

Insulina en infarto agudo de miocardio

DR. JUAN ARIEL JARA-GUERRERO

INTRODUCCIÓN

Las especies reactivas de oxígeno (ROS) generadas abrupta e intensamente durante los episodios de isquemia-reperusión inducen apoptosis de los cardiomiocitos (Aikawa, Komuro, J Clin Inv 1997). Entonces, cuanto más intenso y duradero sea el estrés oxidativo generado mayor será el daño miocárdico.

Un síndrome coronario agudo, cuya máxima expresión la constituye el infarto agudo de miocardio es uno de los episodios que más estrés emocional y orgánico presenta, antes, durante y después del evento. Y por supuesto presenta un decisivo periodo de isquemia y reperusión.

Desde los pródromo del evento se produce una elevación súbita de gran número de hormonas hiperglicemiantes que generan una resistencia a la insulina (casi siempre presente previamente): esta disminución aguda en la sensibilidad a la insulina eleva particularmente la liberación de ácidos grasos libres (FFA), los que originan una vorágine en el estrés oxidativo inflamatorio al incrementar la formación de especies reactivas de oxígeno – ROS⁽¹⁾, y aumentan sustancialmente el daño endotelial, determinante para la extensión del tamaño del infarto y para la viabilidad del miocardio isquémico (Capes, Lancet, 2000).

INSULINA EXÓGENA VS. INSULINA ENDÓGENA

Lo primero que se debe detener en el AMI es la inestabilidad de la placa ateromatosa responsable del inicio del cuadro. Y el control de dicha inestabilidad depende fundamentalmente de: 1) disminuir la cascada inflamatoria⁽²⁻⁵⁾; 2) disminuir la apoptosis de la célula vascular⁽⁶⁾, crucial para no aminorar aún más la resistencia fibrosa capsular del ateroma; la muerte de la célula vascular contribuye a necrosar el centro de la placa y la consecuente ruptura y trombosis posterior⁽⁶⁾.

Cardioendocrinólogo. Comité de Nutrición e Investigación del Colegio Médico del Perú

Aunque la aterosclerosis puede ser inducida por una elevada secreción endógena de insulina^(7,8), y una persistente hiperinsulinemia contribuye a un aumento del ateroma arterial⁽⁸⁾. La insulina es un agente proliferativo de la célula muscular lisa arterial en cultivo^(8,9). ¿Es realmente la insulina por sí misma un factor de riesgo cardiovascular?

La demostración de insulino-receptores en plaquetas⁽¹⁰⁾, y el evidente efecto antiplaquetario a concentraciones fisiológicas de la insulina⁽¹⁰⁾, corroboran el potencial efecto antitrombótico de la insulina *per se* (exógena).

En la literatura hay una serie de reportes contradictorios acerca de la insulina como factor promotor de la aterosclerosis; de un lado; y vasodilatador por otro; sin embargo, ello se debe a una terrible confusión de cual es la insulina exógena “ideal” en un individuo adecuadamente insulinosensible; y aquella endógena, de deficiente “calidad”, en un sujeto cada día más insulinoresistente (o menos insulinosensible), convirtiendo a la hormona nuestra “amiga” (vasodilatadora, antiagregante, aclaradora lipídica, etc) en nuestra enemiga oculta, al perder sus reales atributos fisiológicos.

Estudios experimentales sugieren que tanto la glucosa como la hiperinsulinemia incrementan la respuesta inflamatoria: Hay un efecto directo de la glucosa, la insulina y la leptina sobre la producción proinflamatoria de citoquinas⁽¹¹⁾. Pero, aquí la insulina actuaría en un terreno de resistencia a sus efectos por la disminución que origina en sus receptores periféricos. Es decir: la insulina endógena crónicamente elevada es inflamatoria.

INSULINA: UNA HORMONA ANTIINFLAMATORIA Y ANTITROMBÓTICA

Por el contrario, la insulina exógena en forma aguda tiene un poderoso efecto antiinflamatorio⁽¹²⁾: disminuye la generación de radicales de oxígeno ROS⁽¹³⁾, de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1)^(13,14); de la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1); entre otras.



Además la insulina *per se* tendría una actividad favorecedora de la fibrinolisis, una clara acción antitrombótica. Está comprobado que la insulina disminuye la formación del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1)⁽¹²⁾. Recientemente se ha demostrado *in vitro* un efecto antiaterogénico de la insulina exógena: inhibe la migración inducida de las células musculares lisas vasculares, pero en una vasculatura normal⁽¹⁵⁾.

Por si ésto fuera poco, esta hormona suprime la secreción del factor de necrosis tumoral alfa -TNF- y antagoniza su efecto⁽¹³⁾. Inhibe al factor inhibitorio de migración macrófagica, y al anión superóxido⁽⁷⁾.

Bastard demuestra una estrecha relación directamente proporcional entre el grado de insulinoresistencia y los niveles circulantes de interleuquina-6 en humanos^(16,17).

INSULINOTERAPIA INTENSIVA

La terapia intensiva de insulina reduciría la mortalidad y morbilidad entre pacientes admitidos en unidades quirúrgicas de cuidados intensivos⁽¹⁸⁾. Además de controlar la glicemia, un factor independiente pronóstico de morbilidad cardiocerebrovascular (al ingreso hospitalario)^(39,40), la insulina aguda controlaría y reduciría la "tormenta de citoquinas" y de factor de necrosis tumoral alfa -TNF alfa- liberadas (Irl B. Hirsch, 2001). Las citoquinas inducen una mayor expresión de la enzima sintetasa del óxido nítrico inducida (iNOS)^(19,21), particularmente en el shock séptico, y en el infarto agudo de miocardio⁽¹⁹⁾.

Recientemente ha quedado demostrado que la Insulina exógena inhibe la iNOS en el músculo esquelético⁽¹⁹⁾; y sabemos que la liberación inducida e incontrolada de grandes cantidades de óxido nítrico -NO- es deletéreo^(23,24), y particularmente tóxico en todo fenómeno de isquemia-reperusión⁽²⁴⁾, siendo un poderoso depresor de la contractilidad miocárdica⁽²³⁾.

Además la producción del iNOS reduce la acción de la insulina sobre la captación de glucosa por la célula muscular⁽¹⁹⁾.

La inhibición del iNOS reduce el tamaño del músculo cardiaco infartado, al disminuir directamente la pérdida de miocitos por apoptosis y necrosis⁽²²⁾.

Además últimamente se ha reportado un efecto protector de la insulina cuando se administra precozmente en el periodo de reperusión postinfarto⁽²⁵⁾; reduce el tamaño del infarto al aumentar la supervivencia del miocito en el periodo de reperusión, y de manera independiente a la presencia de glucosa (Jonassen 2001). La insulina exógena previene la apoptosis del miocito inducida por el peróxido de hidrógeno *in vitro*⁽²⁶⁾.

Por otro lado, la glucosa, de manera independiente a la insulina endógena (hiperinsulinemia) reduce la capacidad fibrinolítica de la célula muscular lisa vascular⁽²⁷⁾. Hay una elevada prevalencia de metabolismo anormal de la glucosa en pacientes con AMI⁽²⁸⁾.

La insulinoterapia además suprime la actividad incrementada del PAI-1 independiente del control glicémico⁽²⁹⁾; y así potencia aun más su efecto fibrinolítico.

RESUMEN

El uso de insulina mejorará el pronóstico del paciente que sufra un AMI, mejorando la fibrinólisis endógena y la hiperagregabilidad plaquetaria; disminuyendo la apoptosis del miocito y el estrés oxidativo-metabólico-inflamatorio; todo lo cual se traducirá en una menor extensión del daño por reperusión, y en una disminución del tamaño del infarto; aparte de que restaurará -por lo menos parcialmente- la función endotelial⁽³⁰⁾ particularmente dañada en la enfermedad cardiaca isquémica.

Si la hiperglicemia a la admisión está asociada con un aumento en la mortalidad de pacientes críticos^(33-35,39,40); si pacientes con elevados niveles de glucosa sérica en rangos no diabéticos presentan un mayor riesgo de coronariopatía (Dr. Sprecher, Cleveland Clinic Foundation, mayo 2002); si a mayor nivel de "normoglicemia" peor es el pronóstico de pacientes con o sin diabetes que ingresan con un cuadro de AMI, falla cardiaca congestiva o accidente vasculocerebral; entonces no debemos dudar de usar urgentemente Insulina, sin esperar a que haya una intolerancia a la glucosa para ello: Es la única terapia antiagregante que reduce -aparte de las moléculas de adhesión generadas por el estrés oxidativo-inflamatorio- la adhesión calcio-independiente plaqueta- monocito, crucial para la propagación del infarto⁽³⁷⁾.

Recientemente se ha comprobado en modelos animales -*in vivo*- que la función del miocardio infartado mejora inmediatamente y durante todo el periodo inmediato (4 semanas) con infusión de 150 µg de IGF-1⁽³⁸⁾; ambos IGFs incrementan la vascularización miocárdica en el área infartada y periinfartada, disminuyendo la liberación de troponina-I sérica.

Entonces, en el infarto agudo de miocardio, la insulina exógena de manera aguda disminuye el tamaño del miocardio infartado e incrementa la recuperación del área miocárdica infartada.

Con la demostración reciente *in vivo* de que la insulina exógena en controles sanos no diabéticos disminuye la producción de varias moléculas inflamatorias, incrementa la síntesis de otros agentes antiinflamatorios⁽³¹⁾; y por otro lado incrementa el flujo sanguíneo miocárdico regional⁽³²⁾, no debemos tener ninguna duda en que la Insulina es una estupenda terapia a considerar en el infarto agudo de miocardio.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Capes SE, Hunt D, Malmberg K, Gerstein HC. Stress hyperglycemia and increased risk of death after myocardial infarction in patients with and without diabetes: a systemic overview. *Lancet* 2000; 355:733-8.
2. Pleiner J, Schaller G, Mittermayer F, Bayerle-Eder M, Roden M, Wolzt M. FFA-Induced Endothelial Dysfunction Can Be Corrected by Vitamin C. *J Clin Endocrinol Metabol* 87 (6): 2913-7.



3. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischaemic death, and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53:363-73.
4. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1989;63:114E-120E.
5. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265-8.
6. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996;94:928-31.
7. Siow RCM, Richards JP, Pedley KC, Leake DS, Mann GE. Vitamin C protects human vascular smooth muscle cells against apoptosis induced by moderately oxidized LDL containing high levels of lipid hydroperoxides. *Arterioscler Thrombosis Vasc Biol* 1999;19:2387-94.
8. Sarni P, Vince A, Fierro S, Del Buono S. Atherosclerosis in childhood: The role of obesity. *Pediatric Med Chir* 1997; 19(3):183-6.
9. Kazuya S, Mazaaki S, Motoyoshi I, Yasushi H, Yutaka H. Demonstration of insulin resistance in coronary artery disease documented with angiography. *Diabetes Care* 1996;19 (1).
10. Stout RW. The effect of insulin and glucose on sterol synthesis in cultured rat arterial smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1977;27:271-8.
11. Trovati M, Anfossi G, Massucco P, Mattiello L, Cozzamagna C, et al. Insulin stimulates nitric oxide synthesis in human platelets and through nitric oxide, increases platelet concentrations of both Cgmp and Camp. *Diabetes* 1997;46 (May).
12. Soop M, Duxbury H, Agwunobi AO, et al. Euglycemic hyperinsulinemia augments the cytokine and endocrine responses to endotoxin in humans. *AJP: Endocrinol Metabolism* 2002;282:E1276-E85.
13. Dandona P, Aljada A, Mohanty P, et al. Insulin inhibits intranuclear nuclear factor B and stimulates I κ B in mononuclear cells in obese subjects: Evidence for an anti-inflammatory effect? *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85 (7).
14. Das UN. Is insulin an antiinflammatory molecule? *Nutrition* 2001; 17 (5): 409-13.
15. Aljada A, Saadeh R, Assiari E, Ghanim H, Dandona P. Insulin inhibits the expression of intercellular adhesion molecule 1 (ICAM-1) by human aortic endothelial cells through stimulation of nitric oxide.
16. Jacob A, Molkentin JD, Smolenski A, Lohmann SM, Begum N. Insulin inhibits PDGF-directed VSMC migration via NO/cGMP increase of MKP-1 and its inactivation of MAPKs. *Am J Physiol* 2002;283:704(10).
17. Papanicolaou DA. Interleukine-6: the endocrine cytokine. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85 (7).
18. Bastard JP, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, et al. Elevated levels of interleukine 6 are reduced in serum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85 (9).
19. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
20. Bedard S, Marcotte B, Marette A. Insulin inhibits the inducible nitric oxide synthase in skeletal muscles. *Diabetologia* 1998; 41:1523-27.
21. Bedard S, Marcotte B, Marette A. Cytokines modulate glucose transport in skeletal muscle by inducing the expression of inducible nitric oxide synthase. *Biochem J* 325:487-93.
22. Pacheco-Romero J. Malnutrición fetal: la obesidad como factor de riesgo de preeclampsia. II Congreso Internacional de Obesidad y aterosclerosis. Libro de Resúmenes 2001:58-63.
23. Ding W, Xiao-Ping Y, Yun-He L, Carretero OA, Lapointe MC. Reduction of myocardial infarct size by inhibition of inducible nitric oxide synthase. *AJH* 1999; 12:174-82.
24. Anggard E. Nitric oxide: mediator, murderer, and medicine. *Lancet* 1994; 343: 1199-206.
25. Peeters-Scholte C, Koster J, Veldhuis W, van den Tweel W, et al. Neuroprotection by selective nitric oxide synthase inhibition at 24 hours after perinatal hypoxia-ischemia. *Stroke* 2002; 33:2304-6.
26. Jonassen AK, Sack MN, Mjos OD, Yellon DM. Myocardial protection by insulin at reperfusion requires early administration and is mediated via akt and p70s6 kinase cell-survival signaling. *Circulation Research* 2001;89:1191.
27. Aikawa R, Navano M, Gu Y, Katahira H, Asano T, Shu W, Nagai R, Komuro I. Insulin prevents cardiomyocytes from oxidative stress-induced apoptosis through activation of PI3 kinase/akt. *Circulation* 2000;102:2873-79.
28. Pandolfi A, Iacoviello L, Capani F, Vitacolonna E, Donati MB. Glucose and insulin independently reduce the fibrinolytic potential of human vascular smooth muscle cells in culture. *Diabetologia* 1996; 39 (12):1425-31.
29. Norhammar A, Tenerz A, Nilsson G, Hamsten A, et al. Glucose metabolism in patients with acute myocardial infarction and no previous diagnosis of diabetes mellitus: a prospective study. *Lancet* 2002; 359:2140.
30. Jain SK, Nagi DK, Slavin BM, Lumb PJ, Yudkin JS. Insulin therapy in type 2 Diabetic subjects suppresses plasminogen activator inhibitor (PAI-1) activity and pro-insulin like molecules independently of glycaemic control. *Diabet Med* 1993; 10(1):27-32.
31. Rask-Madsen C, Ihlemann N, Krarup T, et al. Insulin therapy improves insulin-stimulated endothelial function in patients with type 2 diabetes and ischemic heart disease. *Diabetes* 2001;50:2611-18.
32. Dandona P. Insulin lowers more than blood sugar.(anti-inflammatories-heart)(Brief Article). *Science News* 2001; 160:143.
33. Iozzo P, Chareonthaitawee P, DiTerlizzi M, Betteridge DJ, Ferrannini E, Camici PG. Regional myocardial blood flow and glucose utilization during fasting and physiological hyperinsulinemia in humans. *Am J Physiol* 2002;282:163.
34. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
35. Williams LS, Rotich J, Qi R, Fineberg N, Espay A, Bruno A, Fineberg SE, Tierney WR. Effects of admission hyperglycemia on mortality and costs in acute ischemic stroke. *Neurology* 2002;59:67-71.
36. Ousman Y. Hyperglycemia in the hospitalized patient (Landmark Studies).. *Clinical Diabetes* 2002;20:147(2).
37. Umpierrez GE, Isaacs SD, Bazargan N, You X, Thaler LM, Kitabchi AE. Hyperglycemia: an independent marker of in-hospital mortality in patients with undiagnosed diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2002;87:978-82.
38. Sarma J, Laan KA, Alam S, Jha A, Fox KAA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;105:2166.
39. Kotlyar AA. Insulin-like growth factor I and II preserve myocardial structure in postinfarct swine. *JAMA* 2002;287:1625.
40. Norhammar AM, Riden 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.
41. Malmberg K, Norhammar A, Ryden I. Glycometabolic state at admission: important risk marker of mortality in patients with diabetes 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.
42. O'Sullivan J, Conroy R, Robinson K, Hickey N, Mulcahy R. In hospital prognosis of patients with fasting hyperglycemia after first myocardial infarction. *Diabetes Care* 1991; 14:758-60.