



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
CENTRO MEDICO NACIONAL 20 DE NOVIEMBRE
ISSSTE.

16

ESTUDIO MULTICENTRICO, DE DOS PERIODOS, OBSERVACIONAL, DE CORTE PARA EVALUAR LA ESTABILIZACION DEL PACIENTE Y LA UTILIZACION DE RECURSOS CARDIOVASCULARES, ANTES Y DESPUES DE AÑADIR TIROFIBAN AL TRATAMIENTO ESTANDAR PARA SINDROMES CORONARIOS AGUDOS (ANGINA INESTABLE/INFARTO DEL MIOCARDIO SIN ONDA Q.).

T E S I S
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGIA
P R E S E N T A :
DR. FLAVIO GALICIA CHONG

Centros



DIRECTOR DE TESIS: DR. JAVIER FRAGOSO MARMOLEJO



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central

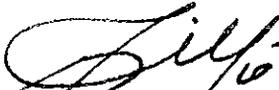


UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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


DR. MAURICIO DISILVIO LOPEZ.
COORDINADOR DE INVESTIGACION




DR. ENRIQUE GOMEZ ALVAREZ
PROFESOR TITULAR DEL CURSO


DR. JAVIER FRAGOSO MARMOLEJO
ASESOR DE TESIS


DR. FLAVIO GALICIA CHONG
PRESENTA



RESUMEN

ESTUDIO MULTICENTRICO DE DOS PERIODOS, OBSERVACIONAL, DE CORTE, PARA EVALUAR LA ESTABILIZACION DEL PACIENTE Y LA UTILIZACION DE RECURSOS CARDIOVASCULARES ANTES Y DESPUES DE AÑADIR TIROFIBAN AL TRATAMIENTO ESTANDAR PARA SINDROMES ISQUEMICOS CORONARIOS AGUDOS (ANGINA INESTABLE/INFARTO DEL MIOCARDIO SIN ONDA Q).

LOS SINDROMES CORONARIOS AGUDOS (A I/MNOQ) SON LA CAUSA PRINCIPAL DE MORBILIDAD Y MORTALIDAD A NIVEL MUNDIAL REPRESENTANDO UNA PERDIDA ECONOMICA IMPORTANTE EL PROPOSITO DE ESTE ESTUDIO FUE EVALUAR LA ESTABILIZACION DEL PACIENTE Y LA UTILIZACION DE RECURSOS CARDIOVASCULARES ANTES Y DESPUES DE AÑADIR TIROFIBAN

MATERIAL Y METODOS

ESTE ES UN ESTUDIO MULTICENTRICO DE DOS PERIODOS, DE ETIQUETA ABIERTA, DESCRIPTIVO QUE EVALUA LA UTILIZACION TOTAL DE RECURSOS Y RESULTADOS FINALES EN PACIENTES QUE PRESENTAN ANGINA INESTABLE O IM NO Q DENTRO DE LAS 24 HORAS DEL ULTIMO EPISODIO DE DOLOR TORACICO TRATADOS CON LA TERAPIA ESTANDAR MAS TIROFIBAN DOSIS DE CARGA 40 ug/kg/min EN 30 MINUTOS SEGUIDA DE INFUSION DE MANTENIMIENTO .10 ug/kg/min POR UN TOTAL DE 48 A 108 HORAS

RESULTADOS

SE ESTUDIARON 18 PACIENTES (17 HOMBRES Y UNA MUJER) CON UN EDAD DE 39 A 77 AÑOS, ENCONTRANDOSE EL 72% EN CLASE IIIB Y 27% EN CLASE IIIC DE LA CLASIFICACION DE BRAUNWALD PARA ANGINA INESTABLE REALIZANDOSE 17 ESTUDIOS ANGIOGRAFICOS Y DE ESTOS EL 72% RECIBIO TRATAMIENTO INTERVENCIONISTA

CONCLUSION

LOS PACIENTES CON SINDROMES CORONARIOS AGUDOS TRATADOS CON TERAPIA CONVENCIONAL MAS TIROFIBAN TIENEN UNA ESTANCIA HOSPITALARIA MAS CORTA Y ESTABLE, SIENDO DIFICIL LA UTILIZACION DE MENOS RECURSOS CARDIOVASCULARES EN LOS PACIENTES CON RIESGO ALTO DE ANGINA INESTABLE

SUMMARY

A MULTICENTER, TWO-PERIOD, OBSERVATIONAL COHORT STUDY TO EVALUATE PATIENT STABILIZATION AND CARDIOVASCULAR RESOURCE UTILIZATION PRIOR TO, AND AFTER, THE ADDITION OF TIROFIBAN TO STANDARD THERAPY FOR ACUTE CORONARY ISCHEMIC SYNDROMES (UNSTABLE ANGINA/ NON Q- WAVE MYOCARDIAL INFARTION).

ACUTE CORONARY ISCHEMIC SYNDROMES ARE A LEADING CAUSE OF MORBIDITY AND MORTALITY IN THE WORLD AND REPRESENT A SIGNIFICANT ECONOMIC BURDEN THE PURPOSE OF THIS STUDY IS TO EVALUATE THE STABILIZATION OF PATIENT AND CARDIOVASCULAR RESOURCE UTILIZATION PRIOR TO, AND AFTER, THE ADDITION OF TIROFIBAN

MATERIAL AND METHODS.

THIS IS A MULTICENTER, TWO PERIOD, OPEN LABEL, DESCRIPTIVE STUDY EVALUATING THE OVERALL RESOURCE UTILIZATION AND OUTCOMES IN PATIENT PRESENTING WITH 24 HOUR OF THE LAST EPISODE OF CHEST PAIN AND TRATED WITH CURRENT STANDARD THERAPY PLUS TIROFIBAN . LOADING DOSE OF .40ug/kg/min OVER 30 MINUTES FOLLOWED BY A MAINTENANCE INFUSION OF .10ug/kg/min. FOR A TOTAL OF 48-108 HOURS

RESULTS.

WE STUDY 18 PATIENT (17 MALE AND 1 FEMALE) AGE RANGED BETWEEN 39 AND 77 YEARS. WE FOUND THE 72.22% IN CLASS IIIB AND CLASS IIIC THE 27.77% OF THE CLASSIFICATION THE BRAUNWALD FOR UNSTABLE ANGINA WE PERFORMED 17 ANGIOGRAPHY STUDIES AND THE 72% RECEIVED INTERVENTIONAL THERAPY.

CONCLUSIONS

ACUTE CORONARY ISCHEMIC SYNDROMES TRHEATED WITH INTERVENTIONAL THERAPY PLUS TIROFIBAN HAVE SHORT AND STABLE HOSPITALIZATION OF LESS RESOURCE CARDIOVASCULAR IN PATIENT WITH HIGH RISK UNSTABLE ANGINA IS DIFFICULT.

INDICE

1 - INTRODUCCION.....	1
2 - PROBLEMA.....	9
3 - JUSTIFICACION.....	10
4 - HIPOTESIS.....	12
5 - OBJETIVOS.....	13
6 - METODOLOGIA.....	14
7 - UNIVERSO DE TRABAJO.....	16
8 - MUESTREO.....	16
9 - CRITERIOS DE:	17
A) INCLUSION	
B) EXCLUSION	
10.- CAPTACION DE LA INFORMACION.....	21
11 - ANALISIS ESTADISTICO.....	23
12 - DESCRIPCION DE VARIABLES.....	24
13 - RESULTADOS.....	26
14.- GRAFICAS.....	28
15 - DISCUSION.....	38
16.- CONCLUSIONES.....	39
17 - BIBLIOGRAFIA.....	40

INTRODUCCION

Los Síndromes de isquemia Coronaria Aguda son la causa principal de morbilidad y mortalidad en los países occidentales, y representan una pérdida económica importante [1]. El Síndrome de Angina Inestable/ Infarto No Q (UA/NQWMI) es responsable de aproximadamente 850,000 admisiones hospitalarias al año en los Estados Unidos (2.5 millones de admisiones en América del Norte/Europa Occidental), dando como resultado estancias hospitalarias que sobrepasan 3 millones de días en USA [2,3] y la incidencia está aumentando [4]. La ruptura de una placa aterosclerótica en una arteria coronaria, seguida de agregación plaquetaria y trombosis, son los mediadores patológicos de este síndrome; así los pacientes se tratan convencionalmente con aspirina y heparina, y pueden ser sujetos de revascularización coronaria. Recientemente, han estado disponibles resultados clínicos promisorios por la investigación de un nuevo tipo de fármacos que impiden la agregación plaquetaria al fijarse al receptor de la glicoproteína (GP) IIb/IIIa de las plaquetas, impidiendo así la vía final común de agregación plaquetaria, es decir, entrecruzamiento mediado por fibrinógeno. Tres de tales fármacos han sido utilizados en la actualidad en estudio fase III: Reopro® (abciximab), Integrilin® (eptifibatide) y Aggrastat (TM) (Tirofiban).

ABCIXIMAB

El abciximab es un anticuerpo quimérico murino/humano contra el receptor de GPIIb/IIIa, que se ha evaluado en tres estudios para el manejo de las complicaciones trombóticas de Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea (PTCA). En el estudio EPIC[5], la administración de abciximab, heparina, y aspirina vs. Heparina y aspirina solas, a pacientes con angioplastia de riesgo alto, redujeron la incidencia de muerte, Infarto del Miocardio (MI), o requerimiento urgente de revascularización a los 30 días, en un 35 % (8.3 % vs. 12.8 %, $p=0.008$). La mayor reducción en los puntos finales individuales, estuvo en la ocurrencia del MI (5.2 % vs. 8.6%, reducción de riesgo 39.5% $p=0.014$) y la necesidad de intervención urgente (4.0% vs. 7.8% RR 48.7% $p=0.003$) para el abciximab vs. Placebo, respectivamente. La mejoría en los eventos clínicos fue a expensas de un riesgo significativamente mayor de sangrado importante en el grupo con abciximab (14% vs. 6.6%, $p<0.001$) y la necesidad de transfusión sanguínea (15.5% vs. 7.0%, $p<0.001$, respectivamente).

A los seis meses, los pacientes tratados con abciximab presentaron un índice 23% menor de eventos compuestos (27.00% vs.35.1%, $p=0.01$) y un índice menor de

PTCA repetido (14.4% vs 20.9%, RR 31% $p=0.001$)[6]. A los tres años, los pacientes tratados con abciximab tenían un 13% menor de riesgo de muerte, MI y necesidad de revascularización coronaria 41.1% vs. 47.2%, $p=0.009$ [7].

En el estudio EPILOGO, el tratamiento abciximab, aspirina y dosis menor de heparina, redujo el índice de muerte o revascularización urgente a los 30 días, en un 58% (5.2% vs. 11.7%, $p=0.0001$) en pacientes a quienes se efectúa PTCA electiva o urgente [8], sin una diferencia significativa entre los grupos en la incidencia de sangrado importante o necesidad de transfusión. El mayor impacto estuvo en la reducción de MI (3.2% vs. 7.9% $p<0.001$) y la necesidad de revascularización urgente. El abciximab también ha demostrado en el estudio CAPTURE, reducir la muerte compuesta con MI y revascularización urgente en pacientes con angina refractaria inestable que ameritaron PTCA y tratados previamente durante 24 horas con infusión del fármaco o placebo (11.3% vs. 15.9%, $p=0.0122$) [9].

EPTIFIBATIDE

Después de dos estudios de rango de dosis en PTCA, el estudio Integrilin para minimizar la agregación plaquetaria y prevenir la trombosis coronaria (IMPACT) II, fue la segunda evaluación fase III de un antagonista de GPIIb/IIIa como tratamiento adyuvante para PTCA. El estudio IMPACT analizó 4010 pacientes que ameritaron PTCA electiva o urgente, y tratados con eptifibatide, inhibidor sintético heptapéptido del receptor de GP IIb/IIIa. Hubo una tendencia hacia un menor índice de eventos compuestos (muerte, MI, necesidad urgente de revascularización o colocación de implante longitudinal por cierre abrupto de vaso), en los grupos tratados con eptifibatide a dosis alta y baja vs. Placebo (9.2 % y 9.9% vs. 11.4% respectivamente, $p=0.063$) [10]. Aunque no hubo un aumento significativo en sangrados importantes, los sangrados leves y el índice de transfusión fueron mayores en el grupo tratado con eptifibatide.

Los resultados del estudio PURSUIT del eptifibatide vs. Placebo en angina inestable, demostró que el eptifibatide en pacientes con aspirina y heparina redujo el riesgo relativo de muerte y MI a los 30 días en un 9.6 % (15.7% vs. 14.2%, $p=0.042$) [11]. A los pacientes (N=10948) se les recomendó recibir heparina y aspirina, y se colocaron al azar para recibir ya sea dosis altas de eptifibatide (180 ug/kg bolus y 2.0 y 1.7 ug/kg/min) o placebo. (Estas dosis lograron aproximadamente una inhibición del

80% de agregación plaquetaria). La incidencia de muerte (3.5% vs. 3.7%), MI no fatal (12.6% vs. 13.5%) y sus puntos finales compuestos (14.2% vs. 15.7%, $p=0.04$), fueron menores en los pacientes colocados al azar para recibir eptifibatide, que aquellos que recibieron placebo. Así, este amplio estudio demostró, al igual que se demostró por primera vez en el PRISM-PLUS (vea la sección tirofiban), que la inhibición de G P. IIb/IIIa mejora significativamente el resultado final de pacientes con Síndromes Coronarios Agudos.

TIROFIBAN

El Tirofiban es un antagonista novedoso no péptido de GP IIb/IIIa cuya estructura mimetiza la secuencia del péptido RGD en el fibrinógeno. Tiene potencia nanomolar y un alto grado de selectividad para el receptor del fibrinógeno plaquetario. Adicionalmente, en contraste con el abciximab el tirofiban tiene una vida media relativamente corta y no se sabe que sea inmunogénico, lo que lo hace adecuado para su administración repetida.

Todos los estudios claves farmacológicos en animales y los estudios toxicológicos con tirofiban, están presentados genéricamente en el MK-0383(tirofiban) Clinician Investigator's Confidential Brochure (CIB, siglas en inglés del folleto informativo confidencial para investigadores clínicos del MK-0383 (tirofiban). [12].

Los datos de tres estudios amplios clínicos fase III que utilizan tirofiban comparando un total de 7288 pacientes, forman la base para demostrar la eficacia y seguridad del tirofiban para reducir los eventos isquémicos agudos en un amplio rango de pacientes con UA/NQWMI (PRISM Y PRISM PLUS) y después de la angioplastia de riesgo alto en pacientes que se presentan con Síndrome de Isquemia Coronaria aguda (RESTORE).

PRISM PLUS

El PRISM PLUS estudió 1915 pacientes con evidencia UA/NQWMI. La mayoría de los pacientes fueron tratados con aspirina y heparina, y colocados al azar para recibir ya sea tirofiban dando como dosis de carga de 0.40 ug/kg/min. O placebo. El estudio fue diseñado para evaluar una estrategia amplia de tratamiento (un periodo inicial de estabilización de 48 horas con el fármaco seguido de la cobertura durante la angiografía y la angioplastia si estaba indicado, y por lo menos 12 horas después de esto), aplicable a paradigmas de tratamiento invasor y no invasor.

El tratamiento con tirofiban, aspirina y heparina, en comparación con la aspirina y heparina, disminuyó marcadamente la muerte compuesta, MI y condiciones isquémicas refractarias, a los 7 días (12.9% vs. 17.9%), reducción de probabilidades del 34 %, correspondiente a una reducción proporcional de 32% ($p=0.004$) [13,14] y 30 días (18.5% vs. 22.3% RR 23% $p=0.039$). Este beneficio se debió principalmente a una reducción de 47% en MI ($p=0.006$) y un 32% RR en condiciones isquémicas refractarias. Más aún, el beneficio fue sostenido a los 180 días con una reducción del 19% en el índice de eventos compuestos ($p=0.024$) [11].

En un subestudio angiográfico, el tirofiban y la heparina dieron como resultado una disminución significativa en la magnitud máxima de los trombos (reducción de un 22.6% en la probabilidad, $p=0.022$) y una mejoría significativa en el flujo TIMI (reducción de probabilidades e 35.2 % $p=0.002$). Más aún, la presencia de trombos se correlaciona con el resultado cardiovascular adverso subsecuente (riesgo relativo 1.89).

Aproximadamente el 90% de los pacientes recibieron angiografía y de estos, 239 en el grupo tirofiban más heparina y 236 en el grupo de heparina sola, recibieron PTCA durante la hospitalización inicial. Si bien estos pacientes no son necesariamente comparables (los efectos previos del tratamiento de estudio pudieron haber influenciado la decisión para efectuar PTCA), los números casi iguales en los dos grupos sugieren que la decisión de efectuar PTCA, está originada más por la anatomía angiográfica que por los eventos clínicos previos, que fueron claramente distintos.

Los resultados finales a los 30 días en pacientes que ameritaron PTCA, se compararon resultando claramente mejor en pacientes que recibieron tirofiban más heparina (8.8%

de índice compuesto y de eventos vs. 15.2 % con heparina sola, y reducción de probabilidades de 47.2%, intervalo de confianza de 95% de 6.0 a 71.3%; la reducción de riesgo correspondiente fue de 45.7%). Hubo reducciones similares en infarto de miocardio subsecuente (reducción de probabilidades de 31.8%).

En el PRISM PLUS, los pacientes se colocaron inicialmente al azar en alguno de tres grupos: tirofiban solo, tirofiban más heparina o heparina sola [15]. La rama del tirofiban sólo se discontinuó tempranamente debido a un aumento en la mortalidad a los siete días en un análisis de interim, aunque no hubo diferencias en la mortalidad a los 30 días o el punto final compuesto en cualquiera de los momentos de tiempo observados, mientras que se observó un efecto benéfico del tirofiban sólo en el estudio paralelo PRISM. Más aún los pacientes tratados con tirofiban más heparina presentaron un índice de eventos compuestos significativamente menor que el placebo, (es decir, heparina más aspirina; 12.9% vs. 17.9%, reducción de riesgo de 34% ($p=0.004$)). El índice de muerte o MI a los 30 días, también se redujo en un 31%, desde 11.9% a 8.7% ($p=0.031$). El índice de hemorragia importante TIMI no se aumentó significativamente en los pacientes tratados con tirofiban/aspirina/heparina vs. Heparina más aspirina (1.4% vs. 0.8%, $p=NS$). Así, la inhibición del IIb/IIIa demostró representar un avance importante en el tratamiento de pacientes con síndromes coronarios inestables.

PRISM

El efecto benéfico de tirofiban en UA/NQWMI también ha sido observado en el estudio PRISM que colocó al azar 3,231 pacientes con angina inestable/MI sin onda Q para recibir ya sea heparina o tirofiban, recibiendo aspirina todos los pacientes. EL PRISM mostró la eficacia del tirofiban solo, por encima de la heparina, para reducir los accidentes de isquemia cardiaca durante la infusión del fármaco. A las 48 hrs. La incidencia de muerte compuesta, MI e isquemia refractaria, se redujeron por un 36 % en los pacientes colocados al azar para recibir solamente tirofiban (3.8 % vs. 5.6%, Tirofiban vs. Heparina respectivamente, reducción de posibilidades 34%, RR 33%, $p=0.014$) 16. A los 7 y 30 días hubo una leve tendencia a favor del tirofiban aunque no fue significativa. Hubo una incidencia reducida de muerte a los 30 días ($p=0.020$).

RESTORE

El estudio RESTORE evaluó el tirofiban en 2141 pacientes con síndromes de isquemia cardiaca aguda en quienes se efectuó PTCA de alto riesgo o aterectomía en las siguientes 72 horas de su presentación. El tratamiento se inició al momento del procedimiento y continuó por 36 horas. Todos los pacientes recibieron heparina y aspirina (a la dosis estándar usada para la angioplastia). El tirofiban se dio como un bolo de 10 ug/kg por tres minutos, seguido de una infusión continua de 0.15 ug/kg/min. por 36 horas.

El tirofiban se redujo la incidencia de muerte compuesta, MI, revascularización para isquemia de vasos señalados o aplicación de implante longitudinal por cierre abrupto de vasos a los 2 días en un 38% ($p=0.003$), con una reducción estadísticamente significativa en el infarto de miocardio ($p=0.003$) y a los 7 días por un 27 % ($p=0.022$) [17]. A los 30 días, hubo una tendencia hacia la reducción en el índice compuesto de accidentes en el grupo con tirofiban (10.3% vs. 12.2%), reducción de riesgo del 16% que no fue estadísticamente significativa ($p=0.169$). El índice compuesto de accidentes numéricamente bajo, en el grupo tratado con tirofiban, persistió a los seis meses de seguimiento; hubo una reducción de 11.1% en el punto final compuesto que no fue estadísticamente significativa ($p=0.11$).

El análisis ciego del RESTORE considerando solo cirugía de revascularización (CABG) PTCA repetido cuando se efectuaron de manera urgente como componentes del punto final compuesto y la definición de punto final compuesto utilizada en otros estudios (EPIC 5, EPILOG 8, IMPACT II [10]), demostraron que el tirofiban redujo los accidentes de isquemia a lo largo de 30 días en un 24% (8.0% vs. 10.5%, $p=0.052$). No se apreció un aumento significativo en sangrado importante en el grupo tirofiban . Debido a la escasa incidencia de implante longitudinal de arteria coronaria al momento del estudio y la restricción especificada en el protocolo, del uso de estos implantes, la experiencia con el uso del tirofiban está limitada en pacientes en quienes se efectúa dicho implante longitudinal de arteria coronaria.

Considerando en total las fases II y III del programa, la incidencia de disminuciones en la cuenta de plaquetas $a < 90.000/mm^3$ fue ligeramente mayor en el grupo con tirofiban más heparina (0.8%). En los pacientes tratados con tirofiban, la trombocitopenia se resolvió después de discontinuar el fármaco de estudio. Ninguno de los casos de trombocitopenia en pacientes con tirofiban se asociaron con secuelas

clínicas importantes. En pacientes con cuentas de plaquetas $< 20.000/mm^3$ (0.02% en el grupo con solamente tirofiban y 0.1% en el grupo correspondiente con heparina), las cuentas generalmente regresaron a las basales en los siguientes 4 a 6 días después de discontinuar el fármaco en estudio.

LAMIFIBAN

Un cuarto antagonista intravenoso de la GP IIb/IIIa de las plaquetas, el lamifiban, ha sido analizado en los estudios fase II en angina inestable AMI. El estudio Canadiense con Lamifiban en 365 pacientes con angina inestable, demostró un índice menor de muerte o MI a los 30 días (2.5% vs. 8.19% con placebo, $p=0.03$) [18]. Esos resultados no se observaron en el estudio más amplio PARAGON, que abarcó 2282 pacientes. En ese estudio, la muerte o MI a los 30 días fue de 11.7 % para el placebo (aspirina mas heparina) vs. 10.6% para lamifiban a dosis baja ($\mu g/min$) y 12% para dosis altas (5 $\mu g/min$) lamifiban ($P=NS$). Sin embargo, el seguimiento a seis meses sugiere un posible beneficio en la dosis baja de lamifiban mas heparina [19].

ASPECTOS ECONOMICOS DE LOS ANTAGONISTAS DE LA GPIIb/IIIa DE PLAQUETAS Y DURACION DE LA ESTANCIA

Un nuevo aspecto importante de la medicina actual es examinar el costo de diversos tratamientos y estrategias de tratamiento. Una evaluación económica del tratamiento con antagonistas de la GPIIb/IIIa para la prevención de complicaciones isquémicas en angioplastia coronaria de riesgo alto, ha sido completada para el EPIC y el RESTORE. El EPIC demostró un incremento en el costo de 143 dólares por paciente para el periodo inicial de hospitalización, en los pacientes tratados con abciximab. Los costos médicos acumulados por seis meses demostraron un aumento en el costo de 293 dólares por paciente con el tratamiento abciximab [20]. El RESTORE demostró que el tirofiban utilizado como tratamiento adyuvante para pacientes de riesgo alto a quienes se les efectúa PTCA, confiere una reducción promedio de costo de 435 dólares por paciente durante la hospitalización inicial y 1950 dólares por paciente a los 30 días. El costo neto del tratamiento con tirofiban fue exclusivamente el costo de adquisición del fármaco. Los factores que contribuyen a las diferencias de resultados en estos estudios, aún no están claros. La investigación ha demostrado que el injerto de corto circuito de arteria

coronaria (CABG) y la angioplastia transluminal percutánea (PTCA), son los costos primarios más importantes en los pacientes hospitalizados con angina inestable. Las reducciones potenciales en la duración de la estancia hospitalaria y el costo total de la atención de los pacientes con angina inestable, son posibles con los antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa si llevan a la reducción de tales procedimientos de revascularización[20]. El determinar si tales ahorros pueden lograrse en la práctica fuera de un estudio clínico, depende de los tipos de pruebas diagnósticas llevadas a cabo para determinar la condición del paciente y los tiempos de los procedimientos de vascularización. Este estudio observacional de cohorte proporciona una oportunidad para aprender más acerca de la forma en la cual los pacientes con angina inestable, son manejados en la práctica fuera de los Estados Unidos.

PROBLEMA

¿Cuál es el beneficio de los pacientes y la utilización de recursos cardiovasculares, antes y después de añadir tirofiban al tratamiento estándar para síndromes isquémicos coronarios agudos (angina inestable / infarto del miocardio sin onda Q)?

JUSTIFICACION PARA EL PRESENTE ESTUDIO

Los datos del PRISM PLUS y de PRISM, demuestran la eficacia clínica del tirofiban en un rango amplio de pacientes con UA/NQWMI. Así, es apropiado considerar al tirofiban una adición estándar al tratamiento con aspirina y heparina en estos pacientes. Sin embargo, *Hay poca experiencia a la fecha con el tirofiban en el caso de las formas habituales de la práctica, sin los requerimientos inevitables del protocolo del tratamiento y las restricciones inherentes en un estudio de fase III de estudio. Hay variaciones significativas en la forma de práctica en el manejo de pacientes con UA/NQWMI y estas variaciones pueden afectar los resultados finales clínicos y la utilización de recursos en pacientes con perfiles clínicos similares [22,23,24]. Durante varios años ha existido un gran debate respecto a la estrategia óptima de manejo de pacientes con UA/NQWMI.*

Algunos médicos prefieren un enfoque invasivo temprano, refiriendo a los pacientes con angiografía coronaria temprana de rutina, seguida de revascularización si se necesita, mientras que otros prefieren tratamiento médico intensivo reservando la angiografía coronaria para isquemia recurrente/refractaria.

El impacto de estas diferentes estrategias de tratamiento en los resultados finales clínicos y la utilización de recursos es aún controversial [22,23]. El estudio TIMI-IIIb comparó una estrategia de tratamiento invasiva temprana con un tratamiento conservador y encontró índices de eventos equivalentes (muerte, MI y prueba positiva al ejercicio), a las 6 semanas. Sin embargo, a duración promedio y la hospitalización inicial, incidencia de rehospitalización a las seis semanas y días de hospitalización, fueron significativamente menores en el grupo con tratamiento invasor. Más aún, un análisis post hoc utilizando la composición de muerte, MI y rehospitalización a las seis semanas, mostró un beneficio clínico significativo en pacientes colocados al azar al grupo de tratamiento invasor temprano (15% vs. 22%, $p=0.01$) [22]. En contraste, el VANQWISH sugirió que en la población VA de hombres ancianos con predominancia de enfermedad de múltiples vasos, el índice de muerte hospitalaria era significativamente mayor en el grupo con tratamiento invasor temprano (4.5% vs. 1.3%), quienes fueron tratados con CABG en el 40-45% de los casos. Esto se atribuyó en gran parte a una alta mortalidad perioperatoria.

Sólo recientemente los encargados de la salud han empezado a registrar las variaciones en las formas de práctica. En el registro en OASIS, documenta índices altos de cateterización cardiaca (aproximadamente 60 a 70 %) en los Estados Unidos

y Brasil, en comparación con los índices bajos (7 a 20%), en Polonia y Hungría. Es de interés que ellos observaron índices similares de muerte a los 7 días en las dos regiones, Con un mayor índice de apoplejía en los países con manejo más agresivo. Aunque la mortalidad fue similar, hemos concluido que una estrategia invasora temprana puede no ser preferible a una estrategia conservadora, en contraste con las condiciones en el reanálisis TIMI-IIIb.

En la actualidad está llevándose a cabo investigación para determinar la forma en que estas diferentes estrategias de tratamiento afectan los resultados finales clínicos y la utilización de recursos (por ejemplo, TACTICS- TIMI 18, RITA 3). El objetivo del presente estudio es describir las formas de práctica en el manejo de pacientes UA/NQWMI y evaluar el impacto de estas formas de práctica en la utilización de recursos, en todo el mundo. Es probable que las formas de práctica varíaran en términos de geografía, características del paciente y características del hospital que proporciona la atención, en particular en presencia o en ausencia de sitios para cateterización cardíaca. El periodo 1, antes de la introducción del tirofiban, proporciona una oportunidad para determinar las características de pacientes con angina inestable que tienen posibilidades de recibir procedimiento de revascularización en diferentes países y el efecto de los procedimientos de revascularización en la duración de la estancia y costo de la atención de los pacientes con angina en la práctica habitual. También ayudará a evaluar si hay variaciones significativas en la duración de la estancia y el costo de la atención por región o tipo de hospital en donde se proporciona dicha atención. El periodo 2, después de la administración de tirofiban, también proporciona una oportunidad para determinar las características de pacientes con angina inestable, que posiblemente reciban procedimientos de revascularización en diferentes países y el efecto de los procedimientos de revascularización en la duración de la estancia y el costo de la atención en los pacientes de angina, al añadir el tirofiban al tratamiento estándar. Aunque no es posible atribuir diferencias en la estabilización de pacientes o utilización de recursos entre el periodo 1 y el periodo 2 solamente al efecto del tirofiban, ya que este no es un estudio clínico al azar, el estudio ayudará a explorar si hay algunas diferencias potenciales en las prácticas de tratamiento y costos, antes y después de la adición del tirofiban al tratamiento estándar.

HIPOTESIS

Los pacientes con síndromes isquémicos coronarios agudos (angina inestable/infarto del miocardio sin onda Q) que recibieron tirofiban, se benefician y utilizan menos *recursos cardiovasculares*.

OBJETIVOS

. Investigar la proporción de pacientes UA/NQWMI con un curso hospitalario estable, según se evalúa por ausencia de isquemia refractaria/recurrente o nuevo MI durante la hospitalización inicial y hasta siete días después de su ingreso al estudio, que provoca ya sea, (1) intervención/revascularización urgente (en las siguientes 24 horas del episodio calificado de isquemia) o (2) transferencia a un sitio de atención terciaria en las siguientes 24 horas.

. Describir la utilización de recursos en el manejo de pacientes con UA/NQWMI antes (periodo 1) y después (periodo 2) de la introducción del tirofiban, en términos de estancia en el hospital, uso de procedimientos diagnósticos seleccionados, uso de procedimientos terapéuticos importantes, administración de medicamentos específicos para el corazón, transfusiones y el costo de estos recursos (en los países en donde están disponibles los costos), durante la hospitalización inicial. También se evaluará el tiempo en el hospital, uso de angiografía coronaria y uso de procedimientos terapéuticos mayores durante los siguientes seis meses.

. Evaluar el impacto de las características demográficas basales del paciente, gravedad del padecimiento, tipo de hospital en el cual se le da atención y posibles variaciones regionales en las formas de práctica respecto a la duración de la estancia, uso de pruebas diagnósticas seleccionadas, uso de procedimientos mayores de revascularización y el costo de la atención (en los países en donde está disponibles los datos de los costos), antes y después de la introducción del tirofiban.

. Evaluar la seguridad y tolerabilidad del tirofiban durante la hospitalización inicial hasta por 7 días después del ingreso al estudio.

METODOLOGIA

Este es un estudio multicéntrico, de dos periodos, de etiqueta abierta, descriptivo, que evalúa la utilización total de recursos y resultados finales en pacientes que se presentan con angina inestable o NQWMI, dentro de las 24 horas del último episodio de dolor torácico y tratados con el tratamiento actual estándar (aspirina [ASA], heparina, nitratos, etc.) y también en pacientes tratados en un marco subsecuente de tiempo y que reciban tirofiban además del tratamiento estándar. Aproximadamente 1200 pacientes (Grupo A periodo 1), con angina inestable/infarto al miocardio sin onda Q (UA/NQWMI), elegibles para inclusión en el estudio, que firmen el consentimiento, serán manejados de acuerdo al tratamiento farmacológico estándar de la actualidad (Aspirina [ASA], heparina, nitratos, etc.) Aproximadamente 1200 pacientes (Grupo B) con UA/NQWMI que cumplan con los criterio de inclusión y que se presentan durante un periodo subsecuente de aproximadamente 3 meses (periodo 2), que firmen el consentimiento, serán manejados de acuerdo a un nuevo paradigma de tratamiento: la adición del tirofiban (48 a 108 horas de infusión) al tratamiento estándar. Para el análisis se enrolará un mínimo de 15 pacientes consecutivos por sitio, por periodo de evaluación. Los pacientes en el periodo 2 que no firmen el consentimiento para la administración del tirofiban, pero que firmen el consentimiento para la recolección de las medidas cardiacas y económicas, y otros datos, serán manejados con el tratamiento estándar actual, seguidos durante todo el estudio y se colectaran sus datos de forma similar a los pacientes del periodo 1. El periodo 2 iniciará una vez que el tirofiban haya recibido la aprobación reguladora en ese país y no antes.

Cuando el tirofiban se apruebe por la agencia reguladora pertinente, los sitios participantes recibirán tirofiban con etiqueta abierta. El periodo 2 comenzará: Pacientes en el grupo B (periodo 2), también recibirán tratamiento médico óptimo (véase antes) y además recibirán tirofiban como dosis de carga de 0.40 ug/kg/min

durante 30 minutos seguida por una infusión de mantenimiento de 0.10 ug/kg/min por un total de 48 a 108 horas (Apéndice 3). También recibirán heparina intravenosa titulada a un PTT dos veces el control (por ejemplo bolo de 5000 U de heparina intravenosa seguida de una infusión inicial de mantenimiento de 1000 U por hora), que deberá continuarse durante la infusión de tirofiban (entre 48 y 108 horas).

Los pacientes se manejarán de acuerdo a las políticas institucionales, pero permanecerán con el tirofiban y la heparina intravenosa por un mínimo de 48 horas y no más de 108 horas, incluyendo un mínimo de 12 horas de infusión después de cualquier procedimiento percutáneo de revascularización.

Para cada paciente enrolado en el estudio, el investigador /enfermera encargada de la coordinación coleccionará las medidas de utilización de recursos y eficacia a los siete días, o al ser dado de alta del hospital (lo que ocurra primero), o los 30 días por visita al consultorio o entrevista telefónica, y a los seis meses por visita al consultorio o entrevista telefónica.

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes que ingresaron a la unidad coronaria de los 80 centros participantes que presentaron el diagnóstico Sx Coronario agudo (angina inestable/infarto del miocardio sin onda Q).

GRUPO DE ESTUDIO

Todos los pacientes que ingresaron a la unidad coronaria que presentaron el diagnóstico del síndrome isquémico agudo (angina inestable/infarto sin onda Q), que fueron tratados con tirofiban

MUESTREO

Este estudio se llevará a cabo en aproximadamente 80 centros, esperando en cada uno entren 15 pacientes que firmen el consentimiento informado de participación en el estudio en cada periodo, dando un tamaño anticipado total de la muestra de 1200 pacientes en cada periodo (2400 en total). Este total se escogió para permitir una descripción adecuada de la utilización de recursos en el manejo de pacientes con UA/NQWMI antes (periodo 1) y después (periodo 2), de la introducción del tirofiban:

Permitiendo que en los centros ingresen 15 pacientes en los siguientes 3 meses y aproximadamente un 20 % de los pacientes que ingresaron en el periodo 2, que no den el consentimiento para la adición del tratamiento con tirofiban al tratamiento estándar, se espera que ingresen 1100 pacientes en el periodo 1 y que 900 pacientes recibirán tratamiento con tirofiban en el periodo 2. Con esta expectativa de tamaño muestra e índice de accidentes, la proporción de pacientes con curso hospitalario estable, se estimará con una precisión de + 2 % y nivel de confianza de 95%.

UNIVERSO DE TRABAJO

Todos los pacientes que ingresaron a la unidad coronaria de los 80 centros participantes que presentaron el diagnóstico Sx. Coronario agudo (angina inestable/infarto del miocardio sin onda Q).

GRUPO DE ESTUDIO

Todos los pacientes que ingresaron a la unidad coronaria que presentaron el diagnóstico del síndrome isquémico agudo (angina inestable/infarto sin onda Q), que fueron tratados con tirofiban

MUESTREO

Este estudio se llevará a cabo en aproximadamente 80 centros, esperando en cada uno entren 15 pacientes que firmen el consentimiento informado de participación en el estudio en cada periodo, dando un tamaño anticipado total de la muestra de 1200 pacientes en cada periodo (2400 en total). Este total se escogió para permitir una descripción adecuada de la utilización de recursos en el manejo de pacientes con UA/NQWMI antes (periodo 1) y después (periodo 2), de la introducción del tirofiban:

Permitiendo que en los centros ingresen 15 pacientes en los siguientes 3 meses y aproximadamente un 20 % de los pacientes que ingresaron en el periodo 2, que no den el consentimiento para la adición del tratamiento con tirofiban al tratamiento estándar, se espera que ingresen 1100 pacientes en el periodo 1 y que 900 pacientes recibirán tratamiento con tirofiban en el periodo 2. Con esta expectativa de tamaño de muestra e índice de accidentes, la proporción de pacientes con curso hospitalario estable, se estimará con una precisión de $\pm 2\%$ y nivel de confianza de 95%.

CRITERIOS DE INCLUSION

1- La población de estudio consistirá en pacientes de cualquier sexo que se presentan al hospital con síntomas de angina sugerentes de isquemia cardiaca, con episodios de dolor anginoso más reciente en las 24 horas previas a su enrolamiento al estudio.

2.- Los síntomas de angina deberán estar asociados con al menos uno de los siguientes:

- a. Evidencia del ECG de isquemia de miocardio.
- b. Enzimas cardiacas anormales.
- c. Troponinas anormales.
- d. Antecedentes de enfermedad de arterias coronarias.

3.- La población en estudio será $>$ de 18 años y por encima de la edad del consentimiento, y $<$ 85 años de edad.

CRITERIOS DE EXCLUSION

Los pacientes que llenan los anteriores criterios de inclusión pero que manifiestan cualquiera de los siguientes criterios de exclusión al ingreso, no serán elegibles para el estudio:

1. Sospecha o confirmación de embarazo (en las mujeres en edad reproductora se deberá llevar a cabo una prueba B-hCG en suero [orina] a su ingreso [refierase a la sección E.3.a para mayores detalles]).
2. Presencia de nuevas ondas Q patológicas (>0.03 segundos de duración) o elevación de segmento ST > 0.1 mV en dos electrodos contiguos, persistiendo por > 20 minutos, sugerente de evolución de ataque agudo de miocardio de onda Q.
3. Pacientes con contraindicación a los anticoagulantes / aumento de riesgo de sangrado:

- a. Trastorno de sangrado pasado o presente incluyendo antecedentes en los siguientes tres meses previos al enrolamiento: sangrado intestinal, de cualquiera de lo siguiente: hematuria macroscópica (visible). Cualquier paciente con coagulopatía conocida, trastorno de plaquetas o antecedentes de trombocitopenia se excluirá.
- b. Cualquier registro persistente de presión arterial sistólica que exceda a 180 mmHg y/o presión sanguínea diastólica que exceda de 110 mmHg al momento de ser enrolado.
- c. Cirugía mayor incluyendo CABG, cualquier cirugía oftálmica o biopsia (no cutánea), en el mes previo a su enrolamiento. Traumatismo físico grave en el mes previo a su enrolamiento. Resucitación cardiopulmonar prolongada en las dos semanas previas al enrolamiento.
- d. Endocarditis aguda.
- e. Cualquier antecedente de apoplejía u otra patología intracraneal en cualquier momento, o ataque isquémico transitorio en el año previo.
- f. Presencia de retinopatía importante (por ejemplo hemorragias o exudados).

4.- Tratamiento trombolítico en las 48 horas previas al tratamiento.

5.- Tratamiento con abciximab en los pasados 24 días. (Pacientes que han recibido previamente un antagonista intravenoso para el receptor de GP IIb/IIIa, pueden incluirse siempre y cuando no hayan recibido el tratamiento en los pasados 14 días).

6.- Pacientes que han recibido > 500 mg de triclopidina o > 75 mg de clopidogrel en las pasadas 24 horas o que han recibido heparina de bajo peso molecular en las pasadas 2 horas.

7.- Pacientes que requieren tratamiento con warfarina por cualquier indicación médica antes de su enrolamiento o < 12 después de descontinuar el medicamento en estudio.

8.- Alergia o intolerancia a la aspirina o heparina (incluyendo trombocitopenia inducida por la heparina).

9.- Pacientes con enfermedad cardiovascular grave que requieren tratamiento urgente :

- a).- Antecedentes o síntomas (por ejemplo, dolor que irradia al dorso) o datos sugerentes de disección aórtica.
- b).- Edema pulmonar agudo o insuficiencia cardíaca congestiva grave (clase funcional III ó IV de la New York Heart Association).
- c).- Angina desencadenada por factores provocadores evidentes (por ejemplo arritmia, anemia grave, hipotensión o hipotiroidismo).
- d).- Arritmia cardíaca grave, incontrolada (que da como resultado inestabilidad hemodinámica).
- e).- Presión sanguínea sistólica sostenida < 95 mmHg o evidencia de choque cardiogénico al enrolamiento.
- f).- Presencia $> 50\%$ de lesión principal izquierda, no protegida por injertos de corto circuito.
- g).- Enfermedad valvular cardíaca hemodinámica significativa, cardiomiopatía hipertrófica, cardiomiopatía restrictiva o enfermedad cardíaca congénita.

10. - Pacientes con algún otro padecimiento que, en opinión de los investigadores, hace poco probable la sobrevida por la duración del estudio que de alguna otra manera interfiera con la participación óptima del estudio, o produzca un riesgo significativo para el paciente.

- a.- Antecedentes de abuso o actual abuso de alcohol, o abuso de otra droga.
- b.- Los pacientes con antecedentes de cáncer deberán estar considerados libres de la enfermedad, con excepción de carcinomas de células basales de la piel.
- c.- Pacientes con trastornos sistémicos clínicamente importantes de tipo renal, pulmonar, hepático, endócrino (por ejemplo diabetes no controlada o enfermedad tiroidea), neurológico o hematológico.

11 - Pacientes con anomalías importantes de laboratorio que incluyan:

- a.- Creatinina sérica > 2.5 mg/dL (> 220 $\mu\text{mol/L}$).
- b.- Hemoglobina < 11 g/dL (< 11 gg/L) o hemotocrito $< 34\%$.
- c.- Cuenta de plaquetas $< 150\,000/\text{mm}^3$ ($< 150 \times 10^9/\text{L}$).
- d.- PT > 1.3 x control o un INR > 1.5 .

12. - Pacientes a quienes se aplica algún otro fármaco o aparato de investigación en las cuatro semanas previas al estudio. (NOTA: Los pacientes que han participado en estudios de investigación antes de las cuatro semanas previas, pueden enrolarse siempre y cuando hayan alcanzado ya sea el punto final primario, o el tiempo del punto primario en el estudio de investigación).

13.- Incapacidad para dar el consentimiento *informado*.

CAPTACION DE LA INFORMACION

Todos los sitios participantes mantendrán una bitácora de selección de pacientes. Esta será una bitácora para todos los pacientes admitidos en el hospital con diagnóstico de síndrome de isquemia coronaria aguda (incluyendo infarto al miocardio de Onda Q, UA/NQWMI). De esta bitácora todos los pacientes con UA/NQWMI y ya sea evidencia de isquemia ECG, enzimas cardíacas elevadas, troponinas anormales o antecedentes de enfermedad de arterias coronarias, deberán ser invitados a participar. La razón para no enrolar a un paciente elegible deberá anotarse en la bitácora de selección (por ejemplo, no considerando adecuado para su enrolamiento, rehusa firmar el consentimiento, otras, etc.) La bitácora de selección ayudará a proporcionar una comprensión de la sintomatología con la que se presentan los síndromes de isquemia coronaria aguda y la distribución de dichos síndromes.

Todos los pacientes potenciales deberán firmar una forma de consentimiento informado antes de su inclusión en el estudio o a la iniciación de los procedimientos de este. En el periodo, estarán disponibles 2 variantes de la forma de consentimiento. Se deberá pedir a todos los pacientes que firmen el consentimiento para recibir el tratamiento el tirofiban. Si un paciente declina (y sólo si lo hace), se le deberá pedir a él/ella que firme el consentimiento para su participación como paciente tipo "grupo A", para ser manejado con solamente tratamiento estándar (incluyendo heparina), sin añadir el tirofiban y ser seguido hasta su recolección de datos de seguridad, eficacia y utilización de recursos.

A todas las mujeres en edad reproductora se les deberá efectuar una prueba de embarazo al ingreso, (se deberá efectuar una prueba de embarazo en orina si no está disponible la prueba en suero). La inclusión en el estudio y la inclusión del tirofiban, pueden iniciarse antes de obtener los resultados de la prueba de embarazo. Sin embargo, si los resultados de la prueba son positivos, el tirofiban deberá discontinuarse de inmediato (grupo B) y las pacientes deberán ser discontinuada del estudio (Grupo A ó B), y tratado de acuerdo al juicio del investigador.

Si un paciente ha firmado la forma de consentimiento informado pero no ingresa al estudio después de todo, el investigador deberá enviar una forma de reporte de caso

NONNRAND al PATROCINADOR, respecto a este paciente. Esta forma reporta demografía básica de las razones para exclusión. El investigador también enviará las

formas NSAE/SAE, si son aplicables. A menos que exista otra indicación, no se necesitan enviar otros datos de estos pacientes.

Los pacientes pueden discontinuarse del estudio en cualquier momento o ser eliminado de este a discreción del investigador, en el caso en que se presenten efectos adversos. Además, un paciente puede ser separado por el investigador o el patrocinador si el/ella viola el plan de estudio o por otras razones de seguridad. El investigador o coordinador del estudio deberá notificar de inmediato al PATROCINADOR, cuando un paciente ha sido discontinuado/eliminado debido a una reacción adversa (por teléfono ó fax).

Cuando un paciente discontinuado/eliminado sale antes de completar el estudio, se deberá efectuar todas las actividades previstas para la visita final de estudio, al momento de su discontinuación. Cualesquiera razones adversas que estén presentes al momento de la discontinuación/eliminación, deberán seguirse de acuerdo con los requerimientos de seguridad esquematizada en la sección G.3.a.

ANALISIS ESTADISTICO

1.- Responsabilidad para los análisis

Los análisis estadísticos de los datos recolectados de este estudio, serán responsabilidad conjunta del departamento de bioestadística clínica de los laboratorios de investigación Merck en Bruselas, Bélgica y el Departamento de Estadísticas Económicas de la Salud de los Laboratorios de investigación Merck en Blue Bell, Pennsylvania, USA. El análisis estadístico de los puntos finales clínicos, se llevará a cabo por el Departamento de Bioestadística Clínica, mientras que el análisis de utilización de los recursos se llevará a cabo por el Departamento de Estadística Económica de la Salud.

2. - General

Dado que este es un estudio observacional, los datos recolectados no se utilizarán para analizar el efecto del tirofiban en ninguna de las medidas clínicas o de utilización de recursos. El estudio está diseñado para proporcionar a Merck y los encargados de la atención de la salud, una mayor comprensión de la forma en que los pacientes con angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q, se manejan en la actualidad en la práctica fuera de los Estados Unidos. Las diferencias entre el periodo 1 y el periodo 2 no se pueden atribuir solamente al impacto del tirofiban en la eficacia clínica o utilización de recursos. Los datos de los sitios/ países participantes en el periodo 2 solamente (y no en el periodo 1), se presentarán por separado.

3. - Análisis de datos clínicos

a. Objetivos/Estimado

El principal objetivo clínico de este estudio es estimar la proporción de paciente UA/NQWMI con un curso hospitalario estable. Según se determina por la ausencia de isquemia refractaria/recurrente o nuevo MI durante la hospitalización inicial hasta 7 días después de su ingreso al estudio, que amente ya sea (1) revascularización/intervención urgente (en las siguientes 24 horas del episodio

calificado de isquemia) ó (2) su transferencia a un sitio de atención terciaria (en las siguientes 24 horas del episodio calificado de isquemia).

b. Variables/Tiempos de interés

La principal medida clínica de eficacia será las proporciones de pacientes con /sin isquemia refractaria/recurrente o nuevo MI durante la hospitalización inicial y hasta siete días después del ingreso al estudio, que determina ya sea (1) revascularización/intervención urgente (en las siguientes 24 horas del episodio calificado de isquemia) ó (2) transferencia a un sitio de atención terciaria (en las siguientes 24 horas del episodio de isquemia).

Otras medidas clínicas de eficacia serán la incidencia de muerte, nuevo infarto del miocardio, isquemia recurrente o MI que amerite readmisión al hospital, y el compuesto de muerte, nuevo MI e isquemia recurrente/refractaria que ameriten (1) intervención urgente o (2) transferencia, ó (3) readmisión al hospital. Los análisis adicionales serán efectuados en las medidas primaria y secundaria de eficacia clínica, a los 30 días y 6 meses.

La seguridad se evaluará utilizando (1) sangrado mayor y menor (criterios TIMI), (2) necesidad de transfusiones de paquete globular o plaquetas, (3) índice de reacciones adversas clínicas reportadas espontáneamente.

c. Enfoques a los análisis

Todos los pacientes con UA/NQWMI que llenen los criterios de elegibilidad para el ingreso al estudio, que firmen la forma de consentimiento informado para su participación en el periodo 1, serán incluidos en el análisis en el periodo 1. En el periodo 2, los pacientes que firman el consentimiento informado para tratamiento con tirofiban y aquellos que sólo firman el consentimiento informado para la recolección de datos económicos y cardiacos, serán evaluados separadamente así como mezclados. Los datos de los sitios/países participantes sólo en el periodo 2 (y no en el periodo 1), se presentarán por separado.

d. Métodos estadísticos

La incidencia de las medidas de eficacia y seguridad se presentarán para cada periodo (y en el periodo 2, los pacientes que reciben y quienes no reciben tirofiban, se evaluarán por separado así como mezclados) y se calcularán los intervalos de 95% de confianza utilizando la aproximación normal. No se efectuarán comparaciones formales de los índices de reacciones entre los dos grupos.

Los pacientes en cada periodo, se describirán en términos de características demográficas basales, gravedad del padecimiento (incluyendo predictores pronósticos importantes tales como presencia de depresión ST, presentación clínica con NQWMI, edad, sexo, diabetes, criterio modificado de Braunwald), carga de padecimiento comórbido y las características del hospital en donde se proporciona atención.

RESULTADOS

Fueron incluidos un total de 18 pacientes, de los cuales 17 fueron del sexo masculino y sólo uno del sexo femenino, la edad de presentación menor fue de 39 años y la edad mayor fue de 77 años, con una media de 57.8 años. Los antecedentes de importancia asociados en nuestro estudio son:

- a) Infarto previo (72.2 %)
- b) Angina inestable previa (83.3 %)
- c) Hipertensión arterial (50 %)
- d) Dislipidemia (33.3 %)
- e) Diabetes mellitus (33.3 %)
- f) Tabaquismo (44.4 %).

Dentro de la clasificación de Braunwald para angina inestable la mayoría de los pacientes se encontraron en clase III-B (72.2 %) y el resto en clase III-C (27.2 %). En cuanto a los hallazgos electrocardiográficos previos al estudio se observaron siete pacientes con infarto inferior, cuatro con infarto anterior y anterolateral, tres con la combinación de infarto inferior y anterior.

De los dieciocho pacientes que fueron tratados con tirofiban a diecisiete de ellos se les practicó estudio angiográfico encontrándose los siguientes hallazgos:

- . Lesiones no significativas (11.7 %)
- . Lesión de un vaso (35.2 %)
- . Lesión de dos vasos (23.5%)
- . Lesión de tres vasos (29.4 %).

El tratamiento empleado según los hallazgos de la coronariografía fueron los siguientes:

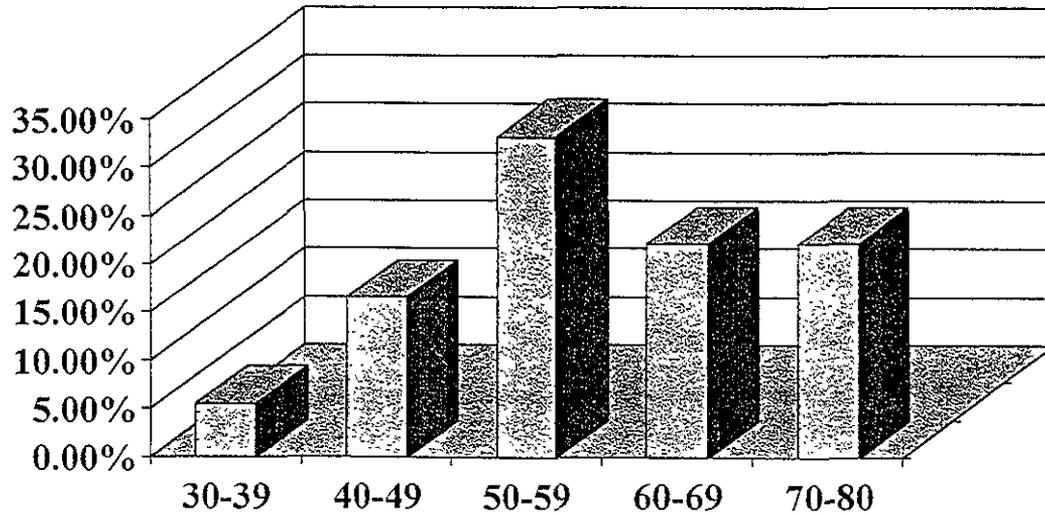
- Tratamiento médico (27.7 %)
- Angioplastia (16.6 %)
- Angioplastia + STENT (38.8 %)
- Revascularización coronaria (16.6 %)

Los reportes adversos durante los primeros siete días del estudio, relacionados con sangrados menores, mayores, isquemia recurrente, infarto del miocardio, muertes; fueron solamente un infarto de localización anterior, a un paciente cuyo estudio angiografico presentó lesión de dos vasos descendente anterior y coronario derecha colocándose STENT al tercio proximal de la descendente anterior (lesión tipo C). Cuyo índice de oclusión se reporta hasta un 40 %.

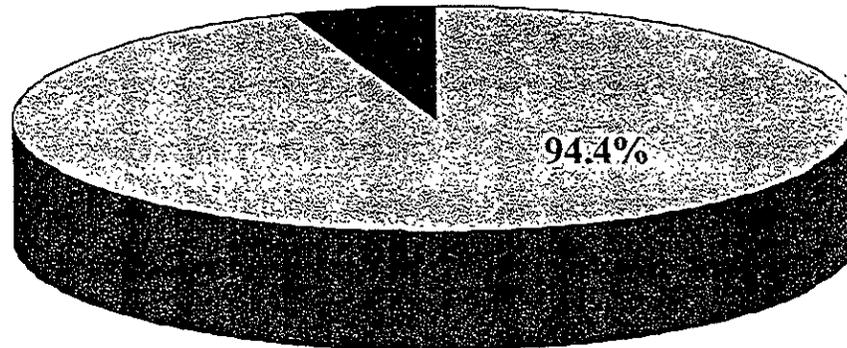
La única muerte que se presentó durante los primeros siete días fue en un paciente con estudio angiográfico de lesión trivascular rechazado para tratamiento quirúrgico por malos lechos distales y daño miocárdico severo. Sin embargo se decidió darle el beneficio máximo con la terapia de tirofiban, no obteniéndose resultados favorables

El seguimiento a los treinta días de los diecisiete pacientes restantes no se ha presentado complicaciones de isquemia recurrente, infarto y muertes. Esos pacientes serán nuevamente evaluados a los seis meses de aplicado el tratamiento con tirofiban como parte del protocolo antes descrito.

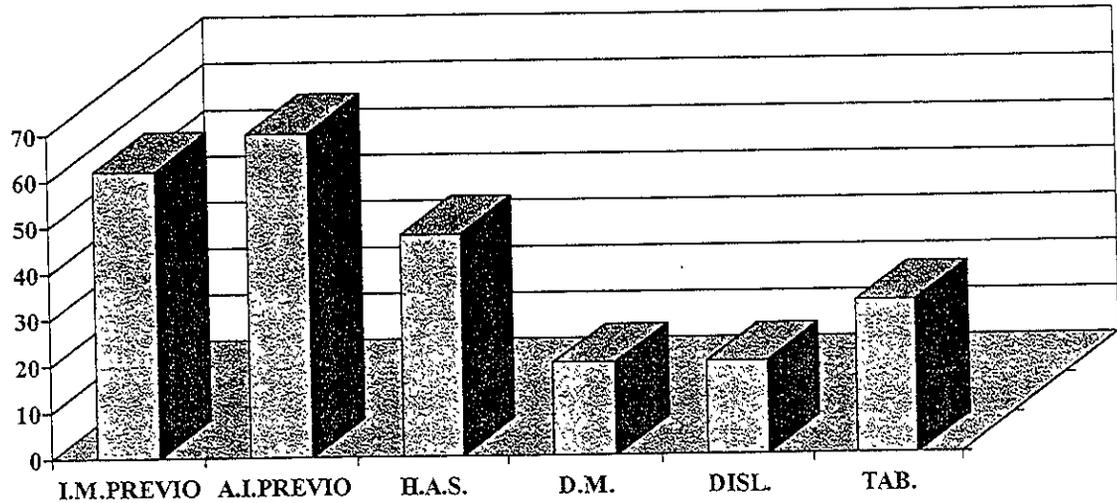
GRUPO DE EDAD



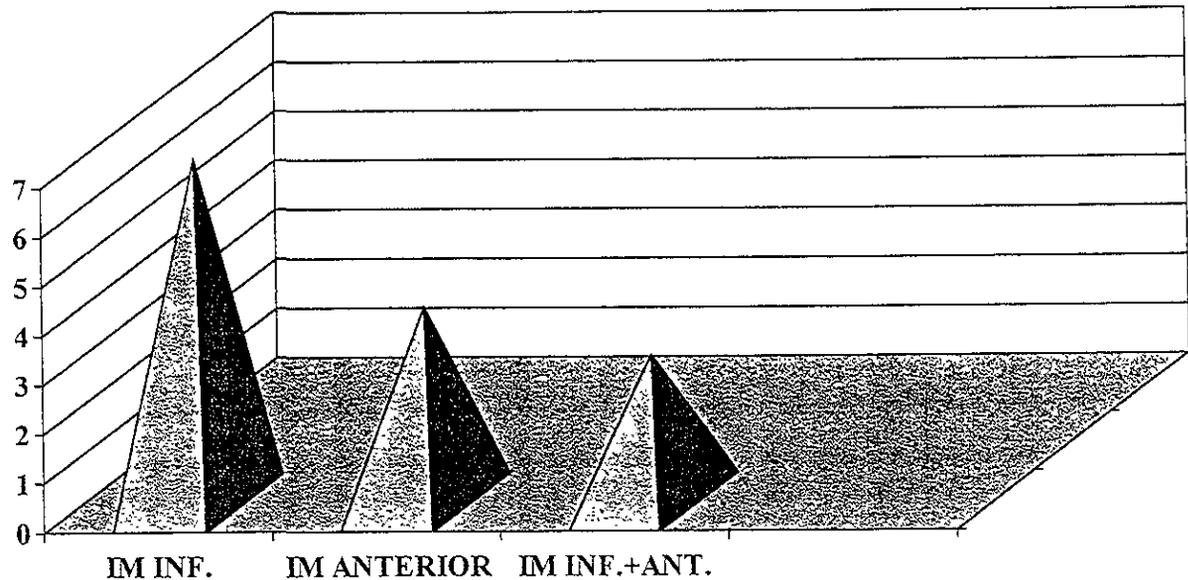
SEXO



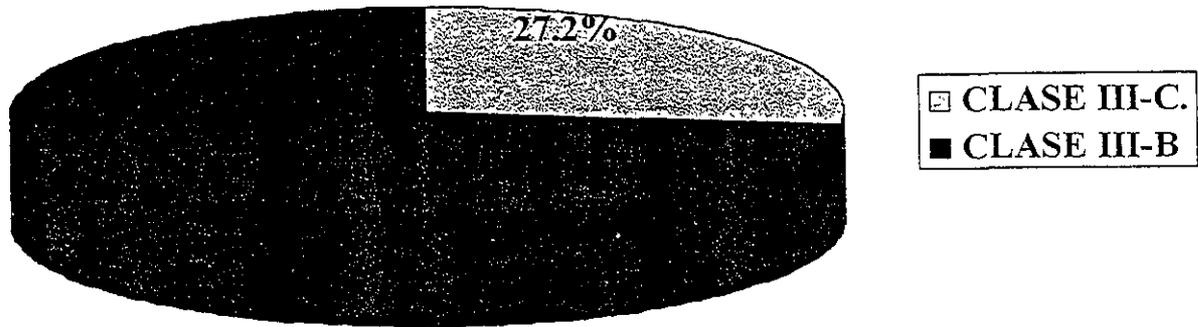
ANTECEDENTES



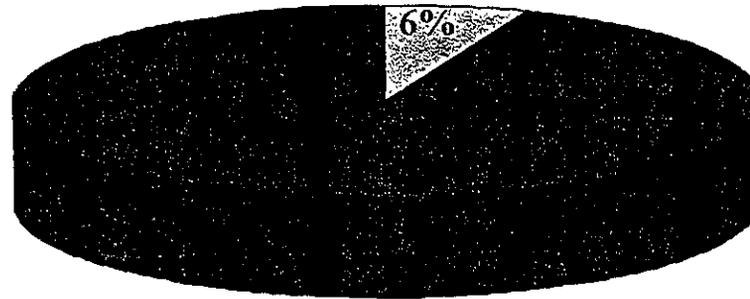
HALLAZGOS ELECTROCARDIOGRAFICOS RELACIONADOS CON INFARTOS PREVIOS



CLASIFICACION DE BRAUNWALD PARA ANGINA INESTABLE



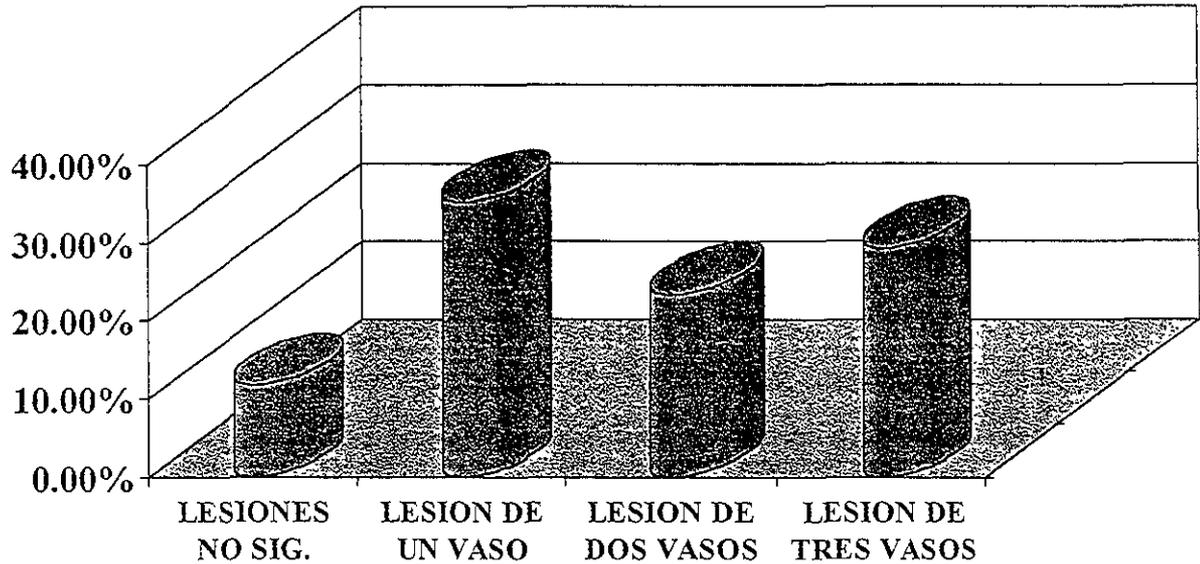
ESTUDIOS DE ANGIOGRAFIA REALIZADOS



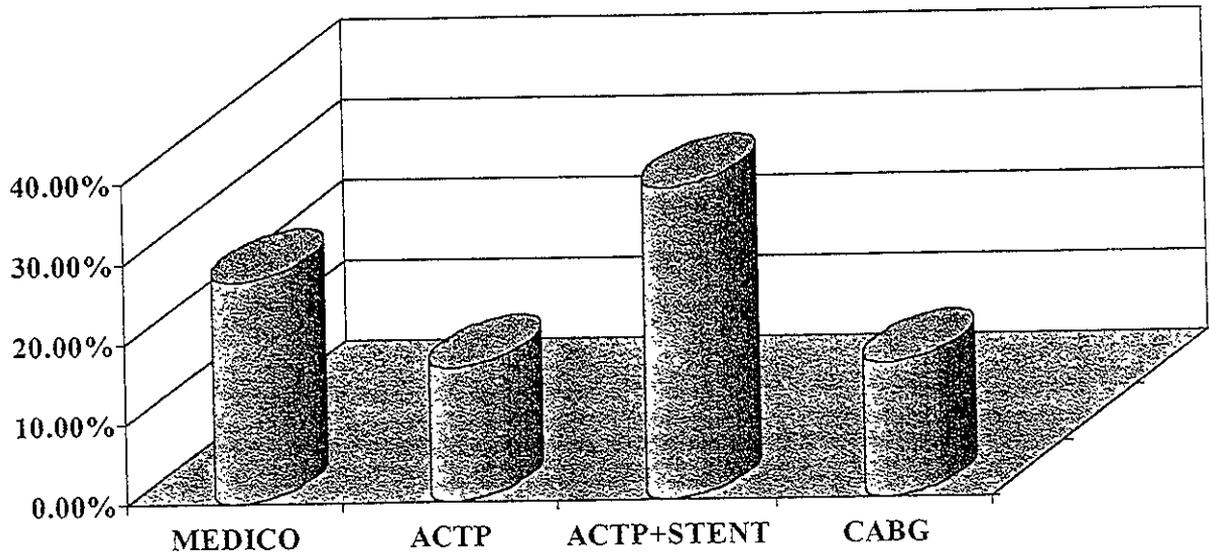
□ NO REALIZADOS

■ REALIZADOS

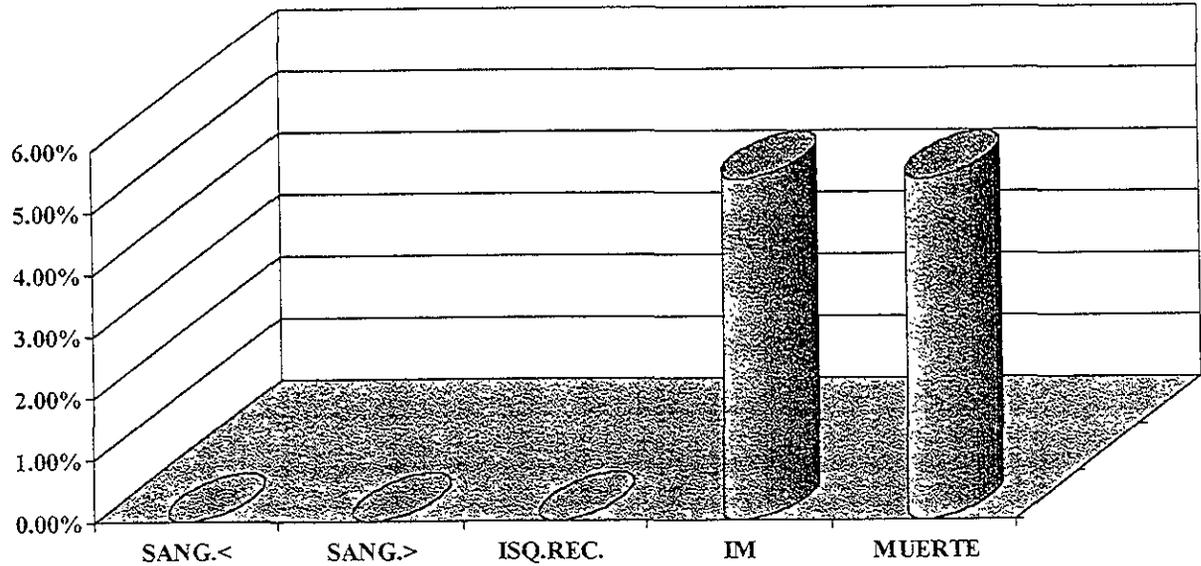
RESULTADOS DE ESTUDIOS ANGIOGRAFICOS



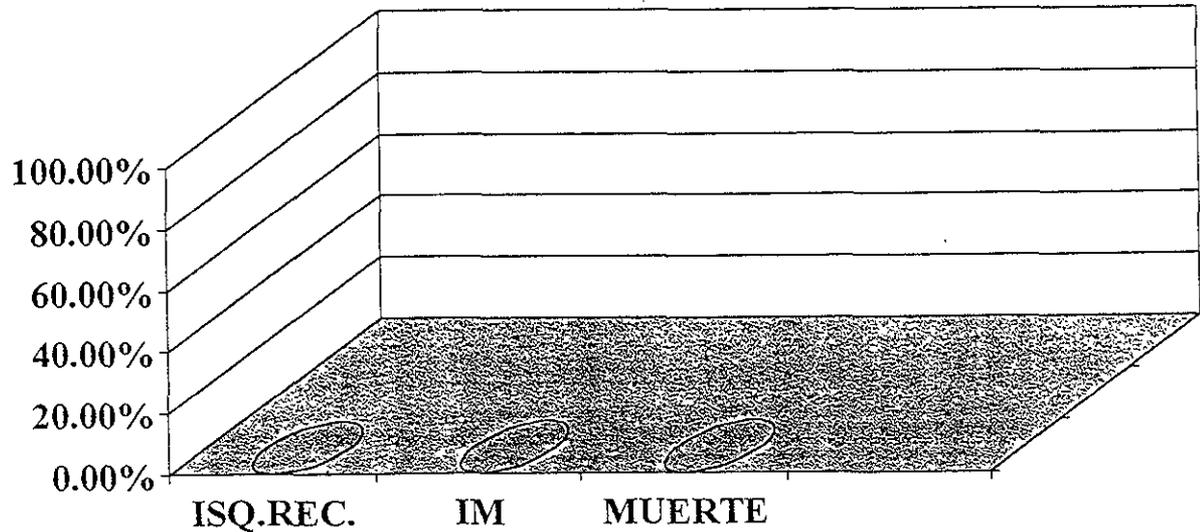
TRATAMIENTO EMPLEADO



REPORTES ADVERSOS DURANTE LOS PRIMEROS SIETE DIAS



REPORTES ADVERSOS DURANTE LOS 30 DIAS DE SEGUIMIENTO



DISCUSION

En este estudio se evaluaron un total de 18 pacientes con evidencia de angina inestable infarto sin Onda Q, todos fueron tratados con aspirina y heparina más tirofiban con una dosis inicial de 0.40 ug/kg/min. durante 30 minutos seguida de una infusión de mantenimiento de 0.10 ug/kg/min. con un mínimo de 48 horas y máximo de 108 horas. Se observó un promedio de edad de 57.8 años donde predominó el sexo masculino 94.5% sin diferencias en este aspecto, respecto a estudios multicentricos relacionados con cardiopatía isquémica.

Los estudios del PRISM PLUS y el PRISM demuestran la eficacia del tirofiban en un rango amplio de pacientes con angina inestable e infarto sin onda Q, en este estudio la meta no fue comparar la eficacia del tratamiento con tirofiban sino evaluar la utilización total de recursos finales en pacientes con angina inestable e infarto del miocardio sin onda Q dentro de las 24 horas del último episodio de dolor torácico y tratados con terapia estándar (aspirina, heparina, nitratos) más el inhibidor de las glicoproteinas IIb/IIIa (tirofiban).

Resultando con criterios de inclusión 18 pacientes de los 15 requeridos en nuestro centro. De estos dos tenían infarto del miocardio sin onda Q y el resto angina inestable. A 17 pacientes se les practicó coronariografía donde los resultados y tratamiento fueron expresados en las gráficas antes descritas.

A los siete días de la terapia con tirofiban se encontraron como eventos adversos un infarto y sólo un fallecimiento (no relacionado con el tratamiento de tirofiban sino por el daño miocárdico severo y mala anatomía coronaria no susceptible de revascularización). Nosotros no encontramos complicaciones de sangrados menores o mayores como se ha reportado en la literatura en pacientes tratados tirofiban/aspirina/heparina vs. Heparina más aspirina (1.4% vs. 0.8%).[Estudios PRISM PLUS].

A los treinta días de seguimiento no se han observado complicaciones como isquemia recurrente, infarto, muertes; así como rehospitalizaciones por otra índole.

Estos pacientes serán reevaluados a los seis meses de la terapia por lo que en estos momentos sólo se tienen resultados parciales del estudio.

CONCLUSIONES

El presente estudio muestra en los pacientes con síndromes coronarios agudos (angina inestable/infarto sin onda Q) tratados con terapia convencional más inhibidores de las glicoproteínas II b/IIIa una estancia hospitalaria más corta y estable.

En nuestro estudio no se requirió de diagnóstico angiográfico urgente, pero sí durante los días de estancia hospitalaria por catalogarse en la mayoría de ellos en riesgo intermedio de angina inestable (angina clase III de la Sociedad Canadiense, con ondas Q o depresión del ST en mayores de 65 años). Siendo estos un total de 94.4%, de los cuales el 72% requirió de algún tratamiento intervencionista: angioplastia 16.6 %, angioplastia más STENT 38.8 %, revascularización quirúrgica 16.6 %. Por lo anterior, es difícil en este tipo de síndromes coronarios agudos, la utilización de menos recursos cardiovasculares aunado a lesiones coronarias críticas que requieren algún método de tratamiento invasivo.

Sin embargo durante el tratamiento médico e intervencionista la evolución del paciente fue mejor durante su estancia hospitalaria y a los 30 días de egreso.

La conclusión final del estudio es de gran interés ya que actualmente fue analizado en la fase inicial de la terapia.

BIBLIOGRAFIA

- 1 - White, HD: Necesidades terapéuticas en el manejo de isquemia aguda. *AMJ Cardiol* 1997; 80: B2-B10.
- 2.- Brunelli C, Sparallosa P, Rossetin P, Caponetto S: Reconocimiento y tratamiento de angina inestable. *1996 Drugs*; 52 : 196-208.
- 3 - Braunwald E, William H. Barry, Harvey Feigenbaum: Diagnóstico y manejo de angina inestable *Circulación* 1994; 90 : 613-22.
- 4.- Graves, EJ: *Diagnóstico detallado y procedimiento.* { Datos en Hospital Nacional} Centro Nacional de Estadística de la Salud. 1992;13 :113.
- 5 - Investigadores del EPIC: Uso de anticuerpos monoclonales dirigidos contra receptores de la glicoproteína IIb/IIIa en angioplastias coronarias de alto riesgo. *N Engl J Med.* 1994;30:956-61.
- 6.- Topol EJ, Califf. RM, Weisman HF, Lewis BS, Harrdoff R, Medler A: Pruebas randomizadas de intervención coronaria con anticuerpos antiplaquetarios IIb/IIIa integrin para reducción de restenosis: Resultados en seis meses. *Lancet* 1994; 343: 881-86.
- 7.- Topol EJ, Ferguson JJ, Weisman HF, Ambrose J.A, Fuster V, Daley J, Protección a largo plazo de eventos isquémicos en pruebas randomizadas de bloqueadores integrin B2, con intervención coronaria percutánea *JAMA* 1997; 278: 479-484.
- 8.- Los investigadores EPILOG: bloqueadores de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa de las plaquetas y bajas dosis de heparina durante la revascularización coronaria percutánea. *NEJM* 1997; 336: 1689-1696.
- 9.- Los investigadores de CAPTURE: Pruebas randomizadas de placebo controlado de abciximab antes y durante la intervención coronaria en angina inestable refractaria. El estudio CAPTURE. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
- 10.- Los investigadores de IMPACT-II: Pruebas randomizadas de placebo controlado sobre efectos de eptifibatide en complicaciones de intervención coronaria percutánea: IMPACT-II. *Lancet* 1997;439: 1422-8.
- 11 -Presentación en Estocolmo del ESC, agosto, 1997.
- 12.- Investigadores clínicos del folleto de información confidencial MK-0383. Recursos de los Laboratorios Merck. Octubre 17, 1997.

- 13.- Inhibidores de los receptores de las plaquetas para el manejo de síndromes isquémicos en pacientes limitados en síntomas y signos inestables (PRISM-PLUS) Estudios de investigación: inhibición de los receptores plaquetarios. Glicoproteína IIb/IIIa con tirofiban en angina inestable e infarto al miocardio sin onda Q. *N Engl J Med* 1998; 338: 1488-97.
- 14 - Cody RJ: Resultados de pruebas clínicas tardías. *at ACC, JACC* 97;30 :1-7.
- 15.- Presentación en 47 th Sesión científica en el Colegio Americano de Cardiología Anaheim, CA. 1991.
- 16.- Inhibición de los receptores plaquetarios para el manejo del síndrome isquémico (PRISM). Estudio de investigación: Comparación de aspirina más tirofiban con aspirina más heparina para angina inestable. *N Engl J Med* 1998;338:1498-505.
- 17.- Investigación RESTORE. El efecto de los bloqueadores de los receptores plaquetarios glicoproteínas IIb/IIIa con tirofiban sobre eventos cardiacos adversos en pacientes con angina inestable o infarto agudo del miocardio experimentado en angioplastia coronaria. *Circulación* 1997, 96: 1445-1453.
- 18.- Investigadores del PARAGON. Estudio randomizado de antagonistas plaquetarios sobre los receptores IIb/IIIa, heparina, ó ambos en pacientes con angina inestable. *Circulación* 1996;94 : 1-553.
- 19.- Harrington RA, Molterno DJ, Newby k, Jukerna JW, Rockett JF, Brown ML. Amplificación de beneficios clínicos a seis meses con inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa; lamifiban en pacientes con elevación del segmento ST en síndromes coronarios agudos. *Circulación* 1997;96 : 1-473-474.
- 20.- McElwee NE. Johnson ER. Impacto económico potencial de los inhibidores de la glicoproteínas IIb/IIIa en resultados satisfactorios en los pacientes con síndromes coronarios isquémicos. *Am J Cardiol* 1997;80 :39B—43B.
- 21.- Grupo de estudio económico RESTORE. Análisis de costos hospitalarios y resultados. *Journal del Colegio Americano de Cardiología* 1997; 29 : 395.
- 22.- Investigadores del TIMI IIIB: Efectos del activador plasminógeno tisular y una comparación de investigación temprana como estrategia en angina inestable e infarto sin onda Q. *Circulación* 1994;89: 1545-1556.
- 23.- VANQWISH- Presentación en el ACC, marzo, 1997.
- 24.- OASIS- Presentación el ACC, marzo, 1997.