



---

**FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL  
UMAE HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI  
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**“EFECTO DEL BEZAFIBRATO EN LA RESPUESTA INFLAMATORIA DE  
PACIENTES CON SINDROME CORONARIO AGUDO CON ELEVACIÓN DEL  
SEGMENTO ST E HIPERFIBRINOGENEMIA”**

## **TESIS**

**PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALIDAD: CARDIOLOGÍA**

**PRESENTA:  
DR. FRANCISCO SOLIS NÚÑEZ\***

**TUTOR DE TESIS:  
M en C. DRA. MA. ALEJANDRA MADRID MILLER\*\***



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**  
**Unidad Médica de Alta Especialidad**  
**Hospital de Cardiología, CMN SIGLO XXI**

---

**DR. MOISÉS CUTIEL CALDERÓN ABBO**  
Director General

---

**DR. MARTÍN HORACIO GARRIDO GARDUÑO**  
Director Médico  
Profesor Titular del Curso de Cardiología

---

**DR. JESÚS SALVADOR VALENCIA SÁNCHEZ**  
Director de Educación e Investigación en Salud

---

**M. EN C. DRA. MARIA ALEJANDRA MADRID MILLER**  
Jefatura de la División de Investigación en Salud

---

**FRANCISCO SOLIS NÚÑEZ**  
Residente de Tercer Año de Cardiología

## **DEDICATORIA**

Primeramente a Dios, ya que me dio la oportunidad de vivir y regalarme una familia maravillosa.

A mis padres Natalio Solís Sánchez y Catalina Núñez Beltrán, a quienes debo mi existencia y quienes han estado conmigo en todo momento, gracias por darme una carrera para mi futuro y por creer en mí, gracias por su comprensión, paciencia y amor que me han dado.

A mis hermanos, Luis, Rosa Isela y Yeini Catalina por todo el apoyo brindado y estar conmigo en los momentos difíciles, los quiero mucho y siempre estaré con ustedes.

A mi esposa África, porque le diste un giro inesperado a mi vida y por ser paciente conmigo, sin ti esto no hubiera sido posible, ya que eres la persona que me inspira y me hace salir adelante en cada paso que doy. Te amo.

Al señor Rigoberto Orellán por el apoyo brindado durante todos estos años y que ha servido ser como un segundo padre para mí, le doy las gracias por cuidar de mi madre y le guardo cariño y respeto.

A mis compañeros de residencia, con los cuales conviví durante estos 3 años de mi carrera.

A mis profesores del curso, en especial a la Dra. Ma. Alejandra Madrid Miller por ser un ejemplo de responsabilidad y plena dedicación para los pacientes, le agradezco por la orientación en mi tesis, por sus conocimientos, paciencia y motivación durante estos años y por lo cual ha sido una pieza fundamental para la formación como Cardiólogo, le guardo una gran admiración y respeto como persona, como maestra y sobre todo como Cardióloga.

## **Agradecimientos**

A Francisco Blanco Favela, Luis Chávez Sánchez, Karina Chávez, Victoria Legorreta, de la Unidad de Investigación en Inmunología del Hospital de Pediatría, Centro Médico Nacional Siglo XXI, por el apoyo proporcionado para la determinación de los marcadores inflamatorios.

A todo el personal de Laboratorio de este Hospital por el apoyo brindado para la determinación de fibrinógeno y proteína C reactiva.

## INDICE

Resumen	5
Antecedentes	6
Justificación	11
Planteamiento del problema	12
Hipótesis	13
Objetivos	13
Diseño del estudio	14
Muestra del estudio	14
a) Población en estudio	14
b) Criterios de selección	14
c) Grupos de estudio	15
d) Tamaño de la muestra	16
e) Variables	16
Material y métodos	21
Análisis estadístico	22
Consideraciones éticas	23
Resultados	25
Discusión	30
Conclusiones	34
Tablas y figuras	35
Referencias bibliográficas	48
Anexos	53

## **RESUMEN:**

**Introducción:** La hiperfibrinogenemia se considera como predictora de eventos cardiovasculares en sujetos sanos y pacientes con cardiopatía isquémica. El reporte preliminar del ensayo clínico que se realizó en este hospital se demostró que el bezafibrato redujo en forma significativa el fibrinógeno en pacientes en la fase aguda del infarto del miocardio con elevación del ST. Por lo que, el objetivo de este estudio es determinar si el efecto temprano del tratamiento en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia es debido a su acción sobre la respuesta inflamatoria (interleucina 6 y proteína C reactiva).

**Material y métodos:** Ensayo clínico, aleatorizado, controlado con tratamiento convencional. Se incluyeron pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del CMN Siglo XXI con el diagnóstico de síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia (> 500 mg/dl) a las 72 horas de evolución. Se formaron 2 grupos: grupo I: adicionado bezafibrato 400 mg cada 24 hrs a de tratamiento convencional y grupo II solo tratamiento convencional. Se evaluó la respuesta proinflamatoria mediante la determinación de niveles séricos de proteína C reactiva (PC-R), interleucina (IL) 6,8 y TNF además de fibrinógeno a los 3, 5, 7 y 30 días de su aleatorización. En forma secundaria se evaluó puntos clínicos finales como recurrencia de angina o infarto, falla ventricular izquierda, necesidad de revascularización urgente, muerte y puntos finales combinados durante su estancia hospitalaria y en su seguimiento.

**Resultados:** Se incluyeron un total de 50 pacientes, 25 pacientes por grupo. La edad promedio fue similar en ambos grupos, Los factores de riesgo se distribuyeron en forma homogénea entre los grupos. Se observó una reducción significativa del fibrinógeno en el grupo I [de una mediana de 604 mg/dl a 433,  $p < 0.0001$ ], mientras en el grupo II se observó un incremento [mediana de 618 mg/dl a 654 mg/dl,  $p=0.005$ ] a los 7 días de tratamiento y a los 30 días el fibrinógeno fue significativamente menor en el grupo I [288 mg/dl (157-482 mg/dl) vs 412 (180-654 mg/dl) del grupo II,  $p= 0.002$ ]. La concentraciones de PC-R fueron menores en el grupo I comparado con el grupo II a los 5 días (mediana de 2.6 mg/dl vs 7.8 mg/dl,  $p= 0.006$ ) a los 7 días (1.3 mg/dl vs 4.2 mg,  $p=0.001$ ) y a los 30 días (mediana de 0.6 mg/dl vs 0.75,  $p= 0.039$ ) respectivamente. Se observó una tendencia a presentar concentraciones menores de IL6, IL8 y TNF en el grupo de bezafibrato en comparación con el grupo de tratamiento convencional, pero no se demostró significancia estadística. Los puntos clínicos finales se presentaron con mayor frecuencia en el grupo II que en el grupo I: angina (56% vs 4%, RR 0.08 [0.01-0.77],  $p < 0.0001$ ), falla ventricular izquierda (56% vs 4%, RR 0.08 [0.10-0.77],  $p < 0.0001$ ) y puntos finales combinados (68% vs 12%, RR 0.107 [0.02-0.45],  $p < 0.0001$ ). Los pacientes más beneficiados fueron aquellos no reperfundidos.

**Conclusiones:** El tratamiento con bezafibrato aunado al tratamiento convencional en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia, fue seguro y logró reducir los niveles de fibrinógeno y proteína C reactiva a corto plazo; esta reducción se asoció con una menor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en el grupo de bezafibrato en comparación con el grupo de tratamiento convencional.

## **ANTECEDENTES**

La cardiopatía isquémica es actualmente la causa principal de muerte en todo el mundo y se espera que a lo largo de la próxima década se incremente la incidencia de enfermedad arterial coronaria debido a la inversión en la pirámide poblacional así como al incremento en la prevalencia mundial de la obesidad, de la diabetes tipo 2 y del síndrome metabólico.<sup>1</sup>

Considerando el aumento de la esperanza de vida al nacer, la transición epidemiológica, la dieta occidental, la prevalencia del 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 a 2020, sea de 144% en las mujeres y de 148% en los hombres.<sup>2</sup>

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 con la trombosis, la inflamación se ha descrito como parte crucial de la fisiopatología de la enfermedad aterosclerosa.<sup>3</sup>

Existe clara evidencia en la literatura de que la inflamación juega un papel importante tanto en el desarrollo como en la inestabilidad de la placa aterosclerosa, donde se han encontrado 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 interleucina 6 como principal inductora de la expresión génica en la respuesta de fase aguda.<sup>4</sup>

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 de riesgo, los reactantes de fase aguda han cobrado importancia en los últimos años.<sup>5</sup>

Uno de los marcadores de la respuesta inflamatoria es el fibrinógeno, que es la proteína de la coagulación más abundante en la circulación. Es precursor de la fibrina, principal componente del trombo. La molécula del fibrinógeno está formada por tres pares de cadenas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ), unidas por puentes de disulfuro y los tres genes. Los tres genes que codifican su síntesis se encuentran muy cercanos uno de otro en el cromosoma 4 y algunos estudios sugieren que la regulación en la síntesis de las tres cadenas dependen del gen de la cadena beta. El fibrinógeno tiene una variación condicionada genéticamente; de los cuatro haplotipos comunes de la cadena  $\beta$ , el polimorfismo genético del alelo 455G > A se ha asociado con mayores niveles plasmáticos de fibrinógeno.<sup>6</sup>

Desde el punto de vista fisiopatológico, se pueden identificar dos etapas en la participación del fibrinógeno en la enfermedad cardiovascular. Uno es durante la etapa aguda, en que contribuye a la aterotrombosis que sigue a la fractura

de la placa aterosclerosa. Se ha observado que los individuos con concentraciones elevadas de fibrinógeno tienen mayor agregabilidad plaquetaria inducida por ADP; ésta depende a su vez de variantes polimórficas de la glucoproteína IIIa.<sup>7</sup>

En los siguientes días al infarto del miocardio, el fibrinógeno se incrementa como parte de la respuesta inflamatoria a la necrosis tisular y podría estar relacionado con los eventos de retrombosis y reinfarto.<sup>8</sup>

La otra etapa es durante el desarrollo de la aterosclerosis. El fibrinógeno se deposita en la pared arterial, sobre todo en los sitios de formación de una placa aterosclerosa, donde es convertido a fibrina, ésta se acumula al igual que los productos de desintegración de la fibrina, donde son un estímulo para la migración y proliferación de células de músculo liso, con ello el fibrinógeno contribuye al crecimiento de la lesión.<sup>9</sup>

La concentración de fibrinógeno se asocia directamente con la historia de infarto agudo del miocardio y es un factor predictivo de mortalidad a corto plazo en este grupo de enfermos.<sup>10</sup>

El fibrinógeno proporciona un riesgo adicional a los tres factores convencionales de riesgo cardiovascular más importantes (colesterol, hipertensión y tabaquismo) y es el factor predictivo de mayor peso tanto de mortalidad por causas cardiovasculares como muerte por cualquier causa, aún más que la presión arterial y el colesterol.<sup>11</sup>

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.<sup>12</sup>

En el estudio WHO-MONICA, realizado en Augsburgo 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.<sup>13</sup>

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.<sup>14</sup>

En los últimos años, diversos estudios epidemiológicos prospectivos, han determinado el punto de cohorte en 450 mg/dl como el nivel crítico a partir del cual se incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares como el infarto



de miocardio, accidente cerebrovascular, arteriopatía periférica y muerte de causa cardiovascular.<sup>15</sup>

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 seis 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.<sup>16</sup>

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 (602 +/- 209 mg/dl) al igual que los niveles de proteína C reactiva que alcanzan su valor máximo a las 72 horas (7.66 +/- 3.28 mg/dl), mientras que los niveles de interleucina 6 alcanzan un valor máximo a las 24 horas (59.49 +/- 23.57 pg/ml). Durante la estancia hospitalaria, la hiperfibrinogenemia se asocia con una mayor incidencia de angina postinfarto y falla ventricular izquierda, mientras que en el seguimiento a largo plazo se asocia con insuficiencia cardiaca, angina, reinfarto y muerte cardiovascular.<sup>17</sup>

En el estudio de Framingham, los niveles de fibrinógeno mayores de 312 mg/dl aumentaron seis veces el riesgo de infarto de miocardio en los fumadores mientras que en el estudio GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della sopravvivenza nell'Infarto Miocárdico) 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%.<sup>18</sup>

En 1997, en el Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, se llevó a cabo el primer estudio sobre fibrinógeno y cardiopatía isquémica que incluyó 40 pacientes con síndrome coronario agudo (21 con infarto de miocardio y 19 con angina inestable), con un rango de edad de 35 a 69 años y se cuantificó los niveles de fibrinógeno dentro de las 72 horas de ocurrido el evento cardiovascular, comparándolos con 10 sujetos sanos. Los valores de fibrinógeno fueron: Para el grupo de infarto de miocardio (605 +/- 174 mg/dl), para el grupo de angina inestable (455 +/- 108 mg/dl), para el grupo sano (397 +/- 131 mg/dl).<sup>19</sup>

En el estudio de estratificación temprana en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST (ETIAM) que se llevó a cabo en nuestro hospital, se reportó mayor frecuencia de eventos de isquemia recurrente [12.9% vs 7.6%, RR 1.5 (IC 95% 1.14-1.96, p= 0.002)] y falla ventricular izquierda [11.9% vs 5%, RR 2.16 (IC 95% 1.59-2.92, p < 0.0001)] en el grupo de pacientes con fibrinógeno > 500 mg/dl, aunque no se observó diferencia significativa para reinfarto y mortalidad hospitalaria.<sup>20</sup>

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 interleucina 6 es una citocina proinflamatoria importante de la respuesta de fase aguda, los niveles elevados se asocian a un peor pronóstico en la angina inestable y después de un infarto de miocardio. Está plenamente identificado que los valores séricos de interleucina 6 se correlacionan significativamente con los de proteína C reactiva y fibrinógeno y tienen también valor pronóstico en la enfermedad arterial coronaria tanto en la prevención primaria como en el síndrome coronario agudo.<sup>21,28</sup>

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

Entre los pocos compuestos conocidos para disminuir los niveles circulantes de fibrinógeno en los seres humanos son los derivados del ácido fibríco o fibratos y son los que han demostrado clínicamente un efecto más importante para reducir el fibrinógeno e interleucina 6, sin embargo no se ha estandarizado la dosis ni los criterios de aplicación así como tampoco el impacto sobre el riesgo cardiovascular.<sup>22</sup>

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 activador 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 PPAR  $\alpha$ .

De esta forma los fibratos son ligandos PPAR  $\alpha$  que inhiben la formación progresiva de las lesiones ateroscleróticas, que implica en procesos inflamatorios crónicos, incluso en ausencia de su efecto aterogénico de disminución de las lipoproteínas.<sup>23</sup>

Los PPAR son factores de transcripción activados por ligando que pertenecen a la familia de receptores nucleares. Los PPAR funcionan como reguladores de los lípidos y del metabolismo de las lipoproteínas así como de la homeostasis de la glucosa y la influencia de la proliferación celular, diferenciación y apoptosis. PPAR  $\alpha$  está altamente expresada en tejidos como hígado, músculo, riñón y corazón, donde estimula la degradación de la beta-oxidación de ácidos grasos mientras que PPAR  $\gamma$  es predominantemente expresado en el tejido adiposo y el intestino, por otra parte PPAR  $\gamma$  desencadena la diferenciación del adipocito y promueve el almacenamiento de lípidos. Los PPAR se activan a través de derivados de ácidos grasos y los agentes farmacológicos como los fibratos y las glitazonas, que son específicos para PPAR  $\alpha$  y PPAR  $\gamma$  respectivamente. Además los PPAR también modulan la respuesta inflamatoria, activadores PPAR se ha demostrado que ejerce actividad antiinflamatoria en varios tipos de células, inhibiendo la expresión de genes proinflamatorios como las citocinas, metaloproteasas y proteínas de fase aguda.<sup>24</sup>

De Maat y colaboradores, realizaron un estudio con ciprofibrato y gemfibrozilo 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 gemfibrozilo de 3.4 g/l a 3.0 g/l después del tratamiento.<sup>25</sup>

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. Los resultados de este estudio muestran que el Bezafibrato mejora la dislipidemia, disminuye el fibrinógeno plasmático, retrasa la progresión de la aterosclerosis coronaria focal y reduce los eventos coronarios en los jóvenes sobrevivientes de infarto de miocardio.<sup>26</sup>

El estudio de prevención de infarto con Bezafibrato (BIP) realizado en 3090 pacientes con historia personal de infarto de miocardio o angina estable y valores basales medios de colesterol total 212 mg/dl, LDL 148 mg/dl, HDL 34.6 mg/dl y triglicéridos 145 mg/dl, fueron aleatorizados a recibir Bezafibrato a dosis de 400 mg/día en un seguimiento a 6.2 años, el Bezafibrato aumentó 18% las HDL y disminuyó 21% los triglicéridos, la frecuencia de infarto de miocardio no fatal o muerte coronaria fue del 13.6% con Bezafibrato y 15% con placebo (reducción de 9.4%;  $p = 0.26$ ), el análisis del subgrupo con valores altos de triglicéridos ( $> 200$  mg/dl) mostró una reducción del 39.5% ( $p = 0.02$ ) en los puntos finales del estudio (incidencia de muerte súbita, infarto de miocardio fatal y no fatal).

La mortalidad total, la mortalidad por causas no cardiovasculares, los eventos adversos y los casos con cáncer en el grupo de Bezafibrato fueron similares a los del grupo placebo.<sup>27</sup>

El reporte preliminar del ensayo clínico, aleatorizado, controlado con tratamiento estándar, que realizamos en nuestro hospital ( $n=25$  por grupo), logró demostrar que el tratamiento con Bezafibrato redujo en forma significativa las concentraciones de fibrinógeno ( $532.42 \pm 126.6$  vs  $889 \pm 127.32$  mg/dl sin Bezafibrato,  $p < 0.0001$ ), en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia en la primera semana de tratamiento y esta reducción se asoció con una menor frecuencia de eventos cardiovasculares intrahospitalaria como angina (56 vs 4%, RR 0.071 [IC 95% 0.10-0.503],  $p < 0.0001$ , falla ventricular izquierda (24% vs 4%, RR 0.167 [0.022-1.286],  $p = 0.049$ ), puntos finales combinados (76 vs 8%, RR 0.105 [IC 95% 0.027-0.405],  $p < 0.0001$ ).<sup>29</sup>

## **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.

En un ensayo clínico, aleatorizado, controlado con tratamiento estándar, realizado en nuestro hospital, se logró demostrar que el tratamiento con Bezafibrato redujo en forma significativa las concentraciones de fibrinógeno en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia en la primera semana de tratamiento a diferencia de lo reportado en estudios realizados en cardiopatía isquémica crónica que lograban una reducción de las concentraciones de fibrinógeno después de 6 meses a 2 años de tratamiento con fibratos y además de que se ha observado que los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST presentan un incremento mayor de la respuesta inflamatoria en comparación con los pacientes con angina estable crónica.

Por lo que consideramos la posibilidad de que ésta reducción temprana en las concentraciones de fibrinógeno pueda ser debida al efecto del Bezafibrato sobre la respuesta inflamatoria, antioxidante y en forma secundaria antitrombótica, que se encuentra muy incrementada durante la fase aguda del infarto de miocardio.

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

El reporte preliminar del ensayo clínico que se realizó en este hospital se demostró que el bezafibrato redujo en forma significativa el fibrinógeno en pacientes en la fase aguda del infarto del miocardio con elevación del ST y con ello se observaron menor frecuencia de eventos cardiovasculares. Por lo que se establecen las siguientes interrogantes:

¿Cuál es el mecanismo por el cual el Bezafibrato logra una reducción temprana del fibrinógeno en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia?

¿Es la reducción de las concentraciones de fibrinógeno y de los eventos cardiovasculares, secundario al efecto sobre la respuesta inflamatoria del Bezafibrato adicionado al tratamiento convencional?

## **HIPÓTESIS**

### **NULA:**

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

### **ALTERNA:**

El efecto pleiotrópico del Bezafibrato logra reducir de manera temprana la respuesta inflamatoria y con ello disminuir las concentraciones de fibrinógeno en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia y éste efecto se asocia con una reducción en eventos cardiovasculares mayores durante la estancia hospitalaria.

### **OBJETIVOS:**

#### **GENERALES:**

Determinar si el efecto tan temprano del tratamiento con Bezafibrato sobre la reducción de fibrinógeno en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia, es debido a la reducción de marcadores séricos de inflamación (Interleucina 6 y proteína C reactiva) o por un incremento de moléculas anti-inflamatorias (Interleucina 10).

Determinar si esta reducción modifica la incidencia de eventos cardiovasculares mayores o necesidad de revascularización durante la estancia hospitalaria y a los 30 días de tratamiento.

#### **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) Establecer el perfil de respuesta inflamatoria (Interleucina 6 y proteína C reactiva) y anti-inflamatoria (Interleucina 10) de los pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del ST antes y después del

inicio del tratamiento con Bezafibrato y compararlo con el de los pacientes asignados al tratamiento convencional.

- e) Comparar la incidencia de eventos cardiovasculares como puntos clínicos finales primarios: Isquemia recurrente y falla ventricular izquierda entre el grupo I (Bezafibrato) y el grupo II (convencional) durante la estancia hospitalaria.
- f) 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.

### **POBLACIÓN:**

Se incluyeron pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del CMN siglo XXI 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 síndrome coronario agudo con elevación del ST e hiperfibrinogenemia, dentro de las 72 horas de iniciados los síntomas.
- 3.- El diagnóstico de infarto agudo del miocardio se consideró con la presencia de elevación de marcadores de necrosis miocárdica, CPK total mayor al 150% de su valor basal normal o Troponina I > 1 ng/ml, más uno de los siguientes criterios:
  - a) Presencia de dolor precordial de tipo isquémico mayor a 30 minutos de duración, acompañado o no de disnea, diaforesis, náuseas y/o vómitos.
  - b) Presencia de desnivel positivo del segmento ST igual o mayor de 1 mm en dos o más derivaciones que vean la misma región electroanatómica 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 horas 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/o 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 recibieron una dosis de 400 mg de Bezafibrato cada 24 horas además del tratamiento anti-isquémico convencional.

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

La asignación de los pacientes a los grupos de tratamiento se realizó mediante el empleo de tablas de números aleatorios.

La terapia farmacológica anti-isquémica convencional incluyó: Antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, vasodilatadores, beta-bloqueadores, calcio-antagonistas, etc, de acuerdo a las necesidades médicas de cada caso. Se les realizó electrocardiograma de 12 derivaciones diariamente y en caso de evento isquémico recurrente.



Los exámenes de laboratorio incluyendo enzimas cardíacas, perfil de lípidos y proteína C reactiva se realizaron a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, durante su estancia hospitalaria así como a los 30 días de su aleatorización.

El punto inicial a evaluar del estudio es determinar si el efecto tan temprano del tratamiento con Bezafibrato sobre la reducción de fibrinógeno en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia es debido a la reducción de marcadores séricos de inflamación (Interleucina 6 y proteína C reactiva) o por un incremento de moléculas anti-inflamatorias (Interleucina 10).

Los puntos clínicos finales primarios fueron la recurrencia de evento isquémico como es el reinfarto o angina postinfarto y falla ventricular izquierda. Los puntos finales secundarios fueron muerte, necesidad de revascularización y puntos clínicos combinados, que se presentaron después de su aleatorización y antes de su egreso hospitalario.

### **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, contra 273 mg/dL después del tratamiento, un valor de delta de 19, poder de la prueba de 0.80 (1-B) IC 95%. Se concluyó que se requerían 15 pacientes por grupo, más 10% de posibles pérdidas y 10 pacientes por cada variable confusora, nos da un total de 55 pacientes por grupo. Sin embargo, dado que no existen hasta el momento ensayos clínicos en la literatura que valoren la respuesta inflamatoria con tratamiento con fibratos 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 recalcular el tamaño de la muestra.

### **DEFINICIÓN DE VARIABLES:**

#### **A) VARIABLE INDEPENDIENTE:**

##### **1.- Tratamiento con Bezafibrato 400 mg vía oral cada 24 horas**

##### **2.- Tratamiento convencional (antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, beta-bloqueadores, vasodilatadores, calcio-antagonistas y estatinas)**

#### **Definición operacional:**

**Grupo I:** Pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia que recibieron el tratamiento anti-isquémico convencional más 400 mg de Bezafibrato cada 24 horas.

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

**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. Es precursor de la fibrina, principal componente del trombo.

#### **Definición operacional:**

Se realizaron determinaciones seriadas de fibrinógeno desde el ingreso hospitalario, a las 72 horas, al 5 y 7 día de estancia hospitalaria y posteriormente al mes del cuadro agudo de infarto de miocardio.

**Tipo de variable:** Cuantitativa continua.

**Escala de medición:** Miligramos por decilitro.

### **2.- Respuesta inflamatoria**

#### **Definición conceptual:**

Es la respuesta del organismo a un estímulo nocivo que involucra activación de diferentes líneas celulares, factores quimiotácticos y de crecimiento.

#### **Definición operacional:**

Se consideró como respuesta inmune: al fenotipo de respuesta inmune Th1: secreción de citocinas proinflamatorias IL-6 y proteína C reactiva. Respuesta Th2: secreción de citocinas antiinflamatorias: IL-10. Se realizaron determinaciones seriadas de interleucina 6 e interleucina 10 así como proteína C reactiva desde el ingreso hospitalario, a las 72 horas, al 5 y 7 día de estancia hospitalaria y posteriormente al mes del cuadro agudo de infarto de miocardio.

**Tipo de variable:** Cuantitativa continua.

**Escala de medición:** Interleucinas en picogramos por mililitro y proteína C reactiva en miligramos por decilitro.

### **3.- 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 consideró 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, náuseas y/o vómitos.
  - Desnivel positivo del segmento ST igual o mayor de 1 mm en dos 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:
  - 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 con cambios electrocardiográficos en el segmento ST y/o en la onda T así como 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.

### **4.- 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 isoelectrica.
- 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:**

Es una 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 más síntomas o curva de tolerancia a la 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 consideró fibrinólisis positiva a la aplicación de Alteplase, Reteplase o Tenecteplase para el tratamiento de un síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST.

**Tipo de variable:** Cualitativa, nominal.

**Escala de medición:** Ausente o presente.

## **MATERIAL Y MÉTODOS:**

Se incluyeron pacientes que ingresaron a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología CMN Siglo XXI, que cumplieron con los criterios de selección. Se les explicó en qué consiste la investigación y se les dio a firmar un consentimiento informado para participar en el estudio, con todas las consideraciones éticas que comentaremos más adelante.

Habiendo aceptado su participación en el mismo, se asignaron aleatoriamente al grupo de Bezafibrato o tratamiento convencional de acuerdo a tablas de números aleatorios (anexo 3).

A todos los pacientes se les tomó muestras de sangre de rutina, las cuales se obtuvieron por punción venosa en una de las extremidades superiores (Vena basilica, cefálica o cualquiera de sus tributarias): se extrajo una muestra de 4.5 ml de sangre, 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; y otra de 7 ml, que se colectó en un tubo VACUTAINER seco (tapa roja). Las muestras se centrifugaron a 2000 rpm por 10 min y el suero obtenido se dividió en alícuotas de 200  $\mu$ l para mantenerlas a -70°C para realizar las determinaciones bioquímicas posteriores. Este procedimiento se realizó a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares así como a las 72 horas, 5, 7 y 30 días de su aleatorización.

Se tomaron del expediente clínico los valores de proteína C reactiva a los 3, 5 7 y 30 días, perfil de lípidos (colesterol total, triglicéridos (TG), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y lipoproteínas de baja densidad (LDL) a su ingreso y al mes de tratamiento), así como hemoglobina glucosilada. De las enzimas cardiacas se registraron los valores máximo y mínimo durante su estancia hospitalaria, y se documentaron los cambios del electrocardiograma de 12 derivaciones que se tomaron a todo paciente a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares tanto en forma rutinaria, como en el caso de presentar evento isquémico recurrente como angina o equivalente anginoso o isquemia silente, y se consignaron en la hoja de recolección de datos.

Todos los pacientes después de su egreso hospitalario, se citaron por vía telefónica a los 30 días después de su aleatorización para la toma de muestras de laboratorio, así como su evaluación clínica.

### **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 en el auto analizador 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) Determinación de IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF e IL-12p70 por CBA**

Las concentraciones de IL-8, IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF e IL-12p70 se determinaron de los sueros por citometría de flujo usando el kit "Cytometric Bead Array" (CBA) de BD Biosciences. Brevemente, se realizó una curva de los estándares de 5 a 5000 pg/ml de concentración para cada citocina. Posteriormente, a 50  $\mu$ l de cada concentración de los estándares o sueros, se les adicionaron 50  $\mu$ l de perlas de captura que están recubiertas con anticuerpos específicos de las citocinas y se les adicionaron 50  $\mu$ l del reactivo de detección de citocinas marcado con PE. Los estándares y las muestras fueron incubadas por 3 horas a temperatura ambiente en oscuridad. La expresión de las citocinas se determinaron usando el citómetro de flujo FACSCalibur (BD Biosciences, Mountain View), con el software FlowJo (Tree Star, Inc).

#### **c) Seguimiento: Evaluación clínica**

Para la evaluación clínica durante el seguimiento después de su aleatorización, se consideró como puntos finales secundarios la presencia de eventos cardiovasculares recurrentes como: eventos de isquemia recurrente ya sea la presencia de angina, reinfarto o isquemia silente, necesidad de procedimientos de revascularización miocárdica urgente, falla ventricular izquierda, choque o muerte, consignando el tiempo transcurrido desde su aleatorización a la presentación del evento, cambios electrocardiográficos o bioquímicos que se presenten. Tanto durante su estancia hospitalaria como al egreso hospitalario, se obtuvieron los datos tanto en forma directa mediante interrogatorio, exploración física y paraclínicos, como del expediente clínico, tomando en cuenta la valoración del médico tratante y se consignaron en la hoja de recolección de datos.

#### **ANÁLISIS ESTADÍSTICO:**

Análisis univariado de 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 o U de Mann Whitney y prueba de Wilcoxon (de acuerdo a la distribución de los datos). Las variables dicotómicas se probaron con  $\chi^2$  o prueba exacta de Fisher dependiendo de los valores esperados. Se calculó riesgo relativo e IC del 95% para el riesgo. Análisis de covarianza para las variables de confusión. Se consideró significativo un valor de  $p \leq 0.05$ .

## **CONSIDERACIONES ÉTICAS:**

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 2), 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.



## **Recursos y factibilidad del estudio**

- a. Pacientes:** La Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología, tiene un ingreso mensual promedio de 80 pacientes, de los cuales el 58 % aproximadamente es debido a síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST. Existe disponibilidad del fármaco para la investigación y los medios para determinar si existen o no diferencias en el tratamiento así como la eficacia y seguridad de ambos.
- b. Recursos humanos:** Médicos de base y residentes de Cardiología, personal de laboratorio, enfermera especialista de la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social.
- c. Recursos materiales:** Se envió a concurso para conseguir financiamiento para los tubos de laboratorio para muestra de tiempos de coagulación, Kit de reactivos de determinación de fibrinógeno, interleucinas y proteína C reactiva.

## **RESULTADOS:**

Se incluyeron un total de 50 pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia (>500 mg/dl) hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares del Hospital de Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Según tablas de números aleatorios, se distribuyeron a los pacientes en dos grupos de tratamiento: grupo I adicionado Bezafibrato 400 mg al día al de tratamiento convencional y grupo II solo tratamiento convencional.

Aun cuando en el grupo I se observó que eran pacientes de mayor edad comparado con el grupo II, no fue significativo. En ambos grupos la mayoría de los pacientes fueron hombres en un 96%. Los factores de riesgo cardiovasculares se distribuyeron en forma homogénea entre ambos grupo así como la historia cardiovascular previa, tipo y localización del infarto agudo del miocardio motivo de su ingreso, la terapia farmacológica recibida al momento de la aleatorización, (p= NS). De hecho, se observó que la incidencia de todas las enfermedades crónico-degenerativas en nuestra población fue alta. La incidencia de síndrome metabólico en nuestra población estudiada fue del 48% (n= 24), 12 pacientes en el grupo de Bezafibrato y 12 en el grupo de tratamiento convencional (p= NS) (**tabla 1**).

En cuanto a la localización del infarto actual, el más frecuente en el grupo de Bezafibrato fue el infarto inferior (36%), mientras que en el grupo de tratamiento convencional fue el infarto anterior (36%), sin diferencia significativas entre los grupos de tratamiento (**tabla 1**).

En ambos grupos de tratamiento se observó que la mayoría de los pacientes tenían una estratificación de riesgo alta por score de GRACE aunque sin diferencia entre los grupos, con una puntuación de 144.6 +/- 21.70 para el grupo I versus 148.96 +/- 39.01 puntos en el grupo II (p= NS). Llama la atención que no presentó no hubo concordancia del escore de riesgo de GRACE con el de TIMI, de acuerdo con el score de riesgo TIMI la mayoría de los pacientes se estratificaron en un riesgo intermedio, (mediana de 3 (1-7) en el grupo I vs 4 (1-8) puntos en el grupo II) (**tabla 1**).

La clasificación de Killip-Kimball de los pacientes a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares mostró que en el grupo I, un 80% de los pacientes se encontraban en clase I y un 20% en clase II mientras que en el grupo II, el 48% de los pacientes estaban en clase I, otro 48% en clase II y solamente un paciente (4%) se encontraba en clase III (**tabla 1**).

La totalidad de los enfermos tuvieron tratamiento antiagregante plaquetario óptimo al momento de la aleatorización, siendo este dual con aspirina y clopidogrel en todos los pacientes. Solo se modificó este esquema en aquellos pacientes que fueron sometidos a cirugía de revascularización miocárdica. Así mismo, el 100% de los pacientes tuvieron anticoagulación ya sea con heparinas de bajo peso molecular o heparina no fraccionada. Aun cuando la frecuencia de empleo de inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa fue mayor en los

del grupo II (40%), que en el grupo de Bezafibrato (24%) no se observaron diferencias significativas, ( $p=NS$ ). Otros medicamentos utilizados al momento de su aleatorización fueron los Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina en un 72% en el grupo I versus 80% en el grupo II, el Metoprolol un 64% en el grupo I versus 80% en el grupo II mientras que las estatinas se indicaron en el 100% de los pacientes de ambos grupos. No se encontraron diferencias significativas en la medicación al momento de la aleatorización entre ambos grupos, como se observa en la **tabla 1**.

El 60% ( $n= 30$ ) de los todos los pacientes incluidos en el estudio fueron sometidos a procedimientos de reperfusión (angioplastía primaria o trombólisis) en las primeras 12 horas del síndrome coronario agudo y el procedimiento fue exitoso solamente en el 50% de estos pacientes ( $n= 15$ ), sin diferencias entre ambos grupos (**tabla 2**).

La trombólisis se realizó en un total de 20 pacientes, siendo en su totalidad con Tenecteplase (TNK) y de este procedimiento solamente en 5 pacientes se consideró como trombólisis exitosa, 4 pacientes en el grupo de Bezafibrato y 1 paciente en el grupo de tratamiento convencional.

El promedio en el tiempo para la realización de trombólisis en estos pacientes fue de 4.67 horas en el grupo I versus 4.41 horas en el grupo II, lo que llama la atención ya que se esperaría que un mayor número de pacientes cumplieran con criterios de reperfusión, sin embargo, habrá que tomar en cuenta que la consideración de criterios de reperfusión fueron clínicos en su mayoría, a excepción de aquellos pacientes que fueron sometidos a angioplastía de rescate (4 pacientes).

La angioplastía primaria + Stent se realizó en un total de 11 pacientes, 7 en el grupo de Bezafibrato y 4 en el grupo de tratamiento convencional, siendo exitoso este procedimiento en todos los casos. De estos pacientes, en 6 se les colocó un Stent liberador de fármaco y en 5 pacientes se les colocó un Stent no liberador de fármaco. El promedio en el tiempo para la realización de angioplastía primaria fue de 5 horas en el grupo I versus 7.5 horas en el grupo II ( $p=NS$ ) (**tabla 2**).

Por lo que se realizó cateterismo cardiaco diagnóstico en un total de 43 pacientes (incluyendo a los de angioplastía primaria, angioplastía de rescate y cateterismo electivo), se encontró enfermedad obstructiva coronaria en 39 pacientes y 4 pacientes con ectasia coronaria más la presencia de trombo. De los pacientes con enfermedad coronaria 17 presentaron enfermedad de 1 vaso, 7 con enfermedad de 2 vasos y 15 con enfermedad 3 vasos. La distribución de la severidad de la enfermedad coronaria fue similar entre ambos grupos ( $p=NS$ ) (**tabla 2**).

La arteria responsable que se observó relacionada al infarto fue la coronaria derecha (CD) en 28 pacientes, 16 en el grupo I vs 12 en el grupo II, seguido por la descendente anterior (DA) en 27 pacientes, 15 en el grupo I vs 12 en el grupo II. La enfermedad coronaria significativa de la circunfleja (Cx) se observó con menor frecuencia (18 pacientes), 8 en el grupo I vs 10 en el grupo II ( $p=NS$ ).

De los pacientes en quienes se reportó ectasia coronaria en 3 pacientes del grupo de Bezafibrato y 1 paciente del grupo de tratamiento convencional. Llamó la atención el que en 2 pacientes no se demostrara enfermedad obstructiva coronaria, ambos pacientes jóvenes con hiperfibrinogenemia y en quienes se confirmó por medicina nuclear y ecocardiografía la presencia de infarto y alteraciones en la movilidad segmentaria.

Así mismo se realizaron un total de 18 procedimientos de ICP (Intervencionismo coronario percutáneo) durante el seguimiento de estos pacientes incluyendo 8 ICP de forma electiva indicadas por estudios de viabilidad miocárdica o isquemia residual, 7 ICP de forma urgente realizadas por angina recurrente o falla ventricular izquierda persistente y 3 ICP de rescate.

En cuanto a los procedimientos de cirugía de revascularización miocárdica, se realizaron un total de 5 cirugías, 2 de forma urgente en el grupo de tratamiento convencional y 3 de forma electiva en el grupo de Bezafibrato (**tabla 2**).

De estos 5 pacientes sometidos a cirugía, 2 pacientes presentaron complicaciones quirúrgicas, un paciente del grupo de Bezafibrato presentó sangrado mayor al habitual, por lo cual fue reintervenido quirúrgicamente, sin otra complicación durante su estancia hospitalaria. Mientras que un paciente del grupo de tratamiento convencional presentó infección de herida quirúrgica.

En todos los pacientes del estudio, se les realizó un ecocardiograma transtorácico durante su seguimiento para medir la fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, siendo de 50% (35-73) en el grupo de Bezafibrato vs 48% (20-66) en el grupo de tratamiento convencional ( $p=NS$ ).

Aun cuando el promedio de las concentraciones de colesterol total fue menor en el grupo de bezafibrato comparado con el grupo control, no se observaron diferencias significativas ( $p=NS$ ). La concentraciones de TG, HDL y LDL fueron similares en ambos grupos (**tabla 3**).

En lo referente a las enzimas cardíacas como CPK, CPK MB y Troponina I no mostraron diferencias significativas entre los grupos (**tabla 3**).

Los valores de hemoglobina glucosilada al momento de la aleatorización fueron de 6.8 (5.4-14.4) % en el grupo I versus 6.6 (5.9-9.9) % en el grupo II ( $p=NS$ ), mientras que los valores de BNP fueron de 168 (6.2-696) pg/ml en el grupo I versus 140.5 (24-718) pg/ml en el grupo II ( $p=NS$ ) (**tabla 3**).

Se encontró valores de hemoglobina glucosilada alta en un total de 23 pacientes al momento de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares, 11 pacientes en el grupo de Bezafibrato vs 12 en el grupo de tratamiento convencional ( $p=NS$ ).

Al mes de tratamiento no se encontró diferencias significativas en cuanto a las concentraciones de colesterol total, HDL, LDL, triglicéridos, hemoglobina glucosilada y BNP entre ambos grupos, como se muestra en la **tabla 4**.

Las concentraciones de fibrinógeno de los pacientes a su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos Cardiovasculares fueron con una mediana de 524 (318-774) mg/dl en el grupo de Bezafibrato vs 556 (315-766) mg/dl en el grupo de tratamiento convencional ( $p=NS$ ) y al momento de la aleatorización fueron de 604 (505-938) mg/dl en el grupo de Bezafibrato vs 618 (508-996) mg/dl en el grupo de tratamiento convencional ( $p=NS$ ). A los 5 días de tratamiento fueron 518 (262-898) mg/dl vs 748 (438-1336) mg/dl respectivamente ( $p= 0.001$ ). A los 7 días fue 433 (225-738) mg/dl vs 654 (392-1008) mg/dl ( $p<0.0001$ ). Esto representó una disminución promedio de 171 mg/dl en los niveles de fibrinógeno en los pacientes que recibieron Bezafibrato en comparación con un incremento promedio de estas concentraciones de 36 mg/dl en el grupo de tratamiento convencional ( $p< 0.0001$ ). Al mes de seguimiento de estos pacientes, se encontró que las concentraciones de fibrinógeno fueron significativamente menores en el grupo de bezafibrato (mediana de 288 (157-482) mg/dl vs 412 (180-654) mg/dl en el grupo de tratamiento convencional ( $p= 0.002$ ) **(figura 1 y 2)**.

Los niveles de Proteína C reactiva al momento de la aleatorización fueron con una mediana de 5.4 (1.2-12.4) mg/dl en el grupo de Bezafibrato vs 7.8 (1.0 vs 18.8) mg/dl en el grupo de tratamiento convencional ( $p= 0.093$ ), a los 5 días de tratamiento fueron de 2.6 (1.0-11.2) mg/dl vs 7.8 (0.77-26.5) mg/dl,  $p= 0.006$ , respectivamente. A los 7 días la reducción fue más importante en el grupo I de 1.3 (0.6-15.8) mg/dl en comparación con 4.24 (1.1-25.2) mg/dl del grupo II, con un valor de  $p= 0.001$ . Al mes de seguimiento las determinaciones de Proteína C reactiva fueron de 0.6 (0.3-1.1) mg/dl vs 0.75 (0.2-5.2) mg/dl respectivamente, con un valor de  $p= 0.039$  **(figura 3)**.

Se observó una tendencia a presentar concentraciones mayores de IL 6, IL 8 y factor de necrosis tumoral en el grupo de tratamiento convencional en comparación con el grupo de bezafibrato, no fue estadísticamente significativo **(tabla 5)**.

La incidencia de eventos cardiovasculares mayores fue más frecuente en el grupo de bezafibrato que en el grupo de pacientes con tratamiento convencional, como la angina postinfarto que se presentó en el grupo I en el 4% vs 52% en el grupo II, [RR= 0.08 (IC 95% 0.01-0.77),  $p< 0.0001$ ] y la falla ventricular izquierda la cual se observó el 4% de los pacientes del grupo I vs 56% en el grupo II, [RR= 0.08 (IC 95% 0.10 - 0.77),  $p< 0.0001$ ]. No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a reinfarto, muerte o necesidad de procedimientos de revascularización. Los puntos finales combinados (angina, falla ventricular izquierda, reinfarto o muerte) se presentaron con menor frecuencia en el grupo I que en el grupo II; 12% vs 68%, [RR= 0.107 (IC 95% 0.02-0.45),  $p< 0.0001$ ] **(figura 4 y 7)**.

De los 30 pacientes sometidos a reperfusión (trombólisis y angioplastia primaria), en 15 pacientes el procedimiento fue exitoso (50%), 10 en el grupo de Bezafibrato y 5 en el grupo de tratamiento convencional.

Ningún paciente del grupo de Bezafibrato con reperfusión exitosa presentó eventos cardiovasculares mayores durante su estancia intrahospitalaria, solamente un paciente de este grupo requirió de Cirugía de revascularización

miocárdica por presentar enfermedad de múltiples vasos mientras que en el grupo de tratamiento convencional, 2 pacientes presentaron falla ventricular izquierda y 1 paciente presentó angina recurrente durante su seguimiento, por lo cual requirió de revascularización miocárdica mediante ICP (Intervencionismo coronario percutáneo), dando un valor significativo para falla ventricular izquierda,  $p= 0.032$  (**figura 5**).

35 pacientes de nuestra población no fueron reperfundidos (incluyendo pacientes con trombólisis fallida o que no recibieron procedimiento de reperfusión por llegar fuera de ventana terapéutica), 15 pacientes en el grupo de Bezafibrato y 20 pacientes en el grupo de tratamiento convencional ( $p=NS$ ). En el grupo de Bezafibrato, 2 pacientes presentaron eventos cardiovasculares mayores (1 paciente presentó angina postinfarto y otro paciente falla ventricular izquierda), además, 7 pacientes de este grupo requirieron de procedimientos de revascularización miocárdica, en comparación con el grupo de tratamiento convencional en donde 16 pacientes presentaron eventos cardiovasculares mayores (12 pacientes presentaron angina recurrente más falla ventricular izquierda, 2 pacientes con reinfarto y 3 muertes, dando una diferencia significativa para angina y falla ventricular izquierda ( $p= 0.001$ ) así como de puntos finales combinados ( $p < 0.0001$ ) entre ambos grupos (**figura 5**).

Los pacientes que recibieron trombólisis fueron un total de 20 pacientes, 12 en el grupo de Bezafibrato y 8 en el grupo de tratamiento convencional, de estos pacientes se consideró como trombólisis exitosa en 5 casos, 4 en el grupo I vs 1 en el grupo II; no se observaron diferencias significativas en la incidencia de puntos finales clínicos entre los grupos de tratamiento (**figura 6**).

Durante el seguimiento de estos pacientes, se registraron un total de 2 eventos adversos manifestado por diarrea, en el grupo de pacientes de tratamiento con Bezafibrato, solo en un paciente se requirió de la suspensión del tratamiento, sin embargo, cabe mencionar que el paciente ya estaba siendo estudiado por un síndrome de mala absorción, de cualquier forma completó un mes de tratamiento. Al segundo paciente se le suspendió también el tratamiento al mes de inicio, con lo cual se le quitó la diarrea. En ningún caso se encontraron datos de miopatía.

## **DISCUSIÓN:**

El fibrinógeno es una molécula que actúa en la encrucijada de las vías de la coagulación e inflamación, ya que su síntesis depende de la interleucina 6, principal inductora de los reactantes de fase aguda. Por otra parte, el fibrinógeno es la proteína de la coagulación más abundante en la circulación y es precursor de la fibrina, por lo cual forma parte fundamental del fenómeno trombótico.<sup>30</sup>

Se sabe que el fibrinógeno no solo desempeña un papel central en los mecanismos de la formación del trombo, también está involucrado en el daño endotelial generado por la respuesta inflamatoria, en la respuesta al daño vascular, en la progresión y ruptura de la placa aterosclerosa.<sup>31</sup>

También se conoce que el nivel alto de fibrinógeno es un factor de riesgo independiente asociado con mayor incidencia de eventos cardiovasculares, aún más que la presión arterial y el colesterol, por lo que se sugiere que al disminuir las concentraciones de éste, disminuya el estado inflamatorio y protrombótico de los pacientes en riesgo.<sup>32</sup>

Uno de los tratamientos propuestos para favorecer la reducción de los niveles de fibrinógeno es la inhibición de la síntesis del mismo; los únicos fármacos que se han probado para este fin son los derivados del ácido fíbrico o fibratos.

Los fibratos son ligandos PPAR  $\alpha$  (receptor activador de la proliferación de los peroxisomas) y de esta forma actúan inhibiendo la transcripción génica de los detonadores de la respuesta inflamatoria aguda, particularmente de la interleucina 6. Los activadores PPAR  $\alpha$  como el Fenofibrato o Bezafibrato disminuyen la actividad procoagulante en diferentes etapas de la coagulación y estimulan la fibrinólisis. De esta forma, los fibratos además de reducir los niveles de fibrinógeno, la activación de PPAR  $\alpha$  interfiere con la vía de señalización de NF K $\beta$  para la producción de diferentes interleucinas, además de la activación de este receptor de peroxisomas se ha asociado con la disminución en la producción de endotelina-1 a nivel vascular, moléculas de adhesión celular vascular (VCAM-1), interleucina 6, factor tisular y de células endoteliales, células de músculo liso y macrófagos.<sup>33</sup>

Al respecto, Barbier y colaboradores han señalado que PPAR  $\alpha$  y PPAR  $\gamma$  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; por tanto, es de suponer que el Bezafibrato, como agonista pan-PPAR, puede tener efectos pleiotrópicos además de inhibir la síntesis de interleucina 6 y consecuentemente del fibrinógeno.<sup>34</sup>

La respuesta inflamatoria representa un elemento importante en todas las fases del proceso de aterosclerosis. En pacientes con síndrome coronario agudo, niveles elevados de biomarcadores inflamatorios como son las citocinas, está asociado con un pobre pronóstico a corto y largo plazo.<sup>35</sup> Además, también se

han observado concentraciones elevadas de factor VII y de PAI-1, en este grupo de pacientes.

La producción de fibrinógeno es estimulada por interleucina 6 y su síntesis es suprimida por interleucina-1 $\beta$  y por el factor de necrosis tumoral  $\alpha$ . La interleucina 6 es una citocina proinflamatoria pleiotrópica de la respuesta de fase aguda. Niveles séricos elevados de interleucina 6 se asocian a un peor pronóstico en pacientes con angina inestable y después de un infarto agudo de miocardio. En el infarto agudo del miocardio, los niveles de interleucina 6 alcanzan un valor máximo a las 24 horas (59.49 +/- 23.57 pg/ml).<sup>36</sup> Nosotros encontramos resultados similares, las concentraciones mayores de esta interleucina la encontramos en las primera 24 hrs del infarto, y se asoció a mayores elevadas de PC-R y de fibrinógeno.

Diferentes estudios han demostrado que el tratamiento con fibratos, específicamente Bezafibrato, reduce las concentraciones de fibrinógeno en pacientes con enfermedad coronaria estable en prevención primaria y secundaria. 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, a una dosis de 400 mg de Bezafibrato cada 24 horas durante un mes de tratamiento, se asoció a una reducción significativa de PC-R y de fibrinógeno, desde los primero 7 días de tratamiento. Esto sugiere que, considerando que los pacientes con síndrome coronario agudo están cursando con una incremento en la respuesta inflamatoria mucho mayor que los pacientes con cardiopatía isquémica crónica, el efecto del bezafibrato se muestre en forma más temprana (en nuestro estudio se observó este efecto desde los primero 5 días de tratamiento). Además, aun cuando no encontramos diferencias significativas en nuestro estudio en las concentraciones de interleucina entre los grupo de tratamiento, si observamos una tendencia a menor concentración en el grupo de tratamiento con bezafibrato. Consideramos que el tamaño de muestra reducido en este reporte preliminar, sea el motivo, ya que después del cálculo del poder de la prueba, se demostró que se requieren de un total de 55 pacientes por grupo, para poder encontrar diferencias significativas entre los grupos.

Behar y colaboradores, informaron que el tratamiento con 600 mg de Bezafibrato al día tres meses después de un infarto de miocardio disminuyó las concentraciones de fibrinógeno, triglicéridos así como la progresión de la placa aterosclerosa coronaria en un seguimiento de dos a cinco años mientras que en el ensayo clínico BIP realizado en 3090 pacientes con infarto antiguo o angina estable, el tratamiento con 400 mg de Bezafibrato al día, se asoció con una reducción en la incidencia de muerte súbita así como infarto fatal y no fatal, en pacientes con triglicéridos > 200 mg/dl en un seguimiento a 6.2 años.<sup>32</sup> Nosotros, por ello decidimos emplear dosis de 400mg de bezafibrato en el grupo de tratamiento activo, ya con ellos se observó una buena tolerancia al fármaco y con reducción significativa de eventos cardiovasculares mayores como los señalan los autores del BIP.



A diferencia de lo descrito por Ziakas y colaboradores, quienes refieren diferencias significativas en el incremento de los niveles de fibrinógeno de las 48 a las 72 horas del infarto agudo del miocardio, pero sin diferencias significativas hacia el séptimo día del evento, nuestros resultados en este estudio muestran un incremento significativo de estas concentraciones de fibrinógeno hasta los 7 días, en los pacientes que únicamente recibieron tratamiento anti-isquémico convencional, no así aquellos asignados al tratamiento con bezafibrato, en quienes se demostró una reducción significativa desde los primeros 5 días.

La prevalencia del síndrome metabólico en la población mundial es alrededor del 20-25% y está asociado con un incremento 3 veces más de riesgo cardiovascular y muerte cerebrovascular en comparación con la población que no padece síndrome metabólico.<sup>37</sup>

En este estudio, un total de 24 pacientes cumplieron criterios para síndrome metabólico de acuerdo a la definición ATPIII: Circunferencia abdominal > 102 cm en hombres y > 88 cm en mujeres, presión arterial > 130/85 mmHg, triglicéridos séricos > 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en hombres y < 50 mg/dl en mujeres y por último una glucosa en ayunas de 110-126 mg/dl.<sup>38</sup>

De estos pacientes, 12 pertenecieron al grupo de Bezafibrato (48%) y 12 al grupo de tratamiento convencional (48%), por lo que de acuerdo a estos resultados, se mostró un incremento en la incidencia de síndrome metabólico en comparación con la población mundial.

Los pacientes con síndrome metabólico presentan un incremento en la producción de citocinas proinflamatorias, un estado procoagulante, debido a un desequilibrio en los factores procoagulantes endógenos y disminución de los fibrinolíticos. Además, se ha demostrado que los fibratos producen un efecto pleiotrópico temprano en la coagulación y fibrinólisis en pacientes con intolerancia a la glucosa.<sup>39</sup>

En el estudio ACCORD se investigó la combinación del tratamiento con estatinas y fibratos en donde se concluyó que esta terapia fue eficaz para la reducción del riesgo de eventos cardiovasculares sobre todo en pacientes con dislipidemia y diabetes mellitus tipo 2 que tuvieran niveles elevados de triglicéridos y HDL bajo, ya que en pacientes sin dislipidemia, el efecto de esta combinación no se logró demostrar.<sup>40</sup> En nuestra población de estudio se observó que la frecuencia de estos factores de riesgo cardiovascular y su combinación es alta, por lo cual consideramos que son pacientes que pueden verse beneficiados con la combinación de estatinas y fibratos; sin embargo, nosotros si observamos respuesta favorable aún cuando el promedio de las cifras de colesterol total, HDL, LDL y triglicéridos eran normales en ambos grupos. Al igual que lo reportado en el ACCORD, la combinación de estatinas y fibratos, fueron bien tolerados en forma general, con excepción del gemfibrozilo el cual si se asociado con mayor riesgo de miopatías.

Los pacientes con síndrome metabólico que solamente recibieron tratamiento anti-isquémico convencional en este estudio, presentaron mayores eventos

cardiovasculares en comparación con los que recibieron bezafibrato, por lo cual esto sugiere que los pacientes con síndrome metabólico se pueden beneficiar del tratamiento con estatinas y fibratos dado a sus efectos pleiotrópicos.<sup>36</sup>

Los pacientes con niveles elevados de fibrinógeno así como hemoglobina glucosilada alta, presentaron una mayor incidencia de angina, falla ventricular izquierda y de puntos finales combinados en comparación con aquellos en quienes se logró la reducción de los niveles de fibrinógeno con bezafibrato, esto debido a que se considera que estos pacientes cursan con un estado de hipercoagulabilidad aunado a problemas de la microvasculatura, disfunción endotelial y una respuesta proinflamatoria más intensa.

Kloner y colaboradores, informaron que los pacientes con infarto agudo del miocardio, no sometidos a reperfusión tuvieron un peor pronóstico que aquellos que fueron reperfundidos oportunamente y según lo que observamos en nuestro estudio, los pacientes no reperfundidos también presentaron mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en comparación con los pacientes que fueron reperfundidos; sin embargo, los pacientes que recibieron Bezafibrato presentaron una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores.<sup>41</sup>

Bennermo y colaboradores describieron el valor pronóstico del fibrinógeno y Proteína C reactiva en 222 pacientes con infarto agudo del miocardio tratados con trombólisis y encontraron fuerte correlación entre las concentraciones de fibrinógeno y Proteína C reactiva en el infarto agudo del miocardio.<sup>42</sup>

En nuestro estudio se logró demostrar una reducción significativa en los niveles de Proteína C reactiva asociado a una reducción significativa de las concentraciones de fibrinógeno, en los pacientes que recibieron bezafibrato durante un mes de tratamiento, con una menor incidencia de eventos cardiovasculares mayores con respecto a los pacientes que recibieron tratamiento anti-isquémico convencional.

Una limitación del estudio es que no se lograron encontrar diferencias significativas en cuanto a los valores de interleucinas entre ambos grupos (interleucina 6, interleucina 8 y factor de necrosis tumoral  $\alpha$ ) ya que se trata de un reporte preliminar, solo se incluyó para este análisis la mitad de los pacientes considerados en el cálculo original del tamaño de la muestra (110), por lo cual en una segunda etapa se espera alcanzar ese número de pacientes y de esta forma correlacionar los valores de los marcadores séricos de inflamación con los de fibrinógeno, por lo que nos permita establecer la causa del efecto tan temprano del tratamiento con bezafibrato en los pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia. De igual forma es probable que los eventos clínicos duros como lo es la mortalidad puedan modificarse una vez incrementado el tamaño de muestra.

Aun se encuentra este estudio en fase preliminar, ya que falta completar el tamaño de muestra, aunque habrá de todas formas revalorar el poder de la prueba para verificar nuestro tamaño de muestra.

## **CONCLUSIONES**

El tratamiento con Bezafibrato aunado al tratamiento convencional en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia, se asoció con una disminución significativa de la proteína C reactiva y ésta correlacionó con la reducción de los niveles de fibrinógeno. Además, esta reducción se asoció con una menor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en el grupo de Bezafibrato en comparación con el grupo de tratamiento convencional. El grupo de pacientes más beneficiados fueron aquellos que no recibieron algún procedimiento de reperfusión o con reperfusión fallida.

También se observó que los pacientes con síndrome metabólico, la adición de Bezafibrato aunado a las estatinas, presentaron una menor frecuencia de eventos cardiovasculares mayores en comparación con los pacientes del grupo de tratamiento convencional, esto dado a sus efectos pleiotrópicos.

Por último, los pacientes que presentaban una hemoglobina glucosilada alta a su ingreso más hiperfibrinogenemia, tuvieron una mayor incidencia de eventos cardiovasculares mayores en comparación con aquellos pacientes en quienes se logró una reducción de los niveles de fibrinógeno con Bezafibrato.

Aun ajustado para probables confusores, el tratamiento con bezafibrato fue un factor independiente protector para eventos recurrentes de angina, falla ventricular izquierda y puntos finales combinados.

**Tabla 1. Características demográficas basales de los dos grupos de estudio**

	<b>Bezafibrato n= 25 (%)</b>	<b>Convencional n= 25 (%)</b>
Edad (años)*	59.12 +/- 6.30	54.28 +/- 12.31
Hombres	24 (96)	24 (96)
Diabetes	9 (36)	10 (40)
Hipertensión	14 (56)	12 (48)
Tabaquismo	16 (64)	15 (60)
Dislipidemia	13 (52)	13 (52)
Obesidad	7 (28)	8 (32)
Perímetro abdominal (cm)*	94.52 +/- 7.10	95.24 +/- 7.53
Síndrome metabólico	12 (48)	12 (48)
Angina previa	6 (24)	3 (12)
Infarto miocardio previo	6 (24)	3 (12)
ICP previa	1 (4)	1 (4)
Localización del infarto actual		
Inferior	9 (36)	8 (32)
Lateral	2 (8)	0 (0)
Inferior + VD	6 (24)	8 (32)
Anterior	8 (32)	9 (36)
Clasificación Killip Kimball		
Clase I	20 (80)	12 (48)
Clase II	5 (20)	12 (48)
Clase III o IV	0 (0)	1 (4)
Riesgo GRACE (puntos)*	144.6 +/- 21.70	148.96 +/- 39.01
Riesgo TIMI (puntos)**	3 (1-7)	4 (1-8)

**Tabla 1. Características demográficas basales de los dos grupos de estudio**

Tratamiento al momento de la aleatorización		
AAS	25 (100)	25 (100)
Clopidogrel	25 (100)	25 (100)
Inhibidores IIb/IIIa	6 (24)	10 (40)
Heparina no fraccionada	1 (4)	1 (4)
Enoxaparina	24 (96)	24 (96)
IECAS	18 (72)	20 (80)
Estatinas	25 (100)	25 (100)
Betabloqueador	16 (64)	20 (80)

\*Los valores se muestran como media +/- DE.

\*\* Mediana (valor mínimo-máximo). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

ICP= Intervención coronaria percutánea, VD= Ventrículo derecho, AAS= ácido acetilsalicílico

Inhibidores IIb/IIIa= Inhibidores de glucoproteína IIb/IIIa.

IECAS= Inhibidores de la Enzima convertidora de angiotensina.

**Tabla 2. Parámetros angiográficos de los dos grupos de estudio**

	<b>Bezafibrato n= 25 (%)</b>	<b>Convencional n= 25 (%)</b>
FEVI (%)*	50 (35-73)	48 (20-66)
Enfermedad coronaria**	21	18
1 vaso	9 (42.9)	8 (44.4)
2 vasos	4 (19)	3 (16.7)
3 vasos o TCI	8 (38.1)	7 (38.9)
Ectasia coronaria	3 (12)	1 (4)
D2VI (mmHg)*	15 (8-25)	15 (5-30)
Reperusión (ICP o TBL)	18 (72)	12 (48)
Reperusión exitosa	10 (40)	5 (20)
Fibrinólisis	12 (48)	8 (32)
Fibrinólisis exitosa	4 (16)	1 (4)
Tiempo para fibrinólisis (horas)*	4.5 (1-11)	3.65 (2-9)
ICP primaria exitosa	7 (28)	4 (16)
Tiempo para ICP (horas)*	4 (1-12)	7 (4-12)
ICP de rescate	1 (4)	3 (12)
ICP electiva	6 (24)	2 (8)
RVM urgente	0 (0)	2 (8)
RVM electiva	3 (12)	0 (0)

\*Mediana (valor mínimo-máximo). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

\*\*Pacientes con Enfermedad coronaria demostrada por cateterismo cardiaco.

FEVI= Fracción de expulsión del ventrículo izquierdo, TCI= Tronco coronario izquierdo, D2VI= Presión telediastólica del ventrículo izquierdo, ICP= Intervención coronaria percutánea, TBL= Trombólisis, RVM= Revascularización miocárdica.

**Tabla 3. Perfil bioquímico basal de los dos grupos de estudio**

	<b>Bezafibrato (n= 25)</b>	<b>Convencional (n= 25)</b>
Glucosa (mg/dl)	127 (87-367)	132 (84-379)
Hemoglobina glucosilada (%)	6.8 (5.4-14.4)	6.6 (5.9-9.9)
Creatinina (mg/dl)	1.0 (0.5-1.7)	0.9 (0.7-1.5)
CPK (UI/L)	1580 (114-7001)	1454 (77-12628)
CPK MB (UI/L)	145.45 (18.1-623.5)	140 (18.6-850)
Troponina I (ng/ml)	13.5 (0.05-30.0)	13.6 (0.05-30.0)
BNP (pg/ml)	168 (6.2-696)	140.5 (24-718)
Colesterol total (mg/dl)*	146.52 +/- 28.11	166.60 +/- 53.20
HDL (mg/dl)	36 (18-65)	35 (20-73)
LDL (mg/dl)*	86.36 +/- 24.74	100.32 +/- 42.69
Triglicéridos (mg/dl)	123 (59-186)	138 (57-197)

\*Los valores con distribución normal se muestran como media +/- DE y aquellos con distribución no normal se muestran como mediana (valor mínimo-máximo).

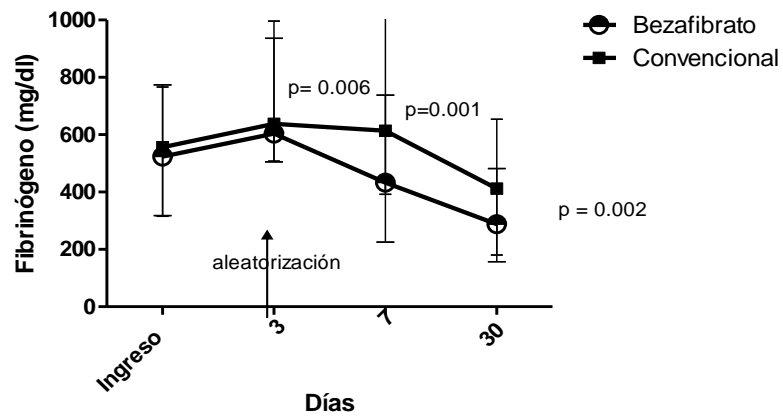
CPK= Creatinfosfocinasa, CPK MB= Fracción MB de Creatinfosfocinasa, BNP= Péptido natriurético cerebral, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad. Valor p= NS (U Mann-Whitney).

**Tabla 4. Perfil bioquímico al primer mes de tratamiento de los dos grupos de estudio**

	<b>Bezafibrato (n= 25)</b>	<b>Convencional (n= 25)</b>
Hemoglobina glucosilada (%)	6.5 (5.6-11.4)	6.5 (5.8-8.4)
BNP (pg/ml)	46 (10.2-121)	54.75 (28.2-452)
Colesterol total (mg/dl)*	137.88 +/- 15.76	141.83 +/- 41.20
HDL (mg/dl)*	37.77 +/- 7.68	37.66 +/- 6.38
LDL (mg/dl)*	74.38 +/- 14.02	77.50 +/- 35.28
Triglicéridos (mg/dl)	117.5 (83-229)	129.5 (66-240)

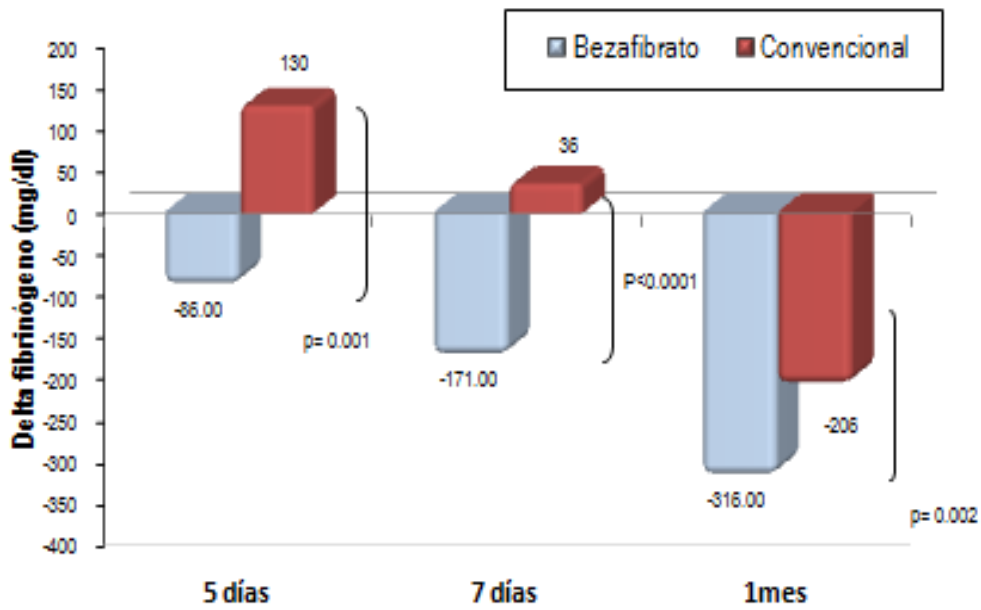
\*Los valores con distribución normal se muestran como media +/- DE y aquellos con distribución no normal se muestran como mediana (valor mínimo-máximo).  
BNP= Péptido natriurético cerebral, HDL= Lipoproteínas de alta densidad, LDL= Lipoproteínas de baja densidad. Valor p= NS (U Mann-Whitney).



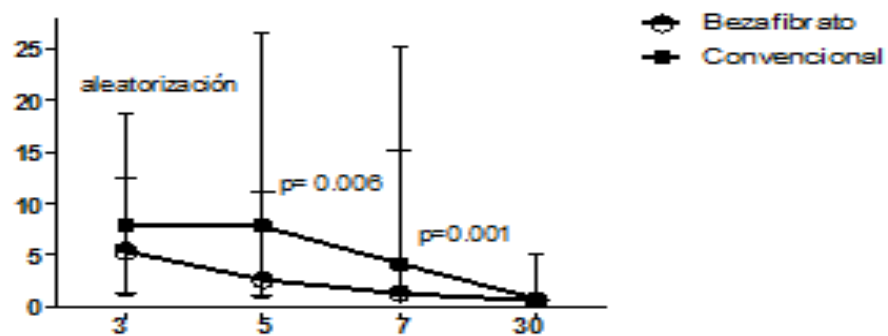


**Figura 1.** Curso temporal de los niveles de fibrinógeno al ingreso hospitalario, durante la aleatorización a las 72 horas del infarto, al egreso hospitalario y a los 30 días de tratamiento en los dos grupos de estudio. A los 7 días, los niveles de fibrinógeno fueron significativamente menores en el grupo que recibió Bezafibrato así como a los 30 días de tratamiento. Los valores se presentan como medias. (t de Student).

Diferencia en los niveles de Fibrinógeno después de la aleatorización



**Figura 2.** Diferencia en los niveles séricos de fibrinógeno después de la aleatorización en ambos grupos de estudio. Reducción significativa de las concentraciones de fibrinógeno en el grupo de Bezafibrato en comparación con el grupo de tratamiento convencional. (Wilcoxon).

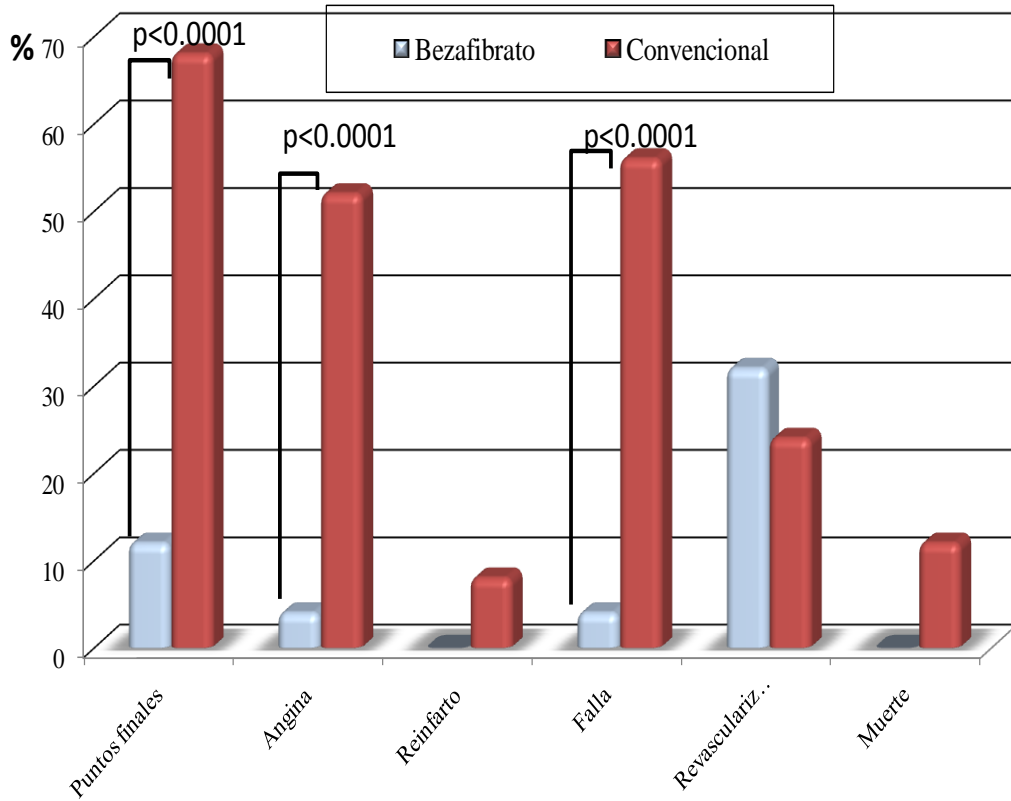


**Figura 3.** Curso temporal de los niveles de Proteína C reactiva durante la aleatorización a las 72 horas del infarto, a los 5, 7 y 30 días de tratamiento. A los 5 y 7 días, los niveles de Proteína C reactiva fueron significativamente menores en el grupo que recibió Bezafibrato en comparación con el grupo de tratamiento convencional. Los valores se presentan como medias. (t de Student).

**Tabla 5. Niveles de interleucinas de los dos grupos de estudio**

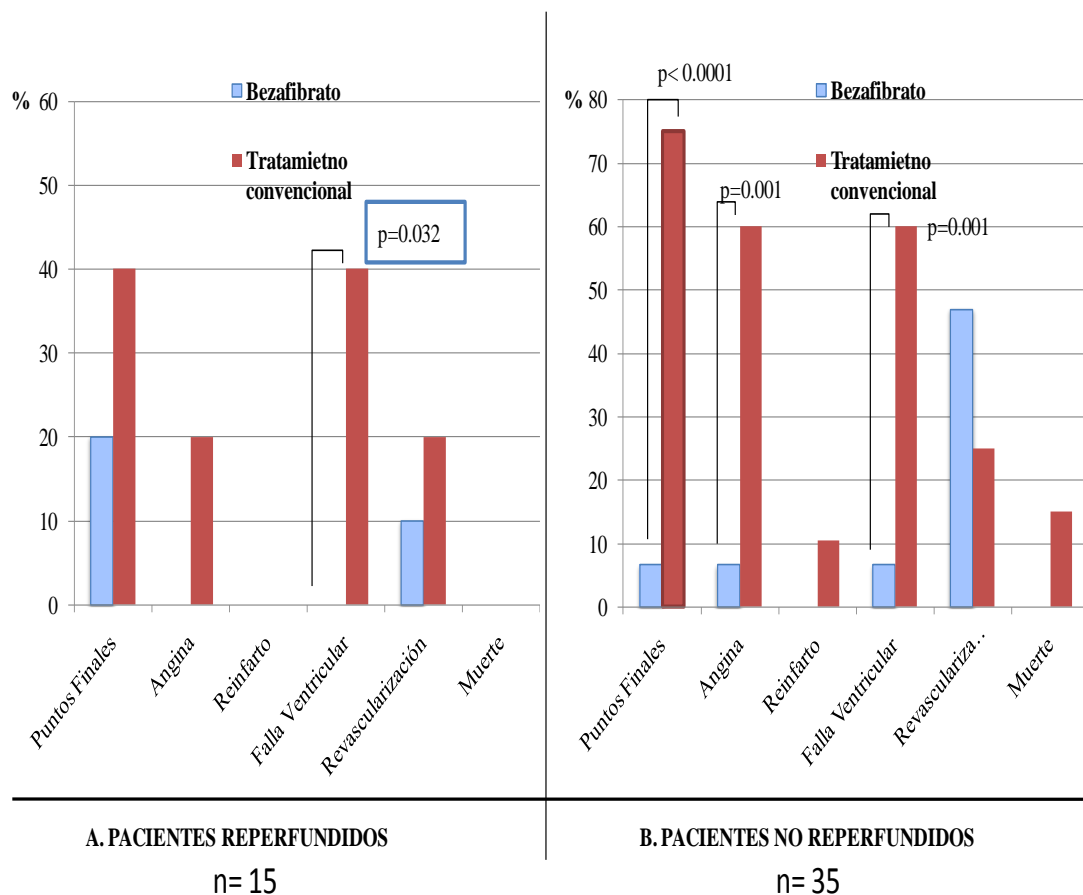
	<b>Bezafibrato</b>	<b>Convencional</b>
<b>Interleucina 6 (pg/ml)</b>		
Ingreso	12.57 (0-70.73)	19.3 (0-180.66)
5 días	7.4 (0-34.39)	1.5 (0-36.76)
7 días	2.8 (0-38.23)	3.7 (0-87.04)
1 mes	1.42 (0-45.9)	1.06 (0-11.93)
<b>Interleucina 8 (pg/ml)</b>		
Ingreso	3.32 (0.02-19.8)	5.22 (0.02-14.72)
5 días	0.07 (0-9.65)	1.05 (0-13.55)
7 días	4.1 (0-22.36)	4.96 (0.04-20.33)
1 mes	5.66 (0.01-35.78)	5.3 (0-13.32)
<b>TNF (pg/ml)</b>		
Ingreso	0 (0-4.95)	0 (0-4.16)
5 días	0.99 (0-4.13)	0 (0-2.47)
7 días	0 (0-4.63)	0 (0-4.48)
1 mes	0 (0-4.0)	0 (0-4.63)

Mediana (valor mínimo-máximo). No hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. TNF= Factor de Necrosis Tumoral. Valor de p= NS (U Mann-Whitney).



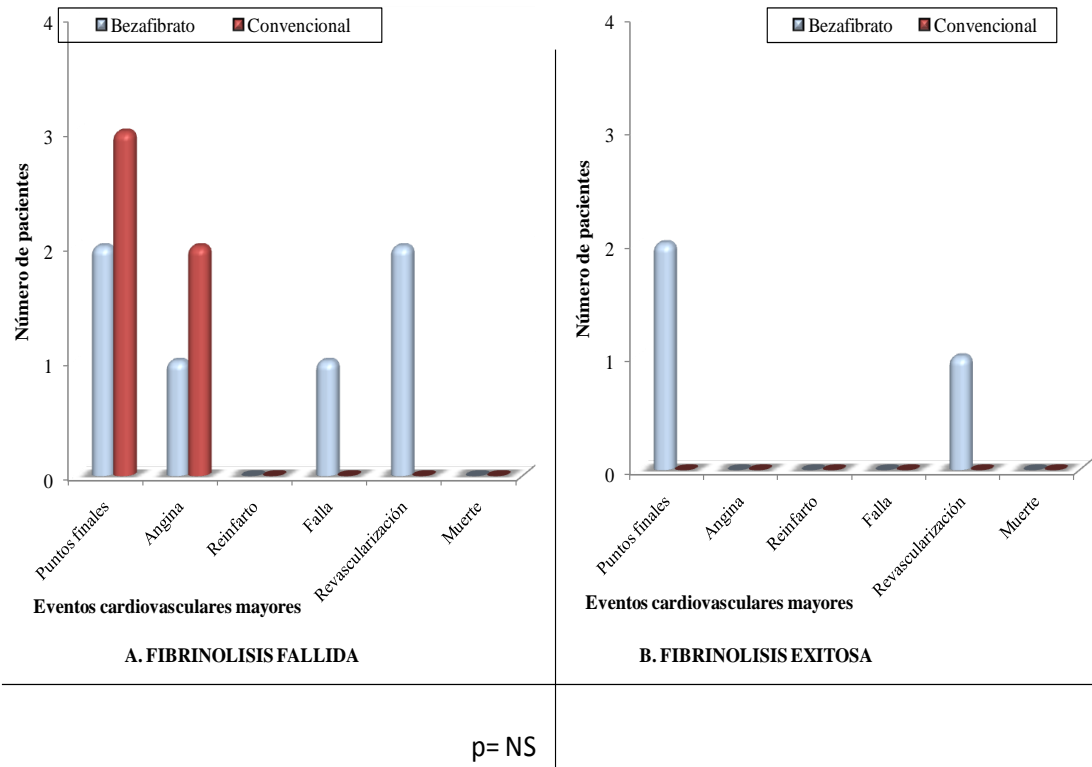
**Figura 4.** Comparación en la incidencia de eventos cardiovasculares mayores después de la aleatorización en ambos grupos de estudio. Se observó mayor incidencia de angina recurrente, falla ventricular izquierda y de puntos finales combinados en el grupo de tratamiento convencional. ( $\chi^2$ )

## Incidencia de eventos cardiovasculares mayores (n= 50)

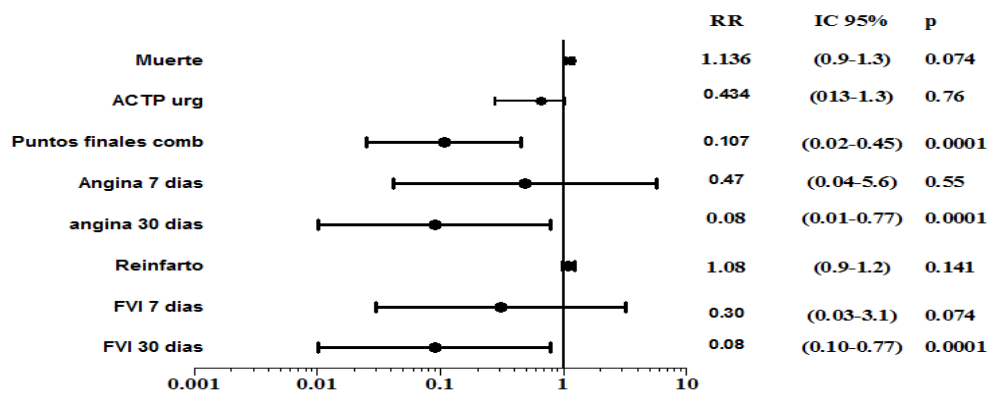


**Figura 5.** Incidencia de eventos cardiovasculares mayores en los pacientes. A) Reperfundidos (fibrinólisis y angioplastia primaria exitosa). B) No reperfundidos (sin procedimientos de reperfusión y fibrinólisis fallida) después de la aleatorización en ambos grupos de estudio. En los pacientes reperfundidos se presentó una mayor incidencia de falla ventricular izquierda en el grupo de tratamiento convencional mientras que en los pacientes no reperfundidos la incidencia de angina, falla ventricular izquierda y puntos finales combinados fueron significativamente mayores en el grupo de tratamiento convencional. ( $\chi^2$ ).

Incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes de ambos grupos con fibrinólisis (n= 20)



**Figura 6.** Incidencia de eventos cardiovasculares mayores en pacientes de ambos grupos sometidos a fibrinólisis de acuerdo con su respuesta: A) Fallida, B) Exitosa. No hubo diferencias significativas en los pacientes de ambos grupos tanto en la fibrinólisis fallida como exitosa. Valor p= NS ( $\chi^2$ ).



**Figura 7.** Desenlaces cardiovasculares mayores y su riesgo relativo durante la estancia hospitalaria y a los 30 días de tratamiento en ambos grupos. Mayor incidencia de angina recurrente, falla ventricular izquierda y de puntos finales combinados en el grupo de tratamiento convencional después de la aleatorización, pero sin diferencias significativas en reinfarto, muerte o necesidad de revascularización entre los dos grupos de tratamiento.



## **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, Sanchís 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, Zaldívar AE. El fibrinógeno como factor de riesgo cardiovascular. *Arch Cardiol Mex* 2003; 73: 7-10.
7. Fenf D, Lindpaintner K, Larson MG, O'Donnell CJ, Lipinska I, Sutherland PA, et al. Platelet glycoprotein IIIa polymorphism, fibrinogen and platelet aggregability. The Framingham Heart Study. *Circulation* 2001; 104: 140-144.
8. Gold HK, Leinbach RC, Garabedian HD, Yasuda T, Johns JA, Grossbard EB, et al. Acute coronary reocclusion after thrombolysis with recombinant tissue-type plasminogen activator. Prevention by maintenance infusion. *Circulation* 1986; 73: 347-352.
9. Smith E, Keen GA, Grant A. Fate of fibrinogen in human arterial intima. *Arteriosclerosis* 1990; 10: 263-275.
10. Acevedo M, Foody JM, Pearce GL, Sprecher DL. Fibrinogen: associations with cardiovascular events in an outpatient clinic. *Am Heart J* 2002; 143: 277-282.

11. Ma J, Hennekens C, Ridker P, Stumpfer M. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 1347-1352.
12. 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.
13. 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.
14. 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.
15. Kannel WB, Wolf OA, Castelli WP, D'Agostino RB. Fibrinogen and risk of cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 1987; 258: 1183-1186.
16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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* 1997; 133: 175-181.
20. Borrayo SG, Almeida GE, Benítez PC, Madrid MA, Reyes HA, Velazco LG, et al. Estratificación temprana en pacientes con infarto agudo del miocardio con elevación del ST. Estudio ETIAM-ST. Primera fase. *Rev Mex Cardiol* 2007; 18(1): 17-23.

21. 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.
22. Kocks 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.
23. 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.
24. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: The bezafibrate lessons. *Cardiovascular Diabetology* 2005, 4:14.
25. 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.
26. 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: 849-853.
27. 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.
28. Lindahl B, Toss H, 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: 1139-1147.
29. Madrid A, Moreno L, Borrayo G, Almeida E. Impacto del tratamiento con bezafibrato en pacientes con hiperfibrinogenemia e infarto agudo del miocardio con elevación del ST. *Cir Cir* 2010; 78: 229-237.

30. Tenenbaum A, Motro M, Fisman EZ. Dual and pan-peroxisome proliferator-activated receptors (PPAR) co-agonism: the bezafibrate lessons. *Cardiovascular Diabetology* 2005; 4:14.
31. Patterson CC, Smith AE, Yarnell JW, Rumley A, Ben-Shlomo Y, Lowe GD. The associations of interleukin-6 (IL 6) and downstream inflammatory markers with risk of cardiovascular disease: The caerphilly Study. *Atherosclerosis* (2009).
32. Behar S, for the BIP Study Group. Lowering fibrinogen levels: Clinical update. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1999; 10: S41-S43.
33. Krysiak R, Okopien B and Zbigniew S. Effects of short-term fenofibrate treatment on circulating markers of inflammation and hemostasis in patients with impaired glucose tolerance. *J Clin Endocrinol Metab*, 2006; 91 (5): 1770-1778.
34. Barbier O, Duguay Y, Blanquart C, Fruchart JC, Glineur C. Pleiotropic actions of peroxisome proliferator-activated receptors in lipid metabolism and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 717-726.
35. Fisman EZ, Benderly M, Behar S, Tenenbaum A. Interleukin-6 and the risk of future cardiovascular events in patients with angina pectoris and healed myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2006; 98: 14-18.
36. Keyur H, Urmil G, Hemang A, Ajay M. Beneficial effects of the addition of fenofibrate to statin therapy in patients with acute coronary syndrome after percutaneous coronary interventions. *Exp Clin Cardiol* 2007; 12 (2): 91-96.
37. Sieradzki J, Kawalec E, Wojcik J, Blane G. Effects of fenofibrate on lipid and insulin sensitivity in patients with polymetabolic syndrome X. *Eur J Clin Invest* 30; 871-878.
38. Rosas M. Definición de síndrome metabólico. *Archivos de Cardiología de México* 2005: 230-233.
39. Vega GL, Cater NB, Grundy SM. Free fatty acid metabolism during fenofibrate treatment of the metabolic syndrome. *Clin Pharmacol Ther* 74: 236-244.
40. Tenenbaum A, Fisman EZ. "If it ain't broke don't fix it": a commentary on the positive-negative results of the ACCORD Lipid study. *Cardiovascular Diabetology* 2010, 9: 24.

41. 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.
  
42. Bennermo M, Held C, Hamsten A, Strandberg LE, Ericsson CG, Hansson LO. Prognostic value of plasma C-reactive protein and fibrinogen determinations in patients with acute myocardial infarction treated with thrombolysis. *J Intern Med* 2003; 254: 244-250.

## ANEXO 1

### HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS "Efecto del Bezafibrato en la respuesta inflamatoria en pacientes con Síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia"

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\_\_\_\_\_

( ) Angioplastía

Fecha: \_\_\_\_\_ Vaso\_\_\_\_\_ Stent\_\_\_\_\_ TIMI\_\_\_\_\_ BLUSH\_\_\_\_\_

Complicaciones: \_\_\_\_\_

( ) Revascularización quirúrgica

Fecha: \_\_\_\_\_ Puentes: \_\_\_\_\_ Complicaciones: \_\_\_\_\_

Tratamiento:

( ) AAS ( ) Inhibidores GPIIb IIIa \_\_\_\_\_ ( )  
Estatinas

( ) Clopidogrel ( ) Heparina no fraccionada ( )  
IECAs

( ) Betabloqueador ( ) Heparina bajo peso molecular

**Laboratorio:**

	<b>Inicial</b>	<b>1 mes</b>		<b>Ingreso</b>	<b>Pico máximo</b>
Colesterol			CPK		
Triglicéridos			CPK-MB		
HDL			AST		
LDL			DHL		
VLDL			Troponinas		
PCR			Mioglobina		
BNP			Glucosa		
HbA1c			Creatinina		

	<b>Ingreso UCIC</b>	<b>72 horas</b>	<b>5 día</b>	<b>7 día</b>	<b>1 mes</b>
Fecha					
Fibrinógeno					
IL-6					
IL-10					
PCR					

**PUNTOS FINALES SECUNDARIOS:**

	<i>72 horas</i>	<i>5 día</i>	<i>7 día</i>	<i>1 mes</i>
Reinfarto				
Angina postinfarto				
Falla cardiaca				
Necesidad RVM urgente				
Muerte				
AIRI				

Efectos adversos de  
Bezafibrato\_\_\_\_\_

---



## ANEXO 2

### INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL UMAE CARDIOLOGIA CMN SIGLO XXI UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS CORONARIOS

#### CONSENTIMIENTO INFORMADO

Titulo de protocolo: **“Efecto del Bezafibrato en la respuesta inflamatoria en pacientes con síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST e hiperfibrinogenemia”.**

#### **Propósito de la investigación:**

Le llamamos síndrome coronario agudo con elevación del segmento ST, básicamente cuando se presenta un infarto de miocardio (del corazón). El infarto de miocardio se presenta cuando una zona del corazón deja de recibir sangre y esa zona se muere. La disminución en la circulación del corazón se presenta cuando las arterias se obstruyen en forma progresiva por grasa (aterosclerosis), lo que dificulta el paso de la sangre y facilita el que se formen coágulos en el interior, que es lo que termina por tapar completamente la arteria y sobreviene el infarto, como es su caso. Como parte del tratamiento se emplean medicamentos que lo que hace es evitar que la sangre coagule, mejorar la circulación y reducir la inflamación, que en la actualidad sabemos forma parte de las causas que aceleran la aterosclerosis. El fibrinógeno es una sustancia que se encuentra normalmente en nuestra sangre pero en bajas cantidades. Esta sustancia participa tanto en la respuesta inflamatoria como en la formación del coágulo y algunos pacientes que sufren de infarto, esta se encuentra en grandes cantidades, lo que puede favorecer que se presenten complicaciones como son la angina de pecho (que es el síntoma premonitorio de un infarto), un nuevo infarto o falla cardíaca.

Hasta el momento no hay un tratamiento específico para reducir esta elevación de fibrinógeno. El Bezafibrato, que es un medicamento que utilizamos para bajar los niveles de triglicéridos (que son grasas en la sangre), también puede reducir la cantidad de fibrinógeno en pacientes con angina de pecho crónica (estable). Por lo que el objetivo de nuestro estudio es valorar si el Bezafibrato reduce el fibrinógeno en pacientes con infarto y si esto es debido a una reducción de la respuesta inflamatoria. Para lo cual se realizarán toma de muestras de sangre (5 ml) a su ingreso al estudio así como a los 5, 7 y 30 días, para poder hacer exámenes especiales y determinar sustancias que nos indican el tipo de respuesta inflamatoria que se presenta en los pacientes y que efecto tiene el medicamento en estas sustancias.

Si usted decide participar en este estudio, se asignará al azar a formar parte de uno de dos grupos, uno de los cuales recibirán el tratamiento que habitualmente se utiliza en pacientes con infarto y el otro además recibirá tratamiento con Bezafibrato 400 mg vía oral cada 24 horas por 1 mes, tiempo durante el cual nos mantendremos en contacto con usted e indicarle la citas que tendrá para su evaluación clínica. El riesgo de reacciones adversas por el medicamento que pueden presentarse es bajo y similar en toda la población. Toda información que usted nos proporcione, incluyendo los resultados sus análisis, serán tratados con confidencialidad y si alguno de ellos tiene relevancia se le informará a su médico tratante.

Su decisión de participar en este estudio es completamente voluntaria. Si usted acepta participar en éste estudio, deberá firmar esta forma de consentimiento informado, una vez que todas sus dudas y preguntas a este respecto sean aclaradas. En caso de que tuviera alguna pregunta con respecto a éste estudio o necesidad de atención por motivos de la investigación o duda con respecto al medicamento que se le dará, podrá contactar al Dr. Francisco Solís Núñez al número: 044 55-38634724.

#### **CONSENTIMIENTO DEL PACIENTE**

Se me ha informado sobre el tratamiento y procedimientos que pudiera recibir, sus ventajas, desventajas, riesgos y complicaciones de los procedimientos que se me realizarán, en lenguaje CLARO y SENCILLO. Mi participación en este estudio es totalmente voluntaria. Tengo el derecho a negarme a participar o retirarme del estudio sin sufrir ningún menoscabo en mi atención en las instalaciones del Instituto mexicano del Seguro Social.

Con todo ello expreso mi **CONSENTIMIENTO LIBRE, ESPONTÁNEO Y SIN PRESIÓN** alguna para que se realicen los procedimientos requeridos para el presente estudio.

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

## ANEXO 3

### TABLAS DE NÚMEROS ALEATORIOS

#### GRUPO BEZAFIBRATO

1	3	8	10	11	12
13	15	16	22	23	25
26	28	29	30	34	35
36	39	41	44	45	48
50					

#### GRUPO TRATAMIENTO CONVENCIONAL

2	4	5	6	7	9
14	17	18	19	20	21
24	27	31	32	33	37
38	40	42	43	46	47
49					