Relevancia de la hiperglucemia en el síndrome coronario agudo

Antoni Curós Abadal y Jordi Serra Flores

Servei de Cardiologia i Unitat Coronària. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol. Badalona. Barcelona. España.

Se calcula que en 2025 existirán en el mundo 300 millones de diabéticos, de los que el 90% tendrá diabetes mellitus tipo 2 (DM2). La prevalencia de la DM2 en la población adulta oscila entre el 0,7 y el 34% en función del área geográfica estudiada: un 6-15% en los países desarrollados y un 5,6-18,7% en España¹. Su incidencia en los países europeos es de 1,2-4,1 casos/1.000 habitantes/año, y en un estudio realizado en nuestro país fue de 0,8 casos/1.000 habitantes/año¹. Un dato destacable es que en todos los estudios epidemiológicos realizados sobre la DM2 (independientemente del criterio diagnóstico empleado) entre el 30 y el 50% de los pacientes desconocen que tienen la enfermedad.

Los diabéticos tipo 2 tienen 2-3 veces más riesgo de enfermedades cardiovasculares que los no diabéticos. Alrededor del 70% de los pacientes con DM2 fallecen como consecuencia de complicaciones macrovasculares, especialmente la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular. Aproximadamente el 20% de los diabéticos tipo 2 ya presentan complicaciones vasculares en el momento del diagnóstico.

La estrecha relación entre DM2 y riesgo coronario quedó bien reflejada en un estudio de Haffner et al², publicado en 1998, en el que compararon la mortalidad de causa coronaria entre 1.059 sujetos con DM2 y 1.373 no diabéticos. Tras 7 años de seguimiento, los pacientes con DM2 sin infarto de miocardio previo tenían una mortalidad similar a la de los no diabéticos con infarto previo. Aunque posteriormente algunos trabajos mostraran resultados discordantes, el impacto de ese estudio fue tan importante que sirvió de base para que la DM2 se considerase como equivalente de enfer-

medad cardiovascular. Un estudio más reciente, que incluyó a 77.814 personas no diabéticas y 2.100 diabéticos seguidos durante 18 años, ha demostrado que la mortalidad de causa coronaria es algo más del doble en los sujetos diabéticos, lo que confirma la importante relación entre diabetes y cardiopatía isquémica³.

El protagonismo de la hiperglucemia y su relación con los eventos isquémicos han sido bien establecidos por, entre otros, los estudios WHO Multinational Study of Vascular Disease in Diabetes⁴ y el United Kingdom Prospective Diabetes Study⁵ (UKPDS). El WHO⁴ siguió durante 12 años a 4.743 diabéticos sin antecedentes cardiovasculares y demostró que había una relación directa entre los valores de glucemia en ayunas y la incidencia de infarto, accidente cerebrovascular y mortalidad cardiovascular. El UKPDS⁵ incluyó a 3.055 pacientes con DM2 sin enfermedad cardiovascular conocida que fueron seguidos durante más de 7 años, y demostró que la concentración de HbA_{1c} es predictor independiente de infarto fatal y no fatal, pues objetivaron un aumento del 11% del riesgo de mortalidad de causa cardiovascular por cada incremento del 1% de la HbA_{1c}.

En la DM2, el estado de hiperglucemia crónica junto con la resistencia tisular a la acción de la insulina produce una serie de alteraciones funcionales en múltiples estirpes celulares, como endotelio, células musculares lisas y plaquetas, que favorecen el desarrollo de la aterosclerosis y la trombosis coronaria⁶. La alteración fundamental desencadenada por la hiperglucemia se produce en el endotelio vascular. La disfunción endotelial se traduce en vasoconstricción, hiperplasia de la capa media vascular, inflamación y estado protrombótico por alteración de la fibrinólisis y la función de las plaquetas. También se produce un acúmulo de metaloproteinasas que favorece la rotura de la placa de ateroma⁶. La hiperglucemia crónica perpetúa el proceso de forma que la alteración vascular empeora progresivamente y se establece una estrecha y perniciosa relación entre hiperglucemia, eventos coronarios a medio o largo plazo y tiempo de evolución de la DM2.

Por otra parte, la hiperglucemia aguda o de estrés tiene un papel facilitador en el desarrollo del síndrome coronario agudo (SCA) y acentúa las consecuencias del daño celular producido por la isquemia miocárdica aguda⁷. El exceso de radicales libres (debido al incre-

VÉASE ARTÍCULO EN PÁGS. 458-64

Correspondencia: Dr. A. Curós Abadal.
Servei de Cardiologia. Unitat Coronària. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol.
Ctra. del Canyet, s/n. 08916 Badalona. Barcelona. España.
Correo electrónico: acuros.germanstrias@gencat.net

mento del estrés oxidativo celular producido por la hiperglucemia) conduce a un aumento en las concentraciones de fibrinopéptido A, factor VII y fragmentos activos de protrombina. También aumentan el grado de disfunción endotelial y la activación y agregación de las plaquetas y se acorta la vida media del fibrinógeno. Todo ello facilita el desarrollo de la trombosis intravascular característica del SCA. Asimismo, la hiperglucemia aguda produce un alargamiento significativo del intervalo QT, disminuye el precondicionamiento isquémico, aumenta el fenómeno de *no-reflow*, deprime la contractilidad miocárdica y comporta un mayor grado de inflamación local y sistémica.

No es de extrañar, pues, la influencia negativa de la diabetes y la hiperglucemia en el pronóstico de los pacientes con SCA. Así, los pacientes diabéticos con SCA tienen mayor mortalidad que los no diabéticos, como evidenció el trabajo de Donahoe et al⁸, que incluyó a 62.036 pacientes con SCA con y sin elevación del ST, englobados en 11 de los diferentes estudios TIMI publicados hasta ahora eran. El 17,1% de todos los pacientes diabéticos conocidos. La mortalidad a los 30 días fue más alta en los diabéticos, tanto en los que presentaron SCA sin elevación del ST (*hazard ratio* [HR] = 1,78; intervalo de confianza (IC) del 95%, 1,24-2,56) como en aquellos con elevación del ST (HR = 1,40; IC del 95%, 1,24-1,57). Por otra parte, los diabéticos con SCA que presentan valores elevados de glucemia al ingreso también tienen una mortalidad intrahospitalaria más elevada, como muestra el metaanálisis de Capes et al⁹, en el que los diabéticos ingresados por un infarto agudo de miocardio con glucemia al ingreso > 10-11 mmol/l tienen una mortalidad intrahospitalaria 1,7 veces mayor que los que ingresan con cifras inferiores.

En los últimos años, numerosos estudios han centrado su atención en el valor pronóstico de la hiperglucemia en el SCA independientemente de que los pacientes tuvieran diabetes conocida. En este sentido, el estudio de Sala et al¹⁰, en 662 pacientes con infarto agudo de miocardio de la provincia de Girona, mostró que los pacientes con glucemia al ingreso > 6,67 mmol/l tenían una mortalidad en los primeros 28 días 4 veces mayor que la de los pacientes con cifras inferiores, independientemente del antecedente de diabetes previamente diagnosticada. Un estudio similar realizado por Foo et al¹¹ con 2.127 pacientes con SCA estratificó la glucemia de ingreso por cuartiles a partir de 5,8 mmol/l, y se observó una relación incremental entre cifras de glucemia, grado de disfunción ventricular y muerte durante el ingreso hospitalario. El valor pronóstico de la glucemia tampoco se vio afectado por la presencia de diabetes conocida al ingreso y fue similar entre los diferentes tipos de SCA. Incluso en pacientes con SCA sometidos a intervencionismo percutáneo, la hiperglucemia tiene también un peor significado pronóstico a corto plazo, indepen-

dientemente de que tengan diabetes¹². Los resultados de estos y otros estudios posteriores permiten afirmar sin ninguna duda que la hiperglucemia implica una peor evolución no sólo en los pacientes con diabetes conocida, sino también en aquellos sin historia de diabetes. En consecuencia, recientemente se ha venido considerando a la hiperglucemia como factor de riesgo independiente en la valoración pronóstica de los pacientes con SCA.

Pero aunque el valor pronóstico de la hiperglucemia está bien establecido, hay cierta polémica respecto a cuál es el valor de corte que se debe utilizar (mayormente, distinto en cada estudio), tanto como predictor de eventos como para el diagnóstico de diabetes, y si debemos emplear la glucemia registrada al ingreso, la tomada en ayunas o incluso la obtenida en la prueba de tolerancia oral a la glucosa o su medida indirecta a través del valor de la glucohemoglobina.

En este número de REVISTA ESPAÑOLA DE CARDIOLOGÍA, Vivas et al¹³ entran en la polémica al comparar el valor pronóstico de la glucemia al ingreso (GI) con la primera determinada en ayunas (PGA) en 547 pacientes consecutivos ingresados en su unidad coronaria con el diagnóstico de SCA. El objetivo primario fue el evento combinado de muerte y/o reinfarto durante la hospitalización. Los pacientes se estratificaron según tres valores de glucemia, tanto para la GI como para la PGA, establecidos en < 126 mg/dl, en 126-200 mg/dl y ≥ 200 mg/dl. Como era de esperar, los pacientes que presentaron eventos adversos tenían un perfil de mayor gravedad, representado por una edad mayor y porque había mayor proporción de pacientes diabéticos, fumadores, con infarto previo y enfermedad multivaso, clase Killip más avanzada, mayor concentración plasmática de creatinina, peor fracción de eyección y glucemia más elevada tanto al ingreso como en ayunas. No hubo diferencias en cuanto al tratamiento administrado, que se ajusta de forma más que satisfactoria a lo recomendado por las guías clínicas, incluido un elevado porcentaje de revascularización. En su análisis, tanto la GI como la PGA se asociaron a una mayor proporción de eventos, pero sólo la PGA se mostró como predictora independiente de muerte y/o reinfarto, aunque las OR tenían intervalos de confianza muy amplios (OR = 5,26; IC del 95%, 1,09-25,45 para PGA 126-200; OR = 6,6; IC del 95%, 2,05-21,63 para > 200 mg/dl) y con área bajo la curva ROC con valores bastante discretos (0,67; IC del 95%, 0,58-0,76). Los autores concluyen que la primera glucemia en ayunas es mejor predictor de muerte y/o reinfarto durante la hospitalización que la glucemia al ingreso.

El estudio de Vivas et al¹³ no resuelve la polémica, pero puede ayudar. Sus resultados confirman en la población española los de estudios recientes como el de Suleiman et al¹⁴, realizado en Israel con 735 pacientes con infarto, pero sin diabetes previa conocida. Utili-

zando una metodología similar, esos autores estratificaron la GI y la PGA en terciles con valores incluso inferiores a los utilizados por Vivas et al. Pese a ello, demostraron igualmente un incremento gradual de la mortalidad a los 30 días en relación con los valores crecientes de GI y PGA; también fue mayor el valor predictivo de la PGA.

Aunque los criterios para establecer el diagnóstico de diabetes en la fase aguda de un SCA no están bien definidos, alrededor del 30% de los pacientes son diagnosticados de diabetes a raíz del evento isquémico y un porcentaje similar son prediabéticos. Este es un dato muy relevante porque los pacientes con SCA a los que se diagnostica diabetes tienen peor pronóstico que los diabéticos conocidos. Así, los pacientes con infarto y sin diabetes previamente diagnosticada que durante el ingreso tienen PGA entre 110-125 o > 125 mg/dl (rango diabético) presentan una mortalidad a los 30 días respectivamente 4 y 10 veces superior que aquellos con PGA normal, mientras que en el caso de los diabéticos conocidos la mortalidad es sólo 2,4 veces más alta¹⁴. Estos datos sirven para sustentar la hipótesis de que la hiperglucemia de estrés es un marcador más directamente ligado a la extensión del daño miocárdico agudo que a la propia diabetes. En efecto, a mayor grado de daño miocárdico, mayor liberación de catecolaminas y cortisol, que a su vez aumentan la resistencia a la insulina. El déficit relativo de insulina y el exceso de catecolaminas reducen la utilización de glucosa por el miocardio isquémico y promueven la lipólisis aumentando los ácidos grasos libres circulantes. Éstos inhiben la oxidación de la glucosa y son tóxicos para el miocardio isquémico, lo que resulta en mayor daño de la membrana celular, arritmias y una depresión de la contractilidad que podrían explicar el incremento de la mortalidad asociado a la hiperglucemia^{7,14}. Apoyaría esta hipótesis un reciente trabajo publicado por Van der Horst et al¹⁵, en el que los eventos cardíacos adversos en el mes posterior a una angioplastia primaria guardan mayor relación con la persistencia de una glucemia elevada por encima de 9 mmol/l en los primeros 2 días que con la glucemia de ingreso.

Así pues, y dejando de lado otros aspectos en discusión como el valor pronóstico de la glucohemoglobina o el test de sobrecarga oral de glucosa, la polémica sobre la hiperglucemia en los SCA no ha terminado. Para el cardiólogo clínico el mensaje debe ser que no basta con saber que los pacientes con SCA y diabetes conocida tienen un peor pronóstico que podemos mejorar, entre otras cosas, con el mantenimiento de la normoglucemia desde el ingreso. También es importante reconocer a los pacientes prediabéticos para iniciar un seguimiento estricto que ayudará a evitar complicaciones futuras y asimismo tener muy presente que la hiperglucemia inicial en los no diabéticos implica incluso peor pronóstico, por lo que probablemente se

beneficien también del tratamiento encaminado a conseguir la normoglucemia.

Finalmente, creo que la lectura del artículo de Vivas et al publicado en este número de la Revista contribuirá, como ha sido en mi caso, a que los cardiólogos españoles sepamos más de la diabetes y las alteraciones metabólicas que influyen en la evolución del SCA, necesidad de saber que nosotros mismos reconocíamos en una encuesta de Palma et al¹⁶ publicada en esta misma Revista hace no tanto tiempo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Goday A. Epidemiología de la diabetes y sus complicaciones no coronarias. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55:657-70.
2. 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;339:229-34.
3. Dale AC, Nilsen TI, Vatten L, Mighthjell K, Wiseth R. Diabetes mellitus and risk of fatal ischaemic heart disease by gender: 18 years follow-up of 74914 individuals in the HUNT 1 Study. *Eur Heart J*. 2007;28:2924-9.
4. Fuller JH, Stevens LK, Wang SL. Risk factors for cardiovascular mortality and morbidity: the WHO Multinational Study of vascular disease in diabetes. *Diabetologia*. 2001 Suppl 2:554-64.
5. Turner RC, Millns H, Neil HAW, Stratton IM, Manley SE, Matthews DR, et al. Risk factors for coronary artery disease in non-insulin dependent diabetes mellitus: United Kingdom prospective diabetes study (UKPDS:23). *BMJ*. 1998;316:823-8.
6. Palma JL. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. *Rev Esp Cardiol Supl*. 2007;7:H12-9.
7. Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a new "risk" factor during myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2005;26:328-31.
8. Donahoe SM, Stewart GC, McCabe CH, Mohanavelu S, Murphy SA, Cannon CP, et al. Diabetes and mortality following acute coronary syndromes. *JAMA*. 2007;298:765-75.
9. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Herstein 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.
10. Sala J, Masiá R, González de Molina FJ, Fernández-Real JM, Gil M, Bosch D, et al. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. *J Epidemiol Community Health*. 2002;56:707-12.
11. Foo K, Cooper J, Deaner A, Knight C, Suliman A, Ranjadavalan K, et al. A single serum glucosa measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. *Heart*. 2003;89:512-6.
12. Isihara M, Kagawa E, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, et al. Impact of admission hyperglycemia and diabetes mellitus on short-and long-term mortality after acute myocardial infarction in the coronary intervention era. *Am J Cardiol*. 2007;99:1674-9.
13. 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.
14. Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, et al. Fasting glucosa is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation*. 2005;111:754-60.

15. Van der Horst JC, Nijsten MW, Vogelzang M, Zijlstra F. Persistent hyperglycemia is an independent predictor of outcome in acute myocardial infarction. *Cardiovasc Diabetol.* 2007;6:2.
16. Palma JL, Hernández Madrid A, Bertomeu Martínez V, González-Juanatey JR, López-García Aranda V, Calderón Montero A, et al. La diabetes mellitus en la práctica de la cardiología en España. Encuesta del Grupo de Trabajo de Corazón y Diabetes sobre la importancia de la diabetes mellitus en relación con las enfermedades cardiovasculares. *Rev Esp Cardiol.* 2004;57:661-6.