



BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA

**HOSPITAL UNIVERSITARIO DE PUEBLA
FACULTAD DE MEDICINA**

BUAP

TICAGRELOR VS CLOPIDOGREL EN PACIENTES DIABÉTICOS SOMETIDOS A CATETERISMO CARDIACO POR SÍNDROME CORONARIO AGUDO

TESIS QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALIDAD EN MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. LUIS YIBRAN MÉNDEZ MELGAREJO

RESIDENTE DE CUARTO AÑO DE MEDICINA INTERNA

ASESOR EXPERTO

**DRA. MARÍA BEATRIZ SOLEDAD VILLEGAS
GONZÁLEZ**

ASESOR METODOLÓGICO

DR. CUAUHTÉMOC ROMERO LÓPEZ

ÍNDICE

DEDICATORIAS-----	03
1.- RESUMEN-----	04
2.- INTRODUCCIÓN-----	06
3.- ANTECEDENTES-----	07
3.1 ANTECEDENTES GENERALES -----	07
3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS -----	13
4.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA -----	17
5.- OBJETIVOS-----	21
6.- MATERIAL Y MÉTODOS-----	22
7.- RESULTADOS -----	41
8.- DISCUSIÓN-----	49
9.- CONCLUSIONES-----	52
10- BIBLIOGRAFÍA-----	53

DEDICATORIAS

A MI ALMA MATER, LA BENÉMERITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA: POR SER PARTÍCIPE DE LA CONSTRUCCIÓN DE MI CAMINO

A LA DRA. MARIA SOLEDAD BEATRIZ VILLEGAS GONZÁLEZ: POR SU INSTRUCCIÓN EN EL ÁREA DE CARDIOLOGÍA

AL DR. CUAUHTÉMOC ROMERO LÓPEZ: POR SER IMPORTANTE GUÍA EN EL GRAN MUNDO DE LA MEDICINA INTERNA

A MI FAMILIA POR APOYARME INCONDICIONALMENTE EN LO QUE SOY

1. RESUMEN

Introducción

Los diabéticos tienen alteraciones plaquetarias que los hacen más susceptibles al síndrome coronario agudo. De los antiplaquetarios disponibles, Ticagrelor tiene un efecto más rápido y pronunciado que clopidogrel, pero aún no se ha definido cual es más eficaz y seguro.

Objetivo:

Comparar eficacia y seguridad a 90 días del tratamiento con Ticagrelor contra Clopidogrel, asociados a ácido acetilsalicílico después del cateterismo cardiaco en diabéticos con síndrome coronario agudo.

Material y Métodos

Estudio: Experimental, comparativo, prolectivo, longitudinal.

Tamaño muestral: Determinístico.

Tipo: Asignación aleatoria en bloques, ceguedad simple.

Criterios de inclusión:

Diabéticos con síndrome coronario agudo > 40 años.

Duración < 24 horas.

Con angioplastía y colocación de STENT.

Consentimiento informado.

Criterios de exclusión:

Duración > 24 horas.

Sin cateterismo cardiaco, con tratamiento trombolítico o necesidad de cirugía cardiaca.

Embarazadas.

Participación en otros protocolos.

Sin consentimiento informado.

VARIABLES DE EFICACIA: Muerte, infarto agudo al miocardio o evento vascular cerebral durante hospitalización y a 90 días.

VARIABLES DE SEGURIDAD: Sangrados durante hospitalización y a 90 días (Mayor: > 1000 ml, Menor: < 1000 ml)

Resultados:

Se incluyeron 10 pacientes, cinco en cada grupo

Ocurrió una muerte en cada grupo.

Se presentó un evento vascular cerebral isquémico en el grupo con ticagrelor y no hubo eventos en el de Clopidogrel sin significancia estadística

El sangrado menor se presentó en ambos grupos, de modo similar.

Conclusiones:

Ticagrelor y Clopidogrel fueron efectivos 90 días después de la realización de angioplastia y colocación de STENT medicado en diabéticos con síndrome coronario agudo para prevenir muerte, reinfarto agudo al miocardio y evento vascular cerebral de tipo isquémico.

Ticagrelor y Clopidogrel fueron igualmente seguros a 90 días después de la realización de angioplastia y colocación de STENT medicado en diabéticos con síndrome coronario agudo.

2. INTRODUCCIÓN

El síndrome coronario agudo se define como aquella sintomatología que se desarrolla como consecuencia de la obstrucción de las arterias coronarias. La isquemia es debida a una obstrucción del riego arterial al músculo cardíaco y causa, además de hipoxemia, un déficit de sustratos necesarios para la producción de ATP y un acúmulo anormal de productos de desecho del metabolismo celular. El estrechamiento de las arterias coronarias que irrigan el corazón ocurre fundamentalmente por la proliferación de músculo liso y el depósito irreversible de lípidos, especialmente ésteres y cristales de colesterol. La lesión principal sobre el interior de los vasos sanguíneos del corazón se denomina placa de ateroma, rodeada por una capa de fibrosis.

Estos síndromes incluyen angina inestable, infarto al miocardio sin elevación del ST e infarto agudo al miocardio con elevación del ST. El síntoma más frecuente de isquemia miocárdica e infarto de miocardio es la molestia torácica retroesternal, el paciente puede percibir esta molestia más como una presión u opresión que como un dolor real. Los síntomas indicativos de síndrome coronario agudo también pueden incluir:

- Presión, sensación de plenitud, constricción o dolor molestos en el centro del tórax que dura varios minutos (normalmente más de unos pocos minutos);
- Molestia torácica que se extiende a los hombros, cuello, uno o ambos brazos o mandíbula;
- Molestia torácica que se extiende a la espalda o entre los omóplatos;
- Molestia torácica con aturdimiento, mareo, síncope, sudoración, náuseas o vómitos; disnea idiopática súbita que puede aparecer con o sin molestia torácica⁽¹⁾.

La enfermedad coronaria, es una de las mayores causas de morbilidad y mortalidad en pacientes con diabetes mellitus ⁽²⁾. Los pacientes con diabetes tienen una mayor prevalencia de enfermedad coronaria, mayor extensión de enfermedad isquémica coronaria y mayor posibilidad de presentar un infarto agudo al miocardio o incluso isquemia miocárdica silente.

3. ANTECEDENTES

3.1. ANTECEDENTES GENERALES

El reporte del “National Cholesterol Education Program” de Estados Unidos han considerado y reafirmado a la Diabetes Mellitus como un factor de riesgo cardiovascular independiente, elevándola a la categoría de alto riesgo ⁽³⁾. Esto se da con base a que pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 los cuales no tenían Infarto Agudo al Miocardio están con el mismo riesgo de Infarto Agudo al Miocardio (20% y 19 % respectivamente) y con mortalidad coronaria equiparable (15% y 16 % respectivamente) que los pacientes que no tienen diabetes mellitus pero tienen antecedente de infarto al miocardio previo ⁽⁴⁾.

La importancia de la asociación entre Diabetes mellitus y Enfermedad Coronaria pudo ser ilustrada por los resultados del “Framingham Heart Study” en donde la presencia de Diabetes dobla el riesgo de enfermedad cardiovascular ajustada para la edad en hombres y la triplica en mujeres además de mantenerse como un factor de riesgo cardiovascular independiente incluso cuando se ajustó para edad, hipertensión, tabaquismo, hipercolesterolemia e hipertrofia ventricular izquierda ⁽⁵⁾.

La edad es otra forma de demostrar el riesgo que imparte la presencia de Diabetes mellitus. Esto fue evaluado en un estudio de cohorte retrospectivo. La transición a la categoría de alto riesgo (evento de riesgo de más del 20 % en 10 años) ocurrieron en una edad menor en hombres y mujeres con diabetes mellitus tipo 2 que en pacientes no diabéticos (la diferencia media de 15 años). La edad de inicio de alto riesgo fue 41 y 48 años para mujeres y hombres con diabetes respectivamente. ⁽⁶⁾

La mayoría de los estudios (pero no todos) han encontrado que la extensión de la enfermedad arterial coronaria es mayor entre los pacientes diabéticos, Como ejemplo el estudio “Trombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction” (TAMI) obtuvo datos de la angiografía coronarias durante un Infarto agudo al miocardio en 148 pacientes diabéticos y 923 pacientes no diabéticos, en el que el cateterismo cardiaco fue realizado 90 minutos

del evento y de siete a diez días después de terapia trombolítica ⁽⁷⁾ Comparado con los pacientes no diabéticos los pacientes diabéticos tienen una incidencia muy significativa de enfermedad multivaso (66% vs 46%)

La Diabetes mellitus se encuentra asociada con incremento en los eventos de infarto agudo al miocardio. En el estudio INTERHEART de 52 países la diabetes conto como el 10% del riesgo atribuible al primer infarto al miocardio ⁽⁸⁾. La importancia de la diabetes como un factor de riesgo para infarto agudo al miocardio fue demostrado en varios estudios ⁽⁴⁾. Un estudio de cohorte llamado “Atherosclerosis Risk in Communities” (ARIC) ⁽⁹⁾ de 13,790 pacientes después de ser vigilados por nueve años hubo 634 muertes cardíacas o Infartos miocárdicos no fatales (4.6%) además de que los eventos variaron entre los pacientes de acuerdo al antecedente de poseer o no infarto miocárdico previo de la siguiente manera: Pacientes no diabéticos y no infarto previo 3.9%; Pacientes diabéticos y no infarto previo 10.8%, Pacientes no diabéticos e infarto previo 18.9 %, Pacientes diabéticos e infarto previo 32.2%. En adición los pacientes diabéticos están más propensos a presentar alguna complicación asociada al infarto agudo al miocardio incluyendo angina postinfarto e insuficiencia cardíaca debido a enfermedad trivascular y pocos vasos coronarios colaterales ⁽¹⁰⁾.

En adición al incremento de eventos cardiovasculares pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tienen también un alto riesgo de enfermedad coronaria asintomática definido como la presencia de calcificación arterial coronaria por escaneo por TAC y por inducción de isquemia silente en imagenología de stress ⁽¹¹⁾. En un reporte del “Framingham Heart Study” la fracción de infartos detectados en electrocardiogramas de rutina pero no reconocidos clínicamente fue más que el doble que en pacientes no diabéticos (39% vs 18%).

FACTORES CONCOMITANTES

Los pacientes con diabetes tienen una mayor carga de factores de riesgo aterogénicos, incluyendo hipertensión, obesidad, dislipidemia y fibrinógeno en plasma elevada ^(1,12,13). Muchos de estos factores de riesgo están también presentes en el estado

prediabético antes de la presentación diabetes tipo 2 ⁽¹⁴⁾. El riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con diabetes varía ampliamente con la intensidad de estos factores de riesgo. La evidencia es más fuerte para la hipertensión, lipoproteína de baja densidad elevada, fumar, el síndrome metabólico, hiperglucemia y microalbuminuria

HIPERTENSIÓN

La hipertensión es un factor de riesgo cardiovascular independiente para enfermedad coronaria, y junto con diabetes se observa comorbilidad. La hipertensión está presente en el diagnóstico en muchos pacientes con diabetes tipo 2. La evidencia más convincente de la importancia de la hipertensión en la diabetes viene del “United Kingdom Prospective Diabetes Study” (UKPDS) ⁽¹⁵⁾. En seguimiento de nueve años fue observado lo siguiente: Cada reducción de 10 mmHg en la presión sistólica promedio se asoció con una reducción de 12 % de riesgo de cualquier complicación relacionada con la diabetes (incluyendo las enfermedades cardiovasculares); el menor riesgo se produjo a una presión sistólica por debajo de 120 mmHg.

DISLIPIDEMIA

Entre los pacientes con diabetes tipo 2, la resistencia a la insulina, la deficiencia relativa de insulina y obesidad están asociados con hipertrigliceridemia, a concentraciones séricas bajas de colesterol HDL y en ocasiones a niveles elevados de colesterol LDL y lipoproteína (a) ^(16,17).

Para cualquier concentración de lipoproteína del suero, los pacientes diabéticos tienen más enfermedad coronaria que los pacientes no diabéticos. Este aumento en el riesgo es debido en parte a diferencias cualitativas en las fracciones de lipoproteínas o a la presencia de otros cambios metabólicos de pro-ateroescleróticos. Entre estos cambios se encuentran concentraciones séricas altas de pequeñas partículas de LDL densas, mayor modificación oxidativa de las LDL y elevaciones en el suero de lipoproteína (a) ⁽¹⁷⁾

FUMAR Y DIABETES

Al igual que en pacientes no diabéticos, fumar en los diabéticos aumenta la mortalidad y la morbilidad cardiovascular, eleva el colesterol LDL sérico y puede

deteriorar el control glucémico ⁽¹⁷⁾. Este aumento en el riesgo se reduce gradualmente con el dejar de fumar

DIABETES Y DESCONTROL GLUCÉMICO

Existe un incremento gradual del riesgo cardiovascular con el aumento de la hiperglucemia en pacientes con diabetes. La magnitud de este efecto se ilustró en un meta-análisis de 13 estudios de cohortes prospectivos (10 en la diabetes tipo 2, incluyendo el UKPDS) ⁽¹⁹⁾. Se observó que por cada incremento de un punto en cuanto a porcentaje de hemoglobina glucosilada (HbA1c), el riesgo relativo para cualquier evento cardiovascular fue 1.18 (IC de 95%: 1.10-1.26).

SEXO COMO RIESGO CARDIOVASCULAR

El aumento en el riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con diabetes es mayor en mujeres que en hombres. La magnitud de este efecto fue ilustrada en un meta-análisis de 37 estudios de casi 450,000 pacientes con diabetes tipo 2: el riesgo relativo de cardiopatía coronaria fatal en pacientes con diabetes fue 3.5 en mujeres y 2.1 en hombres ⁽²⁰⁾

MICROALBUMINURIA

La magnitud del valor predictivo de la microalbuminuria fue ilustrada en una revisión de más de 9,000 participantes en el ensayo HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) ⁽²¹⁾. La presencia de microalbuminuria se asoció con un aumento del riesgo relativo del principal punto final analizado en este estudio (infarto de miocardio, accidente cerebrovascular o muerte cardiovascular) en aquellos con y sin diabetes (1.97 y 1.61, respectivamente)

EJERCICIO

El ejercicio regular se asocia con un menor riesgo de enfermedad coronaria y muerte cardíaca para la prevención primaria y secundaria. Sin embargo, la mayoría de la evidencia proviene de estudios observacionales a largo plazo en el cual aquellos que

ejercitan regularmente tienen significativamente menos enfermedad coronaria. ⁽²¹⁾ Desafortunadamente, este tipo de pruebas está sujeta al sesgo, puesto que la decisión de ejercitar es sólo una de las muchas decisiones en la adopción de un estilo de vida saludable. Por tanto, la atribución del ejercicio como una prevención de la enfermedad coronaria es confundido por otras reducciones favorables en las características de riesgo cardiovascular.

MECANISMOS DE RIESGO INCREMENTADO

Una variedad de mecanismos puede contribuir al aumento de riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con diabetes, además de los efectos sobre la presión arterial y el metabolismo de los lípidos ⁽²³⁾.

DISFUNCIÓN ENDOTELIAL

La disfunción endotelial ha sido documentada en pacientes diabéticos que tienen las arterias coronarias normales y sin otros factores de riesgo para la enfermedad coronaria ⁽²³⁾. El grado de deterioro se relaciona con la duración de la diabetes, pero un defecto puede ocurrir de manera aguda en los pacientes que desarrollan hiperglucemia postprandial a pesar de tener una glucemia plasmática en ayunas normal ⁽²⁴⁾.

La presencia de resistencia a la insulina por si sola puede ser asociada a la disfunción endotelial coronaria. En un estudio de 50 pacientes con resistencia a la insulina y 22 sujetos sensibles a la insulina México-americanos sin intolerancia a la glucosa, cardiopatía coronaria, hipertensión, uso de cigarrillo o dislipidemia, la función vasomotora coronaria dependiente del endotelio era anormal (según lo determinado por la respuesta del flujo sanguíneo miocárdico a una prueba presora fría) en pacientes con resistencia de insulina en comparación con el grupo de sensibles a la insulina ⁽²⁵⁾.

ACTIVACIÓN PLAQUETARIA.

La diabetes tiene un número de efectos sobre la función plaquetaria que puede predisponer a la trombosis coronaria. Estos incluyen tanto agregación plaquetaria de manera primaria y de manera secundaria ⁽²⁶⁻²⁸⁾, el aumento de la activación plaquetaria

⁽²⁹⁾ aunado a la liberación del contenido de los gránulos alfa, incluyendo tromboglobulina y factor plaquetario 4 ⁽³⁰⁾, aumento del enlace del fibrinógeno a la complejo de glucoproteína IIb/IIIa, situado en la superficie de la plaqueta, un efecto que puede ser debido en parte a un aumento en el número de receptores de glucoproteína IIb/IIIa en la superficie de la plaqueta.

La función plaquetaria alterada en los diabéticos puede estar mediada en parte por el elevado nivel de glucemia. En un estudio de 42 pacientes con enfermedad coronaria estable, la glucosa sérica en ayuno fue un predictor de manera independiente de trombosis mediada por plaquetas ⁽³¹⁾. Esta relación fue continua y gradual y fue evidente incluso en una gama de niveles de glucosa considerado normal. Los niveles de la insulina del plasma no se asociaron con la trombosis mediada por plaquetas.

COMPOSICION DE LA PLACA

La composición de la placa de ateroma puede diferir en pacientes diabéticos y afectar el riesgo coronario, En un estudio de histología de aterectomías de pacientes con diabetes y sin diabetes, el tejido coronario de los pacientes diabéticos contiene una mayor cantidad de lípidos como componente principal del ateroma, mayor infiltración de macrófagos proinflamatorios, los cuales han sido asociados con un mayor riesgo de ruptura de la placa ateromatosa y una alta incidencia de trombosis ⁽³²⁾

3.2 ANTECEDENTES ESPECÍFICOS

TRATAMIENTO DEL INFARTO AGUDO AL MIOCARDIO EN PACIENTES CON DIABETES MELLITUS

El tratamiento del infarto del miocardio en pacientes con diabetes mellitus es similar a los pacientes que no tienen diabetes mellitus, Hay sin embargo un número de temas que deben ser considerados en los pacientes diabéticos ^(33,34).

INTERVENCIÓN CORONARIA PERCUTÁNEA

La intervención coronaria percutánea es el método preferido para reperfusión después de un infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST, tanto en pacientes no diabéticos como en diabéticos, ya que produce mejores resultados que la trombolisis ⁽³⁵⁾.

Por otro lado se ha demostrado que valor de la intervención coronaria percutánea primaria con STENT en comparación con angioplastía coronaria transluminal primaria sola se evaluó en el estudio CADILLAC en cual 2082 pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (casi 17 % diabético) se asignaron al azar a angioplastía coronaria sola, angioplastía coronaria y abciximab, STENTING solo, o colocación de STENT y abciximab; clopidogrel o ticlopidina fue dada a todos los pacientes inicialmente y posteriormente se continuó solo en aquellos que recibieron un STENT ⁽³⁶⁾. Los resultados fueron significativamente mejores con STENT y el beneficio relativo fue similar tanto en los pacientes diabéticos como en los pacientes no diabéticos (odds-ratio 0.56 y 0.52, respectivamente). Sin embargo, a los seis meses, el punto final primario (muerte, reinfarto, accidente cerebrovascular, isquemia debida a revascularización del vaso reperfundido) fue mayor en los pacientes diabéticos (14,1 % vs 9,7 % con STENT)

TRATAMIENTO ANTIPLAQUETARIO

Todos los pacientes con un infarto agudo al miocardio, incluyendo aquellos con diabetes, son tratados con aspirina indefinidamente y un bloqueador de los receptores P2Y12 por un mínimo de un año para evitar infarto recurrente o la muerte.

Sin embargo, las plaquetas de pacientes con diabetes mellitus se caracterizan por una desregulación de varias vías de señalización, tanto en su receptor (por ejemplo, aumento de la expresión) como en la anormalidad de la vía de señalización, llevando al aumento de la reactividad plaquetaria, con adherencia intensificada, activación y agregación ^(37, 38). Estas anormalidades desempeñan un papel muy importante en el mayor riesgo de desarrollar un síndrome coronario agudo, así como en la mayor proporción de pacientes con diabetes que presentan una respuesta inadecuada a los agentes antiplaquetarios (por ejemplo, clopidogrel, aspirina) en comparación con los pacientes sin diabetes. Algunos datos sugieren que la reducción del riesgo relativo con clopidogrel es menor en pacientes con diabetes ⁽³⁹⁾.

Ticagrelor difiere de clopidogrel y de prasugrel en que es un bloqueador reversible del receptor P2Y12 y tiene acción más rápida e intensa que clopidogrel. La eficacia y seguridad de ticagrelor fue evaluada en el estudio PLATO (PLATElet inhibition patients Outcome) en el cual 18624 pacientes con síndrome coronario agudo fueron aleatorizados a recibir Ticagrelor (180 mg como dosis de carga y 90 mg dos veces al día como mantenimiento) o Clopidogrel (300 mg como dosis de carga y 75 mg al día como mantenimiento) ⁽⁴⁰⁾. Todos los pacientes recibieron ácido acetilsalicílico 325 mg de dosis de carga y mantenimiento de 75-100 mg al día. A 12 meses el desenlace primario (primer evento de muerte por causa vascular, infarto al miocardio, o evento vascular cerebral) fue observado en menor grado en los pacientes que recibieron ticagrelor (9.8 % vs 11.7 % HR 0.84 95% CI 0.77-0.92). No hubo diferencia significativa en cuanto a sangrado mayor (11.6 % vs 11.2 %) pero ticagrelor fue asociado con sangrados mayores en el rubro de cirugía cardíaca con bypass (4.5 % vs 3.8 %) ⁽⁴⁰⁾.

La cuestión de que si los más potentes bloqueadores de los receptores P2Y12, prasugrel y ticagrelor, deben ser preferentemente elegidos en el paciente diabético no ha sido perfectamente dilucidada, aunque los análisis de subgrupos de los ensayos de TRITON-TIMI 38 y PLATO sugieren beneficios potenciales y preferentes en este tipo de pacientes ^(41, 42).

BETABLOQUEADORES

La terapia con bloqueadores beta después de un infarto agudo al miocardio reduce el tamaño del infarto, la incidencia de la extensión del infarto, la isquemia recurrente, reinfarto y la mortalidad cardiaca y muerte súbita. El beneficio fue demostrado en un informe de “National Cooperative Cardiovascular Project”, que examinó los expedientes de 45,308 pacientes mayores de 65 años de edad, 26 % de los cuales tenían diabetes ⁽⁴³⁾. Después de ajustado para algún sesgo, el uso de betabloqueadores se asoció con una menor tasa de mortalidad a un año para pacientes tratados tanto con insulina como sin insulina. Las guías de práctica clínica de ACC/AHA recomiendan que la terapia con betabloqueadores debe administrarse inmediatamente a todos los pacientes sin contraindicaciones ⁽⁴⁴⁾

INHIBIDORES DE LA ENZIMA CONVERTIDORA DE ANGIOTENSINA

Cuando se administra después de un Infarto agudo al miocardio los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAS) se reducen el tamaño del infarto, limitan el remodelado ventricular y reducen la mortalidad. Tienen beneficio particular los pacientes diabéticos, según lo ilustrado por datos de los ensayos GISSI-3 y TRACE

En el ensayo GISSI-3, pacientes con Infarto agudo al miocardio, (2790 pacientes diabéticos contando para 15%), encontró que seis semanas de tratamiento con lisinopril redujeron la mortalidad por seis meses entre los diabéticos (12.9 % vs 16.1 % por los que no tomaron lisinopril) ⁽⁴⁵⁾. Esto se traduce en 37 vidas salvadas por 1000 pacientes tratados, y fue independiente de uso de insulina.

Un análisis de subgrupo de pacientes en el ensayo TRACE, que incluyó a 237 diabéticos (14%) también mostraron beneficios de la administración de IECAS en diabéticos ⁽⁴⁶⁾. La reducción del riesgo relativo en comparación con el placebo fue 0.64 para la mortalidad por todas las causas y 0.38 para la progresión a insuficiencia cardíaca ⁽⁴⁶⁾. Las guías de práctica clínica de la ACC/AHA recomiendan un IECA o, si no hay

tolerancia a este, un bloqueador del receptor de angiotensina II, en todos los pacientes con un infarto agudo al miocardio y a largo plazo ⁽⁴⁴⁾.

CONTROL GLUCÉMICO

El objetivo de glucosa en sangre óptimo en pacientes críticamente enfermos con hiperglucemia es incierto, pero es razonable un rango de 140 a 180 mg/dL. Los pacientes diabéticos tienen un resultado peor a largo plazo después de un infarto agudo al miocardio que aquellos sin diabetes, y debe mantenerse el control glucémico casi normal después del alta hospitalaria. Las guías de práctica clínica de ACC/AHA 2007 recomiendan una meta HbA1c de menos del 7 %, que es consistente con la meta general de tratamiento para los pacientes con diabetes tipo 2 ⁽⁴⁴⁾

CONTROL LIPIDICO

Hay pruebas claras de que el tratamiento de la hipercolesterolemia es benéfico para los pacientes que han tenido un infarto agudo al miocardio basándose en ensayos aleatorizados. Se recomienda que todos los pacientes que han padecido de un infarto agudo al miocardio se inicie atorvastatina 80 mg/día en el hospital tanto para disminuir el riesgo cardiovascular de la hipercolesterolemia como para estabilización de la placa de ateroma.

Los pacientes diabéticos que tienen un infarto agudo al miocardio han sido considerados por el "National Cholesterol Education Program" (NCEP) de alto riesgo cardiovascular ⁽⁴⁷⁾. El tratamiento tiene como objetivo el disminuir el colesterol-LDL por debajo de 80 mg/dl, y en algunas bibliografías por debajo de 70 mg/dl. La dosis puede ser ajustada según la respuesta del paciente. Si estos pacientes no pueden alcanzar un colesterol-LDL por debajo de 100 mg/dl con atorvastatina 80 mg/día solo, se recomienda la adición de un segundo agente reductor de lípidos.

4. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

MAGNITUD DEL PROBLEMA

La enfermedad cardíaca, particularmente la enfermedad coronaria es una causa muy importante de morbilidad y mortalidad entre los pacientes con diabetes mellitus. En comparación con los pacientes no diabéticos, los diabéticos son más propensos a tener enfermedad coronaria, enfermedad multivaso y episodios de isquemia silenciosa. Los diabéticos con enfermedad coronaria tienen un peor resultado y supervivencia a largo plazo, más baja en comparación con los pacientes no diabéticos con enfermedad coronaria

La diabetes se asocia con un mayor riesgo de infarto de miocardio y en el “National Cholesterol Education Program Report”, fue considerado como un equivalente de factor de riesgo cardiovascular, elevándolo a la máxima categoría de riesgo ⁽³⁾. En un estudio en donde se comparó la incidencia en siete años de infarto al miocardio en 1,373 pacientes no diabéticos y 1,059 pacientes con diabetes tipo 2 ⁽⁴⁾. Los diabéticos tipo 2 sin un infarto previo corrían el mismo riesgo para infarto al miocardio (20 y 19 %, respectivamente) y la mortalidad coronaria (15 y 16 %) que los pacientes no diabéticos con infarto al miocardio anterior.

TRASCENDENCIA

En México los factores de riesgo cardiovascular clásicos en conjunto cuenta con más del 30% de las defunciones en este país; según los datos arrojados por el Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática en el 2011 refleja que la Diabetes mellitus es la segunda causa de defunción en México y cuenta con 80,788 defunciones que señala el 13.67 %, en tercer lugar se encuentran las enfermedades cardiovasculares isquémicas con 71,072 contabilizando el 12.03% y la enfermedad cerebrovascular se encuentra en novena posición con 31,235 personas con un porcentaje de 5.28%, y sin encontrarse en el listado de defunciones (contándose como otras causas) se encuentra la hipertensión arterial sistémica como enfermedad única con 18,942 defunciones representando 3.20%

⁽⁴⁸⁾. Lo anterior refleja que el país de México se encuentra en una transición epidemiológica y se deben tomar las medidas tanto terapéuticas como preventivas para mejorar la calidad de vida

FACTIBILIDAD

Las consecuencias de enfermedades como obesidad, diabetes mellitus tipo 2 y enfermedad coronaria resultan importantes a distintos niveles: mortalidad y morbilidad individual, sufrimiento familiar y costos económicos elevadísimos.

Se pueden utilizar tres estrategias complementarias para atenuar el impacto de estas enfermedades. En primer lugar, reducir la carga global de los factores de riesgo relacionados con las enfermedades cardiovasculares por medio de medidas de salud pública dirigidas a toda la población. En segundo lugar, es importante identificar a los subgrupos de la población con mayor riesgo que se beneficiarían más de las intervenciones específicas para la prevención de bajo costo, como la detección sistemática y el tratamiento de la hipertensión y la hipercolesterolemia. En tercer lugar, se deben asignar recursos a las acciones de prevención inmediata y secundaria. Un primer paso decisivo para la instauración de un plan integral es una mejor valoración de la mortalidad y morbilidad por causas específicas, así como la prevalencia de los principales factores de riesgo que se pueden prevenir. Una de las preocupaciones principales es la prevención secundaria y entre ellas el uso correcto en el síndrome coronario agudo de los antiagregantes plaquetarios

Esta transición epidemiológica por la que se encuentra atravesando el país de México obliga a que los esfuerzos tanto preventivos como terapéuticos sean enfocados a la enfermedad coronaria y al tratamiento de diabetes mellitus tipo 2 con el objetivo de disminuir la mortalidad en estas enfermedades y por otra parte realizar énfasis en la prevención primaria que evitaría el desarrollo de dichas enfermedades

Una de las acciones que ha adquirido importancia es la prevención secundaria en particular el mejorar la mortalidad de los pacientes con síndrome coronario agudo con los nuevos antiagregantes plaquetarios como indicación específica en los pacientes

diabéticos es la nueva tendencia en cuanto a la investigación y debiera de abordarse en la población latinoamericana y en particular con los pacientes mexicanos

VIABILIDAD

La investigación que se realizó tiene como objetivo último en ofrecer a los pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo un tratamiento seguro y eficaz en contra de la cardiopatía isquémica y sus complicaciones. Los recursos destinados por el Hospital Universitario en cuanto a esta problemática han permitido integrar tanto el servicio de hemodinamia como los nuevos medicamentos antiplaquetarios para ofrecer a la derechohabiente un mejor servicio y obtener con esto una mejor esperanza y calidad de vida.

MEDICACIÓN EN EL PACIENTE CON SINDROME CORONARIO AGUDO

Los pacientes con infarto agudo al miocardio deben ser tratados con una serie de medicamentos que permitan mejorar el pronóstico en cuanto a la morbilidad y la mortalidad en esta enfermedad, además de que deben ser monitorizados de manera cardiaca, se debe administrar oxígeno, y obtener accesos venosos. El tratamiento debe ser iniciado lo más pronto posible para aliviar el dolor, iniciar estabilización hemodinámica, reducir la isquemia miocárdica en lo que el paciente es evaluado de acuerdo a su anamnesis para ser candidato a fibrinólisis o a intervención coronaria percutánea, además de evitar otras complicaciones como lo son las arritmias ⁽⁴⁹⁾ y en el caso de los pacientes diabéticos se deberá aunar el control glucémico. Entre los medicamentos que se agregan para disminuir la mortalidad y morbilidad en el síndrome coronario agudo son:

Nitratos: Como vasodilatador coronario mejorando en parte la perfusión coronaria y el dolor precordial

Opioides: (Morfina) como analgésico, que es importante disminuir en caso de síndrome coronario agudo

Betabloqueadores: mejoran la relación de aporte/demanda de oxígeno por el miocardio, disminuyen el dolor, disminuyen el tamaño del infarto y aminoran la incidencia de arritmias ventriculares graves ⁽⁴⁹⁾. Las contraindicaciones incluyen insuficiencia cardíaca, evidencia de bajo gasto, alto riesgo de choque cardiogénico, bradicardia, bloqueo cardíaco o enfermedad reactiva de las vías respiratorias.

Terapia con Estatinas: Estos medicamentos, en dosis elevadas, en busca de su efecto pleiotrópico, ya que estabilizan la ruptura de la placa de ateroma que genera trombosis en las arterias coronarias, y en segundo lugar mejora el perfil lipídico ⁽⁴⁹⁾.

Potasio y Magnesio: Se recomiendan que se mantenga la concentración sérica de potasio superior a 4.0 meq/L y una concentración de magnesio suero por encima de 2.4 mg/dL ⁽⁴⁹⁾

Anticoagulación: El tratamiento en la intervención coronaria percutánea es la heparina de bajo peso molecular ⁽⁵⁰⁾

Antiagregación Plaquetaria: La terapia antiplaquetaria incluyendo aspirina, un bloqueador de los receptores P2Y12 de los cuales el más prescrito es el clopidogrel y, en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea primaria, un inhibidor de la glucoproteína IIb/IIIa mejora los resultados.

Sin embargo no todos los bloqueadores de los receptores P2Y12 tienen la misma eficacia y seguridad y no todos han sido efectivos en los pacientes diabéticos

El ticagrelor difiere de clopidogrel y prasugrel en que se une reversiblemente en lugar de manera irreversible con el receptor plaquetario P2Y12 y tiene una acción más rápida que clopidogrel ^(40, 51).

Ya que se ha demostrado que la reducción del riesgo relativo con clopidogrel es menor en pacientes con diabetes ⁽³⁹⁾ y las observaciones derivadas del estudio PLATO el cual sugiere un beneficio en el grupo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo ⁽⁴¹⁾, La pregunta que salta a la vista es:

¿Ticagrelor es más efectivo y seguro que Clopidogrel aunado al ácido acetilsalicílico en pacientes diabéticos para el tratamiento de síndrome coronario agudo?

5. OBJETIVOS:

5.1 OBJETIVO GENERAL

1.- Comparar la eficacia y seguridad a 90 días del tratamiento antiplaquetario de Ticagrelor contra Clopidogrel asociados a ácido acetilsalicílico como prevención secundaria posterior a la realización de cateterismo cardiaco en pacientes diabéticos que padecen de un síndrome coronario agudo

5.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1.- Comparar la incidencia de efectos secundarios primarios que ponen en riesgo la vida (Muerte de causa cardiovascular, reinfarto agudo al miocardio y Evento vascular cerebral) en pacientes con tratamiento antiplaquetario con Ticagrelor o Clopidogrel aunado a ácido acetilsalicílico posterior a la realización de cateterismo cardiaco en pacientes diabéticos que padecen de un síndrome coronario agudo

2.- Calcular la incidencia de sangrado mayor y menor en pacientes con tratamiento antiplaquetario con Ticagrelor o Clopidogrel aunado a ácido acetilsalicílico posterior a la realización de cateterismo cardiaco en pacientes diabéticos que padecen de un síndrome coronario agudo

3.- Identificar la prevalencia de factores de riesgo cardiovascular en pacientes diabéticos que padecen un síndrome coronario agudo

6. MATERIAL Y MÉTODOS

6.1 DISEÑO DEL ESTUDIO

TIPO DE INVESTIGACIÓN: EXPERIMENTAL.

TIPO DE ESTUDIO: El estudio fue EXPERIMENTAL, COMPARATIVO, PROLECTIVO Y LONGITUDINAL

6.2 UBICACIÓN ESPACIO-TEMPORAL

ESPACIO: Se realizó en el Hospital Universitario de Puebla, como servicio efector fue la Unidad de Hemodinamia y fungieron como servicios de apoyo, Urgencias Adultos, Unidad de Cuidados Intensivos. El seguimiento intrahospitalario de los pacientes fue realizado en el servicio de Medicina Interna y fue realizado el seguimiento ambulatorio en el Área de Consulta Externa de Cardiología

TIEMPO: Se realizó el estudio del 1 de Mayo de 2014 al 30 de Abril de 2015 de los pacientes que ingresaron al nosocomio que fueron diabéticos y que presentaron síndrome coronario agudo y 90 días posterior a su evento cardiaco

6.3 MUESTREO

6.3.1 DEFINICION DE LA UNIDAD DE POBLACION

6.3.1.1 POBLACIÓN FUENTE: Pacientes que ingresaron al Hospital Universitario de Puebla a cargo del servicio de Medicina Interna, Cardiología y Unidad de Cuidados Intensivos

6.3.1.2 POBLACIÓN ELEGIBLE: Los pacientes diabéticos que padecieron un síndrome coronario agudo

6.3.1.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO: Pacientes diabéticos que fueron sometidos a cateterismo cardiaco con angioplastía que padecieron un síndrome coronario agudo

6.3.2 CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA UNIDAD DE MUESTREO

6.3.2.1 CRITERIOS DE INCLUSION:

Pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo con más de 40 años de edad

Pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo con menos de 24 horas de evolución

Pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo que fueron sometidos a cateterismo cardiaco con angioplastía y colocación de STENT

Pacientes que otorgaron su consentimiento informado para participar en este estudio

6.3.2.2 CRITERIOS DE EXCLUSION:

Pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo con más de 24 horas de evolución

Pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo que no fueron sometidos a cateterismo cardiaco

Pacientes embarazadas

Pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo que se inició tratamiento trombolítico o hubo necesidad de cirugía cardiaca

Pacientes que participaron en otros protocolos de investigación

Pacientes que no otorgaron su consentimiento informado para participar en este estudio

6.3.2.3 CRITERIOS DE ELIMINACION

Pacientes que decidieron no continuar en el tiempo de 90 días de seguimiento con el protocolo de estudio

Pacientes con datos o expediente incompleto

6.3.3 DISEÑO Y TIPO DE MUESTREO

Se realizó aleatorización por bloques, con el objetivo de evitar sesgos, se asignaron para dos grupos denominado el grupo de Ticagrelor como grupo A y el grupo de Clopidogrel el grupo B, bloques de distribución de 4 elementos teniendo 6 combinaciones posibles, con esto, al menos de manera teórica, garantiza uniformidad de los grupos de estudio. La permutación de los grupos de estudio quedó como sigue:

1: AABB; 2: ABAB; 3: ABBA; 4: BBAA; 5: BABA; 6: BAAB

Por cuestiones éticas y normativas se realizó ceguedad simple, esto es, el paciente no sabrá que medicamento se le estuvo aplicando en el sentido que no pudo reconocer los medicamentos que se estuvieron evaluando es decir posteriormente a la aleatorización, y con esto se da mayor fidelidad al proceso de investigación

6.3.4 TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Se decidió que el número de muestra fuera DETERMINISTICO, es decir, el número de ingresos que hubo de pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo en el periodo comprendido del 1 de marzo de 2014 al 28 de febrero de 2015.

6.4 DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES Y ESCALAS DE MEDICIÓN

Las características a evaluar en los pacientes diabéticos con síndrome coronario agudo son:

- EDAD
- GENERO
- SEDENTARISMO
- TABAQUISMO

- SOBREPESO
- DISLIPIDEMIA
- HIPERTENSIÓN
- ELEVACIÓN DEL SEGMENTO ST
- ELEVACIÓN ENZIMÁTICA
- ADMINISTRACIÓN PREVIA DE CLOPIDOGREL ANTES DE LA ALEATORIZACIÓN
- PERFIL METABÓLICO DE INGRESO
- ADMINISTRACIÓN DE MEDICAMENTOS ADJUNTOS
- ANGIOPLASTÍA Y COLOCACIÓN DE STENT

VARIABLES DE EFICACIA

- EVENTOS CARDIOVASCULARES DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN
- EVENTOS CARDIOVASCULARES A LOS 90 DIAS

VARIABLES DE SEGURIDAD

- EVENTOS DE SANGRADO MAYOR Y MENOR DURANTE LA HOSPITALIZACIÓN
- EVENTOS DE SANGRADO MAYOR Y MENOR A LOS 90 DIAS

6.5. DEFINICIÓN DE LAS VARIABLES

1. Edad: Número de años cumplidos de vida al momento del ingreso
2. Sexo: Son las características anatómicas y fisiológicas que diferencian al hombre de la mujer
3. Sedentarismo: Es la falta de actividad física regular determinada como menos de 30 minutos diarios de ejercicio aeróbico y menos de tres días a la semana.
4. Tabaquismo: Es una enfermedad adictiva crónica caracterizada por el consumo de 20 cigarrillos por día lo que aumenta la incidencia de infarto agudo al miocardio.

5. Sobrepeso: Se considera que pertenecen a esta categoría todas aquellas personas con Índice de Masa Corporal mayor a 25.0 kg/m² . Considerándose un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus
6. Dislipidemia: Son aquellas condiciones patológicas cuyo único elemento común es una alteración del metabolismo de los lípidos, con su consecuente alteración de las concentraciones de lípidos y lipoproteínas en la sangre
7. Hipertensión: Es la presencia de una presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y una presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg en dos o más tomas en diferentes días
8. Elevación del segmento ST: Es una elevación del segmento ST con respecto al punto J en dos derivaciones contiguas de más de 0.1 mV en las derivaciones bipolares y más de 0.2 mV en las derivaciones precordiales
9. Elevación enzimática cardíaca: Grupo de biomarcadores cardíacos que, si se encuentran elevados, sirven para el diagnóstico del Infarto Agudo al Miocardio
10. Creatininfosfocinasa fracción MB: Es un dímero compuesto por unidades monoméricas no idénticas, está presente en el músculo cardíaco y representa de un 25 a un 40% de la actividad total de la creatininfosfocinasa total, aumenta en las primeras 4-6 horas de un evento de infarto al miocardio y alcanza un pico máximo entre las 12 y 24 horas. Posee alta organoespecificidad
11. Mioglobina: Es una proteína monomérica, cuya función es fijar oxígeno en el músculo estriado, por lo tanto no es un marcador cardiospecífico, sin embargo tiene valor predictivo negativo hasta del 100 %, teniendo más utilidad en el diagnóstico del reinfarto. Se eleva entre las 2 y 3 horas de inicio del evento isquémico y vuelve a la normalidad en 24 a 36 horas
12. Troponina I: Proteína que forma parte del complejo de troponinas la isoforma I cuenta con funciones inhibitorias, es un metabolito cardiospecífico, se eleva de manera precoz en sangre, habitualmente a las 3-4 horas de la lesión miocárdica, persiste en plasma de 7-9 días
13. Administración previa de clopidogrel antes de la aleatorización: La ingesta inicial por síndrome coronario agudo o crónica por cardiopatía isquémica del medicamento clopidogrel

14. Perfil metabólico de ingreso: Son reactivos utilizados en la práctica médica como elementos que permiten detectar trastornos fisiológicos agudos o crónicos que pueden atentar contra la vida del paciente
15. Administración de medicamentos adjuntos al síndrome coronario agudo: Es la ingesta de medicamentos que coadyuvan a la terapéutica del síndrome coronario agudo.
16. Nitratos: Son medicamentos vasodilatadores que disminuyen la tensión parietal del miocardio y las necesidades de oxígeno por medio de la dilatación de los vasos epicárdicos y un mayor flujo sanguíneo a los vasos colaterales
17. Betabloqueadores: Son medicamentos bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos que reducen la demanda de oxígeno del miocardio inhibiendo el aumento de la frecuencia cardiaca, la presión arterial y la contractilidad asociadas a la actividad adrenérgica conllevando a una disminución el dolor, reduce el tamaño del infarto y aminora la incidencia de arritmias ventriculares graves
18. Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina: Medicamento antihipertensivo que evita la producción de angiotensina II por medio del bloqueo de la enzima que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II y tienen el objetivo de disminuir el remodelado ventricular después del infarto
19. Antagonista de los receptores de angiotensina II: Medicamento antihipertensivo que bloquea la interacción de la angiotensina II a su receptor y tienen el objetivo de disminuir el remodelado ventricular después del infarto
20. Estatinas: Grupo de medicamentos hipolipemiantes inhibidores de la reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A que en dosis elevadas en busca de su efecto pleiotrópico estabilizan la ruptura de la placa de ateroma que genera trombosis en las arterias coronarias, y mejora el perfil lipídico
21. Calcioantagonistas: Son medicamentos antagonistas de los canales de calcio con función vasodilatadora coronaria que disminuyen la necesidad de oxígeno por parte del miocardio, la contractilidad de esta capa y la presión sanguínea
22. Inhibidor de bomba de protones: Grupo de medicamentos que bloquean la bomba de Hidrógeno-Sodio ATP asa de las células parietales estomacales impidiendo la producción de ácido clorhídrico en el estómago.

23. Ácido acetilsalicílico: Es un fármaco de la familia de los salicilatos, usado frecuentemente como antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario, principalmente individuos que ya han tenido un Infarto Agudo de Miocardio

24: Heparina de bajo peso molecular: un glucosaminoglucano sulfatado que se utiliza ampliamente como anticoagulante inyectable, ejerce su efecto acelerando y potenciando la formación y acción de complejos moleculares de la antitrombina III

25. Angioplastia y colocación de STENT medicado: Procedimiento que consiste en introducir un balón para dilatar una arteria ocluida, con el fin de restaurar el flujo sanguíneo, obstruido por placas de colesterol y/o trombo y además colocándose una malla metálica expandible que es cilíndrica, que se utiliza para mantener la permeabilidad de dicha arteria

VARIABLES DE EFICACIA

- Eventos cardiovasculares durante la hospitalización: Definidos como la presencia de muerte, infarto agudo al miocardio ya sea por trombosis de STENT u oclusión o isquemia en otra coronaria y evento vascular cerebral isquémico durante el periodo de internamiento a partir del término de la realización del cateterismo cardiaco.
- Eventos cardiovasculares a los 90 días: Definidos como la presencia de muerte, infarto agudo al miocardio ya sea por trombosis de STENT u oclusión o isquemia en otra coronaria y evento vascular cerebral isquémico durante los 90 días posteriores a la realización del cateterismo cardiaco.

VARIABLES DE SEGURIDAD

- Eventos de sangrado durante la hospitalización: Definido como la presencia de pérdida hemática a cualquier nivel del organismo; ya sea mayor, cuando la hemorragia es cuantificada como superior a 1000 ml, y menor, cuando la hemorragia es menor a 1000 ml de sangre durante el periodo de internamiento a partir del término de la realización del cateterismo cardiaco

- Eventos de sangrado a los 90 días: Definido como la presencia de pérdida hemática a cualquier nivel del organismo; ya sea mayor, cuando la hemorragia es cuantificada como superior a 1000 ml, y menor, cuando la hemorragia es menor a 1000 ml de sangre durante el seguimiento a 90 días a partir del término de la realización del cateterismo cardiaco

CUADRO DE VARIABLES (TABLA NÚMERO 1)

TABLA NÚMERO 1: CUADRO DE VARIABLES				
VARIABLES	DEFINICION OPERACIONAL	TIPO	TIPO DE ESCALA	ESCALA DE MEDICIÓN
Edad	Número de años cumplidos de vida al momento del ingreso	Cuantitativa	Continua	Años
Sexo	Son las características anatómicas y fisiológicas que diferencian al hombre de la mujer	Cualitativa	Nominal	Hombre/ mujer
Sedentarismo	Es la falta de actividad física regular determinada como menos de 30 minutos diarios de ejercicio aeróbico y menos de tres días a la semana.	Dicotómica	Nominal	Si / No
Tabaquismo	Es una enfermedad adictiva crónica caracterizada por el consumo de 20 cigarrillos por día lo que aumenta la	Dicotómica	Nominal	Si / No

	incidencia de infarto agudo al miocardio			
Sobrepeso	Se considera que pertenecen a esta categoría todas aquellas personas con Índice de Masa Corporal mayor a 25.0 kg/m ² . Considerándose un factor de riesgo para enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus	Cuantitativa	Continua	Índice de masa corporal
Hipertensión	Es la presencia de una presión arterial sistólica mayor o igual a 140 mmHg y una presión arterial diastólica mayor o igual a 90 mmHg en dos o más tomas en diferentes días	Dicotómica	Nominal	Si / No
Elevación del segmento ST	Es una elevación del segmento ST con respecto al punto J en dos derivaciones contiguas de más de 0.1 mV en las derivaciones bipolares y más de 0.2 mV en las derivaciones precordiales	Dicotómica	Nominal	Si / No

Elevación enzimática cardíaca	Grupo de biomarcadores cardíacos que, si se encuentran elevados, sirven para el diagnóstico del infarto agudo al miocardio	Cualitativa	Nominal	Si/No
Creatininfosfo- cinasa. Fracción MB	Es un dímero compuesto por unidades monoméricas no idénticas, está presente en el músculo cardíaco y representa de un 25 a un 40% de la actividad total de la creatininfosfocinasa total, aumenta en las primeras 4-6 horas de un evento de infarto al miocardio y alcanza un pico máximo entre las 12 y 24 horas. Posee alta organoespecificidad	Cuantitativa	Continua	U/L
Mioglobina	Es una proteína monomérica, cuya función es fijar oxígeno en el músculo estriado, por lo tanto no es un marcador cardiospecífico, sin embargo tiene valor predictivo negativo hasta del 100 %, teniendo más utilidad en el diagnóstico	Cuantitativa	Continua	ng/ml

	del reinfarto. Se eleva entre las 2 y 3 horas de inicio del evento isquémico y vuelve a la normalidad en 24 a 36 horas			
Troponina I	Proteína que forma parte del complejo de troponinas la isoforma I cuenta con funciones inhibitorias, es un metabolito cardiospecífico, se eleva de manera precoz en sangre, habitualmente a las 3-4 horas de la lesión miocárdica, persiste en plasma de 7-9 días	Cuantitativa	Continua	ng/ml
Perfil metabólico de ingreso	Son reactivos utilizados en la práctica médica como elementos que permiten detectar trastornos fisiológicos agudos o crónicos que pueden atentar contra la vida del paciente	Cuantitativa	Nominal	Glucosa, Hemo-globina glucosilada (A1c), Urea, Creatinina, Ácido úrico, Colesterol total, Triglicéridos, C-HDL, C-LDL, Proteína C

				reactiva alta sensibilidad
Administración previa de clopidogrel antes de la aleatorización	La ingesta inicial por síndrome coronario agudo o crónica por cardiopatía isquémica del medicamento clopidogrel	Dicotómica	Nominal	Si / No
Administración de otros medicamentos	Es la ingesta de medicamentos que coadyuvan a la terapéutica del síndrome coronario agudo,	Dicotómica	Nominal	Si / No
Nitratos	Son medicamentos vasodilatadores que disminuyen la tensión parietal del miocardio y las necesidades de oxígeno por medio de la dilatación de los vasos epicárdicos y un mayor flujo sanguíneo a los vasos colaterales	Dicotómica	Nominal	Si / No
Betabloqueadores	Son medicamentos bloqueadores de los receptores beta adrenérgicos que reducen la demanda de oxígeno del miocardio inhibiendo el aumento de la frecuencia cardíaca, la	Dicotómica	Nominal	Si / No

	presión arterial y la contractilidad asociadas a la actividad adrenérgica conllevando a una disminución el dolor, reduce el tamaño del infarto y aminora la incidencia de arritmias ventriculares graves			
Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina	Medicamento antihipertensivo que evita la producción de angiotensina II por medio del bloqueo de la enzima que cataliza la conversión de angiotensina I a angiotensina II y tienen el objetivo de disminuir el remodelado ventricular después del infarto	Dicotómica	Nominal	Si / No
Antagonista de los receptores de angiotensina II	Medicamento antihipertensivo que bloquea la interacción de la angiotensina II a su receptor y tienen el objetivo de disminuir el remodelado ventricular después del infarto	Dicotómica	Nominal	Si / No
Estatinas	Grupo de medicamentos hipolipemiantes inhibidores de la	Dicotómica	Nominal	Si / No

	<p>reductasa de hidroximetilglutaril-coenzima A que en dosis elevadas en busca de su efecto pleiotrópico estabilizan la ruptura de la placa de ateroma que genera trombosis en las arterias coronarias, y mejora el perfil lipídico</p>			
Calcioantagonistas	<p>Son medicamentos antagonistas de los canales de calcio con función vasodilatadora coronaria que disminuyen la necesidad de oxígeno por parte del miocardio, la contractilidad de esta capa y la presión sanguínea</p>	Dicotómica	Nominal	Si / No
Inhibidor de bomba de protones	<p>Grupo de medicamentos que bloquean la bomba de Hidrógeno-Sodio ATPasa de las células parietales estomacales impidiendo la producción de ácido clorhídrico en el estómago.</p>	Dicotómica	Nominal	Si / No
Ácido acetilsalicílico:	<p>Es un fármaco de la familia de los salicilatos,</p>	Dicotómica	Nominal	Si/No

	usado frecuentemente como antiinflamatorio, analgésico, antipirético y antiagregante plaquetario, principalmente individuos que ya han tenido un infarto agudo de miocardio			
Heparina de bajo peso molecular:	Es un glucosaminoglucano sulfatado que se utiliza ampliamente como anticoagulante inyectable, ejerce su efecto acelerando y potenciando la formación y acción de complejos moleculares de la antitrombina III	Dicotómica	Nominal	Si/No
Angioplastia y colocación de STENT medicado:	Procedimiento que consiste en introducir un balón para dilatar una arteria ocluida, con el fin de restaurar el flujo sanguíneo, obstruido por placas de colesterol y/o trombo colocándose una malla metálica expandible que es cilíndrica, que se utiliza para mantener la	Dicotómica	Nominal	Si/No

	permeabilidad de dicha arteria			
Eventos cardiovasculares durante la hospitalización	Eventos cardiovasculares a los 90 días: Definidos como la presencia de muerte, infarto agudo al miocardio ya sea por trombosis de STENT u oclusión o isquemia en otra coronaria y evento vascular cerebral isquémico durante los 90 días posteriores a la realización del cateterismo cardiaco.	Cualitativa	Nominal	Complicaciones
Eventos cardiovasculares a los 90 días	Definidos como la presencia de muerte, infarto agudo al miocardio ya sea por trombosis de STENT u oclusión o isquemia en otra coronaria y evento vascular cerebral tanto isquémico como hemorrágico durante los 90 días posteriores a la realización del cateterismo cardiaco.	Cualitativa	Nominal	Complicaciones
Eventos de sangrado	Definido como la presencia de pérdida hemática a cualquier nivel	Cualitativa	Nominal	Complicaciones

durante la hospitalización	del organismo; ya sea mayor, cuando la hemorragia es cuantificada como superior a 1000 ml, y menor, cuando la hemorragia es menor a 1000 ml de sangre durante el periodo de internamiento a partir del término de la realización del cateterismo cardiaco			
Eventos de sangrado a los 90 días	Definido como la presencia de pérdida hemática a cualquier nivel del organismo; ya sea mayor, cuando la hemorragia es cuantificada como superior a 1000 ml, y menor, cuando la hemorragia es menor a 1000 ml de sangre durante el seguimiento a 90 días a partir del término de la realización del cateterismo cardiaco	Cualitativa	Nominal	Complicaciones

6.5 METODO DE RECOLECCIÓN DE DATOS

6.5.1 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS

El síndrome coronario agudo es una entidad que se ve con cierta frecuencia en el servicio de urgencias adultos, por lo tanto, los pacientes ingresados candidatos para el estudio presentaron angina típica manifestada por dolor retroesternal opresivo, variable en intensidad (desde sensación de opresión hasta dolor muy intenso) difuso en el precordio, cuyas irradiaciones si existen son: hacia uno o ambos hombros, al cuello, al maxilar inferior, hacia uno o ambos codos y aun en ambas muñecas y más raramente se refiere a la espalda y, como característica clínica distintiva es su estrecha relación con el esfuerzo, y disminuye con el reposo. Se realizó una historia clínica que incluye una anamnesis completa de la sintomatología principal, al igual que una exploración física completa, como complemento diagnóstico se realizaron simultáneamente electrocardiograma de 12 derivaciones en donde se verificaron de datos de isquemia, lesión o necrosis por este método y se tomó perfil cardiaco completo en busca de elevación enzimática. Una vez que se tuvo la certeza diagnóstica de infarto agudo al miocardio, ya sea con o sin elevación del segmento ST; se iniciará manejo con doble antiagregación plaquetaria con Ácido acetilsalicílico a dosis de impregnación de 300 mg y continuando dosis de mantenimiento de 100 mg al día, y se realizó la aleatorización a los medicamentos que nos encontrábamos comparando (ticagrelor y clopidogrel) los dos medicamentos tuvieron dosis de impregnación y mantenimiento : Ticagrelor 180 mg de impregnación para continuar con 90 mg VO cada 12 horas, y clopidogrel 300-600 mg de impregnación para continuar con 75 mg al día. Se indicó la administración adjunta del medicamento según las características clínicas del paciente.

Se solicitó valoración por el servicio de hemodinamia para realización de arteriografía coronaria selectiva y angioplastia de las lesiones encontradas más colocación de STENT medicado, posterior a esto los paciente ingresaron al servicio de Unidad de Cuidados Intensivos para vigilancia postcateterismo y vigilancia de arritmias por 24 horas, posterior a esto se continuó el tratamiento intrahospitalario en Medicina Interna vigilando las complicaciones inherentes al tratamiento, los pacientes fueron

egresados según el criterio médico para continuar con los medicamentos de estudio por 90 días para evaluarse las condiciones de eficacia y seguridad de ambos medicamentos.

6.6 ANALISIS DE DATOS.

Se utilizaron las siguientes formas de presentación:

Se utilizó presentación textual como la parte descriptiva de datos y para aclaraciones de las tablas o la información mostrada en gráficas. Se utilizaron tablas para la representación de datos numéricos dentro de una forma matriz, basándose en columnas y filas que permite dar una descripción rápida de la información. Con el objetivo de esquematizar y facilitar la visualización de algunos datos estadísticos se utilizaron gráficas lineales.

A partir de la captura de datos en el programa Excel se implementó estadística descriptiva e inferencial, con estimación de medidas de centralización y dispersión entre ellas media aritmética, y varianzas y rangos para dispersión, posteriormente se realizara el cálculo de P mediante prueba exacta de Fisher por la cantidad de pacientes enrolados

7. RESULTADOS

Se enrolaron en el estudio a 10 pacientes que se distribuyeron en 2 grupos por medio de aleatorización simple. Al grupo número 1 le fue administrado Ticagrelor más el tratamiento convencional para síndrome coronario agudo y al grupo número 2 al que le fue administrado Clopidogrel más el tratamiento convencional. Ambos grupos contaron con 5 pacientes cada uno. En la tabla 2 se muestran los factores de riesgo cardiovascular identificados en el estudio. Es de notar la homogeneidad general de ambos grupos de estudio

TABLA 2: FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR DE LOS PACIENTES EN EL ESTUDIO			
CARACTERISTICAS	TICAGRELOR número (%)	CLOPIDOGREL número (%)	VALOR DE P
EDAD	n= 60 (45-76)	n= 70 (62-76)	0.18
HOMBRES	n= 4 (80)	n= 5 (100)	0.68
SEDENTARISMO	n= 5 (100)	n= 5 (100)	N/S*
TABAQUISMO	n= 3 (60)	n= 2 (40)	0.68
DISLIPIDEMIA	n= 3 (60)	n= 3 (60)	N/S*
HIPERTENSION	n= 5 (100)	n= 5 (100)	N/S*
DIABETES	n= 5 (100)	n= 5 (100)	N/S*
ELEVACION DEL SEGMENTO ST	n= 4 (80)	n= 2 (40)	0.40
ELEVACION ENZIMATICA CARDIACA	n= 4 (80)	n= 3 (60)	0.40
ADMINISTRACION PREVIA DE CLOPIDOGREL	n= 1 (20)	n= 2 (40)	0.40
* N/S: No significativo por P= 1			

Si bien es cierto que la edad fue diferente en ambos grupos no alcanza significancia estadística. La totalidad de pacientes enlistados en el estudio tuvo

antecedente de Diabetes mellitus tipo 2, Hipertensión arterial sistémica y fueron sedentarios. En ambos grupos la dislipidemia estuvo presente en el 60 % de los sujetos.

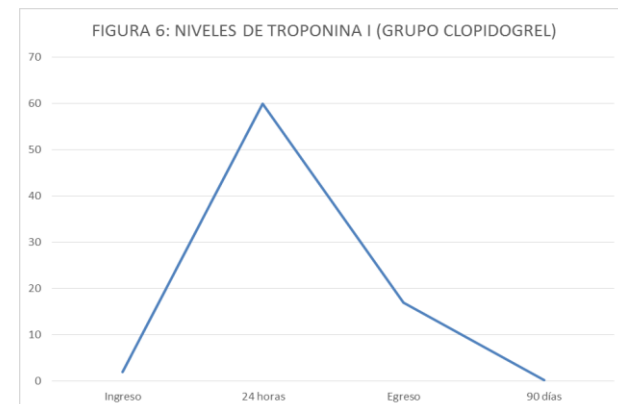
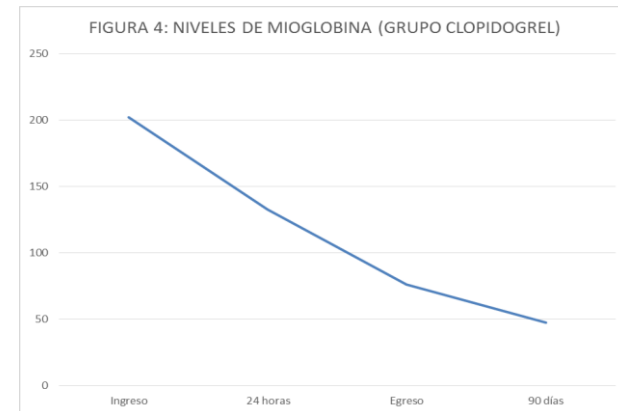
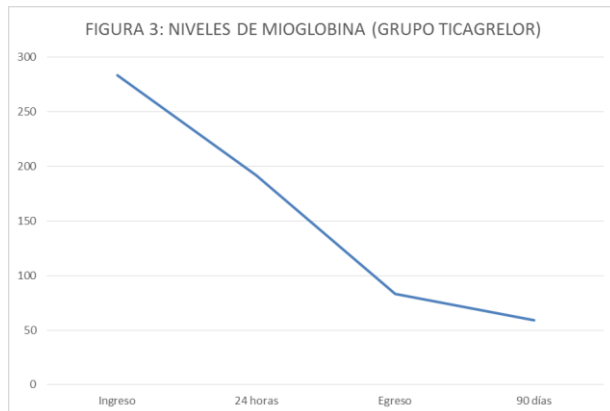
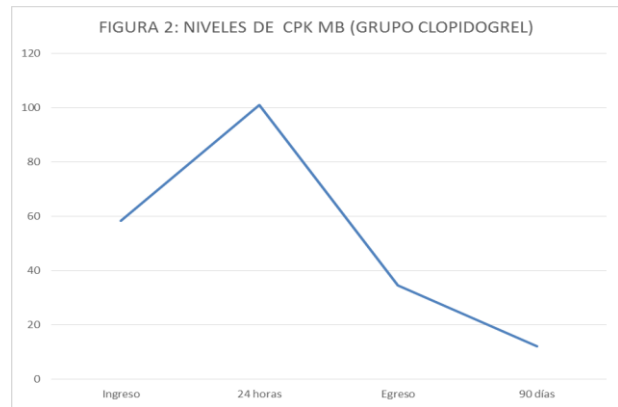
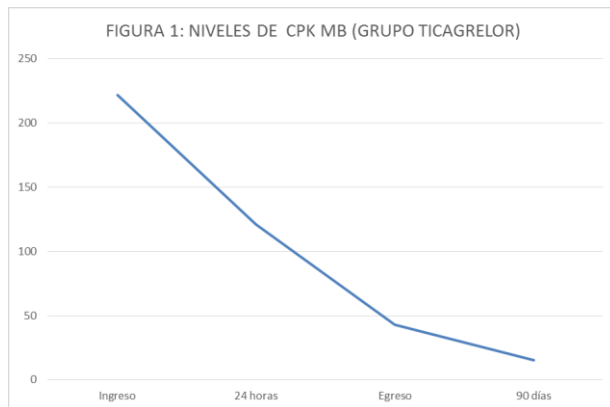
En la tabla 3 se muestran los perfiles metabólicos de los pacientes.

TABLA 3: PERFIL METABOLICO DE LOS PACIENTES DEL ESTUDIO (MEDIA ARITMETICA)			
VARIABLE	TICAGRELOR Media aritmética	CLOPIDOGREL Media aritmética	VALOR DE P
INDICE DE MASA CORPORAL	28 kg/m2	28 kg/m2	N/S*
GLUCOSA	256 mg/dl	109 mg/dl	< 0.001
HEMOGLOBINA GLUCOSILADA A1C	7.12 %	6.2 %	0.93
UREA	47.74 mg/dl	54.31 mg/dl	0.47
CREATININA	1 mg/dl	1.4 mg/dl	0.99
ACIDO URICO	7.12 mg/dl	6.98 mg/dl	0.96
COL TOTAL	179 mg/dl	152 mg/dl	0.62
TRIGLICERIDOS	260.6 mg/dl	128.4 mg/dl	0.049
C-HDL	39.36 mg/dl	38.66 mg/dl	0.92
C-LDL	91.24 mg/dl	81.46 mg/dl	0.56
PROT C REACTIVA ALTA SENSIBILIDAD	3.11634 mg/l	3.11946 mg/l	0.99
* N/S: No significativo por P= 1			

En ambos grupos del estudio se identificó sobrepeso y su índice de masa corporal de 28 kg/m2. En su perfil metabólico también resulta interesante que los pacientes del grupo de Ticagrelor ingresaron con mayor descontrol glucémico (media aritmética de 256 vs 109 mg/dl). Los valores de hemoglobina glucosilada fracción A1C fueron mayores en los pacientes del grupo de ticagrelor que en el grupo de clopidogrel, sin embargo las diferencias no tuvieron significancia estadística (7.12 % en Ticagrelor vs 6.2 % en Clopidogrel con P = 0.78). Los pacientes del grupo de ticagrelor tuvieron niveles significativamente más altos de triglicéridos, (260 mg/dl vs 128.4 mg/dl). Por otra parte

tuvieron niveles de colesterol total (179 mg/dl vs 152 mg/dl) y colesterol-LDL (91.24 mg/dl vs 81.46 mg/dl) sin significancia estadística. Resulta importante la medición de Proteína C reactiva de alta sensibilidad fue equiparable en ambos grupos

En las figuras 1 a 6 se muestra la curva enzimática cardiaca de ambos grupos de manera comparativa. A excepción de lo que se ve en el grupo de CPK MB se observó una distribución lineal equiparables en troponina I y en mioglobina:



En la tabla 4 se muestran los medicamentos adjuntos al tratamiento. La administración de medicamentos fue realizada de manera uniforme en ambos grupos a excepción de los nitratos, sin embargo esto no representó problema alguno ya que no alcanzó significancia estadística

TABLA 4: ADMINISTRACION DE MEDICAMENTOS ADJUNTOS PARA SINDROME CORONARIO AGUDO			
MEDICAMENTOS	TICAGRELOR número (%)	CLOPIDOGREL número (%)	VALOR DE P
NITRATOS	n= 3 (60)	n= 2 (40)	0.68
BETABLOQUEADORES	n= 4 (80)	n= 4 (80)	N/S*
IECAS	n= 2 (40)	n= 2 (40)	N/S*
ARA II	n= 3 (60)	n= 3 (60)	N/S*
ESTATINAS	n= 5 (100)	n= 5 (100)	N/S*
CALCIO ANTAGONISTA	n= 1 (20)	n= 1 (20)	N/S*
INHIBIDOR DE BOMBA PROTONES	n= 1 (20)	n= 1 (20)	N/S*
ACIDO ACETILSALICILICO	n= 5 (100)	n= 5 (100)	N/S*
HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR	n= 5 (100)	n= 5 (100)	N/S*
* N/S: No significativo por P= 1			

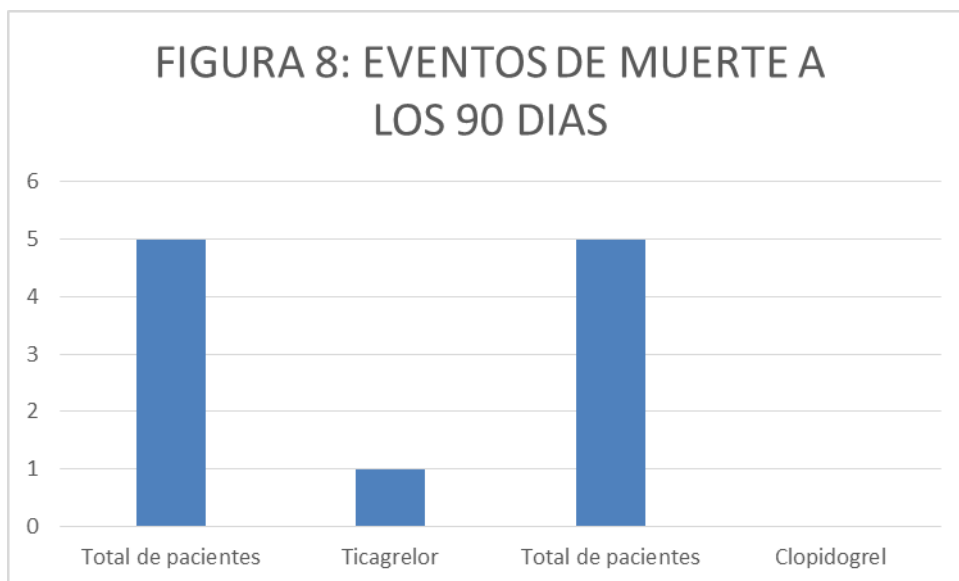
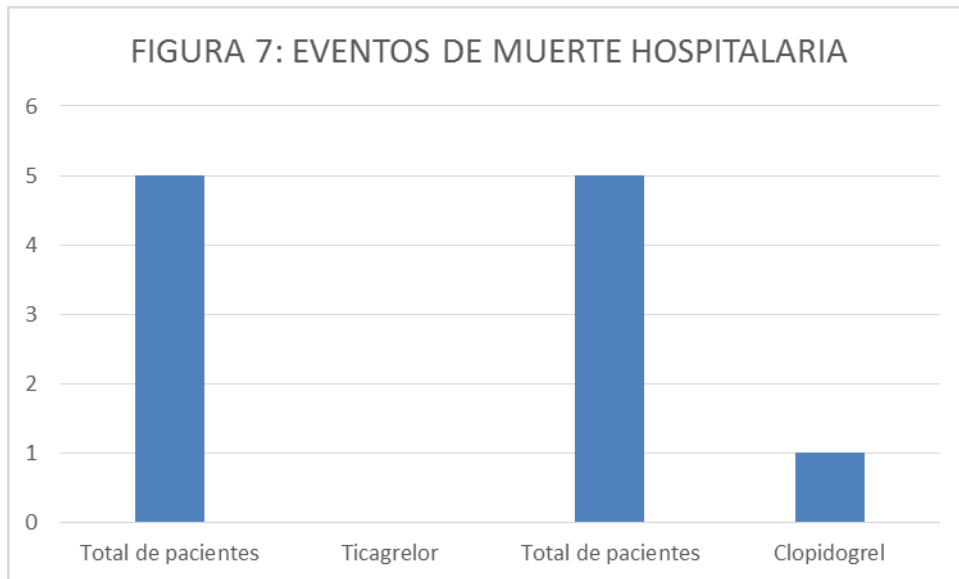
En la tabla 5 se muestran los resultados de cateterismo cardiaco. La distribución de los grupos fue uniforme ya que en ambos grupos hubo angioplastías que solo requirieron de colocación de un STENT medicado. En el caso de las angioplastías en descendente anterior no hubo necesidad de utilizar apoyo de catecolaminas exógenas ni de balón de contrapulsación intraaórtica. En el caso de las angioplastias realizadas en la coronaria derecha no hubo necesidad de colocación de marcapasos

TABLA 5: RESULTADOS DEL CATETERISMO CARDIACO EN EL ESTUDIO				
RESULTADO DEL CATETERISMO	DEL	TICAGRELOR número (%)	CLOPIDOGREL número (%)	VALOR DE P
ANGIOPLASTIA Y COLOCACION DE STENT EN DESCENDENTE ANTERIOR	Y	n= 3 (60)	n= 3 (60)	N/S*
ANGIOPLASTIA Y COLOCACION DE STENT EN CORONARIA DERECHA	Y	n= 2 (40)	n= 2 (40)	N/S*
* N/S: No significativo por P= 1				

En la tabla 6 se muestran los desenlaces en ambos grupos de estudio

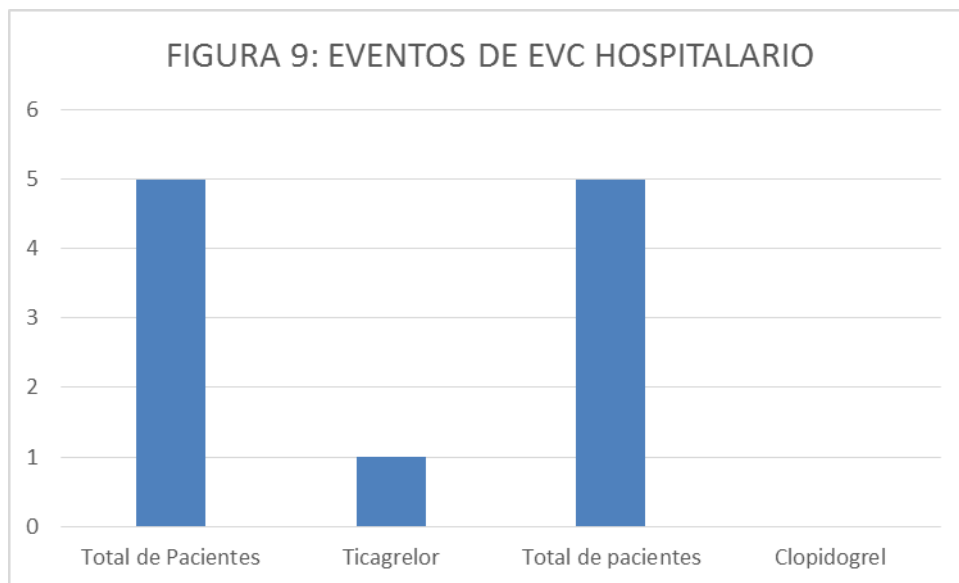
TABLA 6: DESCENLACE DE LOS PACIENTES Y EVENTOS CARDIOVASCULARES DE AMBOS GRUPOS			
CARACTERISTICAS	TICAGRELOR número (%)	CLOPIDOGREL número (%)	VALOR DE P
MUERTE HOSPITALARIA Y A LOS 90 DIAS	n= 1 (20)	n= 1 (20)	N/S*
IAM HOSPITALARIO	n= 0 (0)	n= 0 (0)	N/S*
EVC HOSPITALARIO	n= 1 (20)	n= 0 (0)	0.68
IAM A LOS 90 DIAS	n= 0 (0)	n= 0 (0)	N/S*
EVC A LOS 90 DIAS	n= 0 (0)	n= 0 (0)	N/S*
SANGRADO MAYOR HOSPITALARIO	n= 0 (0)	n= 0 (0)	N/S*
SANGRADO MENOR HOSPITALARIO	n= 1 (20)	n= 1 (20)	N/S*
SANGRADO MAYOR A 90 DIAS	n= 0 (0)	n= 0 (0)	N/S*
SANGRADO MENOR A 90 DIAS	n= 0 (0)	n= 0 (0)	N/S*
* N/S: No significativo por P= 1			

El desenlace de eficacia, que fue medido por los eventos cardiovasculares, la muerte de cualquier causa ocurrió de manera igual en ambos grupos (Ocurrió una muerte en el grupo de ticagrelor en el periodo de seguimiento a noventa días del estudio y hubo una muerte en el grupo de clopidogrel durante la hospitalización). Los datos se muestran en la figura 7 y 8



No se presentó en ambos grupos ningún evento de infarto agudo al miocardio ni durante la hospitalización ni durante el seguimiento a 90 días.

Se presentó un evento vascular cerebral de tipo isquémico durante la hospitalización en el grupo de ticagrelor y no hubo eventos isquémicos cerebrales en el grupo de clopidogrel sin presentar esto alguna significancia estadística. Se destaca que no se presentó ningún evento de evento cerebral vascular isquémico en el seguimiento a los noventa días en ambos grupos. Los desenlaces se muestran en la figura 9



El desenlace principal de seguridad que es el sangrado mayor no fue observado en ningún paciente en el transcurso del estudio

Por otra parte el sangrado menor fue observado durante la hospitalización en 1 paciente de cada uno de los grupos. No hubo eventos de sangrado menor durante el seguimiento de 90 días en ambos grupos. Los resultados se muestran en la figura 10

Se identificó que los pacientes diabéticos que padecen un síndrome coronario agudo presentaron muchas comorbilidades. Se destacaron la edad mayor a 60 años, el sexo masculino, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión, dislipidemia en tres aspectos:

hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y aumento de fracción de colesterol LDL; y aumento de Proteína C reactiva de alta sensibilidad en niveles de muy alto riesgo. En la tabla número 7 se representan la prevalencia de los factores de riesgo cardiovascular

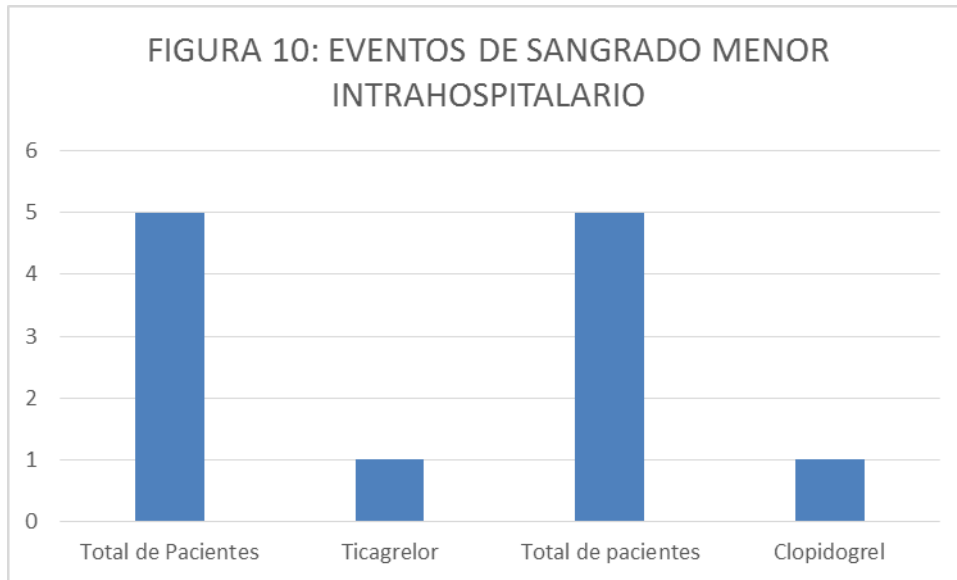


TABLA 7: PREVALENCIA PUNTUAL DE FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR EN ESTUDIO			
CARACTERISTICAS	TICAGRELOR número	CLOPIDOGREL número	PREVALENCIA porcentaje
EDAD	60	70	65.3 años
HOMBRE	4	5	90 %
SEDENTARISMO	5	5	100 %
TABAQUISMO	3	2	50 %
DISLIPIDEMIA	3	3	60 %
HIPERTENSION	5	5	100 %
NIVELES DE ALTO RIESGO DE PROTEINA C REACTIVA ALTA SENSIBILIDAD	5	5	100 %
SOBREPESO	5	5	100 %

8. DISCUSION

Los resultados mencionados son similares a los mostrados al estudio PLATO ⁽⁴⁰⁾ (Platelet Inhibition and Patient Outcomes). Cabe hacer notar que en el estudio mencionado no se evaluó de manera directa el uso de Ticagrelor contra Clopidogrel en pacientes diabéticos, que ha sido el objetivo principal de nuestro estudio

Los eventos cardiovasculares en cuanto a eficacia es la muerte de cualquier causa que en este estudio fue equiparable a los 90 días de la comparación de ambos medicamentos. Al no haber en nuestro estudio eventos de infarto agudo al miocardio podemos deducir que la doble antiagregación plaquetaria sigue siendo indispensable en este tipo de pacientes y coincide, en realidad, con los datos indirectos de otros estudios en donde se ha comparado la doble antiagregación plaquetaria mejora la supervivencia a largo plazo (un inhibidor del P2Y12 y ácido acetilsalicílico) que si solo se usa ácido acetilsalicílico, estudios como TRITON-TIMI 38 ⁽⁴¹⁾ y PLATO ⁽⁴⁰⁾ tienen mejores desenlaces cardiovasculares con la doble antiagregación plaquetaria en pacientes en quienes fue colocado un STENT.

No se espera que una vez que se ha realizado la doble antiagregación plaquetaria se presenten eventos vasculares cerebrales. Sin embargo en nuestro trabajo hubo un caso en el grupo de Ticagrelor, si bien es cierto que no posee significancia estadística nos debe hacer reflexionar y ser más precavidos en el uso y el seguimiento de los enfermos

Cabe resaltar que si bien hubo cierta uniformidad en ambos grupos en cuanto a factores de riesgo cardiovascular importantes como lo son: edad, sexo, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión, dislipidemia y diabetes mellitus; el grupo de Ticagrelor tuvo más factores de riesgo cardiovascular emergentes que pudieran justificar esos resultados, ya que en el grupo de Ticagrelor ingresaron pacientes con un mayor descontrol glucémico crónico. La glucotoxicidad debida al pobre control glucémico se

relaciona de manera directa a aterosclerosis acelerada y eventos coronarios agudos aumentando el riesgo cardiovascular.

La severidad de la dislipidemia puede coadyuvar a presentar un evento de mayores magnitudes. Por ejemplo, según datos estadísticos arrojados en diferentes estudios esta proporción pudiera ser incluso de manera exponencial, en el caso del colesterol total (aunque no ha sido demostrada para otro tipo de lipoproteínas), por tanto, diferencias que pudiera aparentar ser mínima entre los grupos es muy importante para eventos coronarios agudos. En nuestro estudio los niveles promedio de colesterol total, triglicéridos y los niveles de colesterol fracción LDL fueron mayores en el grupo de Ticagrelor. Esto nos debe de orientar a mayor prevención y detección en el sistema de atención primaria para evitar este aumento de riesgo cardiovascular.

Por otra parte se debe tomar en cuenta que en ambos grupos se elevó de manera importante la proteína C reactiva de alta sensibilidad (con punto de corte de 1 mg/l para riesgo moderado cardiovascular y de 3 mg/l para riesgo muy elevado) resultando en un factor de riesgo cardiovascular emergente a considerar en estudios posteriores en los pacientes diabéticos, como parte de la prevención primaria, y así, detectar a los pacientes de alto riesgo cardiovascular

Para evitar sesgos, el tratamiento de soporte para el síndrome coronario agudo fue el mismo para ambos grupos. El uso de medicamentos como nitratos, betabloqueadores, IECAS, ARA II, estatinas (solo se utilizó atorvastatina), calcio antagonistas, heparina de bajo peso molecular, y ácido acetilsalicílico fueron equiparables en ambos grupos. Un punto que se debe tomar en cuenta es la administración conjunta de inhibidores de bomba de protones en ambos grupos. Existen datos de que sugieren que puede reducirse la biodisponibilidad de clopidogrel debido a su falta de absorción y por alteración en su metabolismo cuando se utilizan concomitantemente con estos medicamentos ya que tanto omeprazol y clopidogrel compiten por la misma vía enzimática metabólica en CYP2C19. Los datos no son concluyentes a este respecto, sin embargo decidimos que, hasta no tener certeza

científica en este tema los pacientes recibieran otro tipo de protección gástrica como lo son los inhibidores de histamina 2, que, al menos de manera teórica, evitaría sesgo para el grupo de clopidogrel

El rubro de seguridad es representado por la cantidad de sangrados tanto mayores y menores como consecuencia de la doble antiagregación plaquetaria. Los eventos de sangrado mayor, que ponen en riesgo la vida, no fueron observados. El hecho de que no haya eventos hemorrágicos mayores sugiere que ambos medicamentos son seguros, y favorece la posibilidad de que la doble antiagregación plaquetaria puede ser ofertada a todos los pacientes con síndrome coronario agudo que padecen uno o más factores de riesgo cardiovascular mayores o emergentes. En ambos grupos hubo un evento de sangrado menor.

Nuestros pacientes diabéticos que padecen un síndrome coronario agudo presentaron muchas comorbilidades que podrían explicar dicho evento y que la lesión macrovascular relacionada a hiperglucemia fuera mayor, e inclusive, aditiva. La edad mayor a 60 años, el sexo masculino, sedentarismo, tabaquismo, hipertensión, dislipidemia (hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia y aumento de fracción de colesterol LDL) y el aumento de Proteína C reactiva de alta sensibilidad en niveles de muy alto riesgo fueron los factores de riesgo más importantes. En menor grado identificamos el sobrepeso, descontrol glucémico, con hiperglucemias mayores a 256 mg/dl, y hemoglobina glucosilada mayor a 7 %, colesterol total mayor a 152, triglicéridos mayores a 240 mg/dl y colesterol LDL 81 mg/dl.

Por último pensamos que, para ampliar aún más la perspectiva de la doble antiagregación plaquetaria, se necesita un estudio más amplio, multicéntrico que permita dilucidar la eficacia de ambos antiagregantes plaquetarios en el síndrome coronario agudo que se presenta en pacientes que siendo diabéticos tengan múltiples factores de riesgo cardiovascular.

9. CONCLUSIONES

Ticagrelor y Clopidogrel fueron efectivos 90 días después de la realización de angioplastia y colocación de STENT medicado en diabéticos con síndrome coronario agudo para prevenir muerte, reinfarto agudo al miocardio y evento vascular cerebral de tipo isquémico

Ticagrelor y Clopidogrel fueron igualmente seguros a 90 días después de la realización de angioplastia y colocación de STENT medicado en diabéticos con síndrome coronario agudo

10. BIBLIOGRAFÍA

1. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28:2525
2. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease, a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100:1134
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143.
4. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339:229
5. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study. *Circulation* 1979; 59:8
6. Booth GL, Kapral MK, Fung K, Tu JV. Relation between age and cardiovascular disease in men and women with diabetes compared with non-diabetic people: a population-based retrospective cohort study. *Lancet* 2006; 368:29.
7. Granger CB, Califf RM, Young S, et al. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The Thrombolysis and Angioplasty in Myocardial Infarction (TAMI) Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1993; 21:920.
8. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364:937.
9. Lee CD, Folsom AR, Pankow JS, et al. Cardiovascular events in diabetic and nondiabetic adults with or without history of myocardial infarction. *Circulation* 2004; 109:855

10. Abaci A, Oğuzhan A, Kahraman S, et al. Effect of diabetes mellitus on formation of coronary collateral vessels. *Circulation* 1999; 99:2239
11. Anand DV, Lim E, Lahiri A, Bax JJ. The role of non-invasive imaging in the risk stratification of asymptomatic diabetic subjects. *Eur Heart J* 2006; 27:905
12. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:355
13. Taegtmeyer H, McNulty P, Young ME. Adaptation and maladaptation of the heart in diabetes: Part I: general concepts. *Circulation* 2002; 105:1727
14. Haffner SM, Mykkänen L, Festa A, et al. Insulin-resistant prediabetic subjects have more atherogenic risk factors than insulin-sensitive prediabetic subjects: implications for preventing coronary heart disease during the prediabetic state. *Circulation* 2000; 101:975
15. Adler AI, Stratton IM, Neil HA, et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321:412
16. Garg A, Grundy SM. Management of dyslipidemia in NIDDM. *Diabetes Care* 1990; 13:153
17. O'Brien T, Nguyen TT, Zimmerman BR. Hyperlipidemia and diabetes mellitus. *Mayo Clin Proc* 1998; 73:969.
18. Haire-Joshu D, Glasgow RE, Tibbs TL. Smoking and diabetes. *Diabetes Care* 1999; 22:1887.
19. Selvin E, Marinopoulos S, Berkenblit G, et al. Meta-analysis: glycosylated hemoglobin and cardiovascular disease in diabetes mellitus. *Ann Intern Med* 2004; 141:421.
20. Huxley R, Barzi F, Woodward M. Excess risk of fatal coronary heart disease associated with diabetes in men and women: meta-analysis of 37 prospective cohort studies. *BMJ* 2006; 332:73
21. Gerstein HC, Mann JF, Yi Q, et al. Albuminuria and risk of cardiovascular events, death, and heart failure in diabetic and nondiabetic individuals. *JAMA* 2001; 286:421.
22. Gregg EW, Gerzoff RB, Caspersen CJ, et al. Relationship of walking to mortality among US adults with diabetes. *Arch Intern Med* 2003; 163:1440.

23. Eckel RH, Wassef M, Chait A, et al. Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: Writing Group II: pathogenesis of atherosclerosis in diabetes. *Circulation* 2002; 105:e138.
24. Kawano H, Motoyama T, Hirashima O, et al. Hyperglycemia rapidly suppresses flow-mediated endothelium-dependent vasodilation of brachial artery. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:146.
25. Quiñones MJ, Hernandez-Pampaloni M, Schelbert H, et al. Coronary vasomotor abnormalities in insulin-resistant individuals. *Ann Intern Med* 2004; 140:700.
26. Winocour PD. Platelet abnormalities in diabetes mellitus. *Diabetes* 1992; 41 Suppl 2:26.
27. Davì G, Catalano I, Averna M, et al. Thromboxane biosynthesis and platelet function in type II diabetes mellitus. *N Engl J Med* 1990; 322:1769.
28. Calverley DC, Hacker MR, Loda KA, et al. Increased platelet Fc receptor expression as a potential contributing cause of platelet hypersensitivity to collagen in diabetes mellitus. *Br J Haematol* 2003; 121:139.
29. Davì G, Ciabattini G, Consoli A, et al. In vivo formation of 8-iso-prostaglandin f₂alpha and platelet activation in diabetes mellitus: effects of improved metabolic control and vitamin E supplementation. *Circulation* 1999; 99:224.
30. Rosove MH, Frank HJ, Harwig SS. Plasma beta-thromboglobulin, platelet factor 4, fibrinopeptide A, and other hemostatic functions during improved, short-term glycemic control in diabetes mellitus. *Diabetes Care* 1984; 7:174.
31. Shechter M, Merz CN, Paul-Labrador MJ, Kaul S. Blood glucose and platelet-dependent thrombosis in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:300.
32. Moreno PR, Murcia AM, Palacios IF, et al. Coronary composition and macrophage infiltration in atherectomy specimens from patients with diabetes mellitus. *Circulation* 2000; 102:2180
33. Mak KH, Topol EJ. Emerging concepts in the management of acute myocardial infarction in patients with diabetes mellitus. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:563.
34. Hammoud T, Tanguay JF, Bourassa MG. Management of coronary artery disease: therapeutic options in patients with diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:355

35. Timmer JR, Ottervanger JP, de Boer MJ, et al. Primary percutaneous coronary intervention compared with fibrinolysis for myocardial infarction in diabetes mellitus: results from the Primary Coronary Angioplasty vs Thrombolysis-2 trial. *Arch Intern Med* 2007; 167:1353
36. Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al. Comparison of angioplasty with stenting, with or without abciximab, in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002; 346:957
37. Ferreiro JL, Angiolillo DJ. Diabetes and antiplatelet therapy in acute coronary syndrome. *Circulation* 2011; 123:798
38. Ferroni P, Basili S, Falco A, Davì G. Platelet activation in type 2 diabetes mellitus. *J Thromb Haemost* 2004; 2:1282
39. Andersson C, Lyngbæk S, Nguyen CD, et al. Association of clopidogrel treatment with risk of mortality and cardiovascular events following myocardial infarction in patients with and without diabetes. *JAMA* 2012; 308:882.
- 40.
41. Wiviott SD, Braunwald E, Angiolillo DJ, et al. Greater clinical benefit of more intensive oral antiplatelet therapy with prasugrel in patients with diabetes mellitus in the trial to assess improvement in therapeutic outcomes by optimizing platelet inhibition with prasugrel-Thrombolysis in Myocardial Infarction 38. *Circulation* 2008; 118:1626
42. James S, Angiolillo DJ, Cornel JH, et al. Ticagrelor vs. clopidogrel in patients with acute coronary syndromes and diabetes: a substudy from the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) trial. *Eur Heart J* 2010; 31:3006
43. Chen J, Marciniak TA, Radford MJ, et al. Beta-blocker therapy for secondary prevention of myocardial infarction in elderly diabetic patients. Results from the National Cooperative Cardiovascular Project. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:1388
44. Jneid H, Anderson JL, Wright RS, Adams CD, Bridges CR, Casey DE Jr, Ettinger SM, Fesmire FM, Ganiats TG, Lincoff AM, Peterson ED, Philippides GJ, Theroux P, Wenger NK, Zidar JP. 2012 ACCF/AHA focused update of the guideline for the management of patients with unstable angina/non–ST-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline and replacing the 2011 focused update): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2012;126:875–910.

45. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, et al. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction: data from the GISSI-3 study. *Circulation* 1997; 96:4239
46. Gustafsson I, Torp-Pedersen C, Køber L, et al. Effect of the angiotensin-converting enzyme inhibitor trandolapril on mortality and morbidity in diabetic patients with left ventricular dysfunction after acute myocardial infarction. Trace Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1999; 34:83
47. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN, et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110:227
48. Instituto Nacional de Estadística Geografía e Informática, Causas de Mortalidad totales en 2011
49. O'Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE Jr, Chung MK, de Lemos JA, Ettinger SM, Fang JC, Fesmire FM, Franklin BA, Granger CB, Krumholz HM, Linderbaum JA, Morrow DA, Newby LK, Ornato JP, Ou N, Radford MJ, Tamis-Holland JE, Tommaso CL, Tracy CM, Woo YJ, Zhao DX. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013;127:529–555
50. Gordon H. Guyatt, Elie A. Akl, Mark Crowther, David D. Gutterman, Holger J. Schünemann, et al; For the American College of Chest Physicians Executive Summary: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis 9th ED, ACCP Guidelines CHEST 2012; 141(2) (Suppl):7S-47S
51. Schömig A. Ticagrelor--is there need for a new player in the antiplatelet-therapy field? *N Engl J Med* 2009; 361:1108.