

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

PETRÓLEOS MEXICANOS
HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD
CARDIOLOGÍA

*COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DESPUES DE LA ANGIOPLASTÍA
TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA CORONARIA CON TERAPIA ADJUNTA CON
TIROFIBAN EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX
DEL 1 DE ABRIL DEL 2004 AL 30 DE ABRIL DEL 2005.*

T E S I S D E P O S G R A D O
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
LA ESPECIALIDAD EN
C A R D I O L O G Í A
P R E S E N T A
DR. JOSÉ BENJAMÍN CAMACHO JIMÉNEZ

ASESORES DE TESIS

DR. LEONEL MARTÍNEZ RAMÍREZ
Médico adscrito al servicio de Rehabilitación Cardiaca

DR. ALEJANDRO ARCE
Jefe del Servicio de Medicina Interna

MÉXICO D.F. 2006



Universidad Nacional
Autónoma de México



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.

DR. CARLOS FERNANDO DÍAZ ARANDA
Director

DRA. JUDITH LÓPEZ ZEPEDA
Jefe del Departamento de Enseñanza e Investigación

DR. SAMUEL GUÍZAR FLORES
Jefe del Servicio de Cardiología y Titular del curso de
Especialidad en Cardiología

DR. LEONEL MARTÍNEZ RAMÍREZ
Asesor de Tesis
Médico adscrito al servicio de Rehabilitación Cardíaca

DR. CESAR ALEJANDRO ARCE SALINAS
Asesor de Tesis
Jefe del Servicio de Medicina Interna

DEDICATORIA:

A mis padres Tere y Benjamín con todo amor y respeto, por su incondicional apoyo durante toda mi formación personal y profesional.

A mi hermosa y admirable esposa Ayesha por su apoyo y Amor incondicionales e ilimitados.

A mis Hijas María José e Isabella.

AGRADECIMIENTOS:

A mis profesores:

Samuel Guízar F.
Joel García M.
Manuel Antonio Leyva G.
Raúl Alberto Rivas L.
Víctor Manuel Vázquez V.
Roció López.
Fernando Huerta L.
Vicente M. Sandoval T.
Rogelio Mondragón G.
Leonel Martínez R.
Francisco Martín Baranda T.
Consuelo Orihuela S.
Verónica Rebollar.

Por sus enseñanzas, sabiduría, paciencia y dedicación.

A mis asesores de tesis por su invaluable ayuda y sobre todo por sus aportaciones y tiempo dedicado a esta investigación.

A todos los pacientes que me permitieron aprender y aplicar mis conocimientos.

ÍNDICE

ABSTRACT.....	4
MARCO TEÓRICO.....	5
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	10
JUSTIFICACIÓN.....	13
OBJETIVO.....	14
HIPÓTESIS.....	15
UNIDAD DE SELECCIÓN.....	16
UNIDAD DE INVESTIGACIÓN.....	16
DISEÑO DE INVESTIGACIÓN.....	17
CRITERIOS DE INCLUSION.....	18
CRITERIOS DE EXCLUSION.....	18
DEFINICIONES OPERACIONALES	
<u>VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS.....</u>	<u>19</u>
<u>VARIABLES CUALITATIVAS NOMINALES.....</u>	<u>21</u>
CÁLCULO DE LA MUESTRA.....	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	22
CAPTACIÓN Y PRESENTACIÓN DE DATOS.....	23
RESULTADOS.....	24
DISCUSION.....	30
CONCLUSIONES.....	33
TABLAS Y GRÁFICAS.....	35
BIBLIOGRAFÍA.....	5

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DESPUÉS DE LA ANGIOPLASTÍA TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA CORONARIA CON TERAPIA ADJUNTA CON TIROFIBAN EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX DEL 1 DE ABRIL DEL 2004 AL 30 DE ABRIL DEL 2005.

DR. JOSÉ BENJAMÍN CAMACHO JIMÉNEZ. DR. LEONEL MARTÍNEZ RAMÍREZ, DR. ALEJANDRO ARCE. Hospital Central Sur de Alta Especialidad; Petróleos Mexicanos.

Antecedentes: El cateterismo cardiaco es una intervención invasiva con propósitos diagnósticos y terapéuticos. Su uso e indicaciones se han incrementado con el desarrollo tecnológico y farmacológico. La punción arterial femoral es el método más común para el acceso vascular en la coronariografía e intervención coronaria percutánea y tiene mayor complicación hemorrágica. El Tirofiban es un inhibidor de los receptores plaquetarios IIb/IIIa su uso se ha incrementado como estándar de tratamiento en los pacientes con SICA sometidos a ACTP suponiendo que el incremento en su uso condicione un mayor riesgo de hemorragia.

Objetivo: Describir la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas asociadas con el uso de tirofiban durante la angioplastia transluminal percutánea. E identificar que existe relación entre la presencia de hemorragia y los factores de riesgo coronario, la edad, el género femenino, el índice de masa corporal bajo, la presencia de síndrome coronario agudo, la angioplastia electiva o urgente la falla renal, la trombocitopenia y la enfermedad coronaria plurivascular, para poder caracterizar los pacientes de alto riesgo.

Métodos: Se estudiaron un total de 193 pacientes consecutivos sometidos a ACTP, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, entre el periodo comprendido del 1 de abril del 2004 al 30 de abril del 2005. Se establecieron 2 grupos: el primero constituido por los pacientes sometidos a ACTP con uso adyuvante de tirofiban, 125 pacientes (64.8%) y el segundo compuesto por aquellos en los que se realizo ACTP y no se utilizó tirofiban, 68 pacientes.

Resultados: Los pacientes que recibieron tirofiban fueron más frecuentemente hombres (72% vs 28%; P: 0.007), tenían antecedente de infarto al miocardio previo y padecían con mayor frecuencia angina inestable (79.2% vs 20.8%; P: 0.042) o infarto con elevación del ST (92.8% vs 62.5%; p: 0.021). La hemorragia ocurrió en 19 pacientes de los cuales 18 (14.4%) tenían terapia adjunta con tirofiban, y solo en uno de los pacientes (1.4%) sin tirofiban (p = 0.004). La hemorragia mayor ocurrió en 7 pacientes (5.6%) con tirofiban y en uno (1.4%) sin tirofiban (p: NS). La hemorragia menor se presentó en 8 pacientes (6.4%) con tirofiban y no hubo casos en el grupo sin tirofiban (p: 0.052). La hemorragia fue más frecuente en el infarto agudo al miocardio sin elevación del ST (1 de 5; 20%) seguido del infarto con elevación del ST (2 de 14; 14%), la angina crónica estable (16 de 164; 9.7%) y por el último la angina inestable (2 de 32; 6.25%), sin observarse significancia estadística entre ellos (p: NS). Según el tipo de hemorragia la hemorragia clínica fue más frecuente en la angina crónica (1.8%, p: NS), la hemorragia menor en el infarto al miocardio sin elevación del ST (20%, p: NS) y la hemorragia mayor en el infarto agudo con elevación del ST (7.1%, p: NS). La hemorragia se presento en 10% de los casos de los procedimientos tanto electivos como urgentes (p: NS), y fue 1.7 veces mayor de hemorragia leve en la ACTP urgente comparado con la electiva (5.8% vs 3.5%. p: 0.4). La prolongación del tiempo parcial de tromboplastina no se asocio a hemorragia (P: 0.07). No existió asociación de hemorragia con uso de aspirina, plavix o heparina de bajo peso molecular.

Conclusión: En este escenario clínico se determinó que el tirofiban es un predictor independiente de hemorragia posterior a la intervención coronaria percutánea. Además existió asociación del género femenino, la enfermedad plurivascular y el número de vasos revascularizados para esta complicación.

COMPLICACIONES HEMORRÁGICAS DESPUÉS DE LA ANGIOPLASTÍA TRANSLUMINAL PERCUTÁNEA CORONARIA CON TERAPIA ADJUNTA CON TIROFIBAN EN EL HOSPITAL CENTRAL SUR DE ALTA ESPECIALIDAD PEMEX DEL 1 DE ABRIL DEL 2004 AL 30 DE ABRIL DEL 2005.

MARCO TEÓRICO.

La historia del cateterismo cardiaco inicia en el siglo XIX, aún cuando los procedimientos invasivos de cateterismo en otras partes del organismo datan de épocas, tan remotas, inclusive previas a la era común. Es a Claude Bernard en 1844 a quien se le atribuye el primer cateterismo cardiaco así como el acuñar el término para este procedimiento, realizado en un caballo ⁽¹⁾, aún cuando existen referencias de que Stephen Hales y algunos otros antecedieron el trabajo de Bernard ⁽²⁾. Es a principios del siglo XX cuando se realiza el primer cateterismo de un corazón humano en vida y fué llevado a cabo por Werner Frossmann, siendo residente de cirugía y con el propósito de desarrollar una técnica que permitiera la administración de drogas directamente en el corazón, siendo el mismo quien mediante un abordaje de la vena ante cubital y guiado por fluoroscopia llevó un catéter hasta alojarlo en la aurícula derecha ⁽³⁾. Posteriormente, a través del advenimiento de esta técnica realizada por Frossmann, Klein y Padillo midieron el gasto cardiaco mediante el principio de Fick al cateterizar el corazón derecho ^(1, 4, 5). André Cournard y Dickinson Richards realizaron investigaciones sobre la fisiología del corazón derecho ⁽⁶⁻⁸⁾. Dexter reportó estudios de cardiopatía congénita y obtuvo mediante cateterismo de la arteria pulmonar la presión en cuña ⁽⁹⁾, siendo Werko quien reportó que esta presión era un estimado adecuado de la presión pulmonar y de la aurícula izquierda ⁽¹⁰⁾. Subsecuentemente se fue desarrollando el

cateterismo cardíaco así como modificaciones en el abordaje, desarrollando en 1953 Seldinger su técnica de abordaje percutáneo ⁽¹¹⁾, hasta llegar a la angiografía coronaria selectiva reportada por Sones en 1959 ^(12, 13) y desarrollándose en 1977 la técnica de angioplastia luminal percutánea por Andreas Gruntzing ^(14, 15) modificando el tratamiento de la cardiopatía isquémica hasta entonces restringida a la cirugía de revascularización ⁽¹⁵⁾.

El cateterismo cardíaco es una intervención invasiva que combina el procedimiento hemodinámico y el angiográfico con propósitos diagnósticos y en ocasiones terapéuticos. Su uso tanto para diagnóstico y tratamiento así como también las indicaciones para esta intervención se han incrementado con el desarrollo tecnológico y farmacológico. La intervención coronaria percutánea representa un importante avance en el tratamiento de los pacientes con enfermedad arterial coronaria. Esta intervención, siendo un procedimiento invasivo que involucra la introducción de objetos extraños dentro del sistema circulatorio, cursa con algunas complicaciones las cuales son diversas y van desde problemas menores sin secuelas hasta problemas que requieren intervención inmediata o causar daño irreversible. Pueden variar en frecuencia dependiendo del tipo de procedimiento (diagnóstico o terapéutico). La frecuencia reportada oscila entre el 0.8 a 6.02% respectivamente para complicaciones cardíacas, mientras que para la muerte oscila entre el 0.3 a 1% respectivamente ⁽¹⁶⁾. El cateterismo cardíaco se lleva a cabo frecuentemente en pacientes con angina estable e inestable y los índices reportados de complicaciones cardíacas son bajos. Sin embargo las complicaciones vasculares y hemorrágicas (locales), que comúnmente se presentan en el sitio de aterectomía, contribuyen sustancialmente a la morbilidad temprana asociada con estos procedimientos. La frecuencia que se reporta varía

considerablemente, probablemente por las diferencias en las definiciones utilizadas y la vigilancia, el rango oscila del 1 al 7% ⁽¹⁶⁻²³⁾. Además de que la mayoría de estos datos proviene de estudios aleatorios de poblaciones específicas lo cual no refleja la experiencia clínica real y puede no ser aplicable a la población abierta.

En estudios previos se ha demostrado que la introducción de los stents coronarios se asocia una reducción mayor al 50% en las complicaciones ⁽¹⁷⁾. Estas complicaciones se asocian con un riesgo mayor de muerte durante el seguimiento ^(22, 38). Se ha establecido en múltiples estudios que los pacientes con edad avanzada ⁽²⁴⁾, angina inestable ⁽²⁵⁾ y lesiones complejas ^(25, 26, 27,28) tienen un riesgo incrementado para complicaciones por angioplastia. Por otra parte, numerosos estudios han demostrado un incremento en la morbi-mortalidad en el sexo femenino después de una intervención coronaria percutánea ^(29, 30, 31, 32), con índice de masa corporal bajo y punción arterial femoral alta ⁽³⁹⁾, predominantemente en la incidencia de complicaciones en el acceso vascular y más del doble de riesgo de presentación de hemorragia post procedimiento ^(33, 34). La punción arterial femoral es el método más común para el acceso vascular en la coronariografía y para la intervención coronaria percutánea y tiene mayor complicación hemorrágica, siendo comparativamente menor la complicación vascular en pacientes con abordaje transradial ^(35, 36, 37). Las hemorragias que requieren de transfusión son más frecuentes en mujeres ancianas con índice de masa corporal bajo y que presentan enfermedad renal, hipertensión arterial sistémica con angina inestable y enfermedad coronaria avanzada ⁽³⁸⁾. Las complicaciones vasculares son las más frecuentes y las que condicionan mayor gasto al incrementar los días de estancia hospitalaria para el tratamiento de la complicación ⁽⁴⁰⁾.

Los receptores activos de glucoproteínas IIb/IIIa (GP IIb/IIIa) agregan a las plaquetas a través de uniones de fibrina en los sitios del receptor. Estos receptores son activados por diversos agonistas que incluyen al tromboxano A₂, serotonina, ADP, colágena, entre otros. La unión del fibrinógeno y otras proteínas adhesivas a las plaquetas adyacentes por el receptor IIb/IIIa es la vía final para la formación del trombo plaquetario y ésta puede ser atenuada de manera efectiva por los antagonistas GP IIb/IIIa. Estos agentes tienen una frecuencia reducida de complicaciones isquémicas después de la angioplastia coronaria. Existen 3 compuestos actualmente avalados por la Food and Drug Administration para su manejo en la angioplastia coronaria; el Abciximab, Eptifibatide y Tirofiban.

El Tirofiban es un inhibidor de los receptores plaquetarios IIb/IIIa ⁽⁴¹⁾. Su efecto clínico fue evaluado en la Angioplastia Coronaria Transluminal Percutanea (ACTP) en el estudio Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Reestenosis (RESTORE), cuyo objetivo primario fue la ocurrencia de muerte, infarto al miocardio, cirugía de puente aortocoronario por ACTP fallida o isquemia recurrente, repetición de la angioplastia por isquemia recurrente debido a oclusión aguda ⁽⁴²⁾, observando una disminución del 38% de los puntos finales a las 48hrs (p ,0.005), y una reducción relativa del 27% a los 7 días (p = 0.022). La incidencia de hemorragia fue del 2.4% con el uso de Tirofiban y de 2.1% en los tratados con placebo (0.662) ⁽⁴²⁾, sin embargo la hemorragia mayor fue mucho más alta en los pacientes tratados con Tirofiban (5.3% vs. 3.7% placebo - pacientes; p = 0.096), la trombocitopenia fue similar en ambos grupos ⁽⁴²⁾. En el estudio PRISM-PLUS se observó un mayor beneficio clínico con Tirofiban en pacientes con angina inestable sometidos a ACTP ⁽⁴³⁾ con una disminución

de los puntos finales de muerte infarto al miocardio, isquemia refractaria en el grupo de Tirofiban comparado con el de heparina (10.0% vs. 15.7%; p, 0.01) ⁽⁴³⁾.

El uso de Tirofiban se ha incrementado siendo el estándar de tratamiento en los pacientes sometidos a ACTP ^(35, 44, 45, 46) por sus efectos benéficos al reducir el riesgo de complicaciones isquémicas después de la angioplastia percutanea y como estrategia para mejorar el éxito clínico, al condicionar un bloqueo farmacológico de las glucoproteínas IIb/IIIa. Sin embargo al ser un inhibidor potente de las GP IIb/IIIa plaquetarias y sus propiedades antitrombóticas el incremento en su uso suponen un mayor riesgo de hemorragia ^(35, 47), llevando a este riesgo asociado a ser una preocupación importante de seguridad en su uso y en la génesis de la misma dado el efecto particular de trombocitopenia al que todos los antagonistas de las GP IIb/IIIa han sido asociados ⁽⁴⁸⁾. La incidencia de trombocitopenia oscila entre el 0.5 al 5.6%, siendo la incidencia del abciximab la mayor, llegando a ser mas del doble de las referidas ⁽⁴⁹⁻⁵³⁾. La trombocitopenia esta asociada con más eventos hemorrágicos ⁽⁴⁸⁾. El mecanismo por el cual condicionan trombocitopenia no ha sido dilucidado y existen diversas hipótesis. Una de ellas sugiere la presencia de anticuerpos preexistentes en la superficie de las plaquetas. Los antagonistas GP IIb/IIIa pueden inducir un cambio conformacional en los receptores IIb/IIIa de la superficie de la plaqueta llevando a la expresión de nuevos epítopes que son reconocidos por anticuerpos ya existentes en el plasma. El epítope puede estar formado por el complejo receptor antagonista. Si el enfermo tiene anticuerpos preformados que tiene reacción cruzada con los nuevos epítopes, las plaquetas son cubiertas por inmunoglobulinas y retiradas de la circulación ⁽⁴⁸⁾.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA:

En México en 1998 la tasa de mortalidad por enfermedades cardíacas fue de 70.2 por cada 100,000 habitantes y de éstos el 63.4% se adjudicaron a cardiopatía isquémica. Causando un impacto económico asolador en 1997 siendo la causa de una pérdida de un millón/años/vida. De éstos 632,000 correspondieron a sujetos en edad productiva, lo que provocó una pérdida estimada de aproximadamente siete mil millones de pesos, calculados sobre la base de un salario mínimo de 30.00 pesos [MN]⁽⁵⁴⁾. En nuestro país no existen datos sobre la cardiopatía isquémica sin embargo es la angina inestable el proceso patológico que ocupa poco más de la mitad de todos los ingresos hospitalarios por cardiopatía isquémica. El estudio RENASICA1 mostró que el 65.2% de los enfermos con síndrome coronario agudo (SICA) tenían al ingreso el proceso clínico de angina inestable. Por lo tanto, los síndromes isquémicos coronarios agudos representan un serio problema de salud pública y son responsables de un gran número de hospitalizaciones anuales en México. La Organización Mundial de la Salud (OMS) calcula que en Europa existe una incidencia promedio de 1,490 casos nuevos de cardiopatía isquémica por cada 100,000 habitantes⁽⁵⁵⁾. En los Estados Unidos de Norteamérica se ha notado que el infarto agudo del miocardio [IAM: SICA con elevación del segmento ST] ha disminuido progresivamente de 1975 a 1978 [incidencia de 171/100,000 habitantes] y al año de 1997 [101/100,000 habitantes]. En cambio la letalidad de SICA sin elevación del ST (SESST) [angina inestable e infarto no Q] ha aumentado entre 1975 y 1978 [62/ 100,000 habitantes] y al año de 1997 [131/100000 habitantes]. Más importante, la mortalidad hospitalaria para IAM ha descendido con el tiempo [1975 – 1978: 24%, en 1997: 12%] en cambio para los SICA SESST esta

condición de la salud no se ha modificado [1975 – 1978: 12%, 1997: 12%]. Por lo que hasta 1997 la mortalidad hospitalaria es la misma que la documentada desde hace 22 años para este último grupo de enfermos con SICA ⁽⁵⁶⁾.

Es la angioplastia con balón o implante de stent parte del tratamiento invasivo de la cardiopatía isquémica. Esta ha tenido un incremento constante dado el aumento en la frecuencia de esta enfermedad. En estados Unidos se realizaron más de 1 millón de procedimientos en 1999 ⁽⁵⁷⁾, representando un incremento del 10% en relación al año previo y un incremento del 28% comparado con 1987 ⁽⁵⁸⁾, teniendo un impacto importante sobre el presupuesto médico. Las complicaciones ocupan hasta el 25% de los costos intrahospitalarios en la intervención coronaria percutanea ⁽⁵⁹⁾. Y es la hemorragia la que ha ganado terreno como la complicación mas común en la angioplastia ⁽⁶⁰⁾ así como la más costosa, al incrementar los días de estancia intrahospitalaria al requerir tratamiento específico para su corrección ⁽⁴⁰⁾. La terapia adjunta con bloqueadores GP II/bIIIa ha contribuido en el desarrollo del éxito de los procedimientos invasivos coronarios pero ha sido a través del costo incrementado de complicaciones hemorrágicas ^(35, 60, 61, 62) derivadas del potente efecto antiplaquetario y trombocitopenico de estos agentes ^(49-53, 64).

Este centro hospitalario no es ajeno a la transición epidemiológica que se está llevando a cabo en el país y en el mundo. Sobre todo al ser un centro de referencia nacional en la especialidad de cardiología que aún cuando concede a la patología isquémica un mayor sesgo también se ha observado un incremento en su frecuencia. Y no solo hace de la intervención coronaria percutanea y el uso de nuevos fármacos antitrombóticos, adyuvantes para el éxito de la misma, necesaria su aplicación sino

igualmente se han incrementado el número de procedimientos así como el uso de dichos fármacos. Son estas nuevas intervenciones tecnológicas (nuevos fármacos antitrombóticos) de las que se deriva la hemorragia como la complicación más frecuente. Además la mayor parte de los estudios que describen los riesgos de hemorragia y complicaciones vasculares con el uso de tirofiban y de otros antagonistas IIb/IIIa proviene de estudios aleatorizados ⁽⁶⁵⁾ y poblaciones específicas y altamente seleccionadas y por lo tanto no reflejan la experiencia clínica de un escenario real. Obligadamente existe una incidencia directa sobre los costos hospitalarios. Por lo tanto es importante conocer en la población tratada en este centro hospitalario la frecuencia de hemorragia durante los procedimientos de angioplastía transluminal percutánea. Determinar la asociación que existen con el uso de terapia antitrombótica adjunta en la angioplastía coronaria y evaluar las asociaciones con los diversos factores de riesgo coronario, el género, el índice de masa corporal, la enfermedad coronaria plurivascular, la presencia de síndrome coronario agudo la falla renal, la trombocitopenia y la edad para categorizar el grupo de pacientes de alto riesgo con el propósito de aminorar las complicaciones derivadas de ello.

JUSTIFICACIÓN

En la literatura mundial se ha demostrado que la terapia adjunta con antagonistas de las GP IIb/IIIa, dentro de estas el tirofiban, como manejo adyuvante antitrombótico en la angioplastia coronaria ha incrementado las complicaciones hemorrágicas y estas ocurren frecuentemente ^(65, 66). Inclusive son predictores independientes de hemorragia y complicaciones posteriores a la intervención coronaria ⁽⁶⁷⁾. Además el riesgo de hemorragia y de complicación vascular se han obtenido de ensayos clínicos con poblaciones específicas y seleccionadas y no ha sido determinada fuera de este contexto. Por lo tanto es importante estudiar este fenómeno en nuestra población con el propósito de determinar la frecuencia de la complicación hemorrágica asociada al uso de Tirofiban fuera de un escenario de ensayo clínico. Así como la asociación con los factores de riesgo coronario, la edad, el género femenino, el índice de masa corporal bajo, la presencia de síndrome coronario agudo, angioplastia electiva o urgente la falla renal, la trombocitopenia y la enfermedad coronaria plurivascular, para categorizar la presencia de un grupo de alto riesgo y poder aminorar ésta complicación y repercutir así en las consecuencias de su tratamiento, tanto médicas como económicas.

OBJETIVO:

El objetivo de este estudio es describir la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas asociadas con el uso de tirofiban durante la angioplastia transluminal percutanea. E identificar que existe relación entre la presencia de hemorragia y los factores de riesgo coronario, la edad, el género femenino, el índice de masa corporal bajo, la presencia de síndrome coronario agudo, la angioplastia electiva o urgente la falla renal, la trombocitopenia y la enfermedad coronaria plurivascular, para poder caracterizar los pacientes de alto riesgo.

HIPÓTESIS.

1.- La frecuencia de complicaciones hemorrágicas con el uso de tirofiban en pacientes sometidos a angioplastía transluminal percutánea es alto.

2.- Existe asociación entre una mayor frecuencia de hemorragia y el uso de tirofiban con los factores de riesgo coronario, la edad, el género femenino, el índice de masa corporal bajo, la presencia de síndrome coronario agudo, la angioplastía urgente, la falla renal, la trombocitopenia y la enfermedad coronaria plurivascular.

UNIDAD DE SELECCIÓN

Para este estudio se tomaron en cuenta a todos los pacientes con cardiopatía isquémica y sometidos a angioplastia transluminal percutanea, ya sea de manera electiva o urgente con o sin uso de inhibidores IIb/IIIa o stent, durante el periodo comprendido del 1 de abril del 2004 al 30 de abril del 2005 en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo se llevó acabo en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos.

DISEÑO DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo utilizó la metodología de los estudios prospectivos, observacionales, transversales y comparativos. A modo de comparar a los sujetos sometidos a angioplastia transluminal percutanea en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos para examinar la frecuencia de las complicaciones hemorrágicas asociadas con el uso de Tirofiban y determinar las relaciones entre hemorragia, factores de riesgo coronario, la edad, el género femenino, el índice de masa corporal bajo, la presencia de síndrome coronario agudo, la angioplastia electiva o urgente la falla renal, la trombocitopenia y el número de vasos tratados para poder caracterizar a pacientes de alto riesgo.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Participaron todos los pacientes mayores de 18 años con cardiopatía isquémica sometidos a angioplastia transluminal percutanea, tanto con balón como con implante de Stent, ya sea de manera electiva o urgente. A quienes se les realizó únicamente abordaje arterial femoral, ya sea izquierdo o derecho, con camisa 7Fr y que recibieron o no terapia adjunta con inhibidores IIb/IIIa (Tirofiban) en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de Petróleos Mexicanos del 1 de abril del 2004 al 30 de abril del 2005.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Todos aquellos pacientes con cardiopatía isquémica a quienes se les haya realizado solo coronariografía diagnóstica y no hayan sido sometidos a angioplastia transluminal percutanea, así como todos aquellos en quienes el abordaje fue distinto a la vía femoral y se utilizo camisa distinta al 7Fr y que se les administro otro bloqueador de las GP IIb/IIIa diferente al tirofiban y no tuvieron determinación de citometría hemática completa, química sanguínea y tiempos de coagulación.

DEFINICIONES OPERACIONALES:

VARIABLES CUANTITATIVAS CONTINUAS

Índice de masa corporal: se utilizó el índice de Quetelet que utiliza el peso corporal en kilogramos dividido entre el cuadrado de la estatura en gramos y se categorizó según la OMS ⁽⁶⁷⁾ en:

Bajo peso: < 18.5.

Normal: 18.5 – 24.9.

Sobrepeso: 25 - 29.9.

Obeso: Grado I: 30 – 34.9.

Grado II: 35 – 39.9.

Grado III: > 40.

Enfermedad vascular:

Monovascular, la presencia de estenosis $\geq 60\%$ y que afecta la distribución de un solo vaso coronario principal.

Plurivascular; la presencia de estenosis $\geq 60\%$ y que afecta la distribución en por lo menos 2 vasos coronarios principales. (esta puede ser bivascular cuando afecta 2 vasos coronarios principales, trivascular cuando afecta 3 vasos coronarios principales y tetravascular cuando afecta a 4 vasos coronarios principales, en caso de existir una variante anatómica normal: ramus intermedio).

Hemorragia: la definición de hemorragia y su severidad se basó según los criterios de la trombolisis en infarto al miocardio (TIMI) ⁽⁶⁸⁾. Se considero:

Hemorragia mayor: disminución de la hemoglobina mayor a 5 g/dL (con o sin un sitio de hemorragia clínica), o disminución mayor del hematocrito mayor a 15 puntos o de 10 a 15 puntos con presencia de hemorragia clínica o presencia de hemorragia intracraneal o taponamiento cardiaco.

Hemorragia menor: disminución de la hemoglobina mayor de 3 g/dl y menor de 5 g/dl o disminución del hematocrito menor a 10 puntos con evidencia de hemorragia por un sitio de hemorragia clínica o disminución de 10 a 15 puntos sin evidencia de un sitio de hemorragia clínica. O la presencia de hematuria, hematemesis o hemoptisis con una disminución de la hemoglobina de menos de 3 g/dL.

Hemorragia clínica: cualquier inflamación alrededor del área de punción siendo clasificada mayor de 4cm, hematemesis, hemoptisis, hematuria o hemorragia retroperitoneal.

Trombocitopenia: Se basó en los criterios del estudio TARGET ⁽⁴⁸⁾ y se definió como:

Trombocitopenia significativa: aquella que presento un conteo plaquetario menor a 10×10^9 células /L, o una disminución mayor o igual del 25% de la muestra basal.

Trombocitopenia leve: aquella que presento un conteo plaquetario de 50 a 100×10^9 células /L.

Trombocitopenia severa: aquella que presento un conteo plaquetario menor a 50×10^9 células /L.

Falla renal: Pacientes con elevación de la creatinina sérica mayor a 2.5g/dL o que se encontraran en diálisis.

VARIABLES CUALITATIVAS NOMINALES

Tabaquismo: se considero como positivo toda aquella persona que hubiera fumado aun hasta 6 meses antes del estudio. Si fuera mayor de este tiempo no se considero como positivo.

Hipertensión: Se considero de acuerdo al VII reporte del comité nacional conjunto en detección, evaluación y tratamiento de la hipertensión arterial, aquella cifra mayor o igual a 140/90 mmHg.

Dislipidemia: aquel que presentara un perfil de lípidos anormal con elevación del colesterol total, triglicéridos y/o lipoproteínas de baja densidad.

CÁLCULO DE LA MUESTRA

No probabilística por el tipo de estudio.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

A todos los pacientes se les solicitó firma del consentimiento informado, proporcionándoles la información sobre el procedimiento, beneficios y complicaciones del mismo. Protegiéndose la identidad, privacidad y confidencialidad de los datos obtenidos.

CAPTACIÓN Y PRESENTACIÓN DE DATOS

Para fines de este protocolo la información se capturó en hojas de trabajo en Microsoft Excel y SPSS. Posteriormente se revisaron mediante el sistema de análisis estadístico SPSS para la obtención de resultados. El análisis estadístico presenta las variables continuas como desviaciones estándar y para las diferencias de grupo se utilizó la T de Student. Las variables discretas se presentan como frecuencias y porcentajes. La comparación de grupos se realizó mediante la prueba de Pearson y para el análisis multivariado se utilizaron modelos de regresión logística utilizando como variable la hemorragia.

RESULTADOS

Se estudiaron un total de 193 pacientes consecutivos sometidos a ACTP, en el Hospital Central Sur de Alta Especialidad de PEMEX, entre el periodo comprendido del 1 de abril del 2004 al 30 de abril del 2005. Las características demográficas de la población se describen a continuación (tabla 1). Se establecieron 2 grupos: el primero constituido por los pacientes sometidos a ACTP con uso adyuvante de tirofiban y el segundo compuesto por aquellos en los que se realizó ACTP y no se utilizó tirofiban. La edad promedio de los pacientes con uso de tirofiban fue de 61.9 ± 9.8 años y de 64 ± 8.7 para aquellos que no lo usaron. La población menor o igual a 65 años del grupo de tirofiban fue de 77 pacientes (62%) y el 38% restante correspondía a mayores de 65 años. Pertenecían al género femenino, en el grupo de tirofiban 35 pacientes (28%). En el grupo sin tirofiban la población menor o igual a 65 años fue de 53% (36 pacientes) y los mayores de 65 años correspondían al 47% (32 pacientes), mientras que las mujeres involucraron al 48.6% (33 pacientes) y fueron solo 35 varones (51.4%). Se administró terapia adjunta con tirofiban a 125 pacientes (64.8%) de los 193 (100%) sometidos a ACTP. Esta se llevó a cabo de manera urgente en 43 pacientes (34.4%) del grupo con tirofiban, mientras que fue un procedimiento electivo en el 65.6% (82 pacientes). Predominando en el grupo sin tirofiban el procedimiento electivo en 88.3% (60 pacientes).

En el grupo de tirofiban en relación al índice de masa corporal ninguno tuvo bajo peso, en 27 pacientes (1.6%) se encontraban en rangos normales, 58.4% (73 pacientes) presentaba sobrepeso, y 24 pacientes (19.2%) fueron obesos. En tanto que el grupo sin tirofiban presentó solo un paciente con bajo peso (1.4%), el 25% (17

pacientes) presentaba peso normal, 57.3% (39 pacientes) tenían sobrepeso y obesos eran 11 pacientes (16.1%). En el grupo de tirofiban la prevalencia de hipertensión arterial sistémica fue del 72% (90 pacientes), la dislipidemia se encontró en 70 pacientes (56%) y la diabetes mellitus en el 34.4% (43 pacientes). Correspondiendo para el grupo sin tirofiban 72% (49 pacientes) para la hipertensión arterial sistémica, 67% (46 pacientes) para la dislipidemia, y 39.7% (27 pacientes) para la diabetes mellitus. El antecedente de hábito tabáquico se presentó en 75 pacientes de los cuales en para el tirofiban correspondió a 40% (51 pacientes) mientras que para el otro grupo fue del 35% (24 pacientes). La cardiopatía isquémica se presentó como antecedente de infarto antiguo en 60 pacientes siendo en el grupo de tirofiban del 34.4% (43 pacientes) y del 25% (17 pacientes) para el grupo sin tirofiban, la angina crónica estable estuvo presente en 101 pacientes (80.8%) de los que se administro tirofiban y en el 92.6% (63 pacientes) del grupo sin tirofiban. La forma aguda de presentación en el grupo de tirofiban como angina inestable sucedió en 26 pacientes (20.8%), con infarto agudo al miocardio sin elevación del ST en 4 pacientes (3.2%) y con elevación del ST en 13 pacientes (10.4%) y correspondiendo al otro grupo 8.8% (6 pacientes) para la angina inestable, 1.4% (1 paciente) para el infarto sin elevación del ST y 1.4% (1 paciente) para el infarto agudo con elevación del ST. De manera general predominó la localización inferior en el 4.1% siguiéndole la antero septal en 2.1% de los casos. La fracción de eyección en promedio fue de $61.4 \pm 12\%$ para el grupo con tirofiban y de $65.4 \pm 8.9\%$ para el grupo sin tirofiban.

Las complicaciones se presentaron en 35 pacientes (20.1%), de manera general, predominando estas en el grupo de tirofiban con el 25.6% (32 pacientes) y presentándose en el 4.4% (3 pacientes) del grupo sin tirofiban; estas fueron: fenómeno de no reflujo en 10 pacientes (8%), hemorragia en el 14.4% (18 pacientes), oclusión

aguda en 1 paciente (0.8%) y taquicardia o fibrilación ventricular en 3 pacientes (2.4%) para el grupo de tirofiban mientras que para aquellos en los que no se uso tirofiban no se presento taquicardia o fibrilación ventricular y para el no reflujo, la oclusión aguda y la hemorragia y presentaron un paciente (1.4%) por grupo. Los pacientes contaban con terapia antiplaquetaria previa al procedimiento con uso de aspirina en el 97.4% (122 pacientes con tirofiban y 66 sin tirofiban), clopidogrel en 78 pacientes (49 pacientes para tirofiban y 29 pacientes sin tirofiban) y uso de heparina de bajo peso molecular en 39 pacientes (24 pacientes con tirofiban y 15 sin tirofiban). Sólo un paciente (0.8%) tenía falla renal previo al procedimiento y pertenecía al grupo de tirofiban.

El tirofiban se empleo en el 68% de los menores de 66 años mientras que su uso en los casos de mayores de 65 años fue del 60% (P: NS). El numero de pacientes de género masculino que utilizaron tirofiban fue (90 de 125; 72%) 1.4 veces más elevado que la cantidad de pacientes de género femenino (35 de 68; 51.4% vs 72%. P: 0.007) (gráfica 1). No existió diferencia estadística entre los grupos clasificados según el IMC con el uso del tirofiban ya que de los pacientes con bajo peso en ninguno se utilizó tirofiban (gráfica 2), en aquellos con peso normal su uso fue en el 61.3% (61.3% vs 65.7%; p: NS) (gráfica 3), en los de sobrepeso del 65.1% (65.1% vs 64%; p: NS) (gráfica 4) y en los obesos del 68.5% (68.5% vs 63.9%; p: NS) (gráfica 5). De igual manera sucedió con otros factores de riesgo coronario tales como la carga genética, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus, dislipidemia y tabaquismo (Tabla 2). El uso de tirofiban fue 1.3 veces más frecuente en aquellos pacientes con angina inestable (81.2% vs 61.4%; p: 0.042) (gráfica 6), infarto agudo al miocardio sin elevación del ST (80% vs 64.3%; p: NS), con elevación del ST (92.8% vs 62.5%; p: 0.021) (gráfica 7) comparado con aquellos con antecedente de cardiopatía isquémica por historia de

infarto o angina crónica estable (61.5% vs 82.7%; p: 0.034) (gráfica 8). De acuerdo al tipo de procedimiento de ACTP, ya sea electivo o urgente, y el uso de tirofiban este se empleo con mayor frecuencia en pacientes con ACTP urgente (84.3% vs 57.7%; p: 0.001) (gráfica 9).

La hemorragia ocurrió en 19 pacientes de los cuales 18 (14.4%) tenían terapia adjunta con tirofiban, y solo en uno de los pacientes (1.4%) sin tirofiban (p = 0.004) (gráfica 10). Según el patrón hemorrágico, la hemorragia clínica se presentó en 3 de los pacientes (2.4%) con tirofiban mientras que los 122 restantes (97.6%) no la presentaron y tampoco se documento en los pacientes del grupo sin tirofiban (97.6% vs 2.4%; p: NS), sin embargo en relación al género la hemorragia clínica se presentó en el 4% de las mujeres y en ninguno de los varones (P: 0.042) (gráfica 11) además ésta hemorragia clínica se presento en 3 casos (5.5%) de enfermedad plurivascular (p: 0.021) (gráfica 12). La hemorragia menor solo se presentó en 8 pacientes (6.4%) con tirofiban y no hubo casos de este tipo de hemorragia en el grupo sin tirofiban (p: 0.052) (gráfica 13). La hemorragia mayor ocurrió en 7 pacientes (5.6%) con tirofiban y en un solo paciente (1.4%) que no recibió tirofiban (p: NS).

La proporción de pacientes menores de 66 años que experimentaron hemorragia (14 de 99; 14%) fue 2.1 veces más elevada que la proporción de pacientes mayores de 65 años (5 de 75; 6.6%). De manera general la hemorragia ocurrió más frecuentemente en mujeres que en hombres (15% vs 8.6%; p: 0.3) (gráfica 14). No se documento asociación de hemorragia con el índice de masa corporal pero se observó que la relación con la hemorragia en pacientes con sobrepeso y obesidad fue 2.1 veces mayor que aquella relacionada con el peso normal (12 de 112; 10%. 3 de 35; 8.5%. 4 de 44; 9%. P: NS) (gráfica 15). No se identificaron asociaciones entre la presencia de

hemorragia y los factores de riesgo coronario, ni tampoco con el antecedente de infarto al miocardio o angina crónica estable. La hemorragia, de manera proporcional, fue más frecuente en el infarto agudo al miocardio sin elevación del ST (1 de 5; 20%) siguiéndole el infarto con elevación del ST (2 de 14; 14%), la angina crónica estable (16 de 164; 9.7%) y por el último la angina inestable (2 de 32; 6.25%), sin observarse significancia estadística entre ellos (p: NS). Por lo que toca al carácter de la hemorragia, aun cuando no existió asociación con el antecedente o forma de presentación, se observó que la hemorragia clínica fue más frecuente en la angina crónica (1.8%, p: NS), la hemorragia menor en el infarto al miocardio sin elevación del ST (20%, p: NS) y la hemorragia mayor en el infarto agudo con elevación del ST (7.1%, p: NS). La hemorragia se presentó en 10% de los casos de los procedimientos tanto electivos como urgentes (p: NS), y solo se observó una proporción 1.7 veces mayor de hemorragia leve en la ACTP urgente (3 de 51; 5.8%) comparado con la electiva (5 de 142; 3.5%. p: 0.4). La prolongación del tiempo parcial de tromboplastina no se asoció a hemorragia, este se observó en 3 pacientes de los 19 que tuvieron hemorragia (P: 0.07). No existió asociación de la hemorragia con el uso de aspirina, plavix o heparina de bajo peso molecular.

La plaquetopenia se presentó en 9 casos correspondiendo el 44% de estos a aquellos pacientes con empleo de tirofiban y catalogada en su totalidad como plaquetopenia leve. Mientras que el 65.5% de los que se encontraban con uso de tirofiban no presentaron esta complicación. La plaquetopenia ocurrió en el 3.2 % de los pacientes que recibieron tirofiban y en 7.3% de aquellos que no lo recibieron (7.3% vs 3.2%; p: 0.28) (gráfica 16) no encontrándose asociación entre tirofiban y plaquetopenia. De los pacientes sin uso de tirofiban 1 contaba con plaquetopenia significativa, 3 con plaquetopenia leve y uno con plaquetopenia severa (gráfica 17). No existió asociación

de la plaquetopenia con la edad. No se presento hemorragia, en ninguna de sus variedades, en los pacientes que presentaron plaquetopenia. En relación al género las mujeres presentaron una mayor proporción de plaquetopenia siendo 2.2 veces (3.3% vs 7.3%; p: 0.2) más elevada en comparación con los hombres. Presentándose de igual manera, en relación con el peso normal una proporción de plaquetopenia 1.5 veces mas elevada (6.8% vs 4.5%) en contraste con el sobrepeso y 2.4 veces más comparada con la obesidad (6.8% vs 2.8%).

DISCUSIÓN

Los inhibidores de los bloqueadores IIb/IIIa se han asociado con una reducción en las complicaciones trombóticas en los pacientes sometidos a PTCA, y en reducir la posibilidad de infarto en los pacientes con síndrome coronario agudo, sin embargo están asociados a un mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas, que inclusive pueden condicionar la muerte siendo el sistema nervioso central el sitio más comúnmente asociado. Los resultados del estudio evidencian que la prevalencia de complicación hemorrágica en los pacientes sometidos a ACTP es del 9.8%, presentándose una frecuencia significativamente mayor de hemorragia en aquellos pacientes que recibieron tirofiban, siendo del 14.4%, existiendo una fuerte asociación entre hemorragia y tirofiban. En cuanto a la clasificación por tipo de hemorragia la más frecuente fue la hemorragia menor (6.4%) seguida de la mayor con 5.6% y la clínica con 2.4%. Está descrito que la hemorragia periprocedimiento es una de las complicaciones más frecuentes de la ACTP y se reportan rangos variados entre el 1 al 7% ⁽¹⁶⁻²³⁾, los cuales en parte se deben a las diferencias entre las poblaciones estudiadas, los tipos de intervención que se realizan y las definiciones de hemorragia además del potente efecto antiplaquetario atribuido a los bloqueadores IIb/IIIa ⁽⁶⁹⁾. En el presente estudio se documentó que el riesgo de esta complicación es 1.4 veces mayor al de la frecuencia reportada, teniendo en cuenta que ésta es una población no seleccionada. La hemorragia mayor tiene una incidencia que varía del 2.2% al 14% ^(65, 70-74) siendo la más alta reportada la del estudio EPIC donde se utilizó abciximab más heparina ⁽⁷⁵⁾, explicándose probablemente este exceso en la presencia de hemorragia a la falta de ajuste de heparina.

En el presente estudio se utilizó en todos los procedimientos heparina la cual se ajustó en su dosis y se discontinuó inmediatamente después del procedimiento documentándose una incidencia de hemorragia mayor, con uso de tirofiban, del 5.6% encontrándose dentro de los rangos reportados.

Se ha reportado en varios estudios que el género femenino tiene un riesgo incrementado para las complicaciones posteriores a la intervención coronaria percutánea ⁽²⁹⁻³²⁾ sobre todo las hemorrágicas con la terapia adjunta de inhibidores de las GP IIb/IIIa, aun cuando estos han contribuido al éxito en los resultados ha sido a costa de un incremento en las complicaciones hemorrágicas ^(33, 62, 63) en el presente estudio se observó que la hemorragia fue 1.7 veces mas frecuente en las mujeres comparada con los hombres y que en ellas predominó la hemorragia clínica, teniendo similares proporciones la hemorragia leve y severa. La enfermedad multivascular así como lo complejo de las lesiones son predictores de riesgo para desarrollar complicación hemorrágica durante la intervención coronaria ^(25-28, 38) en este estudio fue la enfermedad multivascular así como el numero de vasos revascularizados los asociados a este riesgo, sin existir asociación con el uso de tirofiban. La edad avanzada ha sido reportada como otro factor asociado a complicaciones hemorrágicas ^(24, 38) en el presente estudio, contrario a lo reportado, se encontró un incremento en la frecuencia de hemorragia 2.1 veces mayor en la población ≤ 65 años comparado con los mayores de 65 años.

El índice de masa corporal en sus extremos se ha asociado con peores resultados después de la intervención coronaria percutánea siendo los pacientes con bajo peso los que tienen el mayor número de complicaciones ^(38, 68, 76) y paradójicamente los pacientes obesos, en grado I o II, tienen menor índice de complicaciones vasculares

(77, 78). Distinto a lo reportado en la literatura la frecuencia de hemorragia en este estudio fue superior en los obesos, aun cuando no se discriminó el grado de obesidad.

En este estudio aun cuando no se determinó asociación entre la hemorragia con el infarto sin elevación del ST, la angina inestable, el infarto con elevación del ST, la angina crónica y el tipo de procedimiento sí se pudo notar que existía una mayor frecuencia de esta complicación observándose de manera predominante en la ACTP urgente, tal como ha sido reportado en la literatura (25, 38).

En estudios previos se ha reportado la presencia de plaquetopenia derivada del uso de bloqueadores IIb/IIIa (48) cuya incidencia varia entre el 0.5% al 5.6% (49-53) y esta se asocia con más eventos hemorrágicos (48). En el presente estudio no se documento asociación entre la presencia de plaquetopenia y el uso tirofiban y no se presentaron complicaciones hemorrágicas en el grupo de pacientes con plaquetopenia y se observó que esta era mucho más frecuente en el género femenino. Se ha descrito que de los bloqueadores IIb/IIIa es el abciximab el que condiciona mayor hemorragia y el tirofiban en mucha menor cuantía (0.5%) pero con una mayor prevalencia en mujeres (48).

CONCLUSIONES

A través del tiempo y no obstante los cambios tecnológicos y farmacológicos así como del desarrollo de nuevas técnicas para la intervención coronaria ha habido pocos cambios en el índice de complicaciones para el cateterismo cardiaco. Se han determinado varios predictores de hemorragia en los procedimientos de intervención coronaria percutanea siendo estos diversos según el tipo de estudio siendo los mas frecuentemente reportados el genero femenino, el índice de masa corporal bajo, la punción femoral alta, la edad avanzada, la enfermedad plurivascular, lesiones complejas, la falla renal, y los síndromes coronarios agudos. En este estudio se pudo observar que la prevalencia de complicaciones hemorrágicas es discretamente más elevada que la reportada en la literatura, probablemente derivado del tipo de población estudiada ya que no se trato de un grupo de pacientes seleccionados y del tipo de estudio al no ser aleatorizado. Se determinó que el tirofiban es un predictor independiente de hemorragia posterior a la intervención coronaria percutanea, con una frecuencia significativamente elevada de hemorragia tanto mayor como menor. De igual manera existió asociación del género femenino, la enfermedad plurivascular y el número de vasos revascularizados para esta complicación. Distinto a lo descrito en la literatura como la paradoja de la obesidad donde hay un efecto protector de la obesidad donde se reduce el riesgo de complicación hemorrágica en este estudio se observó, aun cuando no existió asociación, una mayor proporción de eventos hemorrágicos en los pacientes con obesidad y sobrepeso. No hubo presencia de plaquetopenia relacionada con el uso de tirofiban y tampoco asociada a hemorragia, confirmando seguridad al uso de este fármaco en relación a este efecto adverso.

Probablemente la plaquetopenia fue secundaria al uso de heparina, la cual tiene este efecto y fue utilizada en todos los pacientes. Estos hallazgos indican que el uso de tirofiban, el género femenino y la enfermedad multivascular así como la revascularización de más de 2 vasos confiere un riesgo mayor para hemorragia, por lo que se requiere implementar estrategias para reducir la frecuencia de hemorragia en estos pacientes.

Limitaciones del estudio, aun cuando es un estudio donde los datos se obtuvieron de manera prospectiva el análisis se realizó post hoc. Los datos fueron obtenidos de un centro de referencia de tercer nivel. La muestra es pequeña y no se incluyó dentro de las variables la transfusión.

TABLAS

TABLA No 1: CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS.

	CON TIROFIBAN	SIN TIROFIBAN
NÚMERO DE PACIENTES	125	68
RANGO EDAD	> 65 AÑOS: 38%, ≤ 65 AÑOS: 62%	> 65 AÑOS: 32%, ≤ 65 AÑOS: 53%
SEXO	H: 72%, M: 28%	H: 51.4%, M: 48.6%
BAJO PESO	0	1.4%
NORMAL	1.6%	1.4%
SOBREPESO	58.4%	57.3%
OBESO	19.2%	16.1%
CARGA GENÉTICA	42.2%	48%
HIPERTENSIÓN	72%	72%
DISLIPIDEMIA	56%	67%
DIABETES	34.4%	39.7%
TABAQUISMO	40%	35%
INFARTO PREVIO	34.4%	1.4%
ANGINA CRONICA	80.8%	92.6%
ANGINA INESTABLE	20.8%	8.8%
IAM SIN ELEVACION ST^o	3.2%	1.4%
IAM CON ELEVACIÓN ST^o	10.4%	1.4%
COMPLICACIONES	25.6%	4.4%
ASPIRINA	97.6%	97%
PLAVIX	39.2%	42%
HBPM^a	19.2%	22%
FEVI*	61.4 ± 12	65.4 ± 8.9
FALLA RENAL	0.8%	0

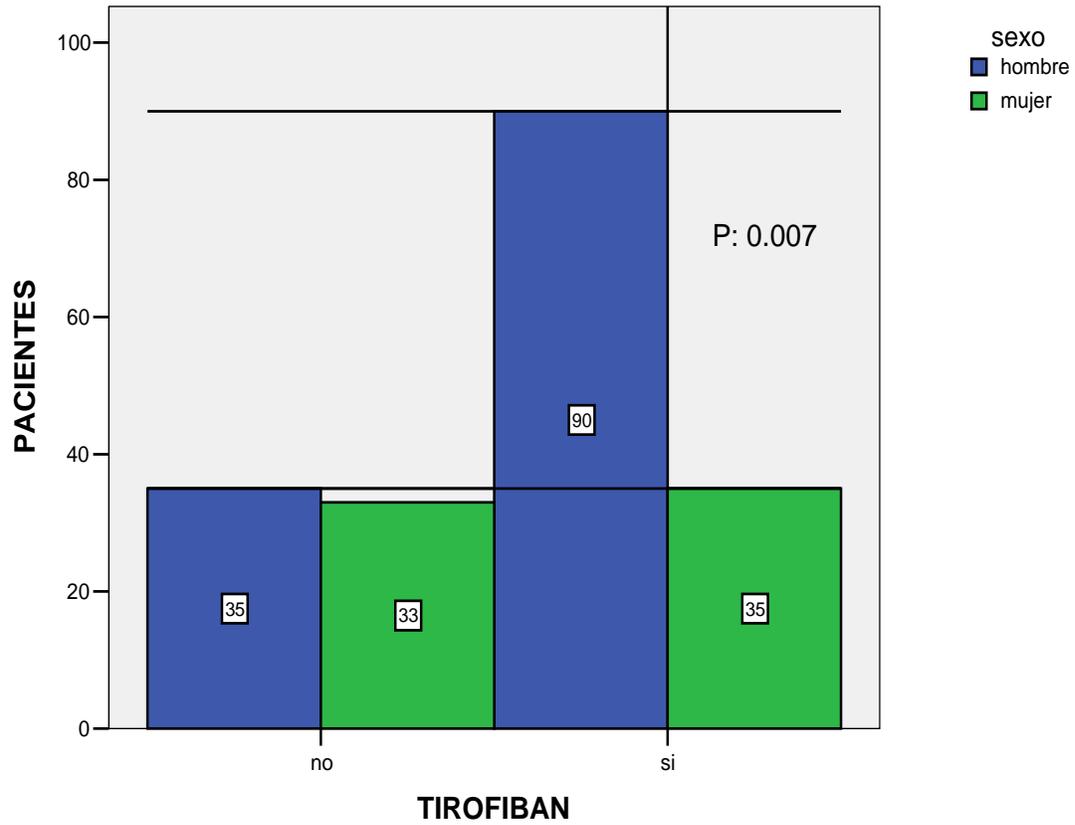
^a HBPM: HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR.

^o IAM: INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO.

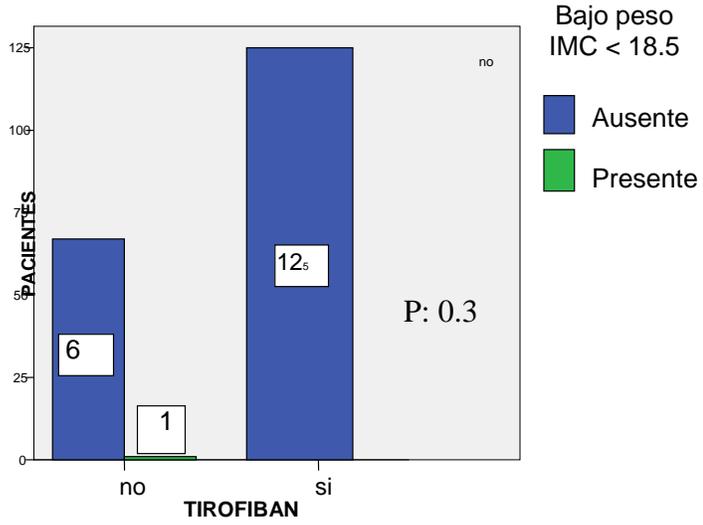
* FEVI: FRACCIÓN DE EYECCIÓN DEL VENTRÍCULO IZQUIERDO.

GRÁFICA 1. TIROFIBAN Y GÉNERO

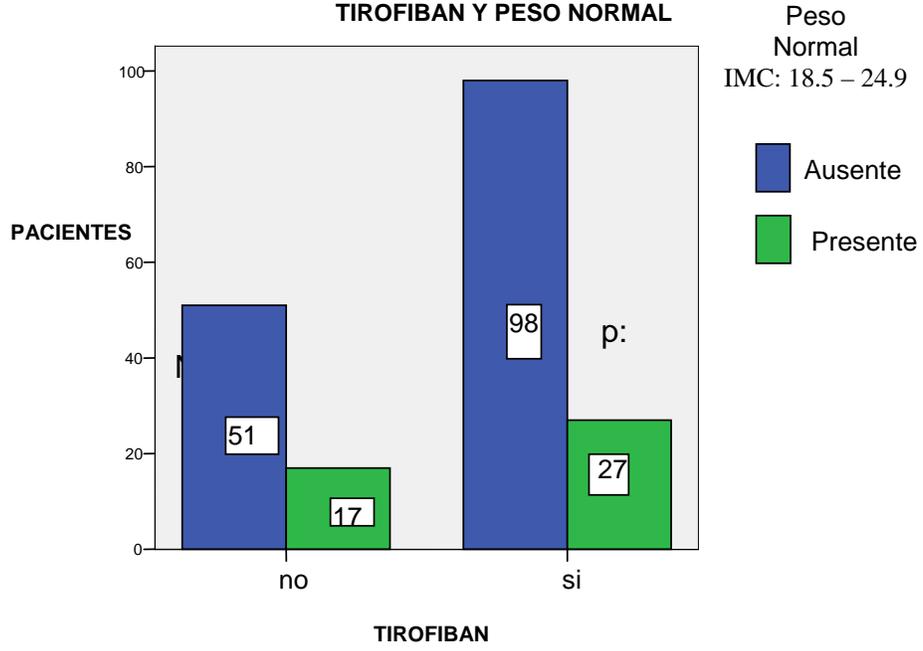
TIROFIBAN Y GÉNERO



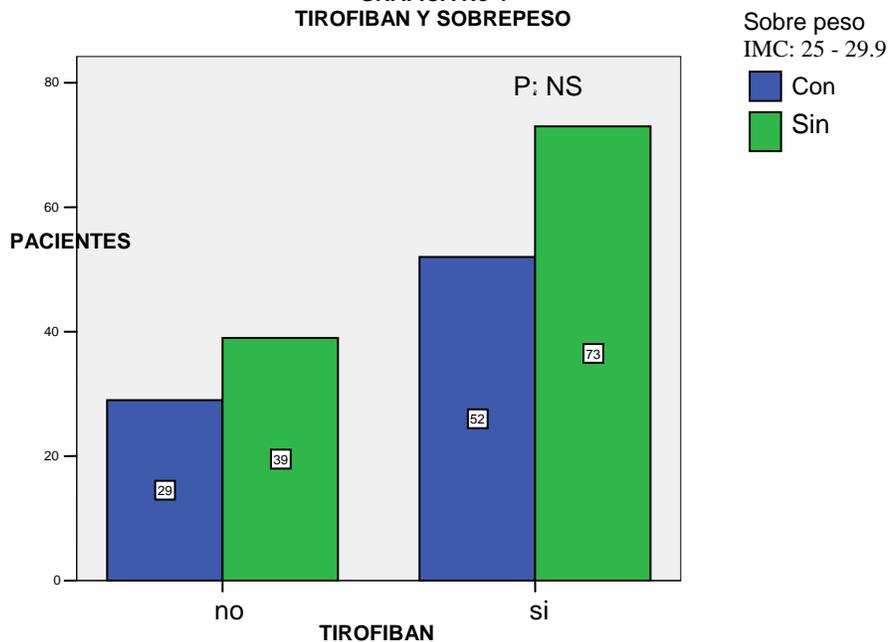
**GRAFICA No2
TIROFIBAN Y BAJO PESO**



**GRAFICA No 3
TIROFIBAN Y PESO NORMAL**



**GRAFICA No 4
TIROFIBAN Y SOBREPESO**



**GRAFICA No 5
TIROFIBAN Y OBESIDAD**

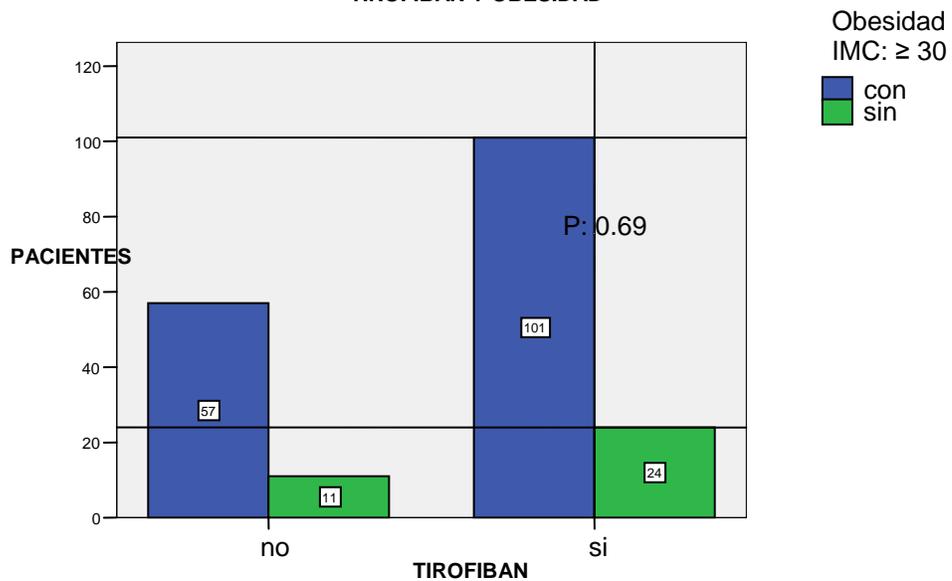


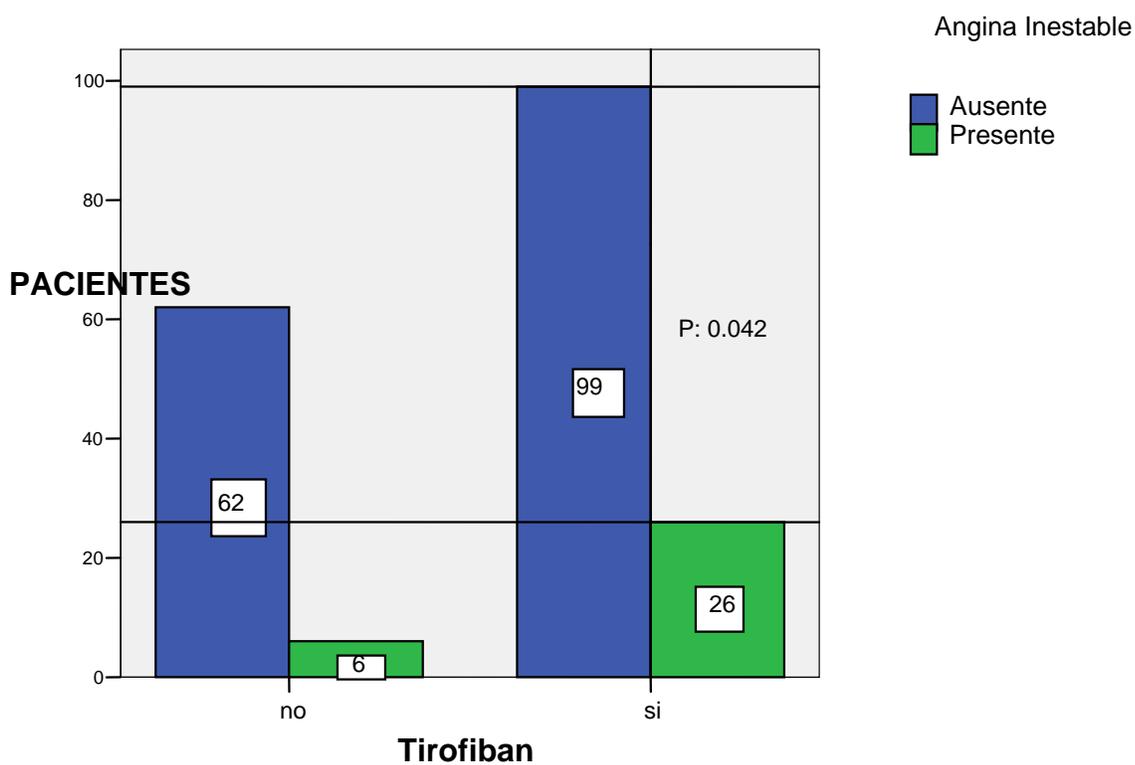
TABLA No 2 TIROFIBAN Y FACTORES DE RIESGO CORONARIO

FRC*	CON TIROFIBAN	SIN TIROFIBAN	VALOR DE P
GENETICO	61%	67%	0.4
HIPERTENSION	64.7%	64.8%	1
DISLIPIDEMIA	60.3%	71.4%	0.1
DIABETES	61.4%	66.6%	0.5
TABAQUISMO	68%	62.7%	0.5
INFARTO PREVIO	71.6%	61.6%	0.1

* FRC: FACTORES DE RIESGO CORONARIO.

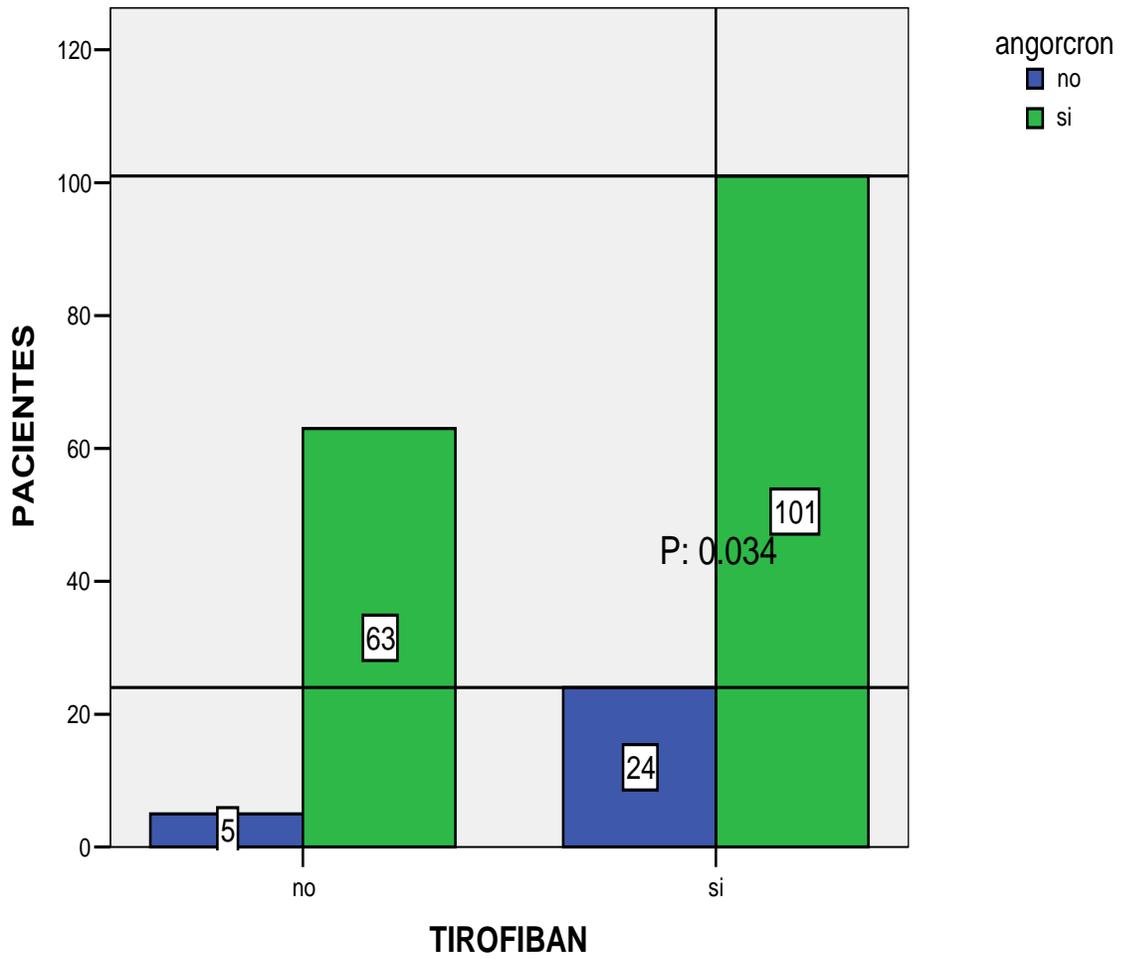
GRAFICA No 6

TIROFIBAN Y ANGINA INESTABLE



GRÁFICA 8

TIROFIBAN Y ANGINA CRÓNICA



GRÁFICA 9

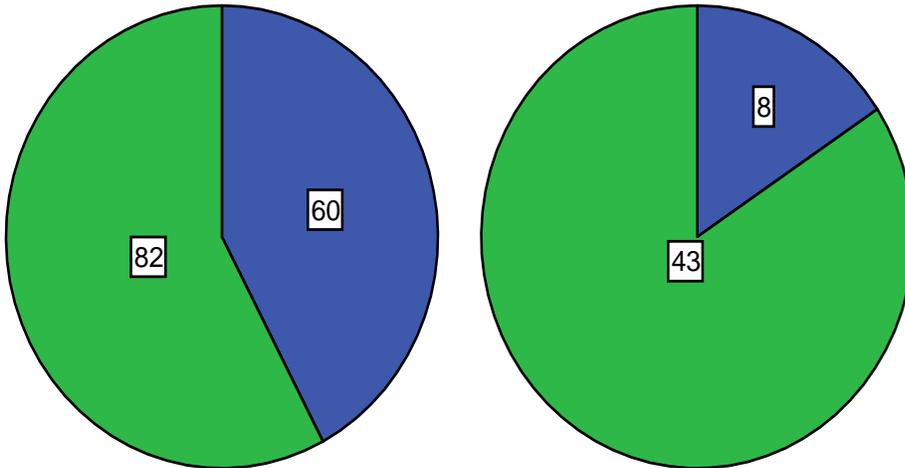
TIROFIBAN Y ACTP

ELECTIVA

URGENTE

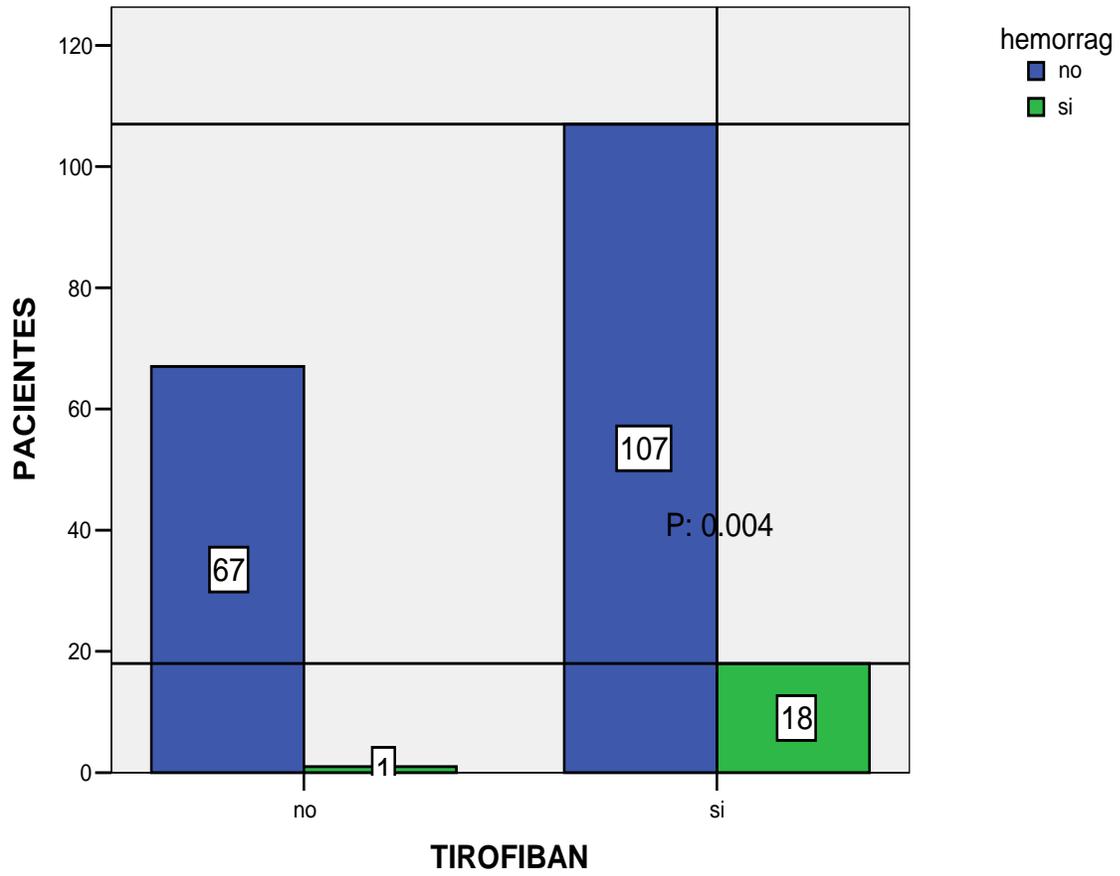
tiro
■ no
■ si

P: 0.001



GRAFICA 10

TIROFIBAN Y HEMORRAGIA

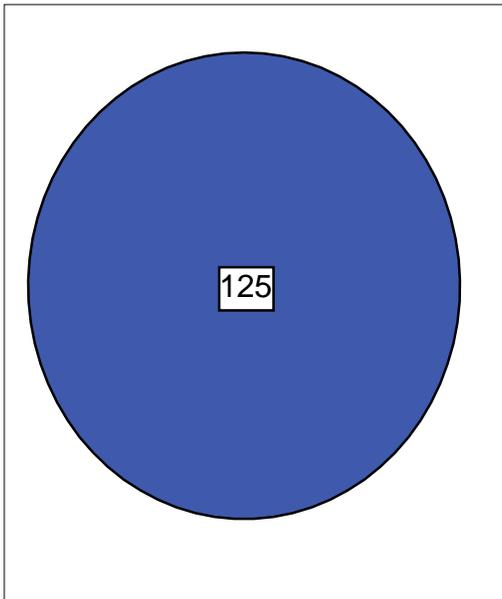


GRAFICA 11

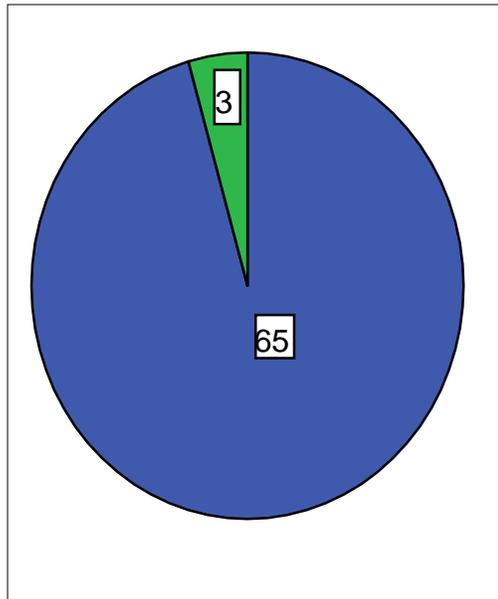
HEMORRAGIA CLINICA Y GÉNERO

Género

Hombre



Mujer



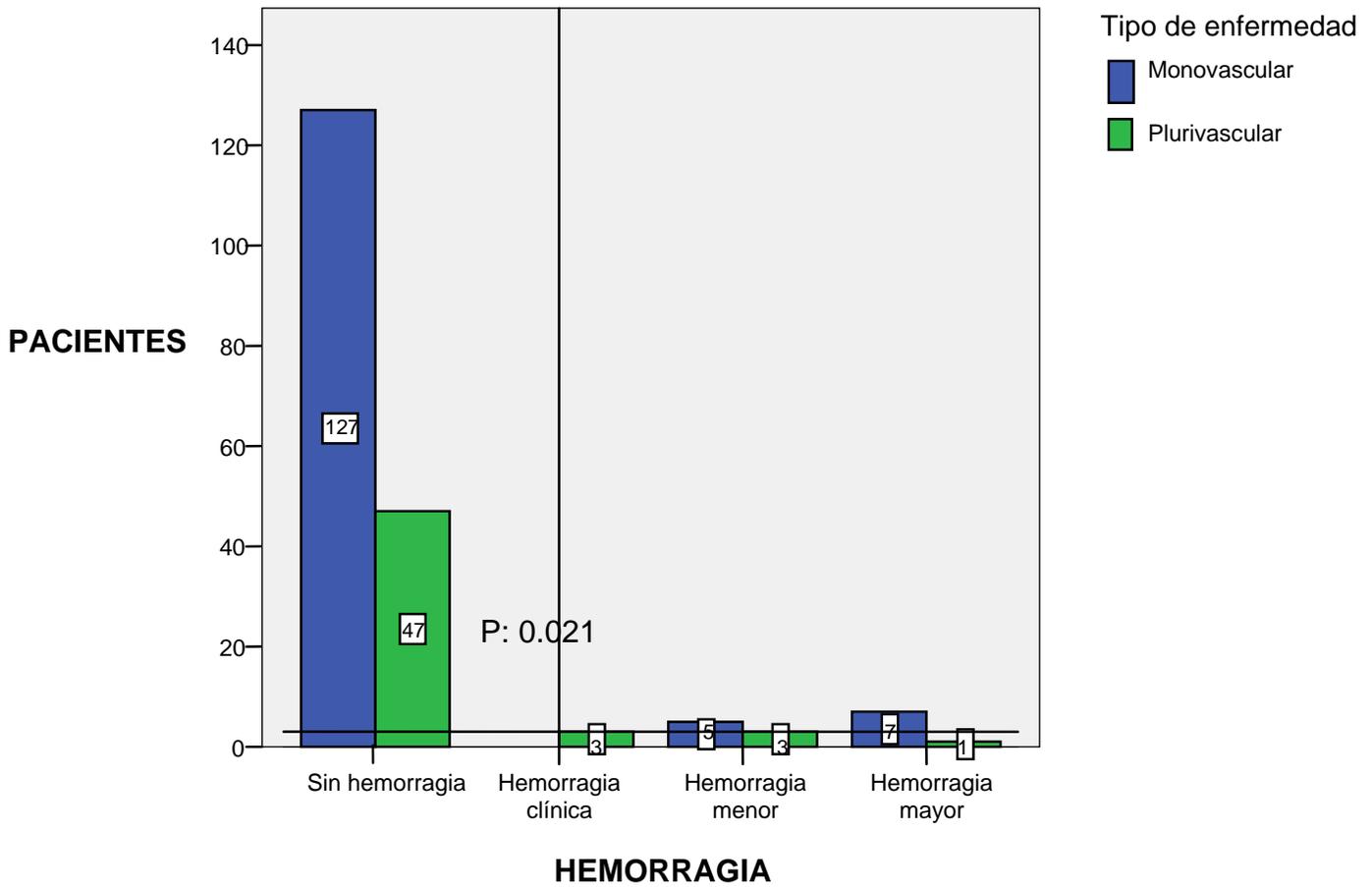
Hemorragia Clínica



p: 0.021

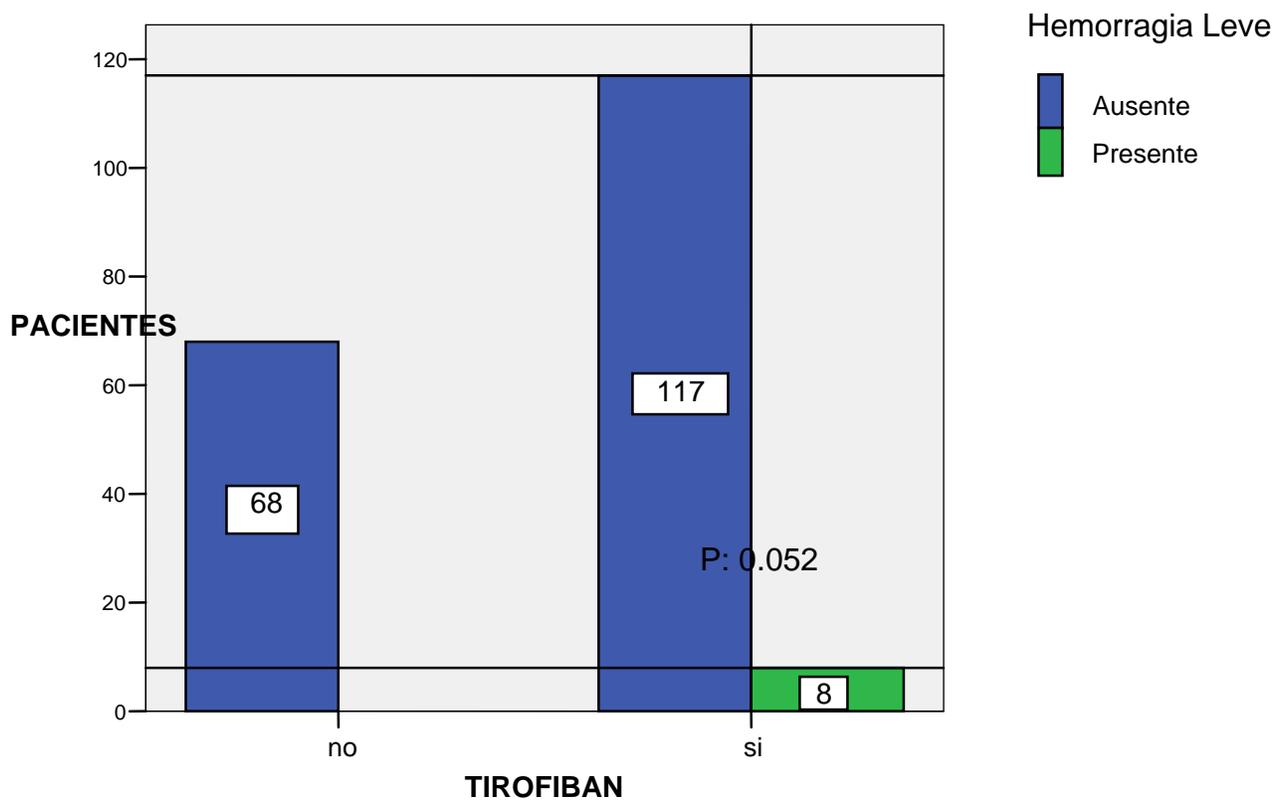
GRAFICA 12

HEMORRAGIA CLINICA Y ENF PLURIVASCULAR



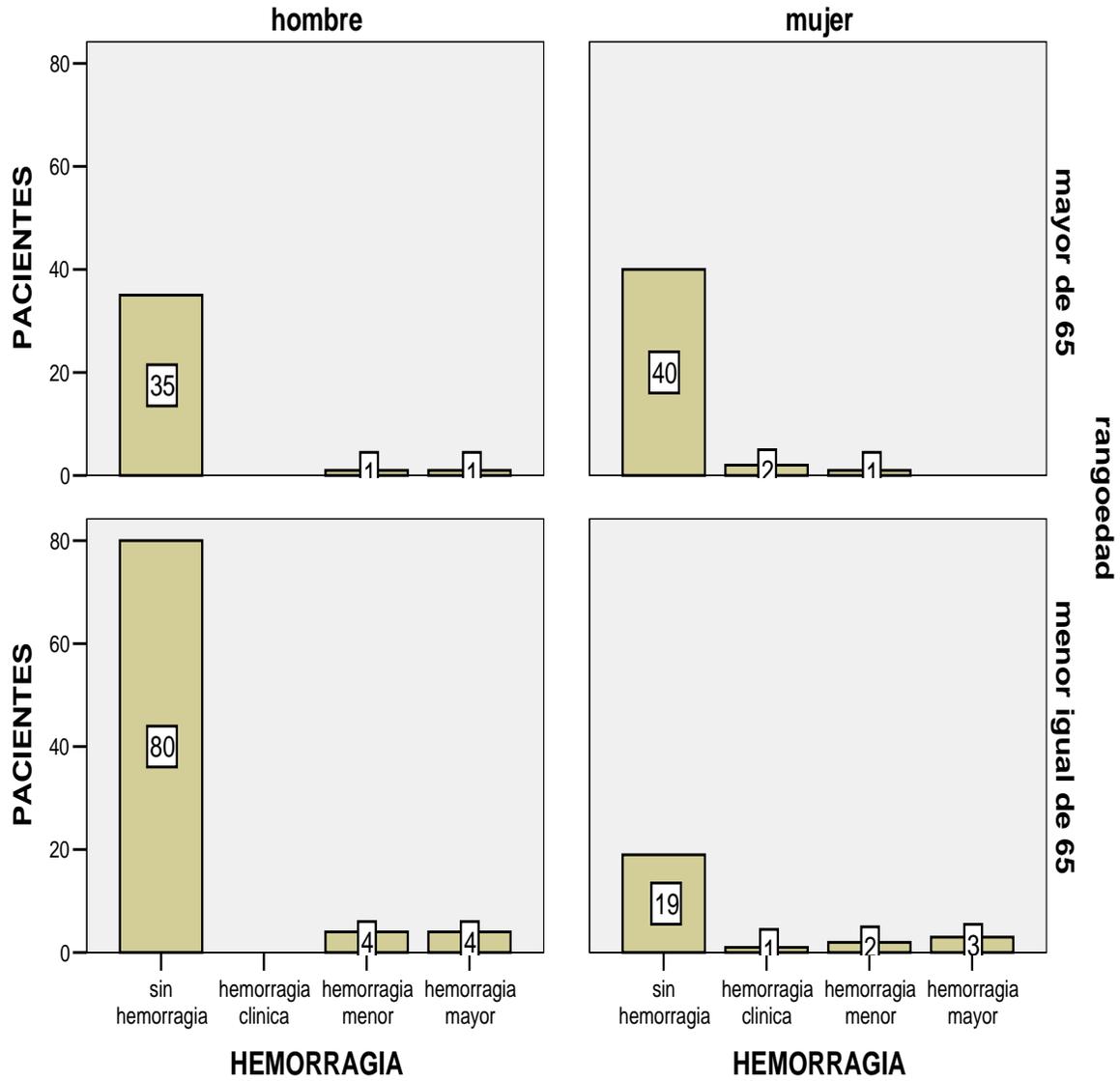
GRAFICA 13

TROFIBAN Y HEMORRAGIA LEVE



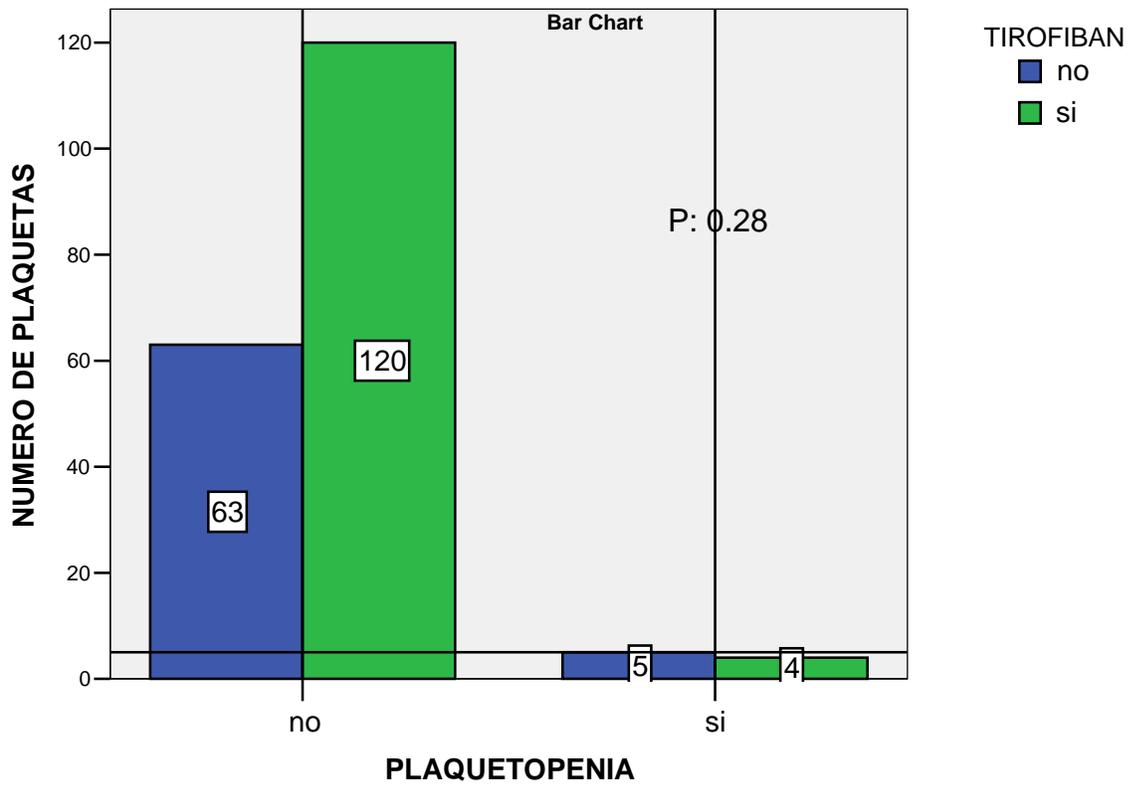
GRAFICA 14

RELACIÓN DE HEMORRAGIA, EDAD Y GÉNERO



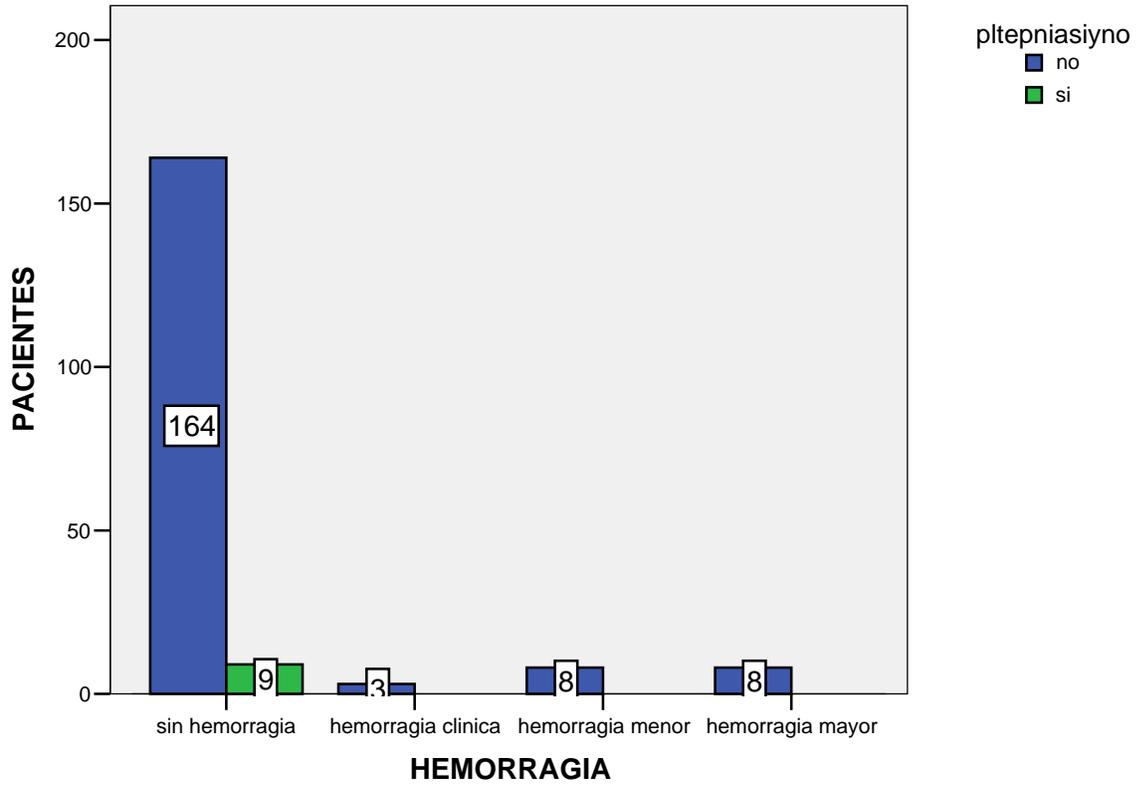
GRAFICA No 16

PLAQUETOPENIA / TROFIBAN



GRAFICA No 17

ASOCIACION HEMORRAGIA Y PLAQUETOPENIA



BIBLIOGRAFÍA

1. Cournand A. Cardiac catheterization: development of the technique, its contributions to experimental medicine, and its initial application in man. *Acta Med Scand Suppl* 1975; 579:1.
2. Mueller RL, Sanborn TA. The history of interventional cardiology: cardiac catheterization, angioplasty, and related interventions. *Am Heart J* 1995; 129:146.
3. Forssmann W. Die Sondierung des rechten Herzens. *Klin Wochenschr* 1929; 8:2085.
4. Forssmann W. *Experiments on myself: memoirs of a surgeon in Germany*. New York: St. Martin's Press, 1974.
5. Klein O. Zur Bestimmung des zirkulatorischen minutens Volumen nach dem Fickschen Prinzip. *Munch Med Wochenschr* 1930;77:1311.
6. Cournand AF, Ranges HS. Catheterization of the right auricle in man. *Proc Soc Exp Biol Med* 1941; 46:462.
7. Richards DW. Cardiac output by the catheterization technique in various clinical conditions. *Fed Proc* 1945; 4:215.
8. Cournand AF, et al. Measurement of cardiac output in man using the technique of catheterization of the right auricle or ventricle. *J Clin Invest* 1945; 24:106.
9. Dexter L, et al. Studies of congenital heart disease: II. The pressure and oxygen content of blood in the right auricle, right ventricle, and pulmonary artery in control patients, with observations on the oxygen saturation and source of pulmonary "capillary" blood. *J Clin Invest* 1947; 26:554.
10. Lagerlöf H, Werkö L. Studies on circulation of blood in man. *Scand J Clin Lab Invest* 1949;7:147.

11. Seldinger SI. Catheter replacement of the needle in percutaneous arteriography: a new technique. *Acta Radiol* 1953; 39:368.
12. Sones FM Jr, Shirey EK, Prondfit WL, et al. Cinecoronary arteriography. *Circulation* 1959; 20:773(abst).
13. Sones FM Jr. Cine coronary arteriography. In: Hurst JW, Logue RB, eds. *The Heart*, 2nd ed. New York: McGraw-Hill, 1970:377.
14. Grüntzig A, et al. Coronary transluminal angioplasty. *Circulation* 1977;56[Suppl II]:319(abst).
15. Grüntzig A, Senning A, Siegenthaler WE. Nonoperative dilatation of coronary artery stenoses: percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1979; 301:61.
16. Batyraliev, Talantbek MD; Ayalp, M. Resat MD; Sercelik, Alper MD. Et al. **Complications** of Cardiac Catheterization: A Single-Center Study. *Angiology*. 56(1):75-80, Jan/Feb 2005.
17. Altmann, Dory B. MD; Racz, Michael MA, Battleman, David S., Et al. Reduction in angioplasty **complications** after the introduction of coronary stents: Results from a consecutive series of 2242 patients. *Am Heart Journal*. 132(3):503-507, Sept 1996.
18. Wyman RM, Safian RD, Portway V, Skillman JJ, McKay RG, Baim DS. Current complications of diagnostic and therapeutic cardiac catheterization. *J Am Coll Cardiol*. 1988; 12:1400-1406.
19. Richardson JD, Shina MA, Miller FB, Bergamini TM. Peripheral vascular complications of coronary angioplasty. *Am Surg*. 1989; 55:675-680.

20. Oweida SW, Roubin GS, Smith RB III, Salam AA. Postcatheterization vascular complications associated with percutaneous transluminal coronary angioplasty. *J Vasc Surg.* 1990; 12:310-315.
21. Johnson LW, Esente P, Giambartolomei A, et al. Peripheral vascular complications of coronary angioplasty by the femoral and brachial techniques. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1994; 31:165-172.
22. Omoigui NA, Califf RM, Pieper K, et al. Peripheral vascular complications in the Coronary Angioplasty Versus Excisional Atherectomy Trial (CAVEAT-I). *J Am Coll Cardiol.* 1995; 26:922-930.
23. Waksman R, King SB III, Douglas JS, et al. Predictors of groin complications after balloon and new-device coronary intervention. *Am J Cardiol.* 1995; 75:886-889.
24. Thompson RC, Holmes DR, Gersh BJ, Mock MB, Bailey KR. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in the elderly: early and long-term results. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17:1245-1250.
25. Savage MP, Goldberg S, Hirshfeld JW, Bass TA, MacDonald RG, Margolis JR, Taussig AS, Vetrovec G, Whitworth HB, Zalewski A, Hill JA, Cowley M, Jugo R, Pepine CJ. Clinical and angiographic determinants of primary coronary angioplasty success. *J Am Coll Cardiol.* 1991; 17:22-28.
26. Ellis SG, Vandormael MG, Cowley MJ, DiSciascio G, Deligonul U, Topol E, Bulle TM, Multivessel Angioplasty Prognosis Study Group. Coronary morphologic and clinical determinants of procedural outcome with angioplasty for multivessel coronary disease: implications for patient selection. *Circulation.* 1990; 82:1193-1202.
27. Myler RK, Shaw RE, Stertz SH, Hecht HS, Ryan C, Rosenblum J, Cumberland DC, Murphy MC, Hansell HN, Hidalgo B. Lesion morphology and coronary

- angioplasty: current experience and analysis. *J Am Coll Cardiol.* 1992; 19:1641-1652.
28. Tenaglia AN, Fortin DF, Califf RM, Frid DJ, Nelson CL, Gardner L, Miller M, Navetta FI, Smith JE, Tchong JE, Stack RS. Predicting the risk of abrupt vessel closure after angioplasty in an individual patient. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 24:1004-1011.
29. Weintraub WS, Wenger NK, Kosinski AS, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women compared with men. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:81–90.
30. Ellis SG, Roubin GS, King SB III, et al. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8,207 procedures. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:211–6.
31. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. 1985–1986 National Heart, Lung, and Blood Institute’s Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1993; 87:720–7.
32. Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1985; 71:90–7.
33. Cho L, Topol EJ, Balog C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 381–6.

34. Cho L, Marso SP, Bhatt DL, et al. Optimizing percutaneous coronary revascularization in diabetic women: analysis from the EPISTENT trial. *J Womens Health Gen Based Med* 2000; 9: 741–6.
35. John H. Chiu, Deepak L. Bhatt, Khaled M. Ziada, et al. Impact of female sex on outcome after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2004; 148:998–1002.
36. Ayanian JZ, Epstein AM. Differences in the use of procedures between women and men hospitalized for coronary heart disease. *N Engl J Med* 1991; 325:221–5.
37. Robertson T, Kennard ED, Mehta S, et al. Influence of gender on in-hospital clinical and angiographic outcomes and on one-year follow-up in the New Approaches to Coronary Intervention (NACI) registry. *Am J Cardiol* 1997; 80:26K–39K.
38. J. Slater¹, F. Selzer², F. Feit¹, et al. The Impact of Access Site Hematoma With Transfusion in Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Report From the NHLBI Dynamic Registry. TCT-40
39. Farouque HM, Tremmel JA, Raissi Shabari F, et al. Risk factors for the development of retroperitoneal hematoma after percutaneous coronary intervention in the era of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and vascular. *J Am Coll Cardiol*. 2005 Feb 1;45(3):363-8.
40. Milkovich G, Gibson G. Economic impact of bleeding complications and the role of antithrombotic therapies in percutaneous coronary intervention. *Am J Health-Syst Pharm*. 2003; 60(Suppl 3):S15-21.
41. Peerlinck K, De Lepeleire I, Goldberg M, et al. MK-383 (L-700,462), a selective nonpeptide platelet glycoprotein IIb/IIIa antagonist, is active in man. *Circulation* 1993; 88(4 pt 1):1512–1517.

42. RESTORE Investigators. The effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96:1445–1453.
43. PRISM-PLUS 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.
44. Weintraub WS, Wenger NK, Kosinski AS, et al. Percutaneous transluminal coronary angioplasty in women compared with men. *J Am Coll Cardiol* 1994; 24:81–90.
45. Ellis SG, Roubin GS, King SB III, et al. In-hospital cardiac mortality after acute closure after coronary angioplasty: analysis of risk factors from 8,207 procedures. *J Am Coll Cardiol* 1988;11:211–6.
46. Kelsey SF, James M, Holubkov AL, et al. Results of percutaneous transluminal coronary angioplasty in women. 1985–1986 National Heart, Lung, and Blood Institute's Coronary Angioplasty Registry. *Circulation* 1993;87:720–7.
47. Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1985;71:90–7.
48. Piera Angelica Merlini; Marco Rossi; Alberto Menozzi, et al. Thrombocytopenia Caused by Abciximab or Tirofiban and Its Association With Clinical Outcome in Patients Undergoing Coronary Stenting. *Circulation*. 2004;109:2203-2206.
49. Dasgupta H, Blankenship JC, Wood C, et al. Thrombocytopenia complicating treatment with intravenous glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors: a pooled analysis. *Am Heart J*. 2000;140:206–211.

50. Tcheng JE. Clinical challenges of platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitor therapy: bleeding, reversal, thrombocytopenia, and retreatment. *Am Heart J*. 2000;139:S38–S45.
51. Topol EJ, Moliterno DJ, Herrmann HC, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med*. 2001;344:1888–1894.
52. Llevadot J, Coulter SA, Giuliano RP. A practical approach to the diagnosis and management of thrombocytopenia associated with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibitors. *J Thromb Thrombolysis*. 2000;9: 175–180.
53. Jubelirer SJ, Koenig BA, Bates MC. Acute profound thrombocytopenia following C7E3 Fab therapy: case reports, review of the literature and implications for therapy. *Am J Hematol*. 1999;61:205–208.
54. Causas de mortalidad en México 2000. Estadísticas de Mortalidad, Secretaría de Salud. [http:// www.ssa.gob.mx](http://www.ssa.gob.mx).
55. OMS 2000, [www,who.com](http://www.who.com)
56. Furman MI, Dauerman HL, Goldberg RJ, et al. Twenty-Two Year (1975 to 1997) Trends in the Incidence, In - Hospital and long-term Case fatality Rates From Initial Q-wave and non-Q-wave Myocardial Infarction: A Multi - Hospital,Community -Wide Perspective. *J Am Coll Cardiol* 2001; 37: 1571-1580.
57. American Heart Association. 2002 heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association; 2001.
58. American Heart Association. 2001 heart and stroke statistical update. Dallas: American Heart Association; 2000.

59. Ellis SG, Miller DP, Brown KJ et al. In-hospital cost of percutaneous coronary revascularization. Critical determinants and implications. *Circulation*. 1995; 92:741-7.
60. Lauer MA, Karweitz JA, Cascade EF et al. Practice patterns and outcomes of percutaneous coronary interventions in the United States: 1995 to 1997. *Am J Cardiol*. 2002; 89:924-9.
61. Cho L, Topol EJ, Balog C, et al. Clinical benefit of glycoprotein IIb/IIIa blockade with Abciximab is independent of gender: pooled analysis from EPIC, EPILOG and EPISTENT trials. Evaluation of 7E3 for the Prevention of Ischemic Complications. Evaluation in Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty to Improve Long-Term Outcome with Abciximab GP IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stent. *J Am Coll Cardiol* 2000;36: 381–6.
62. Fernandes LS, Tcheng JE, O’Shea JC, et al. Is glycoprotein IIb/IIIa antagonism as effective in women as in men following percutaneous coronary intervention? Lessons from the ESPRIT study. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1085–91.
63. Cho L, Marso SP, Bhatt DL, et al. Optimizing percutaneous coronary revascularization in diabetic women: analysis from the EPISTENT trial. *J Womens Health Gen Based Med* 2000;9: 741–6.
64. Cowley MJ, Mullin SM, Kelsey SF, et al. Sex differences in early and long-term results of coronary angioplasty in the NHLBI PTCA Registry. *Circulation* 1985;71:90–7.
65. Timothy D. Kinnaird, Eugenio Stabile, Gary S. Mintz, et al. Incidence, Predictors, and Prognostic Implications of Bleeding and Blood Transfusion Following Percutaneous Coronary Interventions. *Am J Cardiol* 2003;92:930–935.

66. Cote, Annie V. Berger, Peter B. Holmes, David R. Jr, et al. Hemorrhagic and Vascular Complications After Percutaneous Coronary Intervention With Adjunctive Abciximab. *Mayo Foundation for Medical Education and Research* Volume 76(9), September 2001, pp 890-896.
67. Sanchez, C; Pichardo-Ontiveros,E; López, R. Epidemiología de la obesidad. *Gac Med Méx. Suplemento No 2, 2004; S3-S20.*
68. Rao AK, Pratt C, Berke A, Jaffe A, et al. Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) trial—Phase 1: hemorrhagic manifestations and changes in plasma fibrinogen and the fibrinolytic system in patients treated with recombinant tissue plasminogen activator and streptokinase. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11:1–11.
69. Chew D, Bhatt D, Lincoff A, Moliterno D, Brener B, Wolski K, Topol E. Defining the optimal activated clotting time during percutaneous coronary intervention—aggregate results from 6 randomized, controlled trials. *Circulation* 2001;103:961–966.
70. Weintraub WS, Mahoney EM, Ghazzal ZM, King SB III, Culler SD, Morris DC, Douglas JS. Trends in outcome and costs of coronary intervention in the 1990s. *Am J Cardiol* 2001;88:497–503.
71. Batchelor WB, Anstrom KJ, Muhlbaier LH, Grosswald R, Weintraub WS, O'Neill WW, Peterson ED. Contemporary outcome trends in the elderly undergoing percutaneous coronary interventions: results in 7,472 octogenarians. National Cardiovascular Network Collaboration. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:723– 730.
72. Popma JJ, Satler LF, Pichard AD, Kent K, Campbell A, Clark C, Merritt A, Leon MB. Vascular complications after balloon and new device angioplasty. *Circulation* 1993;88:1569–1578.

73. Stone GW, Grines CL, Cox DA, Garcia E, Tcheng J, Griffin J, Stuckey T, Turco M, Carroll M, Lansky A. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;346:957– 966.
74. Memon MA, Blankenship JC, Wood GC, Frey CM, Menapace FJ. Incidence of intracranial haemorrhage complicating treatment with glycoprotein IIb/IIIa receptor inhibition: a pooled analysis of major clinical trials. *Am J Med* 2000; 109:213–217.
75. Aguirre FV, Topol EJ, Ferguson JJ, Anderson K, Blankenship JC, Heuser RR, Sigmon K, Taylor M, Gottlieb R, Hanovich G. Bleeding complications with the chimeric antibody to platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin in patients undergoing percutaneous coronary intervention. EPIC investigators. *Circulation* 1995; 91:2882–2890.
76. The EPISTENT Investigators. Randomised placebo-controlled and balloonangioplasty- controlled trial to assess safety of coronary stenting with use of platelet glycoprotein- IIb/IIIa blockade. Evaluation of Platelet IIb/IIIa Inhibitor for Stenting. *Lancet* 1998;352:87–92.
77. Powell B, Lennon Ryan, Lerman Amir, et al. Association of Body Mass Index With Outcome After Percutaneous Coronary Intervention. *Am J Cardiol* 2003; 91: 472-76.
78. Gurm H, Brennan D, Booth J, et al. Impact of Body Mass Index on Outcome After Percutaneous Coronary Intervention (The Obesity Paradox). *Am J Cardiol* 2002; 90: 42-45.