



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE CARDIOLOGÍA
IGNACIO CHÁVEZ**

**ASOCIACIÓN ENTRE LA ADMINISTRACIÓN DE GLIBENCLAMIDA Y EL
DAÑO POR REPERFUSIÓN EN PACIENTE SOMETIDOS A ANGIOPLASTÍA
PRIMARIA**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:

DR. MANUEL GALVÁN CARRASCO

ASESORES:

DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO

MÉXICO, DF. AGOSTO DEL 2011





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Dr. José Fernando Guadalajara Boo
Director de Enseñanza
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

Dr. Héctor González Pacheco
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

AGRADECIMIENTOS

A mis padres por darme el apoyo para seguir adelante y ser un ejemplo a seguir

A mis hermanos, amigos y profesores que hicieron posible este sueño

ÍNDICE

I.	Planteamiento del problema	5
II.	Marco Teórico	6
III.	Pregunta de investigación	10
IV.	Hipótesis	11
V.	Objetivos	12
VI.	Material y métodos	13
VII.	Análisis estadístico	14
VIII.	Resultados	15
IX.	Discusión	18
X.	Conclusiones	20
XI.	Referencias	21

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La glibenclamida está asociada a una mayor mortalidad hospitalaria en pacientes sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP). Esta asociación posiblemente refleje el efecto deletéreo del fármaco sobre la tolerancia del miocardio a la isquemia y a la reperfusión

MARCO TEÓRICO

La enfermedad arterial coronaria es la principal causa de muerte a nivel mundial. En México el análisis de la mortalidad en 2002 destaca que la cardiopatía isquémica fue la primera causa de muerte. De 57 millones de defunciones la enfermedad cardiovascular representó el 29%ⁱ. Uno de los principales factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad arterial coronaria es ser portador de diabetes mellitus.

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad cuya prevalencia mundial ha incrementado en los últimos años. En México, la diabetes se ha convertido en una importante causa de muerte al contribuir con un 12%ⁱⁱ. Se estima que para el año 2030 se tenga una prevalencia nacional diabetes mellitus de 10.9% y tan sólo en 2002 se registraron 114.6 nuevos casos por cada 100,000 habitantesⁱⁱⁱ. El tratamiento para esta enfermedad va dirigido a tratar la hiperglucemia, para ello existen en el mercado varias clases de medicamentos.

Las sulfonilureas son hipoglucemiantes orales que se han utilizado en la práctica clínica desde 1960^{iv}. Estos fármacos están asociados con un mayor riesgo de muerte hospitalaria en pacientes infartados sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea. En 1970 un estudio prospectivo UGKP (University Group Diabetes Program) diseñado para comparar la eficacia del tratamiento con hipoglucemiantes orales contra insulina, reportó un incremento en la mortalidad cardiovascular en los pacientes que tomaban tolbutamida^v (sulfonilurea). En 1999 Garrat et al, demostró que el riesgo de muerte hospitalaria en pacientes diabéticos que tomaban sulfonilureas con un infarto del miocardio llevados a angioplastia coronaria transluminal percutánea era del 2.7 mayor

comparado con pacientes que no recibían sulfonilureas. Este riesgo no fue explicado por incremento en el número de arritmias ventriculares, reflejando el efecto deletéreo del fármaco sobre la tolerancia del miocardio a la isquemia y a la reperfusión^{vi}.

La glibenclamida es un fármaco perteneciente a la familia de las sulfonilureas. Su utilización en México está muy difundida. La acción de la glibenclamida se inicia por medio de la unión a un canal de potasio sensible a ATP y bloqueo del mismo. La conductancia de potasio reducida y acumulación intracelular del mismo, origina despolarización de membrana y flujo de calcio hacia adentro a través de canales del calcio sensibles a voltaje, favoreciendo la secreción de insulina^{vii}. El canal de potasio sensible a ATP se encuentra en una gran cantidad de grupos celulares, incluyendo corazón, vasos sanguíneos, tejido endocrino, muscular y nervioso. La glibenclamida tiene una alta afinidad por el canal de potasio sensible a ATP localizado en el corazón y endotelio vascular, afectando el proceso de pre-condicionamiento isquémico. En el 2003 Lee y Chou demostraron que la diabetes y el uso de glibenclamida tenían efectos independientes sobre la capacidad del miocardio para tolerar la isquemia y concluyeron que la administración aguda o crónica de glibenclamida suprime el efecto protector del pre-condicionamiento isquémico^{viii}.

El pre-condicionamiento isquémico puede entenderse como un fenómeno de protección endógena por el cual el miocardio tolera mejor una agresión isquémica potencialmente letal cuando previamente ha recibido agresiones isquémicas subletales. La evidencia del papel de los canales de potasio sensibles a ATP en el pre-condicionamiento isquémico deriva del hallazgo de que los efectos benéficos

de este proceso pueden ser imitados por mecanismos endógenos que abren dicho canal, como la adenosina, la cual se incrementa durante la isquemia. En esta condición hay una depleción del ATP intracelular lo que provoca que el canal de potasio se abra, lo que evita la despolarización de la membrana celular con el consiguiente aumento del calcio intracelular, considerado como el principal mecanismo del daño por reperfusión^{ix}. La descripción experimental original tiene poco más de dos décadas y surge de una observación inesperada. Se estaba estudiando el efecto de episodios de isquemia que antecedían a una isquemia más prolongada y cuando se suponía que por un efecto acumulativo sobre el metabolismo celular se produjera mayor daño muscular, se observó un resultado paradójico, pues el tamaño del infarto fue menor que en los corazones no precondicionados. Charles Murry et al, introdujeron este concepto cuando encontraron en un modelo en perros, que cuatro ciclos de 5 minutos de oclusión de la arteria coronaria circunfleja, antes de 40 minutos de oclusión, reducía el tamaño del infarto en un 75%^x. Esto sugiere que dichos episodios cortos de isquemia que ocurren antes del infarto pueden condicionar ciertas modificaciones en la célula miocárdica que la protegen de la muerte cuando sobreviene una oclusión coronaria permanente o de duración suficiente para provocar la muerte celular. En primera instancia uno podría pensar que la protección es contra el daño isquémico, sin embargo, es interesante señalar que aparentemente el beneficio que trae consigo el pre-condicionamiento isquémico parece estar más relacionado con la atenuación del daño por reperfusión que con la atenuación del daño isquémico.

El término daño por reperfusión fue descrito por Rosenkraz y Buckberg en 1983. Llamaron así a los mecanismos responsables de los efectos adversos que se obtienen después de recanalizar una arteria ocluida^{xi}. Si la oclusión persiste en ausencia de una adecuada circulación coronaria colateral, el déficit de perfusión resultará en un daño estructural irreversible, y finalmente llevará a las células a la muerte. Si la reperfusión ocurre antes de que el daño sea irreversible, la célula puede recuperarse. Sin embargo, en contra de lo esperado, algunas células miocárdicas sufren mayor daño una vez que el flujo coronario se ha restablecido^{xii}. Este daño condicionado por la reperfusión se ha relacionado, entre otras causas, con el incremento brusco del oxígeno y del calcio^{xiii} que ocurre después de la reperfusión, con la generación de radicales libres^{xiv}, con disfunción mitocondrial, con la infiltración de diversas células inflamatorias y la generación de múltiples factores humorales mediadores de la inflamación^{xv}.

La reperfusión temprana y eficaz usando la terapia fibrinolítica y/o angioplastia primaria en los pacientes con un infarto agudo del miocardio representan las mejores estrategias para disminuir el tamaño del infarto y mejorar su pronóstico, sin embargo paradójicamente puede provocar mayor daño miocárdico y por ende disminuir los beneficios de la terapia de reperfusión, lo cual puede explicar que pese haber recibido una terapia de reperfusión exitosa, hay un 10% de mortalidad y una incidencia de 25% de insuficiencia cardíaca en estos pacientes. Algunos estudios en animales sugieren que el daño por reperfusión miocárdica es el responsable del 50% del tamaño final del infarto^{xvi}

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Estará asociada la glibenclamida a un mayor daño por reperfusión expresado como un incremento en el tamaño del infarto en pacientes diabéticos sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria?

HIPÓTESIS

Si la glibenclamida aumenta el daño por reperfusión en pacientes diabéticos sometidos a angioplastia coronaria transluminal percutánea primaria entonces provocará un incremento en el tamaño final del infarto.

OBJETIVO

Buscar una asociación entre el uso de glibenclamida y los niveles plasmáticos de enzimas cardíacas post-angioplastia primaria a las 6, 24 y 48 horas

MATERIAL Y MÉTODOS

Se diseñó un estudio observacional, longitudinal, retrolectivo, ambispectivo, abierto, no aleatorizado, para ello se revisó la base de datos de la unidad coronaria, los datos de la base fueron corroborados con el expediente clínico.

Los criterios de inclusión fueron diabéticos en los que se pudo conocer el tipo de hipoglucemiante utilizado y que fueron sometidos a angioplastia primaria, encontrando una obstrucción completa de la arteria responsable definida como un flujo TIMI 0 inicial, flujo después de la angioplastia TIMI 2 ó 3 y que tuvieran curva enzimática.

Se excluyeron del estudio a pacientes que hubieran recibido maniobras de reanimación cardiopulmonar básica y/o avanzada a su ingreso a urgencias, arteria responsable con flujo, trombosis del stent e infarto previo en las 2 semanas de su ingreso.

Se hicieron dos grupos; grupo 1 tratamiento con glibenclamida y grupo 2 tratamiento con algún otro hipoglucemiante. La extensión del infarto se valoró por los niveles de CPK total, fracción MB y troponina al ingreso, 6, 24 y 48 horas post-angioplastia

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se llevó a cabo con el programa SPSS versión 13. Las variables categóricas se presentan como frecuencias y porcentajes y se compararon con la prueba exacta de Fisher. Las variables numéricas continuas con distribución paramétrica se presentan como media \pm desviación estándar y se compararon con la prueba T de student para mediciones repetidas. Los valores de enzimas cardíacas se presentan como medianas con valor máximo y mínimo, se compararon con la prueba U de Mann-Whitney

RESULTADOS

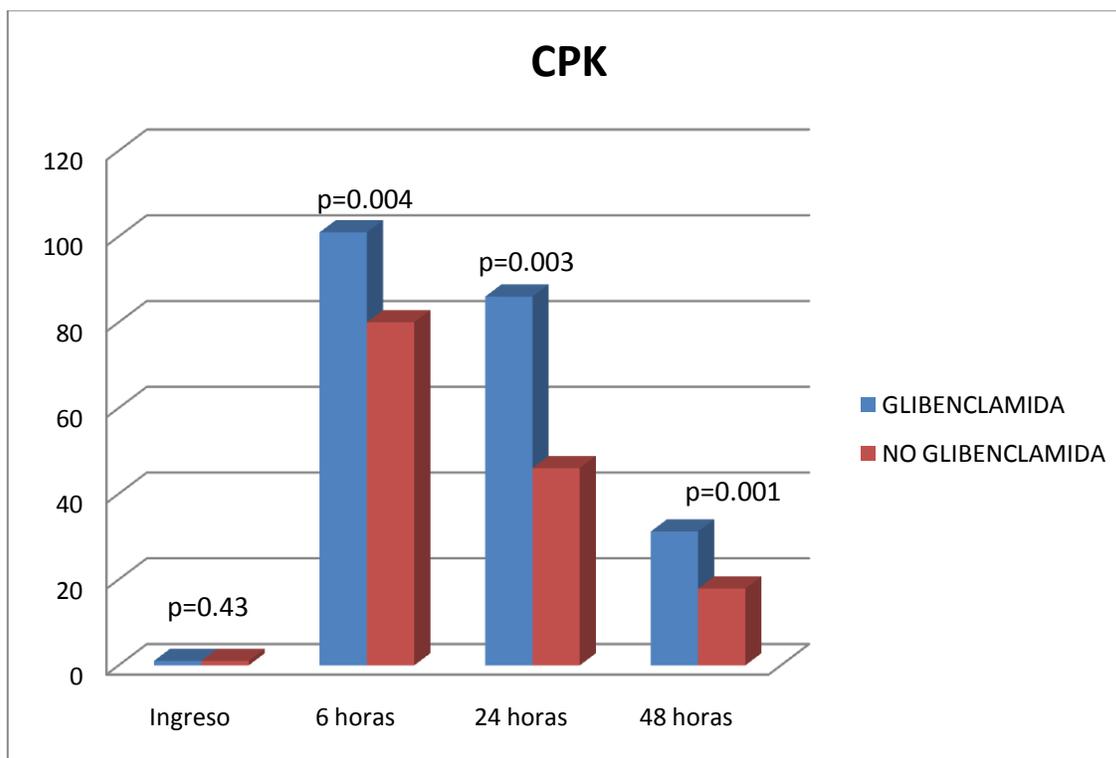
Se incluyeron en el estudio a 106 pacientes; 54 se asignaron al grupo I (tratamiento con glibenclamida) y 52 al grupo II (otro hipoglucemiante). Los pacientes del grupo II fueron de mayor edad (62.77 vs 55.87, $p= 0.03$). El resto de los antecedentes demográficos no mostraron diferencias significativas (tabla 1).

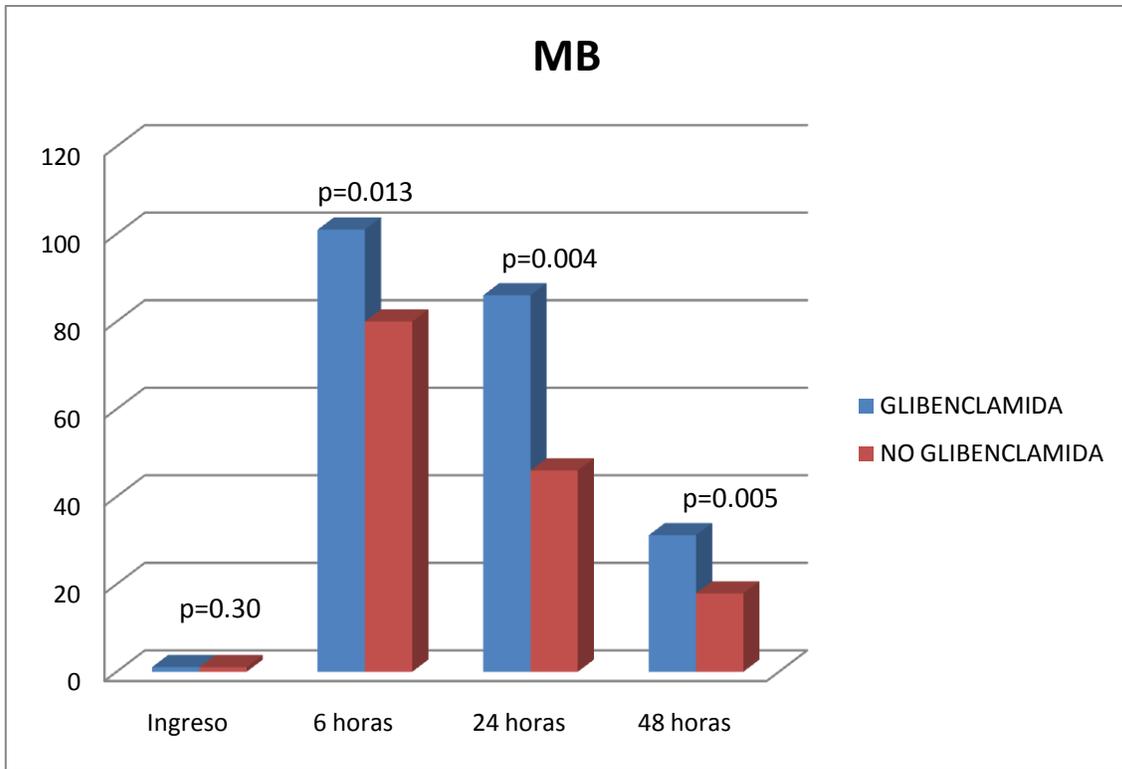
Tabla 1. Características basales de los pacientes			
	Glibenclamida (54)	No glibenclamida (52)	p
Edad (años)	56.9±7.7	60.7±10.36	0.03
Género (n,%)			
➤ Masculino	40(74.1%)	39 (75%)	0.91
➤ Femenino	14(25.9)	13(25%)	0.91
Tabaquismo (n,%)	15(27.7%)	15(28.2%)	0.57
Dislipidemia (n,%)	36(66%)	53.8(53.8%)	0.17
Hipertensión (n,%)	29(53.2%)	29(56.4%)	0.46
Insuficiencia cardíaca previo al infarto (n,%)	0	1(1.9%)	0.54
Insuficiencia renal crónica (n,%)	1(1.8%)	1(1.9%)	0.70
Depuración de creatinina (ml/min)	83±34	77±27	0.37
Infarto previo (n,%)	17(32%)	20(38.5%)	0.85
Localización del infarto (n,%)			
➤ Anterior	29(53.2%)	31(59.6%)	0.84
➤ Inferior	24(44.7%)	20(38.5%)	0.84
➤ Otros	1(2.1%)	1(1.9%)	0.65
Tiempo de retraso (hr:min)	4:53	4:59	0.87
Tiempo puerta balón (hr:min)	1:33 ± 0.38	1:33±0.43	0.98
Arteria responsable del infarto (n,%)			
➤ DA	29(53.2%)	29(56.4%)	0.63
➤ CX	7(12.8%)	9(17.9%)	0.63
➤ CD	18(34%)	14(25.6%)	0.54
Killip Kimball (n,%) (urgencias)			
➤ I			
➤ II	40(74.5%)	37(71.1%)	0.69
➤ III	12(21.3%)	12(23%)	0.61
➤ IV	2(4.3%)	3(5.7%)	0.64
	0(0%)	1(1.9%)	0.57

*Depuración de creatinina calculada por la fórmula de Cockcroft-Gault (140-edad) * (peso (kg))* (0.85 en mujeres) / (72 * Creatinina sérica)

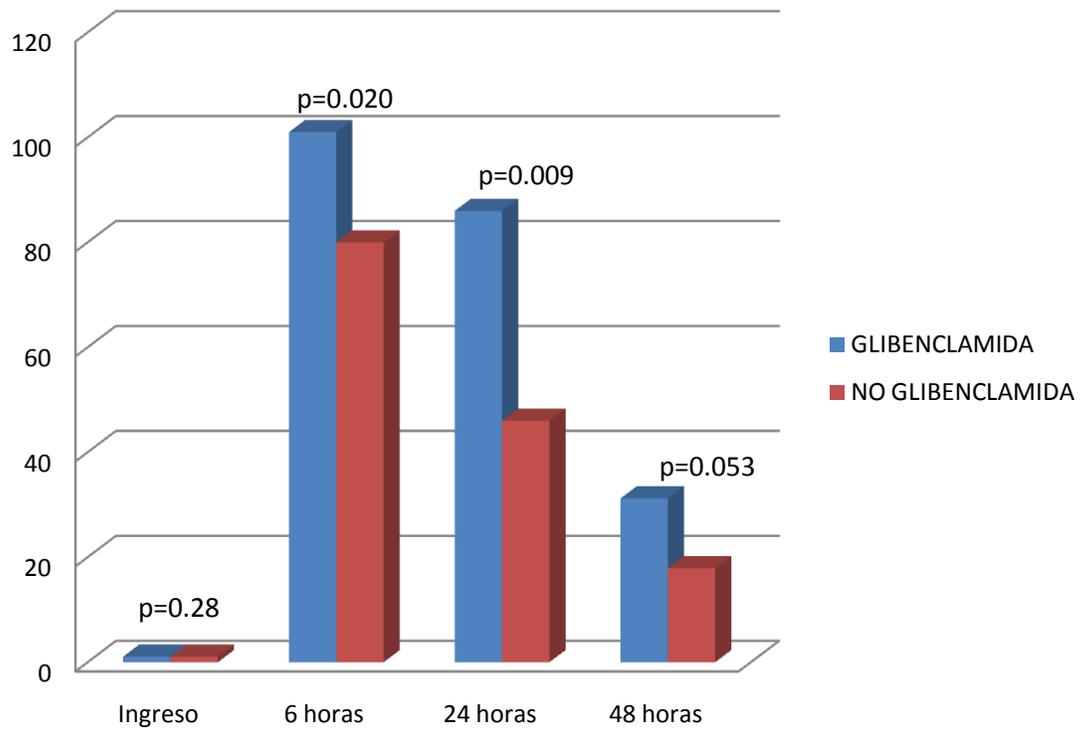
El análisis de los niveles de enzimas cardíacas al ingreso no tuvieron diferencias, sin embargo el seguimiento a las 6, 24 y 48 horas post-angioplastía fueron superiores en el grupo con glibenclamida (tabla II)

Tabla II. Niveles de enzimas cardíacas			
	Glibenclamida Md(min,máx)	No glibenclamida Md(min,máx)	p
CPK Ingreso	328(41,4101)	325 (77,3096)	0.43
MB Ingreso	22.35(1.20,301)	17.2(1.60,192)	0.30
Troponina Ingreso	1.06(0.02-101)	1.06(0.03,101)	0.28
CPK 6 horas	4101(113,4101)	2708(164,4101)	0.004
MB 6 horas	301(8.21,312)	205(32.8,400)	0.013
Troponina 6 horas	101(0.70,101)	80(9.6,101)	0.020
CPK 24 horas	2570(223,4101)	1241(119,3750)	0.003
MB 24 horas	138(8.19,301)	77.50(2.39,301)	0.004
Troponina 24 horas	86(3.08-101)	46(4.2,101)	0.009
CPK 48 horas	869(160,2730)	490(81,1779)	0.001
MB 48 horas	23.4(4.81,180)	12.9(1.63,84)	0.005
Troponina 48 horas	31.21(5.80,101)	17.9(2.4,276)	0.053





TROPONINA



DISCUSIÓN

La edad fue la única variable demográfica en donde se encontró diferencia significativa, sin embargo, al realizar un análisis multivariado se observó que no contribuyó en el resultado final.

Los valores de enzimas cardíacas al ingreso a urgencias en ambos grupos no tuvieron diferencias, lo que nos habla de que ambos grupos antes de la angioplastia eran similares, sin embargo posterior a ésta, los valores de enzimas en ambos grupos fueron diferentes. Esto nos lleva a pensar que la glibenclamida fue la responsable de estas diferencias. Aunque estas diferencias fueron estadísticamente significativas, existió la limitación de que el laboratorio de urgencias cuantifica hasta cierto valor de enzimas cardíacas y valores por encima de dicho límite, solo los expresa como mayores a esa cifra, lo que seguramente hizo que la diferencia no fuera aun mayor.

La glibenclamida se ha asociado con el efecto de bloquear los mecanismos de pre-condicionamiento en modelos experimentales. Hasta la fecha no hay un estudio clínico que demuestre este efecto deletéreo en el contexto de un infarto agudo del miocardio.

El presente trabajo confirma que existe una asociación entre la glibenclamida y los niveles de enzimas cardíacas post-angioplastía, lo que refleja el mayor daño por reperfusión ocasionado por dicho hipoglucemiante al bloquear el pre-condicionamiento isquémico. Aunque en la actualidad no existe un método validado de medición directa del pre-condicionamiento isquémico, lo anterior se infiere por la mayor expresión de los valores de enzimas cardíacas post-angioplastía. Esto puede motivar al desarrollo de técnicas de medición del pre-

condicionamiento como sería la cuantificación del calcio intracitoplasmático y/o la medición de radicales libres de oxígeno durante el evento agudo de isquemia-reperusión.

Una vez demostrado la asociación de la glibenclamida con el mayor daño por reperusión, se requerirán estudios de seguimiento para determinar el impacto que podría tener sobre mortalidad, eventos cardiovasculares y función ventricular a largo plazo

CONCLUSIONES

- ✓ Existe una asociación entre la glibenclamida y los niveles de enzimas cardíacas posteriores a la angioplastia primaria.
- ✓ Esta asociación posiblemente refleje el mayor daño por reperfusión ocasionado por la glibenclamida
- ✓ Se requerirán estudios de seguimiento para conocer el impacto que el mayor daño por reperfusión podría tener sobre la mortalidad y/o función ventricular a largo plazo.

-
- ⁱ Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Estadísticas del Sector Salud y Seguridad Social. Cuaderno Número 19, Edición 2002. México,D.F. 2003:50–51.
- ⁱⁱ Secretaría de Salud. Mortalidad, 2002. México: SSA, 2002
- ⁱⁱⁱ Secretaría de Salud. Anuario Estadístico. 2002. México: SSA, 2002.
- ^{iv} Brady PA, Terzic A. The sulfonylurea controversy: more questions from the heart. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(5):950-956.
- ^v Klimt C, Knatterud GL, Meinert CL, Prout TE. A study of the effects of hypoglycemic agents in vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970;19:747– 830.
- ^{vi} Kirk N. Garratt, Peter A. Brady, et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty for acute myocardial infarction *J Am Coll Cardiol* 1999;33:119 –24
- ^{vii} Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica, 11^a Edición, McGraw-Hill
- ^{viii} Lee T-M, Chou T-F, Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2003, 88(2):531–537
- ^{ix} Peter A. Brady, Andre Terzic. The Sulfonylurea Controversy: More Questions From the Heart. *JACC* Vol. 31, No. 5 April 1998:950–6
- ^x Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986;74:1124-36.
- ^{xi} Rosenkraz ER, Buckberg GD. Myocardial protection during surgical coronary reperfusion. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:1235-46.

^{xii} Jennings RB, Murry CE, Steenberg C Jr, Reimer KA. Development of cell injury in sustained acute ischemia. *Circulation* 1990;82(3 Suppl):II2-12.

^{xiii} Sommers HM, Jennings RB. Experimental acute myocardial infarction: histologic and histochemical studies of early myocardial infarcts induced by temporary or permanent occlusion of a coronary artery. *Lab Invest* 1964;13:1491-502.

^{xiv} Flitter WD. Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Br Med Bull* 1993;49:545-55.

^{xv} Lucas DT, Sweda LI. Cardiac reperfusion injury: aging, lipid peroxidation, and mitochondrial dysfunction. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:510-4.

^{xvi} Derek M. Yellon, D.Sc., and Derek J. Hausenloy, Ph.D. Myocardial Reperfusion Injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121-35.