

HIPERGLUCEMIA EN EL SÍNDROME CORONARIO AGUDO INFORME CIENTÍFICO MULTIDISCIPLINARIO

PATRICIA BLANCO, MARIANO BENZADÓN, HERNÁN COHEN ARAZI, ERNESTO DURONTO, CLAUDIO HIGA,
MIGUEL A. GONZÁLEZ, EDUARDO MELE

Consejo de Emergencias Rafael Bullrich de la Sociedad Argentina de Cardiología

Resumen La hiperglucemia con o sin diabetes preexistente es un hallazgo frecuente en pacientes que cursan un síndrome coronario agudo. Estudios previos han demostrado que la hiperglucemia es altamente prevalente y se asocia a un mayor riesgo de muerte y complicaciones hospitalarias. Los mecanismos fisiopatológicos mediante los cuales la hiperglucemia provoca resultados adversos no son claros, y se desconoce si es un marcador de eventos o su causa. Los efectos perjudiciales de la hiperglucemia en el sistema cardiovascular son múltiples, y el control de los niveles de glucosa con insulina parece mejorar el pronóstico en estos pacientes. Se han desarrollado numerosos protocolos para el control de glucemia que demostraron ser seguros y efectivos. En una iniciativa originada en el Consejo de Emergencias de la Sociedad Argentina de Cardiología, se convocó a expertos de nuestro medio con el propósito de debatir estrategias para el control de la glucemia en pacientes que cursan un síndrome coronario agudo. Este documento refleja lo discutido en este evento académico con la intención de resumir los principales aspectos del control de la glucemia y ofrecer recomendaciones generales de tratamiento en la Unidad Coronaria.

Palabras clave: síndrome coronario agudo, hiperglucemia, diabetes mellitus, insulina

Abstract *Hyperglycemia in acute coronary syndrome: multidisciplinary scientific report.* Hyperglycemia with or without pre-existing diabetes mellitus, occurs frequently in the setting of acute coronary syndrome. Previous studies have demonstrated that hyperglycemia is highly prevalent and is associated with an increased risk of hospital complications and death. The underlying pathophysiology related an adverse clinical outcome to hyperglycemia is unclear, and it is uncertain whether increased serum glucose is simply a marker of adverse outcomes or their cause. Detrimental effects of hyperglycemia on the cardiovascular system are multiple. Glycemia control with insulin would prevent adverse outcomes. Numerous glucose-control protocols have been developed and tested proving to be safe and effective. In an initiative from the Emergency Council of the Argentine Society of Cardiology, local experts analyzed the management of hyperglycemia in acute coronary syndrome. The main objective of the present statement is to summarize the current state of knowledge on glycemic control, and to offer general recommendations regarding glucose management in the coronary care unit.

Key words: acute coronary syndrome, hyperglycemia, diabetes mellitus, insulin

Numerosos estudios han demostrado que la hiperglucemia (HG) en los pacientes que cursan un síndrome coronario agudo (SCA) es altamente prevalente y se asocia con mayor mortalidad y complicaciones cardíacas hospitalarias (infarto de miocardio e insuficiencia cardíaca)¹⁻⁴ independientemente de los antecedentes de diabetes (DBT). A pesar de que la definición de HG

varía en los diferentes estudios¹; investigaciones observacionales han demostrado que la presencia de glucemia elevada al ingreso (> 140 mg/dl, definición recomendada en las guías de la práctica clínica de la *American Heart Association* y *American College of Cardiology*) ocurre en el 51- 58% de los pacientes que se presentan con infarto agudo de miocardio (IAM)⁵⁻⁷.

Recibido: 8-VI-2011

Aceptado: 23-I-12

Dirección postal: Dra. Patricia Blanco, Consejo de Emergencias, Sociedad Argentina de Cardiología, Azcuénaga 980, 1115 Buenos Aires, Argentina

Fax: (54-11) 4961-6027

e-mail: pblanco@fibertel.com.ar

Lista de expertos por orden alfabético:

Mariano Benzaón, Jorge Bilbao, Patricia Blanco, Adrián Charask, Hernán Cohen Arazi, Pablo Comignani, Ernesto Duronto, Cristina Faingold, Juan José Fuselli, Patricia Gitelman, Luis Grosembacher, Javier Guetta, Pablo Heredia, Claudio Higa, León Litwak, Eduardo Mele, Ernesto Peyregne, Rodolfo Pizarro, Pablo Ruda Vega, Hugo Sanabria, Marcelo Trivi, Ricardo Villareal, Mariano Vrancic

Los mecanismos fisiopatológicos por los cuales la hiperglucemia se asocia a peor evolución no son claros; más aún, se discute si es un marcador de resultados adversos o su causa⁸.

En la actualidad aún existe controversia en la definición de HG, acerca del método óptimo para monitorear los niveles de glucemia durante la hospitalización y sobre el rol de la terapia con insulina y su impacto en los resultados clínicos¹.

Por este motivo, el Consejo de Emergencias Cardiovasculares Dr. Rafael Bullrich, de la Sociedad Argentina de Cardiología, organizó una reunión de expertos destinada a elaborar un documento que abarque los aspectos principales del manejo de la HG en el SCA.

Mecanismos del daño por hiperglucemia en el paciente con síndrome coronario agudo

La HG del paciente hospitalizado por enfermedad no crítica, sin antecedentes previos de diabetes, es consecuencia de una serie de alteraciones hormonales, caracterizada principalmente por un aumento de las hormonas contrarreguladoras de la insulina (glucagón, cortisol, catecolaminas y hormona del crecimiento) y una respuesta inflamatoria sistémica.

En respuesta al estrés durante un SCA se produce un aumento de catecolaminas, cortisol y glucagón, disminuyendo tanto la secreción de insulina como la sensibilidad en los receptores periféricos. La consecuencia metabólica principal es un estímulo de la glucogenólisis, gluconeogénesis y síntesis de ácidos grasos. Estos 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 depresión de la contractilidad, que podrían explicar el incremento de la mortalidad asociada a la HG^{9, 10, 14}.

El sistema de coagulación también se encuentra alterado: los pacientes diabéticos presentan un estado de hipercoagulabilidad, mayor resistencia a los antiagregantes (aspirina y/o clopidogrel) y mayor riesgo de reestenosis luego de la angioplastia^{15, 16}.

Numerosos estudios fisiopatológicos experimentales demostraron que la HG puede ejercer un impacto deletéreo sobre el miocardio isquémico a través de diversos mecanismos (Tabla 1)^{5, 9-16}.

Valor pronóstico de la hiperglucemia

En los últimos años, numerosos estudios han centrado su atención en el valor pronóstico de la HG en el SCA, independientemente del diagnóstico de diabetes¹⁷.

En un metaanálisis de 15 estudios (1966-1998), Capes y col.¹⁷ demostraron un riesgo relativo (RR) de mortalidad hospitalaria 3.9 veces mayor en pacientes no diabéticos

TABLA 1.— Efectos de la hiperglucemia sobre el miocardio isquémico

-
- Aumento de la presión arterial sistodiastólica y QT prolongado que revierten al controlar la glucemia
 - Disminución de la circulación colateral y aumento del tamaño del IAM
 - Eliminación del preconditionamiento y estimulación de apoptosis
 - Reducción de la perfusión espontánea en pacientes con IAM y supradesnivel del ST
 - Disminución de la vasodilatación endotelio dependiente
 - Aumento de la agregación plaquetaria, del tromboxano A2, del factor de Von Willebrand y de otros mecanismos de la coagulación
 - Activación de proteínas proinflamatorias como la proteína C reactiva, el factor de necrosis tisular alfa y la interleukina 6
 - Activación de metaloproteinasas y la formación de especies reactivas de oxígeno. Aumento de la concentración de ácidos grasos libres, de la resistencia a la insulina e inadecuado metabolismo de la glucosa por parte del miocardio, lo que aumenta el consumo de oxígeno y empeora la isquemia
 - Reducción de la respuesta inmune
-

IAM: infarto agudo de miocardio

con IAM cuando la glucemia de ingreso fue ≥ 110 mg/dl, respecto a aquellos que ingresaron normoglucémicos. En cambio, en los pacientes diabéticos con una glucemia de ingreso ≥ 180 mg/dl (10.0 mmol/l), el riesgo relativo de muerte fue 1.7 veces mayor que en los diabéticos normoglucémicos al ingreso¹⁷⁻¹⁹.

El *Cooperative Cardiovascular Project*, estudio epidemiológico de 141 680 pacientes de edad avanzada con IAM, mostró una relación lineal entre los niveles de glucemia al ingreso y la mortalidad 30 días y un año después, advirtiendo una marcada diferencia entre los pacientes con o sin diabetes establecida. En aquellos sin diabetes conocida, la mortalidad a corto y largo plazo aumentó en forma lineal en relación a los mayores niveles de glucemia al ingreso. En cambio, en los diabéticos conocidos, solo aquellos con hiperglucemia grave (> 240 mg/dl) presentaron un aumento significativo de la mortalidad. En el análisis de mortalidad ajustada, los pacientes no diabéticos normoglucémicos tenían una mortalidad a 30 días menor que los diabéticos, pero el riesgo se encontraba incrementado si la glucemia de ingreso era mayor a 140 mg/dl en los diabéticos no conocidos⁷.

Algunos autores sostienen que la HG de ingreso no es representativa ya que no refleja la exposición total. La persistencia de la HG luego de 24 horas en un IAM, se asocia a reducción de la perfusión miocárdica y a mayor deterioro de la función ventricular, independientemente de la permeabilidad de la arteria responsable del evento, lo que implicaría que la elevación constante de glucosa

en sangre podría promover una disfunción microvascular que contribuiría a un peor pronóstico^{1, 19}.

Zarich y col. evaluaron 460 pacientes con IAM tratados con angioplastia primaria; el 70% tenía glucemia al ingreso ≥ 140 mg/dl y solo el 14% eran diabéticos conocidos. Aquellos con HG tenían un menor flujo TIMI³ (*thrombolysis in myocardial infarction*) antes de la angioplastia, comparado con los pacientes con normoglicemia (12 vs. 28%, *odds ratio* (OR) 2.6 (IC 95%: 1.5-4.5); esta disminución del flujo coronario podría reflejar disfunción endotelial o un estado protrombótico relacionado con la HG²⁰.

En un estudio recientemente publicado que incluyó aproximadamente 17 000 pacientes hospitalizados por IAM, se observó una clara relación entre el promedio de glucemia durante la hospitalización y la mortalidad intrahospitalaria, con una correlación progresiva cuando los niveles promedio superaban los 120 mg/dl. Pacientes no conocidos como diabéticos, con glucemias > 120 mg/dl, tenían un riesgo mayor de muerte que los diabéticos; sin embargo, dentro de este último grupo aquellos con HG grave y sostenida (≥ 200 mg/dl) tenían un mayor riesgo de muerte que los diabéticos que ingresaron con < 110 mg/dl^{2, 19}.

La relación existente entre la HG persistente y el aumento de mortalidad fue confirmada también en estudios clínicos aleatorizados como el CREATE-ECLA (*Clinical Trial of Reviparin and Metabolic Modulation in Acute Myocardial Infarction Treatment Evaluation* – Estudios Cardiológicos Latín América) y el HI-5 (*Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction*). En el primero, los pacientes con una glucemia promedio de 24 horas ≥ 144 mg/dl tenían mayor riesgo de muerte a 3 días comparado con aquellos con un promedio de glucemia < 126 mg/dl^{21, 22}.

El registro GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Events*) con 13 526 pacientes, también mostró la asociación entre mortalidad e HG en ayunas, no solo en el IAM sino en todo el espectro del SCA. La mortalidad intrahospitalaria comparada con valores de glucemia < 100 mg/dl fue mayor con un OR 1.51 (IC 95% 1.12 - 2.04) para 100-125 mg/dl, OR 2.2 (1.64 - 2.60) para 126-199 mg/dl, OR 5.11 (3.52 - 7.43) para 200-299 mg/dl y OR 8.0 (4.76 - 13.5) para ≥ 300 mg/dl; manteniéndose esta asociación a los 6 meses. Esta relación entre la glucemia en ayunas y el riesgo de eventos adversos a corto plazo fue observada tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos. Del análisis de este estudio surge también que la presencia de insuficiencia cardíaca, *shock* cardiogénico y hemorragia es más frecuente en los pacientes con niveles más elevados de glucemia²³.

Relación con la diabetes

El tratamiento intensivo de la diabetes y la HG durante la internación resulta en reducción de la morbimortalidad, independientemente de la patología asociada^{10, 24}.

Levetan y col.²⁵ comunicaron una prevalencia del 13% de HG (glucemia > 200 mg/dl) en 1034 pacientes durante la hospitalización, mientras que Umpierrez y col.²⁴ observaron que el 38% de los pacientes que consultaron a la guardia de un hospital general tenía HG al ingreso (definido como glucosa en ayunas ≥ 126 mg/dl o dos determinaciones aleatorizadas con glucemia ≥ 200 mg/dl); en estos estudios, más de un tercio de los pacientes tenían HG sin antecedentes de DBT. La mortalidad fue diferente entre los que tuvieron glucemia normal, aquellos con antecedentes de diabetes o con HG al ingreso, (1.7, 3 y 16% respectivamente ($p < 0.01$))¹⁴. Norhammar y col.²⁶ estudiaron 181 pacientes sin antecedentes de DBT, ingresados por IAM en unidad coronaria, (con una glucemia al ingreso > 200 mg/dl), a todos ellos les realizaron una prueba de tolerancia a la glucosa al alta y a los 3 meses, encontrando en los pacientes sin diagnóstico previo de diabetes una prevalencia de diabetes del 31% al alta y 25% a 3 meses. Concluyeron que los pacientes con intolerancia a la glucosa no solo tienen riesgo de desarrollar diabetes manifiesta y las complicaciones microvasculares conocidas de esta enfermedad, sino que también tienen mayor riesgo de morbilidad y de mortalidad cardiovascular en comparación con pacientes con tolerancia normal. Bolk y col.²⁷ también analizaron el valor de la glucosa al ingreso en 336 pacientes con IAM (seguimiento a 14.2 meses), de los que el 12% tenía diagnóstico previo de diabetes. En el análisis multivariado, observaron que había una asociación independiente entre la glucemia al ingreso y la mortalidad al año, 19.3% (glucemia al ingreso < 100.8 mg/dl) vs. 44% (glucemias > 199.8 mg/dl), encontrando una mortalidad más alta en pacientes con diabetes conocida que en los sin diabetes (40 vs. 16% $p < 0.05$).

Efectividad del control estricto

Las guías actuales de *American College of Cardiology* y *American Heart Association*⁵, y de *American Diabetes Association* y *American Association of Endocrinologists*⁸, recomiendan el control estricto de la glucemia en el paciente con SCA. Sin embargo, esta evidencia proviene de estudios con resultados inconsistentes y numerosas limitaciones, que incluyen tamaño insuficiente de la muestra e incapacidad de lograr una diferencia en la glucemia entre el grupo control y el grupo con intervención²⁸.

En la Tabla 2 se describen los tres estudios que tuvieron como objetivo primario el control estricto de la glucemia en el IAM^{12, 29-33}.

En un metaanálisis recientemente publicado, que incluye estos tres estudios, no se observó una reducción de la mortalidad (RR 1.07, IC95% 0.85 - 1.36, p 0.552). Sin embargo, solo el estudio DIGAMI (*Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*) alcanzó un control adecuado de la glucemia a las 24 horas en el grupo con insulina, demostrando una reducción en la

TABLA 2.– Características de la población y resultados de los estudios con insulina en el síndrome coronario agudo

Estudio (Nº de pacientes)	Población incluida	DBT (%)	Intervención realizada (intervención/ control)	Meta glucemia grupo intervención (mg/dl)	Glucemia 24 horas (mg/dl)	Mortalidad Intervención vs. Control (%)
DIGAMI (620)	IAM con o sin supra ST < 24 h	100	Glucosa-Insulina EV x 24 h, seguido por insulina sc 4 veces por día x 3 meses vs. tratamiento estándar	126 - 198	Grupo Intervención 173 Control 211	Hospitalaria: 9.1 vs. 11.1 (p: NS) 3 meses: 12.4 vs. 15.6 (p: NS) 1 año: 18.6 vs. 26.1 (p:<0.02) 3.4 años: 3 vs. 44 (p: 0.011)
DIGAMI 2 (1 253)	IAM con o sin supra ST < 24 h	100	Grupo 1: intervención igual que estudio DIGAMI, Grupo 2: glucosa- insulina infusión EV x 24 h luego tratamiento convencional vs. Grupo 3: tratamiento estándar	126 - 180 (grupo 1 y 2)	Grupo 1: 164 Grupo 2: 164 Grupo 3: 180	2 años: Grupo 1: 23.4 Grupo 2: 21.2 Grupo 3: 17.9 (p: NS) Hospitalaria: 4.8 vs. 3.5 (p: NS) 3 meses: 7.1 vs. 4.4 (p: NS) 6 meses: 7.9 vs. 6.1 (p: NS)
HI 5 (240)	IAM con o sin supra ST < 24 h, antecedente de DBT o glucemia \geq 140 mg/dl.	48	Insulina x 24 h manteniendo glucemia entre 72 y 180 mg/dl vs. tratamiento estándar	72 - 180	Grupo Intervención. 149 Control: 162	A 3 meses: Insuficiencia cardíaca 12.7 vs. 22.8 (p 0.04) RelIAM 2.4 vs. 6.1 (p 0.05) 3.4 años: 3 vs. 44 (p: 0.011)

DIGAMI (*Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction*);

HI-5 (*Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction*.); IAM: infarto agudo de miocardio; DBT: diabetes mellitus; EV: endovenosa; SC: subcutánea

mortalidad no significativa con un RR de 18% (0.18). Tanto en el DIGAMI 2 como en el HI 5 no hubo una disminución de la mortalidad (RR 1.18, IC95% 0.90-1.55, p 0.22), pero tampoco se lograron cumplir las metas de glucemia del estudio, ya que el grupo control presentó glucemias similares o aún mejores que el grupo intervención³⁴.

En el estudio HI 5, cuando los autores analizaron la mortalidad dividiendo a la cohorte de pacientes en aquellos con una media de glucosa por encima o por debajo

de 144 mg/dl en las primeras 24 horas, observaron una reducción de la mortalidad tanto durante la internación (0 vs. 7%, p 0.05) a los 3 meses (2 vs. 9%, p 0.05) como a los 6 meses (2 vs. 11%, p 0.02)^{5, 22, 32}.

En forma retrospectiva, el estudio CARDINAL³⁵ analizó los cambios de los niveles de glucemia en las primeras 24 horas de hospitalización en 1 496 pacientes con IAM, observando que una disminución > 30 mg/dl en pacientes con glucemia \geq 140 mg/dl se asoció a menor mortalidad

a 30 días. La ausencia de cambios, o el aumento, se relacionaron con un incremento significativo de la mortalidad solamente en pacientes no diabéticos. Sin embargo, este estudio no evaluó si el mecanismo de descenso de los niveles de glucemia, fue debido al uso de insulina, al tratamiento con hipoglucemiantes o espontáneo.

Kosiborod y col.²⁸ evaluaron específicamente si la normalización de la glucemia con insulina mejora la supervivencia en los pacientes con IAM. En 7 820 pacientes con HG al ingreso (> 140 mg/dl) con o sin antecedentes de diabetes, la disminución de los niveles de glucemia, tanto espontánea como por efecto de la terapia con insulina, se asoció con una reducción significativa en la mortalidad intrahospitalaria, aun luego de ajustarla por diferentes variables.

Todavía existen muchos interrogantes con respecto a si la normalización de los niveles de glucemia después del ingreso mejora la supervivencia, sobre cuál es el rango de glucemia en la que se logra una menor mortalidad, y si la terapia con insulina está asociada a algún beneficio clínico en los pacientes con SCA. Hasta la fecha los estudios son escasos y con inadecuado control de la glucemia^{5,28}.

Efecto beneficioso de la insulina

La administración de insulina puede prevenir varios de los efectos adversos asociados a la HG. Sus acciones a nivel cardiovascular se describen en la Tabla 3^{5, 12, 36, 37}.

Los primeros informes sobre el beneficio potencial de la insulina en el SCA postulaban que la administración de una solución con glucosa, insulina y potasio (GIK) beneficiaría al miocardio isquémico: la insulina cambiaría el sustrato principal del metabolismo del miocardio isquémico de ácidos grasos libres a glucosa; la glucosa proporcionaría sustrato metabólico de la glucolisis anaeróbica; y el potasio impediría la hipokalemia mediada por la insulina, al tiempo que optimizaría los niveles de potasio a nivel intramiocelular. Por lo tanto, el objetivo del tratamiento con solución GIK fue ofrecer grandes dosis de insulina sin tener en cuenta el nivel de glucemia, totalmente diferente a aquellos que enfocan la terapia con insulina para el control de la HG^{32, 34}. Varios estudios evaluaron esta hipótesis en pacientes con SCA, con resultados muy diversos.

El uso de GIK redujo la mortalidad del IAM un 28% en un meta-análisis que incluyó 9 estudios publicados entre 1965-1995 en la era pretrombolítica, comparado con una mortalidad de 21% del grupo control.

Posteriormente, el estudio CREATE-ECLA, en la era postrombolítica, amplió la visión del problema al destacar que la terapia GIK se asoció a mayor mortalidad e insuficiencia cardíaca en los primeros 3 días, lo que fue atribuido a la HG, el balance positivo y la hiperkalemia, mientras que entre los días 3 y 30 disminuyó significativa-

TABLA 3.— Efectos cardiovasculares beneficiosos de la insulina

- Efectos antiinflamatorios
- Disminuye los niveles del inhibidor del activador del plasminógeno-1, molécula de adhesión intracelular-1, proteína quimiotáctica de monocitos-1, metaloproteinasas de matriz 1 y 2.
- Induce vasodilatación coronaria
- Inhibe la lipólisis
- Inhibe la agregación plaquetaria
- Efecto antiapoptótico
- Efecto antioxidante
- Disminuye los niveles de tromboxano AII
- Efecto antitrombótico
- Efecto antioxidante
- Efecto antiaterogénico

mente la mortalidad. Este estudio destaca que la HG que induce la infusión GIK puede revertir el beneficio potencial de la terapia con insulina³⁹.

Un meta-análisis recientemente publicado³⁴, incluyó 8 estudios clínicos aleatorizados con el uso de GIK en el IAM (1998 a 2007), con 22 215 pacientes, no mostrando una reducción de la mortalidad (RR 1.07, IC95% 0.89 - 1.29, p 0.487).

Evaluación de los diferentes protocolos de manejo

La única forma de lograr la meta de glucemia adecuada, es a través del uso de un protocolo estandarizado para el tratamiento con insulina endovenosa¹². En el contexto del IAM estos protocolos son limitados, pero datos del *Mid America Heart Institute* muestran que pueden ser adaptados fácilmente a esta población con pocas modificaciones. El protocolo de *Yale* modificado demostró ser altamente efectivo, logrando un control de la glucemia rápido, sostenido y con baja incidencia de hipoglucemia grave⁴⁰.

Los protocolos de control de la glucemia deben implementarse en forma multidisciplinaria incluyendo cardiólogos, diabetólogos y enfermeros, con la finalidad de adaptarse a las necesidades y realidades de cada unidad coronaria. Los protocolos que podríamos denominar "ideales" son dinámicos y tienen en cuenta no solo el valor de la glucemia, sino también la dirección y magnitud del cambio en el tiempo.

El control intensivo de la glucemia con insulina endovenosa requiere inicialmente la determinación frecuente de valores de glucemia, por lo general en secuencia horaria. Posteriormente y una vez estabilizados los pacientes, se podrían determinar cada 2 o incluso cada 4 horas.

En la fase inicial de implementación es muy importante educar y concienciar a todo el personal sanitario, especialmente de enfermería, acerca de la importancia de un control estricto de la glucemia en los pacientes críticos.

Hipoglucemia

Estudios previos demostraron que la hipoglucemia aumenta la mortalidad en pacientes con IAM⁴¹. La incidencia de hipoglucemia es variable y depende de la definición utilizada. Cuando se define de acuerdo a un valor < 40 mg/dl la incidencia oscila entre el 2-19%, y cuando el criterio diagnóstico es menos estricto (< 60 mg/dl), asciende al 30%^{42, 43}.

En todos los estudios, se observa un mayor riesgo de hipoglucemia en el grupo tratado. Así, en el estudio DIGAMI, el porcentaje de hipoglucemia (< 54 mg/dl) fue del 5% en el grupo tratado, contra 0% en el grupo control. En el DIGAMI 2 con igual definición, fue del 12.7 y 9.6% en los grupos que recibieron tratamiento y solo del 1% en el grupo control⁴⁴. En el estudio HI-5 la incidencia de hipoglucemia fue del 10.3% y 1.7% en el grupo tratado y control respectivamente, con un punto de corte del valor de glucemia menor a 63 mg/dl.

Nuestro grupo de trabajo definió la hipoglucemia cuando el valor de glucemia es < 70 mg/dl^{5, 6}.

En pacientes con IAM no está claro si la hipoglucemia es nociva directamente o es un marcador de que el paciente se encuentra en un estado más crítico (insuficiencia hepática, sepsis o *shock*). Kosiborod y col.⁴⁵ observaron que la presencia de hipoglucemia se asoció a un aumento de la mortalidad a corto plazo, pero este riesgo fue a expensas de aquellos pacientes que tuvieron hipoglucemia espontánea como resultado de una enfermedad más crítica (OR 2.32 (IC 95% 1.31-4.12)). Por el contrario, la hipoglucemia secundaria al tratamiento con insulina no se relacionó con mayor riesgo de muerte. (OR 0.92 IC 0.85-1.45). Un análisis retrospectivo del DIGAMI 2 muestra una asociación no significativa entre hipoglucemia y mortalidad luego de ser ajustado por variables confundidoras. Estos hallazgos sugieren que la hipoglucemia es un marcador de enfermedad grave más que una causa directa de resultados adversos⁴².

Por último, el tratamiento de la hipoglucemia debe realizarse evitando la administración excesiva de glucosa parenteral, ya que la sobre corrección en las cifras de glucemia es potencialmente deletérea⁴⁶.

En conclusión, la HG, su control estricto y el tratamiento con insulina en el paciente con SCA es un problema controvertido. De acuerdo a lo establecido con el grupo de trabajo, es posible establecer las siguientes conclusiones que solo deben ser tomadas como una orientación para la práctica cotidiana.

De acuerdo a la información actual, la HG tiene un valor pronóstico independiente en pacientes que cursan un

SCA, sean o no diabéticos. La glucemia debe ser medida al ingreso al hospital y durante la internación en todos los pacientes hospitalizados por SCA, y los controles realizados de acuerdo al protocolo establecido. En el contexto de IAM, en la ventana de tiempo para la reperfusión será la institución la que decida los tiempos de inicio de la corrección con insulina. El método de medición más exacto es por análisis enzimático de la sangre venosa en el laboratorio central. La medición por tiras reactivas tiene una variabilidad del 10%, pero dada su practicidad también puede ser utilizada. Se recomienda comparar diariamente los valores obtenidos con las tiras reactivas con una medición realizada por método enzimático, para asegurar que el dispositivo funcione correctamente. Debe tenerse en cuenta que el aparato para medir por medio de tiras reactivas debe ser cambiado cada 4 000 determinaciones.

El umbral de corrección aceptado es ≥ 180 mg/dl.

La meta de glucemia durante la internación en Unidad Coronaria debe ser de 140 a 180 mg/dl.

La insulina endovenosa en infusión continua es el método de elección para controlar la glucemia, y deberá aplicarse hasta el alta de la Unidad Coronaria.

Es necesario implementar protocolos de control de la glucemia en cada unidad de cuidados intensivos cardiológicos en forma multidisciplinaria, para minimizar el riesgo de hipoglucemia y optimizar el perfil glucémico del paciente.

Los pacientes no diabéticos que hayan presentado HG deberán ser evaluados para descartar una diabetes previa no diagnosticada y luego, en el seguimiento, instaurar medidas de prevención de dicha condición.

Agradecimientos: A las Sras. Teresita Peiper y Liliana Capdevila por su valiosa e inestimable asistencia como secretarías durante las etapas de desarrollo de este proyecto. A las autoridades de la Comisión Directiva de la Sociedad Argentina de Cardiología por su apoyo y colaboración para esta reunión científica multidisciplinaria

Conflictos de interés: Ninguno de los autores declara presentar conflictos de interés.

Bibliografía

1. Kosiborod M. Blood glucose and its prognostic implications in patients hospitalised with acute myocardial infarction. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 269-75.
2. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucometrics in patients hospitalized with acute myocardial infarction: defining the optimal outcomes based measure of risk. *Circulation* 2008; 117: 1018-27.
3. Zarich SW, Nesto RW. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation* 2007; 115: e436-9.
4. Wahab NN, Cowden EA, Pearce NJ, Gradner 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.

5. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, et al. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes committee of the council of nutrition, physical activity, and metabolism. *Circulation* 2008; 117: 1610-9.
6. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32: 1119-31.
7. Kosiborod M, Rathore SS, Inzucchi SE, 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.
8. Pinto DS, Kirtane AJ, Pride YB, et al. for the CLARITY-TIMI 28 Investigators. Association of blood glucose with angiographic and clinical outcomes among patients with ST segment elevation myocardial infarction (from the CLARITY-TIMI28 Study). *Am J Cardiol* 2008; 101: 303-7
9. Undas A, Wiek I, Stepien E, Zmudka K, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced thrombin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care* 2008; 31: 1590-5.
10. Clement S, Braithwaite SS, Magee MF, et al. On behalf of the Diabetes in hospitals writing committee. Management of diabetes and hyperglycemia in hospitals. *Diabetes Care* 2004; 27: 553-81.
11. Dungan K, Braithwaite S, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. *Lancet* 2009; 373: 1798-807.
12. Pasquel FJ, Umpierrez GE. Manejo de la hiperglucemia en el paciente hospitalizado. *Medicina (B Aires)* 2010; 70: 275-83.
13. Fahy BG, Sheehy AM, Coursin DB. Glucose control in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2009; 31: 1769-76.
14. Vivas D, Garcia Rubira JC, González Ferrer JJ, 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.
15. Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramírez C, et al. Insulin therapy is associated with platelet dysfunction in patients with type 2 diabetes mellitus on dual oral antiplatelet treatment. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 298-304.
16. Angiolillo DJ, Fernández-Ortiz A, Bernardo E, et al. Platelet function profiles in patients with type 2 diabetes and coronary artery disease on combined aspirin and clopidogrel treatment. *Diabetes* 2005; 54: 2430-5.
17. 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.
18. Zeller M, Verges B, L'Huillier I, Brun JM, Cottin Y. Glycemia in acute coronary syndromes. *Diabetes Metab* 2006; 32: 2S42-2S47.
19. Anantharaman R, Heatley M, Weston CF. Hyperglycaemia in acute coronary syndromes: risk marker or therapeutic target?. *Heart* 2009; 95: 697-703.
20. Timmer JR, Ottervanger JP, De Boer MJ, et al. 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.
21. Diaz R, Goyal A, Mehta SR, et al. Glucose insulin potassium therapy in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2007; 298: 2399-405
22. 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.
23. Sinnaeve PR, Steg PG, Fox KA, 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. *Arch Intern Med* 2009; 169: 402-9.
24. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 978-82.
25. Levetan CS, Passaro M, Jablonski K, Kass M, Ratner RE. Unrecognized diabetes among hospitalized patients. *Diabetes Care* 1998; 21: 246-9.
26. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, 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.
27. Bolk J, Van der Ploeg T, Cornel JH, Arnold AE, Sepers J, Umans VA. Impaired glucose metabolism predicts mortality after a myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2001; 79: 207-14.
28. Kosiborod M, Inzucchi SE, Krumholz HM, et al. Glucose normalization and outcomes in patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2009; 169: 438-46.
29. Malmberg K. Prospective randomized study of intensive insulin treatment on long term survival after acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *BMJ* 1997; 314: 1512-5.
30. Malmberg K, Ryden L, Efendric S, 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.
31. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long term results from the Diabetes and Insulin Glucose Infusion in acute myocardial infarction study (DIGAMI). *Circulation* 1999; 99: 2626-32.
32. Goyal A, Nerenberg K, Gerstein HC, Umpierrez G, Wilson PWF. Insulin therapy in acute coronary syndromes: an appraisal of completed and ongoing randomized trials with important clinical end points. *Diabetes Vasc Dis Res* 2008; 5: 276-84.
33. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, 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.
34. Zhao YT, Weng CL, Chen ML, et al. Comparison of glucose insulin potassium and insulin glucose as adjunctive therapy in acute myocardial infarction: a contemporary meta-analysis of randomized controlled trials. *Heart* 2010; 96: 1622-6.
35. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, 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.
36. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H, Mohanty P. Insulin as an anti inflammatory and antiatherogenic modulator. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: S14-20.
37. Dandona P, Chaudhuri A, Ghanim H y Mohanty P. Effect of hyperglycemia and insulin in acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2007; 99 (suppl):12H-18H.
38. Fath Ordoubadi F, Beatt KJ. Glucose insulin potassium therapy for treatment of acute myocardial infarction: an overview of randomized placebo controlled trials. *Circulation* 1997; 96: 1152-6.
39. The CREATE-ECLA Trial Group Investigators. Effect of glucose insulin potassium infusion on mortality in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction. *JAMA* 2005; 293: 437-46.

40. Kosiborod M, Inzucchi S, Hamburg M, et al. Feasibility effectiveness and safety of intensive glucose control in critically ill hyperglycemic patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 116: 3529-3537.
41. Svensson AM, McGuire DK, Abrahamsson P, Dellborg M. Association between hyper and hypoglycaemia and 2 year all cause mortality risk in diabetic patients with acute coronary events. *Eur Heart J* 2005; 26: 1255-61.
42. Vriesendorp TM, Van Santen S, DeVries J, et al. Predisposing factors for hypoglycemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2006; 34: 96-101.
43. Krinsley JS, Grover A. Severe hypoglycemia in critically ill patients. Risk factors and outcomes. *Crit Care Med* 2007; 35: 2262-7.
44. Mellbin LG, Malmberg K, Waldenström A, Wedel H, Ryden L. DIGAMI 2 Investigators. Prognostic implications of hypoglycaemic episodes during hospitalization for myocardial infarction in patients with type 2 diabetes: a report from the DIGAMI 2 trial. *Heart* 2009; 95: 721-7.
45. Kosiborod M, Inzucchi SE, Goyal A, et al. Relationship between spontaneous and iatrogenic hypoglycemia and mortality in patients hospitalized with acute myocardial infarction. *JAMA* 2009; 301: 1556-64.
46. Suh SW, Gum ET, Hamby AM, Chan PH, Swanson RA. Hypoglycemic neuronal death is triggered by glucose reperfusion and activation of neuronal NADPH oxidase. *J Clin Invest* 2007; 117: 910-8.

[...] *There is one last matter to be dealt with, which inevitably arises when medical scientists talk the way I've been talking. What will we all die of? Without our major diseases, will we just go on and on, with disastrous effects on the population problem? This seems to me a non-problem. We will continue to age, wear out, and die; we will probably die according to the genetic schedules we have inherited, some of us earlier, some later. I am not sure that our total life spans will be greatly increased by eliminating today's diseases; some of us will live longer, obviously, but probably not the majority. What is certain, however, is that the quality of life will be measurably improved, and old age will be changed from the foundering disaster that it now represents for so many people into something more like a natural human condition. It is worth the effort, it seems to me. Indeed, I am not sure that we can afford, for the long run, any other course.*

[...] Hay un último asunto a abordar, que aparece inevitablemente cuando los científicos médicos hablan como yo lo he estado haciendo. ¿De qué moriremos todos? Sin nuestras enfermedades mayores, ¿solo seguiremos y seguiremos, con desastrosos efectos sobre el problema de la población? Esto no me parece un problema. Continuaremos envejeciendo, agotándonos, y muriendo; probablemente moriremos de acuerdo a nuestro calendario genético heredado, algunos de nosotros más tempranamente, otros después. No estoy seguro de que nuestra esperanza de vida vaya a aumentar mucho eliminando las enfermedades actuales; algunos tendrán una vida más larga obviamente, pero probablemente no la mayoría. Lo que es seguro, sin embargo, es que la calidad de vida va a mejorar significativamente, y que la vejez dejará de ser el hundimiento desastroso que ahora representa para tanta gente, transformándose en algo más semejante a una condición humana natural. Esto vale la pena, me parece. En efecto, no estoy seguro de que podamos permitirnos, a largo plazo, otro camino.

Lewis Thomas (1913-1993)

*The technologies of medicine. United States Senate Appropriations
Committee on National Priorities, February 1972,*

En: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2591845/pdf/yjbm00162-0005.pdf>