

## El síndrome metabólico, sus componentes y los síndromes isquémicos agudos

EDUARDO MELE\*\*

Se conoce con el nombre de síndrome metabólico a un conjunto de signos clínicos y determinaciones de laboratorio anormales que, cuando están presentes, constituyen factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad vascular. Básicamente, se refieren a la presencia de obesidad central, hipertrigliceridemia, colesterol HDL disminuido (trastornos lipídicos aterogénicos), hiperglucemia o disminución de la tolerancia a la glucosa e hipertensión. La obesidad central y la resistencia a la insulina tienen un papel primordial en su producción; con la presencia de tres de los criterios se considera que existe síndrome metabólico. La prevalencia de este síndrome en la población general oscila entre el 20% y el 30% según las poblaciones en estudio. Los portadores de esta entidad tienen tres veces más riesgo de desarrollar un evento cardíaco o *stroke* y dos veces más riesgo de muerte cardiovascular que los que no la poseen. (1-3)

Todos sus componentes son factores de riesgo individuales para enfermedad vascular, no todos con la misma importancia, pero sus efectos se suman, por lo que a mayor cantidad de elementos presentes, mayor riesgo vascular.

La definición y la misma existencia del síndrome metabólico han sido objeto de debate. Dos sociedades internacionales de diabetólogos, la American Diabetes Association y la European Society for the Study of Diabetes postulan en una publicación reciente que no debería considerarse como una entidad clínica independiente y definida, sino como la coexistencia de diferentes factores de riesgo en el mismo paciente. (4)

De todas maneras, es indudable el papel del síndrome metabólico y/o de sus componentes como factores predisponentes al origen y la progresión de la enfermedad aterosclerótica y su correlación con la morbimortalidad cardiovascular. Sin embargo, son escasas las comunicaciones en la literatura acerca de la influencia de la presencia de síndrome metabólico sobre la evolución de los síndromes isquémicos agudos.

En este número de la *Revista Argentina de Cardiología*, Piombo y colaboradores presentan su experiencia sobre la prevalencia de síndrome metabólico en una serie de pacientes internados en Unidad Coronaria con síndromes isquémicos agudos y su incidencia en la evolución de éstos. (5) Incluyeron pacientes con síndromes isquémicos agudos con supradesnivel del ST y sin éste. Encontraron que el síndrome metabólico estuvo

presente en el 53,3% de los pacientes, aproximadamente el doble de lo descrito en la población general, y que la presencia del síndrome se asoció con una frecuencia alta de otros factores de riesgo. No encontraron correlación del síndrome metabólico con la evolución de los pacientes en la internación. La incidencia del triple punto final, muerte, reinfarto o angina refractaria, fue mayor en los pacientes con síndrome metabólico, pero no tuvo diferencia estadísticamente significativa cuando se realizó un análisis de regresión logística múltiple.

De los distintos componentes del síndrome metabólico, sólo la presencia de diabetes y/o la glucemia al ingreso han demostrado que poseen valor pronóstico de mortalidad en los síndromes isquémicos agudos, en particular con supradesnivel del ST. (6) No está demostrado que otros componentes, si bien son predictores de eventos cardiovasculares a largo plazo, incidan en la evolución del episodio agudo. En los pacientes sin supradesnivel del ST, la presencia de diabetes tiene valor pronóstico, aunque en algunas series se manifiesta más en la evolución alejada que en la intrahospitalaria. (7, 8)

Existen varias razones que explican la peor evolución del diabético. En primer lugar, el paciente diabético con infarto de miocardio tiene una enfermedad coronaria más severa, con menos lesiones de un vaso y más de tres vasos. El compromiso de la función ventricular es mayor, en parte por miocardiopatía diabética, por el mayor compromiso vascular coronario y de la microcirculación. Como consecuencia del mayor deterioro de la función ventricular, son más frecuentes la insuficiencia cardíaca y el *shock* cardiogénico.

Con la hiperglucemia existe un aumento de la trombogénesis por tener valores elevados de moléculas de adhesión, como por ejemplo ICAM 1 y P selectina, lo cual se acompaña de un incremento en la agregación de leucocitos. El mecanismo de preconditionamiento isquémico se encuentra afectado en el paciente hiperglucémico por disfunción de los canales de K activados por ATP en las mitocondrias. Además, existe una disminución en el flujo colateral por enfermedad microvascular y disfunción endotelial. El fenómeno de *no reflow* es más frecuente en los pacientes hiperglucémicos con cualquier método de reperfusión que se utilice. Como consecuencia de lo antedicho, la fibrinólisis es menos eficiente y hay una tasa mayor

\* Miembro Titular SAC

# FACC

de reoclusión coronaria. El miocardio del paciente diabético es más susceptible a la injuria por reperfusión por el compromiso de la función endotelial, los trastornos protrombóticos, las alteraciones del metabolismo a nivel mitocondrial y el aumento del estrés oxidativo. Otras causas de la mayor mortalidad de los diabéticos deben referirse al hecho de que son oligosintomáticos para angina, por lo que consultan más tardíamente y al menor uso comunicado en la literatura de medicaciones de eficacia comprobada para disminuir la mortalidad del infarto, como los fibrinolíticos y los betabloqueantes. (9, 10)

La insulina posee varios efectos que pueden influir en la evolución del infarto; por ejemplo, mejora el metabolismo miocárdico porque estimula la captación de glucosa por el miocito y disminuye el uso de ácidos grasos libres. Además, normaliza los niveles de triglicéridos y fosfolípidos.

Existen numerosas referencias sobre el valor pronóstico de la glucemia al ingreso en los pacientes portadores de infarto agudo de miocardio, tanto en diabéticos conocidos como en no diabéticos.

En una serie de 846 pacientes con infarto, de los cuales 737 no eran diabéticos, la mortalidad de éstos a los 50 meses fue del 28,2%, mientras que en los diabéticos fue del 43,1%, pero la mortalidad del subgrupo de 101 pacientes no diabéticos cuya glucemia fue mayor de 200 mg/dl fue del 42,6%, similar a la del grupo diabético. En ese mismo estudio se pudo establecer una relación lineal entre glucemia de ingreso y riesgo de muerte. Cada 18 mg/dl de aumento de glucemia significó una elevación del riesgo del 4% en no diabéticos y del 5% en diabéticos. (11) En otra serie de 356 pacientes no diabéticos con infarto con supradesnivel del ST reperfundidos con angioplastia o fibrinolíticos, la glucemia de ingreso tuvo valor pronóstico en cuanto a tamaño del infarto y mortalidad. (12) Un componente central del síndrome metabólico, la hiperinsulinemia, vinculada con la resistencia a la insulina, también tuvo valor pronóstico independiente para mortalidad en pacientes no diabéticos con infarto de miocardio, según datos del estudio TRACE. (13)

Además, se ha demostrado que el control de la glucemia durante la fase aguda del infarto tiene un efecto favorable sobre el pronóstico. Los estudios DIGAMI mostraron que el control estricto y la corrección intensiva de la hiperglucemia en el infarto agudo de miocardio tienen un claro efecto en la disminución de la mortalidad hospitalaria y alejada. Este efecto se logró con insulino terapia intensiva y en el DIGAMI 2, también con un régimen de tratamiento convencional que fuera efectivo en mantener la glucemia en valores normales. El beneficio obtenido puede estar relacionado con la disminución de la toxicidad de la glucosa o con los efectos de la insulina, aunque actualmente se piensa como más probable al primer mecanismo. (14, 15)

El trabajo de Piombo y colaboradores incluyó 239 pacientes con síndrome isquémico agudo, de los cuales 131 tuvieron infarto, el 80% de ellos con suprades-

nivel del ST. Puede especularse sobre las razones por las cuales no se encontraron diferencias en la evolución de los pacientes con síndrome metabólico y sin él. Como ya se dijo, sólo la hiperglucemia ha demostrado que posee incidencia en la evolución en agudo de los pacientes con supradesnivel del ST, que fueron una pequeña proporción del total de pacientes incluidos en el trabajo. Los síndromes isquémicos agudos sin supradesnivel del ST, que tienen una fisiopatología diferente, también pueden ser influidos de manera distinta por la hiperglucemia u otros componentes del síndrome metabólico, por lo que se justificaría un análisis independiente. Cuando los autores utilizaron la definición de la Federación Internacional de Diabetes, que es más estricta en cuanto al umbral de hiperglucemia, observaron una diferencia en la incidencia del triple para el evento final, pero que no se mantuvo en el análisis multivariado. En un trabajo reciente, Zeller y colaboradores incluyeron 633 pacientes con infarto exclusivamente con supradesnivel del ST. (16) La prevalencia del síndrome fue del 46% y se observó predominio en el sexo femenino, igual que en el trabajo de Piombo y colaboradores. En el estudio de Zeller, la mortalidad de los pacientes con síndrome metabólico fue dos veces mayor, aunque esta diferencia no mantuvo su valor luego de un análisis ajustado por otras variables. La incidencia de insuficiencia cardíaca y *shock* fue significativamente mayor en los pacientes con síndrome metabólico. Cuando estos autores analizaron qué componentes del síndrome tenían mayor valor predictivo, encontraron que la hiperglucemia era el único predictor del desarrollo de insuficiencia cardíaca y *shock* cardiogénico.

El trabajo de Piombo y colaboradores tiene el mérito de haber puesto su atención en un tema hasta hoy inexplorado: si el síndrome metabólico, más allá de su conocido valor predictor de eventos cardiovasculares, es más frecuente en los pacientes con síndromes isquémicos agudos y si modifica la evolución de éstos en la fase hospitalaria. Junto con el estudio de Zeller, parecen contestar la primera pregunta: la prevalencia, como era de esperar, es mayor que la informada en la población sana. Se necesitarán, como sostienen los autores, estudios de mayores dimensiones para aclarar si el síndrome metabólico es un índice pronóstico independiente para eventos durante la fase aguda, más allá del conocido valor predictivo de la hiperglucemia en el infarto agudo de miocardio.

#### BIBLIOGRAFÍA

1. Isomaa B, Almgren P, Tuomi T, Forsen B, Lahti K, Nissen M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality associated with the metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2001;24:683-9.
2. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001; 285:2486-97.

3. Ford ES, Giles WH, Mokdad AH. Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care* 2004;27:2444-9.
4. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal. Joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetologia* 2005;48:1684-99.
5. Piombo A, Gagliardi J, Blanco F, Crotto K, Ulmete E, Guetta J y col. Prevalencia, características y valor pronóstico del síndrome metabólico en los síndromes coronarios agudos. *Rev Argent Cardiol* 2005;73:424-8.
6. Malmberg K, Norhammar A, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 1999;99:2626-32.
7. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, et al. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of the OASIS (Organization to Assess strategies for Ischemic Syndromes) Registry. *Circulation* 2000;102:1014-9.
8. McGuire DK, Emanuelsson H, Granger CB, Magnus Ohman E, Moliterno DJ, White HD, et al. Influence of diabetes mellitus on clinical outcomes across the spectrum of acute coronary syndromes. Findings from the GUSTO-IIb study. GUSTO IIB Investigators. *Eur Heart J* 2000;21:1750-8.
9. Mak KH, Topol EJ. Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:563-8.
10. Biondi-Zoccai GG, Abbate A, Liuzzo G, Biasucci LM. Atherothrombosis, inflammation, and diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1071-7.
11. Stranders I, Diamant M, van Gelder RE, Spruijt HJ, Twisk JW, Heine RJ, et al. Admission blood glucose level as risk indicator of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 2004;164:982-8.
12. Timmer JR, van der Horst IC, Ottervanger JP, Henriques JP, Hoorntje JC, de Boer MJ, et al; Zwolle Myocardial Infarction Study Group. Prognostic value of admission glucose in non-diabetic patients with myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:399-404.
13. Kragelund C, Snorgaard O, Kober L, Bengtsson B, Ottesen M, Højberg S, et al; TRACE Study Group. Hyperinsulinaemia is associated with increased long-term mortality following acute myocardial infarction in non-diabetic patients. *Eur Heart J* 2004;25:1891-7.
14. Malmberg K, Ryden 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.
15. Malmberg K, Ryden L, Wedel H, Birkeland K, Bootsma A, Dickstein K, et al; DIGAMI 2 Investigators. 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.
16. Zeller M, Steg PG, Ravisy J, Laurent Y, Janin-Manificat L, L'Huillier I, et al; observatoire des Infarctus de Cote-d'Or Survey Working Group. Prevalence and impact of metabolic syndrome on hospital outcomes in acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005;165:1192-8.