

Importancia del control de la glucemia durante el síndrome coronario agudo

Lorenzo Fácila Rubio

Servicio de Cardiología. Consorcio Hospital General de Valencia

INTRODUCCIÓN

Numerosos estudios han demostrado que la presencia de glucemia elevada al ingreso (> 140 mg/dl en la definición recomendada en las guías de práctica clínica de la American Heart Association [AHA] y el American College of Cardiology [ACC]) ocurre en el 51-58 % de los pacientes que se presentan con infarto agudo de miocardio (IAM), y se asocia a una mayor morbimortalidad independientemente de que el paciente sea diabético no. Existen múltiples mecanismos fisiopatológicos que explican este efecto deletéreo cardiovascular que se ha relacionado con este peor pronóstico. También se ha determinado que el control de la glucemia en estos pacientes mejora dicho pronóstico, pero todavía no hay suficiente evidencia científica que haya demostrado que un control estricto de esta tenga los mismos resultados a pesar de estar recomendado por la guías del ACC, la AHA, la American Diabetes Association y la American Association of Clinical Endocrinologists.

MECANISMOS RELACIONADOS CON EL EFECTO PERJUDICIAL DE LA HIPERGLUCEMIA EN PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO

En respuesta al estrés durante un síndrome coronario agudo (SCA), se produce un aumento de las hormonas contrarreguladoras (catecolaminas, cortisol y glucagón) y se disminuye la secreción de insulina y su sensibilidad en los receptores periféricos, lo que provoca un aumento de la gluco-genólisis, gluconeogénesis y síntesis de ácidos grasos. Estos últimos inhiben la oxidación de la glucosa y son tóxicos para el miocardio isquémico, lo que ocasiona un mayor daño de la membrana celular, arritmias y depresión de la contractilidad (tabla 1). También se ha demostrado una alteración de los mecanismos de coagulación y agregabilidad plaquetaria (tabla 2) por la cual los pacientes diabéticos presentan un estado de hipercoagulabilidad, mayor resistencia a los antiagregantes (ácido acetilsalicílico y clopidogrel) y mayor riesgo

Tabla 1. Efectos de la hiperglucemia sobre el miocardio isquémico

1. Aumento de la presión arterial sistodiastólica y QT prolongado que revierten al controlar la glucemia
2. Alteración de la perfusión (disminución de la circulación colateral, de la vasodilatación del endotelio y de la reperfusión espontánea con aumento del tamaño del infarto agudo de miocardio)
3. Eliminación del preconditionamiento y estimulación de apoptosis
4. Activación de proteínas proinflamatorias (proteína C reactiva, factor de necrosis tisular α y la interleucina 6) y reducción de la respuesta inmune
5. Activación de metaloproteinasas y la formación de especies reactivas de oxígeno. Aumento de la concentración de ácidos grasos libres, incremento de la resistencia a la insulina e inadecuado metabolismo de la glucosa por parte del miocardio, lo que eleva el consumo de oxígeno y empeora la isquemia

Tabla 2. Efecto de la hiperglucemia sobre el estado trombotico

1. Plaquetas: aumento de la adhesividad y agregabilidad plaquetaria por incremento de la actividad del tromboxano A2, de una mayor liberación del factor de crecimiento derivado de plaquetas y de un incremento de la expresión de los receptores IIb-IIIa por el fibrinógeno
2. Hipercoagulabilidad: la expresión de la antitrombina y la proteína C (bloqueadores de la coagulación) está reducida
3. Fibrinólisis: la apolipoproteína A, homóloga del plasminógeno, está elevada. Esta circunstancia facilita un estado competitivo entre ambas proteínas que disminuye la fibrinólisis, a lo que contribuye, además, un aumento del factor tisular activador del plasminógeno

de reestenosis tras angioplastia por un incremento de la disfunción endotelial, provocado por la hiperglucemia (HG) y la hiperinsulinemia que promueven diferentes mecanismos bioquímicos y celulares, como los que se ilustran en la figura 1, lo que produce estrés oxidativo en la pared vascular y la consecuente disfunción endotelial.

VALOR PRONÓSTICO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Han sido ingentes las publicaciones relacionadas con el impacto pronóstico negativo de la HG tras un SCA, desde metaanálisis hasta datos obtenidos de ensayos clínicos pasando por registros observacionales. A continuación se resumen los más importantes.

En el año 2000, Capes et al.¹ apreciaron un incremento casi de cuatro veces de mortalidad en diabéticos si estos ingresaban con una glucemia mayor de 110 mg/dl, mientras que el riesgo no llegaba a duplicarse si su glucemia estaba por encima de 180 mg/dl. Más de 140 000 pacientes con IAM fueron estudiados en el Cooperative Cardiovascular Project², que demostró un aumento lineal de la mortalidad en relación con las cifras de glucemia en los no diabéticos, mientras que en diabéticos no existió esa correlación (solo se mostró un incremento por encima de 240 mg/dl). Esta relación entre la HG y el aumento de mortalidad fue con-

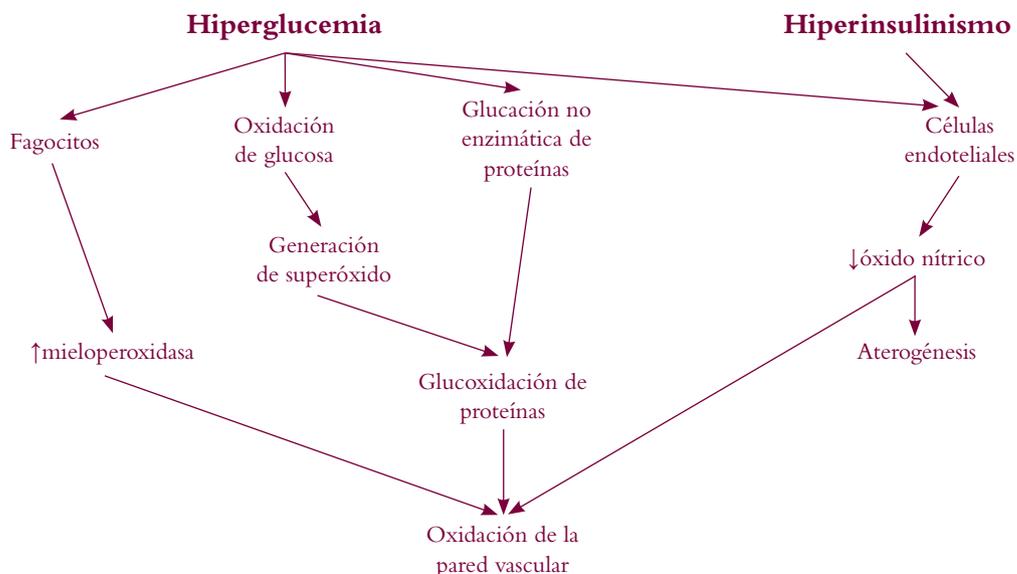
firmada también en estudios clínicos aleatorizados como el CREATE-ECLA (ensayos clínicos aleatorizados)³ y el HI-5 (Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction)⁴. El registro GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events), con 13 526 pacientes con cualquier SCA, también demostró la asociación entre mortalidad e HG en ayunas: la mortalidad intrahospitalaria y a seis meses comparada con valores de glucemia < 100 mg/dl fue mayor para 100-125 mg/dl, para 126-199 mg/dl, para 200-299 mg/dl (5 veces) y para ≥ 300 mg/dl (8 veces) tanto en diabéticos como en no diabéticos. También la aparición de insuficiencia cardíaca, *shock* cardiogénico y hemorragia fue más frecuente en los pacientes con niveles más elevados de glucemia⁵.

A su vez, las modificaciones de glucemia durante el ingreso se han considerado con impacto pronóstico. Así, Goyal et al. evaluaron el efecto del cambio de glucemia entre el ingreso y las primeras 24 horas, y demostraron que, si se incrementaba dicho valor, aumentaba la mortalidad a 30 y 180 días⁶.

CONTROL ESTRICTO DE LA GLUCEMIA: EVIDENCIAS

Teóricamente, la corrección de la HG con insulina debería tener importantes beneficios; sin embargo, los estudios clínicos que han evaluado el efecto de la intervención metabólica en pacientes con SCA han dado lugar a

Figura 1. Vías metabólicas y bioquímicas por las que la hiperglucemia y la hiperinsulinemia inducen estrés oxidativo y disfunción endotelial en la diabetes mellitus tipo 2



resultados contradictorios, ya que, tal y como se observa en la tabla 3, los beneficios del control estricto de la glucosa mediante insulina i.v. mostrados en el estudio DIGAMI⁷ no se han confirmado en el estudio posterior DIGAMI 2⁸. Tampoco se ha observado una mejoría de la mortalidad en ensayos realizados en diabéticos y no diabéticos con HG⁴, e incluso sin estas dos premisas³. Las perfusiones de glucosa-insulina-potasio (GIK) no han te-

nido efecto e incluso, en un análisis combinado de dos grandes estudios clínicos aleatorizados⁹, han sido perjudiciales. Quizá una de las explicaciones surja de que en pacientes críticamente enfermos hay un riesgo elevado de episodios relacionados con la hipoglucemia cuando se usa un tratamiento intensivo de insulina, y esta hipoglucemia aumenta claramente la mortalidad y otras complicaciones por diversos mecanismos (figura 2) en pacientes que

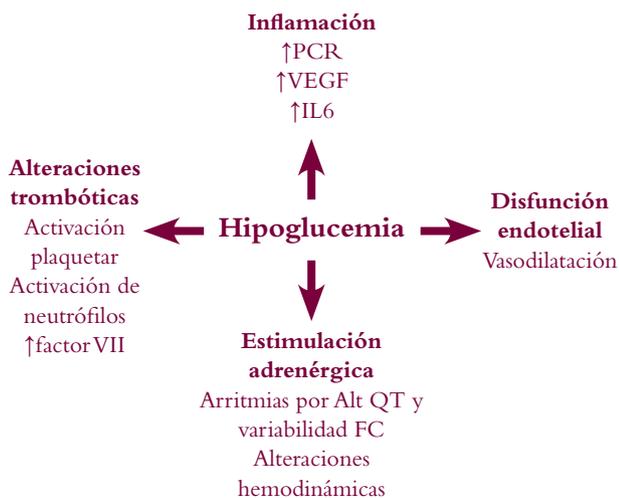
Tabla 3. Evidencia de control intensivo de la glucemia tras un síndrome coronario agudo

Ensayo	n	Pacientes	Tratamiento	Objetivos	Eficacia del control	Seguimiento
DIGAMI	620	IAM con DM o glucemia > 200 mg/dl	Glucosa e insulina en perfusión 24 h y múltiples dosis de insulina durante 3 o más meses	126-196 mg/dl	La glucemia media fue más baja en el grupo de tratamiento (173 frente a 210)	El 19 % de mortalidad frente al 26 % a favor del tratamiento
DIGAMI 2	1253	IAM con DM o glucemia > 200 mg/dl	Grupo 1: glucosa e insulina en perfusión 24 h y múltiples dosis de insulina durante 3 o más meses Grupo 2: glucosa e insulina en perfusión 24 h y luego tratamiento convencional Grupo 3: tratamiento convencional	126-180 mg/dl en el hospital para el grupo 1 y 2 Tratamiento a largo plazo para el grupo 1: 90-126 mg/dl	Sin diferencias de control entre los tres grupos	Sin diferencias
HI-5	244	IAM con DM o glucemia > 140 mg/dl	Perfusión de dextrosa e insulina al menos 24 horas frente a tratamiento convencional	72-180 mg/dl	Sin diferencias en la media de glucosa a las 24 horas	Sin diferencias en mortalidad Menor incidencia de IC y reinfarcto en el tratamiento
CREATE-ECLA	20 201	SCACEST: no se requiere DM ni hiperglucemia	GIK durante 24 h frente a tratamiento convencional	Ninguno	La glucemia media en el grupo GIK fue menor que en el control (155 frente a 135 mg/dl)	Sin diferencias en mortalidad aunque sí en necesidad de revascularización

DM: diabetes mellitus; GIK: glucosa + insulina + potasio; IAM: infarto agudo de miocardio; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

han sufrido un SCA. En la mayoría de los estudios, los pacientes sometidos a tratamiento intensivo presentaron más episodios de hipoglucemia; por tanto, el posible efecto beneficioso del control estricto con insulina se diluye debido a la aparición de hipoglucemias que pueden ser mortales en estos pacientes más frágiles.

Figura 2. Alteraciones relacionadas con la hipoglucemia en el paciente con síndrome coronario agudo



Alt QT: alteración del intervalo QT; FC: frecuencia cardíaca; IL6: interleucina 6; PCR: proteína C reactiva; VEGF: factor de crecimiento endotelial vascular.

MANEJO DE LA HIPERGLUCEMIA EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Por todo lo anteriormente expuesto, no disponemos de una respuesta definitiva sobre cómo debe ser el manejo de glucosa en pacientes con SCA, incluidos el umbral de tratamiento y la concentración de glucosa que se debe alcanzar: por lo tanto, la estrategia de control «estricto pero no demasiado estricto» de la glucosa en pacientes con SCA es el enfoque más práctico. En la fase aguda es razonable (tal y como dicen las guías de práctica clínica) manejar la HG (es decir, mantener unas concentraciones de glucosa sanguínea ≤ 200 mg/dl), pero evitar totalmente la hipoglucemia. Esto puede requerir en muchos de los pacientes realizar una perfusión de insulina ajustada por dosis con monitorización de la glucemia. En el enfermo crítico, según las recomendaciones de Pérez et al.¹⁰, la glucemia deberá estar lo más próxima posible a 110 mg/dl, y generalmente < 140 mg/dl. Estos pacientes requerirán habitualmente insulina i.v.

Por lo común, el paciente se encuentra en inestabilidad metabólica. Existe tendencia a cambios bruscos e importantes de los requerimientos de insulina, por lo cual, junto con el riesgo de desarrollar hipoperfusión tisular, el tratamiento mediante insulina s.c. no es apropiado. La insulina regular i.v., por su rapidez de acción y corta vida media (4-5 min), así como por la predictibilidad del efecto hipoglucemiante, es la forma de administración de la insulina más aconsejable en estas situaciones. Aunque aún se sigue utilizando la combinación de GIK, la infusión de la insulina mediante bomba de infusión i.v. es el sistema recomendado por ser el más eficiente, seguro y fácil de utilizar para el control de la glucemia. Consiste en la administración de insulina rápida, habitualmente en una concentración de 1 UI/ml de solución salina al 0,9 %. Existen múltiples protocolos, pero no hay estudios que los comparen entre sí. No obstante, los que utilizan escalas dinámicas para la administración de la insulina según las glucemias son los que suelen ofrecer mejores resultados en términos de control glucémico y baja frecuencia de hipoglucemias. La frecuencia de monitorización de la glucemia es lo más importante a la hora de tener en cuenta la seguridad de este. Otros factores importantes relacionados con la seguridad son: utilización de tasas de infusión relativamente bajas en el rango de las glucemias próximas a la euglucemia, establecer objetivos menos estrictos (al menos inicialmente) y contemplar la actuación en caso de hipoglucemia y las situaciones en las que se debe avisar al médico. Sin embargo, para implantar un protocolo adecuado hay que considerar las características de la Unidad de Críticos y adaptarlo a ella, así como la formación e información de los distintos actores que participan en el proceso del paciente, porque si no, por muy eficaz que sea, estará abocado al fracaso. El protocolo instaurado en el Consorcio Hospital General de Valencia (Unidad de Diabetes), se basa en la administración de 100 UI de insulina regular en 1000 ml de ClNa al 0,9 % a un ritmo de infusión determinado (que se modificará según la respuesta) y aporte de glucosa de 10 g/h, y con control de glucemia horaria hasta tres controles adecuados y luego cada 2 horas. En este algoritmo hay tres ritmos de infusión (el 1 menos intensivo y el 3 más intensivo), comenzando con el ritmo 1 (velocidades de infusión entre 0 y 8 ml/h) en todos los pacientes excepto en aquellos diabéticos que llevaban tratamiento con más de 80 UI el día antes del ingreso, que comenzarían con el ritmo 2 (0,5 a 16 ml/h según la glucemia) y se incrementa a un nivel superior si no se consiguen los objetivos en más de 3 horas o se reduce a un ritmo inferior si la glucemia es menor de 80 mg/dl durante 2 horas. Ritmo 3: entre 1 y 42 ml/h.

Cuando el paciente está estable, el paso de insulina i.v. a insulina s.c. es muy importante. Hay que tener en cuenta que la vida media de la insulina i.v. es de 4-5 min, su efecto es de 20 min y a los 30-60 min los valores son indetectables. Por ello, hay que mantener la infusión i.v. al menos hasta 2 horas después de haber administrado la insulina s.c. de acción rápida (regular o análogos de rápida) o hasta 2-4 h después de la insulina *neutral protamine Hagedorn* (NPH), *neutral protamine lispro* (NPL), glargina o detemir. En cuanto a la dosis necesaria, se calcula según la dosis administrada en las últimas 4-8 h (el 75-80 % de la dosis estimada). Es básico conocer que las pautas basadas en insulina de acción rápida (*sliding scales*) son obsoletas (aunque aún se utilizan en muchos servicios hospitalarios) e ineficaces debido a su enfoque «reactivo», ya que tratan la HG existente, pero no la previenen y no consideran los diferentes componentes de la secreción fisiológica de la insulina y, por tanto, la sustitución fisiológica. En general, dejan de administrar insulina por debajo de un valor determinado, por encima del cual se indican dosis crecientes de insulina rápida (lo que no cubre las necesidades basales de insulina), y, especialmente en los pacientes insulino pénicos, favorecen el desarrollo de episodios de HG e hipoglucemia.

Por otro lado, las dos dosis de insulina NPH/NPL o mezclas fijas de NPH/NPL con rápida o análogos de rápida son las más utilizadas en los pacientes con diabetes tipo 2 en régimen ambulatorio y permiten un control aceptable en muchos pacientes; no obstante, condicionan el riesgo de hipoglucemia en la madrugada y antes de la comida, y de HG basal y antes de la cena, y no permiten el ajuste preprandial según la glucemia y la cantidad de hidratos de carbono a ingerir, lo que obliga a distribuir los hidratos de carbono de forma acorde al perfil de insulinemia.

Por último, las pautas basal-bolo son las que reproducen de forma más precisa la secreción fisiológica de la insulina, ya que permiten diferenciar claramente los requerimientos basales y nutricionales. La insulina basal sustituye la secreción de insulina en situación de ayuno y la insulina nutricional sería la insulina que es necesaria para cubrir cualquier nutriente. Además de estas, los pacientes requieren a menudo dosis de insulina suplementarias o de corrección para tratar las HG inesperadas. Por lo tanto, la insulina s.c. se puede dar como dosis programada (insulina basal más insulina nutricional) y dosis suplementarias de corrección para cubrir cualquier HG por encima de los objetivos de control, según los resultados de la medición de glucemia. Este algoritmo de corrección no debe confundirse con la pauta *sliding scales* de dosis de insulina

regular. Esta es la pauta más recomendada actualmente; sin embargo, aún no se aplica en la totalidad de los hospitales y es obligación de los profesionales que nos encargamos del proceso intentar instaurarla de una manera educativa, basada en la evidencia científica.

De cara al alta hospitalaria, es razonable medir la hemoglobina glucosilada (HbA_{1C}) y la glucemia en ayunas en todos los pacientes sin diabetes conocida que han desarrollado HG durante la fase aguda. Si los datos no son concluyentes para el diagnóstico, puede ser necesario además realizar una prueba de tolerancia a la glucosa oral después del alta, preferiblemente a partir de los cuatro días tras la fase aguda¹¹. En pacientes diabéticos es muy importante su determinación, pues nos indica cómo ha estado el control en los últimos meses y nos permite optimizar el tratamiento al alta. Sigue sin conocerse cuál es la mejor estrategia terapéutica para reducir de forma específica el riesgo de mortalidad asociado a la HbA_{1C} , aparte de las estrategias de prevención secundaria (tratamiento antiplaquetario, reducción drástica de los lípidos, control de la presión arterial, cambios en el estilo de vida y rehabilitación cardíaca), que deben implementarse en todos los supervivientes de un IAM. No se sabe si un control más intensivo y precoz de la glucemia con fármacos orales proporciona una mayor protección cardiovascular, un aspecto que se está estudiando en este momento. Los datos iniciales de los primeros estudios no son muy halagüeños.

PUNTOS CLAVE

- La HG no controlada durante la fase aguda de una enfermedad cardiovascular empeora el pronóstico en diabéticos o no (produce disfunción endotelial, alteraciones de la agregación, etc.).
- El control muy estricto de la glucemia en el SCA puede producir hipoglucemias que, en estos pacientes, pueden ser mortales.
- En la fase aguda es razonable mantener unas concentraciones de glucosa sanguínea ≤ 200 mg/dl evitando totalmente la hipoglucemia.
- La única opción de control en el enfermo crítico es la insulina rápida i.v. administrada con control intensivo con algoritmos consensuados.
- Tras la fase crítica durante la hospitalización, la mejor opción es basal-bolo, evitando la insulina rápida s.c. en monoterapia.
- La determinación de HbA_{1C} es razonable antes del alta tras un SCA en los diabéticos para ajustar el tratamiento previo al ingreso y en los no diabéticos para el diagnóstico precoz.

BIBLIOGRAFÍA

1. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet* 2000;35:773-8.
2. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, Masoudi FA, Wang Y, Havranek EP, et al. Admission glucose and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction: implications for patients with and without recognized diabetes. *Circulation* 2005;111:3078-86.
3. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, Zhu J, Pais P, Xavier D, et al.; CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose-insulin-potassium infusion on mortality in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the CREATE-ECLA randomized controlled trial. *JAMA* 2005;293:437-46.
4. Cheung NW, Wong VW, McLean M. The hyperglycemia: Intensive insulin infusion in infarction (HI5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care* 2006;29:765-70.
5. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA, Van de Werf F, Montalescot G, Granger CB, et al.; for the GRACE investigators. 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;169:402-9.
6. 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.
7. Malmberg K, Ryden L, Efendric S, Herlitz J, Nicol P, Waldenström A, et al. Randomized trial of insulin-glucose infusion followed by subcutaneous insulin treatment in diabetic patients with acute myocardial infarction (DIGAMI study): effects on mortality at 1 year. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:57-65.
8. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al. Intense metabolic control by means of insulin in patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction (DIGAMI 2): effects on mortality and morbidity. *Eur Heart J* 2005;26:650-61.
9. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, Afzal R, Xavier D, Pais P, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA*. 2007;298:2399-405.
10. Pérez Pérez A, Conthe Gutiérrez P, Aguilar Diosdado M, Bertomeu Martínez V, Galdos Anuncibay P, et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Med Clin (Barc)* 2009;132(12):465-75.
11. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömmström-Lundqvist C, Borger MA, et al.; Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012;33(20):2569-619.