



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

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

**EL PAPEL DE LOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE
LA GLUCOPROTEINA IIb/IIIa EN DIABÉTICOS CON
INFARTO AGUDO DEL MIOCARDIO SIN
ELEVACION DEL SEGMENTO ST.**

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD EN

CARDIOLOGIA

PRESENTA

DR. RAUL NAVARRETE GAONA

DIRECTOR DE TESIS: DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO



MÉXICO, D.F., OCTUBRE 2006



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.

**EL PAPEL DE LOS INHIBIDORES DEL RECEPTOR DE LA
GLUCOPROTEINA IIb/IIIa EN DIABETICOS CON INFARTO AGUDO DEL
MIOCARDIO SIN ELEVACION DEL SEGMENTO ST.**

TESIS QUE PARA RECIBIR EL TÍTULO DE CARDIÓLOGO PRESENTA:

DR. RAÚL NAVARRETE GAONA

DIRECTORES DE TESIS:

DR. HÉCTOR GONZÁLEZ PACHECO

Subjefe del Servicio de Urgencias y Unidad de Cuidados Coronarios
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
México D.F.

DR. CARLOS MARTÍNEZ SÁNCHEZ

Jefe del Servicio de Urgencias y Unidad de Cuidados Coronarios
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
México D.F.

DR. JOSÉ FERNANDO GUADALAJARA BOO

Jefe de Enseñanza y Profesor Titular del Curso de Cardiología
Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez"
México, D.F.

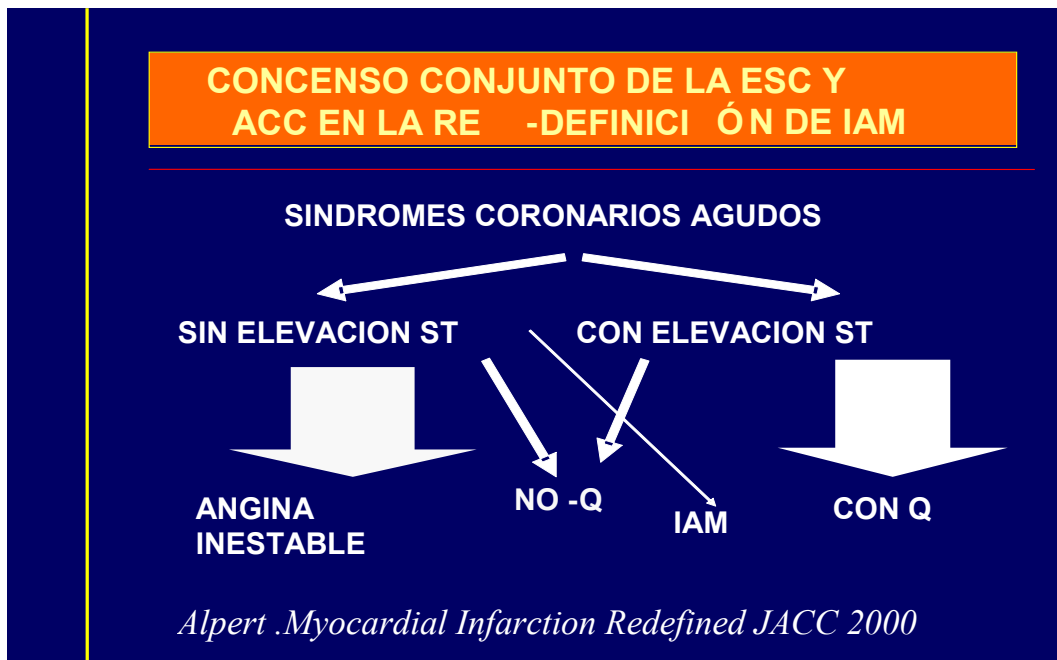
Contenido

I.	INTRODUCCIÓN.....	2
II.	DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.....	12
III.	JUSTIFICACIÓN.....	14
IV.	HIPÓTESIS.....	16
V.	OBJETIVOS.....	16
VI.	MATERIALES Y MÉTODOS.....	17
VII.	RESULTADOS.....	19
VIII.	DISCUSIÓN.....	36
IX.	LIMITACIONES.....	39
X.	UTILIDAD Y PERSPECTIVAS.....	40
XI.	CONCLUSIONES.....	41
XII.	ANEXOS.....	43
XIII.	DEFINICIONES OPERACIONALES.....	47
XIV.	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	49

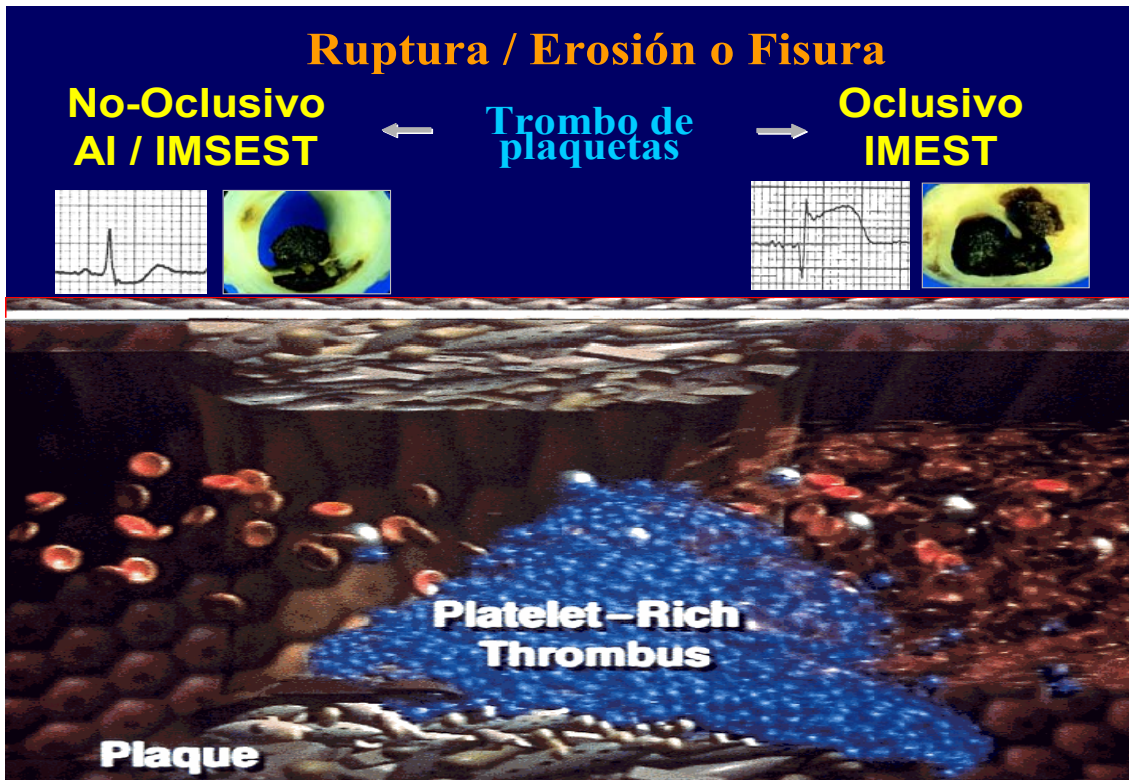
I. INTRODUCCIÓN.

A nivel mundial los síndromes coronarios agudos (SCA) son una causa de morbilidad y mortalidad. En México, la cardiopatía isquémica constituye la primera causa de mortalidad en personas mayores de 60 años de edad, es la segunda causa de muerte en la población general, y ha contribuido al 10% de todas las causas de mortalidad.

El síndrome coronario agudo es un término que incluye una constelación de síntomas clínicos secundarios a isquemia aguda. El espectro clínico incluye en un extremo, a la isquemia silenciosa y en el otro, al infarto del miocardio con elevación del segmento ST (IAMEST), en la parte media de este espectro se posiciona el SCA sin elevación del segmento ST con o sin mionecrosis. Los avances en el conocimiento de la fisiopatología del SCA han permitido establecer una nueva clasificación de acuerdo a los hallazgos electrocardiográficos del segmento ST (con o sin elevación del ST).



Y aunque en todos los grupos el evento inicial es la ruptura de una placa vulnerable con formación de un trombo, existen diferencias en la evolución a corto y largo plazo. Así por ejemplo, se ha demostrado mayor mortalidad hospitalaria en el IAMEST, mientras que en el infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST) es más frecuente el reinfarto, isquemia recurrente y mortalidad a largo plazo. Sin embargo, la angina inestable y el IAMSEST son síndromes clínicos estrechamente relacionados, con frecuencia imposibles de distinguir en el momento de la presentación y a menudo implica un diagnóstico temprano y un enfoque terapéutico similar



Por su parte, la diabetes mellitus tipo 2 (DM-2) es una enfermedad que se asocia a un mal pronóstico después de un infarto del miocardio (IAM) o de intervenciones percutáneas de las arterias coronarias, con recurrencia de eventos cardiovasculares (ECVM) luego de un IAM. La inflamación vascular reflejada por un incremento de los niveles de proteína C reactiva de alta sensibilidad, disfunción endotelial asociada con hiperglucemia e

hiperinsulinemia, la fibrinólisis alterada y mediada por hiperinsulinemia, y el incremento de la agregación plaquetaria ahora son reconocidos como promotores del desarrollo de aterosclerosis en el paciente diabético. Luego entonces, las plaquetas del paciente diabético parecen permanecer en un estado de actividad incluso en ausencia de daño vascular, evidenciado por una mayor expresión del fibrinógeno unido al receptor de la glucoproteína IIb/IIIa, el cual constituye la vía común final de la activación plaquetaria la cual se continúa con el atropamiento de las plaquetas por las moléculas de fibrinógeno y la formación de trombos. **(1)**

FORMACIÓN DEL TAPÓN PLAQUETARIO Y TROMBOSIS.- Las plaquetas son células pequeñas o fragmentos celulares que tienen gran importancia en la trombosis, la hemorragia e inflamación; éstas localizan, amplifican y sostienen la respuesta de la coagulación en el sitio de lesión y liberan micropartículas procoagulantes derivadas de las plaquetas. La secuencia de eventos en la formación del tapón hemostático en sitios de lesión vascular puede resumirse de la siguiente manera y se muestra en la figura 3.

- A) Antes de la lesión vascular, las plaquetas se encuentran en un estado de reposo por factores inhibitorios del endotelio: prostaciclina (PGI₂), óxido nítrico (ON) y el CD39.
- B) El tapón plaquetario se inicia por la exposición de colágena y la generación local de trombina. Esto causa que las plaquetas se adhieran mediante la colágena y factor de von Willebrand (fvW).
- C) El tapón plaquetario se incrementa conforme más plaquetas adicionales se activan mediante la liberación de tromboxano A₂ (TxA₂), ADP y otros agonistas plaquetarios. La agregación plaqueta es regulada de forma primaria por la activación del receptor de superficie GPIIb/IIIa.
- D) Una red de fibrina ayuda a perpetuar y estabilizar el agregado plaquetario.

(2)

RECEPTORES DE SUPERFICIE PLAQUETARIO. El proceso de formación del tapón plaquetario y trombosis funciona mejor gracias a la presencia de receptores plaquetarios presentes en la superficie de las plaquetas. Los

receptores de superficie de la membrana plaquetaria se clasifican como agonistas ó adhesivos. Ellos regulan una amplia variedad de interacciones celulares adhesivas a través de la unión a ligandos específicos, y también funcionan como receptores que pueden recibir señales del lado externo plaquetario, resultando en distintas respuestas plaquetarias al ambiente externo. Dentro de los receptores más importantes destacan los receptores de colágena, receptores plaquetarios a trombina, receptor plaquetario de adenosina difosfato (ADP), receptores de tromboxano A₂ (TxA₂), receptor adhesivo glucoproteína Ib y glucoproteína IIb/IIIa. Éstos últimos comparten características estructurales y forman el receptor que regula la interacción dependiente de estrés entre las plaquetas y el factor de von Willebrand.

La **GPIIb/IIIa** es el receptor de fibrinógeno plaquetario para la agregación y una de las estructuras de superficie plaquetaria principales. Como un miembro de la familia de las proteínas integrina, la GPIIb/IIIa es un heterodímero transmembrana compuesto de 2 cadenas disulfuro unidas a la subunidad α con 4 dominios de unión catiónica divalente y una subunidad β rica en uniones disulfuro. La GPIIb/IIIa requiere calcio para mantener su complejo heterodímero y sufrir un cambio conformacional dependiente de calcio después de la estimulación inducida por agonistas plaquetarios que facilita la unión fuerte al fibrinógeno y factor de von Willebrand. Esto resulta en la unión cruzada de moléculas GPIIb/IIIa sobre las plaquetas adyacentes y la subsecuente agregación plaquetaria. **(3, 4)**

ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

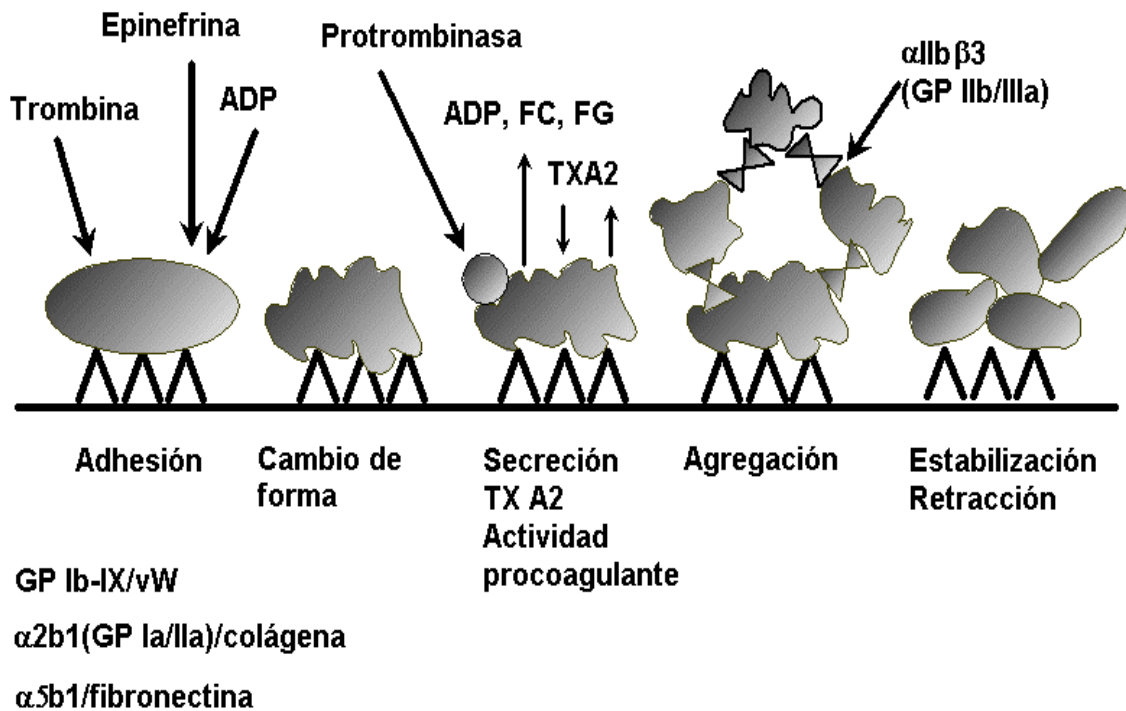


Figura 3. Secuencia de eventos en la formación del tapón hemostático en sitios de lesión vascular.

Por lo general, los cambios que apuntan hacia el aumento potencial trombótico del diabético han sido encontrados a todos los niveles relacionados con la función de las plaquetas:

- Amplificación de la unión agonista-receptor.
- Anomalías en el metabolismo del ácido araquidónico que se manifiesta como incremento en la formación del tromboxano A2 y la prostaglandina E.
- Disminución de la producción de prostaciclina por el endotelio vascular.

- d) Aumento del contenido de los gránulos alfa.
- e) Aumento del volumen plaquetario.
- f) Incremento del número de receptor de las glicoproteínas GPIb y GPIIb/IIIa. (Figura 4).
- g) Acortamiento del tiempo de supervivencia plaquetaria, lo que refleja trastornos intrínsecos de la función del trombocito como consecuencia de microtrombosis asociada con la enfermedad vascular aterosclerótica.

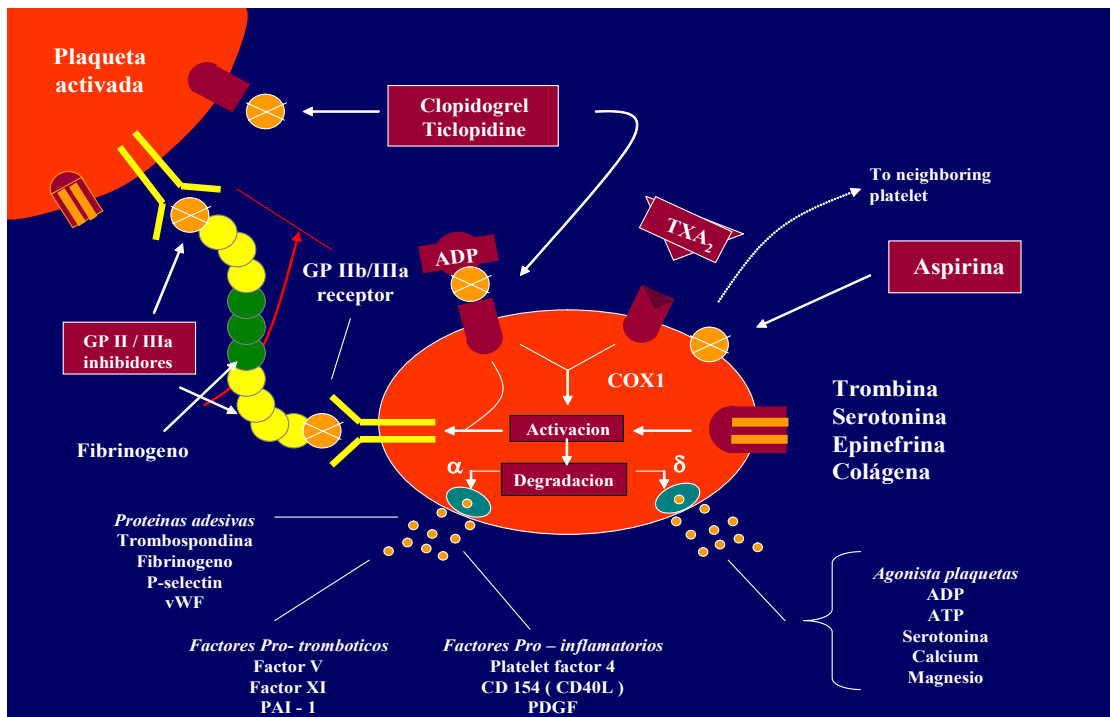


Figura 4. Mecanismo mediante el cual ocurre la activación, adhesión y agregación plaquetaria. Se señalan los sitios de reconocimiento a través de las secuencias de aminoácidos para el fibrinógeno y el sitio donde actúan los inhibidores GP IIb/IIIa.

El incremento en la expresión de la glucoproteína GPIb y la GPIIb/IIIa en las plaquetas de pacientes con diabetes, podría considerarse como una alteración molecular para un comportamiento funcional (plaquetario) amplificado, ya que ambas GPs actúan como receptores específicos para las proteínas citoadhesivas en el proceso de adhesión y agregación. (5)

La relación entre diabetes y enfermedad coronaria está marcada por 2 circunstancias: La alta incidencia de enfermedad coronaria en los pacientes diabéticos y el mal pronóstico de esta en los diabéticos en relación a los no diabéticos. Se estima que más del 50% de los adultos diabéticos tiene arterosclerosis coronaria significativa, una prevalencia 10 veces mayor que la de la población general. La diabetes está considerada no sólo como un factor de riesgo, sino también como un marcador de enfermedad cardiovascular, no sólo aumenta la incidencia de enfermedad coronaria, sino que además, determina que ésta tenga un peor pronóstico. Así, la mortalidad cardiovascular es el doble en los varones y el cuádruple en las mujeres diabéticas y, en general, si analizamos cualquier subgrupo de diabéticos con enfermedad coronaria, éstos tienen una peor evolución clínica a largo plazo en términos de morbimortalidad cardiovascular. Estos factores, junto con la alta prevalencia de diabetes en el mundo desarrollado, han convertido la asociación de diabetes y cardiopatía isquémica en un grave problema de salud pública en los países de ésta área, causa frecuente de invalidez entre los ciudadanos de estos países y de consumo de recursos sanitarios. **(6)**

La influencia del tipo de diabetes (tipo 1 frente a tipo 2) sobre los resultados de la angioplastia con stent ha sido también analizada. Aunque Schofer et al no encontraron diferencias en la incidencia de reestenosis angiográfica, el grupo de Washington, en el estudio mas ampliamente difundido, observó que la evolución clínica de los pacientes diabéticos no insulino dependientes es similar a corto y mediano plazos a la de los no diabéticos, pero no ocurre así en los diabéticos insulino dependientes, en los que los resultados iniciales a corto y mediano plazos son claramente peores a los de los no diabéticos. **(7,8)**

Del 15 al 25% de los pacientes en los que se indica angioplastía o cirugía coronaria son diabéticos. Las indicaciones de revascularización coronaria y los resultados iniciales de ésta en los pacientes con diabetes mellitas, no difieren sustancialmente de los no diabéticos. Sin embargo, los resultados a largo plazo, tanto en la angioplastía coronaria como de la cirugía,

son peores en los diabéticos en términos de mortalidad y de necesidad de nuevos procedimientos de revascularización.

El stent ha demostrado disminuir la incidencia de reestenosis en una amplia variedad de lesiones y mejorar los resultados clínicos a corto, mediano y largo plazos de la angioplastia coronaria. Así, la angioplastia con stent se ha convertido en la técnica de revascularización coronaria percutánea más frecuentemente utilizada. La experiencia de diferentes autores indica que la utilización del stent disminuía más de 2 veces la incidencia de reestenosis clínica. Sin embargo, la tasa de reestenosis en los diabéticos seguía siendo alta en pacientes no seleccionados y la diabetes continua siendo un factor predictor independiente de reestenosis. **(9,10)**

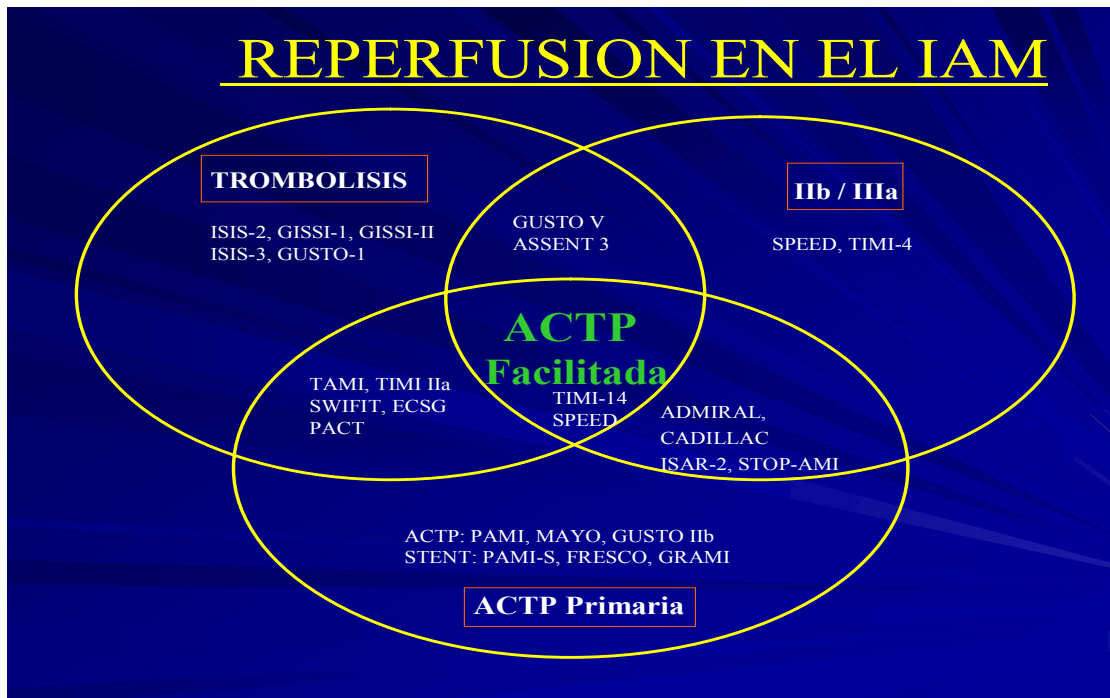


Figura 5. Estudios señalados con acrónimos señalando la interrelación de diferentes estrategias terapéuticas en la reperfusion del infarto agudo del miocardio.

El desarrollo y la difusión del uso del stent y de los fármacos que inhiben los receptores IIb/IIIa de las plaquetas han mejorado la evolución clínica de los

diabéticos tratados con angioplastia. Los datos disponibles en el momento actual revelan que el uso de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en el contexto de la angioplastia coronaria es especialmente beneficioso en los diabéticos, mejorando los resultados a corto y largo plazos y reduciendo la mortalidad al año en un 45%. El stent, aunque ha mejorado los resultados a corto y largo plazos en diabéticos, no ha podido igualar los resultados de la angioplastia a los de los no diabéticos. La diabetes continúa siendo un factor predictor independiente de reestenosis y de acontecimientos a largo plazo tras angioplastia con stent. El stent ha mejorado, pero no parece haber cambiado sustancialmente los resultados de la angioplastia multivaso en los diabéticos. Los factores determinantes de la peor evolución post-angioplastia de los pacientes diabéticos son la más rápida progresión de la arteriosclerosis y, sobre todo, la mayor tasa de reestenosis. Las nuevas técnicas de angioplastia, como la braquiterapia o los stents liberadores de fármacos que inhiben la hiperplasia intimal es probable que mejoren significativamente los resultados del intervencionismo percutáneo en los diabéticos y permitan, en un futuro próximo, la expansión de indicaciones de angioplastia en éstos. La utilización de inhibidores del receptor de la glucoproteína IIb/IIIa (i-gp IIb/IIIa) en éste grupo ha mostrado reducir la morbimortalidad en pacientes sometidos a angioplastia coronaria percutánea (ACTP) como parte de un abordaje invasivo temprano. **(11, 12, 13, 14)**

El desarrollo y disponibilidad de los fármacos que bloquean los receptores IIb/IIIa de las plaquetas han supuesto un importante avance en el tratamiento farmacológico coadyuvante a la angioplastia. La administración de estos potentes antiagregantes plaquetarios en la angioplastia ha mejorado sustancialmente sus resultados a corto y largo plazos, por lo que su utilización en el contexto de la angioplastia es creciente. El grupo de pacientes que probablemente más se ha beneficiado de los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa son los diabéticos, tanto en los casos de angioplastia en contextos estables como en el síndrome coronario agudo. Actualmente se utilizan 3 fármacos de este grupo: el abciximab, probablemente el que mayor información se dispone y el más usado, el eptifibatide y el tirofiban.

Se han llevado a cabo excelentes estudios cuyos resultados están abiertos a interpretación y pueden no ser aplicables en todos los ámbitos clínicos. Por ejemplo, el abciximab fue el primer fármaco utilizado en el contexto de la angioplastia coronaria y su eficacia ha sido confirmada en varios estudios que han involucrado a un elevado número de pacientes en diversos escenarios de la cardiopatía isquémica. Los resultados en los pacientes diabéticos han sido analizados en un metaanálisis de los 3 principales ensayos clínicos (EPIC, EPILOG, EPISTENT). El estudio EPIC incluyó a 2099 pacientes en los que se indicó una angioplastia de alto riesgo. Se consideró la intervención de alto riesgo por realizarse en el contexto de una angina inestable, un infarto agudo del miocardio en evolución o porque las lesiones presentaban morfologías complejas. El EPILOG reclutó a 2792 pacientes sometidos a angioplastia electiva o urgente y el EPISTENT a 2399 en quienes, además de aleatorizarse, el tratamiento con abciximab se hizo igualmente con la técnica de la angioplastia (stent o balón). En los 3 estudios se incluyó a 1462 diabéticos y los resultados revelaron un claro beneficio del tratamiento con abciximab: la mortalidad a un año fue del 4.5% en los enfermos que fueron asignados en forma aleatoria a abciximab y del 2.5% en los asignados al grupo control ($p=0.03$). Es decir, el uso de abciximab en los diabéticos se asoció a una reducción de la mortalidad al año del 45%. **(15, 16)**

La publicación en junio del 2002 de los resultados RAVEL abre probablemente un nuevo capítulo en la revascularización coronaria percutánea que puede ser especialmente beneficioso en los diabéticos. El stent controló dos de los 3 mecanismos responsables de la reestenosis (la retracción elástica inicial y el remodelado desfavorable tardío), pero no redujo la hiperplasia intimal (sino más bien la incrementó). El desarrollo de stents que liberan fármacos (sirolimus y paclitaxel) que inhiben la hiperplasia intimal puede permitirnos conseguir la desaparición o la reducción a cifras muy bajas de la principal limitación de la angioplastia: La reestenosis. **(17, 18)**

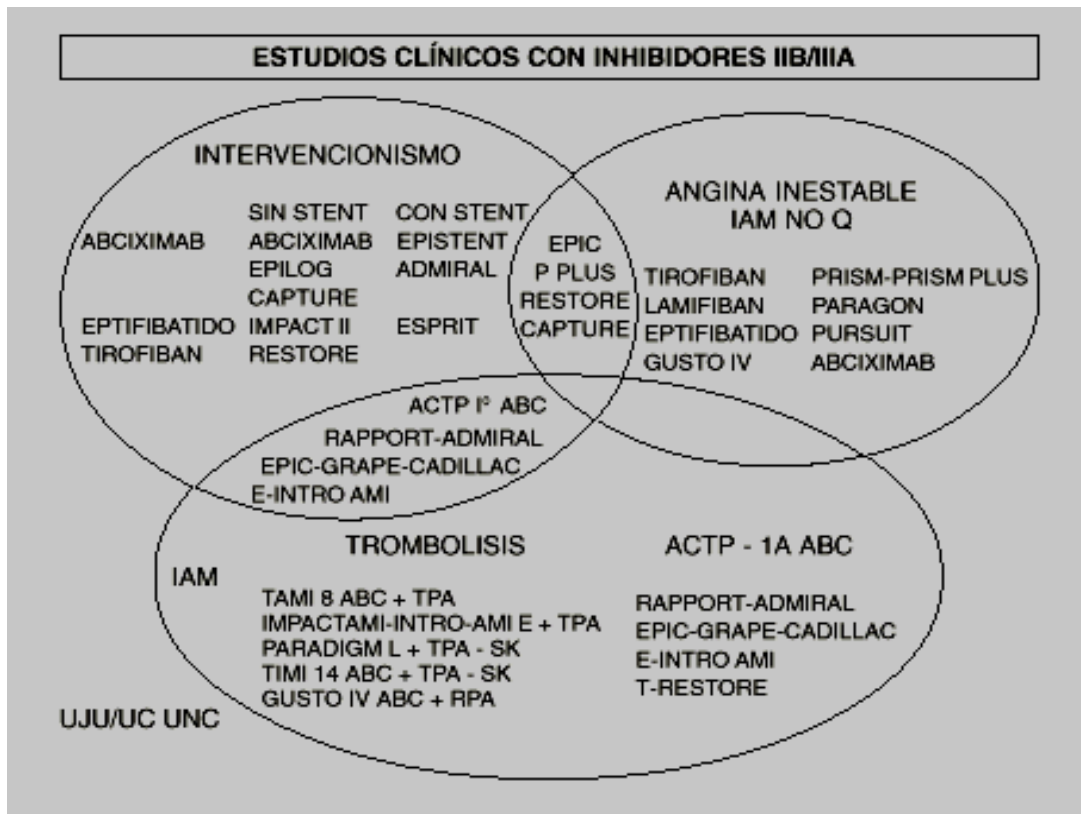


Figura 6. Tres principales escenarios clínicos y aplicaciones de los inhibidores IIB/IIIA tanto en los procedimientos intervencionistas, angina inestable e infarto agudo del miocardio.

II. DEFINICION DEL PROBLEMA.

El manejo del síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST ha cambiado situacionalmente de manera reciente como consecuencia de la publicación de dos amplios ensayos clínicos que han comparado una estrategia agresiva, consistente en coronariografía y revascularización temprana frente al manejo conservador guiado por isquemia. En ambos estudios (FRISC II y TACTICS-TIMI-18) que una estrategia invasiva temprana en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST disminuye la incidencia de acontecimientos cardiacos mayores a 1 año y 6 meses respectivamente. **(19, 20, 21, 22)**

En el Registro Nacional de Síndromes Coronarios Agudos se estableció que en México el infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST es una causa muy común de admisión hospitalaria por síndromes coronarios agudos, que es frecuente la isquemia recurrente, el reinfarto y la mortalidad a largo plazo.

Aquí, destaca también la diabetes mellitus, una enfermedad que en la actualidad se está expandiendo rápidamente, constituye uno de los factores de riesgo más importantes de morbilidad y mortalidad cardiovascular, y se asocia con un mal pronóstico después de un infarto del miocardio. La diabetes mellitus sola o asociada con otros estados de disfunción endotelial crónica e inflamación (pacientes de edad avanzada, tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, dislipidemia) podría explicar la elevada incidencia de síndromes coronarios agudos.

Un aspecto que ha merecido una gran atención en los últimos años es la revascularización coronaria en los pacientes diabéticos. La alta incidencia de enfermedad coronaria en los diabéticos y su mayor extensión y gravedad se traduce en que se valore en muchos de ellos la realización de revascularización coronaria. El interés por la revascularización en el diabético no sólo se debe a que es un hecho frecuente sino también a otros dos factores. El primero se relaciona con los resultados tanto de la angioplastia como de la cirugía coronaria, que son peores en los diabéticos, y en el segundo con la controversia existente acerca de la revascularización percutánea en los diabéticos con enfermedad multivaso. **(23, 24, 25)**

III. JUSTIFICACIÓN.

El progreso continuo que se está produciendo en el campo de la angioplastia coronaria conlleva una mejoría de los resultados, incluso en sub-grupos poco favorables, como en los diabéticos, así como una expresión de las indicaciones. Ejemplos paradigmáticos de este progreso son el desarrollo y difusión del stent y los inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa, la disponibilidad de técnicas que inhiben la hiperplasia intimal, principal responsable de la reestenosis intra-stent en el diabético, como la braquiterapia intracoronaria y más recientemente los stents recubiertos con dispositivos liberadores de fármacos inhibidores de la proliferación de células musculares lisas.

La diabetes mellitus destaca como uno de los factores de riesgo más importantes para el desarrollo de los síndromes coronarios agudos, representando alrededor de la mitad de todos los casos que son admitidos al servicio de urgencias y unidad de cuidados coronarios. En Estados Unidos de Norteamérica los pacientes diabéticos suman alrededor del 25% de los pacientes sometidos a revascularización coronaria, cuyos resultados tienen peor pronóstico que aquellos pacientes sin diabetes. **(26)**. En nuestro medio hospitalario, la diabetes mellitus ha sido un factor pronóstico poderoso de mortalidad en el entorno del paciente con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST. Lo anterior justifica un abordaje diagnóstico integral y tratamiento más agresivo, como por ejemplo, el llevar a los pacientes de manera temprana a intervención coronaria percutánea y considerar el uso de los dentro del arsenal terapéutico que mejore los resultados y pronóstico a corto plazo. **(27)**

En años previos, se observó una tendencia a utilizar de manera reservada los inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa como tratamiento adjunto en intervención coronaria percutánea para la resolución de los síndromes coronario agudos, probablemente reflejando los desalentadores resultados de los estudios pioneros **GUSTO IV** y **GUSTO V** en los que no fue

posible establecer diferencias en los puntos finales referentes a muerte e infarto a 30 días o a un año de seguimiento clínico. **(28, 29, 30, 31)**

La reducción de la mortalidad con inhibidores del receptor IIb/IIIa fue observada tanto en diabéticos insulino dependientes como en no insulino dependientes, sin embargo el dato más interesante fue que la reducción de la mortalidad fue especialmente importante en 2 subgrupos de diabéticos con gran interés: los sometidos a revascularización percutánea con enfermedad multivascular, y en los pacientes con síndrome de resistencia a la insulina. Dos datos refuerzan el especial beneficio del abciximab en los diabéticos: La mortalidad al año se iguala a la de los no diabéticos tratados con placebo, y si se excluye a los diabéticos del metaanálisis, la diferencia en la mortalidad entre asignados a placebo o abciximab no es significativa. Por lo tanto, parece que la reducción de la mortalidad en los pacientes incluidos en el metaanálisis tratados con abciximab se produce fundamentalmente a expensas del beneficio que supone en los diabéticos. Otros estudios informan una mayor incidencia de sangrados mayores como complicación del tratamiento antitrombótico agresivo temprano, lo que también ha limitado tradicionalmente el uso generalizado e indiscriminado de estos fármacos, hallazgos que pueden ser opacados por los resultados de mejores estudios controlados, en donde los buenos resultados del tratamiento profiláctico con abciximab en los pacientes diabéticos en el contexto de la angioplastia han sido también confirmados con el uso de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa de estructura diferente al abciximab como el tirofiban o incluso el lamifiban.

No se estudiado previamente en nuestro medio hospitalario si la diabetes mellitus está asociada a pobres resultados de un intervencionismo coronario percutáneo con implante de stent asociado a inhibidor de glucoproteína IIb/IIIa para la resolución de un síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Por lo anterior, está justificado realizar un estudio en la población de nuestro instituto, que es un centro de referencia de tercer nivel de atención para pacientes con cardiopatía isquémica, que nos permita contestar estas preguntas.

IV. HIPÓTESIS.

Hipótesis Nula.- No existe mejoría en el flujo coronario después de angioplastia con stent asociado al uso de inhibidores IIb/IIIa en la población de pacientes diabéticos con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST. Independientemente de los resultados el riesgo de muerte por sangrado es mayor cuando se utiliza inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.

Hipótesis Alterna.- Existe mejoría en el flujo coronario después de angioplastia con stent asociado al uso de inhibidores IIb/IIIa en la población de diabéticos con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST. El uso de inhibidores IIb/IIIa no incrementa la morbimortalidad en diabéticos sometidos a angioplastia como parte de la estrategia de revascularización coronaria.

V. OBJETIVOS

Describir los resultados en la reperfusión coronaria mediante angioplastia coronaria transluminal percutánea en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 e infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST (IAM SEST) utilizando inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa como terapia conjunta del SCA en comparación con aquellos pacientes diabéticos tipo 2 que no recibieron este último tratamiento.

VI. MATERIALES Y METODOS:

Estudio descriptivo, comparativo, retrolectivo y transversal que incluyó a todos los pacientes diabéticos tipo 2 mayores de 18 años de edad que entre el mes de Diciembre del 2002 y Noviembre del 2003 ingresaran a la unidad de cuidados coronarios (UCC) del Instituto Nacional de Cardiología con el diagnóstico de IAM SEST.

CRITERIOS DE INCLUSION.- Todos los pacientes A todos los pacientes contaron con un expediente clínico con una historia clínica completa, que se documentara un diagnóstico previo de diabetes mellitas tipo 2, que contara con una descripción detallada de las manifestaciones de isquemia aguda del miocardio. Todos los pacientes contaron con un electrocardiograma al ingreso al servicio de urgencias, se seleccionó a aquellos enfermos con SCA sin cambios electrocardiográficos en el segmento ST o que presentaran descenso del segmento ST o inversión de la onda T; a todos los enfermos les fue realizada determinación seriada de enzimas cardíacas y se consideró como positivo un valor de troponina I mayor de 0.1

Todas las decisiones relacionadas con el tratamiento se dejaron a discreción del médico tratante.

CRITERIOS DE EXCLUSION.- Aquellos pacientes que no cumplieran con los 3 criterios diagnósticos de infarto agudo del miocardio establecidos por la Organización Mundial de la Salud: Cuadro clínico consistente en infarto agudo del miocardio, cambios electrocardiográfico compatible con infarto agudo del miocardio en ausencia de elevación del segmento ST, que no contaran por lo menos con un electrocardiograma, y que la determinación seriada de marcadores séricos (curva enzimática) no fuera compatible con el diagnóstico de infarto agudo del miocardio). Fueron excluidos aquellos pacientes con síntomas precipitados por anemia, hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca.

La población se dividió en 2 grupos:

- **Grupo 1.**- Enfermos con IAM SEST y DM-2 llevados a ACTP y que utilizaron i-gp IIb/IIIa como parte de la terapia de reperfusión coronaria.
- **Grupo 2.**- Aquellos casos de DM-2 con IAM SEST en quienes no se utilizó i-gp IIb/IIIa como parte del tratamiento de reperfusión previa a ACTP.

TERAPIA DE REPERFUSION.- Se consideró a la angioplastia coronaria transluminal percutánea como método de reperfusión coronaria mecánica.

ANALISIS ESTADÍSTICO.- Los datos recolectados se vaciaron a una hoja de cálculo Excel, se utilizó programa estadístico SPSS para Windows versión 12.0 para el análisis estadístico. Para comparar los resultados entre ambos grupos, se utilizó prueba de *chi* cuadrada para variables discretas y *t* de student para variables continuas considerando significancia estadística un valor de $p < 0.05$.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.- Por las características de ser un estudio con diseño observacional y descriptivo, en este trabajo no existe trasgresión de los aspectos de la ética médica. De acuerdo a los señalamientos de la declaración de Helsinki y bajo toda condición que determine el comité local de ética.

DIFUSIÓN DE LA INVESTIGACIÓN.- Los resultados y el análisis final del estudio serán promovidos para su publicación en una revista nacional y si es posible, en una revista internacional de alto impacto e indexada.

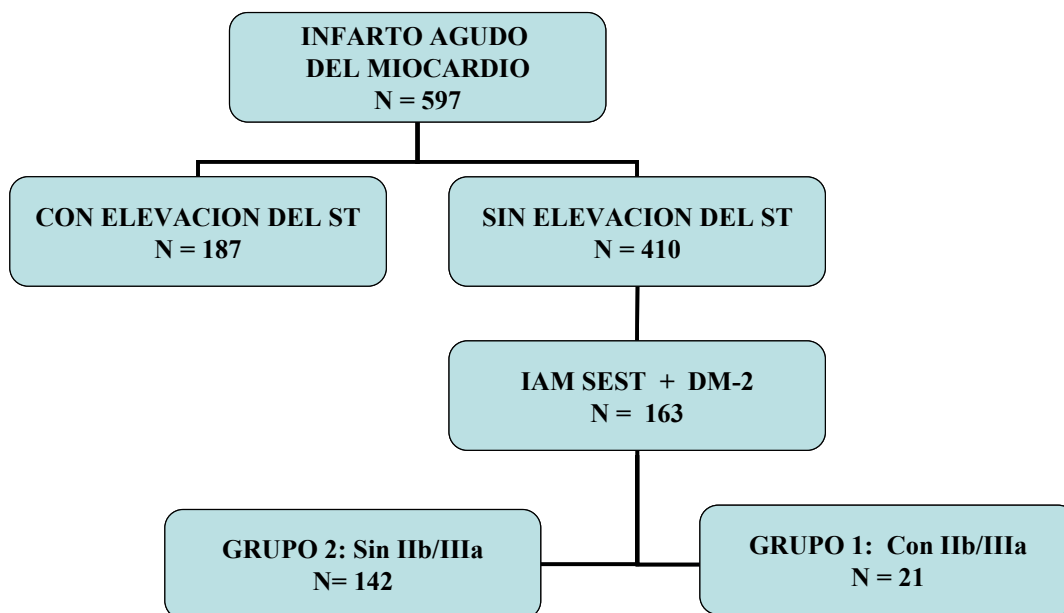
VII. RESULTADOS

Entre el mes de diciembre del 2002 y Noviembre del 2003, ingresaron al servicio de urgencias y unidad de cuidados coronarios un total de 597 pacientes, de los cuales 187 presentaron un electrocardiograma con elevación del segmento ST al momento del ingreso; acudieron al servicio un total de 410 pacientes que cumplieron criterios diagnósticos definitivos de síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, de éstos últimos se seleccionó sólo a aquellos pacientes conocidos con el diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2.

Finalmente se seleccionó a 21 pacientes con SCASEST, diabéticos y que se hubiera utilizado i-gp IIb/IIIa de aquellos 142 pacientes diabéticos con SCA en quienes no se haya utilizado i-gp IIb/IIIa; del primer grupo fueron sometidos 15 pacientes a angioplastía coronaria y 54 pacientes del segundo grupo respectivamente.

La distribución de la población y características generales se muestran a continuación.

RESULTADOS: Distribución de la población



CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

Variable	Ibilla	Sin - Ibilla	<i>p</i>
Población ACTP (n = 69)	n = 15	n = 54	
Género M / F (%)	13 / 2 (86.66%)	54 / 0 (100%)	< 0.0001
Edad (años)	61.48 ± 15.79	60.96 ± 11.03	0.29
Talla (metros)	1.68 ± 0.07	1.70 ± 0.39	0.81
Tabaquismo	13 (86.66%)	47 (87.03%)	0.83
Hipertención Arterial	6 (40.0%)	27 (50%)	0.58
Angor Previo	6 (40%)	20 (37.03%)	0.94
IAM Previo	6 (40%)	24 (44.44%)	0.84
ICC Previa	1 (6.66%)	3 (5.55%)	0.39
Dislipidemia	8 (53.33%)	25 (46.29%)	0.33

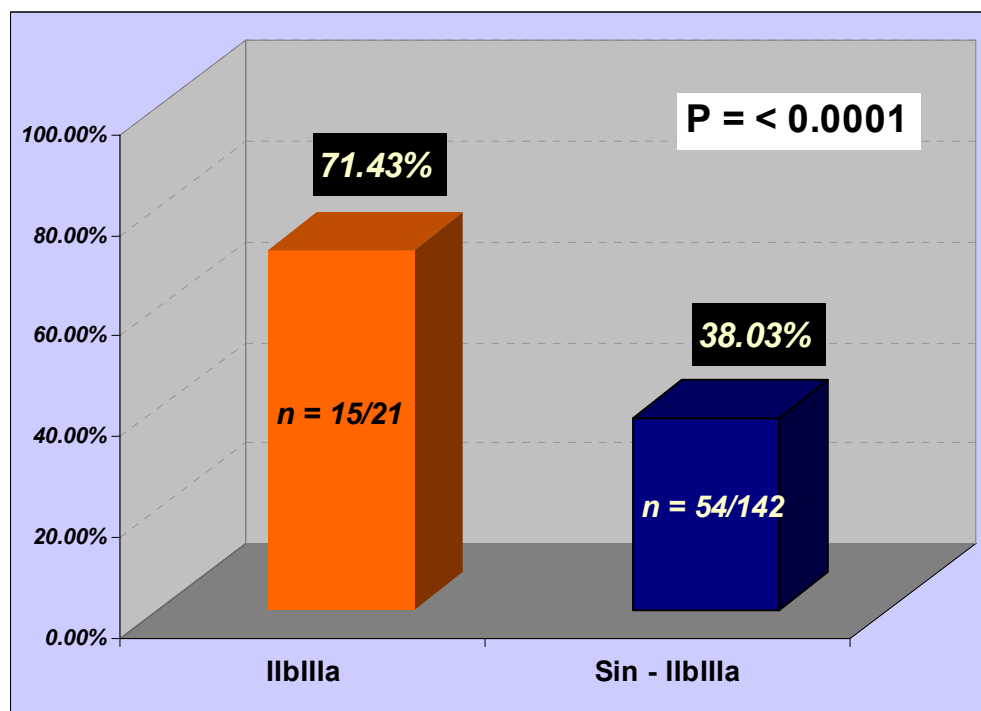
CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN

CARACTERÍSTICAS GENERALES DE LA POBLACIÓN			
Tiempo de Angina (minutos)	416.19 ± 52.36	427.82 ± 47.78	0.35
Sin síntomas	0	1 (1.85%)	0.58
Equivalente Anginoso	1 (6.66%)	12 (8.45%)	0.56
Angor Atípico	4 (26.66%)	2 (3.70%)	<0.0001
Angor Típico	11 (73.33%)	47.15 (87.32%)	0.171
ACTP < 6 meses	0	3 (5.55%)	0.23
CRVC Previa	3 (20.0%)	3 (5.55%)	0.01
Enf. Art. Periférica	0	1 (1.85%)	0.58
EVC Previo	0	1 (1.85%)	0.58
IRC Previa	0	1 (1.85%)	0.58
Tiempo de Hospitalización (días)	12.81 ± 4.16	10.90 ± 8.80	0.58
Estancia en UCC (días)	6.81 ± 0.8	4.9 ± 3.10	0.2

De las tablas anteriores se observan las siguientes diferencias: Predominó el género masculino y la edad promedio fue de 60 años en ambos grupos, llamó la atención el hecho de que un mayor porcentaje de pacientes del grupo de diabéticos en quienes fue utilizado los i-gp IIb/IIIa cuadro clínico de angina de características atípicas y también hubiera una mayor proporción de cirugía de revascularización previa. Aunque el tiempo de presentación de angina fue prolongado (>400 minutos) no hubo diferencias significativas en ambos grupos. Hubo más casos de ACTP dentro de los 6 meses previos al nuevo evento coronario agudo, enfermedad arterial periférica, evento vascular cerebral e insuficiencia renal previos en el grupo de diabéticos en quienes no fue utilizado el i-gp IIb/IIIa como parte de la estrategia de revascularización, sin embargo tampoco hubo diferencia significativa, por lo que podemos decir que ambos grupos fueron homogéneos.

Con respecto a la realización de coronariografía diagnóstica, en el grupo 1 fue realizado en una mayor proporción 15/21 (71.43%) contra 54/142 (38.03%) del grupo 2I. De los hallazgos de la coronariografía destaca la siguiente observación: En ambos grupos existe una mayor proporción de casos con enfermedad de dos vasos (26.6% vs 25.9%) y predominantemente enfermedad trivascular (33.3% vs 38.8%) respectivamente sin poder alcanzar diferencias significativas entre ambos grupos.

Realización de Coronariografía en la Población



NÚMERO DE ARTERIAS CORONARIAS AFECTADAS POR GRUPO

Número de vasos con lesión ≥ 50%	IIb-IIIa n = 15	Sin – IIbIIIa n = 54	p
1	1 (6.66 %)	9 (16.66 %)	NS
2	4 (26.66 %)	14 (25.92 %)	NS
3	5 (33.33 %)	21 (38.88 %)	NS
4	2 (13.33 %)	5 (9.25 %)	NS
5	3 (20.0 %)	5 (9.25 %)	NS

Total:

15

54

Casos sin lesiones coronarias significativas

- Grupo 1: 2/15 (13.33 %)

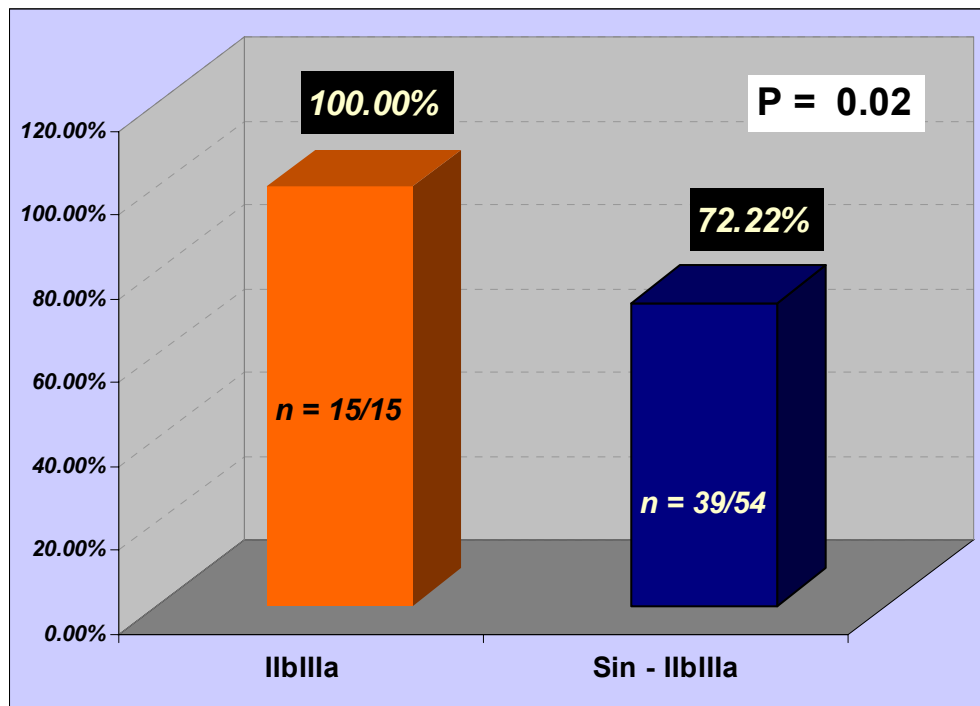
- Grupo 2: 6/54 (11.11 %) p=0.06

En 15/15 pacientes del grupo 1 se realizó ACTP (100%) contra 39/54 (72.22%) del grupo 2 obteniendo diferencia significativa entre ambos. La arteria coronaria descendente anterior fue la arteria que mas fue sometida a angioplastía en ambos grupos sin haber diferencia estadística. Hubo un mayor número de angioplastías en la coronaria derecha (30.7% vs 26.4%) y del injerto de revascularización coronaria (11.54% vs 1.88%) encontrando diferencia estadística. Respecto a la colocación de stents durante la angioplastía podemos observar que la relación de utilización de los mismos en el grupo 1 fue de 1:1.7 comparado contra 1:1.3 del grupo 2 ($p=0.0001$).

Se consideró que la angioplastía exitosa fue mas frecuente en el grupo 1 que en grupo 2 (86.6% vs 76.9%) sin encontrar diferencias significativas, $p=0.04$. Tampoco hubo diferencia estadística entre la proporción de casos de angioplastía fallida (13.3% vs 23.0%), $p=0.04$.

Previo a la realización de angioplastia el porcentaje de casos con flujo TIMI 3 fue similar, observando de manera sobresaliente que posterior a la realización de angioplastía, hubo un incremento significativo del flujo TIMI 3 en los 2 grupos; sin embargo, cuando se comparan ambos grupos entre si después de la realización del intervencionismo tenemos que existe un mayor porcentaje de flujo TIMI 3 en el grupo tratado con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa ($p=0.01$).

Realización de ACTP con STENT



NUMERO DE VASOS TRATADOS

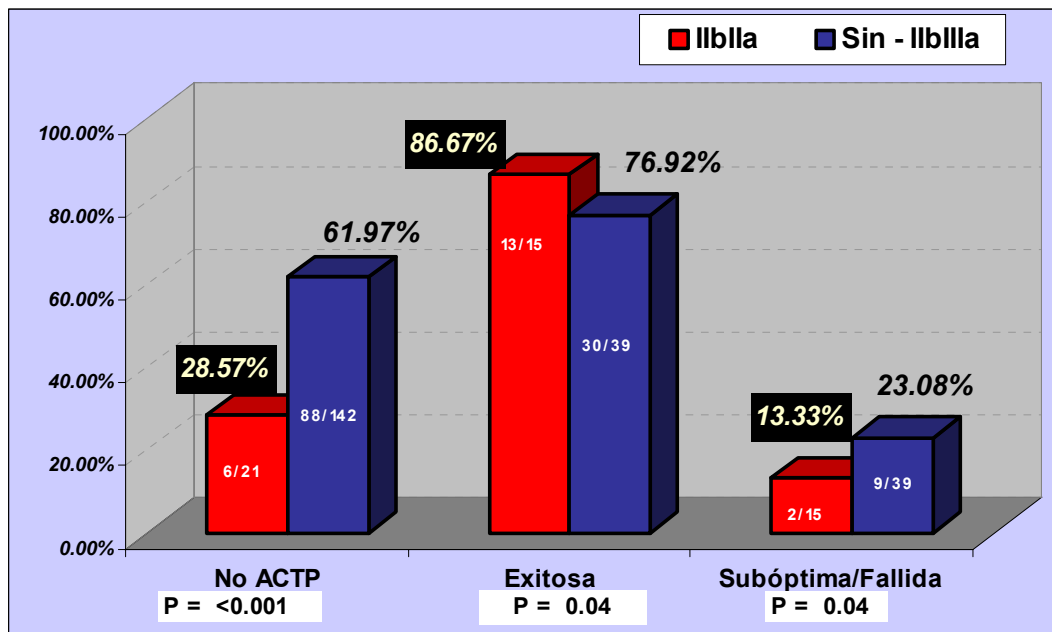
	IIBIIIIA	Sin - IIBIIIIA	<i>p</i>
ACTP	n = 15	n = 39	
Tronco Coronaria Izquierda	0	0	—
Descendente Anterior	10 (38.46%)	26 (49.06%)	0.08
Circunfleja	5 (19.23%)	12 (22.64%)	0.166
Coronaria Derecha	8 (30.77%)	14 (26.42%)	0.003
Injerto	3 (11.54%)	1 (1.88%)	0.005

Total Angioplastías n = 26 n = 53

NÚMERO DE STENTS COLOCADOS DURANTE LA ANGIOPLASTÍA

Número de Stents colocados por paciente	Ilbllla n = 26	Sin – Ilbllla n = 53	<i>p</i>
1	8 (53.33 %)	27 (69.23 %)	<0.0001
2	5 (33.33 %)	11 (28.21 %)	<0.0001
3	1 (6.67 %)	0	NS
4	0	1 (2.56 %)	NS
5	1 (6.67 %)	0	NS

Resultados de Angioplastía con Stent



VALOR TIMI ANTES Y DESPUÉS DE ACTP EN AMBOS GRUPOS

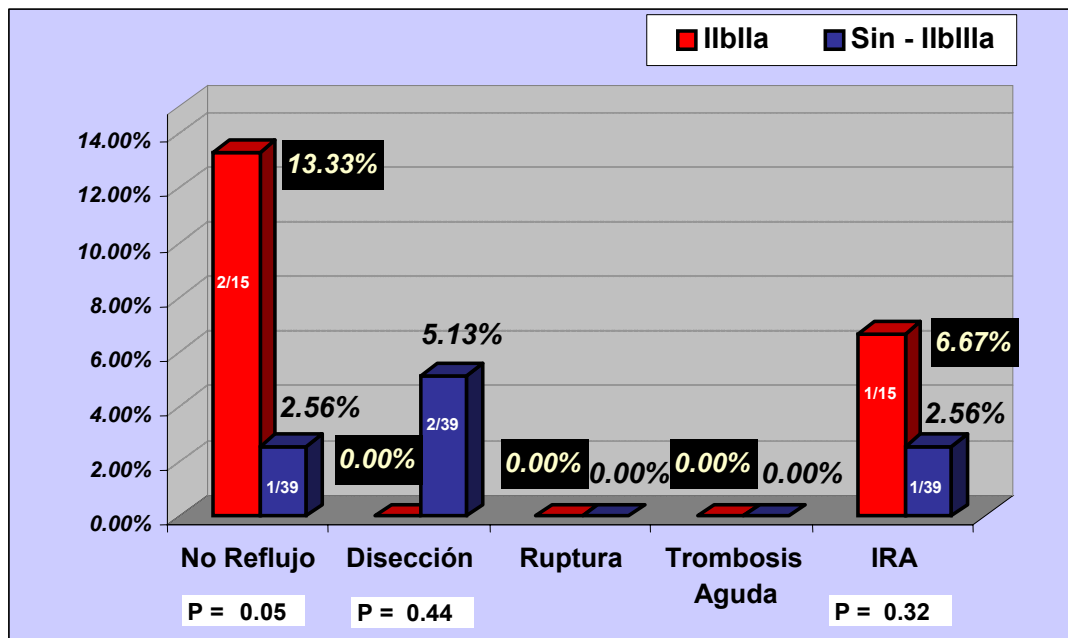
	Ibilla n = 15	Sin - Ibilla n = 39	<i>P</i>
TIMI Antes de ACTP			
0	1 (6.66 %)	13 (33.33 %)	<0.0001
1	5 (33.33 %)	0	"
2	2 (13.33 %)	8 (20.51 %)	"
3	7 (46.66 %)	18 (46.15 %)	NS
TIMI Después de ACTP			
0	2 (13.33 %)	9 (23.08 %)	0.002
1	0	0	—
2	0	0	—
3	13 (86.67 %)	30 (76.92 %)	0.01

Los 2 casos de ACTP no exitosa en el grupo 1 se atribuyó a fenómeno de no reflujo ($p=0.05$), no hubo diferencias entre los grupos de estudio respecto a otras complicaciones: disección ($p=0.44$), ruptura ($p=NS$), trombosis aguda ($p=NS$) e insuficiencia renal aguda ($p=0.32$).

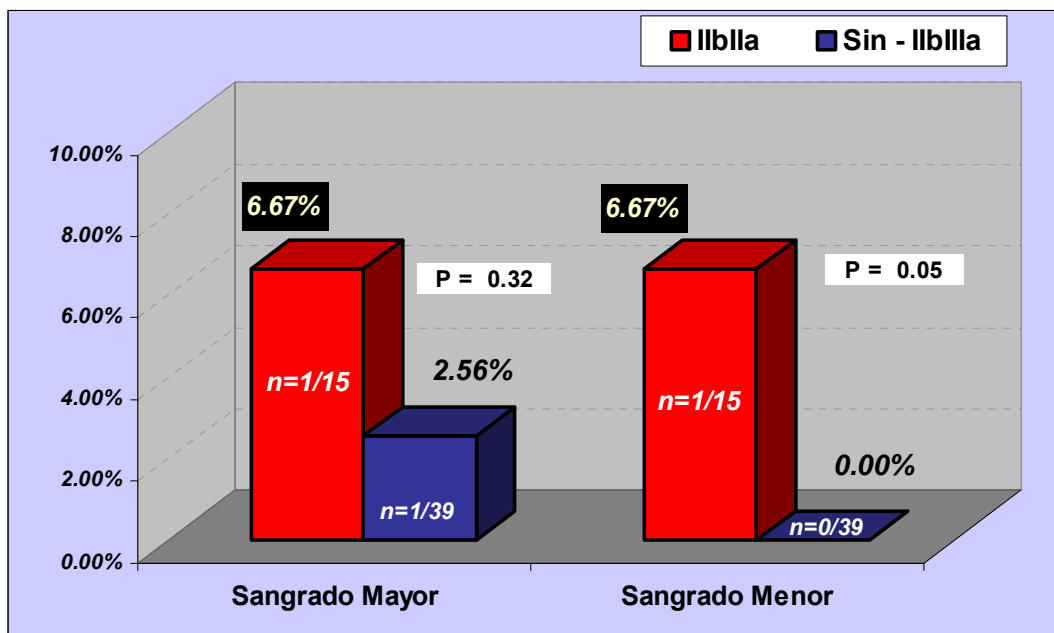
Se presentó un caso de sangrado mayor 1/15 (6.6%) en el grupo 1 contra 1 de 39 pacientes (2.56%) del grupo 2 sin poder alcanzar diferencia estadística significativa ($p=0.32$), misma observación hecha para el caso de sangrados menores [1/15 (6.65) vs 0/39 (0%), $p=0.05$] respectivamente.

Finalmente, se registraron una muerte en el grupo 1 (1/15, 6.67%) contra 2 casos en el grupo 2 menores [1/15 (6.65) vs 2/39 (5.13%), $p=0.87$] atribuidos a choque cardiogenico refractario y arritmias ventriculares malignas. Ninguna muerte estuvo relacionada con sangrados.

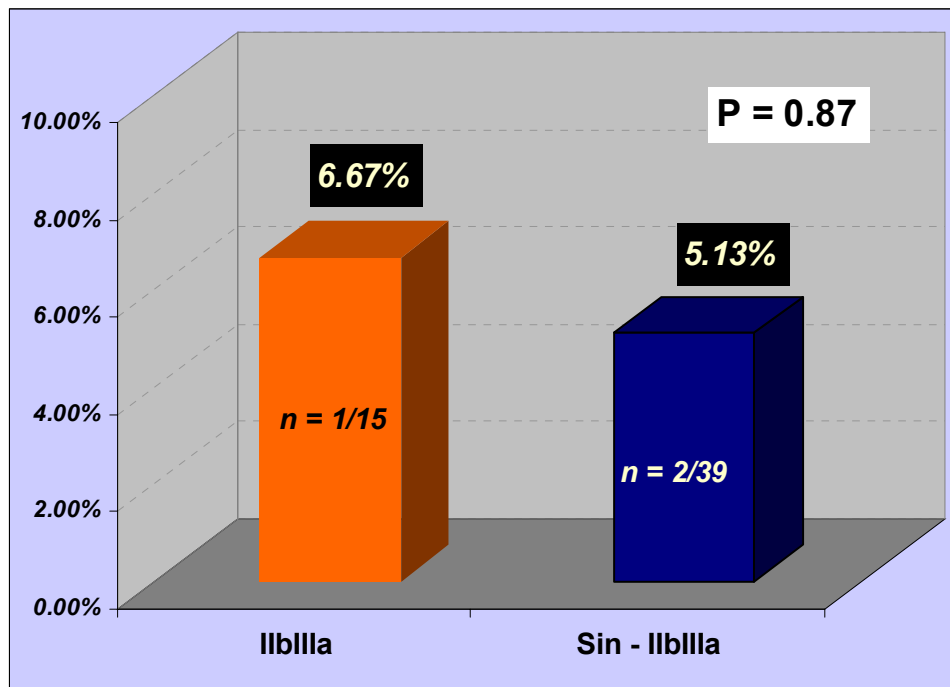
Complicaciones durante ACTP



Sangrados en pacientes con ACTP



Muerte en Población con ACTP



VIII. DISCUSIÓN.

En el registro Mexicano de Síndromes Coronarios Agudos (RENASICA II), registro mas grande de SCA en Latinoamérica, se establece que la mayor mortalidad se asoció con la enfermedad de tronco (como hallazgo angiográfico), edad avanzada, sexo femenino, así como cualquier grado de disfunción ventricular, miocardio extenso en riesgo, anormalidades graves del sistema de conducción, arritmias ventriculares, complicaciones mecánicas y evento vascular cerebral. Y el fracaso de la angioplastía coronaria percutánea se relacionó estrechamente con un mal resultado. **(32)**

En el RENASICA se hace la observación de que a pesar de que el 90% de los hospitales participantes tenían la capacidad para realizar reperusión farmacológica y/o mecánica, menos de la mitad de los pacientes recibieron este beneficio. Y en el 70% de los casos se empleó un tratamiento antitrombínico y antiplaquetario estándar y en una menor proporción heparina de bajo peso molecular y antagonistas de los receptores de superficie plaquetaria IIb/IIIa. **(32)**

La angioplastia coronaria con colocación de stent combinada con infusión de inhibidor de receptor de glucoproteína IIB/IIIa y tratamiento hipolipemiente, forman parte de una estrategia terapéutica en pacientes diabéticos con enfermedad arterial coronaria y se asocia a buenos resultados a corto y largo plazo comparados con aquellos pacientes que no son diabéticos. **(33)**

En el estudio FRISC II, 2457 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST o aumento de la CK-MB, o de la Troponina T (> 0.10ng/ml) fueron asignados de forma aleatoria a una estrategia invasiva (1222 pacientes), que consistía en cateterismo y revascularización en los primeros 7

días, o a un manejo no invasivo en que la revascularización se indicaba en caso de angina refractaria o isquemia en la prueba de esfuerzo. La estrategia invasiva se asoció a una reducción de la mortalidad del 43%. La estrategia invasiva redujo al año la mortalidad en los diabéticos en un 38% y la incidencia de muerte o infarto en un 30%, cifras similares a las de los no diabéticos. Los datos de ese estudio son congruentes con la idea de que un manejo invasivo que incluye la revascularización, en los pacientes con síndromes coronarios agudos de alto riesgo es más beneficioso clínicamente que la estrategia clásica conservadora guiada por la presencia de isquemia, incluso en los pacientes diabéticos. **(19, 21)**

Por su parte, en el estudio TACTICS se incluyó a 2220 pacientes con síndrome coronario agudo (angina inestable o infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST) de alto riesgo (marcadores de daño miocárdico positivos, cambios en el segmento ST o en la onda T o historia previa de enfermedad coronaria). Todos fueron tratados con el inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa tirofiban y posteriormente designados de forma aleatoria como el FRISC II, a una estrategia no invasiva guiada por el desarrollo o detección de isquemia a un manejo invasivo consistente en cateterismo y revascularización en las primeras 48 horas. De los 1114 pacientes asignados al grupo intervencionista, el 41% fue sometido a angioplastia y el 20% a cirugía coronaria. La incidencia de muerte o reinfarto a los 6 meses se redujo en un 26% y la tasa de ocurrencia del parámetro de valoración principal (muerte o reinfarto o necesidad de reingreso por síndrome coronario agudo) se redujo también en un 22%; el 28% era diabético y, en éstos se redujo la incidencia de muerte, reinfarto o reingreso por síndrome coronario agudo un 28% en aquellos asignados a la estrategia intervencionista (28% en el grupo invasivo y 20% en el grupo no invasivo; $p < 0.05$). En los pacientes no diabéticos, la reducción no fue significativa (16.4% frente a 14.2%). Es decir, el beneficio del estudio se produjo fundamentalmente a expensas de los pacientes diabéticos. Las conclusiones de este estudio confirman el beneficio que obtienen los diabéticos con síndrome coronario agudo de una estrategia que incluya una revascularización apropiada temprana. **(22)**

Como ha sido comentado en líneas previas, se estima que alrededor del 15-25% de los pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea son diabéticos. Las indicaciones para la revascularización y los resultados iniciales del procedimiento no difieren sustancialmente entre los pacientes diabéticos y no diabéticos. Sin embargo, los resultados a largo plazo de una revascularización tanto por angioplastia o mediante cirugía son menos favorables en diabéticos en términos de mortalidad y la necesidad de nuevos procedimientos de revascularización. Actualmente el uso generalizado de fármacos inhibidores IIb/IIIa ha mejorado la evolución clínica de los diabéticos tratados con angioplastia, disminuyendo la mortalidad anual hasta de un 45%, incluyendo aquellos casos considerados de alto riesgo para el desarrollo de eventos cardiacos adversos. La incidencia de acontecimientos en una serie de casos fue de un 39% superior en los diabéticos y, la diabetes era, junto a la hipertensión y la enfermedad multivaso, predoctora independiente de la evolución a largo plazo. **(34, 35)**

En el estudio ESPRIT (Enhanced Supresión of the Platelet IIb/IIIa Receptor with Integrilin Therapy) ha demostrado la eficacia del eptifibatide en reducir los acontecimientos a 48 horas, 30 días, 6 meses y un año. Los resultados fueron concordantes con los estudios mencionados previamente, de forma que la incidencia de muerte o reinfarto disminuyó en los tratados con eptifibatide en un 37%. Esta reducción en los acontecimientos fue mayor en los diabéticos (32% de reducción al año de la incidencia de muerte o reinfarto en los no diabéticos y 42% de reducción en los diabéticos), aunque por razones de tamaño de la muestra (sólo 419 pacientes fueron diabéticos) la diferencia no fue estadísticamente significativa. **(36)**

IX. LIMITACIONES.

- Es posible que no se hayan incluido algunos de los pacientes que por causas extramédicas fueran referidos a otras instituciones del Sistema Nacional de Salud, o que hayan solicitado su alta voluntaria al momento de haber establecido el diagnóstico o durante el seguimiento, y que en conjunto con la naturaleza retrolectiva del estudio, explique el hecho de que la muestra sea pequeña.
- El uso de fármacos inhibidores del receptor de glucoproteína IIb/IIIa fue utilizado en una menor proporción de enfermos con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST, atribuido principalmente a la utilización en los de casos de mayor complejidad clínica y angiográfica al momento de realizar la repercusión mecánica por parte del cardiólogo que realiza el procedimiento en la sala de hemodinámica. Esto último trae como consecuencia que exista un sesgo en la población inclinando la balanza hacia una mayor proporción de casos en el grupo de pacientes con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST sin haber utilizado inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.
- El uso asociado de inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en diabéticos con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST tratados con angioplastia coronaria disminuyó la mortalidad y no se asoció a sangrados mayores significativos.

X. UTILIDAD Y PERSPECTIVAS

El establecimiento de registros de alta calidad pueden ayudar a entender si los conocimientos que derivan de los estudios clínicos se aplican apropiadamente y si los resultados se reproducen en la práctica clínica cotidiana.

El presente trabajo forma parte de un paso importante de la experiencia clínica institucional que permitirá tener una visión mas real de la morbimortalidad, y en este escenario, los conceptos aprendidos y los que tenemos que mejorar, sobre todo identificar a los pacientes con características clínicas de alto riesgo, establecer prioridades terapéuticas y estandarizar la atención médica, lo que permitiría reducir el tiempo de hospitalización.

Los datos disponibles hasta el momento demuestran que el uso de los una angioplastia coronaria es especialmente beneficioso en los pacientes diabéticos, mejorando los resultados clínicos a corto, mediano y largo plazos. En los diabéticos reducen la incidencia de acontecimientos al año de la angioplastia casi el doble (>75%) que en los no diabéticos, de forma que actualmente no parece haber dudas acerca de la necesidad de su uso rutinario en el paciente diabético.

La aplicación y difusión de estos fármacos sin duda ha puesto uno de los avances más importantes que han ayudado a mejorar los resultados de la revascularización percutánea en los diabéticos.

XI. CONCLUSIONES:

- Es frecuente encontrar una mayor proporción de casos de enfermedad trivascular en los pacientes diabéticos que se presentan con infarto agudo del miocardio sin elevación del segmento ST.
- El uso de i-gp IIb/IIIa se utilizó en una baja proporción de pacientes diabéticos con IAM SEST como tratamiento adjunto a una terapia de reperfusión mecánica debido a que el fármaco se utilizó preferentemente en los casos mas complejos.
- Posterior a la realización de angioplastia, hubo un incremento significativo del flujo TIMI 3 en los 2 grupos; sin embargo, cuando se comparan ambos grupos entre si después de la realización del intervencionismo tenemos que existe un mayor porcentaje de flujo TIMI 3 en el grupo tratado con inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa.
- Fue posible obtener un porcentaje mayor de éxito en reperfusión coronaria mediante ACTP en diabéticos con IAM SEST utilizando i-gp IIb/IIIa, lo cual no necesariamente deberá ser atribuido a la terapia farmacológica, sino mas bien habría que determinar si el éxito es debido a que fue utilizado una mayor proporción de stents por grupo.
- La frecuencia de complicaciones asociadas a intervencionismo coronario percutáneo es semejante en ambos grupos.
- La presencia de sangrado mayor fue más alto en el grupo tratado con inhibidores de gp IIb/IIIa sin haber gran diferencia con respecto al grupo no tratado con i-gp IIb/IIIa.
- Ninguna muerte estuvo relacionada con sangrados.

- La indicación de cualquier intervención se debe basar en el análisis de la evidencia existente en relación con la influencia de ésta sobre la mortalidad, la evolución clínica y la calidad de vida a corto y largo plazo.
- La revascularización coronaria ha demostrado ser útil en términos de mortalidad y calidad de vida en un amplio grupo de situaciones clínicas y en diversos contextos angiográficos.
- La diabetes sigue siendo el predictor clínico independiente de reestenosis más potente.

XII. ANEXOS

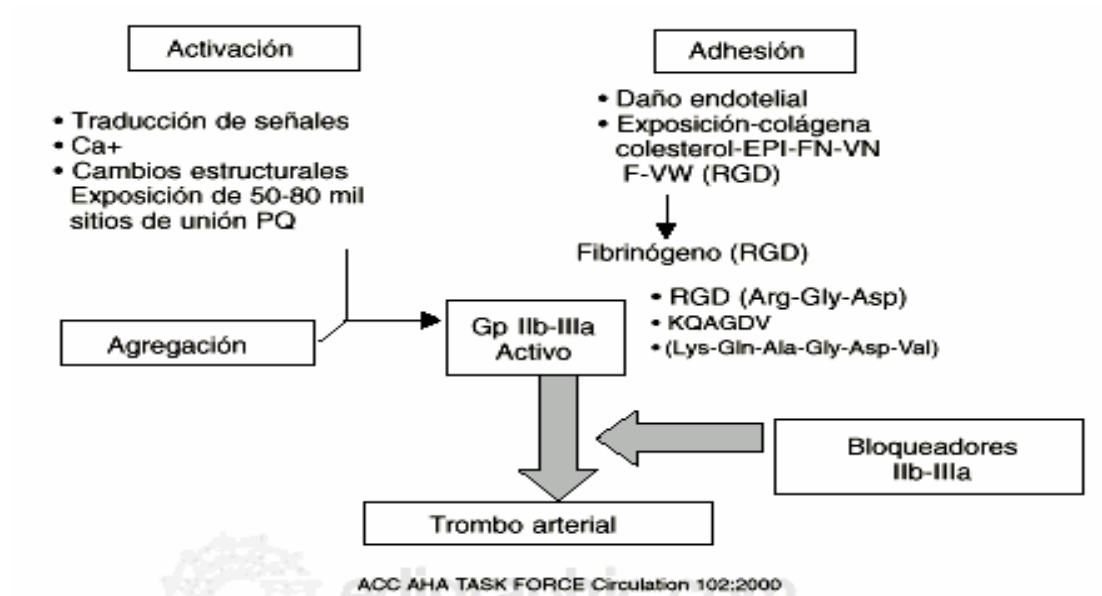
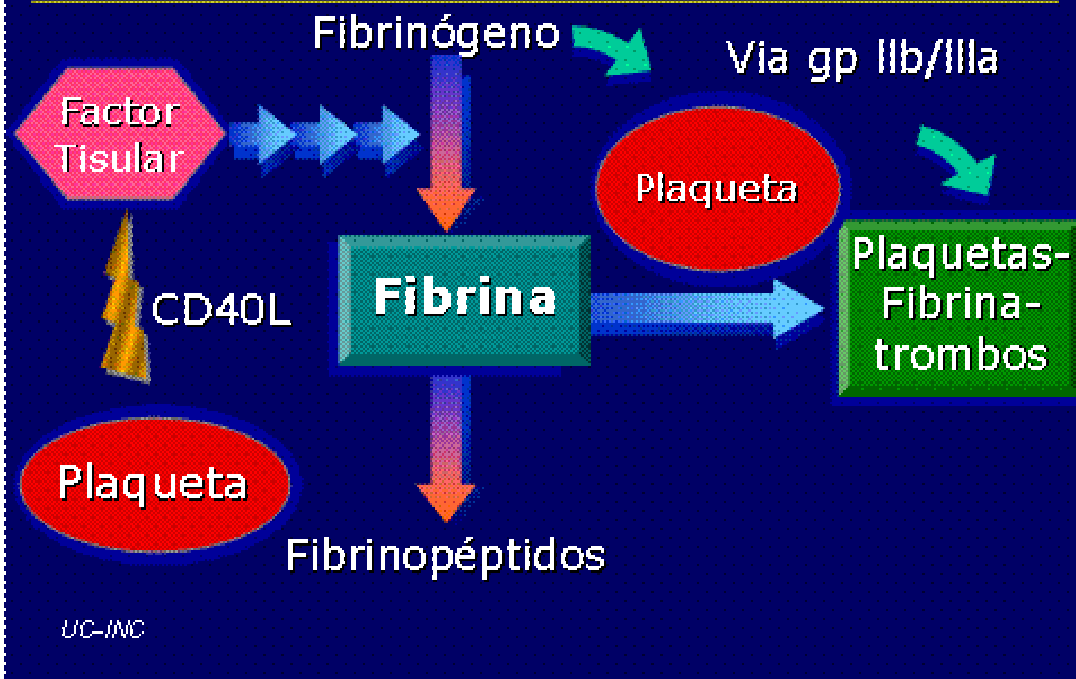


Figura. Activación, adhesión y agregación plaquetaria.

LA INFLAMACIÓN PUEDE PROMOVER TROMBOSIS



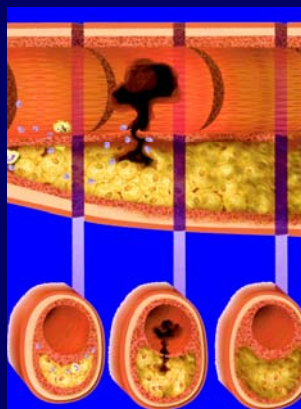
Síndromes Coronarios Agudos

Ruptura Capa Fibrosa

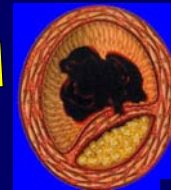


El 70 - 80% de los trombos intracoronarios ocurren en este sitio

: La ruptura de la placa fibrosa expone componentes altamente trombogénicos



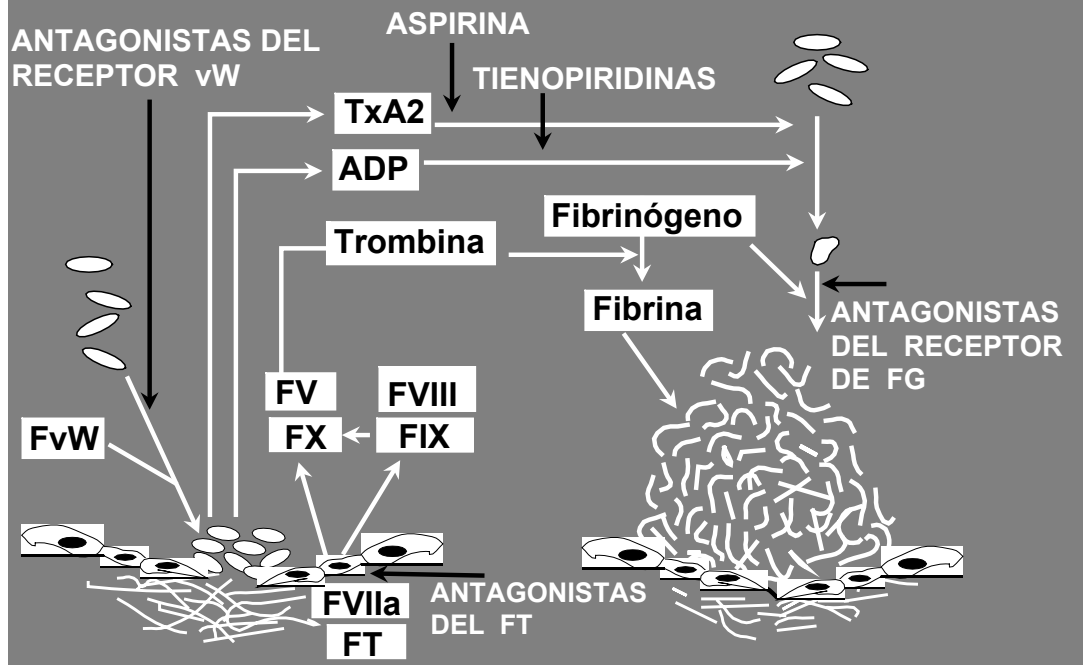
Erosión Superficial



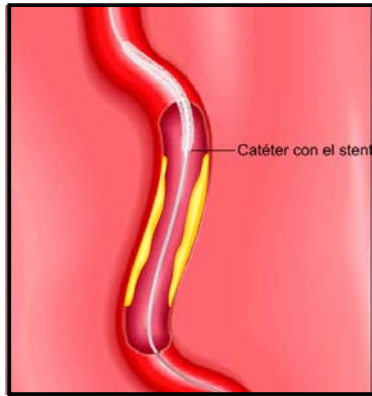
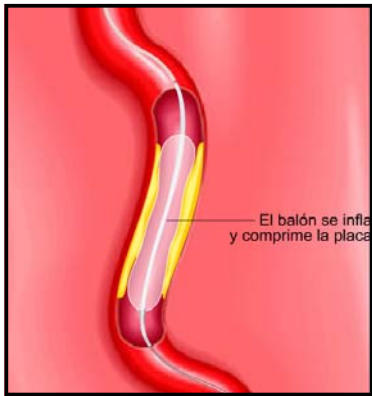
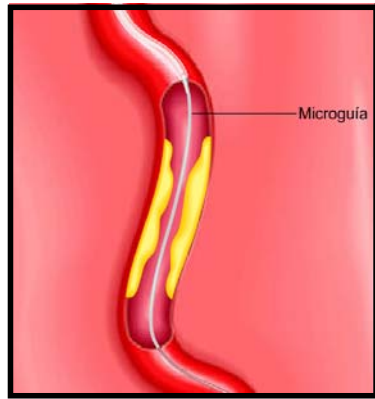
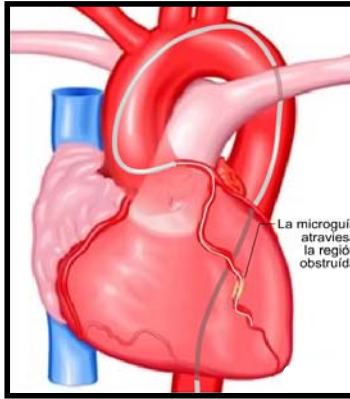
La frecuencia es de 20% - 40% de la trombosis intracoronaria

Se ha demostrado que la erosión es común en víctimas jóvenes de muerte súbita, en fumadores y en mujeres.

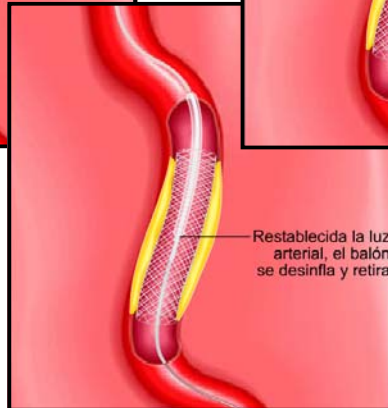
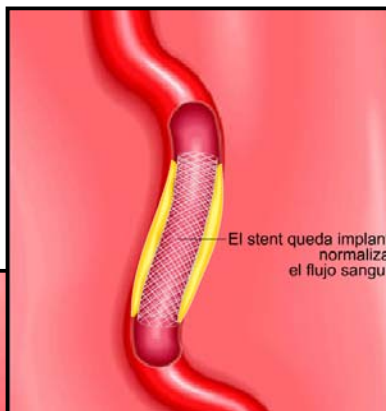
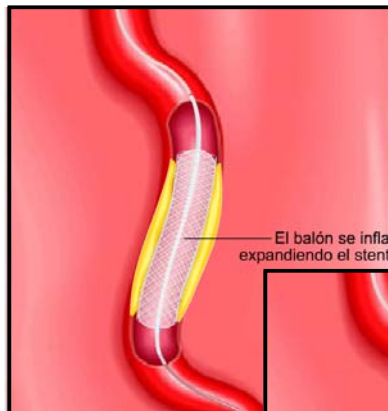
FÁRMACOS ANTITROMBÓTICOS



Mecanismos de acción de los fármacos antitrombóticos.



Angioplastia con balón.



Gráfica. Angioplastia y colocación de stent a nivel de la lesión coronaria.

XIII. DEFINICIONES OPERACIONALES

DESCRIPCIÓN OPERATIVA DE LAS VARIABLES A ESTUDIAR.

Angina estable (categórica, nominal, dicotómica): dolor torácico asociado a esfuerzo, que cede con el reposo, secundario a isquemia miocárdica.

Colesterol (numérica, continua): alcohol esteroídico que participa en la estructura de membranas celulares, hormonas esteroideas y algunas lipoproteínas, en mg/dL.

Diabetes mellitus (categórica, nominal, dicotómica): medición de glucosa en ayunas > 126 mg/dL de acuerdo a la Asociación Americana de Diabetes (AAD) ó glucosa > 200 mg/dL de acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Edad (numérica, continua): el número de años de vida de una persona.

Episodios aterotrombóticos recurrentes (nominal, dicotómica): síndromes coronarios agudos, evento vascular cerebral, trombosis arterial o venosa, que se presentan después de un episodio previo.

Glucosa (numérica, continua): monosacárido formado por 6 átomos de carbono, en mg/dL.

Hipertensión arterial sistémica (categórica, nominal, dicotómica): medición de cifras de presión arterial sistólica > 140 mmHg y/ó presión arterial diastólica > 90 mmHg, de acuerdo con el Séptimo Reporte del Comité Nacional para la Prevención, Diagnóstico, Evaluación y Tratamiento de la Presión Sanguínea Elevada (JNC 7 report).

Índice de masa corporal (numérica, continua): relación del peso sobre el valor de la talla al cuadrado.

Peso (numérica, continua): magnitud de la fuerza gravitacional ejercida sobre una persona, en kilogramos.

Sexo (categórica, nominal, dicotómica): condición que distingue a los machos de las hembras en los seres humanos. Conjunto de seres que pertenecen a un mismo sexo. Sexo masculino, sexo femenino.

Síndromes coronarios agudos (nominal, dicotómica): angina inestable, infarto del miocardio sin elevación del segmento ST e infarto del miocardio con elevación del segmento ST. De acuerdo con los criterios de la American Heart Association y American College of Cardiology (AHA/ACC).

Tabaquismo (nominal, dicotómica): intoxicación crónica producida por el consumo de tabaco.

Talla (numérica, continua): estatura o altura de las personas , en metros.

Triglicéridos (numérica, continua): molécula formada por un alcohol (glicerol) y tres moléculas de ácidos grasos libres, medición en sangre en mg/dL.

XIV. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.- Meier-Ewert HK, Nesto RW. Targeting the use of glycoprotein IIb/IIIa antagonist in the diabetic patient. *Rev Cardiovasc Med* 2002 3 Suppl 1:S20-7.
- 2.- Woulfe D, Yang J, Prevost N, et al: Signal transduction during the initiation, extension, and perpetuation of platelet plug formation. In: Michelson AD, ed. *Platelets* . San Diego, Calif: Academic Press; 2002:197 -213.
- 3.- Juárez HU. Inhibidores de la glucoproteína IIb/IIIa en los síndromes coronarios agudos ¿cuál, cuando, cómo? *Arch Cardiol Mex*; Vol.71 Supl.1/Enero-Marzo 2001:85-90.
- 4.- Woulfe D, Yang J, Prevost N, et al: Signal transduction during the initiation, extension, and perpetuation of platelet plug formation. In: Michelson AD, ed. *Platelets* . San Diego, Calif: Academic Press; 2002:197 -213.
- 5.- González QX, Notario RM, Guzmán SA. Las plaquetas en la diabetes mellitus. *Rev Cubana Hematol Inmunol Hemoter* 2001;17(1):19-24.
- 6.- Bodoen WE. Management of patient with diabetes and coronary artery diseases. Sobel BE, Schneider DJ editors. *Medical management of diabetes and Herat diseases*. New Cork: Merced Dekker Inc., 2002; p. 185-209.
- 7.- Schofer J, SchlüterM, Rau T, et al. Influence of treatment modality on angiographic outcome after coronary stenting in diabetic patients: a controlled study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1554-9.
- 8.- Abizaid A, Kornowski R, Mintz GS et al. The influence of diabetes mellitus on acute and late clinical outcomes following coronary stent implantation. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32:584-9.

- 9.- Navarro LF, Iñiguez A, Ibagollin R, et al. Comparación de la evolución clínica y angiográfica de pacientes diabéticos y no diabéticos tratados con angioplastia convencional frente a implantación de stent en arterias coronarias. Rev Esp Cardiol 2000; 53:172-8.
- 10.- Bauters C, Hubert E, Prat A, et al. Predictors of restenosis after coronary stent implantation. J Am Coll Cardiol 1998;31:1291-8.
- 11.- Silva MA, Gandhi PJ. Selection of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors for upstream use in patients with diabetes experiencing unstable angina or non-ST segment elevation myocardial infarction. What have we learned in the last 10 years? J Clin Pharm Ther 2004 Dec 29: 497-510.
- 12.- White H. A comparison of aspirin plus tirofiban with aspirin plus heparin for unstable angina: The Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management (PRISM) Study Investigators. N Engl J Med 1998;338:1498-505.
- 13.- Zhao XQ, Théroux P, Snapinn SM, et al. Intracoronary thrombus and platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade with tirofiban in unstable angina or non-Q-Wave myocardial infarction. From the PRISM-PLUS Investigators. Circulation 1999;100:1609-15.
- 14.- Théroux P, Alexander J, Pharand C, et al. Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade improves outcomes in diabetic patients presenting with unstable angina/non-ST elevation myocardial infarction. From the PRISM-PLUS Investigators. Circulation 2000;102:2466-72.
- 15.- Bhatt DL, Marso SP, Lincoff AM, et al. Abciximab reduces mortality in diabetics following percutaneous coronary intervention. J Am Coll Cardiol 2000; 35:922-8.
- 16.- Lincoff AM, Califf RM, Moliterno DJ, et al. For the Evaluation of Platelets IIb/IIIa Inhibition in Stenting (EPISTENT) trial. N Engl J Med 1999;341:319-27.

- 17.- Regar E, Serruys PW. El estudio RAVEL. Reestenosis del cero por ciento: un sueño del cardiólogo hecho realidad. *Rev Esp Cardiol* 2001; 55:459-62.
- 18.- Morice MC, Serruys PW, Sousa JE, et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for a coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001; 346:1773-80.
- 19.- FRISC Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery diseases: FRISC II prospective randomised multicentre study. *Lancet* 1999; 354:708-15.
- 20.- Goy JJ. Contemporary approach to management of unstable angina. *Lancet* 1999; 354:694-5.
- 21.- Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery diseases: the FRISC II invasive randomized trial. *Lancet* 2000; 356:9-16.
- 22.- Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001;344:1879-87.
- 23.- Ellis SG, Nerins CR. Problem of angioplasty in diabetic. *Circulation* 1997;96:1707-10.
- 24.- O'Neill WW. Multivessel balloon angioplasty should be abandoned in diabetic patients. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31:20-2.
- 25.- Haffner SM. Coronary Heart disease in patients with diabetes. *N Engl J Med* 2000; 342:1040-1.
- 26.- Flaherty JD, Davidson CJ. Diabetes and coronary revascularization. *JAMA* 2005 Mar 29; 293: 1501-8.

27.- Winter RJ, Windhausen F, Hein CJ, et al. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2005;353:1095-104.

28.- Simoons ML. Effect of glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker abciximab on outcome in patients with acute coronary syndromes without early coronary revascularization: the GUSTO IV-ACS randomized trial *Lancet* 2001; 357: 1915-1924.

29.- Ottervanger JP, Armstrong P, Barnathan ES, et al. Long-term results after the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor abciximab in unstable angina: Global Use on Strategies To Open Occluded Coronary Arteries IV – Acute Coronary Syndrome (GUSTO IV) trial. *Circulation* 2003; 107:437-442.

30.- Labinaz M, Madan M, O'Shea JC, et al. Comparison of one-year outcomes following coronary artery stenting in diabetic versus nondiabetic patients (from the Enhanced Suppression of the Platelet IIb/IIIa Receptor With Integrilin Therapy (ESPIRIT) Trial. *Am J Cardiol* 2002; 90 (6): 585-90.

31.- Vikman S, Niemelä K, Ilva T, et al. Underuse of evidence-based treatment modalities in diabetic patient with non-ST elevation acute coronary syndrome. A prospective nation Wide study on acute coronary syndrome (FINACS). *Diabetes Res Clin Pract* 2003; Jul 61:39-48.

32.- García-Castillo A, Jerjes-Sánchez C, Martínez-Bermudez P. Registro mexicano de síndromes coronarios agudos. *Arch Cardiol Mex* 2005;75 Supl.1:6-19.

33.- Voudris VA, Skoularigis JS, Dimitriou YK, et al. Diabetes mellitus and unstable coronary artery disease: improved clinical outcome of coronary artery stenting in an era of glycoprotein IIb/IIIa inhibitors and lipid-lowering therapy. *Coron Artery Dis* 2004; Sep 15:353-9.

34.- Alonso JJ, Durán JM, Gimeno F, et al. Coronary stenting in patients with diabetes mellitus: Long-term outcome and predictor. *Eur Heart J* 2000; 21(Supl):171.

35.- Sim DS, Jeong MH, Kim W, et al. Long-term clinical benefits of a platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blocker, abciximab (ReoPro), in high-risk diabetic patient undergoing percutaneous coronary intervention. *Korean J Intern Med* 2003; Sep 18:129-37.

36.- O'Shea JC, Hafley GE, Greenberg S, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa integrin blockade with eptifibatid in coronary stent intervention. The ESPRIT trial: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;285:2468-73.