

## Artículo Original de Investigación

# Diferentes valores de glucemia al ingreso y en ayunas predicen mortalidad en el infarto agudo de miocardio. Registro Argentino de Infarto Agudo SAC-FAC

## Different values of glycemia at admission and fasting predict mortality in acute myocardial infarction. Argentine Registry of Acute Infarction SAC-FAC

Stella M Macín, Eduardo R Perna, Julio Bono, Gustavo Cerezo, Heraldo D'Imperio, Adrián D'Ovidio, Yanina Acosta, Rodrigo Zoni, Carlos Tajer, Juan Gagliardi

Federación Argentina de Cardiología (FAC) – Sociedad Argentina de Cardiología (SAC).

### INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Recibido el 19 de Noviembre de 2020  
Aceptado después de revisión  
el 6 de Enero de 2021  
[www.revistafac.org.ar](http://www.revistafac.org.ar)

Los autores declaran no tener  
conflicto de intereses

### Palabras clave:

Infarto Agudo de Miocardio.  
SCACEST.  
Glucemia.

### Keywords:

Acute Myocardial Infarction.  
STEMI.  
Glycemia.

### RESUMEN

**Introducción:** La Hiperglucemia se asocia con evolución adversa en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST (IAMCEST). **Objetivo:** Evaluar el valor pronóstico de la glucemia al ingreso y en ayunas para identificar el riesgo intrahospitalario del IAMCEST.

**Material y métodos:** El ARGEN-IAM-ST fue un registro prospectivo, observacional, realizado en 247 centros argentinos, incluyó pacientes con IAMCEST, entre marzo y diciembre/2015. Del total, se incluyeron en este análisis 1254 casos con determinaciones de glucemia al ingreso y en ayunas.

**Resultados:** La edad media de la población fue de  $66.2 \pm 13.4$  años, 22% fueron mujeres. El 86% recibieron estrategia de reperfusión. La mortalidad intrahospitalaria global en el Registro fue de 8.8%. El área bajo la curva COR para predicción de mortalidad para glucemia al ingreso (GluIn) y en ayunas (GluAy) fue 0,66 y 0,67, y la población fue dividida por el valor menor (1) o mayor (2) de la mediana de 136 y 110 mg/dl, respectivamente. La mortalidad relacionada a estos puntos de cortes respecto a GluIn-1 vs GluIn-2 fue de 3,7 vs 11,3% ( $p < 0.0001$ ), mientras que en GluAy-1 vs GluAy-2 fue 2,8 vs 7,1% ( $p = 0.001$ ). Según los valores al ingreso y alta, se clasificaron en 4 grupos: A) Glucemia en basal y en ayunas normales, B) Basal baja y en ayunas alta, 3) Basal alta y ayunas baja y 4) siempre elevada, siendo la mortalidad de 2; 3,5; 4,2 y 8,7%, respectivamente ( $p < 0.0001$ ). Análisis de regresión logística múltiple (incluyó GluIn, GluAy, sexo, edad, ritmo sinusal al ingreso, infarto de cara anterior, diabetes, tabaquismo, presión sistólica y diastólica al ingreso, frecuencia cardíaca, creatinina e insuficiencia cardíaca): las variables asociadas significativamente con mortalidad intrahospitalaria fueron GluIn  $> 136$  mg/d (OR: 2,148; IC 95% 1,051-4,388;  $p = 0,01$ ); edad (OR 1,073; IC 95% 1,044-1,102;  $p = 0,002$ ) y la insuficiencia cardíaca (OR 20; IC 95% 7.700-51.985;  $p < 0,001$ ).

**Conclusión:** La glucemia es un fuerte predictor de mortalidad hospitalaria en el infarto. Los valores relacionados con el riesgo son diferentes entre el ingreso ( $> 136$  mg/dl) y en ayunas ( $> 110$  mg/dl). Sin embargo, la determinación de glucemia a la admisión de un IAMCEST representa el mejor indicador metabólico de alto riesgo.

### Different values of glycemia at admission and fasting predict mortality in acute myocardial infarction. Argentine Registry of Acute Infarction SAC-FAC

#### ABSTRACT

**Introduction:** Hyperglycemia is associated with adverse evolution in ST-elevation myocardial infarction (STEMI). **Objectives:** To evaluate the prognostic value of blood sugar level at admission and fasting to identify the in-hospital risk of STEMI.

**Material and methods:** The ARGEN-IAM-ST was a prospective, observational registry, conducted on 247 Argentine centers, including patients with STEMI, between March and December/2015. From the total, 1254 cases were included in this analysis with determinations of glycemia on admission and fasting.

**Results:** The average age of the population was  $66.2 \pm 13.4$  years, 22% were women. Eighty-six percent received reperfusion strategy. Overall in-hospital mortality in the Registry was 8.8%. The

area under the ROC curve for mortality prediction for glycemia at admission (GluAd) and fasting (GluFas) was 0.66 and 0.67, and the population was divided by the lowest value (1) or greater (2) of the median of 136 and 110 mg/dl, respectively.

The mortality related to these cutoff points with respect to GlyAd-1 vs GlyAd-2 was 3.7 vs 11.3% ( $p < 0.0001$ ), and GlyFas-1 vs GlyFas-2 was 2.8 vs 7.1% ( $p = 0.001$ ). According to the admission and discharge values, they were classified into 4 groups: A) Normal glycemia at baseline and fasting, B) Low basal and high fasting, 3) High basal and low fasting and 4) Always high, mortality being two; 3.5; 4.2 and 8.7%, respectively ( $p < 0.0001$ ).

Multiple logistic regression analysis (including GlyAd, GlyFas, gender, age, sinus rhythm on admission, anterior infarction, diabetes, smoking, systolic and diastolic pressure on admission, heart rate, creatinine and heart failure): variables significantly associated with in-hospital mortality were GlyAd  $> 136$  mg/d (OR: 2.148, 95% CI 1.051-4.388,  $p = 0.01$ ); age (OR 1.073, 95% CI 1.044-1.102,  $p = 0.002$ ) and heart failure (OR 20, 95% CI 7.700-51.985,  $p < 0.001$ ).

**Conclusions:** Glycemia is a strong predictor of hospital mortality due to infarction. The risk-related values are different between admission ( $> 136$  mg/dl) and fasting ( $> 110$  mg/dl). However, blood glucose determination at STEMI admission represents the best high-risk metabolic indicator.

## INTRODUCCIÓN

Los grandes avances en las enfermedades cardiovasculares, y específicamente en el tratamiento del síndrome coronario agudo (SCA), tuvieron un impacto significativo en la morbimortalidad de pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST)<sup>1</sup>. A pesar de estos avances, la diabetes continúa siendo un importante factor riesgo cardiovascular<sup>2,3</sup>.

Numerosos estudios han centrado su atención en el valor pronóstico de la hiperglucemia en el infarto agudo de miocardio independientemente de que tuvieran diabetes conocida<sup>4</sup>. En este sentido, el estudio de Sala y colaboradores, en 662 pacientes con infarto agudo de miocardio de Girona, mostraron que valores de glucemia al ingreso mayores de 6,67 mmol/l tenían una mortalidad en los primeros 28 días cuatro veces mayor que aquellos con cifras inferiores, independientemente del antecedente de diabetes previa<sup>5</sup>. Un estudio similar de Foo K, y cols en 2.127 pacientes con SCA estratificaron la glucemia de ingreso por cuartiles a partir de 5,8 mmol/l y observaron una relación incremental entre cifras de glucemia, grado de disfunción ventricular y muerte durante el ingreso hospitalario<sup>6,7</sup>.

Las razones del aumento del riesgo son debidas a la presencia de co-morbilidades como insuficiencia renal, diabetes o insuficiencia cardíaca<sup>8</sup>. De particular interés son los estados pro-inflamatorios y trombóticos, así como el aumento de la reactividad plaquetaria en diabéticos que posiblemente requiera un régimen anti-plaquetario más agresivo<sup>9</sup>. Un subanálisis del estudio TRITON-TIMI 38 mostró mayor reducción en el punto final primario (muerte cardiovascular, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular) con prasugrel en comparación con clopidogrel en diabéticos con síndrome coronario agudo<sup>10</sup>.

Existen pocos datos en Latino América y especialmente en Argentina referidos al valor de la glucemia en la admisión y en ayunas en pacientes con infarto agudo de miocardio. El objetivo del presente trabajo fue evaluar el valor pronóstico de la glucemia al ingreso y en ayunas para identificar el riesgo intrahospitalario del IAMCEST.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

La Encuesta Nacional de Infarto Agudo de Miocardio con Elevación del ST en la República Argentina (**ARGEN-IAM-ST**) fue un registro prospectivo, observacional, multicéntrico realizados en conjunto por la Federación Argentina de Cardiología y la Sociedad Argentina de Cardiología en 247 centros de todas las provincias argentinas y la Ciudad Autónoma de Buenos Aires incluyendo un total de 1759 pacientes con diagnóstico de IAMCEST de  $< 36$  horas de evolución<sup>11</sup>.

Los **criterios de inclusión** al registro fueron sospecha de infarto agudo de miocardio (IAM) y alguno de los siguientes: 1) elevación del segmento ST  $\geq 1$  mV en al menos dos derivaciones de los miembros o  $\geq 2$  mV en al menos dos derivaciones precordiales contiguas; 2) IAM evolucionado con nuevas ondas Q de menos de 36 hs desde el inicio de los síntomas; 3) sospecha de IAM inferoposterior (infradesnivel horizontal del ST de V1 a V3 sugestivo de oclusión aguda de arteria coronaria circunfleja); o 4) bloqueo completo de rama izquierda nuevo o presuntamente nuevo. Los **criterios de exclusión** fueron diagnóstico de SCA sin elevación del ST y aquellos infartos con más de 36 hs. de evolución.

El período de inclusión fue de 3 meses consecutivos en cada centro, entre marzo y diciembre de 2015. Para el presente estudio se incluyeron los pacientes con disponibilidad de glucemia al ingreso al registro y en ayunas.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el comité de Bioética de la Sociedad Argentina de Cardiología y por la Secretaría de Docencia de la Federación Argentina de Cardiología. Dependiendo de las regulaciones locales y las políticas Institucionales, el protocolo fue sometido a evaluaciones por comités a nivel local. El protocolo fue registrado en ClinicalTrials.gov con el número NCT2458885.

### • Evaluación de la glucemia.

Se realizaron determinaciones de glucemia al ingreso y en ayunas.

### • Punto final.

El punto final evaluado en el estudio fue mortalidad intrahospitalaria por todas las causas.

### Recolección de datos

La recolección de los datos se realizó vía web, en una ficha en formato electrónico especialmente diseñada por el Centro de Teleinformática Médica de la Federación Argentina de Cardiología (CETIFAC), lo que permitió un monitoreo en línea de las variables ingresadas. La privacidad de los pacientes en el registro se garantizó dado que los nombres o iniciales de los pacientes no se almacenaron en la base de datos, y fueron identificados por un número correlativo por centro.

### Análisis Estadístico

Las variables cualitativas se presentan como frecuencias y porcentajes y las cuantitativas, como media  $\pm$  desvío estándar (DE) o mediana y rango intercuartilo 25-75% (RIC) según su distribución. El análisis de las variables discretas se realizó a través de chi cuadrado y el de las continuas por el test de t o Kruskal Wallis para datos no apareados o el análisis de la varianza (ANOVA) según correspondiera. Se construyó Curva ROC para establecer el mejor punto de corte de la glucemia al ingreso y en ayunas. Con las variables asociadas en forma significativa con mortalidad en el análisis univariado, se construyó un modelo de regresión logística múltiple para identificar predictores independientes del punto final de mortalidad. Se consideró significativo un valor de  $p < 0,05$ . El análisis se realizó con el programa IBM SPSS 24.

### RESULTADOS

Del total de la población, ingresaron 1254 pacientes, aquellos que tenían determinaciones de glucemia al ingreso y en ayunas.

La edad media de la población fue de  $66.2 \pm 13.4$  años, 22% fueron mujeres. El 86% recibieron estrategia de reperfusión. La mortalidad intrahospitalaria global en el registro fue de 8.8%. El área bajo la curva ROC para predicción de mortalidad para glucemia al ingreso (GluIn) y en ayunas (GluAy) fue 0.66 y 0.67, y la población fue dividida por el valor menor (1) o mayor (2) a la mediana de 136 y 110 mg/dl, respectivamente (Figura 1). La mortalidad relacionada a estos puntos de cortes respecto a GluIn-1 vs GluIn-2 fue de 3,7 vs 11,3% ( $p < 0.0001$ ), mientras que en GluAy-1 vs GluAy-2 fue 2,8 vs 7,1% ( $p = 0.001$ ) (Figura 2).

Según los valores de glucemia al ingreso y al alta, se clasificaron en 4 grupos: A) Glucemia en basal y ayunas normal, B) Basal baja y en ayunas alta, 3) Basal alta y ayunas baja y 4) siempre elevada, siendo la mortalidad de 2; 3.5; 4.2 y 8.7%, respectivamente ( $p < 0.0001$ ) (Figura 3).

La mortalidad relacionada con cuartiles de glucemia: al ingreso cuartiles I (11 ptes) 2.9%, II (18 ptes) 4.6%, III (30 ptes) 7.9% y IV (57 ptes) 15% (Tabla 1); y en ayunas: I (8 ptes) 2.5%, II (10 ptes) 3.2%; III (16 ptes) 5.2%, y IV 9.3% (Tabla 2).

Se construyó un análisis de regresión logística múltiple con las siguientes variables GluIn, GluAy, sexo, edad, ritmo-sinusal al ingreso, infarto de cara anterior, diabetes, tabaquismo, presión sistólica y diastólica al ingreso, fre-

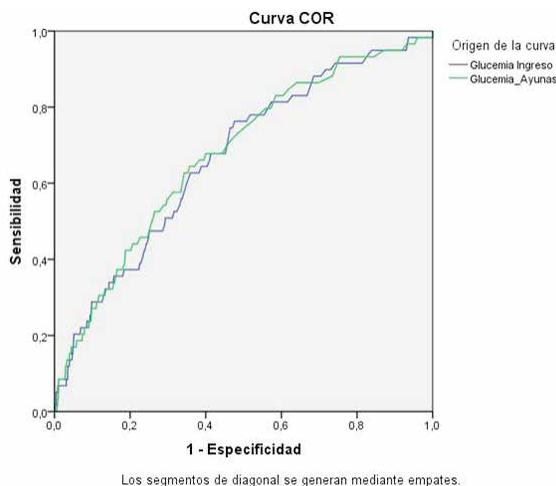


FIGURA 1.

Curvas ROC de glucemia al ingreso y en ayunas. Área bajo la curva para mortalidad de glucemia al ingreso y en ayunas fue de 0.66 y 0.67, y permitió dividir a la población con valores menores o mayores de la mediana de glucemia de 136 and 110 mg / dl, respectivamente.

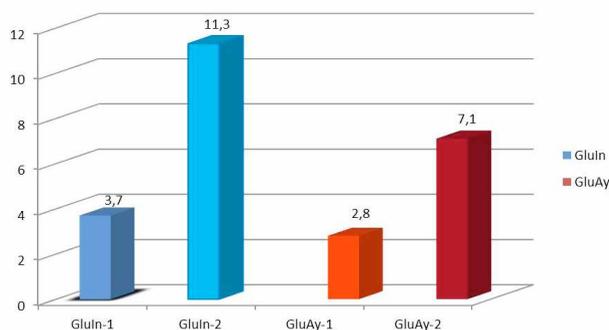


FIGURA 2.

La mortalidad según puntos de cortes respecto a GluIn-1 vs GluIn-2 fue de 3,7 vs 11,3% ( $p < 0.0001$ ), y GluAy-1 vs GluAy-2 fue 2,8 vs 7,1% ( $p = 0.001$ ).

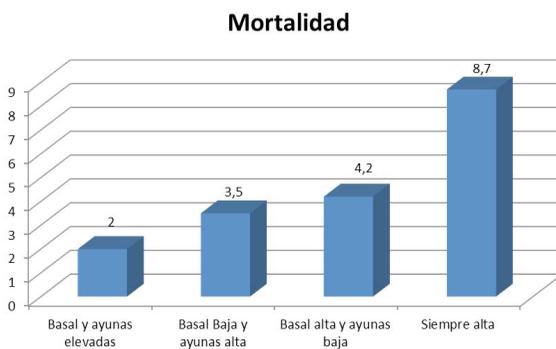


FIGURA 3.

Se advierten 4 grupos: A) Glucemia en basal y en ayunas normales, B) Basal baja y en ayunas alta, 3) Basal alta y ayunas baja y 4) siempre elevada, siendo la mortalidad de 2; 3.5; 4.2 y 8.7%, respectivamente ( $p < 0.0001$ ).

TABLA 1.

Mortalidad según de "cuartiles" de glucemia al ingreso

Cuartilo de Glucemia	N (ptes)	% mortalidad	P=
I	11	2.9	<0.0001
II	18	4.6	<0.0001
III	30	7.9	<0.0001
IV	57	15	<0.0001

TABLA 2.

Mortalidad según de "cuartiles" de glucemia en ayunas

Cuartilo de Glucemia	N (ptes)	% mortalidad	P=
I	8	2.5	0.001
II	10	3.2	0.01
III	16	5.2	0.001
IV	29	9.3	0.001

cuencia cardíaca, creatinina e insuficiencia cardíaca: las variables asociadas significativamente con mortalidad intrahospitalaria fueron GluIn >136 mg/d (OR: 2,148; IC 95% 1,051-4,388; p=0,01); edad (OR 1,073; IC 95% 1,044-1,102; p=0,002) e insuficiencia cardíaca (OR 20; IC 95% 7.700-51.985; p<0,001) (Tabla 3).

La hiperglucemia se asoció con evolución adversa en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST.

## DISCUSIÓN

Este estudio mostró que la glucemia es un fuerte predictor de mortalidad hospitalaria en el infarto. Los valores relacionados con el riesgo son diferentes entre la glucemia al ingreso (>136 mg/dl) y en ayunas (>110 mg/dl). Sin embargo, la determinación de glucemia a la admisión de un IAMCEST representa el mejor indicador metabólico de alto riesgo.

Existen tres hipótesis principales sobre por qué la hiperglucemia presagia mayor mortalidad en pacientes con infarto agudo. La glucemia elevada puede ser una respuesta fisiológica a las hormonas, como epinefrina o cortisol, que se liberan bajo estrés sistémico y, por lo tanto, puede indicar mayor gravedad general de la enfermedad. Aquellos sujetos con áreas más grandes de isquemia miocárdica y mayor deterioro de la función ventricular izquierda puede tener una activación simpática más fuerte, conduciendo a niveles más altos de glucemia. La hiperglucemia puede ser un indicador de desregulación del metabolismo sistémico y específico, señalización de insulina alterada<sup>12</sup>. En este sentido, la resistencia a la insulina causa no solo hiperglucemia sino también puede conducir a una reducción en la producción de energía en el corazón y otros órganos, generando una disminución de la tolerancia a la hipoperfusión<sup>13</sup>. Y la hiperglucemia aguda está implicada en la activación de otros procesos patológicos que podría contribuir a lesión celular y tisular, como aumento de la formación de radicales libres y estrés oxidativo, inducción de un estado protrombótico y empeoramiento de la función endotelial<sup>14</sup>.

La hiperglucemia se asocia con mayor grado de obstrucción microvascular en diabéticos y no diabéticos, aunque la

TABLA 3.

Análisis univariado y multivariado de mortalidad.

Variables	Univariado	Multivariado			
	P=	p	HR	IC 95%	
				Inferior	Superior
Sexo masculino (Sí/No)	0,003				
Edad (años)	<0,001	0,001	1,073	1,044	1,102
ECG ingreso sinusal (Sí/No)	0,001				
Insuficiencia cardíaca: Historia (Sí/No)	0,001	<0,001	20	7.700	51.985
Localización anterior (Sí/No)	0,003				
Diabetes (Sí/No)	0,001				
Tabaquismo (Sí/No)	0,002				
PAS (mmHg)	0,003				
PAD (mmHg)	0,015				
FC (lpm)	<0,001				
GluIn >136 (mg/dl)	<0,001	0,01	2,148	1,051	4,388
GluAy >110 (mg/dl)	0,02				
Creatinina (mg/dl)	0,003				

ECG: electrocardiograma, PAS: Presión arterial sistólica, PAD: Presión arterial diastólica, FC: Frecuencia cardíaca, GluIn: glucemia al ingreso, GluAy: glucemia en ayunas.

asociación es más evidente en diabéticos. La hiperglucemia se asocia con depresión de la fracción de eyección ventricular izquierda independientemente del estado previo de diabetes<sup>15,16</sup>.

Los principales hallazgos de este estudio fueron que el nivel de glucosa al ingreso fue un predictor independiente de mortalidad a 30 días, pero no mortalidad tardía en sobrevivientes de 30 días. Este hallazgo fue independiente del estado de diabetes conocido al ingreso, y cuando se ajusta para el nivel de glucosa en admisión, el estado conocido de diabetes al ingreso no fue predictor independiente de mortalidad a corto y largo plazo, hasta 3 años después del evento índice (*Litwin SE. Diabetes 2014*).

Estudios previos analizaron el impacto de la glucemia en la admisión sobre la mortalidad de pacientes con infarto de miocardio. Timmer JR y cols<sup>17</sup>, investigaron el impacto de la glucosa al ingreso en la mortalidad después de un STEMI usando valores de corte idénticos al presente análisis. En la evaluación visual de las curvas de supervivencia, se pudo apreciar que la mayoría de las muertes ocurrieron dentro de los primeros 30 días, después de los cuales las pendientes de las curvas parecen comparables y ya no divergen.

Observaciones similares se realizaron en otros estudios, utilizando diferentes valores de corte para ingreso de glucosa y algunos con trombolíticos. Ishihara y cols, y Rasoul y cols realizaron un análisis de supervivencia similar para estudiar el impacto pronóstico de nivel de glucosa al ingreso de 11.0 mmol/L. Concluyeron que un valor de glucosa de 11.0 mmol/L fue predictor de mortalidad a 30 días, no a partir de entonces. Estos estudios tuvieron varias limitaciones<sup>18</sup>. En el estudio de Ishihara y cols (n=802) se incluyeron pacientes con STEMI y no STEMI, con noventa por ciento de pacientes tratados con ATC primaria. Rasoul y cols (n=504) excluyeron pacientes con diabetes y realizaron ATC primaria en 85% de sus pacientes<sup>19</sup>.

En el presente trabajo la mortalidad intrahospitalaria global en el registro fue de 8.8%. El área bajo la curva COR para predicción de mortalidad para glucemia al ingreso (GluIn) y en ayunas (GluAy) fue 0.66 y 0.67, y la población fue dividida por el valor menor (1) o mayor (2) de la mediana de 136 y 110 mg/dl, respectivamente. La mortalidad relacionada a estos puntos de cortes respecto a GluIn-1 vs GluIn-2 fue de 3,7 vs 11,3% (p<0.0001).

El infarto agudo de miocardio con ST tiene lesiones más graves y mayor riesgo de enfermedad coronaria severa con peor pronósticos a corto y largo plazo. La hiperglucemia por estrés se refiere a la hiperglucemia transitoria que ocurre durante el curso de la enfermedad<sup>20</sup>.

La hiperglucemia por estrés está estrechamente relacionado con la mortalidad en pacientes con infarto, en un metaanálisis con 1856 pacientes con STEMI, el riesgo de muerte hospitalaria en pacientes no diabéticos con hiperglucemia fue 3.9 veces mayor que aquellos sin hiperglucemia<sup>21</sup>.

En el presente trabajo según los valores al ingreso y alta, se clasificaron en 4 grupos: A) Glucemia en basal y en ayunas elevadas, B) Basal baja y en ayunas alta, 3) Basal alta y ayunas baja y 4) siempre elevada, siendo la mor-

talidad para cada uno de los grupos de 2; 3.5; 4.2 y 8.7%. Vemos que aquellos pacientes que cuando la glucemia se presenta persistentemente elevada tiene mayor mortalidad. De allí la importancia de tratar agresivamente los valores elevados de glucemia al momento de admisión lo cual reduce la mortalidad.

Los niveles de hemoglobina glicosilada elevados también se asocian con mayor riesgo de mortalidad hospitalaria, lo que sugiere un efecto perjudicial directo sobre la reperfusión<sup>22</sup>. Además, en pacientes con diabetes mellitus, las alteraciones en el metabolismo de la glucosa "per se" también puede tener un impacto negativo en la reperfusión miocárdica, como niveles elevados de ácidos grasos libres durante la hiperglucemia, los cuales reducen la vasodilatación derivada del endotelio de la vasculatura miocárdica y la hiperglucemia causa el taponamiento de leucocitos en la microvasculatura del miocardio e incremento de las propiedades procoagulables de las plaquetas<sup>23,24</sup>.

Lønborg y cols en un análisis post hoc de un ensayo clínico aleatorizado con exenatida / placebo administrado por vía intravenosa, 15 minutos antes y que continuó durante 6 horas después de una angioplastia en pacientes con infarto con elevación del segmento ST, evaluaron la relación entre hiperglucemia en la admisión (definida como glucosa en sangre  $\geq 149$  mg/dL en pacientes sin diabetes conocida e  $\geq 231$  mg/dL en pacientes con diabetes) y área en riesgo, tamaño del infarto e índice de rescate miocárdico, empleando una combinación de gadolinio realizada 1 a 7 días después del infarto y realce tardío realizado aproximadamente 3 meses después del infarto<sup>25</sup>. De los 387 pacientes asignados al azar, solo 210 contaban con valoración del tamaño de infarto y 185 con datos sobre el área en riesgo. Se consideró en este análisis la asociación de hiperglucemia al ingreso y área en riesgo, y la interacción entre el estado glucémico al ingreso y el efecto cardioprotector de exenatida. Este estudio, mostró que la hiperglucemia se asociaba con área en riesgo más grande y mayor tamaño del infarto.

Estos hallazgos apoyan la hipótesis de que la hiperglucemia es un marcador de territorio isquémico en riesgo, en lugar de un mediador directo de lesión isquémica o de reperfusión. Los autores informaron, previamente, que exenatida era una agente cardioprotector efectivo, como lo indica la reducción en el tamaño del infarto en aquellos que recibieron este fármaco.

Es probable que la hiperglucemia en el entorno del SCA sea principalmente un marcador de mayor carga isquémica, y por lo tanto el espectador inocente más bien que el provocador<sup>26</sup>. Esto puede explicar por qué la mayoría de los ensayos que utilizan insulina como un medio para lograr un mejor control de glucemia durante un SCA no han demostrado beneficios clínicos significativos. Futuros estudios pueden estar dirigidos a explorar otras intervenciones terapéuticas que juegan un papel más directo en la cardioprotección durante y después reperfusión coronaria, como ser las gliflozinas y antagonistas del receptor GLP-1<sup>27,28</sup>.

### Glucemia al ingreso y en ayunas como predictor pronóstico

La prevalencia de hiperglucemia al ingreso con niveles de glucemia mayores de 140 mg/dl en diferentes estudios epidemiológicos varía del 51% al 58% de pacientes ingresados con IAM<sup>29</sup>. En pacientes con infarto, la hiperglucemia en el momento del ingreso, independientemente del estado diabético, se ha relacionado con resultados adversos tanto a corto como a largo plazo<sup>30,31,32</sup>. Varios ensayos mostraron que la hiperglucemia después del ingreso hospitalario puede tener un papel pronóstico más importante que la hiperglucemia al ingreso en términos de morbi-mortalidad<sup>33,34</sup>. En el presente trabajo la mortalidad relacionada a glucemia al ingreso y en ayunas divida por el valor menor (1) o mayor (2) de la mediana de 136 y 110 mg/dl, en GluIn-1 vs GluIn-2 fue de 3,7 vs 11,3% ( $p < 0.0001$ ), en GluAy-1 vs GluAy-2 fue 2,8 vs 7,1% ( $p = 0.001$ ). Lo que muestra es que la mortalidad es de más del doble tanto para la glucemia al ingreso como la glucemia en ayunas. A su vez el análisis de regresión logística múltiple observo que el valor de glucemia al ingreso  $> 136$  mg/d tuvo 2,148 veces más posibilidad de muerte que aquellos con valores menores a ese punto de corte.

Suleiman M y cols, mostraron que la glucosa en ayunas era superior a la glucosa al ingreso para predecir mortalidad a 30 días en 735 pacientes con IAM no diabéticos<sup>35</sup>. Loomba RS y Arora R realizaron una extensa revisión sistémica y pudieron demostrar que los niveles de glucosa persistentes ofrecen un mejor modelo para predecir la mortalidad por SCA que los niveles de glucosa al ingreso<sup>36</sup>. Hallazgos similares vemos en el presente trabajo donde la mortalidad fue más alta cuando la glucemia fue persistentemente elevada, que se observa en la *Figura 2*.

### Limitaciones

Una de las principales limitaciones es el tamaño de la muestra, el hecho de no contar en la totalidad de pacientes con la glucemia en ayunas y al ingreso. Si bien no fue objetivo primario del registro, en un subanálisis la idea es poder estratificar rápidamente el riesgo y para ello se debe utilizar herramientas sencillas en la admisión<sup>37</sup>.

### Implicaciones clínicas

Este registro mostró la realidad del manejo del IAMCEST en nuestro país, donde la glucemia al ingreso y en ayunas con área bajo la curva COR para predicción de mortalidad para glucemia al ingreso y en ayunas es de 0,66 y 0,67, con valores menores (1) o mayores (2) de la mediana de 136 y 110 mg/dl, respectivamente, la mortalidad relacionada a estos puntos de cortes respecto a GluIn-1 vs GluIn-2 fue de 3,7 vs 11,3%, casi 3 veces mayor mortalidad.

Si bien se han logrado avances significativos en el tratamiento y prevención de enfermedades cardiovasculares, hiperglucemia en el escenario del infarto agudo de miocardio sigue siendo un área donde la terapia agresiva podría conducir a una mejora significativa en los resultados<sup>38,39</sup>.

Un marcador sencillo, como este dato de laboratorio, permitiría una rápida estratificación de pacientes que requieren más potentes terapia antiplaquetaria y una estrategia de reperfusión más rápida, fundamentalmente para pacientes de alto riesgo. Por ello, sería oportuno implementar a nivel nacional la instrumentación de algoritmos de alarma, en los cual se incluya a la glucemia de ingreso y ayunas, que permitan la derivación de estos casos a centros de mayor complejidad para intentar mejorar el pronóstico de estos pacientes. Es probable que drogas como las gliflozinas puedan en el jugar un rol fundamental en este escenario<sup>40</sup>.

### CONCLUSIONES

La glucemia es un fuerte predictor de mortalidad hospitalaria en el infarto. Los valores relacionados con el riesgo son diferentes entre el ingreso ( $> 136$  mg/dl) y en ayunas ( $> 110$  mg/dl). Sin embargo, la determinación de glucemia a la admisión de un IAMCEST representa el mejor indicador metabólico de alto riesgo.

### BIBLIOGRAFIA

- Sanjuán R, Núñez J, Blascoa ML, et al. Implicaciones pronosticas de la hiperglucemia de estrés en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Estudio observacional prospectivo Rev Esp Cardiol **2011**; 64 (3): 201-207.
- Ibáñez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) Authors/Task Force Members. Eur Heart J **2018**; 39: 119-77.
- Chakrabarti AK, Singh P, Gopalakrishnan L, et al. Admission hyperglycemia and acute myocardial infarction: outcomes and potential therapies for diabetics and nondiabetics Cardiol Res Pract **2012**; 2012: 704314.
- Macín SM, Perna ER, Coronel ML, et al. Influencia de la concentración de glucemia en el momento del ingreso en la evolución a largo plazo de los pacientes con síndrome coronario agudo. Rev Esp Cardiol **2006**; 59: 1268-75.
- Sala J, Masiá R, González de Molina FJ, et al. Short-term mortality of myocardial infarction patients with diabetes or hyperglycaemia during admission. J Epidemiol Community Health **2002**; 56: 707-12.
- Foo K, Cooper J, Deane A, et al. A single serum glucose measurement predicts adverse outcomes across the whole range of acute coronary syndromes. Heart **2003**; 89: 512-16.
- Abadala AC, Serra Flores J. Relevancia de la hiperglucemia en el síndrome coronario agudo. The significance of hyperglycemia in acute coronary syndrome. Rev Esp Cardiol **2008**; 61 (5): 447-50.
- Dungan KM, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycaemia. Lancet. **2009**; 373: 1798-807.
- Ceriello A. Acute hyperglycaemia: a 'new' risk factor during myocardial infarction. Eur Heart J **2005**; 26: 328-31.
- Macín SM. Hyperglycemia and insulin in myocardial infarction: the controversy continues. Med Clin **2008**; 130: 613-14.
- National Survey of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction in Argentina (ARGEN-IAM-ST). Gagliardi J, Charask A, Perna Ed, et al. Rev Argent Cardiol **2016**; 84: 548-57.
- Gomez-Arbelaeza D, Sánchez-Vallejo d G, Perez M, et al. Hiperglucemia se asocia a mayor número de desenlaces adversos en individuos latinoamericanos con infarto agudo de miocardio. Clin Investig Arterioscler **2016**; 28 (1): 9-18.

13. López de Sá E. La hiperglucemia en el síndrome coronario agudo: ¿objetivo terapéutico o espectador que confiere un mayor riesgo? *Rev Clin Esp* **2011**; 211 (6): 298-300.
14. Martins H, Monteiro S, Goncalves F, et al. Glucemia en los síndromes coronarios agudos? Hasta que nivel debe reducirse? *Rev Esp Cardiol* **2015**; 68 (1): 25-30.
15. Litwin SE. Hyperglycemia and adverse outcomes in acute coronary syndromes: is serum glucose the provocateur or innocent bystander? *Diabetes* **2014**; 63: 2209-12.
16. Macín SM, Coronel ML, Perna ER, et al. Prevalence of new alterations of glycemia in acute coronary syndrome. *Rev Fed Arg Cardiol* **2019**, 48(1):14-20.
17. Timmer JR, Hoekstra M, Nijsten MWN, et al. Prognostic value of admission glycosylated hemoglobin and glucose in nondiabetic patients with ST-segment-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *Circulation* **2011**; 124 (6): 704-11.
18. Hirsch IB, O'Brien KD. How to best manage glycemia and non-glycemia during the time of acute myocardial infarction. *Diabetes Technol Ther* **2012**; 14 (Suppl 1): S22-32.
19. Hoebbers LP, Damman P, Claessen BE, et al. Predictive value of plasma glucose level on admission for short and long term mortality in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* **2012** 1; 109 (1): 53-9.
20. Qin Y, Yan G, Qia Y, Changle M, et al. Relationship between Random Blood Glucose, Fasting Blood Glucose, and Gensini Score in Patients with Acute Myocardial Infarction. *Biomed Res Int.* **2019**; 2019: 9707513.
21. Lerario AC, Coretti FM, Oliveira SF, et al. The prevalence of diabetes and stress hyperglycemia in the acute myocardial infarction patients]. *Arq Bras Endocrinol Metabol* **2008**; 52 (3): 465-72.
22. Niccoli G, Montone RA, Ibáñez B, et al. Optimized treatment of ST-elevation myocardial infarction the unmet need to target coronary microvascular obstruction as primary treatment goal to further improve prognosis. *Circ Res* **2019**; 125: 245-58.
23. Angeli F, Reboldi G, Poltronieri C, et al. Hyperglycemia in acute coronary syndromes: from mechanisms to prognostic implications. *Ther Adv Cardiovasc Dis* **2015**; 9 (6): 412-24.
24. Benamer S, Eljazwi I, Mohamed R, et al. Association of hyperglycemia with in-hospital mortality and morbidity in Libyan patients with diabetes and acute coronary syndromes. *Oman Med J* **2015**; 30 (5): 326-30.
25. Lønborg J, Vejstrup N, Kelbæk H, et al. Impact of Acute Hyperglycemia on Myocardial Infarct Size, Area at Risk, and Salvage in Patients With STEMI and the Association With Exenatide Treatment: Results From a Randomized Study. *Diabetes* **2014**; 63: 2474-85.
26. Monteiro S, Monteiro P, Goncalves F, et al. Providencia. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* **2010**; 17: 155-59.
27. Levine MJ. Empagliflozin for Type 2 Diabetes Mellitus: An Overview of Phase 3 Clinical Trials. *Curr Diabetes Rev* **2017**; 13 (4): 405-23.
28. Talamali Amrane. Hyperglycemia on admission and coronary reperfusion therapy during the acute phase of a STEMI in non-diabetic patients. *JACC* **2017**; Suppl B, 18. TCT-632.
29. Wei CH, Litwin SE. Hyperglycemia and adverse outcomes in acute coronary syndromes: Is serum glucose the provocateur or innocent bystander? *Diabetes* **2014**; 63: 2209-12.
30. Pan W, Lu H, Lian B, et al. Prognostic value of HbA1c for in-hospital and short-term mortality in patients with acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Cardiovasc Diabetol* **2019**; 18, 169.
31. Radke PW, Schunkert H. Glucose-lowering therapy after myocardial infarction: more questions than answers. *Eur Heart J* **2008**; 29 (2): 141-43.
32. Anselmino M, Ohrvik J, Malmberg K, et al. Euro Heart Survey Investigators. Glucose lowering treatment in patients with coronary artery disease is prognostically important not only in established but also in newly detected diabetes mellitus: a report from the Euro Heart Survey on Diabetes and the Heart. *Eur Heart J*. **2008**; 29 (2): 177-84.
33. Verges B, Zeller M, Dentan G, et al on behalf of the Observatoire des Infarctus de Cote d'Or Survey Working Group. Impact of Fasting Glycemia on Short-Term Prognosis after Acute Myocardial Infarction. *J Clin Endocrinol Metab* **2007**; 92: 2136-40.
34. Naumt G, Albertal M, Thierer J, et al. La glucemia en ayunas como predictor de mortalidad intrahospitalaria en pacientes con infarto agudo de miocardio sometidos a angioplastia primaria. *Rev Argent Cardiol* **2009**; 77: 361-66.
35. Suleiman M, Hammerman H, Boulos M, 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.
36. Loomba RS, Arora R. Hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic review of hyperglycemia's impact on ACS. *Am J Therap* **2010**; 17 (2): e48-e51.
37. Planer D, Witzensbichler B, Guagliumi G, et al. Impact of hyperglycemia in patients with ST-segment elevation myocardial infarction undergoing percutaneous coronary intervention: the HORIZONS-AMI trial. *Int J Cardiol* **2013**; 167: 2572-79.
38. Mehta SR, Yusuf S, Díaz R, 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.
39. Díaz R, Goyal A, Mehta SR, et al. Glucose-insulin-potassium therapy in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *JAMA* **2007**; 298: 2399-2405.
40. Lee W, Kim SH, Chang-Hwan Yoon CH, et al. Impact of Long-term Glycosylated Hemoglobin in Patients with Acute Myocardial Infarction: a retrospective cohort study. **2020**; 10 (1): 6726.