

ARTÍCULO DE REVISIÓN

LEUCOGRAMA Y GLUCEMIA EN EL PRONÓSTICO DE PACIENTES CON SÍNDROME CORONARIO AGUDO. UTILIDAD DEL ÍNDICE LEUCOGLUCÉMICO

LEUKOCYTE COUNT AND GLYCEMIA IN THE PROGNOSIS OF PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME. USEFULNESS OF LEUKO-GLYCEMIC INDEX

Dr. Ebrey León Aliz¹ y Dr. Guillermo A. Pérez Fernández²

1. Máster en Urgencias y Emergencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Residente de Cardiología. Servicio de Cardiología Hospital "Dr. Celestino Hernández Robau". Santa Clara, Villa Clara. Instructor. UCM-VC.
2. Máster en Urgencias y Emergencias Médicas. Especialista de I Grado en Medicina General Integral y de I y II Grados en Cardiología. Servicio de Cardiología Hospital "Dr. Celestino Hernández Robau". Santa Clara, Villa Clara. Asistente. UCM-VC.

Recibido: 21 de abril de 2011

Aceptado para su publicación: 30 de mayo de 2011

Resumen

El leucograma y la glucemia, realizados al ingreso en pacientes que presentan un síndrome coronario agudo, han sido demostrados como herramientas útiles y rutinarias que brindan información pronóstica intrahospitalaria y a mediano plazo. En numerosos estudios, con una gran cantidad de individuos, se ha comprobado que los que presentan valores elevados de glucemia, independientemente de ser o no diabéticos, tienen mayores complicaciones intrahospitalarias y más probabilidades de muerte.

Por otra parte, valores elevados de leucocitos se han relacionado con una mayor extensión del infarto, una mayor disfunción sistólica y por ende, mayor presencia de complicaciones y mortalidad. Recientemente, se ha propuesto al índice leucoglucémico como un marcador útil, que conjuga de manera sencilla ambas respuestas, aunque se necesitan mayores estudios para validar su uso en la práctica clínica. En este artículo comentamos el valor del mencionado índice.

Palabras clave: Infarto del miocardio, pronóstico, medición de riesgo, índice leucoglucémico

Correspondencia: Dr. E León Aliz
Callejón del Salado y Circunvalación
Edif. 1 Apto 15, Rpto Virginia
Santa Clara, CP 50400, Villa Clara, Cuba
c-electrónico: ebrey@ucm.vcl.sld.cu

Abstract

The white blood cell count and glucose levels, performed on admission in patients with acute coronary syndrome, have been demonstrated as useful tools

and provide prognostic information routine hospital and medium term. In numerous studies, with a large number of individuals, has found that those with elevated glucose values, regardless of whether or not diabetics have higher in-hospital complications and more likely to die. Moreover, high levels of leukocytes have been associated with increased infarct extension, higher systolic dysfunction and hence increased complications

and mortality. Recently, the index has been proposed as a useful marker leucoglucémico that easily combines both responses, although further studies are needed to validate their use in clinical practice. In this article we discuss the value of that index.

Key words: Myocardial infarction, prognosis, risk assessment, leuko-glycemic index

INTRODUCCIÓN

Los pacientes que padecen un infarto agudo de miocardio (IAM) generalmente tienen antecedentes patológicos personales; sin embargo, este se instaura de manera súbita e imprevisible, con una evolución, en ocasiones fatal, incluso antes de ingresar en el sistema de salud; en otros casos, la demora al recurrir a la atención médica, provoca una peor evolución después de hospitalizado. Es por ello que resulta de vital importancia, desde etapas tempranas, su atención para poder diferenciar aquellos con mayores probabilidades de tener una evolución desfavorable, o cuáles se beneficiarían con un tratamiento más agresivo a partir de la utilización de métodos de revascularización de mayor complejidad, como la angioplastia.

Esta actividad es uno de los pilares en la práctica médica moderna: la realización de una correcta estratificación de riesgo y el continuo perfeccionamiento del pronóstico a corto y largo plazos, permite la optimización del creciente arsenal terapéutico. Los avances en el tratamiento cardiovascular de las últimas décadas permiten ofrecer a los pacientes diferentes tratamientos, en función de la gravedad de la enfermedad y su pronóstico, por eso determinarlo con la máxima exactitud posible es un objetivo importante a lograr.

Existe evidencia sólida, basada en ensayos aleatorizados, que muestra que las estrategias de tratamiento específicas, incluidas la intervencionista y las terapias antiagregantes plaquetarias y antitrombóticas más potentes, son especialmente eficaces en los pacientes identificados con mayor riesgo¹.

La estratificación de riesgo en el síndrome coronario agudo (SCA) tiene varios objetivos: informar y aconsejar al paciente y a su familia sobre la enfermedad; identificar a los que presentan un riesgo elevado de muerte o de complicaciones cardiovasculares, que pueden mejorar su pronóstico con un tratamiento adecuado; de igual manera identificar a los que tienen

un riesgo muy bajo y no requieren de estudios cruentos, de manera tal que se eviten los costes y riesgos innecesarios de estas técnicas, y planificar la rehabilitación cardíaca y la prevención secundaria tras el episodio agudo¹.

En los últimos años, es creciente la evidencia científica que avala el papel de la inflamación en el desarrollo de la aterosclerosis y en la patogenia de la trombosis coronaria. Estudios recientes muestran que la elevación de ciertos marcadores inflamatorios (proteína C reactiva, interleucina 6, péptido natriurético, y otros) en el contexto de un SCA, se asocian con un mayor número de complicaciones cardiovasculares y muerte, tanto a corto como a largo plazo; sin embargo, la disponibilidad de la mayoría de estos marcadores no es universal, su coste es elevado y su obtención no suele ser inmediata. Por ello, su utilidad en la práctica clínica habitual es limitada³. Otro marcador propuesto es el recuento leucocitario, y aunque se ha descrito su valor en la fisiopatología de los SCA, usualmente se le presta poca atención, a pesar de la fácil obtención de rutina en todos los pacientes que ingresan⁴.

Por otra parte, las concentraciones plasmáticas de glucosa en el momento del ingreso por un SCA, son un importante factor pronóstico, incluso en pacientes no diabéticos. La hiperglucemia en estos pacientes tiene un papel facilitador en el desarrollo del IAM, y acentúa las consecuencias del daño celular producido por la isquemia aguda. Desde hace pocos años, se viene resaltando el valor de este parámetro tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos, y se ha demostrado que es un potente e independiente predictor de muerte y complicaciones intrahospitalarias en pacientes con un SCA^{5,6}.

Recientemente, se han publicado dos artículos que valoran de manera conjunta el recuento leucocitario y la glucemia al momento del ingreso del paciente, como herramienta pronóstica en el IAM^{7,8}; específicamente Quiroga *et al*⁷, proponen un nuevo marcador obtenido

a partir de estas dos sencillas medidas de laboratorio, denominado índice leucoglucémico. Este es un novedoso método que aún necesita ser estudiado a profundidad pues se disponen de pocos estudios que demuestren su trascendencia práctica, a la hora de estratificar el riesgo en el contexto del IAM. Además, su bajo coste y fácil obtención permite que pueda ser empleado sin ser una sobrecarga para el sistema de salud en la práctica clínica diaria.

Aterosclerosis

La aterosclerosis es una enfermedad multifactorial con predisposición genética, que contribuye a la patogénesis, dislipidemia, disglucemia, y otras causas de lesión endotelial, como el hábito de fumar. En años recientes ha sido reconocido que la aterogénesis representa un proceso inflamatorio activo, más que la simple y pasiva lesión con infiltración de lípidos. Los leucocitos juegan un papel importante en estos procesos inflamatorios, el cual puede ser adaptativo, reparativo o maladaptativo, de manera aguda o crónica. Las células mononucleares que incluyen monocitos-macrófagos y linfocitos T, son prevalentes y patogénicas en placas coronarias inestables⁹. Se ha planteado que la hiperglucemia aguda al ingreso empeora el pronóstico en el SCA en pacientes con o sin diabetes, lo que incluye un incremento del riesgo de muerte intrahospitalaria en ambos grupos. Los efectos desfavorables de la hiperglucemia en el contexto agudo incluyen un deterioro de la función ventricular izquierda, un aumento del fenómeno de no reflujo y una mayor tendencia a las arritmias¹⁰.

La mayoría de los casos de IAM con elevación del segmento ST (IAMCEST) tienen su origen en la oclusión de una arteria coronaria principal. Las oclusiones coronarias y la reducción del flujo a ese nivel, suelen producirse por una alteración física de una placa aterosclerótica, con la consiguiente formación de un trombo oclusivo. La vasoconstricción y microembolización coronaria concomitante también pueden ser su causa en cierta medida. La formación de trombos por la erosión superficial de la superficie endotelial, es menos frecuente¹¹⁻¹³.

La necrosis miocárdica causada por la oclusión completa de una arteria coronaria comienza a desarrollarse a los 15-30 minutos de la isquemia grave (ausencia de flujo anterógrado o colateral), y progresa desde el subendocardio hacia el subepicardio en dependencia del tiempo. La reperfusión, incluida la recuperación de circulación colateral, puede salvar al

miocardio en riesgo de sufrir necrosis, y el flujo anterógrado subcrítico pero persistente, puede ampliar el período durante el cual se puede salvar este miocardio¹¹⁻¹³.

La respuesta trombótica a la rotura de la placa es dinámica: la trombosis y la lisis del coágulo, asociadas normalmente con el vasospasmo, ocurren de forma simultánea y pueden causar obstrucción intermitente del flujo y embolización distal. Tanto la ausencia de una cicatrización completa de una placa antigua (reendotelización incompleta), como la formación de trombos tienen un papel importante en la aparición de trombosis coronaria oclusiva repentina. En aproximadamente un 25-30 % de los pacientes sometidos a una intervención coronaria percutánea, la angiografía basal muestra permeable la arteria responsable del infarto. En estos pacientes es de suponer que se ha producido una lisis espontánea endógena antes de la angiografía. En la evolución de un trombo coronario persistente actúan, tanto las plaquetas como la fibrina. Mientras que la adhesión y la agregación plaquetaria inician la formación del trombo mural, la fibrina es importante para la estabilización del frágil trombo plaquetario en su fase inicial^{11,13,14}.

Marcadores para la estratificación de riesgo en los SCA

El marcador ideal podrá determinarse en muestras de sangre, tejidos u orina, y estará relacionado causalmente, con una enfermedad determinada o de forma indirecta, como consecuencia de esa afección. Así, un marcador de riesgo puede tener implicaciones diagnósticas, pronósticas y terapéuticas, y puede predecir la aparición de un suceso de forma precisa (excelente sensibilidad y especificidad), además de ser reproducible e independiente de otros marcadores. Debe poder medirse de forma rápida y sencilla; ser coste-efectivo y explicar una parte, clínicamente significativa de la afección relacionada. Además, para que un marcador se pueda considerar clínicamente útil necesita de otras características: la asociación entre él y la enfermedad se observará en estudios independientes entre sí; los estudios experimentales aportarán fundamentos biológicos y apoyarán la relación entre esta y la afección asociada, y finalmente, se demostrará que su modificación mejora el pronóstico de la enfermedad^{7,15,16}.

En la búsqueda constante de nuevos marcadores pronósticos, se profundiza cada vez más en los conocimientos fisiopatológicos, y se van determinando

moléculas implicadas en los distintos procesos para su obtención. Generalmente se necesita disponer de un equipamiento muchas veces imposible, en la gran mayoría de los centros asistenciales. Por tanto, el recuento leucocitario y la glucemia, son determinaciones de laboratorio rutinarias en pacientes que ingresan con un SCA.

Recuento leucocitario como marcador pronóstico

El recuento leucocitario es de fácil y rutinaria obtención en los pacientes ingresados con SCA. En un estudio de grandes proporciones, con una muestra de 153 213 pacientes mayores de 65 años y pertenecientes al *Cooperative Cardiovascular Project*¹⁷, cuyo diagnóstico al egreso hospitalario era de IAM, se encontró un aumento en las complicaciones y la muerte intrahospitalarias, así como de la muerte en los primeros 30 días, a medida que se presentaban recuentos leucocitarios elevados al ingreso. Aquellos pacientes con leucocitos menores a $7,5 \times 10^9/L$, manifestaron menos complicaciones (62,1 % vs. 76,7 %), y menor mortalidad intrahospitalaria (7,6 % vs. 27,3 %) y a los 30 días (10,3 % vs 32,3 %), al compararlos con aquellos que presentaron recuentos mayores a $13,6 \times 10^9/L$. La probabilidad de muerte en los primeros 30 días fue 2,4 veces menor (índice de probabilidades – *odds ratio* – OR=2.37). Luego del análisis multivariado se demostró que el recuento leucocitario es un predictor independiente y potente de mortalidad en los primeros 30 días de evolución de un SCA.

En una cohorte de 515 pacientes informada por Núñez *et al*¹⁸, se obtuvo el conteo global de leucocitos en las primeras 24 horas de ingreso de los pacientes con IAMCEST, y se demostró que aquellos con un conteo mayor de $10,000 \times 10^9/L$ tenían el doble de probabilidad de morir en los primeros 30 días del SCA, en comparación con aquellos con leucocitos menores de 10,000 y un OR de 2,21. También se obtuvo un incremento del doble de riesgo de muerte después de un año del SCA con un OR de 2,16. En este estudio se realizó un análisis multivariado ajustado a una gran cantidad de variables, entre ellas, la clasificación Killip-Kimball fue la más importante y puso en evidencia la relación entre el conteo leucocitario y el grado de disfunción ventricular, lo que demuestra una vez más su valor como predictor independiente.

En 903 pacientes con IAMCEST, tratados con angioplastia primaria¹⁹, se observó que valores superiores a la media en el leucograma, se relacionaron de manera independiente con un resultado fatal a los 30 días, así

como con un índice de riesgo cardiovascular, según el índice de riesgo TIMI, superior; por lo que el leucograma aportó información pronóstica en la estratificación de riesgo de estos pacientes. En otro subanálisis del ensayo clínico On-TIME²⁰, que incluyó a 364 pacientes con diagnóstico de IAMCEST, en los que se realizó también angioplastia primaria, se determinó el conteo leucocitario al ingreso, y después de 6 y 24 horas de realizarse el procedimiento.

En este estudio se comparó la restitución del flujo epicárdico (TIMI 3) y el grado de reperfusión miocárdica, según el grado de opacificación miocárdica (reperfusion en la microcirculación) con los valores de leucocitos. Se observó que la persistencia de cifras altas de leucocitos se asoció, de forma independiente, con menores grados de reperfusión epicárdica y a nivel de la microcirculación. El valor de leucocitos al ingreso, que implicó un peor pronóstico tras la reperfusión, fue de $11,4 \times 10^9/L$.

En dos estudios más recientes^{21,22} también se han evaluado el grado de reperfusión miocárdica según el conteo leucocitario. En el primero, se evaluó por resonancia magnética a pacientes con IAMCEST tratados con angioplastia o trombólisis, se evidenció igualmente relación entre la obstrucción microvascular y específicamente, el recuento de neutrófilos, lo cual avala el papel de estos en la lesión miocárdica²¹. El segundo, pertenece a un ensayo clínico aleatorizado, el CLARITY-TIMI 28, que evaluó el uso de clopidogrel en 2865 pacientes con IAMCEST, los cuales recibieron terapia fibrinolítica y luego, se les realizó coronariografía. En este estudio los resultados corroboraron lo antes descrito: mayores cifras de neutrófilos se asociaron, de manera independiente, a un mayor riesgo de muerte, mayor desarrollo de insuficiencia cardíaca y otras complicaciones cardiovasculares, y se correlacionaron con un menor grado de reperfusión miocárdica. En esta investigación además, se observaron menos efectos beneficiosos del clopidogrel en aquellos pacientes con neutrófilos elevados²².

El papel de los neutrófilos, como componente celular mayoritario en el conteo global de leucocitos y con un papel activo en la respuesta sistémica ante la lesión miocárdica, también fue analizado en un estudio donde se incluyeron pacientes con infarto miocárdico sin criterios estrictos de exclusión (se trató de un estudio comunitario)²³. La muestra estuvo constituida por 2047 pacientes con un seguimiento promedio de 3 años. Aquellos con un conteo de neutrófilos mayor de $8,5 \times 10^9/L$ tuvieron un riesgo incrementado de muerte

(OR=2,60) e insuficiencia cardíaca (OR=2,12) con relación a los que tenían un conteo inferior a $5,7 \times 10^9/L$. Esta asociación se mantuvo luego del ajuste por otras variables importantes y reconocidas, como: factores de riesgo, comorbilidad, clase de Killip, revascularización y fracción de eyección del ventrículo izquierdo. Resultados similares se evidenciaron en otro trabajo, también en una muestra de la comunidad con 6530 pacientes, en este caso se utilizó el conteo global y se obtuvo un incremento de más del doble en el riesgo de desarrollo de muerte y complicaciones mayores, en aquellos con cifras mayores de leucocitos al ingreso por un SCA²⁴.

Múltiples mecanismos se han propuesto para explicar esta relación. Los leucocitos provocan lesión endotelial, mediada por la acción de enzimas proteolíticas y un aumento de factores hísticos dependientes de monocitos, que guardan además, relación con otros factores de riesgo aterosclerótico, como el hábito de fumar; de igual manera promueven la formación de trombos y tienen una mayor tendencia a la adhesión en las formas crónicas de la enfermedad coronaria⁴.

Por otra parte, puede existir una resistencia a la terapia trombolítica debido a trastornos en la microcirculación. La aparición de agregados leuco-plaquetarios facilita la obstrucción microvascular y la extensión de la lesión^{9,25}. Durante la reperfusión del miocardio isquémico, neutrófilos y plaquetas pueden obstruir los capilares en la microcirculación coronaria, lo que trae como resultado el fenómeno de no reperfusión, inestabilidad eléctrica, pérdida de la reserva vascular coronaria, extensión del infarto e incluso, disfunción ventricular. La obstrucción puede en parte, estar mediada por la adhesión de neutrófilos al endotelio isquémico a través de las integrinas (CD18b) y moléculas de adhesión celular, como la ICAM-1^{4,17,20}.

Con respecto a este último punto hay que destacar que la respuesta leucocitaria que ocurre tras un SCA es un componente central de la respuesta inflamatoria-reparativa, que se pone en marcha para reemplazar el tejido necrótico por tejido de cicatrización. Esto hace suponer que a mayor grado de necrosis mayor respuesta leucocitaria. Tal aseveración se basa en estudios experimentales que muestran una relación directa entre la extensión de la necrosis y el grado de leucocitosis, tanto sistémica como local. Además, la depleción de neutrófilos en modelos animales a los que se les produce una oclusión coronaria ha evidenciado disminuciones significativas en el tamaño del infarto y en la magnitud de la lesión por reperfusión^{3,18}.

Otra vía, por la cual los leucocitos pueden influenciar en el desarrollo de la enfermedad coronaria, es por la inducción de un estado de hipercoagulabilidad como respuesta a un SCA y su posterior reperfusión. De hecho, los leucocitos se correlacionan positivamente con factores de la coagulación, entre los que se incluyen: el fibrinógeno, el factor VII y el VIII. Además, es conocido que la respuesta inflamatoria sistémica, que usualmente sigue a una reperfusión exitosa, involucra la expresión de citoquinas como la interleucina-1 (IL) beta, IL-8, IL-6 y moléculas, como la de adhesión de macrófagos (MAC-1) en los monocitos circulantes, lo cual a su vez induce el aumento de su actividad procoagulante. La IL-6 y la IL-8 también, ejercen su efecto procoagulante en concentraciones de sangre periférica en pacientes con un SCA, en dependencia de la dosis y el tiempo. Por último, la integrina MAC-1, que media la adhesión de leucocitos a las paredes de los vasos, cataliza la conversión del factor X al factor Xa y promueve la estabilización del fibrinógeno, lo cual media la adherencia de plaquetas activadas y neutrófilos, y favorece así, cualquier proceso trombótico subsecuente^{4,22,25}.

El leucograma, de realización habitual en el paciente isquémico que ingresa, generalmente sólo se emplea para descartar algún proceso infeccioso activo, y como se ha podido ver, también es un marcador demostrado para estimar el pronóstico, lo cual sin dudas, abre un amplio espectro en su utilización como herramienta en la estratificación precoz de estos pacientes.

Glucemia al ingreso como marcador pronóstico

En los últimos años, numerosos estudios han centrado su atención en el valor pronóstico de la hiperglucemia en el SCA, independientemente de que los pacientes tuvieran diabetes. La hiperglucemia aguda o de estrés ocurre entre el 33-54 % de los pacientes con un SCA, mientras que los diabéticos representan aproximadamente un 25 %. Cuando es realizada una prueba de tolerancia a la glucosa, el 65 % de los no diabéticos con infarto, pueden ser diagnosticados como pacientes diabéticos o con tolerancia a la glucosa alterada^{10,26}.

En un meta-análisis de Angeli *et al*²⁷, con el objetivo de evaluar las implicaciones de la hiperglucemia *de novo* en pacientes sin historia de diabetes, se identificaron 24 estudios. La prevalencia de este fenómeno varió desde un 3 a un 71 %, en dependencia de los criterios para definir la hiperglucemia. No obstante, este trastorno al ingreso, aumentó 3 a 4 veces el riesgo de muerte intrahospitalaria (OR = 3,62 en una muestra de

10 673 pacientes en 15 estudios); a más de 4 veces, el riesgo de muerte en los primeros 30 días (OR = 4,81 en una muestra de 101 447 pacientes en 4 estudios) y, al doble (OR=2,02 para un total de 102099 pacientes en 12 estudios) a largo plazo (con un seguimiento hasta 9 años), lo cual confirma el riesgo incrementado en los pacientes con un SCA sin antecedentes de diabetes que desarrollan hiperglucemia, tanto a corto como a largo plazo.

En el reciente estudio de Monteiro *et al*²⁸, que incluyó a 1149 pacientes con SCA, diabéticos o no, también se evaluó el papel pronóstico de la glucemia al ingreso, a corto y largo plazos. La hiperglucemia al ingreso se asoció a un mayor riesgo cardiovascular, niveles más altos de biomarcadores de necrosis y de inflamación, y una función del ventrículo izquierdo disminuida. De forma general, la mortalidad intrahospitalaria, a los 30 días y a los 3 años de seguimiento, fue superior en los pacientes con glucemias superiores a 7,0 mmol/L y más marcada, a partir de 9,22 mmol/L. En pacientes diabéticos no hubo diferencias en la mortalidad, según el valor de glucemia, en cambio, en los no diabéticos sí. Lo más importante fue que después del análisis multivariado, la glucemia mayor de 5,77 mmol/L (junto con una edad mayor de 72 años, clase de Killip superior a 1 y troponina I mayor a 6,0 ng/ml), fueron predictores independientes de mortalidad intrahospitalaria, sin incluir el antecedente de diabetes mellitus.

Sin embargo, en otro estudio fue más evidente el valor del antecedente de diabetes mellitus o de tolerancia a la glucosa alterada, en el pronóstico de los pacientes con un SCA. El estudio de Vergès *et al*²⁹, incluyó a 2353 pacientes con SCA; y la presencia de diabetes mellitus (OR = 2,64) o tolerancia a la glucosa alterada (glucemia entre 6,1 y 7,0 mmol/L, OR = 2,33), fue un predictor independiente de muerte cardiovascular en los primeros 30 días. No obstante, para la selección de la muestra, se excluyeron aquellos pacientes que fallecieron en los primeros 4 días del SCA, y el valor de glucemia tomado en cuenta no fue al ingreso, sino al 4°-5° día de estadía hospitalaria. A pesar de esto, también se obtuvo que el mejor valor de referencia de glucemia, que permitió predecir, con una buena sensibilidad y especificidad, la mortalidad cardiovascular a los 30 días y la disfunción ventricular intrahospitalaria, fue de 6,2 mmol/L.

En contrapartida, el trabajo de Rocha *et al*³⁰, en 426 pacientes con SCA, demostró el papel de la glucemia al ingreso en el pronóstico de los no diabéticos; pero excluyeron a aquellos con antecedentes de diabetes

mellitus y a los que debutaron con esta enfermedad durante el ingreso hospitalario (glucemia mayor a 7,0 mmol/L). El valor de glucemia superior a 6,67 mmol/L marcó un peor pronóstico.

En otro trabajo²⁶, además de la mortalidad se analizó la presencia de complicaciones cardíacas graves, como: arritmias, edema pulmonar, hipotensión o choque cardiogénico. De los 551 pacientes estudiados con SCA, aquellos con glucemias superiores a 7,0 mmol/L, presentaron estas complicaciones en un 32,3 %, superior al 11,6 % en aquellos con glucemia menor a dicho valor. Con relación a la mortalidad, en el subgrupo de pacientes con IAMCEST, fue superior en pacientes con glucemias al ingreso entre 7,0 y 15,0 (OR =2,4) y más marcada, con glucemias mayores de 15,0 (OR=3,3), independientemente del antecedente de padecer diabetes mellitus. Se concluyó entonces, que la hiperglucemia aguda o de estrés al ingreso, en ausencia de diabetes mellitus, es un predictor significativo de resultados desfavorables en pacientes con SCA.

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

Diversos son los mecanismos fisiopatológicos propuestos para explicar el efecto deletéreo directo de la hiperglucemia en el contexto isquémico agudo, más que una respuesta del organismo al estrés. En un estudio de Undas *et al*¹⁰, donde se clasificaron 60 pacientes con un SCA en tres grupos (diabéticos, con hiperglucemia pero sin diabetes y normoglucémicos al ingreso) se evaluaron distintos parámetros de la coagulación, como la generación de trombina, la formación de marcadores de activación plaquetaria, la permeabilidad *ex vivo* del coágulo de fibrina y el tiempo de lisis. Ellos encontraron que los niveles elevados de glucosa se asociaron significativamente a un aumento en la formación de trombina y a una mayor activación plaquetaria (según el nivel del ligando soluble CD40, en respuesta a la lesión isquémica), no sólo en diabéticos sino también en aquellos sin historia de diabetes pero con hiperglucemia al ingreso. Además, demostraron que la hiperglucemia produce una hipofibrinólisis independientemente de la historia de diabetes, mientras que la reducción de la permeabi-

lidad del coágulo de fibrina fue sólo demostrada en los diabéticos en comparación con los normoglucémicos. En resumen, ellos concluyeron que la hiperglucemia en pacientes con un SCA sin historia de diabetes, se asocia a un aumento de la formación de trombina y a una mayor activación plaquetaria en el sitio de lesión, así como a una mayor resistencia a la fibrinólisis, lo cual confirma la relación entre la hiperglucemia y la trombosis en el SCA, aspecto demostrado en otros estudios³¹.

La respuesta al estrés durante un SCA, incrementa la cantidad de catecolaminas, cortisol y glucagón, mientras que disminuyen la secreción de insulina y la sensibilidad en los receptores periféricos. La consecuencia metabólica principal es un estímulo de la gluconeogénesis, la gluconeogénesis y la síntesis de ácidos grasos³¹.

Esta hiperglucemia aguda se asocia a numerosos efectos adversos que favorecen la mala evolución de los pacientes con SCA: disfunción endotelial, hiperreactividad plaquetaria, aumento de la activación de citocinas, aumento de la lipólisis y concentraciones de ácidos grasos libres, disminución de la glucólisis y oxidación de la glucosa, aumento del estrés oxidativo (aumento de la apoptosis miocárdica), deterioro de la función circulatoria (fenómeno de ausencia de restablecimiento de flujo), deterioro del preconditionamiento isquémico, y de la secreción de insulina y la captación de glucosa^{32,33}.

En la literatura consultada, existen dos ideas bien establecidas. La primera, que los pacientes diabéticos tienen una mayor propensión a la enfermedad cardiovascular y un peor pronóstico en el curso de un SCA, en comparación con los no diabéticos^{6,34}; la segunda, que el trastorno variable del metabolismo glucídico en los no diabéticos, favorece una peor evolución en el curso del SCA, lo que incluye mayor mortalidad y otras complicaciones^{28,35}.

En un trabajo de Ishihara *et al*³⁶, se estudiaron a 200 pacientes no diabéticos egresados por IAM, los cuales habían presentado grados variables de alteración de la glucemia al ingreso, con el objetivo de comprobar si eran pacientes realmente diabéticos o con tolerancia a la glucosa alterada sin diagnosticar, y comprobaron que, la glucemia al ingreso, no representa un estado previo al suceso isquémico de tolerancia a la glucosa alterada o diabetes mellitus, independientemente de su valor, incluso si fuera superior a 7,0 – 11,1 mmol/L. La importancia de este estudio radica en darle valor a la hiperglucemia aguda en los pacientes no diabéticos y

no pensar que se trata generalmente, de un diabético sin diagnosticar.

Propuesta del índice leucoglucémico como posible marcador pronóstico

En varios estudios se hace referencia al valor combinado del recuento leucocitario y de la glucemia en el SCA. En el primero de ellos, Pesaro *et al*⁸, evaluaron el valor pronóstico de ambos parámetros en la evolución intrahospitalaria y a largo plazo, en 809 pacientes con infarto miocárdico. Ellos comprobaron que aquellos pacientes que fallecieron durante la estadía hospitalaria presentaron valores de leucocitosis significativamente superiores al ingreso ($12,1 \pm 5,9 \times 10^9/L$ vs. $10,3 \pm 3,5 \times 10^9/L$) y de glucemia ($9,7 \pm 5,8$ mmol/L vs. $7,7 \pm 4,0$ mmol/L). Luego del análisis multivariado, sólo la edad, la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, la tensión arterial, la glucemia y el leucograma al ingreso, fueron correlacionados de forma independiente con la mortalidad. Sin embargo, a largo plazo, en un seguimiento promedio de 5 años, no se comprobaron como variables pronósticas. Esto sustenta la utilidad de ambos marcadores en un contexto pronóstico a corto plazo, especialmente en la fase hospitalaria. En el pronóstico a largo plazo, a pesar de que algunos estudios han demostrado el valor de ambos, otras variables más tradicionales, como la edad y la fracción de eyección del ventrículo izquierdo, mantienen todo su vigor como marcadores pronósticos en la evolución de los pacientes con un SCA.

El otro trabajo donde se conjuga de una manera sencilla, práctica y útil el leucograma y la glucemia obtenidos al ingreso del paciente es el de Quiroga *et al*⁷. En este se propone el índice leucoglucémico (ILG) como un marcador pronóstico de muerte y complicaciones intrahospitalarias en pacientes con IAMCEST. La fórmula para su obtención es sencilla: $ILG = [Glucemia(mg/dl) * Leucocitos(x 10^6/L)] / 1000$.

Este marcador tiene su validación teórica en el peso que tienen, tanto la inflamación como el estado metabólico en la evolución del SCA, como se ha demostrado hasta ahora, donde ambas respuestas no ocurren por separado, sino que muestran varios puntos de contacto fisiopatológicos, donde el estado protrombótico, la cascada hormonal y molecular, y el daño más o menos reversible del miocardio isquémico tienen lugar simultáneamente. En este estudio, el primero donde se describe el ILG, si bien con una muestra pequeña, se analizaron 101 pacientes con IAMCEST y se correlacionó el ILG con la muerte, la

insuficiencia cardíaca y la angina post-infarto. El valor obtenido mediante las curvas ROC (característica operativa del receptor, por sus siglas en inglés), mostró una sensibilidad y especificidad adecuadas para un valor de 1600. Al estratificar a los pacientes, el 61 % de aquellos con un ILG mayor a 1600, presentaron complicaciones (incluida la muerte), mientras solo aparecieron en el 19 % de aquellos con un ILG menor ($p < 0,0002$). Los autores concluyen que el ILG puede convertirse en un medio diagnóstico útil para la estratificación del riesgo en el momento del ingreso de los pacientes con IAMCEST, pues combina dos respuestas ampliamente definidas como pronósticas en los SCA, la inflamatoria y la metabólica; pero se necesitan más estudios que permitan confirmar sus resultados, opinión compartida por nosotros debido a su fácil disponibilidad y obtención.

Es importante señalar que la determinación del ILG no conlleva la realización extra de complementario alguno y su cálculo no implica ningún retraso, sino más bien permite estratificar tempranamente al paciente para la realización de procedimientos más agresivos en un nivel terciario de atención, así como extremar las medidas en el seguimiento inmediato, rehabilitación y control de las enfermedades de base.

Además, no se trata solamente de un cálculo aritmético; Ray *et al*³⁷ constataron la acción sinérgica de la hiperglucemia con la respuesta inflamatoria en pacientes con IAM sin elevación del ST, incluso luego del ajuste por diabetes mellitus. En un estudio de seguimiento de Trøseid *et al*³⁸ en 563 pacientes pertenecientes al ensayo DOIT, se constató una acción sinérgica entre la hiperglucemia, y varios marcadores de la inflamación como la proteína C reactiva, interleucina 18 y 6 en la aparición de enfermedad cardiovascular fatal y no fatal. Ellos plantean que la hiperglucemia estimula la expresión de distintos mediadores de adhesión de macrófagos y linfocitos, lo cual influye en el desarrollo de la aterosclerosis y en el contexto isquémico agudo, y también, provoca una expansión de área y daño isquémicos. Conclusiones similares igualmente, se han obtenido con otros diseños de estudios y marcadores³⁹.

CONCLUSIONES

A pesar de que nos encontramos en una era, dominada por la proliferación de marcadores biológicos cada vez más sensibles y específicos, como son las troponinas y otros marcadores de la inflamación, el leucograma y la glucemia realizadas al ingreso, de

realización rutinaria y antigua en los pacientes con un SCA, guardan un valor pronóstico innegable, avalados aún más por su fácil disponibilidad y bajo coste. Su análisis conjugado, mediante el cálculo del índice leucoglucémico, puede convertirse en una importante herramienta en la estratificación inicial de este tipo de pacientes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fox KA, Langrish JP. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos. *Rev Esp Cardiol*. 2010;63(6):629-32.
2. Sanz A. G. Estratificación del riesgo en los síndromes coronarios agudos: un problema no resuelto. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(Supl 3):23-30.
3. Núñez J, Fácila L, Llàcer A, Sanchís J, Bodí V, Bertomeu V, *et al*. Valor pronóstico del recuento leucocitario en el infarto agudo de miocardio: mortalidad a largo plazo. *Rev Esp Cardiol*. 2005; 58(6):631-9.
4. Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. Leukocyte count and coronary heart disease: Implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(10):1945-56.
5. Deedwania P, Kosiborod M, Barrett E, Ceriello A, Isley W, Mazzone T, *et al*. Hyperglycemia and acute coronary syndrome. A scientific statement from the American Heart Association Diabetes Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2008;117 (12):1610-9.
6. Zamora A, Marrugat J. Pronóstico de los pacientes diabéticos con cardiopatía isquémica. *Rev Esp Cardiol*. 2002;55(7):751-62.
7. Quiroga W, Conci E, Zelaya F, Isa M, Pacheco G, Sala J, *et al*. Estratificación del riesgo en el infarto agudo de miocardio según el índice leucoglucémico. ¿El "Killip-Kimball" de laboratorio? *Rev Fed Arg Cardiol*. 2010;39(1):29-34.
8. Pesaro AE, Nicolau JC, Serrano CV, Truffa R, Gaz MV, Karbstein R, *et al*. Influence of leukocytes and glycemia on the prognosis of patients with acute myocardial infarction. *Arq Bras Cardiol*. 2009;92(2): 84-8.
9. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, *et al*. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(10):1638-43.
10. Undas A, Wiek I, Stępien E, Zmudka K, Tracz W. Hyperglycemia is associated with enhanced throm-

- bin formation, platelet activation, and fibrin clot resistance to lysis in patients with acute coronary syndrome. *Diabetes Care*. 2008;31(8):1590-5.
11. Van-de-Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, *et al*. Guías de Práctica Clínica de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC). Manejo del infarto agudo de miocardio en pacientes con elevación persistente del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(3):e1-e47.
 12. Bohórquez R, Rivera AA, Beltrán JR. Diagnóstico y tratamiento del infarto agudo del miocardio con supradesnivel del ST. En: Charria DJ, Guerra PA, Manzur F, Llamas A, Rodríguez NI, Sandoval NF, *et al*. Texto de Cardiología. 2da ed. Bogotá: Sociedad Colombiana de Cardiología y Cirugía Cardiovascular; 2007. p. 452-81.
 13. Kern MJ. Flujo sanguíneo coronario e isquemia coronaria. En: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 7th ed. Madrid: Elsevier; 2006. p. 1103-27.
 14. Rodríguez-Granillo GA, García-García HM, Valgimigli M, Vaina S, Van-Mieghem C, Van-Geuns RJ, *et al*. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. *Eur Heart J*. 2006;27(16):1921-7.
 15. Martín-Ventura JL, Blanco-Colio LM, Tuñón J, Muñoz-García B, Madrigal-Matute J, Moreno JA, *et al*. Biomarcadores en la medicina cardiovascular. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(6):677-88.
 16. García-Moll X. Marcadores de inflamación y de antiinflamación en el síndrome coronario agudo: ¿listos para usarlos en la práctica clínica? *Rev Esp Cardiol*. 2005;58(6):615-7.
 17. Barron HV, Harr SD, Radford MJ, Wang Y, Krumholz HM. The association between white blood cell count and acute myocardial infarction mortality in patients \geq 65 years of age: Findings from the Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(6):1654-61.
 18. Núñez J, Núñez E, Bertomeu V, Fácila L, Sanchis J, Bodí V, *et al*. Prognostic value of baseline white blood cell count in patients with acute myocardial infarction and ST segment elevation. *Heart*. 2005;91(8):1094-5.
 19. Kruk M, Karcz M, Przyłuski J, Bekta P, Kepka C, Kalińczuk Ł, *et al*. White blood cell count adds prognostic information to the thrombolysis in myocardial infarction risk index in patients following primary percutaneous coronary intervention (ANIN Myocardial Infarction Registry). *Int J Cardiol*. 2007; 116(3):376-82.
 20. Smit J, Ottervanger J, Slingerland R, Suryapranata H, Hoorntje J, Dambrink J, *et al*. Successful reperfusion for acute ST elevation myocardial infarction is associated with a decrease in WBC count. *J Lab Clin Med*. 2006;147(6):321-6.
 21. Bodí V, Sanchis J, Núñez J, Rumiz E, Mainar L, López-Lereu P. M, *et al*. Linfopenia post-reperusión y obstrucción microvascular en el infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST. *Rev Esp Cardiol*. 2009;62(10):1109-17.
 22. O'Donoghue M, Morrow DA, Cannon CP, Guo W, Murphy SA, Gibson CM, *et al*. Association between baseline neutrophil count, clopidogrel therapy, and clinical and angiographic outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction receiving fibrinolytic therapy. *Eur Heart J*. 2008;29(8):984-91.
 23. Arruda-Olson AM, Reeder GS, Bell MR, Weston SA, Roger VL. Neutrophilia predicts death and heart failure after myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2009;2(6):656-62.
 24. Menon V, Lessard D, Yarzebski J, Furman M, Gore J, Goldberg R. Leukocytosis and adverse hospital outcomes after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 2003;92(4):368-72.
 25. Collier BS. Leukocytosis and ischemic vascular disease morbidity and mortality: Is it time to intervene? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005;25(4): 658-70.
 26. Garadah TS, Kassab S, Al-Shboul QM, Alawadi A. The threshold of admission glycemia as a predictor of adverse events in diabetic and non-diabetic patients with acute coronary syndrome. *Clin Med Cardiol*. 2009;3:29-36.
 27. Angeli F, Verdecchia P, Karthikeyan G, Mazzotta G, Del Pinto M, Repaci S, *et al*. New-onset hyperglycemia and acute coronary syndrome: a systematic overview and meta-analysis. *Curr Diabetes Rev*. 2010;6(2):102-10.
 28. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providência L. Hyperglycaemia at admission in acute coronary syndrome patients: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2010;17(2):155-9.
 29. Vergés B, Zeller M, Dentan G, Beer J-C, Laurent Y, Janin-Manificat L, *et al*. Impact of fasting glycemia on short-term prognosis after acute myocardial infarction. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(6):

- 2136-40.
30. Rocha S, Nabais S, Magalhães S, Salgado A, Azevedo P, Marques J, *et al.* Admission glycemia: a predictor of death after acute coronary syndrome in nondiabetic patients? *Rev Port Cardiol.* 2007; 26(12):1367-77.
 31. Vivas D, García-Rubira JC, González-Ferrer JJ, Núñez-Gil I, 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(5):458-64.
 32. Zarich S, Nesto R. Implications and treatment of acute hyperglycemia in the setting of acute myocardial infarction. *Circulation.* 2007;115(18): e436-9.
 33. Monteiro S, Gonçalves F, Monteiro P, Freitas M, Providência LA. Magnitud de la variación de la glucemia: ¿un nuevo instrumento para la evaluación del riesgo en el síndrome coronario agudo? *Rev Esp Cardiol.* 2009;62(10):1099-108.
 34. Palma JL. La diabetes mellitus entendida como una enfermedad cardiovascular de origen metabólico. *Rev Esp Cardiol.* 2007; 7(Supl G):H12-9.
 35. Goyal A, Mahaffey KW, Garg J, Nicolau JC, Hochman JS, Weaver WD, *et al.* Prognostic significance of the change in glucose level in the first 24 h after acute myocardial infarction: results from the CARDINAL study. *Eur Heart J.* 2006; 27(11):1289-97.
 36. Ishihara M, Inoue I, Kawagoe T, Shimatani Y, Kurisu S, Hata T, *et al.* Is admission hyperglycaemia in non-diabetic patients with acute myocardial infarction a surrogate for previously undiagnosed abnormal glucose tolerance? *Eur Heart J.* 2006;27:2413-9.
 37. Ray KK, Cannon CP, Morrow DA, Kirtane AJ, Buros J, Rifai N, *et al.* Synergistic relationship between hyperglycaemia and inflammation with respect to clinical outcomes in non-ST-elevation acute coronary syndromes: analyses from OPUS-TIMI 16 and TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J.* 2007; 28(7):806-13.
 38. Trøseid M, Seljeflot I, Hjerkin EM, Arnesen H. Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular events in elderly men with the metabolic syndrome synergistic effect of inflammation and hyperglycemia. *Diabetes Care.* 2009;32(3):486-92.
 39. Schillinger M, Exner M, Amighi J, Mlekusch W, Sabeti S, Rumpold H, *et al.* Joint effects of C-reactive protein and glycated hemoglobin in predicting future cardiovascular events of patients with advanced atherosclerosis. *Circulation.* 2003; 108(19):2323-8.