

Artículo original

Efecto del tratamiento optimizado con insulina en la reactividad plaquetaria tras el alta de pacientes hiperglucémicos con síndrome coronario agudo

David Vivas^{a,*}, Juan C. García-Rubira^a, Esther Bernardo^a, Dominick J. Angiolillo^a, Patricia Martín^b, Alfonso Calle^b, Iván Núñez-Gil^a, Carlos Macaya^a y Antonio Fernández-Ortiz^a

^a Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Clínico San Carlos, Madrid, España

Historia del artículo:

Recibido el 8 de mayo de 2013

Aceptado el 10 de mayo de 2013

On-line el 3 de octubre de 2013

Palabras clave:

Plaquetas

Síndrome coronario agudo

Diabetes mellitus

RESUMEN

Introducción y objetivos: El control intensivo con insulina de la glucemia de pacientes con un síndrome coronario agudo reduce la reactividad plaquetaria durante la fase hospitalaria en comparación con un tratamiento convencional. Sin embargo, se desconoce el efecto en la reactividad plaquetaria con un control estricto de la glucemia a largo plazo.

Métodos: Ensayo prospectivo y aleatorizado que evaluó el efecto de un tratamiento optimizado para el control de la glucemia (objetivo, 80-120 mg/dl) con insulina comparado con un tratamiento convencional (objetivo, < 180 mg/dl) en la reactividad plaquetaria al alta hospitalaria de pacientes con un síndrome coronario agudo e hiperglucemia. El objetivo primario es la valoración de la agregación plaquetaria tras estímulo con adenosina difosfato 20 μ M a los 12 meses de seguimiento.

Resultados: Se incluyó a 104 pacientes (53 al tratamiento optimizado y 51 al convencional). No se encontraron diferencias en las características basales de ambos grupos, incluida la función plaquetaria. A los 12 meses de seguimiento, las cifras de glucemia eran significativamente menores en el grupo de tratamiento optimizado (104 frente a 119 mg/dl; $p < 0,001$). Sin embargo, la agregación plaquetaria tras estímulo con adenosina difosfato 20 μ M no mostró diferencias significativas entre los grupos (tratamiento optimizado frente a convencional, $54,2 \pm 14,3\%$ frente a $55,1 \pm 18,3\%$; $p = 0,81$). Tampoco se objetivaron diferencias significativas con los otros tests de función plaquetaria evaluados.

Conclusiones: El control optimizado de la glucemia con insulina a largo plazo en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo no reduce la reactividad plaquetaria en comparación con un tratamiento convencional.

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Effect of an Optimized Treatment With Insulin on Platelet Reactivity After Discharge in Patients With an Acute Coronary Syndrome and Hyperglycemia

ABSTRACT

Introduction and objectives: Intensive glucose control with insulin in patients with an acute coronary syndrome reduces platelet reactivity during hospitalization, compared to conventional control. However, the effect of strict, long-term glucose control on platelet reactivity in these patients remains uncertain.

Methods: This is a prospective, randomized trial evaluating the effects of optimized glucose control (target glucose, 80-120 mg/dL) with insulin, compared with conventional control (target glucose, <180 mg/dL), on platelet reactivity after hospital discharge in patients with an acute coronary syndrome and hyperglycemia. The primary endpoint was assessment of platelet aggregation after stimulation with adenosine diphosphate 20 μ M at 12-month follow-up.

Results: One hundred four patients were randomized to optimized management (n=53) or conventional management (n=51). There were no differences between groups in baseline characteristics or platelet function. After 12 months of follow-up, blood glucose levels were significantly lower in the optimized treatment group (104 vs 119 mg/dL; $P < .001$). However, platelet aggregation following adenosine diphosphate 20 μ M stimulation showed no differences between the groups (54.2% [14.3%] vs 55.1% [18.3%] respectively; $P = .81$). There were no significant differences for other platelet function tests.

Conclusions: Long-term optimized glucose control with insulin in patients with an acute coronary syndrome did not result in a reduction in platelet reactivity compared to conventional control.

Full English text available from: www.revespcardiol.org/en

© 2013 Sociedad Española de Cardiología. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Platelets

Acute coronary syndrome

Diabetes mellitus

VÉASE CONTENIDO RELACIONADO:

<http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2013.08.012>, Rev Esp Cardiol. 2014;67:3-5.

* Autor para correspondencia: Instituto Cardiovascular, Hospital Clínico San Carlos, Prof. Martín Lagos s/n, 28040 Madrid, España.

Correo electrónico: dvivas@secardiologia.es (D. Vivas).

Abreviaturas

ADP: adenosina difosfato
SCA: síndrome coronario agudo

INTRODUCCIÓN

Los pacientes con un síndrome coronario agudo (SCA) e hiperglucemia tienen mayor riesgo de nuevos eventos cardiovasculares tanto a corto como a largo plazo¹⁻⁴. En los pacientes con hiperglucemia se ha documentado una mayor reactividad plaquetaria⁵ y, entre otros factores, se ha propuesto que la activación plaquetaria podría tener un papel fundamental en este contexto.

A pesar de que no esté establecido que el tratamiento agresivo de las cifras de hiperglucemia se traduzca en una disminución de eventos cardiovasculares⁶⁻¹¹, nuestro grupo ha demostrado recientemente que el control intensivo con insulina en pacientes con SCA e hiperglucemia reduce la reactividad plaquetaria durante la fase hospitalaria¹²; además, esta reducción es tanto mayor cuanto peor fuera el control glucémico previo al evento coronario¹³.

Fuera de la fase aguda, los estudios que han evaluado protocolos para un control estricto de la glucemia a largo plazo también han arrojado resultados clínicos discordantes¹⁴⁻¹⁹. Por ello, las actuales guías de práctica clínica recomiendan un objetivo de control glucémico menos estricto ($HbA_{1c} < 7\%$)²⁰. Por otro lado, los pacientes con cardiopatía isquémica crónica e hiperglucemia también tienen aumentada la reactividad plaquetaria, lo que se asocia a peor pronóstico²¹. Sin embargo, se desconoce el efecto de un control estricto de la glucemia en la reactividad plaquetaria.

En este estudio se evalúa el efecto en la reactividad plaquetaria de un protocolo optimizado para el control de la glucemia con insulina, en comparación con un protocolo convencional.

MÉTODOS

Diseño del estudio

El estudio CHIPS¹² (Control de Hiperglucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo) es un ensayo aleatorizado y unicéntrico que evaluó en una primera aleatorización los efectos de un protocolo intensivo con insulina intravenosa para el control de la glucemia en la reactividad plaquetaria de pacientes con SCA e hiperglucemia. Los detalles y los resultados de esta primera aleatorización del estudio se han publicado recientemente^{12,13}.

Para el estudio a largo plazo, en el momento del alta hospitalaria se volvió a aleatorizar a los pacientes 1:1 a un tratamiento optimizado para el control de la glucemia (glucemia objetivo, 80-120 mg/dl) o un tratamiento convencional (glucemia objetivo, < 180 mg/dl). El manejo optimizado consistió en un seguimiento por una unidad de diabetes mellitus llevada por endocrinólogos expertos en diabetes mellitus. En este grupo, los pacientes recibieron por protocolo insulina ultralenta junto con bolos de insulina rápida en las comidas. Por otro lado, el manejo convencional consistió en un seguimiento por los médicos de atención primaria que a su juicio enviaban o no a los pacientes a un endocrinólogo general. La evaluación de la glucemia se realizó mediante test de glucosa capilar (Accu-Chek[®] Sensor; Roche, Mannheim, Alemania).

En cuanto al manejo tras el SCA, todos los participantes recibieron el tratamiento recomendado por las actuales guías de práctica clínica, salvo contraindicación^{20,22,23}. El estudio se realizó de acuerdo con la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el

comité ético de nuestro centro. Todos los participantes dieron su consentimiento por escrito para la participación en el estudio.

El objetivo primario del estudio se definió como la reducción de la agregación plaquetaria tras estímulo con adenosina difosfato (ADP) 20 μ M evaluado a los 12 meses del SCA. Como objetivos secundarios, se evaluaron la reducción de la función plaquetaria con otros parámetros de agregación y de activación y la incidencia de eventos cardiovasculares.

Análisis de la función plaquetaria

Para el estudio de la función plaquetaria, las muestras sanguíneas se recogieron mediante venopunción del antebrazo; se extrajo un volumen total de sangre de aproximadamente 30 ml, basalmente (en el momento del alta hospitalaria y antes de la aleatorización) y a los 12 meses del tratamiento. Los 3 ml iniciales se desecharon para evitar una activación plaquetaria espontánea. Investigadores ciegos al grupo de intervención asignado analizaron en menos de 1 h todas las muestras.

Agregación plaquetaria

La agregación plaquetaria se valoró mediante un agregómetro de transmisión de luz de dos canales (IZASA, Chrono-Log Model 490) por turbidimetría, utilizando plasma rico en plaquetas²⁴. Se añadieron agonistas plaquetarios como estímulo: ADP 5 y 20 μ M (objetivo primario del estudio), colágeno 6 μ g/ml, epinefrina 20 μ M y péptido del receptor activado de la trombina 25 μ M. El plasma rico en plaquetas se obtuvo tras centrifugación de la sangre citrada durante 10 min a 800 rpm; posteriormente se mantuvo a 37 °C durante 20 min antes de su uso. El plasma pobre en plaquetas se obtuvo a través de una segunda centrifugación del resto de sangre durante 10 min a 2.500 rpm. El recuento plaquetario en el plasma rico en plaquetas se ajustó a 250.000/ μ l mediante dilución del plasma autólogo cuando el recuento plaquetario se encontraba fuera de rango. El análisis de la agregación se realizó ajustando el agregómetro con plasma rico en plaquetas como referencia de 0% de transmisión de luz (0% de agregación) y plasma pobre en plaquetas como referencia del 100%, midiéndose durante 5 min el aumento en la transmisión de luz a través de la suspensión de plasma rico en plaquetas sometida a agitación constante e incubada a 37 °C en presencia de un agonista plaquetario.

Índice de reactividad plaquetaria

La activación del receptor plaquetario P2Y₁₂ se analizó mediante el índice de reactividad plaquetaria. Este índice se determinó mediante la evaluación de la proteína intracelular plaquetaria, según los protocolos previamente publicados²⁵. Brevemente, la fosforilación de la fosfoproteína estimulada por vasodilatador se midió por citometría de flujo (Coulter EPICS XL-MCLTM, SYSTEM IITM Software; Coulter, Miami, Florida, Estados Unidos) usando un *kit* comercial etiquetado con anticuerpos monoclonales (Biocytex Inc.; Marsella, Francia). El índice de reactividad plaquetaria se calculó después de medir la intensidad de fluorescencia media de la fosforilación de fosfoproteína estimulada por vasodilatador tras la adición de prostaglandina E₁ (PGE₁) y PGE₁ + ADP. La PGE₁ incrementa la fosforilación de fosfoproteína estimulada por vasodilatador a través de la estimulación de la adenilato ciclasa, mientras que la unión del ADP a receptores purinérgicos lleva a la inhibición de aquella. De esta forma, la adición de ADP a plaquetas estimuladas con PGE₁ reduce la concentración de fosfoproteína estimulada por vasodilatador fosforilada inducida por PGE₁. La elevación del índice

de reactividad plaquetaria, por lo tanto, indica una *upregulation* de los mecanismos activadores del receptor P2Y₁₂.

Expresión de selectina-P y activación de la glucoproteína IIb/IIIa

La expresión en la superficie plaquetaria del receptor activado de glucoproteína (GP) IIb/IIIa se evaluó usando anticuerpos PAC-1 (PAC1-FITC conjugated, Becton Dickinson; Rutherford, Nueva Jersey, Estados Unidos), como se ha descrito previamente²⁶. La expresión de selectina-P se analizó mediante el anticuerpo anti-CD62P conjugado con ficoeritrina (0,3 mg/ml; Becton Dickinson, San Jose, California, Estados Unidos). Ambos receptores se evaluaron antes y después de la adición de ADP 10 μM. Las muestras se analizaron en 2 h por citometría de flujo (Coulter EPICS XL-MCL™, SYSTEM II™ Software; Coulter, Miami, Florida). La activación plaquetaria se expresó como el porcentaje de plaquetas positivas para la unión con el anticuerpo.

Análisis estadístico

Se comprobó la distribución normal de las variables mediante la prueba de Kolmogorov-Smirnov. Las variables cuantitativas se expresaron mediante la media ± desviación estándar si cumplían la condición de normalidad o mediante mediana [intervalo intercuartílico] en caso contrario. Las variables categóricas se expresaron mediante frecuencias y porcentajes. En todos los casos se comprobó la distribución de la variable frente a los modelos teóricos y se contrastó la hipótesis de homogeneidad de varianzas. La asociación entre variables categóricas se comprobó mediante el test de la χ^2 o el test exacto de Fisher cuando al menos el 25% de los valores presentaban una frecuencia esperada < 5. Se utilizó la prueba de la t de Student para comparar variables cuantitativas con dicotómicas. De no cumplir con la condición de normalidad, se utilizó el test no paramétrico de la U de Mann-Whitney. La asociación entre variables cuantitativas se determinó mediante la correlación de Pearson. Se consideraron significativas la diferencias encontradas con una probabilidad de error ≤ 5% (p ≤ 0,05). Para el análisis de los datos se utilizó el programa SPSS versión 15.0 (SPSS Inc.; Chicago, Illinois, Estados Unidos).

RESULTADOS

De los 115 pacientes aleatorizados en el estudio CHIPS, 5 fallecieron durante el ingreso hospitalario y 6 rechazaron continuar en el estudio en el momento de la segunda aleatorización. En total, al alta hospitalaria se aleatorizó a 104 pacientes a un tratamiento optimizado (n = 53) o convencional (n = 51). Las características basales, en cuanto a variables demográficas, características clínicas, datos de laboratorio y hallazgos angiográficos, se detallan en la [tabla 1](#). No se objetivaron diferencias significativas entre ambos grupos en ninguna de las variables evaluadas, incluido el análisis de la función plaquetaria en el momento del alta hospitalaria ([tabla 2](#)).

Manejo a largo plazo y eventos cardiovasculares

El manejo de la hiperglucemia durante el año de seguimiento, así como el tratamiento administrado y los eventos adversos objetivados, se detallan en la [tabla 3](#). En los pacientes asignados a un tratamiento optimizado se realizó un mayor número de tests de glucemia capilar diarios y se controlaron de manera más exhaustiva (p < 0,001). El tratamiento optimizado, respecto al convencional, supuso un mejor control de la glucemia a los 12 meses (104 frente a 119 mg/dl; p < 0,001), así como un mejor control metabólico evaluado por las cifras de HbA_{1c} (6,4 ± 0,7

Tabla 1
Características clínicas según el grupo de tratamiento

| | Control optimizado | Control convencional | p |
|---|--------------------|----------------------|------|
| <i>Pacientes</i> | 53 | 51 | |
| <i>Edad (años)</i> | 67,2 ± 11,7 | 66,7 ± 12,3 | 0,84 |
| <i>Varones</i> | 34 (64,2) | 33 (64,7) | 0,95 |
| <i>Factores de riesgo</i> | | | |
| Tabaquismo | 18 (34,0) | 13 (25,5) | 0,56 |
| Hipertensión | 41 (77,4) | 35 (68,6) | 0,32 |
| Dislipemia | 24 (45,3) | 27 (52,9) | 0,44 |
| Diabetes mellitus conocida | 36 (67,9) | 29 (56,9) | 0,24 |
| <i>Antecedentes médicos</i> | | | |
| Ictus previo | 1 (1,9) | 0 | 0,32 |
| Enfermedad arterial periférica | 8 (15,1) | 5 (9,8) | 0,42 |
| Insuficiencia renal crónica | 4 (7,5) | 3 (5,9) | 0,74 |
| <i>Episodio de SCA durante la hospitalización</i> | | | |
| SCACEST | 24 (45,3) | 26 (51,0) | 0,56 |
| Localización anterior | 7 (13,7) | 10 (20,0) | 0,40 |
| Clase Killip ≥ 2 | 20 (37,7) | 22 (43,1) | 0,58 |
| Enfermedad multivaso | 25 (51,0) | 28 (56,0) | 0,61 |
| Tratamiento intensivo con insulina al ingreso | 29 (54,7) | 25 (49,0) | 0,56 |
| FEVI (%) | 52,2 ± 13,2 | 50,6 ± 13,6 | 0,54 |
| <i>Análisis de laboratorio</i> | | | |
| Glucosa (mg/dl) | 144 [111-180] | 142 [109-179] | 0,22 |
| HbA _{1c} (%) | 7,5 ± 1,8 | 7,2 ± 1,7 | 0,29 |
| Hematocrito (%) | 38,2 ± 5,9 | 39,5 ± 6,1 | 0,29 |
| Recuento plaquetario (× 10 ³ /μl) | 216,6 ± 74,8 | 214,0 ± 68,3 | 0,88 |
| Creatinina (mg/dl) | 1,2 ± 0,7 | 1,1 ± 0,4 | 0,39 |
| Aclaramiento de creatinina (ml/min)* | 78,5 ± 36,8 | 76,6 ± 30,4 | 0,77 |
| Cistatina C (mg/dl) | 1,0 ± 0,5 | 0,9 ± 0,4 | 0,23 |
| <i>Manejo durante la hospitalización</i> | | | |
| ACTP + stent farmacológico | 28 (54,9) | 19 (38,8) | 0,16 |
| ACTP + stent convencional | 9 (17,0) | 7 (13,7) | 0,84 |
| CRC | 4 (7,8) | 4 (8,2) | 0,95 |
| No revascularizados | 10 (19,6) | 9 (18,4) | 0,87 |
| Ácido acetilsalicílico | 51 (96,2) | 50 (98,0) | 0,59 |
| Clopidogrel | 47 (88,7) | 42 (81,0) | 0,34 |
| Bloqueadores beta | 43 (81,0) | 44 (88,0) | 0,19 |
| Estatinas | 51 (96,2) | 48 (94,0) | 0,96 |
| Insulina al alta hospitalaria | 35 (66,0) | 31 (60,8) | 0,34 |

ACTP: angioplastia coronaria transluminal percutánea; CRC: cirugía de revascularización coronaria; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; HbA_{1c}: glucohemoglobina; SCA: síndrome coronario agudo; SCACEST: síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

Los valores expresan n (%), media ± desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

* Evaluada mediante la fórmula de Cockcroft y Gault²⁷.

frente a 6,8 ± 1,3 mg/dl; p < 0,001). Además, el manejo optimizado mostró un menor deterioro de la función renal en comparación con el manejo convencional. Este hecho se objetivó mejor con la medición de la cistatina C (0,8 ± 0,2 frente a 1,1 ± 0,6; p = 0,03).

No se objetivaron diferencias en cuanto al tratamiento antiagregante, aunque sí en el manejo de la hiperglucemia, con un mayor porcentaje de pacientes tratados con insulina en vez de con antidiabéticos orales en el grupo de tratamiento optimizado. En cuanto a los eventos adversos, un mayor número de pacientes con el manejo optimizado presentaron episodios de hipoglucemia

Tabla 2

Análisis de la función plaquetaria basal (al alta hospitalaria)

| | Control optimizado | Control convencional | p |
|-----------------------------------|--------------------|----------------------|------|
| Pacientes | 53 | 51 | |
| Agregación plaquetaria (%) | | | |
| ADP 5 μ M | 23,1 (20,1) | 24,7 (21,5) | 0,73 |
| ADP 20 μ M | 34,0 (24,8) | 35,2 (28,3) | 0,83 |
| Colágeno 6 μ g/ml | 28,7 (22,2) | 26,1 (28,4) | 0,85 |
| Epinefrina 20 μ M | 20,6 (14,7) | 21,1 (11,9) | 0,69 |
| TRAP 25 μ M | 47,1 (28,2) | 46,4 (29,2) | 0,91 |
| Activación plaquetaria (%) | | | |
| Índice de reactividad plaquetaria | 63,1 (22,0) | 65,3 (22,1) | 0,60 |
| Expresión de selectina-P | 54,9 (22,1) | 53,9 (23,0) | 0,79 |
| Expresión de GPIIb/IIIa | 41,9 (31,7) | 42,7 (32,6) | 0,91 |

ADP: adenosina difosfato; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; TRAP: péptido del receptor activado de la trombina.

(glucemia < 60 mg/dl), pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en el número de episodios de hipoglucemia grave (el 9,4 frente al 2,0%; $p = 0,10$).

Análisis de la función plaquetaria durante el seguimiento

La figura refleja los resultados del análisis de la función plaquetaria a los 12 meses de tratamiento. No se objetivaron diferencias estadísticamente significativas entre el tratamiento optimizado y el convencional, tanto para el objetivo primario del estudio, la agregación plaquetaria tras estímulo con ADP 20 μ M (el 54,2 \pm 14,3% frente al 55,1 \pm 18,3%; $p = 0,81$), como para los demás parámetros analizados: ADP 5 μ M (el 34,0 \pm 15,6% frente al 33,4 \pm 15,8%; $p = 0,87$), colágeno 6 μ g/ml (el 29,1 \pm 23,1% frente al 37,2 \pm 22,9%; $p = 0,17$), epinefrina 20 μ M (el 32,9 \pm 15,0% frente al 30,1 \pm 16,1%; $p = 0,46$), péptido del receptor activado de la trombina 25 μ M (el 67,6 \pm 12,5% frente al 65,8 \pm 14,3%; $p = 0,56$), índice de reactividad plaquetaria (el 59,3 \pm 22,1% frente al 64,2 \pm 22,6%; $p = 0,44$), expresión de GPIIb/IIIa (el 60,1 \pm 16,7% frente al 65,5 \pm 19,2%; $p = 0,21$) y expresión de selectina-P (el 61,0 \pm 23,7% frente al 63,5 \pm 23,4%; $p = 0,65$).

DISCUSIÓN

Nuestro estudio es el primero en evaluar un protocolo para el control intensivo de la glucemia a largo plazo en pacientes con hiperglucemia que han sufrido un SCA. A pesar de que se ha demostrado que los pacientes diabéticos presentan una elevada reactividad plaquetaria⁵, y que a su vez una mayor reactividad plaquetaria se traduce en mayor incidencia de eventos cardiovasculares a largo plazo²¹, nuestro estudio no detectó una reducción significativa de la función plaquetaria con ninguno de los tests analizados tras aplicar un protocolo intensivo con insulina.

Varias son las hipótesis sobre por qué nuestro estudio no objetivó diferencias significativas entre ambos grupos de tratamiento. En primer lugar, los pacientes del estudio tenían un control aceptable del metabolismo hidrogenado en el momento de la inclusión, con HbA_{1c} en ambos brazos < 8%. Dado que se sabe que el beneficio en la reducción de la reactividad plaquetaria con un tratamiento intensivo con insulina es mayor para los pacientes con peor control previo, el beneficio total pudo ser menor en nuestro estudio¹³. En segundo lugar, aunque fue una reducción estadísticamente significativa, las cifras de glucemia alcanzadas en ambos

Tabla 3

Manejo a largo plazo y eventos cardiovasculares según el grupo de tratamiento

| | Control optimizado | Control convencional | p |
|--|--------------------|----------------------|---------|
| Pacientes | 53 | 51 | |
| Control de la glucemia durante el estudio | | | |
| Pacientes fuera de rango ^a | 4 (7,7) | 2 (3,9) | 0,20 |
| Tests de glucosa capilar diarios | 5,4 \pm 2,2 | 2,4 \pm 1,0 | < 0,001 |
| Visitas médicas | 7,4 \pm 2,0 | 3,6 \pm 1,1 | < 0,001 |
| Análisis de laboratorio a los 12 meses | | | |
| Glucosa (mg/dl) | 104 [88-124] | 119 [92-140] | < 0,001 |
| HbA _{1c} (%) | 6,4 \pm 0,7 | 6,8 \pm 1,3 | < 0,001 |
| Hematocrito (%) | 39,5 \pm 5,3 | 39,2 \pm 5,8 | 0,76 |
| Recuento plaquetario ($\times 10^3/\mu$ l) | 227,1 \pm 80,0 | 223,8 \pm 76,4 | 0,57 |
| Creatinina (mg/dl) | 1,1 \pm 0,6 | 1,0 \pm 0,2 | 0,42 |
| Aclaramiento de creatinina (ml/min) ^b | 71,0 \pm 33,4 | 72,8 \pm 27,4 | 0,06 |
| Cistatina C (mg/dl) | 0,8 \pm 0,2 | 1,1 \pm 0,6 | 0,03 |
| Tratamiento a los 12 meses | | | |
| Ácido acetilsalicílico | 51 (96,2) | 50 (98,0) | 0,59 |
| Clopidogrel | 36 (69,4) | 34 (66,7) | 0,80 |
| Antidiabéticos orales | 20 (37,7) | 40 (78,4) | < 0,001 |
| Insulina | 51 (96,2) | 26 (50,9) | < 0,001 |
| Eventos durante el seguimiento | | | |
| Muerte | 2 (3,9) | 1 (2,0) | 0,42 |
| Reinfarto | 4 (7,7) | 6 (12,5) | 0,71 |
| Hipoglucemia < 60 mg/dl | 21 (39,6) | 6 (12,5) | < 0,001 |
| Hipoglucemia grave ^c | 5 (9,4) | 1 (2,0) | 0,10 |
| Hemorragia mayor ^d | 2 (3,9) | 1 (2,0) | 0,74 |
| Hemorragia menor ^d | 6 (11,3) | 5 (9,8) | 0,76 |
| Arritmias ventriculares | 4 (7,5) | 1 (2,0) | 0,19 |

HbA_{1c}: glucohemoglobina.

Los valores expresan n (%), media \pm desviación estándar o mediana [intervalo intercuartílico].

^a Definido como más de un 30% de los controles de glucosa capilar fuera del rango en cada visita.

^b Evaluada mediante la fórmula de Cockcroft y Gault²⁷.

^c Definida como episodio sintomático o concentración < 40 mg/dl.

^d Según la clasificación TIMI²⁸.

grupos de tratamiento son adecuadas, con una diferencia absoluta entre ambos de 15 mg/dl. De hecho, en el estudio DIGAMI-2, las diferencias obtenidas entre ambos grupos de tratamiento eran de 16 mg/dl, y este hecho es uno de los argumentos que los autores dieron para explicar la ausencia de diferencias significativas entre los diferentes tratamientos¹⁶.

Por otro lado, este estudio indica que un protocolo para el control más agresivo de la glucemia a largo plazo enlentece el daño microvascular. Así, se pudo observar que con el control optimizado se redujo el deterioro de la función renal. Es interesante que la cistatina C fuera el parámetro que mejor objetivó el daño renal, por encima del aclaramiento de creatinina o los valores de creatinina plasmática. Este hecho adquiere gran relevancia en la práctica clínica, puesto que se ha demostrado que la cistatina C es un marcador pronóstico independiente en pacientes con un SCA²⁹. Más controversia ha generado en la literatura médica si un protocolo intensivo para el control de la glucemia puede reducir el daño macrovascular. Los últimos estudios publicados muestran resultados contradictorios, incluso con aumento de la mortalidad en el grupo de control intensivo. Parece que el hecho de encontrar una mayor tasa de eventos cardiovasculares en alguno de ellos se

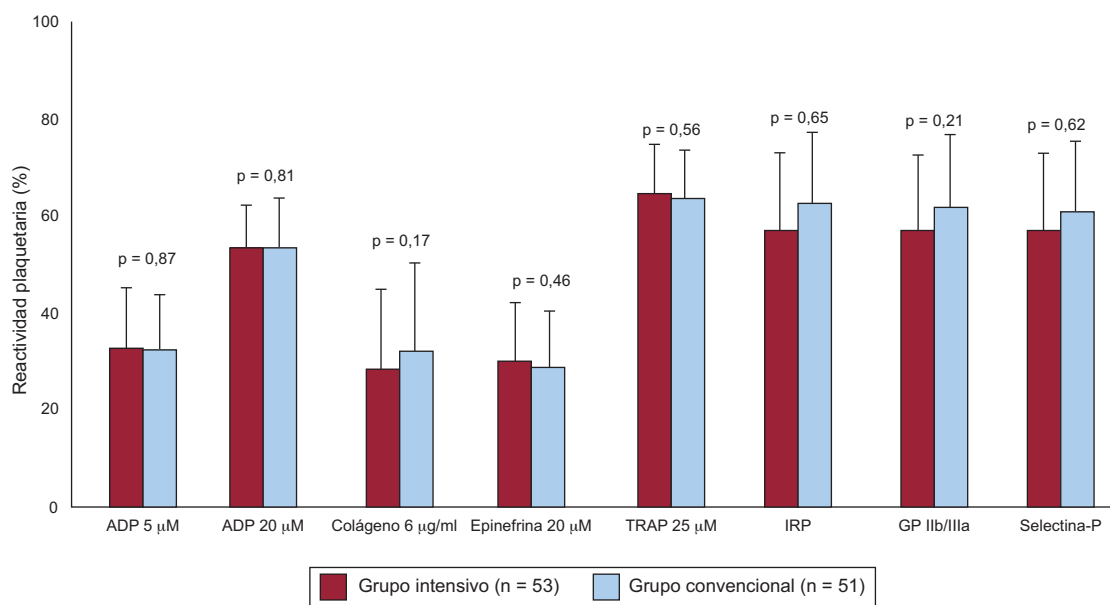


Figura. Análisis de la función plaquetaria a los 12 meses del tratamiento. ADP: adenosina difosfato; GPIIb/IIIa: glucoproteína IIb/IIIa; IRP: índice de reactividad plaquetaria; TRAP: péptido del receptor activado de la trombina.

debe más a la intensidad con que se disminuye la glucemia y con los episodios de hipoglucemia. De hecho, recientemente se han publicado varios metanálisis con los resultados de grandes ensayos clínicos, donde se ha podido comprobar una reducción en la incidencia de infarto de miocardio con el tratamiento intensivo, pero sin una disminución en la mortalidad total^{30–32}. En nuestro estudio no se objetivaron diferencias significativas en los eventos cardiovasculares; aunque se objetivó mayor incidencia de hipoglucemias, no se observaron diferencias significativas en los episodios de hipoglucemia sintomáticos o < 40 mg/dl.

Limitaciones

Aunque se trata de un ensayo aleatorizado, se realizó en un único centro. El estudio carece de potencia suficiente para detectar diferencias, si las hubiera, en cuanto a los eventos adversos, fundamentalmente las hipoglucemias graves. No obstante, y a pesar de estas limitaciones, la consistencia de la metodología y del análisis estadístico refuerza los resultados obtenidos.

CONCLUSIONES

El control intensivo a largo plazo de la glucemia con insulina en pacientes con un SCA e hiperglucemia no reduce la reactividad plaquetaria, en comparación con un tratamiento convencional. No obstante, la implementación de un protocolo agresivo para el manejo ambulatorio a largo plazo de la hiperglucemia en pacientes con un SCA es factible y potencialmente seguro, con un porcentaje bajo de hipoglucemias graves, y puede disminuir la progresión del deterioro renal, en comparación con un protocolo convencional.

FINANCIACIÓN

Este estudio se ha financiado con una beca no condicionada de la FIC (Fundación Interhospitalaria para la Investigación Cardiovascular) (Madrid, España; CIF G-81563801).

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno.

BIBLIOGRAFÍA

- Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycaemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systematic overview. *Lancet*. 2000;355:773–8.
- Vivas D, García-Rubira JC, González-Ferrer JJ, Núñez-Gil I, Del Prado N, Fernández-Ortiz A, et al. Valor pronóstico de la primera glucemia en ayunas en comparación con la glucemia al ingreso en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2008;61:458–64.
- Sanjuán R, Núñez J, Blasco ML, Miñana G, Martínez-Maicas H, Carbonell N, et al. Implicaciones pronósticas de la hiperglucemia de estrés en el infarto agudo de miocardio con elevación del ST. Estudio observacional prospectivo. *Rev Esp Cardiol*. 2011;64:201–7.
- Norhammar AM, Rydén L, Malmberg K. Admission plasma glucose. Independent risk factor for long-term prognosis after myocardial infarction even in nondiabetic patients. *Diabetes Care*. 1999;22:1827–31.
- Angiolillo DJ, Bernardo E, Ramírez C, Costa MA, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, 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.
- Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in the critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345:1359–67.
- Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354:449–61.
- Malmberg K, Rydén L, Efendic 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.
- Cheung NW, Wong VW, McLean M. The Hyperglycemia: Intensive Insulin Infusion in Infarction (HI-5) study: a randomized controlled trial of insulin infusion therapy for myocardial infarction. *Diabetes Care*. 2006;29:765–70.
- Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300:933–44.
- Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al; The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360:1283–97.
- Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, Angiolillo DJ, Martín P, Calle-Pascual A, et al. Effects of intensive glucose control on platelet reactivity in patients with acute coronary syndromes. Results of the CHIPS Study (“Control de Hiperglucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo”) *Heart*. 2011;97:803–9.
- Vivas D, García-Rubira JC, Bernardo E, Angiolillo DJ, Martín P, Calle-Pascual A, et al. Influence of HbA1c levels on platelet function profiles associated with

- tight glycemic control in patients presenting with hyperglycemia and an acute coronary syndrome. A subanalysis of the CHIPS Study ("Control de Hiper glucemia y Actividad Plaquetaria en Pacientes con Síndrome Coronario Agudo"). *J Thromb Thrombolysis*. 2013;35:165-74.
14. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet*. 1998;352:837-53.
 15. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34). *Lancet*. 1998;352:854-65.
 16. 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.
 17. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M, et al. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2560-72.
 18. Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff Jr DC, Bigger JT, Buse JB, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358:2545-59.
 19. Duckworth W, Abraira C, Moritz T, Reda D, Emanuele N, Reaven PD, et al. Glucose control and vascular complications in veterans with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2009;360:129-39.
 20. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). *Eur Heart J*. 2012;33:1635-701.
 21. Angiolillo DJ, Bernardo E, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, Costa MA, Palazuelos J, et al. Impact of platelet reactivity on cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus and coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:1541-7.
 22. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Blömlstrom-Lundqvist C, Borger MA, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2012;33:2569-619.
 23. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
 24. Angiolillo DJ, Capranzano P, Ferreiro JL, Ueno M, Capodanno D, Dharmashankar K, et al. Impact of adjunctive cilostazol therapy on platelet function profiles in patients with and without diabetes mellitus on aspirin and clopidogrel therapy. *Thromb Haemost*. 2011;106:253-62.
 25. Gurbel PA, Bliden KP, Samara W, Yoho JA, Hayes K, Fissaha MZ, et al. Clopidogrel effect on platelet reactivity in patients with stent thrombosis: results of the CREST Study. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:1827-32.
 26. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramirez C, Sabaté M, Jimenez-Quevedo P, et al. Influence of aspirin resistance on platelet function profiles in patients on long-term aspirin and clopidogrel after percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2006;97:38-43.
 27. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National Kidney Foundation practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med*. 2003;139:137-47.
 28. TIMI Study Group. Definitions used in TIMI-trials [citado 1 Ago 2009]. Disponible en: <http://www.timi.org>
 29. García Acuña JM, González-Babarro E, Grigorian Shamagian L, Peña-Gil C, Vidal Pérez R, López-Lago AM, et al. La cistatina C aporta más información que otros parámetros de función renal en la estratificación del riesgo de los pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62:510-9.
 30. Stettler C, Allemann S, Jüni P, Cull CA, Holman RR, Egger M, et al. Glycemic control and macrovascular disease in types 1 and 2 diabetes mellitus: Meta-analysis of randomized trials. *Am Heart J*. 2006;152:27-38.
 31. Turnbull FM, Abraira C, Anderson RJ, Byington RP, Chalmers JP, Duckworth WC, et al. Intensive glucose control and macrovascular outcomes in type 2 diabetes. *Diabetologia*. 2009;52:2288-98.
 32. Kelly TN, Bazzano LA, Fonseca VA, Thethi TK, Reynolds K, He J. Systematic review: glucose control and cardiovascular disease in type 2 diabetes. *Ann Intern Med*. 2009;151:394-403.