



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION  
SECRETARIA DE SALUD  
HOSPITAL JUAREZ DE MEXICO**

**INCIDENCIA DE EVENTOS CARDIOVASCULARES EN SUJETOS CON  
SINDROME ISQUEMICO CORONARIO AGUDO Y DIABETES MELLITUS  
ASOCIADO A CONCENTRACIONES ALTAS DE PROTEINA C REACTIVA DE  
ALTA SENSIBILIDAD Y HEMOGLOBINA GLUCOSILADA.**

**TESIS  
PARA OBTENER EL TITULO DE  
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA**

**PRESENTA  
: DR JORGE VALENTIN LOPEZ SOLORZANO**

**ASESOR DE TESIS: DR ALFONSO VAZQUEZ MARTINEZ DE VELASCO**

**MEXICO DF**

**AGOSTO 2010**



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.



## AUTORIZACION DE TESIS

---

FIRMA

DR. GUILLERMO HERNANDEZ VALENCIA  
JEFE DE LA DIVISION DE ENSEÑANZA

---

FIRMA

DR. ISMAEL HERNANDEZ SANTAMARIA  
JEFE DE LA DIVISION DE MEDICINA CRÍTICA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA

---

FIRMA

DR. ALFONSO VAZQUEZ MARTINEZ DE VELASCO  
JEFE DE LA UNIDAD DE CUIDADOS CORONARIOS  
ASESOR DE TESIS

**FOLIO DE REGISTRO DEL PROTOCOLO: HJM1713/09.07.14-R**



## AGRADECIMIENTOS

### **A MI MADRE**

MI ADMIRACION Y RESPETO POR SU RECUERDO ETERNO.

### **A MI PADRE**

POR SER UN HOMBRE JUSTO Y TENAZ PESE A TODAS LAS ADVERSIDADES.

### **A MI ESPOSA.**

SHANI

A QUIEN AMO PROFUNDAMENTE.

### **A MIS HIJOS**

JORGITO Y DANIEL

MIS ESTIMULOS CONSTANTES PARA LA VIDA.



## **AGRADECIMIENTOS**

### **AL DR HERNANDEZ SANTAMARIA**

POR SU CALIDAD HUMANA Y POR SU INFATIGABLE ESFUERZO PARA NUESTRA FORMACION.

### **AL DR ALFONSO VAZQUEZ MARTINEZ DE VELASCO**

MI AGRADECIMIENTO PERDURABLE POR SUS ENSEÑANZAS EN ESTE LARGO CAMINO



## INTRODUCCION

Los individuos con diabetes tipo II tienen un riesgo elevado para contraer diversos problemas de salud serios, incluyendo enfermedad cardiovascular, muerte prematura, falla renal, amputación, fracturas Etc. En estudios epidemiológicos la incidencia de la mayoría de estas complicaciones están directamente asociadas con el grado de hiperglicemia. Un incremento del 1% en el nivel de hemoglobina glicada (HbA1C) está asociada con una elevación del 18% en el riesgo de eventos cardiovasculares, un aumento del 12 al 14% en el riesgo de muerte y un incremento del 37% en el riesgo de retinopatía o falla renal.<sup>1</sup>

En contraparte, en un meta-análisis reciente se observó que una reducción del 0.9% en la concentración de HbA1C logró una reducción del 17% de infarto de miocardio no fatal, 15% de reducción en eventos de enfermedad arterial coronaria y un 7% en eventos vasculares cerebrales.<sup>2</sup>

Varios estudios han investigado el papel de la PCR en la predicción de eventos recurrentes en pacientes con síndrome coronario agudo.

Uno de estos estudios observó que una PCR elevada al ingreso por infarto de miocardio con elevación del segmento ST se asoció con una tasa seis veces



Superior de eventos isquémicos (angina recurrente, infarto de miocardio) y una menor tasa de supervivencia a 1 año sin eventos adversos.<sup>3</sup>

En otro estudio, la PCR previa al alta en el marco de angina inestable se asoció con una tasa ocho veces superior de infarto de miocardio nuevo o recurrente en las 2 semanas siguientes al alta y con una menor tasa de supervivencia a 1 año sin eventos adversos.<sup>4</sup>

Múltiples estudios prospectivos han documentado el valor pronóstico adverso de las concentraciones elevadas de hemoglobina glicada y proteína C reactiva de alta sensibilidad, sin embargo estos marcadores han sido abordados separadamente. El presente estudio pretende documentar la incidencia de eventos cardiovasculares en sujetos con concentraciones elevadas de hemoglobina glicada asociada a niveles altos de proteína C reactiva de alta sensibilidad.



## ANTECEDENTES

La inflamación es una característica común en todas las fases de la aterotrombosis y proporciona un vínculo fisiopatológico crítico entre la formación de la placa y la rotura aguda que conduce a la oclusión y al infarto. La formación de la estría grasa, la primera fase de la aterogenia, implica la llegada de leucocitos por expresión de moléculas de adherencia en las células endoteliales, efecto que a su vez se debe a las citocinas inflamatorias tales como la interleucina 1 y el factor de necrosis tumoral alfa. La emigración posterior de las células inflamatorias hacia el espacio subendotelial requiere una quimiotaxis controlada por quimocinas inducidas por las citocinas primarias. Las células mononucleares de este infiltrado inicial y las células vasculares intrínsecas liberan a continuación factores de crecimiento que estimulan la proliferación de las células musculares lisas y facilitan la progresión de la placa. Las complicaciones trómboticas de esta suelen depender de su ruptura física, por lo general asociada a signos de inflamación local como sistémica, tales como el ligando CD40, pueden inducir la expresión de factores místicos y fomentar la formación de trombo. Además las citocinas proinflamatorias primarias inducen la expresión de citocinas mensajeras que, como la interleucina-6, pueden viajar desde los focos locales de inflamación al hígado donde desencadenan una modificación del programa de la síntesis proteica característica de la fase aguda, el reactante de fase aguda, proteína C reactiva (PCR), un marcador simple de la





Inflamación que se produce posteriormente, ha resultado ser un factor de riesgo cardiovascular importante.<sup>5</sup>

La determinación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), un biomarcador inflamatorio que predice independientemente eventos vasculares futuros, mejora la clasificación de riesgo, independientemente del nivel de colesterol de baja densidad (LDL). Se ha demostrado que el tratamiento con estatinas disminuye los niveles de PCRhs y que en personas sanas, en pacientes con cardiopatía coronaria estable y con síndrome coronario agudo, la magnitud del beneficio asociado al tratamiento con estatinas se correlaciona en parte con el nivel alcanzado de proteína C reactiva de alta sensibilidad.<sup>6</sup>

La PCR formada por 5 subunidades de 23 KD, es un miembro circulante de la familia pentraxina que interviene de forma importante en la respuesta inmunitaria innata. Aunque se genera fundamentalmente en el hígado, datos recientes indican que las células de las arterias coronarias humanas, sobre todo de la íntima aterosclerótica, también pueden sintetizarla. La PCR no es un simple marcador de la inflamación sino que podría influir directamente sobre la vulnerabilidad vascular a través de varios mecanismos entre ellos una mayor expresión de las moléculas de adherencias locales, una reducción de la bioactividad del óxido nítrico endotelial, una alteración de la captación de colesterol de baja densidad (LDL) por los macrófagos y la colonización con



Complemento de las lesiones ateroscleróticas. Además la expresión de PCR humana fomenta de forma directa la trombosis intravascular y acelera la aterogenia.<sup>5</sup>

En las personas sanas, en ausencia de estados inflamatorios activos, las concentraciones de PCR suelen hallarse por debajo de 1 mg/dl.<sup>7</sup>

### **Proteína C reactiva y predicción de eventos cardiovasculares en individuos con enfermedad preexistente**

Varios estudios han investigado el papel de la PCR en la predicción de eventos recurrentes en pacientes con síndrome coronario agudo.

Uno de estos estudios observó que una PCR elevada al ingreso por infarto de miocardio con elevación del segmento ST se asoció con una tasa seis veces superior de eventos isquémicos (angina recurrente, infarto de miocardio) y una tasa menor de supervivencia a 1 año sin eventos adversos.<sup>7</sup>

En otro estudio, la PCR previa al alta en el marco de angina inestable se asoció con una tasa ocho veces superior de infarto de miocardio nuevo o recurrente en las 2 semanas siguientes al alta y con una menor tasa de supervivencia a 1 año sin eventos adversos.<sup>4, 19</sup>



En el estudio *Clinical Relevante of C reactive Protein During Follow-up of patients with acute Coronary Síndromes in the Aggrastatto Zocor Trial*, Morrow y cols., al evaluar los niveles de PCRhs a los 30 días y 4 meses en pacientes con síndrome coronario agudo con o sin elevación del segmento ST, reportaron que los pacientes con PCRhs mayor de 3 mgs/l a los 30 días tuvieron mayor mortalidad a los dos años cuando fueron comparados con aquellos con concentraciones de 1 a 3 mgs/dl o PCRhs menor de 1 mgs/l (6.1% vs 3.7% vs 1.6%  $p < 0.0001$ ). Los resultados fueron similares con niveles de PCRhs medidos a los 4 meses. Los pacientes con nivel de PCRhs  $> 3$  mgs/l tuvieron un incremento de 3 veces el riesgo de muerte (HR 3.7; IC 95, 1.9 a 7.2) comparados con aquellos con niveles menor de 1 mgs/dl. Los pacientes asignados a una estrategia temprana con estatina tuvieron más probabilidad de alcanzar niveles de PCRhs inferiores a 1 mgs/l a los 30 días ( $p=0.028$ ) y a los 4 meses ( $p=0.0001$ ).<sup>8</sup>

En un reciente estudio aleatorizado y controlado de tratamiento hipolipemiante en pacientes con síndromes coronarios agudos, el logro de una menor concentración de PCR a los 30 días después de un evento adverso (reducción del 38% del nivel de PCRhs  $p=0.001$ ; PCRhs basal en el grupo asignado a atorvastatina 12.2 mgs/dl y al final del estudio 1.3 mgs/l) se asoció con una mejoría significativa en la supervivencia a los 2 años sin eventos cardiovasculares mayores (reducción del 16 % de muerte de cualquier causa,



Infarto de miocardio, angina inestable, revascularización y evento vascular cerebral). Aunque los autores subrayan que la disminución del colesterol de baja densidad (C-LDL) por debajo de 70 mgs/dl y de la PCR por debajo de 1 mg/l se asocia con una menor tasa de eventos adversos, es interesante señalar que esta reducción fue mínima en comparación con una disminución solo del C-LDL por debajo de 70 mgs/dl (1.9 frente a 2.7 eventos adversos por 100 personas-año).<sup>9</sup>

Las concentraciones de PCRhs superiores a 3 mgs/l constituyen un valor predictivo para los episodios coronarios recidivantes y las complicaciones trombóticas tras la angioplastia y son un signo de mal pronóstico en los casos de angina inestable y de complicaciones vasculares tras la cirugía de derivación. Todos estos datos respaldan la hipótesis de que la inflamación es un factor de importancia esencial durante todo el proceso aterotrombótico.<sup>5</sup>

Estas observaciones ayudan a explicar el hecho de que las intervenciones terapéuticas agresivas tengan más probabilidades de resultar beneficiosas en los pacientes con concentraciones elevadas de PCR que en los enfermos con concentraciones bajas.<sup>5</sup>

Las estatinas reducen las concentraciones de PCRhs por mecanismos que en gran parte no guardan relación con los asociados a la reducción del colesterol de



Baja densidad (LDL). Los datos procedentes de los estudios de prevención primaria y secundaria indican que el beneficio relativo del tratamiento con estatinas en cuanto a la reducción de los episodios cardiovasculares podrían ser mayor en las personas con concentraciones elevadas de PCRhs. Por ejemplo en el estudio *Efects of atorvastatina on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Síndromes (MIRACL)*, se randomizaron a pacientes a recibir tratamiento con atorvastatina 80 mgs o placebo 24 y 96 hrs. después de la hospitalización por síndrome isquémico coronario agudo: angina inestable o infarto de miocardio sin onda Q, con media de seguimiento de 16 semanas, el objetivo final fue un compuesto de muerte, infarto agudo de miocardio no fatal, paro cardíaco con resucitación, isquemia miocárdica recurrente. Se observó en el grupo de atorvastatina una reducción absoluta del objetivo primario del 0.8%, (los eventos del objetivo primario compuesto ocurrieron en el 14.8% en el grupo de atorvastatina y 17.4% en el grupo placebo; riesgo relativo 0.84;95% de intervalo de confianza, 0.57-0.95,  $p=.02$ ), observaron que el beneficio de atorvastatina no parece depender del nivel basal de lipoproteínas de baja densidad (LDL), por lo que sugieren que la decisión de iniciar la terapia con estatinas no debería estar influenciado por el nivel de lípidos al momento del ingreso hospitalario. Hubo una reducción del 34% del nivel de la PCRhs en comparación con el grupo placebo.<sup>10</sup>



Las concentraciones elevadas de PCRhs no solo permiten predecir los episodios cardiovasculares, sino también la aparición de diabetes mellitus tipo 2, quizás debido a la correlación entre dichas concentraciones y varios componentes del síndrome metabólico, entre ellos algunos que no son fáciles de medir en la

Práctica clínica, como la sensibilidad a la insulina, la disfunción endotelial y la hipofibrinólisis.

Incluso en los pacientes con definición ATP III (Nacional Cholesterol Education Program Adult Treatment) de síndrome metabólico, las concentraciones de PCRhs inferiores a 1 mg/l, de 1 a 3 mg/l o mayores de 3 mg/l definen grupos de riesgo bajo, moderado y alto de futuros episodios vasculares.<sup>11</sup>

### **Proteína C reactiva y predicción de eventos cardiovasculares en individuos asintomáticos**

En el campo de la prevención primaria numerosos estudios epidemiológicos prospectivos demostraron convincente que la PCR, cuando se mide con nuevos análisis de alta sensibilidad (PCRhs), constituye un factor de predicción potente e independiente del riesgo de infarto de miocardio, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica y muerte súbita de origen cardíaco, incluso en personas aparentemente sanas.<sup>5</sup>



En el reciente estudio JUPITER (Justificación del uso de Estatinas en la Prevención: un estudio de intervención que Valora la Rosuvastatina) se planteó la hipótesis de que los individuos con niveles elevados de proteína C reactiva de alta sensibilidad pero sin hiperlipidemia podrían beneficiarse con tratamiento con estatinas, incluyo a sujetos aparentemente sanos con colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL) menores de 130 mgs por decilitro y niveles elevados de PCRhs de 2.0 mgs por litro o mayores para recibir rosuvastatina, 20 mgs diarios o placebo, durante una media de seguimiento de 1.9 años concluyo que la rosuvastatina disminuye significativamente la incidencia de eventos cardiovasculares mayores: infarto agudo de miocardio, evento vascular cerebral, revascularización arterial, hospitalización por angina inestable o muerte por causas cardiovasculares.<sup>6</sup>

En la mayoría de los estudios publicados hasta la fecha, las concentraciones de PCRhs permiten predecir el riesgo posterior mejor que las concentraciones de colesterol LDL. Sin embargo, como las concentraciones de PCRhs reflejan un componente de riesgo vascular muy distinto del asociado al colesterol, la adición de la PCRhs al estudio de los lípidos proporciona una oportunidad importante para mejorar la predicción del riesgo global. Desde un punto de vista clínico, el riesgo es mayor en la personas con PCRhs y concentración bajas de colesterol de baja densidad, que en las personas con concentraciones elevadas de colesterol LDL pero con concentraciones bajas de PCRhs.<sup>5</sup>



Teniendo en gran medida, estos datos, la American Heart Association y los Centres for Disease Control y Prevention publicaron las directrices para el uso de las PCRhs en la práctica clínica. Las concentraciones de PCRhs inferiores a 1 mg/dl, situadas entre 1 a 3 mgs/dl y mayores de 3 mgs/dl deben ser interpretadas, respectivamente, como factores de riesgo vascular bajo, moderado y elevado.<sup>5</sup>

En *the Women's Health Study*, Ridker y cols., reportó que el nivel de proteína C reactiva de al menos 3 mgs/dl comparado con aquellos de menos de 1 mg/dl, tienen un riesgo relativo para enfermedad arterial coronaria de 1.5 (95% de intervalo de confianza) después del ajuste del score de riesgo de Framingham y la presencia o ausencia de diabetes.<sup>12, 17</sup>

En *The Atherosclerosis Risk in communities Study*, Ballantyne y cols, reportaron un riesgo relativo de enfermedad coronaria de 1.72 (95% de intervalo de confianza 1.24 a 2.29) entre sujetos con niveles de proteína C reactiva de al menos 3 mgs/dl, comparado con aquellos individuos con valor menor de 1 mgs/dl.<sup>12, 18</sup>

Se han observado pronósticos peores en los pacientes diabéticos con infarto agudo de miocardio y cifras elevadas de glicemia desde el inicio, en comparación con los pacientes sin hiperglicemia. En varios estudios se ha





demostrado esta asociación incluso en los pacientes sin un diagnóstico previo de diabetes. Además esta asociación se ha detectado en pacientes con infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST y angina inestable/infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST y ha sido independiente de otros factores de riesgo iniciales. En otros estudios se ha establecido una asociación similar con el control insuficiente de glucemia determinado mediante la hemoglobina glucosilada (HbA1C). Por lo tanto en pacientes con angina inestable/infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST la existencia de una glucemia elevada en el momento del episodio se asocia a una mortalidad a largo plazo significativamente mayor, con independencia de los antecedentes de diabetes, este es un factor de riesgo no susceptible de modificación mediante tratamiento activo.<sup>5</sup>

En el estudio Action to control Cardiovascular Risk en Diabetes (ACCORD), el promedio de HbA1C (8.1%) al momento de la randomización influyó en el exceso de mortalidad observado en el grupo de control intensivo de la hemoglobina glicada.<sup>1</sup>

La hemoglobina glucosilada (HBA1C) proporciona el promedio de glicemia en los 2 a 3 meses precedentes, la correlación entre el nivel de HBA1C y nivel de glucosa plasmática son los siguientes:<sup>13</sup>



AC (%)	Glucosa plasmática media	
	Mgs/dl	Mmol/L
6	135	7.5
7	170	9.5
8	205	11.5
9	240	13.5
10	275	15.5
11	310	17.5
12	345	19.5

Los niveles recomendados publicados en el Journal de American Collage de Cardiology para HBA1C es por debajo o alrededor de 7%. En pacientes con evidencia microvascular de complicaciones sugieren un nivel de hemoglobina glucosilada menor de 7%.<sup>14</sup>



## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

Los pacientes con diabetes mellitus con un síndrome isquémico coronario agudo y con concentraciones elevadas de hemoglobina glicada y proteína C reactiva de alta sensibilidad presentan mayores complicaciones cardiovasculares.

## **PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN**

¿La asociación de concentraciones elevadas de hemoglobina glicada y proteína C reactiva de alta sensibilidad en sujetos diabéticos con un síndrome isquémico coronario agudo se asocia a mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares que las reportadas aisladamente?

## **OBJETIVO PRIMARIO**

Determinar la incidencia de infarto agudo de miocardio, hospitalización por angina inestable o muerte en sujetos diabéticos con un síndrome isquémico coronario agudo asociado con concentraciones elevadas de hemoglobina glicada y proteína C reactiva de alta sensibilidad.

## **OBJETIVO SECUNDARIO**

- Determinar las concentraciones de hemoglobina glicada en sujetos diabéticos con presentación de un síndrome isquémico coronario agudo



- Determinar las concentraciones de proteína C reactiva de alta sensibilidad en sujetos diabéticos con presentación de un síndrome isquémico coronario agudo.

## **HIPÓTESIS**

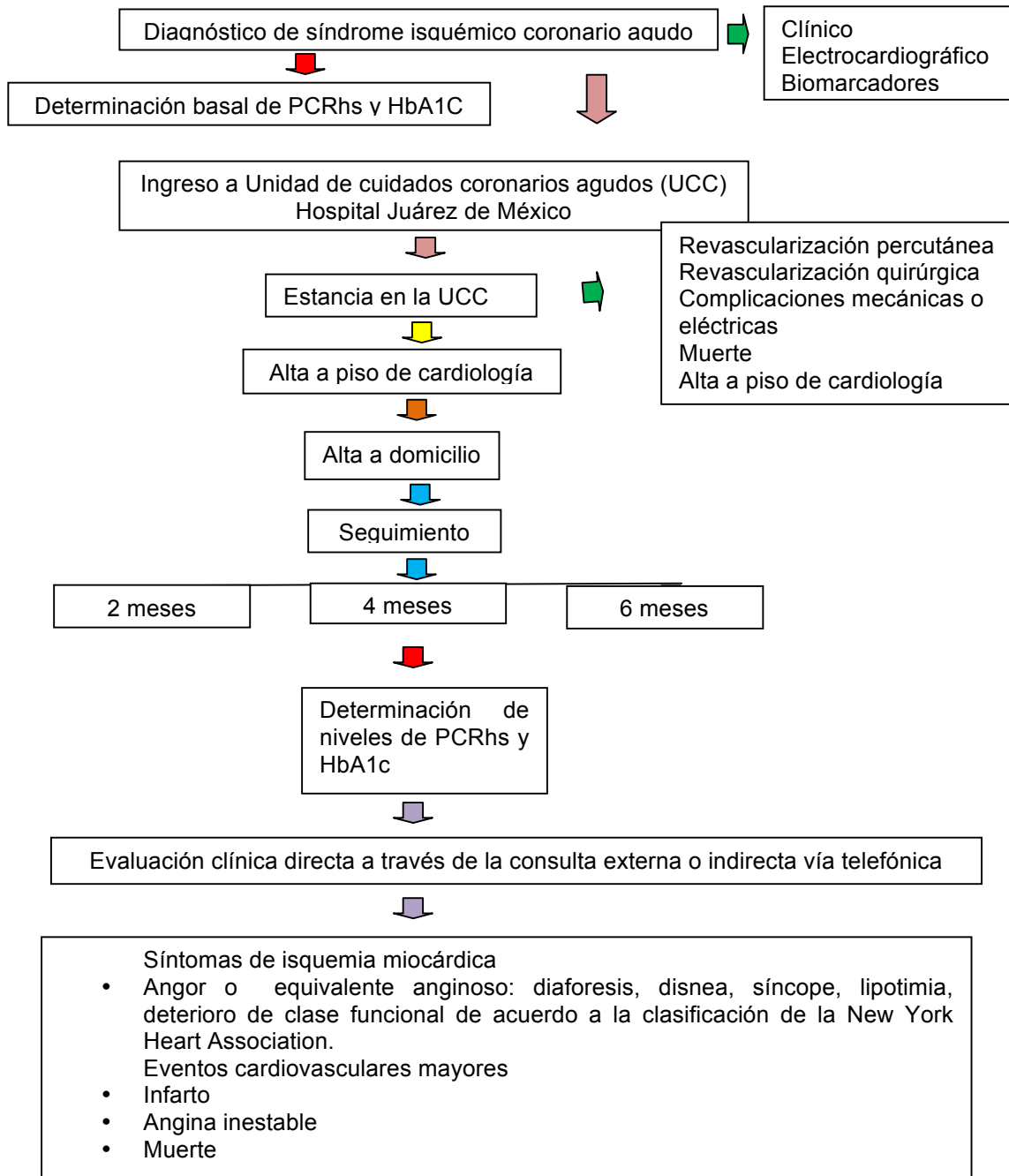
Los pacientes diabéticos con un síndrome isquémico coronario agudo asociado con concentraciones elevadas de hemoglobina glicada y proteína C reactiva de alta sensibilidad presentan mayor incidencia de complicaciones cardiovasculares.

## **DISEÑO DEL ESTUDIO**

- Estudio clínico descriptivo
- Prospectivo
- Longitudinal



## FLUJOGRAMA





## CRITERIOS DE SELECCIÓN

### **Inclusión:**

Hombres y mujeres quienes sean ingresados a la unidad de cuidados intensivos coronarios del Hospital Juárez de México Dentro del rango de edad de 18 años a 90 años ,Con diagnóstico de síndrome isquémico coronario agudo tipo infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, sin elevación del segmento ST o angina inestable.

Con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II

### **No inclusión:**

Pacientes no diabéticos.

Presentación inicial de bloqueo completo de rama izquierda

Ritmo de marcapasos

Insuficiencia renal que precisa diálisis.

Tratamiento actual con estatinas

Cirugía de revascularización coronaria o angioplastia coronaria trasluminal percutánea (ICP) en los 6 meses previos.

### **Eliminación:**

Extravío del paciente durante el periodo de seguimiento debido a cambio de residencia, por no tener acceso a red de telefonía móvil o domiciliaria, abandono por iniciativa propia de las citas medicas de control en la consulta



externa de nuestra institución y por deseo del paciente de no participar en el estudio.

## **DEFINICIÓN DE VARIABLE:**

### **Independiente:**

- Cuantificación de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs)
- Definición conceptual: Reactante de fase aguda que se eleva en el síndrome isquémico coronario agudo.
- Tipo de variable: cuantitativa
- Escala de medición: miligramos por litro.
- Descripción operativa: se obtendrá 3 ml de muestra sanguínea en tubo rojo al momento del ingreso hospitalario y se enviará a laboratorio para el análisis correspondiente.
- Valores de corte:

<b>NIVEL</b>	<b>VALOR DE REFERENCIA</b>
	<b>NORMAL</b>
Bajo	< de 1 mg/dl
Moderado	2 a 2.9 mgs/dl
Alto	> de 3 mgs/dl



## Independiente

- Cuantificación de hemoglobina glucosilada (HbAc1).
- Definición conceptual: Porcentaje de hemoglobina unida a la glucosa. Determina el nivel promedio de glucosa en los cuatro últimos meses.
- Tipo de variable: cualitativa
- Escala de medición: expresado en porcentaje (%)
- Valor de referencia normal: < 7%
- Descripción operativa: se obtendrá 3 ml de muestra sanguínea en tubo rojo al momento del ingreso hospitalario y se enviará a laboratorio para el análisis correspondiente.

## Dependiente

- Infarto agudo de miocardio
- Definición conceptual: presencia síntomas sugestivos de isquemia, con evidencia electrocardiográfica y/o biomarcadores de necrosis acorde a la definición universal de infarto miocardio.<sup>15</sup>
- Tipo: nominal
- Escala de medición: cualitativa
- Categorías: presente o ausente
- Descripción operativa: ante la sospecha clínica de un evento coronario agudo se obtendrá un registro electrocardiográfico de 12 derivaciones y determinación de biomarcadores de necrosis, los siguientes hallazgos serán concluyentes de infarto agudo de miocardio (con o sin elevación del





segmento ST), Elevación y/o descenso de biomarcadores cardiacos (preferiblemente troponinas) con al menos un valor arriba del percentil 99 del limite superior de referencia y con al menos uno de los siguientes:

✓ Elevación del segmento ST en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda o bloqueo de rama izquierda del haz de his:

✓ Nueva elevación del ST en el punto J en dos derivaciones contiguas: mayor o igual 0.2 mv en hombres o mayor o igual a 0.15 mv en mujeres en derivaciones V2 a V3 y/o mayor o igual a 0.1 mv en otras derivaciones

✓ Depresión del ST y cambios en la onda T en ausencia de hipertrofia ventricular izquierda o bloqueo de rama izquierda del haz de his:

✓ Nueva depresión horizontal mayor o igual a 0.05 mv en dos derivaciones contiguas; y/o inversión de la onda T mayor o igual 0.1 mv en dos derivaciones contiguas con ondas R prominentes o relación R/S mayor de 1. Ondas Q

Nueva evidencia de perdida de miocardio viable o nueva alteración en la motilidad regional de la pared ventricular en un estudio de imagen.

### **Dependiente**

- Angina inestable
- Tipo: nominal
- Escala de medición: cualitativa



- Categorías: presente o ausente
- Descripción operativa: ante la sospecha clínica de un SICA se obtendrá un registro ECG de 12 derivaciones y determinación de biomarcadores de necrosis, los siguientes hallazgos serán concluyentes de angina inestable: discomfort en el tórax, cuello, mandíbula, brazo, hombro, espalda o epigástrico o con inexplicable disnea sin discomfort, que dura al menos 10 minutos y ocurre en reposo, combinado con alguno de los siguientes: depresión del segmento ST o inversión prominente de ondas T y/o biomarcadores de necrosis positivo (arriba del límite superior pero que no reúne el criterio de infarto de miocardio) en la ausencia de elevación del segmento ST.<sup>16</sup>
- Los biomarcadores de necrosis a utilizar serán la creatinin-cinasa y su fracción MB, troponina I y mioglobina.
- Serán determinados empleando el Test device DD Biosite Incorporated y el equipo de lectura: Triage Meter Plus. Manufacturado por BIOSITE incorporated, San Diego, CA USA.

Los valores de corte serán los siguientes:

<b>BIOMARCADOR</b>	<b>VALOR DE REFERENCIA NORMAL</b>
Mioglobina	0.0-107 ng/dl
Troponina I (Tnl)	0.0-0.40 ng/dl
Creatinin-cinasa fracción MB (CKMB)	0.0-4.3 ng/ml



### **Plan estadístico:**

- Se determinaran los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) y hemoglobina glucosilada (HbA1C) basal y a los cuatro meses, se utilizaran medidas de tendencia central: moda y mediana; y de dispersión: desviación estándar.

### **Tamaño de la muestra:**

De acuerdo al estudio *Effects of intensive glucosa lowering in type 2 diabetes (ACCORD)*<sup>1</sup> en donde el 35% de pacientes diabéticos elegibles y el 10% de pacientes con concentraciones elevadas de PCRhs en el estudio *Clinical Relevance of C Reactive Protein During Follow up of patients With Acute Coronary Syndromes in the Aggrastat to Zocor Trial*<sup>8</sup> presentaron complicaciones cardiovasculares adversas, el tamaño de la muestra que se tiene que seguir para poder observar estas complicaciones, de acuerdo al registro anual de pacientes diabéticos ingresados a la unidad de cuidados coronarios por un síndrome isquémico coronario agudo, es de: **30 pacientes**.

### **Consideración ética:**

Como se ha mencionado se realizará un estudio descriptivo, longitudinal y prospectivo, en donde la actuación por parte del investigador no se desvía más allá de los procedimientos de rutina al momento del ingreso hospitalario por



síndrome isquémico coronario agudo y consistiendo en la toma de muestras sanguíneas y su procesamiento en el laboratorio central de nuestra institución, el seguimiento en consulta externa se llevara a cabo de manera programada de acuerdo al momento del ingreso al protocolo y conclusión del periodo de seguimiento, por lo tanto no se considera pertinente el formulario de consentimiento informado.

- **Riesgo**

- ✓ Mínimo

- **Estrategias para**

- ✓ Reducir:

- ✚ preferiblemente la obtención de muestra sanguínea se hará simultáneamente a la punción para acceso venoso al momento del ingreso hospitalario, o;

- ✚ Obtención de muestras sanguíneas de acceso venoso central que por la gravedad clínica del paciente sean necesarias realizar (p, ej. Acceso venoso yugular, femoral o subclavio)

- ✓ Controlar: en caso de sangrado menor en el sitio de punción se realizara compresión externa durante 3 a 5 minutos.



## RESULTADOS

Se realizó un estudio clínico descriptivo, prospectivo y longitudinal con el propósito de determinar la incidencia de infarto agudo de miocardio, hospitalización por angina inestable o muerte en sujetos diabéticos con un síndrome isquémico coronario agudo asociado con concentraciones elevadas de hemoglobina glicada y proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Se incluyeron a 30 pacientes que reunieron los criterios de inclusión y exclusión, a quienes se les realizó determinación sérica de hemoglobina glicada (HbA1C) y proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs) basales, con seguimiento y control a los 4 meses siguientes al evento inicial.

Las concentraciones basales de hemoglobina glicada (HbA1C) de la totalidad de los pacientes incluidos estuvieron por arriba de 7% (el valor de referencia normal para HbA1C de acuerdo a la Asociación Americana para la diabetes es <7%). A los 4 meses, el 28% de los pacientes tuvieron concentraciones de HbA1C menores del 7% y el 72% por arriba de este límite. (Tabla 1, gráfica 1,5)

Las concentraciones basales de proteína C reactiva de alta sensibilidad menores a 1 mg/dl se observó en el 3% de los pacientes, el 23% tuvo concentraciones en el rango de 1 a 2.9 mg/dl y el 74% niveles mayores de 3 mg/dl. El control a los 4 meses reflejó que 40 % de los pacientes tuvieron concentraciones menores de



1mg/dl, el 48 % tuvieron cifras en el rango de 1 a 2.9 mg/dl y el 12 % niveles superiores a 3 mgs/dl. (Tabla 1, gráfica 1,5)

En relación a las complicaciones de causa cardiovascular el 27 % de los pacientes tuvo insuficiencia cardiaca, el 3% presentó angina inestable recurrente y el 70% de los pacientes permanecieron libres de eventos cardiovasculares durante los cuatro meses de seguimiento. (Tabla 2, grafica 2)

Respecto al tratamiento, en el 83% de los pacientes se llevó a cabo la angiografía coronaria con angioplastia coronaria transluminal percutánea, en el 13% se optimizó tratamiento médico sin realizarse intervencionismo coronario por comorbilidades y en un paciente (4%) se llevo a cabo revascularización quirúrgica y cambio valvular mitral. (Tabla3, gráfico 3)

Se presentaron 5 muertes de causa cardiovascular representando el 17%. (Tabla 4, gráfica 4). A continuación se desglosa las características demográficas, diagnósticos de ingreso y valores séricos basales y de control a los 4 meses de la hemoglobina glicada y proteína C reactiva de alta sensibilidad.

Un paciente con diagnostico de ingreso de síndrome isquémico coronario agudo (SICA) del tipo de infarto agudo de miocardio (IAM) con elevación del segmento ST (CESST) de localización anteroseptal, cuyo nivel de hemoglobina glicada y



PCR al ingreso fue de 8.22% y 14.9 mgs/dl, respectivamente. El ecocardiograma transtorácico reveló fracción de expulsión del 0.25%. Se le realizó angiografía coronaria revelando enfermedad trivascular, con anatomía coronaria no apropiada para angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Falleció al 2º día del evento inicial.

El segundo paciente de 62 años de edad con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 (DM) de 3 años de evolución, hipertensión arterial sistémica de 3 años de diagnóstico y obesidad grado I, cuyo diagnóstico de ingreso fue de SICA del tipo IAM de localización posteroinferior no trombolizado complicado con bloqueo auriculoventricular de 2º grado Mobitz II, con nivel sérico de HbA1C y PCR de 7.81% y 18.6 mgs/dl, respectivamente. Falleció durante las 24 hrs siguientes a su ingreso.

El tercer paciente de 53 años de edad, diabético tipo 2 de 10 años de evolución, con diagnóstico de ingreso de SICA del tipo de IAM con elevación del segmento ST en cara anteroseptal no trombolizado en clase Killip-Kimbal (KK) II, con valor inicial de HbA1C y PCR de 9.51% y 3.28 mgs/dl, respectivamente. Se le realizó angiografía coronaria revelando oclusión total en el segmento proximal de la arteria descendente anterior, con fracción de expulsión del 0.30%. Falleció a los 3 meses del seguimiento.



El cuarto paciente de 63 años de edad, con tiempo de evolución de DM 2 de 25 años, con diagnóstico de ingreso de SICA del tipo de IAM con elevación del segmento ST en cara lateral trombolizado con estreptocinasa, complicado con cetoacidosis diabética y falla cardíaca aguda, cuyo valor sérico de HbA1C y PCR fue de 11.56% y 21.5 mgs/dl. Se realizó angiografía coronaria en las siguientes 24 hrs de estancia intrahospitalaria revelando enfermedad trivascular con anatomía coronaria no apropiada para ACTP. Falleció al 8º día del evento inicial.

El quinto paciente de 55 años de edad, con 2 años de diagnóstico de DM2, tabaquismo intenso, con diagnóstico de ingreso de SICA con elevación del segmento ST de localización posteroinferior, el nivel sérico de HbA1C y PCR fue de 14.92% y 15.3 mgs/dl, respectivamente. La angiografía coronaria reveló enfermedad monovaso de origen ateroscleroso con oclusión total de la CD en su segmento proximal. Tuvo ruptura de cuerda tendinosa produciendo insuficiencia mitral severa aguda el cual fue sometido a cirugía cardiovascular con cambio valvular mitral y revascularización. Fallecido durante los siguientes 4 meses de seguimiento.





## CONCLUSIONES

La aterosclerosis es la más importante de todas las complicaciones crónicas de la diabetes dado que es la causa de aproximadamente el 80% de la mortalidad diabética total.

Aunque la diabetes por sí misma acelera la aterosclerosis 200-400%, los pacientes diabéticos tienen a menudo múltiples factores de riesgo de aterosclerosis incluyendo trastornos concomitantes o relacionados como son la hipertensión, la hiperlipidemia, así como la obesidad.

Los resultados observados en el estudio denota el control insuficiente de la glicemia determinada por el nivel de hemoglobina glicada al momento del ingreso en donde el valor promedio fue de 9.46 %. El control a los 4 meses no es muy alentador para la reducción del riesgo de muerte y eventos cardiovasculares mayores y la supervivencia a dos años se verá marcadamente reducida de no implementar un manejo multidisciplinario de la diabetes mellitus.

Definir los objetivos del tratamiento, la prevención de complicaciones son metas reales para todos los individuos con diabetes. El tratamiento ideal es inalcanzable en la actualidad pero debemos hacer todos los esfuerzos para lograr los objetivos del tratamiento que proporcionen una mínima morbilidad y mortalidad para todos los pacientes diabéticos.

Parte importante en el tratamiento es la terapia médica nutricional cuyo objetivo es alcanzar niveles de glucosa cercanos a lo normal con un régimen alimenticio



que proporcione las calorías adecuadas para un peso razonable, un crecimiento y desarrollo normales.

El tratamiento farmacológico con sulfonilureas, con metformina, tiazolinedionas e insulina deberá ser individualizado tomando en cuenta factores como obesidad, tiempo de evolución de la diabetes, presencia o ausencia de complicaciones micro o macrovasculares.

Nuestra especialidad en cardiología nos liga estrechamente con el paciente diabético, ya sea para el control de comorbilidades tales como hipertensión arterial sistémica o complicaciones cardiovasculares que nos compromete a tener claro los objetivos del tratamiento, pero también nos obliga a tener presente nuestras limitaciones en el complejo tratamiento del paciente diabético.

La determinación de la proteína C reactiva de alta sensibilidad (PCRhs), un biomarcador inflamatorio que predice independientemente eventos vasculares futuros, mejora la clasificación de riesgo, independientemente del nivel de colesterol de baja densidad (LDL).

Se observaron altas concentraciones basales de proteína C reactiva (74% de los pacientes tuvieron niveles superiores a 3 mgs/dl) que contrasta con los controles a los 4 meses, en donde observamos una tendencia a la baja, sin embargo, una



población importante de pacientes continúan con riesgo moderado para sufrir eventos cardiovasculares a futuro al tener niveles séricos en el rango de 1 a 2.9 mgs/dl (48% de los pacientes).

El 12 % de los pacientes tienen un riesgo alto de muerte a dos años por presentar cifras de PCRhs mayores de 3 mgs/dl. Lo anterior está sustentado en el estudio *Clinical Relevante of C reactive Protein During Follow-up of patients with acute Coronary Síndromes in the Aggrastatto Zocor Trial* en donde niveles séricos de PCR superiores a 3 mg/dl a los 4 meses del evento inicial se asoció con riesgo de mortalidad del 6.1% a los dos años cuando fue comparado con concentraciones de 1 a 3 mg/dl o PCRhs menor de 1 mg/dl (3.7%, 1.6%, respectivamente). El seguimiento de tales pacientes no está al alcance de este trabajo.

Se ha demostrado que el tratamiento con estatinas disminuye los niveles de PCRhs y que en pacientes con síndrome coronario agudo, la magnitud del beneficio asociado al tratamiento con estatinas se correlaciona en parte con el nivel alcanzado de proteína C reactiva de alta sensibilidad, con fundamento en este concepto debemos supervisar estrechamente que el paciente se apegue al tratamiento farmacológico.



Las mayores concentraciones séricas de PCR de alta sensibilidad reportados en este estudio fueron observados en los pacientes que fallecieron durante el seguimiento, concordando con lo reportado en la literatura.

No ocurrió lo mismo con los niveles de hemoglobina glicada cuyos valores basales no se correlacionaron con las concentraciones más altas en los pacientes que fallecieron cuando se comparó con la población sujeta total.



## **BIBLIOGRAFIA.**

- 1) Gerstein HC. Effects of intensive glucose Lowering in Type 2 Diabetes. N Engl Med 2008; 2545-59
- 2) Kausik K Ray. Effect of intensive control of glucose on cardiovascular outcomes and death in patients with diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. Lancet 2009; 373;1765-1735
- 3) Vargas Barron J. Tratado de cardiología. 2006. Pág. 168-175
- 4) Biasucci LM. Elevated levels of C reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. Circulation 1999;99;855-860
- 5) Braunwald. Tratado de cardiología. 7a ed. Vol 2. 2006. Pág. 948-951.
- 6) Ridker PM. Justificación del uso de estatinas en la prevención: un estudio de intervención que valora la rosuvastatina (JUPITER). N Engl J Med 2008; 359:2195-207
- 7) Topol EJ. Tratado de Medicina Cardiovascular. 3ª edición. 2008. Pág. 141:149



- 8) Morrow DA. Clinical Relevance of C Reactive Protein During Follow up of patients With Acute Coronary Syndromes in the Aggrastat to Zocor Trial. *Circulation* 2006; 114:281-288
  
- 9) Cannon CP. Intensive versus Moderate Lipid Lowering with Statins after Acute Coronary Syndromes (PROVE-IT-TIMI-22). *N Engl* 2004;350:1495-504
  
- 10) Schwartz GC. Effects of atorvastatin on Early Recurrent Ischemic Events in Acute Coronary Syndromes (MIRACL). *JAMA* 2001;285:1711-1718
  
- 11) Stone NJ. Recent National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Update: adjustments and options. *Am J Cardiol* 2005;96(suppl):53E-59E.
  
- 12) Pai JK. Inflammatory Markers and the Risk of Coronary Heart Disease in Men and Women. *N Engl J Med* 2004; 351: 2599-610
  
- 13) American Diabetes Association. Standards of Medical Care for patients With Diabetes Mellitus. *Diabetes care* 2003; 26;(Suppl 1) S33-S46.

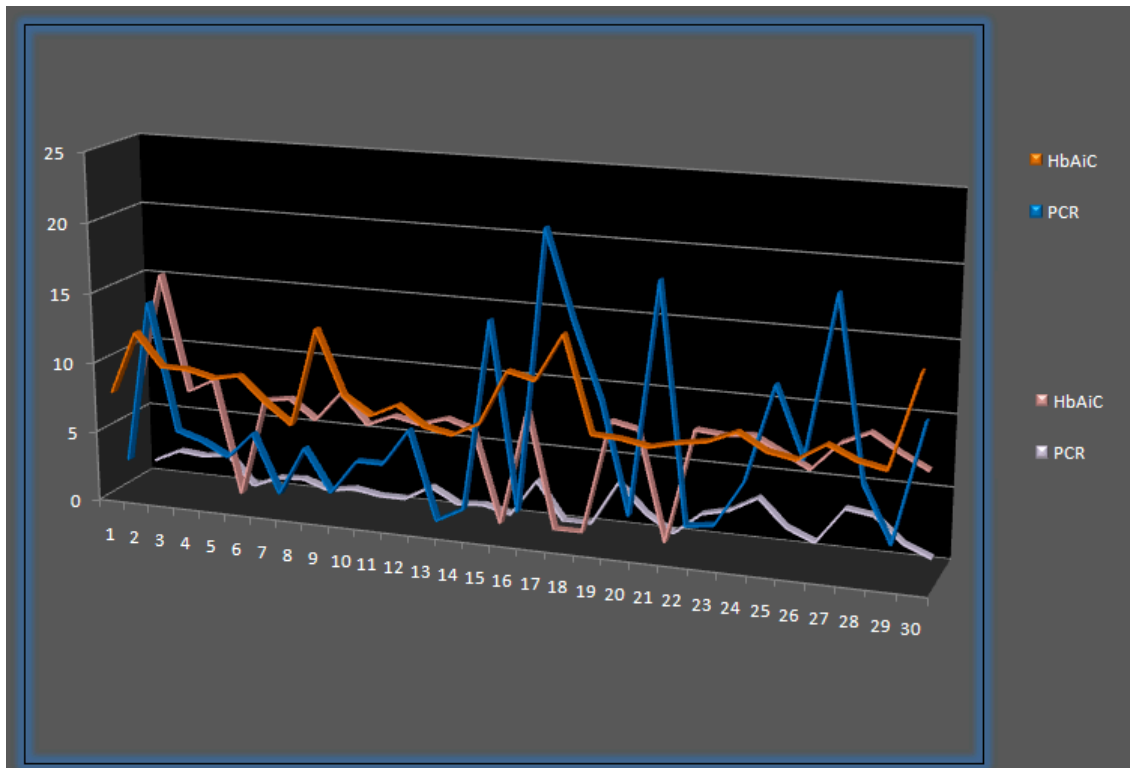


- 14) Skyler JS. Intensive Glycemic Control and the Prevention of Cardiovascular Events: implications of the ACCORD, ADVANCE and VA diabetes Trial. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:298-304.
- 15) Thygesen KA. Universal definition of myocardial Infarction. *Circulation* 2007;116-0
- 16) Anderson JL. ACC/AHA 2007. Guidelines for the management of patients with/non ST elevation myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:e1448-e304
- 17) Nissen SE. Effect of Intensive Compared With Moderate Lipid Lowering Therapy on Progresion of Coronary Atherosclerosis. *JAMA* 2004;291:1071-1080.
- 18) Smith SC. Allen J. AHA/ACC Guidelines for secondary prevention for patients with coronary and other atherosclerotic vascular disease: 2006 update. *JACC VOL 47, No 47,2006:2130-2009*
- 19) Tommasi SC. C reactive protein as a marker for cardiac ischemic events in the year after a first uncomplicated myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1999; 83;1595-1599



TABLA (1)

VALORES COMPARATIVOS







COMPLICACIONES			
INFARTO RECURRENTE	ICC	ANGINA INESTABLE	SIN COMPLICACIONES
	5	16	1
	8		2
	11		3
	15		4
	17		6
	18		7
	19		9
	21		10
			12
			13
			14
			20
			22
			23
			24
			25
			26
			27
			28
			29
			30

GRAFICA (1)

TABLA (2)





**GRAFICA (2)**

TIPO DE TRATAMIENTO			
	TX FARMACOLOGICO	CATETERISMO CARDIACO	TX. QUIRURGICO
P	3	1	18
A	8	2	
C	21	4	
I	25	5	
E		6	
N		7	
T		9	
E		10	
S		11	
		12	
		13	
		14	
		15	
		16	
		17	
		19	
		20	
		22	
		23	
		24	
		26	
		27	
		28	
		29	
		30	

**TABLA (3)**

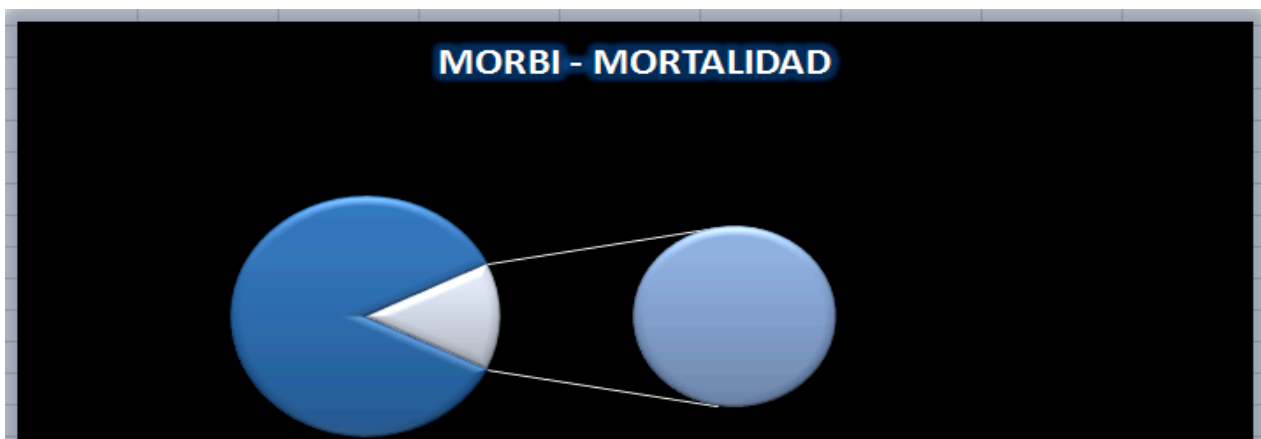




GRAFICA (3)

MORBI - MORTALIDAD		
	MORBILIDAD	MORTALIDAD
P A C I E N T E S	1	5
	2	
	3	15
	4	
	6	17
	7	
	8	18
	9	
	10	21
	11	
	12	
	13	
	14	
	16	
	19	
	20	
	22	
	23	
	24	
	25	
	26	
	27	
	28	
	29	
	30	

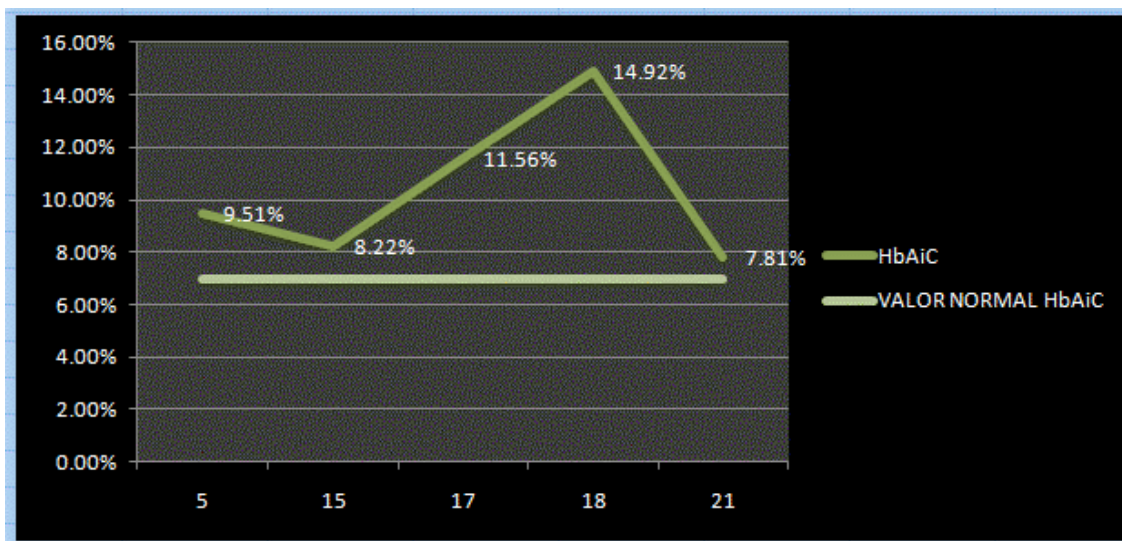
TABLA (4)



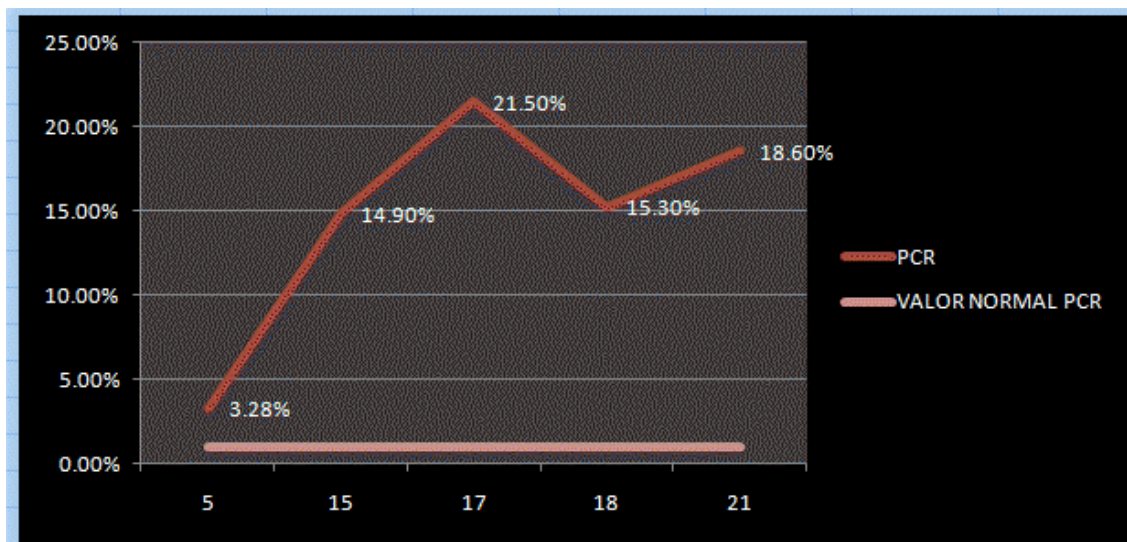


### GRAFICA (4)

GRAFICA 5. MORTALIDAD Y CONCENTRACIONES BASALES DE HEMOGLOBINA GLICADA.



GRAFICA 6. MORTALIDAD Y CONCENTRACIONES BASALES DE PCR.





**Cronograma de actividades**

MAY					
ABR					X
MAR				X	
FEB			X		
ENE			X		
DIC			X		
NOV			X		
OCT			X		
SEPT		X	X		
AGOS		X	X		
JUL		X	X		
JUN		X	X		
MAY	X				
<b>ACTIVIDADES</b>	<b>ELABORACION DEL PROTOCOLO</b>	<b>REGISTRO</b>	<b>CAPTACION DE INFORMACION</b>	<b>ANALISIS DE RESULTADOS</b>	<b>ENTREGA DEL INFROME FINAL POR ESCRITO</b>





SI ( X )  
NO ( )

ENVIO A  
PUBLICACION

