



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

UNIDAD MEDICA DE ALTA ESPECIALIDAD

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA

"LUIS MENDEZ"

**IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON BEZAFIBRATO EN
PACIENTES CON HIPERFIBRINOGENEMIA E INFARTO
AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL ST**

T E S I S

PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN
CARDIOLOGIA

P R E S E N T A :

LUIS ANTONIO MORENO RUIZ

TUTOR

M. EN C. DRA. MA. ALEJANDRA MADRID MILLER

M.A. UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CARDIOVASCULARES

HOSPITAL DE CARDIOLOGIA CMNSXXI

México, Agosto 2008



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.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DR. RICARDO JAUREGUI AGUILAR

Director General
Profesor Titular del Curso de Cardiología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

DR. JESUS SALVADOR VALENCIA SANCHEZ

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

M. EN C. DRA. MA. ALEJANDRA MADRID MILLER

M.A. Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

LUIS ANTONIO MORENO RUIZ

Residente de Tercer Año de Cardiología
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Cardiología, CMNSXXI "Luis Méndez"

DEDICATORIA

A mis padres José Antonio y María Esther, el génesis de mi vida, guerreros astrales a quienes debo mi existencia, por su sacrificio en algún tiempo incomprensido, su ejemplo de superación incansable, responsabilidad y espíritu de trabajo, porque sabiendo que jamás existirá una forma de agradecer una vida de constante sacrificio sin escatimar esfuerzo alguno quiero asentar que son mi inspiración y el aliento vital; porque el fin último de su existencia fue que su sangre trascendiera... espero no haberlos decepcionado.

A Iván, porque desde que llegaste a este mundo te hiciste mi compañero y cómplice de cada paso, de cada logro, de cada fracaso, de cada alegría y tristeza... sin duda alguna le diste sentido a mi vida y soy muy afortunado por tenerte como hermano.

A ti Wendy, porque le diste un giro inesperado a la rutina, un nuevo brío a mi espíritu e impulso a mi corazón, porque llegaste en el momento más oportuno y porque gracias a ti entendí que el amor y la esperanza no claudican; sin ti esto no hubiera sido posible. A José Juan, mi gran amigo y hermano, porque me hiciste conocer el verdadero sentido de la amistad, la virtud de dar sin esperar a cambio, el sacrificio y la nobleza de espíritu. Por estos once años en que me han conocido en todas las formas posibles de la naturaleza humana, con ustedes aprendí que la familia también se escoge, gracias por estar conmigo siempre y en todo momento.

A mis queridos amigos de quienes me llevo algo especial... De Beatriz su carisma y afabilidad, de Carolina su libre albedrío, de Lizeth su elegancia, de Mario su genialidad, de Horacio su practicidad, de Erick su perseverancia y de Alex su afán de perfeccionismo.

A las mujeres que dejaron impronta en mi formación médica... A la Dra. Alejandra Madrid Miller, por ser un ejemplo de responsabilidad y plena dedicación al enfermo, porque fungió como Virgilio para Dante y me condujo con éxito por agrestes caminos mediando siempre la firmeza y rectitud en el ser con el genuino interés por sus alumnos, sin usted no hubiera sido posible terminar este cometido. A la Dra. Josefina Tejera Lagunas, Minerva de la Medicina Interna, icono de la clínica clásica en el Hospital General, porque gracias a usted existe un antes y un después en mi vida al haberme hecho sentir que existen enfermos y no enfermedades con lo que escribió su nombre en letras de oro en mi memoria y en mi corazón, a usted le debo mi amor por la Medicina y el respeto a los enfermos.

Al Dr. Carlos Benítez Pérez, gracias por jamás haber olvidado lo que fue ser residente, porque siempre defendió la dignidad de los enfermos hasta el fin de sus días, porque siempre estuvo dispuesto a compartir con nosotros sus conocimientos y sobre todo sus experiencias de vida, convirtiéndose en nuestro muy querido Maestro y porque como usted mismo expresó, este título solo lo tienen quienes logran ganar el corazón de sus alumnos. A mi maestro el Dr. Arturo Martínez Sánchez porque siempre supo conservar la frente en alto a pesar de la adversidad, ejemplo de rectitud, veracidad y honestidad, gracias por los momentos que compartió con nosotros. Al Dr. Gerardo Maza porque a pesar de su juventud sigue el camino de los grandes, idealista de corazón aun a pesar de ir en contracorriente.

A la Dra. Gabriela Borrayo porque siempre entusiasta como jefe de servicio nos impulso a hacer cosas de las que no nos creíamos capaces. Al Dr. José Antonio Magaña a quien conocí como médico adscrito, jefe de servicio y ahora jefe de enseñanza, ejemplo fiel del médico con un acervo cultural impresionante al que siempre pude acudir en momentos difíciles y a quien en gran medida debo el estar aquí en este hospital mi eterna gratitud.

A todos y cada uno de los médicos del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, porque de cada uno de ellos me llevo lo mejor, en especial al Servicio de Cardiopatías Congénitas con el Dr. Carlos Alva, Dr. Felipe David, Dr. Santiago Jiménez, Dr. José Ortigón, Dra. Diana López, Dra. Larissa Nava, Dr. Alfredo Méndez; del servicio de Urgencias al Dr. Roberto Arriaga y al Dr. Sergio Ortiz; de la Unidad Coronaria al Dr. Gerardo Velasco quienes nos hicieron sentir siempre como en casa.

A todos los que como yo son residentes aún.... A mis amigos en un tiempo residentes y ahora adscritos del hospital, los doctores Guillermo Arenas, Juan Soto, Eduardo Almeida, Rosa Maria Vargas, Jesús Campos mi gratitud por su distinción para conmigo y su disposición perenne para enseñar.

Al cambio, la evolución, la nueva democracia y la apertura a la discusión que en nuestra generación en particular se dio con la llegada del Dr. Ricardo Jáuregui, el Dr. Salvador Valencia y el Dr. José Antonio Magaña quienes retomaron la situación de los residentes y con genuino interés escucharon siempre nuestras propuestas y demandas.

A las enfermeras, parte imprescindible de nuestra formación como binomio para la atención de nuestros enfermos. A todas las trabajadoras sociales, asistentes médicos, personal operativo y administrativo porque en algún momento formaron parte de esta historia.

Al Instituto Mexicano el Seguro Social, noble institución que como su escudo protege al pueblo de México bajo las alas del águila azteca. Al Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI crisol de cardiólogos integrales de alto nivel y por supuesto a todos mis enfermos a quienes me debo...

A mi alma mater, la noble e insigne Universidad Nacional Autónoma de México, unidad en la diversidad, patrimonio de la humanidad, institución con pasado ilustre, presente vigoroso y futuro promisorio, que defiende los mejores valores del ser humano, la libertad del pensamiento y expresión de ideas, la tolerancia a las distintas posturas ideológicas, costumbres y creencias, la primacía del conocimiento para la cual no importa raza, credo ni posición social.

Al Gran Director de la Orquesta Universal que como Cicerón citó perfectamente: "...no puede concebirse más que como un espíritu puro, independiente y libre de todo elemento material, un espíritu que percibe todas las cosas, que imprime movimiento a todo, teniendo en sí el principio del movimiento eterno." GRACIAS...

“ Señor, ayúdame a decir la verdad delante de los fuertes y a no decir mentiras para ganarme el aplauso de los débiles.

Si me das fortuna, no me quites la razón.

Si me das éxito, no me quites la humildad.

Si me das humildad, no me quites la dignidad.

Ayúdame siempre a ver la otra cara de la medalla, no me dejes inculpar de traición a los demás por no pensar igual que yo.

No me dejes caer en el orgullo del triunfo, ni en la desesperación del fracaso, más bien recuérdame que el fracaso es la experiencia que precede al triunfo.

Enséñame que perdonar es lo más grande del fuerte y que la venganza es la señal del débil.

Si yo faltara a la gente, dame valor para disculparme y si la gente faltara conmigo dame valor para perdonar.”

Mahatma Gandhi

ÍNDICE

1. Resumen	7
2. Antecedentes	8
3. Justificación	14
4. Planteamiento del problema	16
5. Hipótesis	17
6. Objetivos	17
7. Diseño del estudio	18
8. Muestra del estudio	18
a) Población en estudio	18
b) Criterios de selección	19
c) Grupos de estudio	20
d) Tamaño de la muestra	21
f) Variables	21
9. Análisis estadístico	25
10. Material y métodos	26
11. Consideraciones éticas	29
12. Resultados	30
13. Discusión	35
14. Conclusiones	39
15. Tablas y figuras	40
16. Referencias bibliográficas	48
17. Anexos	52

RESUMEN

IMPACTO DEL TRATAMIENTO CON BEZAFIBRATO EN PACIENTES CON HIPERFIBRINOGENEMIA E INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO CON ELEVACION DEL ST..

Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios, UMAE Hospital de Cardiología, Centro Médico Nacional, Siglo XXI, IMSS.

La hiperfibrinogenemia se considera como predictor de eventos cardiovasculares, en sujetos sanos y pacientes con cardiopatía isquémica. El bezafibrato disminuye el fibrinógeno sanguíneo y los eventos cardiovasculares en prevención primaria, pero su efecto en síndrome coronario agudo se desconoce. **Pacientes y Métodos:** Ensayo clínico, aleatorizado, controlado con tratamiento convencional. Se incluyeron pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST y concentraciones de fibrinógeno >500mg/dl a las 72 hrs de evolución. Se asignaron a recibir Bezafibrato 400mg (grupo I) o tratamiento convencional (grupo II). Punto primario de evaluación concentraciones de fibrinógeno; puntos secundarios: recurrencia de angina o infarto, falla ventricular izquierda y puntos finales combinados, durante su estancia hospitalaria. **Resultados:** Se incluyeron 25 pacientes por grupo. Las concentraciones de fibrinógeno al egreso hospitalario fueron significativamente menores en el grupo I (532.42 ± 129.6 vs 889 ± 127.32 mg/dl del grupo II, $p < 0.0001$). Los puntos secundarios se presentaron con mayor frecuencia en el grupo II que en el grupo I: angina (56 % vs 4%, RR 0.071 [0.010 – 0.503], $p < 0.0001$), falla ventricular (24 % vs 4 %, RR 0.167 [0.022 – 1.286], $p = 0.049$) y puntos finales combinados (76 % vs 8%, RR 0.105 [0.027 – 0.405], $p < 0.001$).

Conclusiones: El tratamiento con bezafibrato fue seguro y logró reducir el fibrinógeno en pacientes con infarto agudo. Esta reducción se asoció con menor frecuencia de eventos cardiovasculares a corto plazo.

ANTECEDENTES

La cardiopatía isquémica constituye la principal causa de mortalidad en adultos en nuestro país desde la década de los ochenta.¹

Considerando el aumento de la esperanza de vida al nacer, la transición epidemiológica, la dieta occidental, la prevalencia de tabaquismo, sedentarismo, obesidad, diabetes, dislipidemia, hipertensión arterial y síndrome metabólico se estima que el incremento en la mortalidad por enfermedad isquémica del corazón en América Latina de 1990 al 2020, sea de 144 % en las mujeres y de 148 % en los hombres.²

Los conceptos clásicos de síndrome coronario agudo han cambiado de manera acelerada durante la última década e incluso la misma definición de infarto ha sufrido variaciones ya que la naturaleza del proceso de la enfermedad se conoce cada vez mejor y así, junto a la trombosis, la inflamación se ha descrito como parte crucial de la fisiopatología.³

Existe clara evidencia en la literatura de que la inflamación juega un papel importante en el desarrollo de aterosclerosis y enfermedad arterial coronaria ya que tanto en la aterogénesis como en la placa aterosclerosa inestable hay una gran población de células inflamatorias y altas concentraciones de marcadores séricos de inflamación, como la proteína C reactiva, factor de necrosis tumoral, fibrinógeno e interleucinas y de ellas, en particular, la IL-6 como principal inductora de la expresión génica en la respuesta de fase aguda.⁴

El tratamiento de los pacientes está variando hacia una mayor tendencia al tratamiento invasivo, por lo que es indispensable una estratificación pronóstica precoz de los pacientes con síndrome

coronario agudo y es así que junto a los marcadores clásicos, los reactantes de fase aguda han cobrado importancia crítica en los últimos años.⁵

Uno de los marcadores de la respuesta inflamatoria es el fibrinógeno, proteína de la coagulación más abundante en la circulación y precursor de la fibrina que a su vez constituye el principal componente del trombo. La molécula de fibrinógeno está formada por tres pares de cadenas (α , β , γ), unidas por puentes de disulfuro y los tres genes que codifican su síntesis se encuentran en el cromosoma 4. Se ha descrito que la presencia del polimorfismo genético del alelo 455G > A favorece la hiperfibrinogenemia.⁶

Se ha documentado por estudios epidemiológicos que cuando el fibrinógeno se encuentra elevado confiere mal pronóstico cardiovascular en sujetos con factores de riesgo y en pacientes con enfermedad coronaria estable e inestable proporcionando un riesgo adicional a los tres factores convencionales más importantes (colesterol, hipertensión y tabaquismo) para mortalidad cardiovascular. Existen ciertas condiciones que per se incrementan las concentraciones séricas de fibrinógeno como la edad, el género, la diabetes y el tabaquismo con un incremento del riesgo relativo para muerte-angina-infarto hasta de 2.5 veces, mientras que por el contrario el consumo moderado de alcohol reduce los niveles séricos.⁷

En el estudio WHO-MONICA, realizado en Augsburg Alemania, se determinaron los niveles de fibrinógeno por el método nefelométrico en ambos géneros, rango de edad de 25 a 74 años y con detección de otros factores de riesgo cardiovascular. Se encontraron concentraciones mayores de fibrinógeno en las mujeres (390 mg/dl) que en los hombres (378 mg/dl) y se observó que las concentraciones de fibrinógeno se incrementan progresivamente con la edad en ambos

géneros ($r=0,394$). En individuos de edad avanzada, la concentración de fibrinógeno tiene una relación inversa con la actividad física.⁸

En 1980, se publicó el Northwick Park Heart Study (NPHS), primer estudio epidemiológico longitudinal que incluyó el fibrinógeno elevado como factor de riesgo cardiovascular independiente y desde entonces otros estudios tanto longitudinales como transversales han venido a confirmar sus hallazgos.⁹

En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos prospectivos, han determinado el punto de corte en 450 mg/dl como el nivel crítico a partir del cual se incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares como el infarto del miocardio, el accidente cerebrovascular, la arteriopatía periférica y muerte de causa cardiovascular.¹⁰

La diversidad de métodos utilizados en la determinación del fibrinógeno, hizo que en el meta-análisis realizado en 1993 por Ernst y Resch que incluye los 6 estudios epidemiológicos prospectivos más importantes realizados en muestras de población general hasta ese momento, solo pudo establecerse la relación entre procesos cardiovasculares y concentración plasmática de fibrinógeno después de agrupar los niveles de fibrinógeno en terciles. Se observó que si bien la incidencia acumulada de eventos cardiovasculares aumentaba en el conjunto de pacientes con fibrinógenos dentro del tercil medio respecto al inferior, el aumento se hacía más evidente cuando se comparaba el tercil superior respecto del inferior ya que se reveló un riesgo relativo de eventos cardiovasculares de 2.45 (IC 95%, 2.05 a 2.93) en el tercil superior de la concentración de fibrinógeno, comparado con el tercil inferior.¹¹

En el infarto agudo del miocardio, el fibrinógeno se eleva durante la fase aguda y su pico máximo se alcanza alrededor de las 72 horas. Durante la estancia hospitalaria la hiperfibrinogenemia se asocia con una mayor incidencia de angina postinfarto y falla ventricular, mientras que en el seguimiento a largo plazo se asocia con falla ventricular, angina, reinfarto y muerte cardiovascular.¹²

En el estudio GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza Nell'Infarto Miocardico) con un punto de corte del fibrinógeno de 371 mg/dl hubo asociación con mayor incidencia de infarto en pacientes jóvenes con un riesgo atribuible del 8%.¹³

Estos datos son consistentes en nuestra población según los hallazgos de un estudio realizado en la Unidad Coronaria del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.¹⁴

En el estudio de estratificación temprana en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST (ETIAM) que se llevó a cabo en nuestro hospital de enero del 2002 a junio del 2004, se registraron 965 pacientes, con una edad promedio de 62.7 ± 11.8 años, 70.5 % eran hombres, 42.2% diabéticos, 58.8% hipertensos, 63.8% con tabaquismo y 42.7 % con dislipidemia. En el estudio se dividieron a los pacientes en dos grupos de acuerdo con las concentraciones de fibrinógeno: Grupo I: < 500 mg/dl y grupo II > 500 mg/dl. Los puntos secundarios que se presentaron con mayor frecuencia en el grupo II que en el grupo I fueron: isquemia recurrente (12.9 % vs 7.6 %, RR 1.5 [IC 95% 1.14-1.96], p = 0.002) y falla ventricular (11.9 % vs 5 %, RR 2.16 [IC95% 1.59-2.92], p< 0.0001). No se observó diferencia significativa para reinfarto y mortalidad hospitalaria, por lo que se concluyó que los niveles de fibrinógeno > 500 mg/dL registrados durante la estancia en la UCIC de los pacientes con síndrome coronario

agudo con elevación del ST se asocian con mayor frecuencia a eventos de isquemia recurrente y falla ventricular izquierda.^{15, 16}

Así pues, el valor pronóstico de los marcadores inflamatorios sistémicos ha favorecido que su uso empiece a generalizarse a la hora de estratificar el riesgo cardiovascular. La IL-6 es una citocina clave en la respuesta inflamatoria, puesto que es la principal promotora o gatillo de la síntesis de los reactantes de fase aguda. Está plenamente identificado que los valores séricos de IL-6 se correlacionan significativamente con los de PCR y fibrinógeno y tienen también valor pronóstico en la enfermedad arterial coronaria tanto en prevención primaria como en síndrome coronario agudo.^{17, 18}

Considerando lo anterior, se ha intentado en estudios de prevención primaria disminuir las concentraciones de fibrinógeno y de IL-6 y determinar el efecto sobre los desenlaces cardiovasculares primarios.

Los derivados del ácido fibríco o fibratos, son los compuestos que han demostrado clínicamente un efecto más importante para reducir el fibrinógeno e IL-6. Sin embargo no se ha estandarizado la dosis ni los criterios de aplicación, así como tampoco el impacto sobre el riesgo cardiovascular.¹⁹⁻²⁵

Los mecanismos moleculares que pueden explicar esa acción reductora permanecen no del todo esclarecidos. Diversos estudios han demostrado que los niveles basales de fibrinógeno plasmático son regulados por el receptor activado de la proliferación de los peroxisomas (PPAR por sus siglas en inglés "peroxisome proliferator-activated receptor") y que la supresión de la expresión del fibrinógeno por los fibratos sería mediada a través de la activación de PPAR α .¹⁸⁻²⁰

De Maat y colaboradores, realizaron un estudio con ciprofibrato y gemfibrozil por 12 semanas en pacientes con hipercolesterolemia y encontraron una disminución significativa del fibrinógeno ($p < 0.0005$), siendo los valores en el grupo con ciprofibrato de 3.4 g/l pretratamiento a 2.4 g/l después de 12 semanas y del gemfibrozil de 3.4 g/l a 3.0 g/l después del tratamiento.²²

Ericsson y colaboradores, desarrollaron un estudio con bezafibrato 600 mg al día para el tratamiento de pacientes postinfarto (BECAIT) por 3 meses y demostraron disminución en los niveles de fibrinógeno, además de triglicéridos y progresión de aterosclerosis pero sin correlación clínica.²³ El estudio BIP realizado en 3090 pacientes con infarto antiguo o angina estable fueron aleatorizados a recibir bezafibrato a dosis de 400 mg al día, en un seguimiento a 6.2 años. Se observó un incremento de HDL del 18 % y reducción de los triglicéridos de 21 %, además se observó una reducción en la incidencia de muerte súbita, así como de infarto fatal y no fatal en pacientes con triglicéridos > 200 mg/dl.²⁴

JUSTIFICACIÓN

En los últimos años, la hiperfibrinogenemia se ha considerado como un factor de riesgo cardiovascular independiente y se ha relacionado con enfermedad arterial coronaria y aterotrombótica, fenómeno que ha sido ampliamente estudiado en la enfermedad coronaria estable.

Se ha estudiado ya el uso de los fibratos como un tratamiento para la reducción de los niveles de fibrinógeno que secundariamente llevan a una reducción en la incidencia de eventos cardiovasculares en la enfermedad coronaria estable.

En lo que respecta al síndrome coronario agudo, se realizó ya un estudio en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, en donde se encontró que, concentraciones > 500 mg/dl constituyen un factor de riesgo independiente para isquemia recurrente y falla ventricular izquierda en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST y se piensa que esto se deba probablemente al papel del fibrinógeno en la trombosis coronaria.

Sin embargo, a pesar de saber que la hiperfibrinogenemia tiene impacto sobre la incidencia de falla ventricular, angina, infarto y muerte, en la actualidad no se dispone de estudios que evalúen el papel del bezafibrato en el tratamiento de la hiperfibrinogenemia en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, de inicio del tratamiento en los primeros días del evento y se desconoce también su efecto sobre la incidencia de los puntos finales durante la estancia hospitalaria.

Por lo anterior el propósito de nuestro estudio es determinar si el bezafibrato intencionalmente adicionado al tratamiento antiisquémico convencional de la unidad coronaria, a dosis de 400 mg al día, en los pacientes con hiperfibrinogenemia (> 500 mg/dl) y síndrome coronario agudo con elevación del ST logra disminuir las concentraciones séricas de fibrinógeno y si esto a su vez se refleja en una disminución en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores o necesidad de revascularización, durante la estancia hospitalaria, en comparación con aquellos con síndrome coronario agudo e hiperfibrinogenemia que solo reciben el tratamiento antiisquémico convencional.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿El tratamiento con bezafibrato disminuye los niveles de fibrinógeno en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia?

Y si esto es posible ¿Esta reducción modifica la incidencia de eventos cardiovasculares mayores o necesidad de revascularización, durante la estancia hospitalaria?

HIPÓTESIS

Nula:

El tratamiento con bezafibrato no disminuye las concentraciones de fibrinógeno en los pacientes con hiperfibrinogenemia y síndrome coronario agudo con elevación del ST y tampoco se asocia con una reducción en eventos cardiovasculares mayores, durante la estancia hospitalaria.

Alterna:

El tratamiento con bezafibrato disminuye las concentraciones de fibrinógeno en los pacientes con hiperfibrinogenemia y síndrome coronario agudo con elevación del ST y esta reducción se asocia con una reducción en la incidencia de en eventos cardiovasculares mayores, durante la estancia hospitalaria.

OBJETIVO

General

Determinar si el tratamiento con bezafibrato aunado a la terapia convencional disminuye los niveles de fibrinógeno en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia.

Determinar si esta reducción modifica la incidencia de eventos cardiovasculares mayores o necesidad de revascularización, durante la estancia hospitalaria.

Particulares:

- a) Identificar y clasificar a los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia (> 500 mg/dl).
- b) Determinar el comportamiento de las concentraciones de fibrinógeno sérico en los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST, a las 72 horas de inicio del cuadro agudo y durante la estancia hospitalaria.
- c) Comparar las concentraciones de fibrinógeno entre el grupo que recibe tratamiento con fibratos (I) y el grupo convencional (II) a las 72 horas de inicio del cuadro agudo y durante la estancia hospitalaria.
- d) Comparar la incidencia de eventos cardiovasculares como puntos clínicos finales primarios: isquemia recurrente y falla ventricular izquierda entre el grupo I (bezafibrato) y II (convencional) durante la estancia hospitalaria.
- e) Comparar la incidencia de puntos clínicos finales secundarios: muerte o necesidad de procedimientos de revascularización, entre los grupos

DISEÑO DEL ESTUDIO

Se trata de un ensayo clínico, aleatorizado, comparado con tratamiento estándar.

MUESTRA DEL ESTUDIO

Población

Se incluyeron pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del CMN SXXI, con el diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia (> 500 mg/dl), cumpliendo los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

1. Pacientes de cualquier género, mayores de 18 años.
2. Diagnóstico de infarto agudo del miocardio, dentro de las 72 hrs de iniciados los síntomas.
3. El diagnóstico de infarto se consideró con elevación de CPK total mayor al 150 % de su valor basal normal y uno de los siguientes criterios:
 - Dolor precordial de tipo isquémico mayor a 30 minutos de duración, acompañado o no de disnea, diaforesis, náusea y/o vómito.
 - Desnivel positivo o negativo del segmento ST igual o mayor de 1 mm en 2 o más derivaciones que vean la misma cara o presencia de bloqueo de rama izquierda del Haz de His de reciente aparición.
4. Hiperfibrinogenemia considerando concentraciones de fibrinógeno mayores de 500 mg/dl a las 72 hrs del evento agudo.
5. Firma de consentimiento informado por escrito de su aceptación al estudio.

Criterios de no inclusión:

1. Alergia conocida al bezafibrato
2. Tratamiento previo con fibratos
3. Pacientes en choque cardiogénico
4. Pacientes con falla hepática y renal.
5. Antecedentes de enfermedad neoplásica, inflamatoria crónica o proceso infeccioso activo.
6. Antecedentes de tratamiento previo con anti-inflamatorios o inmunosupresores.
7. Fibrinólisis con estreptocinasa
8. Pacientes con triglicéridos >150 mg/dl
9. Negativa a firmar consentimiento informado.

Criterios de exclusión

1. Eventos adversos al bezafibrato.
2. Pacientes que no contaban con determinaciones séricas de fibrinógeno durante el seguimiento
3. Pacientes que no completaron seguimiento.

Formación de grupos:

Grupo I: Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia que reciben el tratamiento anti-isquémico convencional más una dosis de 400 mg de bezafibrato cada 24 horas.

Grupo II: Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia que recibieron el tratamiento anti-isquémico convencional.

El tratamiento se asignó mediante el empleo de tablas de números aleatorios.

Determinación estadística del tamaño de la muestra

Se calculó para diferencia de medias en la concentración de fibrinógeno de 292 mg/dL en pacientes previo al tratamiento con ciprofibrato ²², contra 273 mg/dL después del tratamiento, un valor de delta de 19, poder de la prueba de 0.80 (1- β) IC 95%. Se concluyó que se requerían 15 pacientes por grupo, más 10% de posibles pérdidas y 10 pacientes por cada variable confusora. Sin embargo, dado que no existen hasta el momento ensayos clínicos en la literatura que valoren la respuesta al tratamiento con fibratos sobre las concentraciones de fibrinógeno, en pacientes con síndrome coronario agudo, que nos permitan calcular el tamaño de la muestra con relación a lo que pretendemos encontrar en el presente estudio, se realizó un estudio piloto para recalculer el tamaño de la muestra.

Definición de variables

A) Variable Independiente:

1. Tratamiento con bezafibrato 400 mg vía oral cada 24 horas

Definición operacional:

Grupo I: Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia que recibieron el tratamiento antiisquémico convencional más 400 mg de bezafibrato cada 24 horas.

Grupo II: Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia que recibieron el tratamiento antiisquémico.

Tipo de variable: Variable nominal, dicotómica.

Escala de medición: Grupo I y Grupo II

B) Variables Dependientes:

1. Fibrinógeno

Definición conceptual:

El fibrinógeno es la proteína de la coagulación más abundante en la circulación, precursor de la fibrina, principal componente del trombo.

Definición operacional:

Se realizaron determinaciones seriadas de fibrinógeno desde el ingreso hospitalario, a las 72 horas y al egreso hospitalario y se consignaron en la hoja de recolección de datos.

Tipo de variable: Cuantitativa continua.

Escala de medición: miligramos por decilitro.

2. Puntos clínicos finales primarios

Definición conceptual:

Desenlace cardiovascular adverso secundario a un síndrome coronario agudo

Definición operacional:

Se consideró durante su estancia intrahospitalaria la incidencia de los siguientes eventos:

a. El diagnóstico de reinfarto se considero con elevación de CPK-MB mayor al 150% de su valor basal previo y uno de los siguientes criterios:

- Dolor precordial de tipo isquémico mayor a 30 minutos de duración, acompañado o no de disnea, diaforesis, náusea y/o vómito.
- Desnivel positivo o negativo del segmento ST igual o mayor de 1 mm en 2 o más derivaciones que vean la misma cara o presencia de bloqueo de rama izquierda del Haz de His de reciente aparición.

b. Se consideró como angina postinfarto:

- a. Dolor precordial de tipo isquémico con duración menor de 30 minutos y que se haya presentado entre las 24 horas y los siguientes 30 días del infarto y:
- Cambios electrocardiográficos en el segmento ST y/o en la onda T.
 - Ausencia de reelevación de marcadores de necrosis miocárdica (CPK MB).

c. Se consideró como falla ventricular izquierda a la presencia de disnea, tercer ruido, disnea paroxística nocturna, galope, edema agudo pulmonar y/o hipertensión venocapilar en la placa de tórax.

Tipo de variable: cualitativas, nominales.

Escala de medición: ausente o presente

3. Puntos clínicos finales secundarios

Definición conceptual:

Desenlace cardiovascular secundario a un síndrome coronario agudo

Definición operacional:

Se consideró durante su estancia intrahospitalaria la incidencia de los siguientes eventos:

- a. Muerte. Ausencia clínica de signos vitales y registro electrocardiográfico de una línea isoeleétrica.
- b. Revascularización. Quirúrgica o mediante intervencionismo según indicación por angina postinfarto, estudios inductores de isquemia, cambios electrocardiográficos o falla ventricular

C) Variables confusoras:**1. Tabaquismo****Definición conceptual.**

Se define como la presencia de consumo de tabaco en cualquier modalidad. Constituye un factor de riesgo cardiovascular, está asociada con hiperfibrinogenemia.

Definición operacional

Se consideró como tabaquismo al consumo actual de cualquier cantidad de cigarrillos.

Tipo de variable: cualitativa, nominal.

Escala de medición: ausente o presente.

2. Diabetes mellitus.

Definición conceptual.

Enfermedad de alta prevalencia en nuestra población ocasionada por diversos mecanismos, siendo el más frecuente la resistencia a la insulina o la deficiencia en la calidad o cantidad de la misma, es un factor de riesgo cardiovascular y de mortalidad independiente.

Definición operacional

Se consideraron los criterios diagnósticos de la American Diabetes Association para los casos nuevos (glucosa en ayuno > 126 mg/dl, glucosa casual > 200 mg/dl mas síntomas o curva de tolerancia con glucosa > 200 mg/dl a las 2 horas) ó el antecedente del diagnóstico referido por el enfermo en la historia clínica.

Tipo de variable: cualitativa, nominal.

Escala de medición: ausente o presente.

3. Fibrinólisis.

Definición conceptual.

Procedimiento terapéutico consistente en administrar un fármaco que lisa la fibrina y el trombo en la fase aguda.

Definición operacional

Se considero fibrinólisis positiva a la aplicación de alteplase, reteplase o tenecteplase para el tratamiento de un síndrome coronario agudo con elevación del ST.

Tipo de variable: cualitativa, nominal.

Escala de medición: ausente o presente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LA INFORMACIÓN

Las variables continuas se describieron de acuerdo a su distribución (promedio \pm desviación estándar, mediana y percentiles). Las características demográficas de la población se expresaron en porcentaje de frecuencia. Para el análisis bivariado de variables continuas y comparación de grupos se emplearon t de Student para aquellas con distribución normal y U de Mann Whitney para las de distribución no normal. Wilcoxon para la diferencia de concentración de fibrinógeno intragrupo. Las variables dicotómicas se probaron con χ^2 y prueba exacta de Fisher dependiendo de los valores esperados. Se calculó riesgo relativo e IC del 95% para el riesgo. Se consideró significativo un valor de $p \leq 0.05$.

MATERIAL Y METODOS:

Se incluyeron pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología CMN SXXI, que cumplieron con los criterios. Se les explicó en que consiste la investigación y se dio a firmar consentimiento informado para participar en el estudio, con todas las consideraciones éticas previamente comentadas.

Habiendo aceptado su participación en el mismo se asignaron aleatoriamente al grupo de bezafibrato o tratamiento convencional de acuerdo a tablas de números aleatorios.

Las muestras de sangre de rutina se obtuvieron por punción venosa en una de las extremidades superiores (vena basilíca, cefálica o cualquiera de sus tributarias) de la que se tomaron 4.5 ml colectados en un tubo VACUTAINER* con 0.5 ml de buffer de citrato de sodio (9:1) 0.129 M 3.8 % (tapa azul,) que es utilizado para determinar los tiempos de coagulación y fibrinógeno. Simultáneamente se tomo una muestra de 7 ml que se colectó en un tubo VACUTAINER* seco (tapa roja) el cual fue centrifugado y el suero se dividió en alícuotas para su congelación a -70 °C para determinaciones bioquímicas posteriores. El mismo procedimiento de toma de muestra se realizó al egreso hospitalario o a los 7 días en caso de ser estancia prolongada.

Se tomaron del expediente los valores de proteína C reactiva, colesterol total, triglicéridos, niveles de HDL, LDL y VLDL así como hemoglobina A1c los cuales se solicitan de rutina y además datos del electrocardiograma de 12 derivaciones, que se toman a todo paciente que ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios con el diagnóstico de síndrome coronario agudo o en caso de presentar evento isquémico recurrente.

a) Determinación de fibrinógeno

Para la determinación de los niveles de fibrinógeno se utilizó el kit PT-Fibrinogen HS Plus, que contiene tromboplastina cálcica de alta sensibilidad para la determinación del tiempo de protrombina y del fibrinógeno y para la evaluación de la vía extrínseca de la coagulación en plasma humano citratado.

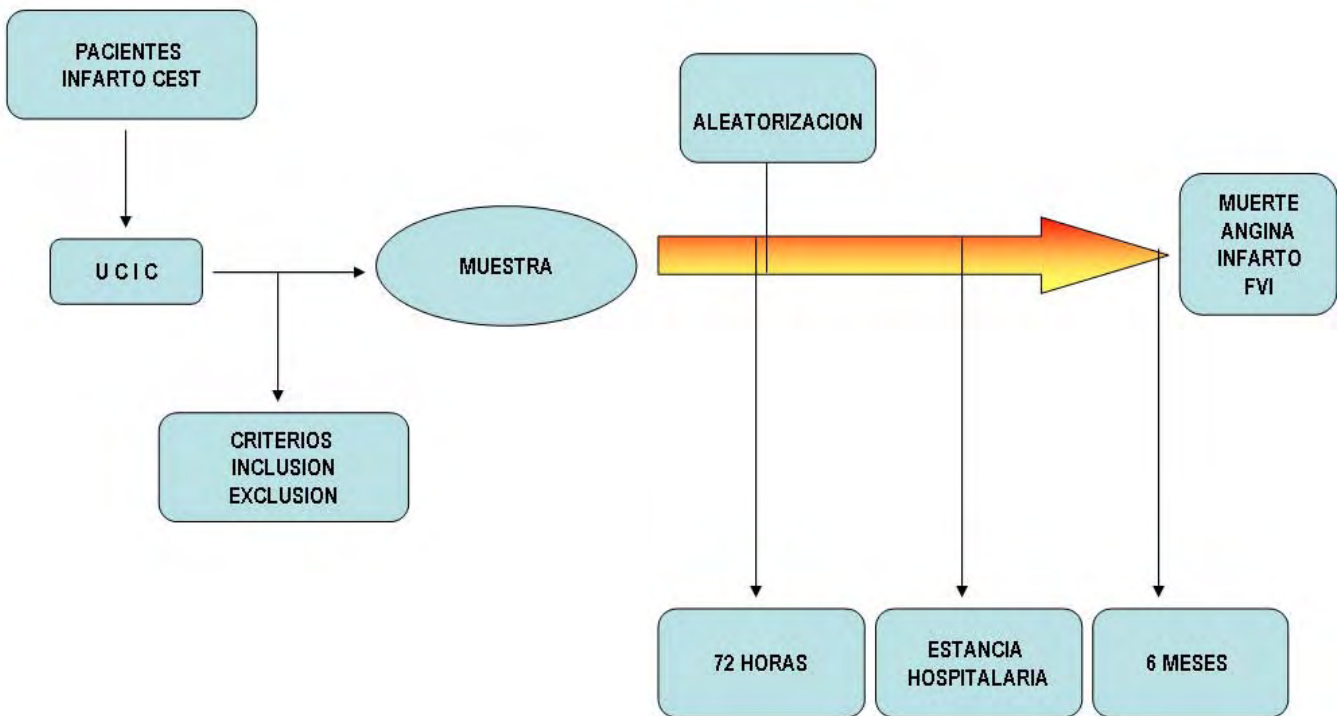
Para la preparación del reactivo se diluye el contenido de cada vial de tromboplastina añadiendo el volumen completo de un vial de tampón en el vial de reactivo liofilizado, verificando la homogeneización de la misma, sin pipetarse el volumen exacto requerido para la reconstitución de la tromboplastina, se cierra el vial y se mantiene entre 2 y 8 ° C.

El tubo azul VACUTAINER* con buffer de citrato de sodio (9:1) 0.129 M 3.8 % recoge nueve partes de sangre extraída por punción venosa (4.5 ml) y una parte de citrato trisódico (0.5 ml). La muestra se centrifuga a 2000 g y se toma una alícuota del plasma y se le añade la tromboplastina cálcica del kit PT-Fibrinogen HS Plus y se instala en el autoanalizador ACL-8000 en donde se determinan los niveles de fibrinógeno por turbidimetría.

La correlación de medición de la prueba es de $r= 0.95$. Las unidades en que se reporta el fibrinógeno son mg/dl y se toma como control normal 273 mg/dl con una linealidad de 700 mg/dl.

b) Evaluación Clínica:

El seguimiento después de la aleatorización sobre eventos cardiovasculares recurrentes o necesidad de revascularización, durante su estancia hospitalaria y al egreso hospitalario; interrogatorio, exploración física y paraclínicos se tomaron del expediente clínico, de acuerdo con la valoración del médico tratante (observador independiente de la investigación); y se consignaron en la hoja de recolección de datos.



CONSIDERACIONES ETICAS

El protocolo de investigación fue sometido a evaluación para su aceptación por el Comité de Ética e Investigación del Hospital de Cardiología de Centro Médico Nacional Siglo XXI.

A todos los pacientes se les explicó detalladamente el procedimiento que se les realizaría, los riesgos, las posibles complicaciones y lo que representa para su enfermedad, por lo que en acuerdo con ello se les solicitó firma en una hoja de consentimiento informado (anexo), al incluirse en el estudio.

El presente estudio y los procedimientos propuestos están de acuerdo con las normas éticas, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud así como con la declaración de Helsinki de 1975 y sus enmiendas, códigos y normas Internacionales vigentes para las buenas prácticas en la investigación clínica.

RESULTADOS

Se incluyeron un total de 50 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST y niveles de fibrinógeno > 500 mg/dl a las 72 horas del infarto, hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI. Según tablas de números aleatorios se distribuyeron a los enfermos en dos grupos: Bezafibrato (grupo I) y Tratamiento convencional (grupo II).

La edad promedio fue de 61.24 ± 2.04 años en el grupo I versus 66 ± 1.9 en el grupo II ($p=NS$). En ambos grupos la mayoría fueron hombres (80 % vs 60 %) del grupo I y el grupo II respectivamente ($p=NS$).

La incidencia de enfermedades crónico degenerativas es alta, particularmente para la diabetes e hipertensión, así mismo el hábito tabáquico vigente al momento del infarto pero sin diferencias significativas entre ambos grupos según se indica en la **tabla 1**.

El 16 % de los pacientes de ambos grupos eran isquémicos conocidos con un infarto previo. En relación al infarto que motivo el internamiento actual, según la localización el más frecuente fue el inferior, seguido del anterior y lateral, siendo el menos frecuente el inferior con extensión al ventrículo derecho, sin diferencia entre los grupos de tratamiento (**tabla 1**).

El 58% (n=29) de los pacientes incluidos fueron sometidos a un procedimiento de reperfusión (ACTP o trombolisis) en las primeras 6 horas del síndrome coronario agudo, siendo exitoso en el 87.2% (n=24), sin diferencias significativas entre ambos grupos.

La totalidad de los enfermos tuvieron tratamiento antiagregante óptimo al momento de la aleatorización, siendo este dual con aspirina y clopidogrel. Solo se modificó este esquema en aquellos que fueron sometidos a cirugía de revascularización. Así mismo, el 100 % tuvieron anticoagulación ya sea con heparina de bajo peso o con no fraccionada. En el grupo bezafibrato se prefirió el uso de inhibidores de glucoproteínas IIb/IIIa en el 44 % y en el grupo convencional en el 32 %. Se utilizó metoprolol en el 96% de los enfermos del grupo bezafibrato y 84 % del grupo control mientras que las estatinas se indicaron en el 100 % de los pacientes de ambos grupos. No hubo diferencias significativas en la medicación al momento de la aleatorización entre ambos grupos, como se observa en la **tabla 1**.

La concentración de colesterol total basal al momento de la aleatorización del grupo bezafibrato fue de 180 mg/dl contra 154 mg/d del grupo control, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ($p = 0.043$). Los valores de lipoproteínas HDL, LDL, VLDL y triglicéridos así como marcadores de inflamación como la PCR y el fibrinógeno a las 72 horas fueron similares en ambos grupos, **tabla 2**.

Los valores de fibrinógeno al ingreso fueron de 497 mg/dl (236 – 730 mg/dl) del grupo bezafibrato y de 487 mg/dl (316 – 866 mg/dl) del grupo convencional ($p = 0.54$). A las 72 horas del infarto, es decir en el momento de la aleatorización los valores de fibrinógeno fueron de 730.21 ± 140.5 mg/dl del grupo bezafibrato y de 711.65 ± 145.36 mg/dl del grupo control ($p = 0.759$). Mientras que al egreso hospitalario los valores de fibrinógeno fueron de 532.42 ± 129.6 mg/dl versus 889 ± 127.32 respectivamente ($p < 0.0001$). La curva temporal promedio de las concentraciones de fibrinógeno al ingreso, a las 72 horas y al egreso puede observarse en la **figura 1**.

Se observó una disminución de 197.79 mg/dl en los niveles de fibrinógeno en sangre en el grupo bezafibrato desde el inicio de tratamiento al egreso hospitalario, lo que representa una reducción del 27.01 % ($p < 0.0001$). Mientras que en el grupo del tratamiento convencional hubo un incremento de 177.35 mg/dl lo que representa un aumento del 24.9 % ($p < 0.0001$), **figura 2**.

La incidencia de angina en el grupo I fue de 4 % en comparación con 56 % del grupo II [RR=0.071 (IC 95 % 0.010 – 0.503) $p < 0.0001$]; falla ventricular izquierda del 4 % versus 24 % [RR= 0.167 (IC 95 % 0.022 – 1.286) $p = 0.049$] entre grupo I y II respectivamente. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos para la incidencia de revascularización, reinfarto o muerte. Para los puntos finales combinados (angina, falla, reinfarto o muerte) la incidencia en el grupo bezafibrato fue de 8 % y de 76 % en el grupo convencional [RR=0.105 (IC 95 % 0.027 – 0.405) $p < 0.0001$] (**tabla 3 y figura 3**).

Al realizar el subanálisis de los pacientes que presentaron eventos cardiovasculares de acuerdo al procedimiento de reperfusión y si este fue exitoso o no destacan algunos puntos interesantes: De los 29 pacientes que recibieron algún procedimiento de reperfusión; 24 fueron exitosos: ningún paciente del grupo I ($n=12$) presentó eventos cardiovasculares mayores durante su estancia intrahospitalaria, mientras que del grupo II ($n=12$), 8 (66%) pacientes si lo presentaron (8 recurrencia de angina y además 1 con falla ventricular izquierda), $p=0.001$ (**figura 4A**).

De los 26 pacientes no reperfundidos, (incluyendo pacientes con trombolisis fallida y no sometidos a algún procedimiento de reperfusión): en el grupo I ($n=13$), 2 pacientes presentaron eventos cardiovasculares mayores (1 angina y 1 con falla ventricular izquierda) en comparación

con 11 (6 con angina, 4 con reinfarto, 5 con falla ventricular izquierda y 4 muertes) del grupo II (n=13); p= 0.001 (**figura 4B**).

Todas las angioplastias primarias se reportaron como exitosas (n = 11), solo 3 pacientes del grupo II, presentaron angina postinfarto, 2 de ellos con enfermedad de múltiples vasos en quienes solo se había trabajado la arteria responsable del infarto y una paciente con enfermedad de un vaso a quien se le realizo estudio inductor de isquemia sin evidencia de isquemia residual y que se considero para tratamiento médico, aunque después del análisis estadístico no hubo diferencias significativas. (**figura 5**).

Se encontraron diferencias significativas entre los pacientes que fueron sometidos a fibrinólisis y que tuvieron criterios indirectos de reperfusión, observándose mayor incidencia de angina y puntos finales primarios en el grupo II que en el grupo I (p=0.005), pero sin diferencia en la incidencia de puntos finales secundarios, **figura 6A**. De los 18 pacientes que recibieron trombolisis, 5 no presentaron criterios de repercusión (4 del grupo I y 1 del grupo II), no se observaron diferencias significativas en la incidencia de puntos finales primarios o secundarios entre los grupos (**figura 6B**).

El 36 % (n=9) de los enfermos del grupo I fueron sometidos a procedimientos de revascularización, 28 %(7) con angioplastia más colocación de stents y el 8 % (4) con cirugía de puentes aortocoronarios. Del grupo II 40 %(n=10) fueron sometidos a revascularización, 24 % (6) de ellos con angioplastia y colocación de stents y 16 % con cirugía. No hubo diferencias en los procedimientos de revascularización entre los enfermos de ambos grupos.

No se reportaron eventos adversos secundarios al uso de bezafibrato en ninguno de los grupos de tratamiento.

DISCUSIÓN

El fibrinógeno es una molécula de encrucijada de las vías de la coagulación e inflamación, ya que su síntesis depende de la interleucina 6, que es la principal inductora de los reactantes de fase aguda y por otro lado al convertirse en fibrina forma parte fundamental del fenómeno trombótico.¹⁹⁻²⁵

Se sabe también que los niveles altos de fibrinógeno se asocian con mayor incidencia de eventos cardiovasculares, por lo que es de esperar que al disminuir la hiperfibrinogenemia disminuya el estado inflamatorio y protrombótico de los pacientes en riesgo.^{21,25}

Uno de los tratamientos propuestos a nivel mundial para favorecer la reducción de los niveles de fibrinógeno es a través de la inhibición de la síntesis del mismo; los fármacos más utilizados con este fin son los fibratos y de ellos el resurgimiento del bezafibrato por su múltiple mecanismo de acción.

Partiendo de este enfoque, uno de los mecanismos farmacodinámicos por el cual el bezafibrato reduce las concentraciones de fibrinógeno ha sido estudiado en modelos animales con el knock out de genes y en experimentos in vivo. Se ha demostrado que es a través de la unión con el receptor activado de la proliferación de los peroxisomas (PPAR), quien a su vez actúa sobre el genoma para inhibir la transcripción génica de los gatillos de la respuesta inflamatoria aguda, particularmente IL-6.¹⁹⁻²⁵

Está descrito en la literatura que existen tres subtipos bien definidos de receptores PPAR: alfa (α), gamma (γ) y beta/delta (β/δ). El PPAR α incrementa la síntesis de colesterol HDL y disminuye las concentraciones de triglicéridos e inhibe la síntesis de interleucina 6, el

PPAR γ favorece la sensibilidad a la insulina y la actividad del PPAR β/δ ha sido asociada en modelos animales con reducción de la adiposidad. El uso de agonistas del PPAR α y β disminuye la resistencia a la insulina y mejora la dislipidemia y los agonistas del PPAR β y δ favorecen la reducción ponderal.²⁵

El bezafibrato es un derivado del ácido fibríco y se sabe que es un agonista de los receptores PPAR α , β y γ/δ y por tanto tiene una actividad múltiple.²⁵

Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento con fibratos, específicamente bezafibrato, reducen las concentraciones de fibrinógeno, en pacientes con enfermedad coronaria estable en prevención primaria y secundaria^{18 - 24}. Nosotros obtuvimos resultados similares, pero en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia, con inicio del tratamiento en la etapa aguda con una dosis de bezafibrato de 400 mg al día.

Behar et al.²¹ con el empleo de bezafibrato y De Maat et al.²² con fármacos análogos como el ciprofibrato y el gemfibrozil, demostraron que se lograba una reducción del 7.2% y 10.1% de las concentraciones de fibrinógeno, después de 6 meses de tratamiento. A diferencia de estos resultados, nosotros encontramos una reducción del 28% de los niveles de fibrinógeno a la semana de inicio del tratamiento con bezafibrato. Consideramos que esta reducción temprana de las concentraciones de fibrinógeno pudiera ser debida a su efecto, tanto en la reducción de la síntesis del fibrinógeno, como al efecto sobre la respuesta inflamatoria, en esta fase aguda del infarto.

A diferencia de lo descrito por Ziakas et al.¹² en donde se demuestran diferencias significativas en el incremento de los niveles de fibrinógeno de las 48 a las 72 horas del infarto agudo del miocardio y sin diferencias significativas hacia los 7 días del evento, nuestros resultados

muestran un incremento significativo de estas concentraciones hasta los 7 días en el grupo de pacientes con tratamiento antiisquémico convencional.

El estudio ETIAM^{15, 16} llevado a cabo en nuestro hospital, reportó una mayor incidencia de angina y falla ventricular izquierda en pacientes con hiperfibrinogenemia. Nuestros resultados son consistentes con estos hallazgos, los pacientes con niveles altos de fibrinógeno se asociaron a una mayor incidencia de angina, falla ventricular izquierda y puntos finales primarios en comparación con aquellos en que se logró la reducción de los niveles de fibrinógeno con bezafibrato.

Madsen et al²⁶, Pierard et al²⁷, Anzai et al²⁸, y Kloner et al²⁹ reportaron que los pacientes infartados no reperfundidos (falla en el diagnóstico oportuno) tuvieron un peor pronóstico que aquellos que fueron identificados y reperfundidos oportunamente. Según pudimos observar, en nuestro grupo de pacientes no reperfundidos también hay mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en comparación con los reperfundidos. Sin embargo, en nuestro estudio aun en los pacientes no reperfundidos del grupo de tratamiento con bezafibrato presentaron menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores.

Bennermo et al³⁰, describieron el valor pronóstico del fibrinógeno y la proteína C reactiva en 222 pacientes con infarto agudo del miocardio tratados con trombolisis y encontraron que hay una fuerte correlación ($r = 0.60$, $p < 0.001$) entre las concentraciones de fibrinógeno y proteína C reactiva en el infarto agudo del miocardio. Después de realizar un análisis de regresión de Cox, las concentraciones de fibrinógeno medidas durante la fase aguda ($390 [90 -810]$ mg/dl) estuvieron asociadas con mayor incidencia de muerte de causa cardiovascular o nuevo infarto

($p < 0.05$). Nosotros encontramos que en pacientes sometidos a fibrinólisis exitosa que presentaron concentraciones persistentemente elevadas de fibrinógeno se asociaron a mayor incidencia de angina postinfarto y puntos finales combinados, lo que se observó en el grupo de tratamiento antiisquémico convencional, no así con los pacientes del grupo I en quienes los niveles de fibrinógeno fueron menores.

Se requieren aun de futuras investigaciones que permitan esclarecer si las concentraciones elevadas de fibrinógeno en los pacientes con infarto agudo del miocardio son la expresión de un epifenómeno de la severidad del daño vascular, la respuesta inflamatoria-trombótica y la ruptura de la placa como fases finales de la progresión de la aterosclerosis tal y como señalan Maresca et al ³¹.

A este respecto Barbier et al ³², han señalado que el PPAR α y γ regulan la expresión de proteínas involucradas en la aterogénesis tales como el reclutamiento de monocitos y linfocitos en la pared arterial, la formación de células espumosas, la inflamación y la trombosis; es de suponer por tanto que el bezafibrato como agonista pan-PPAR puede tener efectos pleiotrópicos además de inhibir la síntesis de IL-6 y consecuentemente de fibrinógeno.

Finalmente queremos mencionar que estos son los resultados de la primera etapa de nuestro estudio. La segunda etapa incluirá un mayor tamaño de muestra, así como la determinación de marcadores séricos de inflamación (IL-6 y PCR) así como antiinflamatorios (IL-10) que permitan establecer la causa del efecto tan temprano del tratamiento con bezafibrato en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST; además se dará seguimiento a largo plazo para determinar si estas diferencias se mantienen al continuar el tratamiento con bezafibrato a largo plazo.

CONCLUSIONES

El tratamiento con bezafibrato a dosis de 400 mg al día aunado a la terapia convencional en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST e hiperfibrinogenemia fue seguro y logró reducir el fibrinógeno a corto plazo; esta reducción se asoció con menor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores (angina recurrente y falla ventricular izquierda).

TABLA 1. Características demográficas basales de los dos grupos de estudio

	Grupo de tratamiento	
	Bezafibrato (n=25)	Convencional (n=25)
Edad, años*	61.24 ± 2.04	66 ± 1.9
Hombres	20 (80)	15 (60)
Diabetes	8 (32)	12 (48)
Hipertensión	13 (52)	18 (72)
Tabaquismo	19 (76)	17 (68)
Dislipidemia	8 (32)	7 (28)
Infarto previo	4 (16)	4 (16)
Localización del infarto actual		
Inferior	13 (52)	12 (48)
Anterior	9 (36)	8 (32)
Lateral	2 (8)	2 (8)
Inferior + VD	1 (4)	3 (12)
FEVI, %	40 (25-55)	40 (25-50)
Reperusión (ACTP o TBL)	16 (64)	13 (52)
Reperusión exitosa	12 (75)	12 (92)
Angioplastia primaria + stent	5 (100)	6 (100)
Fibrinólisis	7 (63)	6 (85)
Tratamiento al momento de la aleatorización		
AAS	25 (100)	25 (100)
Clopidogrel	25 (100)	20 (100)
Ilbllla	11 (44)	8 (32)
Heparina no fraccionada	14 (56)	13 (52)
Enoxaparina	11 (44)	12 (48)
Betabloqueador	24 (96)	21 (84)
Estatinas	25 (100)	25 (100)

Los valores con distribución normal* se muestran como media ± DE, aquellos con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo) y las variables cualitativas como n (%). IMC, índice de masa corporal; VD, ventrículo derecho; FEVI, fracción de expulsión; ACTP, angioplastia coronaria transluminal percutánea; TBL, trombolisis; AAS, ácido acetilsalicílico. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

TABLA 2. Perfil bioquímico basal de los dos grupos de estudio

	Grupo de tratamiento		p
	Bezafibrato (n=25)	Convencional (n=25)	
Valores de lípidos, mg/dl			
Colesterol	180 (138-230)	154 (104-246)	0.043†
HDL*	37.52 ± 1.76	39.6 ± 1.69	0.398
LDL	102 (60-146)	93 (49-177)	0.184
VLDL	32 (14-63)	23 (12-60)	0.095
Triglicéridos*	134.16 ± 7.95	119.56 ± 6.79	0.169
PCR, mg/dl	3.6 (0.4-20.4)	3.6 (0.18-25)	0.669
Fibrinógeno, mg/dl*	730.21 ± 140.5	711.65 ± 145.36	0.759

Los valores con distribución normal* se muestran como media ± DE, aquellos con distribución no normal se muestran como mediana (mínimo-máximo). HDL indica lipoproteínas de alta densidad; LDL, lipoproteínas de baja densidad; VLDL, lipoproteínas de muy baja densidad. († U Mann Withney).

TABLA 3. Desenlaces cardiovasculares mayores (angina, reinfarto, falla ventricular y muerte) y revascularización y su riesgo relativo durante la estancia hospitalaria en ambos grupos de estudio.

	Grupo de tratamiento		p	RR (IC 95 %)
	Bezafibrato (n=25)	Convencional (n=25)		
Puntos finales	2 (8)	19 (76)	< 0.0001	0.105 (0.027 – 0.405)
Angina	1 (4)	14 (56)	< 0.0001	0.071 (0.010 – 0.503)
Falla ventricular	1 (4)	6 (24)	0.049	0.167 (0.022 - 1.286)
Reinfarto	0 (0)	4 (16)	0.135	0.103 (0.006 – 1.824)
Muerte	0 (0)	4 (16)	0.135	0.103 (0.006 – 1.824)
Revascularización	9 (36)	10 (40)	1.000	0.900 (0.443 – 1.830)

Los valores se muestran como n (%). (chi²). RR, riesgo relativo; IC 95 %, intervalos de confianza al 95 %.

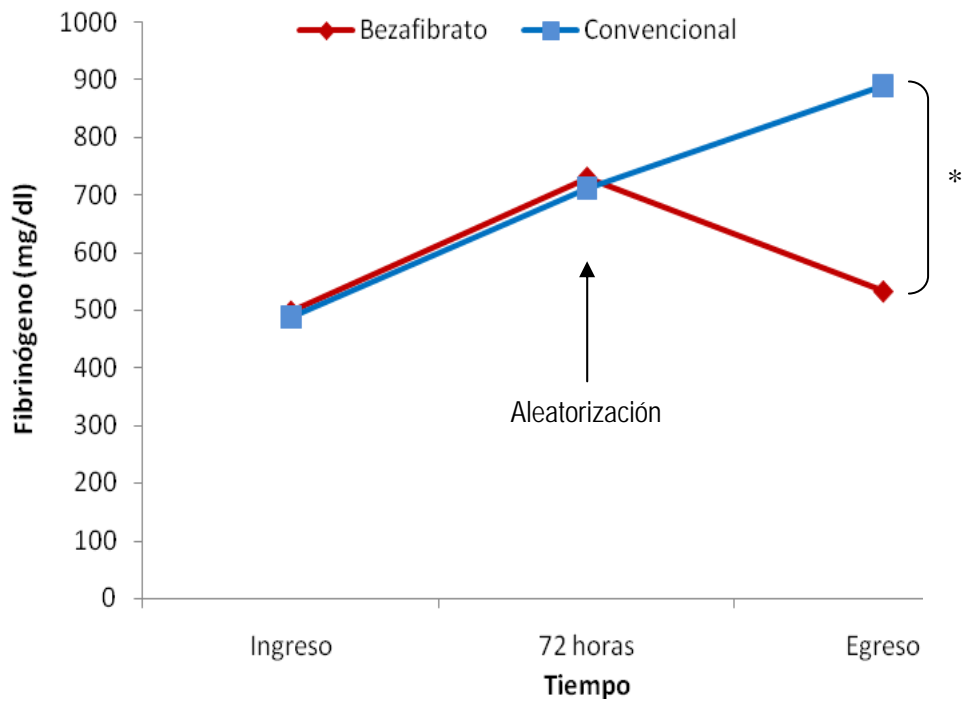


FIG. 1. Curso temporal de los niveles de fibrinógeno al ingreso hospitalario, durante la aleatorización a las 72 horas del infarto y al egreso hospitalario en los dos grupos de estudio. Los niveles de fibrinógenos fueron significativamente menores en el grupo de bezafibrato al egreso hospitalario. Los valores se presentan como medias * $p < 0.0001$ (t de Student).

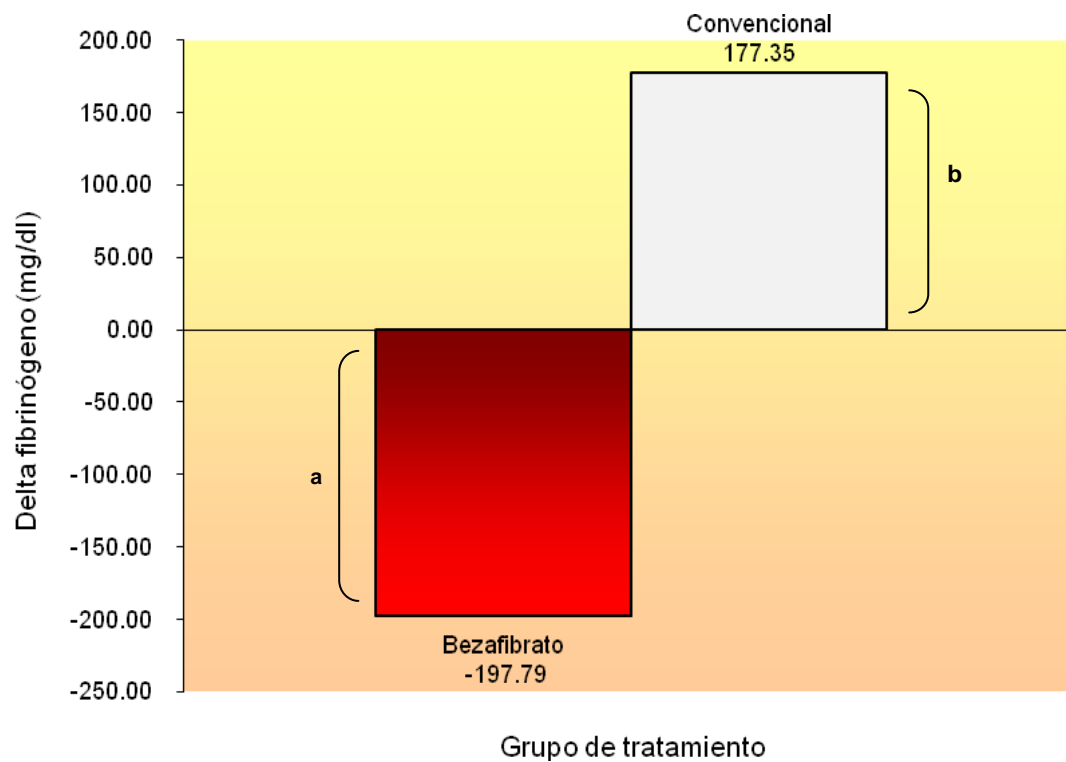


FIG. 2. Diferencia de los niveles séricos de fibrinógeno al inicio del tratamiento y egreso hospitalario en ambos grupos de estudio. Se observó una reducción significativa de las concentraciones de fibrinógeno en el grupo I (^aFibrinógeno a las 72 horas > al egreso, $p < 0.0001$) (Wilcoxon). Mientras que las concentraciones de fibrinógeno en el grupo II aumentaron. ^bFibrinógeno a las 72 horas < al egreso, $p < 0.0001$ (Wilcoxon).

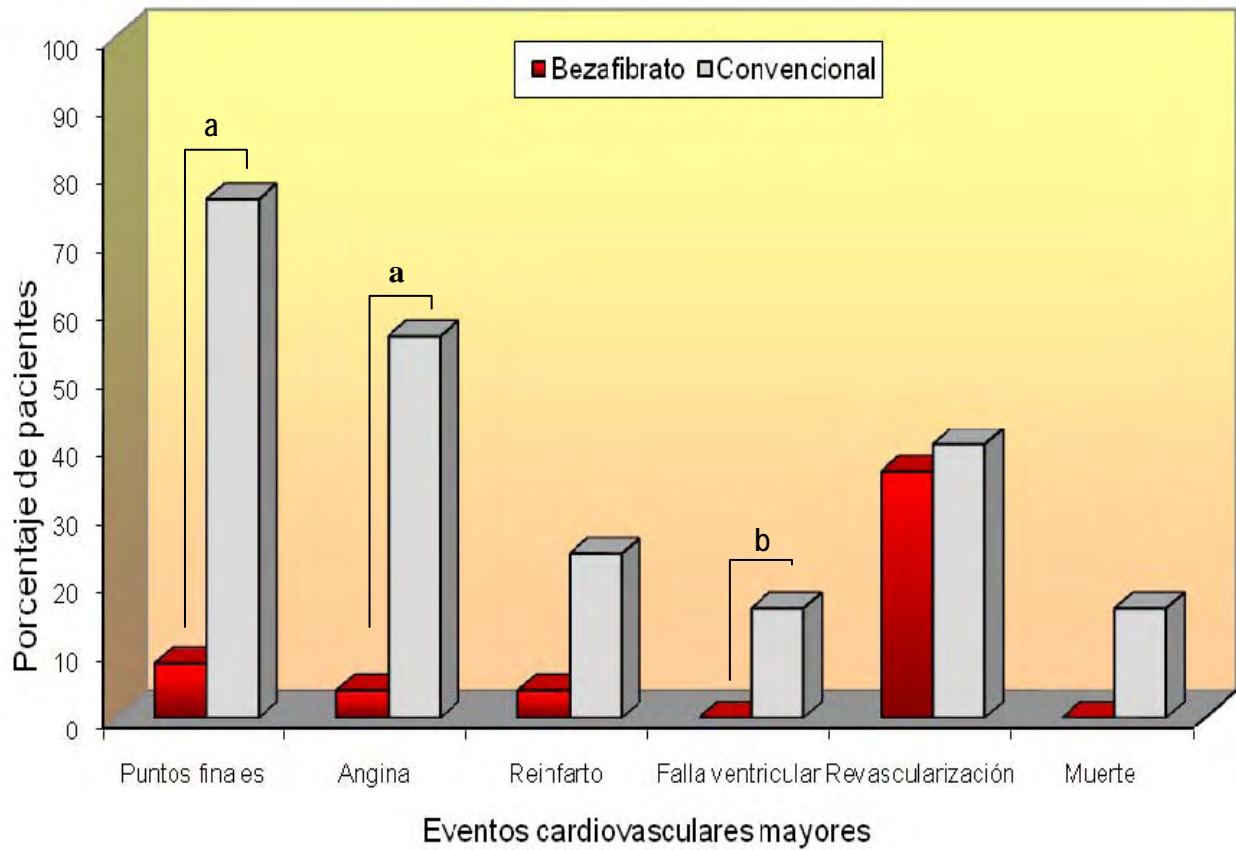


FIG. 3. Incidencia de eventos cardiovasculares mayores después de la aleatorización en ambos grupos. Se observó mayor incidencia de angina recurrente y de puntos finales combinados en el grupo II. ^a $P < 0.0001$ ^b $p < 0.05$ (chi²).

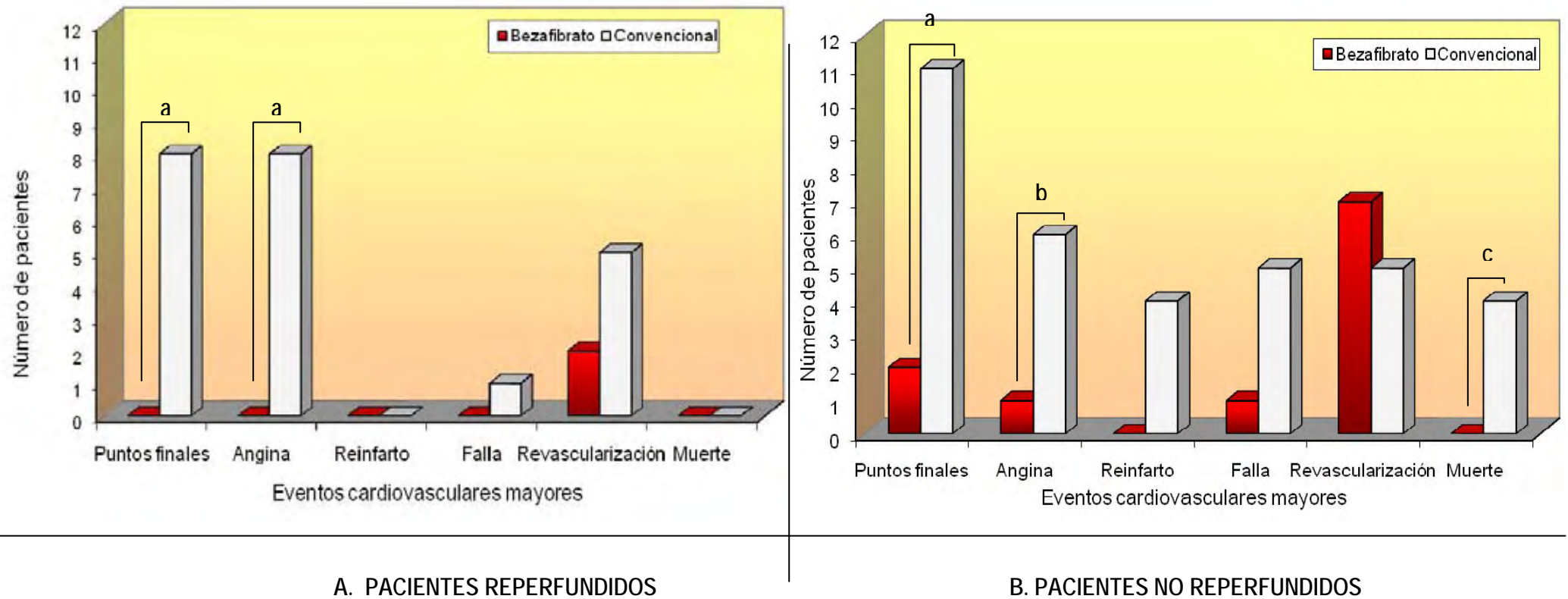
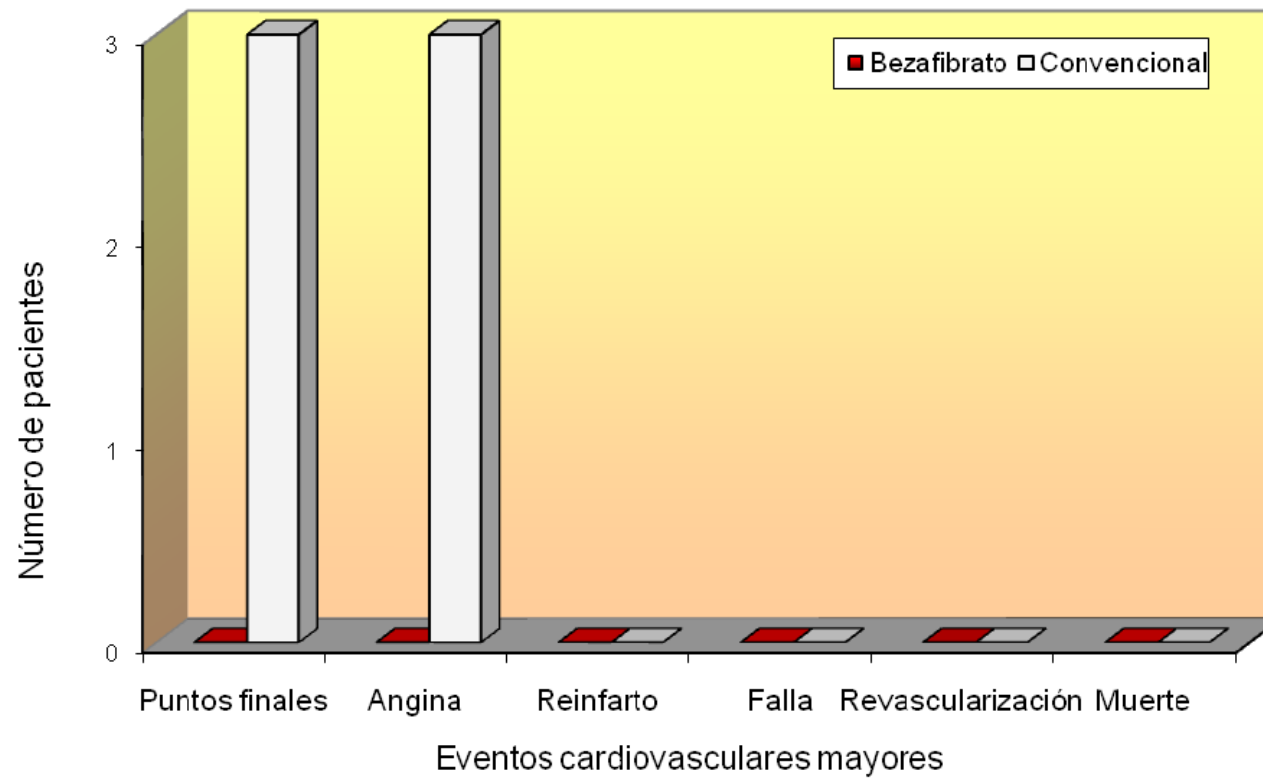


FIG. 4. Incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes A. Reperfundidos (fibrinólisis y angioplastia primaria exitosa) y B. No reperfundidos (sin procedimiento de reperfusión y fibrinólisis fallida) después de la aleatorización en ambos grupos. La incidencia de angina y puntos finales combinados fueron significativamente mayores en el grupo II, tanto en pacientes reperfundidos como en los no reperfundidos. ^a $p < 0.001$ ^b $p = 0.037$ ^c $p = 0.048$ (χ^2).



ANGIOPLASTIA PRIMARIA EXITOSA

FIG. 5. Incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes de ambos grupos con angioplastia primaria exitosa (n=11). No hubo diferencias estadísticamente significativas para cada desenlace cardiovascular (p= NS).

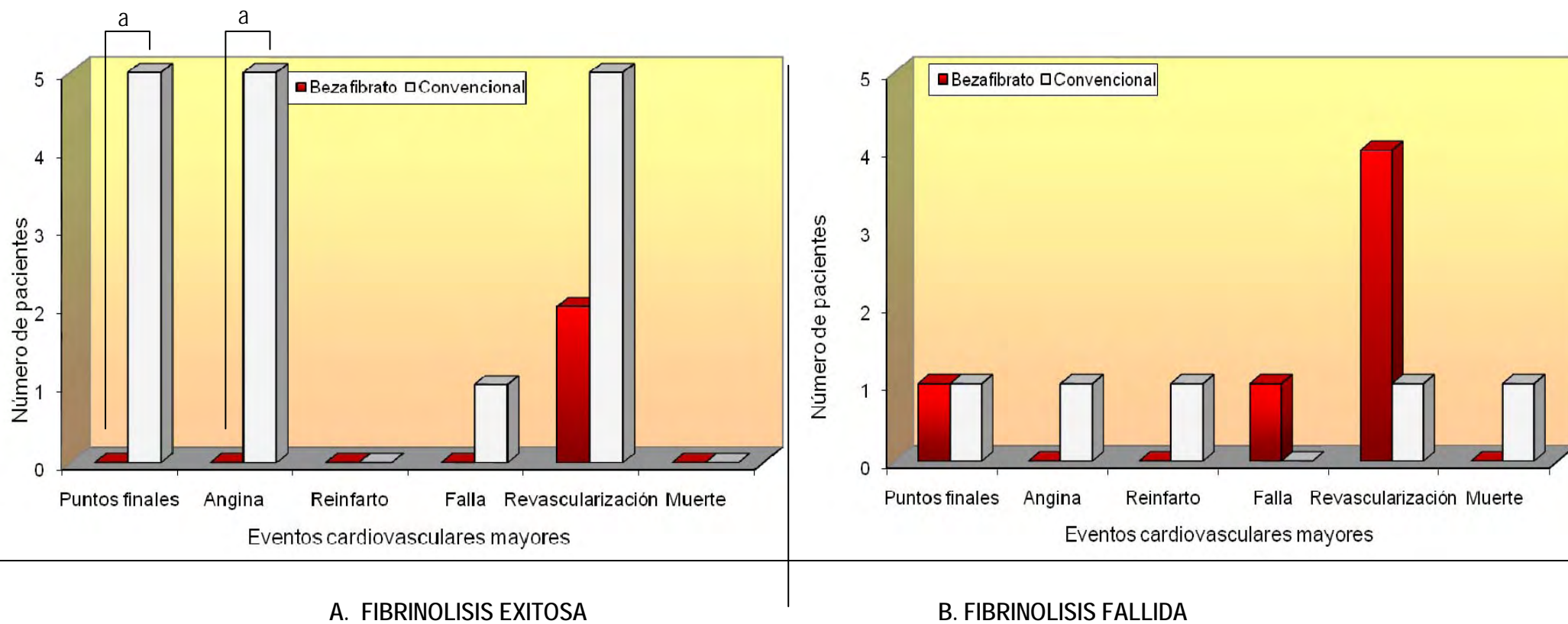


FIG. 6. Incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes de ambos grupos con fibrinolis A. Exitosa y B. Fallida. ^ap = 0.005 (chi²).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Olaiz G, Rojas R, Barquera S, Shamah T, Aguilar C, Cravioto P, López P, Hernández M, Tapia R, Sepúlveda J. Encuesta Nacional de Salud 2000. Tomo 2. La salud de los adultos. Cuernavaca, Morelos, México. Instituto Nacional de Salud Pública, 2003.
2. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases. Part I: General considerations, the epidemiologic transition, risk factors and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746 - 2753.
3. Bodí V, Facila L, Sanchis J, Llácer A, Núñez J, et al. Pronóstico a corto plazo de los pacientes ingresados por probable síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Papel de los nuevos marcadores de daño miocárdico y de los reactantes de fase aguda. *Rev Esp Cardiol* 2002; 55: 823 - 830.
4. Mora S, Rifai N, Buring JE, Ridker PM. Additive value of immunoassay-measured fibrinogen and high-sensitivity C-reactive protein levels for predicting incident cardiovascular events. *Circulation* 2006;114: 381 - 387.
5. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and c-reactive protein levels in unstable coronary artery disease (FRISC). *Circulation* 1997; 96:4204 - 4210.
6. Izaguirre AR, Zaldivar AE. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73: 7 -10.
7. Revert JM, Martínez-Lahuerta JJ, Ginés EA. Relación de la concentración plasmática de fibrinógeno con la edad, sexo y otros factores de riesgo cardiovascular. *Semergen* 2003; 23: 471 - 475.

8. WHO-MONICA. Project principal investigators: The World Health Organization MONICA Project (Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease): major international collaboration. *J Clin Epidemiol* 1988; 41: 105-114.
9. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, Chakrabarti R, Miller GJ. Fibrinolytic activity, clotting factors and long-term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076 - 1079.
10. Kannel WB, Wolf OA, Castelli WP, D'agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham study. *JAMA* 1987; 258: 1183 - 1186.
11. Ernst E, Resch K. Fibrinogen as a cardiovascular risk factor: A meta-analysis and review of the literature. *Ann Intern Med* 1993; 118: 956-963.
12. Ziakas A, Gavriliadis S, Giannoglou G, Souliou E, Gemitzis E, et al. In-hospital and long-term prognostic value of fibrinogen, CRP, and IL-6 levels in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *Angiology* 2006; 57: 283 – 293.
13. Marchioli R, Bomba E, Di Pasquale A, Geraci E, Giannuzzi C, Marfisi RM, Pede S, Schweiger C, Tavazzi L, Tognoni G, Valagussa F, a nome dei Ricercatori GISSI-Prevenzione. La carta del rischio post-IMA: Risultati dei primi 18 mesi di follow-up del GISSI-Prevenzione. *G Ital Cardiol.* 1998; 28: 416–433.
14. De la Llata R, Cancino C, Cuan V, et al. El fibrinógeno plasmático durante la etapa aguda de la angina o del infarto del miocardio. *Gac Med Mex* 1996; 133: 175-181.
15. Borrayo S, Madrid M, Contreras R, et al. Pronóstico de hiperfibrinogenemia en pacientes con síndrome coronario agudo. *Rev Mex Cardiol* 2002; 13: 102.
16. Borrayo SG, Contreras RA, Antezana CJ, Madrid MA, et al. Pronóstico de hiperfibrinogenemia en síndromes coronarios agudos. *Rev Mex Cardiol* 2004; 15: 151-194.

-
17. Gervois P, Kleemann R, Pilon A, Percevault F, Koenig W, et al. Global suppression of IL-6-induced acute phase response gene expression after chronic *in vivo* treatment with the peroxisome proliferator-activated receptor- activator fenofibrate.
 18. Lindal B, Toss H, Siegbhan A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139-47.
 19. Kockx M, Gervois PP, Poulain P, Derudas B, Peters JM, Gonzalez FJ, et al. Fibrates suppress fibrinogen gene expression in rodents via activation of PPAR-alfa. *Blood* 1999; 93:2991- 2998.
 20. Staels B, Koenig W, Habib A, Merval R, Lebret M, Torra IP, et al. Activation of human aortic smooth muscle cells is inhibited by PPAR-alfa but not by PPAR-gama activators. *Nature* 1998; 393:790-793.
 21. Behar S for the BIP Study Group. Lowering fibrinogen levels: clinical update. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999;10(1):S41-3.
 22. De Maat MP, Knipscheer HC, Kastelein JJP, Kluft C. Modulation of plasma fibrinogen levels by ciprofibrate and gemfibrozil in primary hyperlipidaemia. *Thromb Haemost* 1997; 77: 75-79.
 23. Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, Grip L, Svane B, Faire U. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. *Lancet* 1996; 347: 849-53
 24. The Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Secondary prevention by raising HDL cholesterol and reducing triglycerides in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:21-27.

25. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovascular Diabetology* 2005, 4:14
26. Madsen JK, Thomsen BL, Sorensen JN, Kjeldgaard KM, Kromann Andersen B. Risk factors and prognosis after discharge for patients admitted because of suspected acute myocardial infarction with and without confirmed diagnosis. *Am J Cardiol* 1987; 59: 1064-1070.
27. Pierard LA, Dubois C, Smeets JP, Boland J, Carlier J, Kulbertus HE. Prognostic significance of angina pectoris before first acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988; 61: 984- 987.
28. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Akaishi M, Mitamura H. Preinfarction angina as a major predictor of left ventricular function and long-term prognosis after a first Q wave myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 319-327.
29. Kloner RA, Muller J, Davis V. Effects of previous angina pectoris in patients with first acute myocardial infarction not receiving thrombolytics. MILIS Study Group. Multicenter Investigation of the Limitation of Infarct Size. *Am J Cardiol* 1995; 75: 615-616.
30. Bennermo M, Held H, Hamsten A, Strandberg E, Ericsson G, Hansson LO, Tornvall P. Prognostic value of plasma C-reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Inter Med* 2003; 254: 244–250.
31. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:1368-1377.
32. Barbier O, Pineda I, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart JC, Glineur C, Staels B. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002; 22: 717-726.

ANEXOS

Hoja de Recolección de Datos

Folio _____

Nombre _____ Afiliación _____
 Género M () F () Edad _____

Dirección _____ Teléfono _____

Peso _____ Talla _____ IMC _____ Cintura _____ TA _____

Grupo asignado I. Bezafibrato ()
 II. Convencional ()

Antecedentes:
 () Tabaquismo IT _____ () Hipercolesterolemia
 () Diabetes Mellitus () Hipertensión arterial
 () Cardiopatía isquémica _____

Localización del infarto : _____ Fecha: _____

() Fibrinólisis Fármaco: _____ Intervalo: _____ Criterios reperfusión: _____

ECO FEVI _____

Cateterismo Fecha: _____
 TCI _____ DA _____ Dx _____ Cx _____ MO _____ CD _____ DP _____ FEVI _____ D2VI _____

() Angioplastia
 Fecha: _____ Vaso _____ Stent _____ TIMI _____ BLUSH _____ Complicaciones: _____

() Revascularización quirúrgica Fecha: _____ Puentes: _____ Complicaciones: _____

Tratamiento:
 () AAS () Inhibidores GPIIb/IIIa _____
 () Clopidogrel () Heparina no fraccionada
 () Betabloqueador () Heparina bajo peso
 () Estatinas () IECAS

	Ingreso	6 meses
Colesterol		
Triglicéridos		
HDL		
LDL		
VLDL		
PCR		
BNP		
HbA1c		

	Ingreso
CPK	
CPK-MB	
AST	
DHL	
Troponinas	
Mioglobina	

	Ingreso UCIC	72 horas	Egreso	3 meses	6 meses
Fecha					
Fibrinógeno					
IL - 6					

Desenlace:
 () Reinfarto () Angina () Falla ventricular () Muerte

Efectos adversos _____

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UMAE CARDIOLOGÍA CMNSXXI
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CORONARIOS

CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento informado para pacientes con síndrome coronario agudo e hiperfibrinogenemia que son atendidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del CMNSXXI para participar en el estudio: "Efecto del bezafibrato sobre los niveles de fibrinógeno e interleucina 6 (IL-6) en pacientes con síndrome coronario agudo e hiperfibrinogenemia y su impacto sobre la incidencia de angina, infarto o falla ventricular durante la estancia intrahospitalaria y a 3 meses".

La cardiopatía isquémica es una de las enfermedades de mayor prevalencia en nuestro país y representa una de las principales causas de muerte en nuestra población. La principal causa de cardiopatía isquémica es la aterosclerosis coronaria, que en otras palabras es la presencia de placas de colesterol y otras sustancias en los vasos que le llevan sangre al corazón (arterias coronarias) obstruyen la luz del vaso en diferentes grados y junto con un proceso llamado trombosis ocasionan un infarto cardíaco. Cuando ocurre un infarto del corazón, se liberan a la circulación una gran cantidad de sustancias inflamatorias, dentro de ellas se encuentra el fibrinógeno y la interleucina 6 que son sustancias que de rutina nosotros medimos en la sangre de un paciente que ha sufrido angina de pecho o infarto. Diversos estudios mundiales han demostrado que los niveles altos de fibrinógeno y de interleucina 6 están asociados con una mayor frecuencia de episodios de angina de pecho, nuevos infartos y falla del corazón e incluso la muerte.

El fibrinógeno es una sustancia que normalmente participa en la coagulación para evitar que perdamos sangre cuando hay por ejemplo una herida, sin embargo cuando los niveles aumentan por arriba de lo normal, producen un efecto exagerado en la coagulación y nos lleva a la formación de trombos.

Los medicamentos que normalmente utilizamos en el tratamiento de los pacientes con angina o infartados no disminuyen los niveles de fibrinógeno o interleucina 6, pero en este estudio queremos ver si el bezafibrato es de utilidad para bajar las concentraciones de estas sustancias y a largo plazo disminuir los riesgos de presentar nuevos eventos de angina, infarto, falla del corazón y muerte.

El bezafibrato es un medicamento que utilizamos para bajar los niveles de triglicéridos (grasa) en la sangre que como sabemos es muy frecuente en los pacientes con aterosclerosis y se ha probado su uso para bajar el fibrinógeno en pacientes con enfermedad coronaria estable por lo que ahora queremos saber si también funciona para bajar los niveles de fibrinógeno e interleucina 6 en enfermos con angina de pecho (inestable) o infarto cardíaco.

Su decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria. Si usted elige no consentir, todos los servicios que usted reciba en este hospital continuarán y nada cambiara. Si usted acepta, puede también cambiar su decisión más tarde y dejar de participar, aún cuando haya aceptado previamente y continuarán los servicios que usted necesite.

Los pacientes con niveles altos de fibrinógeno recibirán además del tratamiento convencional, una dosis de bezafibrato de 400 mg con la intención de observar si esto es de ayuda para bajar las concentraciones de fibrinógeno e interleucina 6 en la sangre y disminuir así la frecuencia de nuevos episodios de angina de pecho, infarto, falla del corazón y muerte y los compararemos con los pacientes que reciben el tratamiento convencional.

Utilizaremos en total 3 muestras de sangre, a través de una punción en una de las venas del brazo para medir el fibrinógeno e interleucina 6: una a las 72 horas del evento agudo, una al egreso de la Unidad Coronaria (que son muestras que de rutina se toman en la terapia) y una más a 3 meses del evento agudo que motivo el internamiento.

Los trabajadores de la salud y encargados del proyecto estaremos pendientes cuidadosamente de usted durante el estudio. Si tuviéramos motivos de preocupación por lo que la medicina o el tratamiento está haciendo, suspenderemos de inmediato el medicamento en prueba, sabiendo de antemano que los riesgos por tomar el bezafibrato son iguales que el de la población general.

A través de este medio hago constar que el suscrito _____ (paciente, usuario o en su caso familiar, tutor o representante legal) con número de seguridad social _____ en pleno uso de mis facultades mentales y en ejercicio de mi capacidad legal DECLARO :

1. Expreso mi libre voluntad de estar internado en la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios del Hospital de Cardiología del CMNSXXI a efecto de recibir la atención médica requerida sometiéndome al cumplimiento de la normativa del Instituto.
 2. Que me ha sido proporcionada la información completa sobre mi enfermedad y estado actual, la cual fue realizada en forma amplia precisa y suficiente, en lenguaje CLARO y SENCILLO.
 3. Que consiento la participación en el estudio denominado **"Efecto del bezafibrato sobre los niveles de fibrinógeno e interleucina 6 (IL-6) en pacientes con síndrome coronario agudo e hiperfibrinogenemia y su impacto sobre la incidencia de angina, infarto o falla ventricular durante la estancia intrahospitalaria y a 3 meses "**.
 4. Entiendo que el medicamento que me será administrado se utiliza de manera rutinaria en los pacientes con mi enfermedad y que el riesgo de las reacciones adversas que puedan presentarse es igual al de la población general.
 5. Que las muestras de sangre y derivados que se requerirán para la medición de marcadores biológicos son las mismas que se toman a todo paciente que ingresa a la unidad coronaria y serán utilizadas en este estudio para medir el efecto del medicamento sobre estas moléculas.
 6. Que se me ha garantizado la salvaguarda de toda la información que proporcione incluyendo los resultados del análisis de muestras de sangre o derivados, los cuales serán confidenciales y si alguno de ellos esta alterado se me proporcionara la atención que se requiera.
 7. Que si en algún momento decido no participar más en el estudio ello no repercutirá sobre la atención que debo recibir.
 8. Que puedo acudir a Urgencias en caso de cualquier evento adverso de los cuales estoy plenamente informado.
 9. Que se me ha permitido externar todas las dudas acerca de la información recibida, por lo que manifiesto estar enteramente satisfecho y he comprendido claramente los alcances del estudio.
 10. Ante cualquier duda que tenga sobre el presente protocolo podrá ponerse en contacto con el Dr. Luis Antonio Moreno Ruiz al 044 55 29 02 34 85 o al 56 64 45 02 a cualquier hora del día o localizarlo personalmente en el Hospital de Cardiología.
- Con todo ello expreso mi CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTANEO Y SIN PRESIÓN alguna para que se realicen los procedimientos requeridos para el presente estudio y AUTORIZO a los responsables del proyecto a utilizar la información derivada de cuestionario y resultados de muestras y exámenes.

México, Distrito Federal _____ de _____ del _____

Nombre y firma del paciente, usuario familiar, tutor o representante legal

Responsable del proyecto

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo

 ASIGNACION ALEATORIA SIMPLE PARA GRUPOS NO PAREADOS

GRUPO CASOS

2	4	5	6	7	9	11	12	13	15
16	22	23	25	26	28	30	33	34	35
36	37	41	42	43	51	52	53	54	55
56	57	58	59	61	63	64	65	72	77
79	80	81	85	86	87	89	91	96	97
98	99	100	107	109					

GRUPO CONTROL

1	3	8	10	14	17	18	19	20	21
24	27	29	31	32	38	39	40	44	45
46	47	48	49	50	60	62	66	67	68
69	70	71	73	74	75	76	78	82	83
84	88	90	92	93	94	95	101	102	103
104	105	106	108	110					