2	55,1	< 0,001
Nitratos, %	37,7	34	37,2	36,2	43,5	0,07
BB, %	83	87,2	85,5	84,1	75,4	0,002
IECA, %	90,7	91,1	90,3	89,4	91,8	0,9
Estatinas, %	98,3	96,6	99	99,5	98,1	0,23
Catecolaminas, %	2,3	1,5	1	1,9	4,8	0,02
Diuréticos, %	24,6	14,3	20,3	28,5	35,3	< 0,001
Angiografía coronaria, %	62,9	60,6	64,7	63,8	62,3	0,32
ICP*, %	62,9	58,6	58,3	69,6	65,2	0,07
Angiografía coronaria normal, %	14,1	17,9	19,4	8,3	10,9	0,02

Anti-GPIIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; BB: bloqueadores beta; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

\*En la población tratada con una estrategia invasiva.

**TABLA 6. Tratamiento médico en el hospital y revascularización coronaria en los pacientes diabéticos**

	Total	Q1	Q2	Q3	Q4	p
Variación de la glucemia (mg/dl)		< 46	46-88	88-164	≥ 164	
Pacientes, n	386	94	98	97	97	
Ácido acetilsalicílico, %	97,9	96,8	99	97,9	97,9	0,75
Clopidogrel, %	74,1	73,4	79,6	66	77,3	0,92
HBPM, %	96,9	98,9	94,9	99	94,8	0,36
Anti-GPIIb/IIIa, %	47,7	36,2	56,1	46,4	51,5	0,12
Nitratos, %	38,9	40,4	32,7	41,2	41,2	0,61
BB, %	81,1	84	85,7	80,4	74,2	0,05
IECA, %	95,3	97,9	96,9	96,9	89,7	0,01
Estatinas, %	98,4	98,9	99	99	96,9	0,36
Catecolaminas, %	4,1	2,1	3,1	4,1	7,2	0,08
Diuréticos, %	43,3	38,3	31,6	49,5	53,6	0,005
Angiografía coronaria, %	50	52,1	51	50	45,9	0,38
ICP*, %	63,8	59,3	64,1	72,2	60,6	0,06
Angiografía coronaria normal, %	12,4	20,4	8	10,2	11,1	0,22

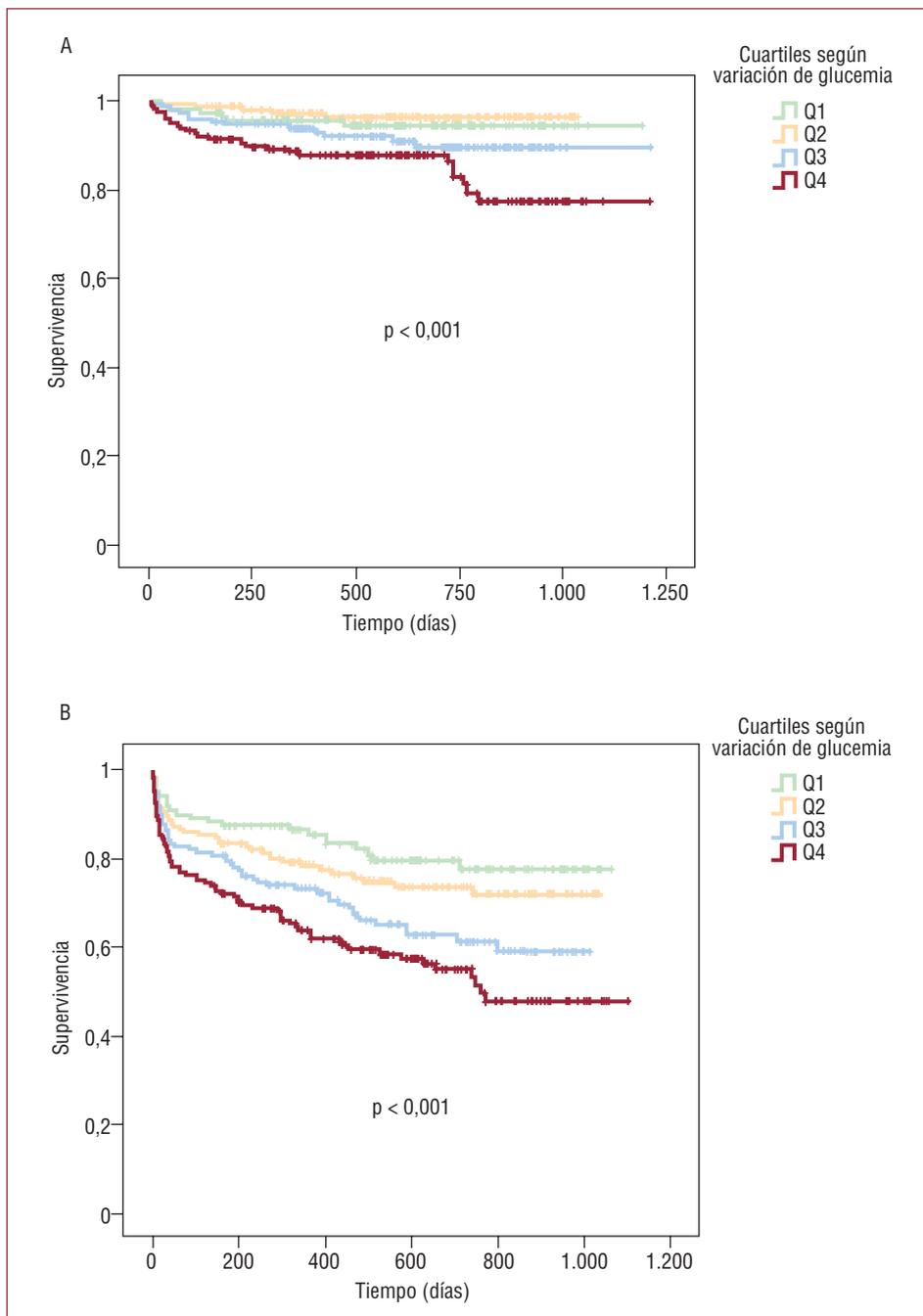
Anti-GPIIb/IIIa: inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa; BB: bloqueadores beta; HBPM: heparinas de bajo peso molecular; ICP: intervencionismo coronario percutáneo; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina.

\*En la población tratada con una estrategia invasiva.

en los pacientes no diabéticos —58% [50%-60%]; 55% [47,5%-60%], 52% [44%-58%], 50% [40%-58%] ( $p < 0,001$ )— y en los diabéticos —55,5% [46,3%-60%], 50% [43%-59%], 52% [45%-58%], 49% [38%-56%] ( $p = 0,016$ )—, con variaciones más elevadas de la glucemia. Estos pacientes presentaron también hospitalizaciones más prolongadas —no diabéticos, 4 [3-6], 5 [4-6], 5 [4-6] y 5 [4-7] días ( $p < 0,001$ ); diabéticos, 4 [3-5], 4 [3-6], 6 [4-7] y 6 [4-8] días ( $p < 0,001$ )—.

En los pacientes diabéticos no hubo relación alguna entre la amplitud de la variación de la glucemia y la mortalidad hospitalaria (el 3,3, el 7,3, el 7,5 y el 7,5;  $p = 0,27$ ) o la morbilidad hospitalaria (el 5,3, el 7,1, el 6,2 y el 8,2%;  $p = 0,50$ ) ni en las

variables de valoración posteriores al alta (el 38, el 50, el 40,7 y el 48,6%;  $p = 0,39$ ) o la mortalidad posterior al alta (el 13,2, el 17,1, el 14,5 y el 20%;  $p = 0,37$ ). En los no diabéticos, no se observaron diferencias significativas en cuanto a la mortalidad hospitalaria (el 2,6, el 3,4, el 2,9 y el 5,9%;  $p = 0,11$ ) y la morbilidad hospitalaria (el 3,9, el 3,4, el 2,9 y el 2,9%;  $p = 0,52$ ); sin embargo, la mayor amplitud de variación de la glucemia se asoció a mayor incidencia de las variables de valoración posteriores al alta (el 22,7, el 26,4, el 35,7 y el 44%;  $p < 0,001$ ) y de la mortalidad posterior al alta (el 4,4, el 4,6, el 7,9 y el 15,4%;  $p < 0,001$ ) durante el periodo de seguimiento. En la figura 1 se presentan las curvas de Kaplan-Meier correspondientes a las variables de



**Fig. 1.** Curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad durante el seguimiento (A) y para las variables de valoración posteriores al alta (B) en la población no diabética.

valoración posteriores al alta y la mortalidad durante el seguimiento en el grupo no diabético.

En el conjunto de la población del estudio, el número total de episodios de morbilidad durante la hospitalización fue 57; el número total de muertes en el hospital, 52 y el número total de episodios de las variables de valoración posteriores al alta, 417 (de los que 122 fueron mortales).

El análisis de regresión logística indicó que la mayor magnitud de variación de la glucemia (Q4 frente a Q1) es un factor predictivo independiente

para las variables de valoración posteriores al alta en los pacientes no diabéticos, como también la edad y los antecedentes de tratamiento con antiagregantes plaquetarios e IECA (tabla 7).

## DISCUSIÓN

En este artículo presentamos datos sobre un nuevo parámetro para evaluar el control metabólico en los pacientes con SCA: la magnitud de variación de la glucemia. Nuestros resultados indican

**TABLA 7. Factores predictivos independientes de las variables de valoración posteriores al alta en pacientes no diabéticos**

	OR (IC del 95%)	p
Q2 frente a Q1	1,45 (0,70-3,01)	0,32
Q3 frente a Q1	1,79 (0,86-3,73)	0,12
Q4 frente a Q1	2,50 (1,22-5,12)	0,012
Edad $\geq$ 70 años	2,41 (1,34-4,34)	0,003
Tratamiento antiagregante plaquetario previo	2,02 (1,25-3,25)	0,004
IECA previo	1,86 (1,16-2,98)	0,01

Estadístico C = 0,80.

IC: intervalo de confianza; IECA: inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina; OR: *odds ratio*; Q: cuartil.

que la magnitud de variación de la glucemia tiene bastante utilidad para determinar la evolución posterior al alta, específicamente en el grupo de no diabéticos, en los que resulta un factor predictivo independiente de la incidencia de las variables de valoración posteriores al alta en un seguimiento medio de 18 meses. Se realizó también un análisis de regresión logística con el objetivo de la mortalidad tras el SCA (datos no presentados), pero no se observó que la magnitud de variación de la glucemia fuera un factor predictivo independiente al respecto.

Según lo indicado en la literatura, la hiperglucemia al ingreso en el hospital tras sufrir un SCA es una observación frecuente, y se debe considerarla un marcador importante de mala evolución clínica y de mayor mortalidad en los pacientes con o sin antecedentes de diabetes<sup>1-11</sup>.

Aunque la mayor parte de los estudios han centrado su atención en el valor pronóstico de la glucemia al ingreso, ésta es tan sólo una única determinación en cierto momento y no refleja la exposición total a la hiperglucemia durante la hospitalización.

Se han propuesto diversas medidas para valorar el control metabólico en los pacientes hospitalizados. En nuestra población, la magnitud de variación de la glucemia durante la hospitalización fue un factor predictivo independiente para las variables de valoración posteriores al alta tras un SCA en pacientes no diabéticos.

Suleiman et al<sup>14</sup> observaron una relación gradual tanto de la elevación de la glucemia en ayunas como de la glucemia al ingreso con la mortalidad a 30 días en pacientes no diabéticos con IAM, y señalaron que la glucemia en ayunas es un factor predictivo de la mortalidad a 30 días más importante que la glucosa al ingreso por sí sola. En los pacientes que presentaban una elevación de la glucosa tanto al ingreso como en ayunas al día siguiente del ingreso, se triplicó la mortalidad.

De igual modo, el hecho de que la concentración de glucosa elevada no se normalice en un

plazo de 24 h tras el ingreso se asocia a un peor pronóstico<sup>15,16</sup>. En un estudio recientemente publicado<sup>16</sup> se puso de manifiesto que la elevación de la concentración de glucosa al ingreso y de la concentración media durante la hospitalización pueden utilizarse como criterios de decisión para instaurar un control intensivo de la glucosa en pacientes hiperglucémicos con IAM. La hiperglucemia persistente es un buen discriminador de la mortalidad, probablemente mejor que el valor de glucosa al ingreso por sí solo, en los pacientes hospitalizados por un IAM<sup>14-16</sup>.

En nuestra población no diabética observamos una importante asociación entre la magnitud de variación de la glucemia y las variables de valoración y la mortalidad posteriores al alta, a diferencia de lo que ocurría con el pronóstico durante la hospitalización. En cambio, la magnitud de la variación de la glucemia no estaba relacionada con un peor pronóstico en los pacientes diabéticos.

Nuestros resultados concuerdan con los de estudios previos<sup>2,8-10</sup>, en los que se ha observado una repercusión pronóstica diferente de la hiperglucemia de estrés en los pacientes diabéticos y en los que no tienen una diabetes previa conocida. Podría haber varias explicaciones para ello. En primer lugar, algunos pacientes sin antecedentes de diabetes que presentan hiperglucemia en situaciones de estrés en realidad son diabéticos o tienen intolerancia a la glucosa. Se ha observado que la tolerancia anormal a la glucosa es frecuente en los pacientes con IAM a los que no se ha diagnosticado anteriormente diabetes<sup>17-19</sup> y su presencia es un potente factor de riesgo respecto a futuros episodios cardiovasculares<sup>19</sup>.

No obstante, un estudio reciente<sup>20</sup> ha indicado que 2/3 pacientes con IAM sin diagnóstico previo de diabetes presentaban un resultado anormal en la prueba de tolerancia a la glucosa oral 1 semana después del IAM, independientemente de los valores de glucosa al ingreso, y que la hiperglucemia al ingreso en pacientes no diabéticos no se correspondía con intolerancia a la glucosa no diagnosticada anteriormente.

En segundo lugar, la hiperglucemia en pacientes sin diabetes es con mayor frecuencia un indicador de la respuesta de estrés debida a una lesión miocárdica más extensa, puesto que es necesario un mayor grado de estrés para activar el estado hiperglucémico, dado que el control metabólico suele ser normal.

La glucemia elevada después de un SCA en pacientes diabéticos puede ser un indicador indirecto de un mal control de la glucemia, asociado en nuestro estudio a una mortalidad elevada a corto y a largo plazo, aunque no hubo una relación significativa entre los cuartiles de la glucemia al ingreso y una mayor mortalidad.

Sin embargo, los estudios observacionales no permiten diferenciar si las cifras de glucosa son simplemente marcadores del riesgo o mediadores directos de la evolución clínica tras un IAM. La evidencia actualmente existente indica que la hiperglucemia es un mediador de peor pronóstico que exacerba directamente la lesión miocárdica. Los estudios experimentales y clínicos han indicado que la hiperglucemia por sí sola intensifica la necrosis miocárdica en el IAM<sup>21-24</sup>. Las concentraciones de glucosa más altas en pacientes con IAM se han asociado a mayor concentración de ácidos grasos libres, resistencia a la insulina y deterioro del uso miocárdico de la glucosa, con lo que se produce un aumento del consumo de oxígeno y puede agravarse la isquemia.

La hiperglucemia aguda se asocia a numerosos efectos adversos que comportan una mala evolución en los pacientes con SCA: disfunción endotelial, hiperreactividad plaquetaria, aumento de la activación de citocinas, aumento de la lipólisis y las concentraciones de ácidos grasos libres, disminución de la glucólisis y la oxidación de la glucosa, aumento del estrés oxidativo (aumento de la apoptosis miocárdica), deterioro de la función circulatoria (fenómeno de «ausencia de restablecimiento de flujo»), deterioro del acondicionamiento isquémico y deterioro de la secreción de insulina y la captación de glucosa estimulada por la insulina<sup>24</sup>.

El aumento del estrés oxidativo interfiere en la vasodilatación mediada por óxido nítrico y reduce el flujo microvascular coronario. En los pacientes con IAMCEST, la hiperglucemia aguda se asocia a una disminución del flujo TIMI 3 antes de la intervención, en comparación con lo que ocurre en euglucemia, y es el predictor más importante de la ausencia de perfusión coronaria<sup>25</sup>. Es interesante señalar que en nuestro estudio, el tratamiento de reperfusión en pacientes con IAMCEST no influyó en los resultados de manera independiente (datos no presentados).

La hiperglucemia aguda se asocia a un deterioro de la función circulatoria («ausencia de restablecimiento de flujo» en la ecocardiografía con contraste del miocardio tras la intervención coronaria percutánea), incluso en el contexto de una recanalización angiográficamente satisfactoria<sup>4</sup>. La concentración de HbA<sub>1c</sub> preexistente y la diabetes en curso no presentaron diferencias entre los subgrupos con y sin «ausencia de restablecimiento de flujo», lo que indica que la hiperglucemia aguda, y no la crónica, es el factor determinante.

Cada vez hay más evidencia de que un control estricto de la glucemia en pacientes ingresados en el hospital mejora la evolución clínica, sobre todo en pacientes con enfermedad cardiovascular<sup>26,27</sup>. Recientemente, el estudio DIGAMI 2<sup>27</sup> ha respaldado claramente el concepto defendido anterior-

mente por Van den Berghe et al<sup>26</sup> de que un control meticuloso de la glucosa constituye un objetivo importante para mejorar los resultados clínicos tras un SCA.

En comparación con los demás parámetros del control del metabolismo de la glucosa ya existentes, como la glucemia al ingreso y la normalización glucémica a corto plazo, el marcador novedoso introducido en este estudio, la magnitud de variación de la glucemia, tiene la ventaja de ser un parámetro más dinámico y «longitudinal» que aporta información acerca de la amplitud de las desviaciones de la glucemia durante toda la hospitalización por SCA, y no sólo una única instantánea del metabolismo de la glucosa (como en el caso de la glucemia al ingreso) o una serie de instantáneas relativas a las primeras 24 h (como la normalización de la glucemia). Aunque su medición es más compleja, puede ser una mejor forma de valorar el estrés metabólico y el control metabólico durante el SCA, específicamente en los pacientes no diabéticos. Está justificada la realización de nuevos estudios para determinar si la magnitud de la variación de la glucemia incrementa de algún modo el valor predictivo que proporciona la glucemia al ingreso.

Todos estos datos, así como los resultados principales de nuestro estudio, resaltan claramente la importancia de un control metabólico óptimo para prevenir los episodios coronarios y su frecuente mala evolución, especialmente en poblaciones con alto riesgo.

### Limitaciones del estudio

Este estudio se basó en una base de datos de 1.210 pacientes consecutivos ingresados por SCA en un mismo centro. Sin embargo, durante ese periodo algunos pacientes fueron ingresados en el servicio de urgencias de nuestro hospital con la hipótesis de SCA y fallecieron antes de pasar a la unidad coronaria (en la mayor parte de los casos, inmediatamente antes o durante el intento de practicar una intervención coronaria percutánea primaria), y ello puede haber influido en cierto modo en nuestros resultados. Solamente se perdió del seguimiento a 33 pacientes (el 2,7% de la población), cifra que está dentro de los límites esperados para un registro de un solo centro. La valoración de los resultados posteriores al alta se realizó mediante una revisión de historias clínicas y entrevistas telefónicas; en consecuencia, algunos episodios pueden no haberse registrado de la forma adecuada, especialmente si se produjeron fuera del hospital o en otros hospitales sin remisión del paciente a nuestro centro. Las causas de muerte se basaron en los certificados de defunción, si los había, pero en algunos casos la fuente de información fue un familiar del paciente

(por lo tanto, no siempre plenamente fiable). Aun tratándose de un estudio de un solo centro, pensamos que los resultados pueden extrapolarse a otras poblaciones con SCA, puesto que nuestros datos demográficos y clínicos concuerdan con los de la mayoría de los registros de SCA publicados. Sin embargo, está justificada la realización de ensayos clínicos y registros a gran escala para evaluar de manera plena el valor predictivo de este y otros parámetros metabólicos en pacientes con SCA.

## CONCLUSIONES

En esta población con SCA, la magnitud de variación de la glucemia durante la hospitalización fue un factor predictivo independiente para las variables de valoración posteriores al alta en los pacientes no diabéticos. Este parámetro, que no se había descrito con anterioridad, puede ser un marcador importante del control metabólico con valor pronóstico en estos pacientes. Estas observaciones resaltan la importante posibilidad de mejorar la asistencia y los resultados clínicos en los pacientes con IAM hiperglucémicos sin diabetes conocida.

## AGRADECIMIENTOS

El análisis estadístico fue realizado por la Dra. Adriana Belo del Centro Nacional para la Obtención de Datos en Cardiología, una entidad que forma parte de la Sociedad Portuguesa de Cardiología.

## BIBLIOGRAFÍA

- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773-8.
- 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.
- Ishihara M, Kojima S, Sakamoto T, Asada Y, Tei C, Kimura K, et al. Japanese Acute Coronary Syndrome Study Investigators. Acute hyperglycemia is associated with adverse outcome after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am Heart J*. 2005;150:814-20.
- 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.
- Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gardner MJ, Merry H, Cox JL. Is blood glucose an independent predictor of mortality in acute myocardial infarction in the thrombolytic era? *J Am Coll Cardiol*. 2002;40:1748-54.
- Meier JJ, Deifuss S, Klamann A, Launhardt V, Schmiegel WH, Nauck MA. Plasma glucose at hospital admission and previous metabolic control determine myocardial infarct size and survival in patients with and without type 2 diabetes: the Langendreer Myocardial Infarction and Blood Glucose in Diabetic Patients Assessment (LAMBDA). *Diabetes Care*. 2005;28:2551-3.
- 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.
- 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.
- Meisinger C, Hörmann A, Heier M, Kuch B, Löwel H. Admission blood glucose and adverse outcomes in non-diabetic patients with myocardial infarction in the reperfusion era. *Int J Cardiol*. 2006;113:229-35.
- 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.
- Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência L. Glycaemia at admission: the metabolic "echocardiography" in acute coronary syndrome patients. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2009 Mar 16. [Epub ahead of print].
- Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, et al. Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
- Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundquist C, Crea F, Falk V, et al. Management of Acute Myocardial Infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2008;29:2909-45.
- Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 2005;111:754-60.
- Goyal A, Mahaffey K, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, et al. Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J*. 2006;27:1289-97.
- Kosiborod M, Inzucchi S, 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;117:1018-27.
- Bartnik M, Ryden L, Ferrari R, Malmberg K, Pyorala K, Simoons M, et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe. The Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J*. 2004;25:1880-90.
- 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;359:2140-4.
- Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;25:1990-7.
- Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, et al. Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J*. 2006;27:2413-9.
- Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a "new" risk factor during myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26:328-31.
- Nesto R. Diabetes, hyperglycemia, and the cardiologist: a call to action for optimizing care. *Rev Cardiovasc Med*. 2006;7 Suppl 2:1-2.
- Marfella R, Siniscalchi M, Esposito K, Sellitto A, De Fanis U, Romano C, et al. Effects of stress hyperglycemia on acute

- myocardial infarction: role of inflammatory immune process in functional cardiac outcome. *Diabetes Care*. 2003;26:3129-35.
24. Zarich S, Nesto R. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2007;115:e436-e9.
  25. Timmer J, Ottervanger J, De Boer M, Dambrink JE, Hoorntje JCA, Gosselink ATM, et al, for the Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Hyperglycemia is an important predictor of impaired coronary flow before reperfusion therapy in ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45:999-1002.
  26. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the surgical intensive care unit. *N Engl J Med*. 2001;345:1359-67.
  27. Malmberg KA, Rydén LE, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; DIGAMI 2 Investigators: Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J*. 2005;26:650-61.