

11205

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

45

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

COMPARACION DE LA EVOLUCION CLINICA DE
PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO
DEL TIPO ANGINA INESTABLE DE RECIEN INICIO
E INFARTO SIN ELEVACION DEL ST TRATADOS
CON INHIBIDORES DE LAS GLUCOPROTEINAS
IIb/IIIa FRENTE A TRATAMIENTO CONVENCIONAL

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGIA
P R E S E N T A :
DRA. BELINDA ELIZABETH GONZALEZ DIAZ**

ASESOR DE TESIS: DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA

COASESORES: DR. ALONSO AUTREY CABALLERO

DR. JOSE ANTONIO MAGAÑA



IMSS

MEXICO, D. F.

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Argüero

DR. RUBEN ARGÜERO SÁNCHEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

[Handwritten signature]

DR. JUAN CARLOS NECOECHEA ALVA
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE ENSEÑANZA EN CARDIOLOGÍA

[Handwritten signature]

DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA
JEFE DEL SERVICIO DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y TRASPLANTE

[Handwritten signature]

DRA. BELINDA ELIZABETH GONZALEZ DIAZ
RESIDENTE DEL 3ER AÑO EN LA ESPECIALIDAD DE CARDIOLOGÍA



HOSP. DE CARDIOLOGIA
C.M.N. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DEL CENTRO
MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.**

TITULO: Comparación de la evolución clínica de pacientes con Síndrome Coronario agudo del tipo angina Inestable de Recién inicio e Infarto sin elevación del ST tratados con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa frente a tratamiento convencional.

ALUMNO DE LA ESPECIALIDAD EN CARDIOLOGÍA:

**DRA. BELINDA ELIZABETH GONZALEZ DIAZ
MEDICO RESIDENTE DEL TERCER AÑO DE LA ESPECIALIDAD DE
CARDIOLOGÍA**

ASESOR DE TESIS:

**DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA
JEFE DEL SERVICIO DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y TRASPLANTE**

CO.ASESORES :

**DR . ALONSO AUTREY CABALLERO
JEFE DE LA UNIDAD CORONARIA DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA SXXI**

**DR . JOSE ANTONIO MAGAÑA
MEDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE INSUFICIENCIA CARDIACA**

INDICE

AGRADECIMIENTOS	I
RESUMEN	II
ANTECEDENTES	I
JUSTIFICACIÓN	3
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	3
HIPÓTESIS	4
OBJETIVOS	5
MATERIAL Y METODO	6-12
RESULTADOS	13-16
DISCUSIÓN	17
CONCLUSIONES	18
REFERENCIAS	19-20

RESUMEN

González Belinda, MR; Castaño Rodolfo, JS; Autrey Alonso, JS; Magaña Antonio, MB; **Comparación de la evolución clínica de pacientes con síndrome coronario agudo del tipo angina inestable de recién inicio e infarto sin elevación del ST con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa frente a tratamiento convencional.**

OBJETIVO: Comparar la evolución clínica de pacientes con síndrome coronario agudo del tipo angina inestable e infarto sin elevación del ST tratados con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (TIROFIBAN) más tratamiento convencional frente a tratamiento convencional solo.

DISEÑO DEL ESTUDIO: Comparativo, prospectivo.

MATERIAL Y METODO: Se incluyó a 42 pacientes (21 en el grupo de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa y 21 en el grupo de tratamiento convencional solo), con edad entre 21 y 80 años, todos con diagnóstico establecido de infarto sin elevación del ST o angina inestable con CECG, confirmados de acuerdo a los criterios mundiales establecidos y bajo internamiento en la unidad de cuidados Intensivos Coronarios de nuestro Hospital CMNSXXI. Se excluyó a aquellos en los que no se confirmó involucro miocárdico, inestabilidad hemodinámica, falla ventricular izquierda, hipertensión diastólica mayor de 95 mmHg, arritmias ventriculares o supraventriculares con repercusión hemodinámica, trombólisis, angioplastia primaria. No se incluyó a aquellos con enfermedad conocida del sistema hematopoyético o de la coagulación, sangrado en días previos, EVC, Cirugía mayor, RCP, traumatismo, derrame pericárdico y neoplasias. Todos los pacientes recibieron manejo convencional con ácido acetilsalicílico, heparina, nitratos, beta bloqueadores, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina de forma individualizada, al grupo de tirofiban se le administró un bolo de 10 mcg/kg en 3 minutos de tirofiban seguidos de una infusión de 0.10mcg/kg de tirofiban de 48 a 120hs. Todos los pacientes fueron cateterizados para establecer el tipo de lesiones y tratamiento definitivo. Los resultados se expresaron en términos de medidas de tendencia central y de dispersión, la comparación de proporciones se realizó mediante cálculo de Ji cuadrada, la comparación de medias se realizó mediante t de Student, para ambos se aceptó como significativa un valor de $p < 0.005$. Los puntos finales de análisis fueron muerte, angina recurrente, infarto y sangrado. Seguimiento durante 1 año.

RESULTADOS: Las características basales de la población fueron similares en ambos grupos edad para el grupo de Tirofiban 59.14 ± 6.96 vs grupo Convencional 58.33 ± 9.84 , género masculino 81% vs 95.1% con una $p = 0.153$. DM 9(42.9%) vs 5(23.8%) $p = 0.32$, HAS 16(72.2%) vs 6 (28.6%) $p = 0.002$, Tabaquismo 12(57.1%) vs 11 (52.4%), Dislipidemia 0 vs 4(19%) $p = 0.035$, Infarto previo 6(28.6%) vs 9(42.9%) $p = 0.334$. Se encontró que en ambos grupos hubo diferencia en cuanto a hipertensión y dislipidemia sin embargo esta establecido que el riesgo esta dado por un componente multifactorial y no por un factor de riesgo aislado. La evolución clínica a un año en la población de estudio reporto para el grupo A (tirofiban) muerte 1(4.8%) vs grupo B(convencional) 0 $p = 0.311$, infarto 2(4.8%) vs 1 (2.8%), angina recurrente 1 (2.8%) vs 12 (57.1 %) $p = 0.001$, sangrado 1(2.4%) vs 0 $p = 0.311$. Se encontró una diferencia casi del 50% en el caso de internamiento por un nuevo episodio de angina en el caso de aquellos pacientes tratados de forma convencional.

CONCLUSIONES: Al igual que otros autores nosotros coincidimos con la idea de que la incidencia de infarto puede ser correspondiente al grado de agregabilidad plaquetaria ya que la gran incidencia de internamientos por angina en aquellos en los que no se utilizó inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa lo evidencia. Probablemente la función supuesta de las plaquetas en la patogénesis y las manifestaciones clínicas de los síndromes coronarios agudos va más allá de su participación manifiesta en la formación de trombo intra coronario y actualmente se tiene evidencia de los inhibidores de las GP IIb/IIIa son un medio terapéutico eficaz y valioso para el tratamiento de los síndromes coronarios agudos de alto riesgo.

ANTECEDENTES

La cardiopatía isquémica es la causa número uno de mortalidad en México. En los EUA se registran 750,000 ingresos por angina inestable de los cuales 350,000 desarrollan un infarto sin elevación del ST (1,2). Considerando que la angina inestable precede a la mitad de los casos de infarto con todas sus consecuencias motivo por el cual se han propuesto clasificaciones clínicas para los síndromes coronarios agudos con la finalidad de establecer criterios de riesgo y definir el tratamiento que proporcione mayor beneficio a los pacientes(3). Los síndromes coronarios agudos incluyen dos variantes: Los que cursan con elevación del ST y los que cursan sin elevación del ST. Estos últimos clasificados como angina inestable en todas sus variedades e infarto sin elevación del ST (infarto sin onda Q) (4). Aunque la fisura y la rotura de la placa intracoronaria desencadenan todos los síndromes coronarios agudos, el síndrome clínico de angina inestable se distingue del infarto agudo del miocardio por la formación de oclusión arterial trombótica transitoria y no estable. Son diversos los factores que influyen en la reacción trombótica, incluso tipo y grado de exposición de los componentes de la placa subendotelial, grado de trastorno del flujo sanguíneo y activación plaquetaria que sobreviene, y equilibrio entre los procesos trombóticos y trombolíticos endógenos (5). El riesgo de muerte varía de 2 a 5 % y el riesgo de infarto durante el mismo periodo oscila del 5 a 15% (1,2,5). Los síntomas que requieren rehospitalización en un año van del 26 al 35%, así como la mortalidad a un año reportada es de 4 al 15%. En la actualidad se ha tenido que estratificar el riesgo para adecuar el tratamiento y evitar complicaciones identificando aquellos factores que determinan una evolución desfavorable como es la presencia de cambios electrocardiográficos presentes en el 30% de los casos, de estos 20% corresponden a cambios en la onda T y del 2 al 5% cambios en el segmento ST relacionado esto último con un peor pronóstico. La presencia de incremento en marcadores bioquímicos de necrosis miocárdica como: CPK, CPK fracción MB, troponinas, mioglobina. Con base en el estudio GUSTO-IIb se reporta que aquellos pacientes con niveles elevados de enzimas cardíacas y cambios electrocardiográficos tienen mayor incidencia de infarto, reinfarto y mortalidad a 1 año y esta es mayor en aquellos con cambios electrocardiográficos correspondientes al segmento ST 7.4% VS 9.8% a un año. Por lo cual se ha tratado de establecer un patrón de tratamiento que tenga acción principal sobre la formación de trombo por diversos caminos sinérgicos y complementarios. El tratamiento antiplaquetario con base en la administración de ácido acetilsalicílico demostró una reducción en la presencia de infarto fatal y no fatal del 70% durante la fase aguda de la angina inestable, a los 3 meses 50-60% (9, 10). Con otras alternativas de tratamiento complementarias o sustitutivas, cuya finalidad es inhibir la agregación plaquetaria tales como la ticlopidina y el clopidogrel compuestos que inciden sobre la inhibición de el receptor 2-metil-tio-ADP de las plaquetas, la inhibición de la exposición inducida por el ADP ambos han demostrado un resultado similar al de ácido acetilsalicílico pero no superior (12). El uso de heparina no fraccionada por vía intravenosa ha demostrado disminución en la mortalidad durante los síndromes coronarios agudos de hasta el 20% (12,13,14) un sustituto análogo es la heparina de bajo peso molecular con aplicación subcutánea cada 12 horas sin necesidad de un control de laboratorio, respuesta sostenida con igual beneficio que la heparina convencional reportado en el estudio FRISC (Fragmin during Instability in CAD) donde se observó una reducción en cuanto a muerte

por infarto a 6 días comparada con placebo, en el estudio FRISC II se observó una reducción con daltaparina a 30 días pero sin diferencia significativa a 3, el estudio FRAXIS utilizó fraxiparina reportando sin diferencia significativa entre el uso de heparina de bajo peso molecular vs Heparina no fraccionada. En la actualidad se dispone de inhibidores del receptor GP IIb/IIIa estos han sido más investigados que todos los antiagregantes plaquetarios desarrollados. Se han realizado muchos estudios que abarcan más de 30,000 pacientes y algunos de ellos siguen efectuándose. El primer bloqueador terapéutico del receptor GP IIb/IIIa. El primer bloqueador terapéutico del receptor IIb/IIIa fue un anticuerpo monoclonal murino dirigido contra la integrina del grupo de la glucoproteína IIb/IIIa, denominado 7E3 murino, sometido a un refinamiento, con desarrollo final de un compuesto quimérico que combinaba los fragmentos Fab del 7E3 murino con las regiones constantes de la inmunoglobulina humana para formar 7E3 Fab quimérico. Este agente conocido en la actualidad como abciximab. En el estudio EPIC y EPILOG se demostró que el uso de abciximab está justificado en aquellos pacientes en los que se planea un procedimiento de revascularización percutánea dentro de las primeras 24 hs del inicio del síndrome coronario agudo mostrando una reducción significativa de 30-60% en la incidencia de muerte, infarto, isquemia refractaria ó revascularización (15,16,17,18,23). Subsecuentemente se han producido diseños alternativos para los inhibidores del receptor GP IIb/IIIa debido a las preocupaciones relacionadas con la inmunogenicidad potencial, la falta de reversibilidad y el costo de los anticuerpos monoclonales. Se han desarrollado péptidos sintéticos y pseudopéptidos. El estudio PRISM-PLUS se utilizó tirofiban, heparina, aspirina con reducción de muerte, infarto, isquemia refractaria a 7 días en el 30% comparado con heparina sola (19,20,21). En el estudio PURSUIT se redujo en 10% la mortalidad y el infarto (22). Añadiendo a esto la utilización de STENT en el estudio EPISTENT mostró reducción de la mortalidad absoluta del 10% vs Angioplastia sola. Aún se encuentra en controversia por lo reportado en el estudio TIMI IIIB que reportó una incidencia de infarto fatal o no fatal y muerte similar al año de seguimiento con un menor número de internamientos posterior al procedimiento en la estrategia invasiva temprana. Los investigadores concluyeron que cualquiera de las dos estrategias es adecuada (24). En el estudio VANQWISH se comparó el tratamiento invasivo temprano contra el manejo conservador, reportando que aquellos en tratamiento invasivo temprano tuvieron peores resultados clínicos durante el primer año de seguimiento, sin embargo la mortalidad global durante 23 meses de seguimiento no difirió entre ambos grupos por lo que se concluye que la mayoría de los pacientes con infarto no-Q no se benefician del tratamiento invasivo sin embargo en el estudio FRISC II se reporta un mejor resultado en reducción de mortalidad e infarto en aquellos que se practicó estrategia invasiva temprana, motivo por el cual se ha considerado que la estrategia conservadora es recomendable en aquellos pacientes de bajo riesgo y la estrategia invasiva temprana es adecuada en aquellos con angina inestable e infarto sin elevación del Segmento ST con alto riesgo en los que el uso de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa únicamente resulta en beneficio clínico en la etapa crónica de la enfermedad isquémica (25,26,27).

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los efectos del tratamiento temprano con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (tirofiban) se han definido en diversos estudios donde se demuestra que la adición de un antagonista del receptor de glucoproteína IIb/IIIa al tratamiento estándar con heparina y aspirina reduce la incidencia de eventos cardíacos adversos asociados con síndromes coronarios agudos. Sin embargo en nuestro medio no es habitual el contar con este tipo de terapia adjunta al tratamiento convencional ni con instalaciones que proporcionen la realización de procedimientos invasivos en caso de requerirse. Circunstancia donde cobra relevancia un tratamiento adjunto a la terapia convencional con la finalidad de mejorar los síntomas clínicos mientras se establece el tratamiento definitivo. El familiarizarnos con las potenciales complicaciones atribuibles al tratamiento y las ventajas nos ayudará a evaluar el costo-beneficio de este actual tratamiento.

JUSTIFICACIÓN Y PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los efectos del tratamiento temprano con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (tirofiban) se han definido en diversos estudios donde se demuestra que la adición de un antagonista del receptor de glucoproteína IIb/IIIa al tratamiento estándar con heparina y aspirina reduce la incidencia de eventos cardíacos adversos asociados con síndromes coronarios agudos. Sin embargo en nuestro medio no es habitual el contar con este tipo de terapia adjunta al tratamiento convencional ni con instalaciones que proporcionen la realización de procedimientos invasivos en caso de requerirse. Circunstancia donde cobra relevancia un tratamiento adjunto a la terapia convencional con la finalidad de mejorar los síntomas clínicos mientras se establece el tratamiento definitivo. El familiarizarnos con las potenciales complicaciones atribuibles al tratamiento y las ventajas nos ayudará a evaluar el costo-beneficio de este actual tratamiento.

HIPÓTESIS

HIPÓTESIS GENERAL

El tratamiento con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa durante la fase aguda de los síndromes coronarios agudos llamados angina inestable con cambios electrocardiográficos e infarto sin elevación del ST es superior o igual al tratamiento convencional en cuanto a la incidencia de infarto, angina recurrente y muerte.

HIPÓTESIS ESPECIFICA:

HIPÓTESIS :

El tratamiento con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa es superior que el tratamiento convencional en el tratamiento de angina inestable e infarto sin elevación del ST.

HIPÓTESIS DE NULIDAD:

El tratamiento con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa es inferior al tratamiento convencional en angina inestable e infarto sin elevación del ST frente al tratamiento convencional.

OBJETIVOS

OBJETIVO GENERAL

Comparar la evolución clínica de pacientes con síndrome coronario agudo del tipo angina inestable e infarto sin elevación del ST tratados con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (TIROFIBAN) además del tratamiento convencional frente a tratamiento convencional únicamente.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- 1.- Determinar si el tratamiento temprano con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (TIROFIBAN) favorece el curso clínico de los Síndromes Coronarios Agudos al disminuir la ocurrencia de infarto, isquemia recurrente y muerte.
2. Determinar si el tratamiento temprano con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (TIROFIBAN) se relaciona de manera directamente proporcional a eventos de sangrado durante el tratamiento atribuibles al medicamento.

MATERIAL Y METODOS

I. UNIVERSO DE TRABAJO

Se incluyeron en el estudio a 42 pacientes (21 fueron tratados con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa durante el episodio agudo de angina inestable o infarto sin elevación del ST y 21 con el mismo diagnóstico fueron tratados de manera convencional sin inhibidores de glucoproteínas IIb/IIIa) sometidos a cateterismo cardiaco para la realización de coronariografía bilateral selectiva y en caso necesario angioplastia de la lesión responsable, seguimiento clínico durante la fase inicial , a los 6 meses y 1 año del internamiento. Se analizaron los eventos clínicos adversos mayores como sangrado, angina, infarto o muerte.

Todos los pacientes cumplieron con los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

DISEÑO : Comparativo, prospectivo

METODO:

Se incluyeron en el estudio a 42 pacientes (21 en el grupo de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa de angina o infarto sin elevación del ST y 21 pacientes en el grupo de tratamiento convencional). Los pacientes elegidos para el grupo de Tirofiban recibieron en forma intravenosa (dosis de bolo 10mcg/kg durante 3 minutos, seguido de una infusión intravenosa de mantenimiento de 0.10 mcg/kg/min por un mínimo) mínimo 48 horas y un máximo de 120 horas. Todos los pacientes recibieron manejo convencional con ácido acetilsalicílico y heparina no fraccionada, ajustando la dosis según los tiempos de coagulación, inhibidores de la enzima convertidora de Angiotensina, betabloqueadores, nitratos, excepto cualquier tipo de antiagregante plaquetario diferente al ácido acetilsalicílico no así a los de tratamiento convencional que en caso de haber sido sometidos a colocación de stent coronarios fueron medicados con antiagregantes del grupo de las tienopiridinas más de ácido acetilsalicílico. Todos los pacientes fueron cateterizados con el fin de establecer el tipo de lesiones y el tratamiento definitivo.

Los pacientes incluidos fueron distribuidos de acuerdo a los criterios de selección a dos grupos: Grupo A tratamiento convencional más inhibidor de las glucoproteínas IIb/IIIa y Grupo B tratamiento convencional únicamente. Todos los pacientes se encontraron hospitalizados en la Unidad Coronaria del Hospital donde se realizaron análisis sanguíneos correspondientes a: química sanguínea, enzimas cardiacas, biometría hemática con recuento plaquetario, electrolitos séricos y tiempos de coagulación , electrocardiograma al ingreso y durante el internamiento, radiografía de tórax y coronariografía. Se evaluaron eventos adversos durante el internamiento y a un año de seguimiento, sangrado, angina, infarto y muerte.

CONSIDERACIONES ETICAS

El estudio se llevo acabo bajo consentimiento informado de los pacientes y bajo las normas establecidas por la Secretaria de Salud.

RECURSOS MATERIALES

Se contó con equipo de electrocardiógrafo, rayos x, reactivos para determinar química sanguínea, enzimas cardiacas, biometría hemática, recuento plaquetario, tiempos de coagulación, monitoreo continuo electrocardiográfico, sala de Hemodinamia..

RECURSOS HUMANOS

DEPARTAMENTO DE CUIDADOS INTENSIVOS CORONARIOS

CLINICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y TRANSPLANTE

DEPARTAMENTO DE INVESTIGACIÓN DE BIOLOGÍA MOLECULAR EN
CARDIOLOGÍA.

DEPARTAMENTO DE CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA

LABORATORIO CENTRAL DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA SIGLO XXI

UNIDAD DONDE SE DESARROLLO EL PROYECTO

UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CORONARIOS DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DE CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI.

UNIDAD DE CARDIOLOGÍA INTERVENCIONISTA DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA DE CENTRO MEDICO NACIONAL SXXI.

CLINICA DE INSUFICIENCIA CARDIACA Y TRASPLANTE 5to. PISO DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA ADULTOS.

FACTIBILIDAD

El estudio se realizo con los recursos materiales y humanos del Hospital de Cardiología Siglo XXI, específicamente de la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios.

ANALISIS ESTADISTICO:

Los resultados se expresaron en términos de medidas de tendencia central y de dispersión, la comparación de proporciones se realizó mediante cálculo de Ji cuadrada, la comparación de medias se realizó utilizando prueba de t de Student, para ambos casos se aceptó como significativa un valor de $p < 0.05$

II. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

1. Pacientes del género femenino o masculino entre 21 y 80 años de edad.
2. Pacientes hospitalizados con diagnóstico definido como angina inestable e Infarto sin elevación del ST dentro de las primeras 24 hs de presentar los síntomas.
3. Evidencia de cambios electrocardiográficos del segmento ST depresión $> 0.5\text{mm}$ en derivaciones contiguas y correspondientes.
4. Elevación enzimática de CK > 2 Veces lo normal o fracción MB mayor del 6% de la CK total obtenido dentro de las primeras 24 hs del evento isquémico.

III. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

1. Malestar precordial no atribuible a enfermedad isquémica
2. Falla ventricular izquierda manifestada como edema agudo pulmonar
3. Hipertensión arterial sostenida con diastólicas mayores de 95mmHg
4. Taquicardia Ventricular, Fibrilación Ventricular o arritmias supraventriculares con repercusión hemodinámica.
5. Enfermedad reumática conocida, miocardiopatías restrictiva, hipertrófica
6. Evidencia de Lesión subepicárdica que requiera trombólisis o angioplastia primaria.

IV. CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN

1. Enfermedad sistémica que comprometa el estado hemodinámico y hematológico del paciente.
2. Trombocitopenia , discracias sanguíneas, alteraciones de la coagulación conocidas por el paciente.
3. Sangrado activo.
4. Falla hepática documentada con elevación de transaminasas o evidencia clínica de insuficiencia hepática.
5. Tratamiento trombolítico, anticoagulantes orales, eritromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol.
6. Cirugía mayor 1 mes previo al episodio isquémico
7. Accidente Vascular cerebral 1 mes previo al episodio isquémico, hemorragia intracraneal en cualquier tiempo, malformaciones arteriovenosas.
8. Traumatismo severo y RCP 2 Semanas previas al evento isquémico
9. Derrame pericárdico
10. Enfermedad en fase terminal de cualquier sistema
11. Embarazo

VARIABLES DEPENDIENTES

- 1.- INFARTO
- 2.- ISQUEMIA REFRACTARIA
- 3.- MUERTE
- 4.- SANGRADO

VARIABLES INDEPENDIENTES

- 1.- TRATAMIENTO CON TIROFIBAN
- 2.- TRATAMIENTO CONVENCIONAL

DEFINICIÓN OPERACIONAL DE LAS VARIABLES

Síndrome Coronario Agudo:

Los síndromes coronarios agudos incluyen angina inestable e infarto sin elevación del segmento ST. Característicamente el mecanismo de oclusión de los vasos resulta de ruptura de una placa inestable no significativa en la mayoría de los casos aunados a un componente de vasoespasmo y trombosis, con una gran cantidad de plaquetas.

Nuevo Infarto: Dolor precordial > 20 minutos de duración con nuevos cambios del ST-T, nuevas ondas Q y/o niveles séricos elevados de cinasa de la creatinina o cinasa de la creatinina MB al doble del límite superior del normal y más de 3 veces cuando el infarto se relacionaba con angioplastía coronaria.

Angina Recurrente: Nuevo episodio de dolor torácico menor a 20 minutos de duración ó prolongado con o sin cambios en el segmento ST-T.

Muerte: Por cualquier causa dentro de los 30 días y durante el primer año de ocurrido su aleatorización al estudio.

Sangrado: De acuerdo a los criterios de TIMI :

TIMI I sangrado mayor de 5gr en descenso de Hemoglobina

TIMI II sangrado menor a 5 gr de Hemoglobina pero mayor de 4gr

TIMI III sangrado menor a 4gr de Hemoglobina pero mayor de 3 gr

RESULTADOS:

Las características basales (clínico-demográficas) se exponen en la tabla 1. No hubo diferencias significativas en las características clínicas entre los distintos grupos, excepto en cuanto a hipertensión para el grupo de inhibidores de las glucoproteínas (72.2% frente 28.6% ; $P=0.002$) y dislipidemia para el grupo de tratamiento convencional (0.0% frente 19.0% $p=0.36$) sin representar un riesgo independiente. Tampoco hubo diferencias entre la incidencia de infarto previo (28.6% frente 42.9%; $p=0.334$). Los resultados del análisis angiográfico en ambos grupos se exponen en la tabla 2. No encontrándose diferencias significativas en cuanto a las características angiográficas basales entre ambos grupos, la incidencia de lesiones monovasculares en el grupo de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa comparado con tratamiento sin inhibidores fue (16,7% frente a 19.0%; $p=0.334$), plurivasculares (19.0% frente a 19.0%; $p=0.779$), enfermedad de la descendente anterior (28.8% frente a 42.9% ; $p=0.334$), el porcentaje de aquellos que requirieron angioplastia (42.9% frente 61.9%; $p=0.217$) observándose que no hubo diferencia en cuanto al tipo y severidad de la enfermedad entre ambos grupos. No se observaron diferencias entre aquellos que requirieron un procedimiento de cardiología intervencionista (42.9% frente 61.9% , $p=0.217$) .

Eventos Clínicos adversos mayores en el seguimiento

Los eventos adversos mayores durante le seguimiento a los 6 meses en los pacientes tratados con inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa se exponen en la tabla 4. En el grupo de tirofiban no hubo diferencia en cuanto a mortalidad a un año (4.8% frente 0% , $p=0.311$) l muerte, paciente con enfermedad del tronco de la coronaria izquierda y múltiples vasos que presentó infarto perioperatorio anterior extenso complicado con choque cardiogenico irreversible a maniobras avanzadas incluyendo apoyo ventricular , la incidencia de infarto (4.8% frente a 2.48%, $p=0.54$) , sangrado (2.4% frente 0% $p=0.311$) representado por l paciente con trombocitopenia severa(11,000 plaquetas) la cual fue corregida inmediatamente, sin complicaciones, angina recurrente (4,8% frente 57.1% , $p<0.05$) desde el punto de vista sintomático los pacientes con angina de pecho en el momento del seguimiento fue más frecuente en aquellos en los que no se dieron inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa .

TABLA 1. CARACTERISTICAS CLINICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO

	Grupo A: TIROFIBAN	Grupo B: CONVENCIONAL	Valor de P
	(n = 21)	(n= 21)	
Edad	59.14+-6.96	58.33+-9.84	0.76
Sexo			
Masculino	17 (81%)	20(95.2%)	0.153
Femenino	4 (19.0%)	1 (4.8%)	0.153
Diabetes Mellitus	9 (42.9)	5 (23.8%)	0.32
Hipertensión arterial	16 (72.2%)	6 (28.6%)	0.002
Tabaquismo	12 (57.1%)	11(52.4%)	0.757
Dislipidemia	0	4 (19.0%)	0.035
IM Previo	6 (28.6%)	9 (42.9%)	0.334

TABLA 2. CARACTERISTICAS ANGIOGRAFICAS DE LA POBLACION DE ESTUDIO

	Grupo A TIROFIBAN	Grupo B CONVENCIONAL	Valor de P
Lesión de la DA	16 (28.6%)	9 (42.9%)	0.334
Monovasculares	7 (16.7%)	8 (19.0%)	0.779
Enf. plurivascular	8 (19.0%)	8 (19.0%)	0.779
Sin lesiones obstructivas	5 (11.9%)	6 (14.3%)	0.779
Requirieron Procedimiento Intervencionista	9 (42.9%)	13(61.9%)	0.217

Tabla 4. Evolución clínica a 1 año en la población de estudio

	Grupo 1 :Tirofiban (n=21) no. (%)	Grupo 2: Convencional (n=21) no. (%)	Valor de P
Muerte	1 (4.8%)	0	0.311
Infarto	2 (4.8%)	1(2.48%)	0.54
Angina Recurrente	1 (4.8%)	12(57.1)	0.0001
Sangrado	1 (2.4%)	0	0.311

DISCUSIÓN

El proceso trombótico después de la rotura de la placa es de muchas etapas, iniciándose con la exposición de los constituyentes subendoteliales arteriales. Los receptores de la superficie plaquetaria (primordialmente glucoproteína Ib) reconocen a estos componentes (colágena, factor de von Willebrand y fibronectina) y ocurren adherencia y activación de plaquetas. Las plaquetas se activan conforme se adhieren a la pared vascular durante su actividad estas secretan diversas sustancias contenidas en sus gránulos alfa que producen vasoconstricción, quimiotaxis, mitogénesis y activación de plaquetas vecinas. Las plaquetas agregadas aceleran la producción de trombina, factor V que se combina con factor Xa y calcio sobre los fosfolípidos de la membrana para formar el complejo de la protrombinasa que acelera con rapidez la conversión de protrombina en trombina. La trombina es el productor terminal ambas vías, la vía intrínseca (sistema vascular) y vía extrínseca (factores histicos). La trombina cataliza la conversión de fibrinógeno en fibrina que es un producto estable. La trombina es un fuerte estimulante de la agregación plaquetaria ya que también produce activación de los factores V, VIII, XIII lo que amplifica la generación de trombina. La formación del tapón de plaquetas representa la reacción hemostática inicial al traumatismo de la pared vascular. La etapa secundaria de la hemostasia se caracteriza por la formación de un agregado plaquetario consolidado impermeable. Las bandas de fibrina se refuerzan aún más gracias al enlace cruzado con factor XIIIa derivado tanto del plasma como de los gránulos plaquetarios. La superficie plaquetaria es también una superficie catalítica mayor para la activación del sistema de coagulación. Bajo condiciones tanto fisiológicas como patológicas, la exposición del factor histico es el mecanismo principal para la activación de la cascada de la coagulación. La comprensión de la función plaquetaria ha recibido una gran ayuda de la capacidad para identificar, separar y estudiar los numerosos y variados receptores membranales plaquetarios, donde estas glucoproteínas desempeñan diversas funciones, la mayoría de estas glucoproteínas pertenece a la superfamilia de integrinas de receptores de la adherencia. Las integrinas son moléculas heterodiméricas formadas por interacción no covalente de una serie de subunidades alfa y beta. Las combinaciones alfa y beta específicas forman receptores con especificidades de reconocimiento de ligandos únicos. La función supuesta de las plaquetas en la patogénesis y las manifestaciones clínicas de los síndromes coronarios agudos va más allá de su participación manifiesta en la formación del trombo intracoronario. En gran escala existen o estudios que han demostrado pruebas francas de la eficacia de los inhibidores de las GP IIb/IIIa como medio terapéutico eficaz y valioso para prevenir las secuelas isquémicas, con resultados adversos estadísticamente no significativas donde la tendencia se inclina firmemente hacia un beneficio clínico.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio longitudinal observacional, descriptivo que aunque con características basales similares entre los grupos seleccionados, esta sujeto a las limitaciones del diseño. El número de pacientes incluidos es pequeña y no representa la totalidad de pacientes con angina de alto riesgo. Por lo tanto, las conclusiones pueden ser aplicadas a pacientes similares. No se encontró diferencia entre los grupos que tuvieron enfermedad aterosclerosa con respecto a los que presentaban trombo como factor desencadenante del episodio isquémico. Por lo que se propone en estudios futuros se realice análisis de factores relacionados como: fibrinógeno, proteína C reactiva y homocisteína para tener una visión más completa de la fisiopatología desencadenante en cada caso.

CONCLUSIONES

Muchos autores al igual que nosotros coinciden con la teoría de que la variación de la incidencia del infarto es correspondiente a el grado de agregabilidad de las plaquetas, ya que se ha encontrado una frecuencia elevada de un polimorfismo particular P1, del gen que codifica a la subunidad glucoproteína IIIa del receptor de la membrana plaquetaria para el fibrinógeno, en familias con historia de infarto miocárdico. Motivo por el cual así como en diversos estudios se ha demostrado que al agregar inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa resulta en menor incidencia de angina refractaria, infarto y muerte dependiendo de la vida media de cada uno de los nuevos inhibidores. Además de haberse documentado que la integrina alfaVbeta3 esta estrechamente relacionada con las células endoteliales y las del músculo liso, el bloqueo del receptor de vitronectina puede causar supresión de la proliferación de la neointima en un modelo animal, previniendo la reestenosis sin embargo esta propiedad no ha sido encontrada en los inhibidores de la GP IIb/IIIa es posible que tengan alguna otra implicación clínica importante que explique un beneficio de su uso en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Ya que estas deficiencias pueden ser suplidas al agregar heparina y aspirina con sus correspondientes mecanismos de acción adicionales ejemplo de un excelente de sinergia en el tratamiento antitrombótico, antiplaquetario. Esta interrelación entre el empleo de heparina y el riesgo de hemorragia es proporcional a la dosis de heparina, en la actualidad se ha recomendado un control estricto de tiempos de coagulación e iniciar con dosis bajas de heparina hasta lograr un efecto terapéutico lo cual muestra un perfil de seguridad muy aceptable. En nuestro estudio se encontró un beneficio contundente en cuanto a la disminución del número de internamientos de origen cardiovascular, sin eventos clínicos adversos mayores lo que refleja que actualmente se puede utilizar esta terapia adjunta de manera segura y aun cuando existen pocas dudas de la naturaleza y función del tratamiento antiplaquetario en enfermedades cardiovasculares este evolucionara según progresen los conocimientos y la experiencia en este campo.

Limitaciones del estudio

Se trata de un estudio longitudinal observacional, descriptivo que aunque con características basales similares entre los grupos seleccionados, esta sujeto a las limitaciones del diseño. El número de pacientes incluidos es pequeña y no representa la totalidad de pacientes con angina de alto riesgo. Por lo tanto, las conclusiones pueden ser aplicadas a pacientes similares. No se encontró diferencia entre los grupos que tuvieron enfermedad aterosclerosa con respecto a los que presentaban trombo como factor desencadenante del episodio isquémico. Por lo que se propone en estudios futuros se realice análisis de factores relacionados como: fibrinógeno, proteína C reactiva y homocisteína para tener una visión más completa de la fisiopatología desencadenante en cada caso.

CONCLUSIONES

Muchos autores al igual que nosotros coinciden con la teoría de que la variación de la incidencia del infarto es correspondiente a el grado de agregabilidad de las plaquetas, ya que se ha encontrado una frecuencia elevada de un polimorfismo particular P1, del gen que codifica a la subunidad glucoproteína IIIa del receptor de la membrana plaquetaria para el fibrinógeno, en familias con historia de infarto miocárdico. Motivo por el cual así como en diversos estudios se ha demostrado que al agregar inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa resulta en menor incidencia de angina refractaria, infarto y muerte dependiendo de la vida media de cada uno de los nuevos inhibidores. Además de haberse documentado que la integrina alfaVbeta3 esta estrechamente relacionada con las células endoteliales y las del músculo liso, el bloqueo del receptor de vitronectina puede causar supresión de la proliferación de la neointima en un modelo animal, previniendo la reestenosis sin embargo esta propiedad no ha sido encontrada en los inhibidores de la GP IIb/IIIa es posible que tengan alguna otra implicación clínica importante que explique un beneficio de su uso en el tratamiento de los síndromes coronarios agudos. Ya que estas deficiencias pueden ser suplidas al agregar heparina y aspirina con sus correspondientes mecanismos de acción adicionales ejemplo de un excelente de sinergia en el tratamiento antitrombótico, antiplaquetario. Esta interrelación entre el empleo de heparina y el riesgo de hemorragia es proporcional a la dosis de heparina, en la actualidad se ha recomendado un control estricto de tiempos de coagulación e iniciar con dosis bajas de heparina hasta lograr un efecto terapéutico lo cual muestra un perfil de seguridad muy aceptable. En nuestro estudio se encontró un beneficio contundente en cuanto a la disminución del número de internamientos de origen cardiovascular, sin eventos clínicos adversos mayores lo que refleja que actualmente se puede utilizar esta terapia adjunta de manera segura y aun cuando existen pocas dudas de la naturaleza y función del tratamiento antiplaquetario en enfermedades cardiovasculares este evolucionara según progresen los conocimientos y la experiencia en este campo.

BIBLIOGRAFÍA

1. - Graves EJ, Kozac LJ: Detailed diagnoses and procedures, National Hospital Discharge Survey, 1996. *Vital Health Stat* 1999,13:1-151.
2. - Theroux, Pierre, Waters, David. Diagnosis and Management of Patients with Unstable Angina. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds. *Hurst's, The heart Arteries and Veins*. New York, NY: Mc Graw-Hill, 1998:1307-1343.
3. - Braunwald e. Unestable Angina: Classification. *Circulation* 1989,80:410-414.
4. - Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: Unstable angina and non-Q wave MI. *Circulation* 1998;97:1195-1206.
5. - Braunwald E. Jones RH, mark DB, et al: Diagnosing and managing unstable angina. *Circulation* 1994, 90:613-622.
6. - Braunwald et al. ACC/AHA Guidelines for Unstable Angina. *JACC* 2000,36(3): 970-1062.
7. - Savonitto S, Granger CB, Ardissino D, Et al.: Even minor elevations of creatine kinase predict increased risk of cardiac events in acute coronary syndromes without ST –segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 1999, 33 suppl A: 346A.
8. - Armstrong PW, Fu Y, Chang W-C, et al.: Acute coronary syndromes in the GUSTO – IIb Trial: Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. *Circulation* 1998, 98:1860-1868.
9. - Lewis HD Jr, et al. VA Cooperative Study. Protective effects of aspirin against acute MI and death in men with unstable angina. *N Engl J Med* 1983; 309:396-403.
- 10.- Cairns JA, Et al. Aspirin, sulfipyrazone, or both in unstable angina: results of Canadian multiceter trial. *N Engl J Med* 1985;1369-75.
11. Balsano F, et al. Anitplatelet therapy with ticlopidine in unstable angina: controlled , multicenter clinical trial. *Circulation*1990; 82:17-26.
12. Theroux P. et al. Montreal Heart Study. Aspirin, heparin, or both to teat acute unstable angina. *N Engl J med* 1988; 319:1105-1111.
13. - Wallentin LW, et al. Research on Instability in CAD (RISC). Intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet* 1990; 336,827-830.
14. Cohen M. et al. Antithrombotic Theray in Acute Coronary Síndromes (ATACS). Prospective comparison of unstable angina Vs non-Q wave MI during antithrombotic therapy. *J Am Coll Cardiol* 1993,22:1338-1343.
15. Wallentin L. et al. Fragmin during Instability in CAD (FRISC). Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347:561-568.
16. - Klein W, et al. fragmin in Unstable Coronary Artery Disease (FRIC). Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997,96:61-68.
17. - Cohen M, et al. Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q wave Coronary Events (ESSENCE). A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease. *N Eng J Med* 1997, 337:447-452.
18. - Fragmin and Fast Revascularization during instability in coronary artery disease (FRISC II) Investigators. Long-term, low molecular –mass heparin in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomized multicenter study. *Lancet* 1999,354:701-707.

ESTA TESIS NO SALE
DE LA BIBLIOTECA

19. - Antman E, for the TIMI 11B. Investigators. Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q wave MI. *Circulation* (in press).
20. - The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators: A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin of unstable angina. *N Engl J Med* 1998,338:1498-1505.
21. The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management in Patients Limited by Unstable Signs and Symptoms (PRISM-Plus) Study Investigators: Inhibition of the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998,338:1488-1497.
22. - The PURSUIT Trial Investigators: Inhibition of platelet glycoprotein IIb/IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998,339:436-443.
23. - The EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in High-risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994,330:956-61.
- 24.- Anderson HV, Cannon CP, Stone PH, et al.: One-year results of the Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)-III Clinical Trial: a randomized comparison of tissue-type plasminogen activator versus placebo and early invasive versus early conservative strategies in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995,26:1643-1650.
25. - Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, et al. Outcomes in patients with acute non-Q-wave myocardial infarction randomly assigned to an invasive as compared with a conservative management strategy. *N Engl J Med* 1998,338:1785-1792.
26. - Wong, Cheuk-Kit MD, White, Harvey D.DSc. Medical treatment for acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 2000,15(6): 441-462.
27. - Thérourx Pierre Dr., Alexander José Dr., et al. Uso temprano de Tirofiban en Pacientes admitidos por Síndrome Coronario Agudo en Hospitales con o sin Instalaciones para Tratamiento Invasivo. *Am J Cardiol* 2001; 87:375-380.