

En el ictus isquémico agudo, glucemia la justa

E

n los últimos años cada vez hay más evidencia sobre la influencia de la hiperglucemia en el pronóstico del ictus agudo, de tal manera que se está convirtiendo en un importante aspecto en el manejo de estos pacientes¹. Diversos estudios han demostrado que la hiperglucemia es una de las complicaciones más frecuentes en la fase aguda del ictus. Se ha descrito que hasta un 50% de los pacientes presentan niveles de glucemia superiores a 6,9 mmol/l y en cerca de un 70% las cifras de glucemia son superiores a 6,0 mmol/l, afectando a todos los subgrupos clínicos de infarto cerebral. El desarrollo de hiperglucemia y su persistencia en las 48-72 horas tras el inicio de los síntomas se ha relacionado con mal pronóstico^{2,3}, independientemente de la edad, la gravedad o el subtipo de ictus. Es más, puede contrarrestar el efecto beneficioso de la recanalización inducida por rt-PA⁴.

La mayoría de los estudios han analizado la glucemia en Urgencias, pero debemos tener en cuenta que ésta es una variable biológica dinámica, por lo que la hiperglucemia y sus efectos nocivos pueden persistir más allá de las primeras horas del ictus. En este sentido, se han publicado diversos trabajos que muestran la variación temporal de los niveles de hiperglucemia⁵. El desarrollo de dispositivos que permiten su monitorización continua ha mejorado el conocimiento de la hiperglucemia postictus. Se ha mostrado que ésta es frecuente y sostenida a pesar de los tratamientos actuales basados en las guías de práctica clínica, identificándose dos fases de hiperglucemia: una precoz, que tiene lugar en las primeras 8 horas y que afecta al 50% de los pacientes no diabéticos y al 100% de los diabéticos, y una segunda fase más tardía, entre las 48 y 88 horas tras el ictus y que afecta al 27% de los no diabéticos y al 78% de los diabéticos⁶.

El estudio GLIA, promovido por el Proyecto Ictus del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares de la Sociedad Española de

Neurología, ha sido el primer estudio multicéntrico y prospectivo diseñado para encontrar el umbral de glucemia que condiciona la evolución de los pacientes con ictus isquémico agudo. Participaron siete hospitales universitarios, todos ellos con Unidades de Ictus, que incluyeron 476 pacientes con infarto cerebral de menos de 24 horas de evolución realizando mediciones de glucemia capilar a su llegada a Urgencias, a la Unidad de Ictus y cada 8 horas durante las primeras 48 horas. Mediante el análisis de las curvas *Receiver Operation Characteristic* (ROC), con optimización del punto de corte en el que la suma de especificidad y sensibilidad era mayor, se identificó que el umbral de glucemia capilar que condicionaba peor evolución era 155 mg/dl, de tal forma que los pacientes que alcanzaban esta cifra en algún momento dentro de las primeras 48 horas tras el infarto cerebral tenían 2,7 veces más riesgo de muerte o dependencia a los tres meses (fig. 1). Y este riesgo era independiente de la edad, la presencia de diabetes, el volumen del infarto y la gravedad del ictus³.

A pesar de que ya nadie discute el efecto deletéreo de la hiperglucemia en el ictus agudo, existen discrepancias en las recomendaciones internacionales sobre su manejo. Las guías de la European Stroke Organization (ESO) recomiendan el tratamiento con insulina cuando se observen niveles de glucemia ≥ 180 mg/dl⁷, y la American Heart Association establece el inicio del tratamiento con insulina con niveles

entre 140 y 185 mg/dl⁸. Pero hay que tener en cuenta que estas recomendaciones están basadas en consensos de expertos (clase IV), ya que no existen ensayos clínicos prospectivos que demuestren a partir de qué nivel es necesario tratar.

Los principales ensayos clínicos que han explorado la eficacia del tratamiento de la hiperglucemia en el ictus agudo se han centrado en la eficacia del tratamiento intensivo de la misma, más que en su corrección a cifras normales. Este enfoque probablemente vino determinado por estudios iniciales realizados en pacientes con infarto agudo de miocardio^{9,10} y en pacientes atendidos en Unidades de Cuidados Intensivos¹¹ que mostraron beneficios significativos con la reducción intensiva de la glucemia. Sin embargo, estudios posteriores^{12,13} y metaanálisis¹⁴⁻¹⁶ no han conseguido corroborar este supuesto beneficio. Además, un ensayo clínico realizado en Unidades de Cuidados Intensivos ha mostrado recientemente un incremento en el riesgo de muerte con el tratamiento agresivo (glucemia 81-108 mg/dl) que no se observa en el grupo de tratamiento convencional con objetivo de glucemia < 180 mg/dl¹⁷ por lo que hoy en día se puede considerar cuestionable el tratamiento agresivo de la glucemia.

Hasta el momento se han publicado los resultados de dos ensayos clínicos que evalúan la eficacia de la corrección de la hiperglucemia en el ictus agudo. El primero de ellos, el estudio *Glucose in Ischemic Stroke*

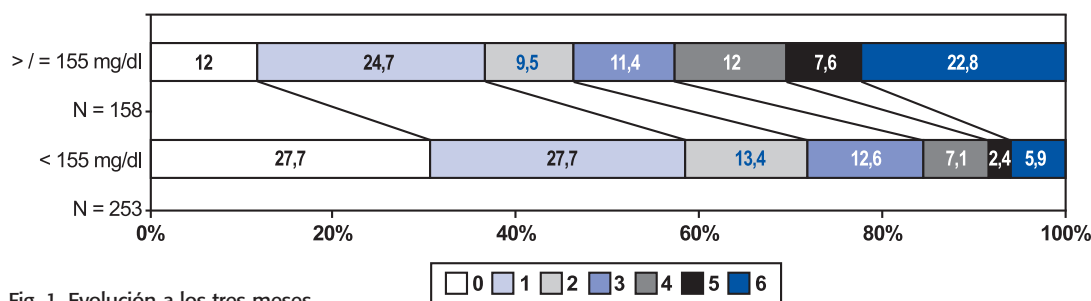


Fig. 1. Evolución a los tres meses (escala de Rankin modificada) en pacientes con o sin hiperglucemia (≥ 155 mg/dl). Estudio GLIA³.

Trial (GIST), no consiguió demostrar beneficio con la reducción intensiva de la glucemia mediante el uso de infusiones de glucosa-insulina-potasio administradas con el objetivo de mantener la glucemia entre 80 y 140 mg/dl. Este estudio tenía varios defectos metodológicos que limitan la obtención de conclusiones definitivas sobre la eficacia de este tratamiento: no se alcanzó el tamaño muestral predefinido, la mayoría de los pacientes incluidos en el ensayo no presentaban hiperglucemia y la reducción de glucemia en el grupo de tratamiento intensivo fue sólo 0,6 mmol/l menor que la del tratamiento convencional. Otro de los problemas que se observó en este ensayo fue la significativa reducción de presión arterial con el tratamiento intensivo¹⁸. El otro estudio, *Treatment of Hyperglycemia in Ischemic Stroke* (THIS), es un ensayo piloto que evaluó el tratamiento con insulina intravenosa continua en pacientes con hiperglucemia (≥ 150 mg/dl), observando una tendencia no significativa a mejor evolución. Por último, en la *International Stroke Conference 2009* se han comunicado los resultados del estudio GRASP. Este estudio piloto fue diseñado para evaluar la seguridad de la infusión de glucosa, potasio e insulina en pacientes con hiperglucemia definida como > 110 mg/dl. Los pacientes fueron aleatorizados a tres tipos de

tratamiento: convencional, infusión de glucosa-insulina y potasio con márgenes amplios de glucemia (70-200 mg/dl) o con control estricto (70-110 mg/dl). Los pacientes con control estricto de glucemia presentaron una tendencia a mejor pronóstico funcional a los tres meses.

Por tanto, en este momento los resultados del tratamiento intensivo de la glucemia en pacientes con ictus son controvertidos, aunque está claro que la hiperglucemia supone un incremento del riesgo de muerte o dependencia. La siguiente cuestión que deberíamos responder es si el tratamiento convencional consigue reducir los niveles de glucemia. En este sentido, un reciente análisis del estudio GLIA mostró que el 25% de los pacientes con infarto cerebral agudo desarrollan hiperglucemia persistente en las primeras 48 horas y que el tratamiento convencional no consigue revertir ésta en el 40% de los casos (fig. 2), siendo destacable el bajo porcentaje de tratamientos con insulina aplicados en las primeras horas tras el ictus.

Teniendo en cuenta que los otros factores que se asociaron a peor evolución en el estudio GLIA son no modificables (edad, tamaño del infarto y gravedad del ictus), el impacto teórico de la corrección de la hiperglucemia en estos pacientes es importante, con reducción del 16% de muerte o dependencia a los tres meses, correspondiendo con un NNT = 6.

En conclusión, no hay duda de que la hiperglucemia determina un mal pronóstico en los pacientes con ictus agudo y de que es necesario buscar medidas terapéuticas que consigan contrarrestar estos efectos. Así que, en espera de los resultados concluyentes del tratamiento intensivo de la glucemia, parece prudente implementar tratamientos convencionales de la misma para reducir el número de pacientes con hiperglucemia mantenida, especialmente si ésta supera los 150 mg/dl. Por tanto, en el ictus isquémico agudo, glucemia la justa, ni más ni menos.

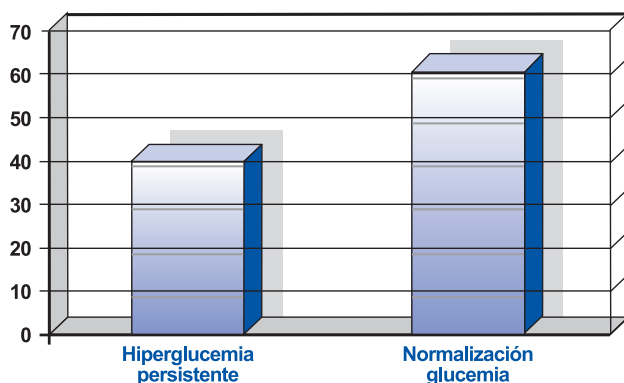


Fig. 2. Porcentaje de pacientes con hiperglucemia persistente a pesar del tratamiento convencional en las primeras 48 horas tras el ictus. Datos no publicados procedentes del estudio GLIA.



Bibliografía

1. Fuentes B, Díez Tejedor E. General care in stroke: relevance of glycemia and blood pressure levels. *Cerebrovasc Dis.* 2007; 24(suppl 1): 134-42.
2. Baird TA, Parsons MW, Phan T, Butcher KS, Desmond PM, Tress BM, et al. Persistent poststroke hyperglycemia is independently associated with infarct expansion and worse clinical outcome. *Stroke.* 2003; 34(9): 2208-14.
3. Fuentes B, Castillo J, San José B, Leira R, Serena J, Vivancos J, et al. The prognostic value of capillary glucose levels in acute stroke: the Glycemia in Acute Stroke (GLIAS) study. *Stroke.* 2009; 40(2): 562-8.
4. Álvarez-Sabín J, Molina CA, Montaner J, Arenillas JF, Huertas R, Ribo M, et al. Effects of admission hyperglycemia on stroke outcome in reperfused tissue plasminogen activator-treated patients. *Stroke.* 2003; 34(5): 1235-41.
5. Christensen H, Boysen G. Blood glucose increases early after stroke onset: a study on serial measurements of blood glucose in acute stroke. *Eur J Neurol.* 2002; 9(3): 297-301.
6. Allport L, Baird T, Butcher K, Macgregor L, Prosser J, Colman P, et al. Frequency and temporal profile of poststroke hyperglycemia using continuous glucose monitoring. *Diabetes Care.* 2006; 29(8): 1839-44.
7. European Stroke Organisation (ESO) Executive Committee, ESO Writing Committee. Guidelines for management of ischaemic stroke and transient ischaemic attack 2008. *Cerebrovasc Dis.* 2008; 25(5): 457-507.
8. Adams HP Jr, del Zoppo G, Alberts MJ, Bhatt DL, Brass L, Furlan A, et al. Guidelines for the early management of adults with ischemic stroke: a guideline from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council, Clinical Cardiology Council, Cardiovascular Radiology and Intervention Council, and the Atherosclerotic Peripheral Vascular Disease and Quality of Care Outcomes in Research Interdisciplinary Working Groups: the American Academy of Neurology affirms the value of this guideline as an educational tool for neurologists. *Stroke.* 2007; 38(5): 1655-711.
9. Malmberg K, Ryden L, Efendic S, Herlitz J, Nicol P, Waldenstrom 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(1): 57-65.
10. Malmberg K, Ryden L, Hamsten A, Herlitz J, Waldenstrom A, Wedel H. Effects of insulin treatment on cause-specific one-year mortality and morbidity in diabetic patients with acute myocardial infarction. DIGAMI Study Group. *Diabetes Insulin-Glucose in Acute Myocardial Infarction.* *Eur Heart J.* 1996; 17(9): 1337-44.
11. 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; 2; 354(5): 449-61.
12. 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(7): 650-61.
13. De La Rosa G del C, Donado JH, Restrepo AH, Quintero AM, González LG, Saldarriaga NE, et al. Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial. *Crit Care.* 2008; 12(5): R120.
14. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, Al-Shimemeri AA, Memish ZA, Haddad SH, et al. Intensive versus conventional insulin therapy: a randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med.* 2008; 36(12): 3190-7.
15. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, Heyland DK, Cook DJ, Malhotra A, et al. Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ.* 2009; 24.
16. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA.* 2008; 27; 300(8): 933-44.
17. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 26; 360(13): 1283-97.
18. Gray CS, Hildreth AJ, Sandercock PA, O'Connell JE, Johnston DE, Carlidge NE, et al. Glucose-potassium-insulin infusions in the management of post-stroke hyperglycaemia: the UK Glucose Insulin in Stroke Trial (GIST-UK). *Lancet Neurol.* 2007; 6(5): 397-406.