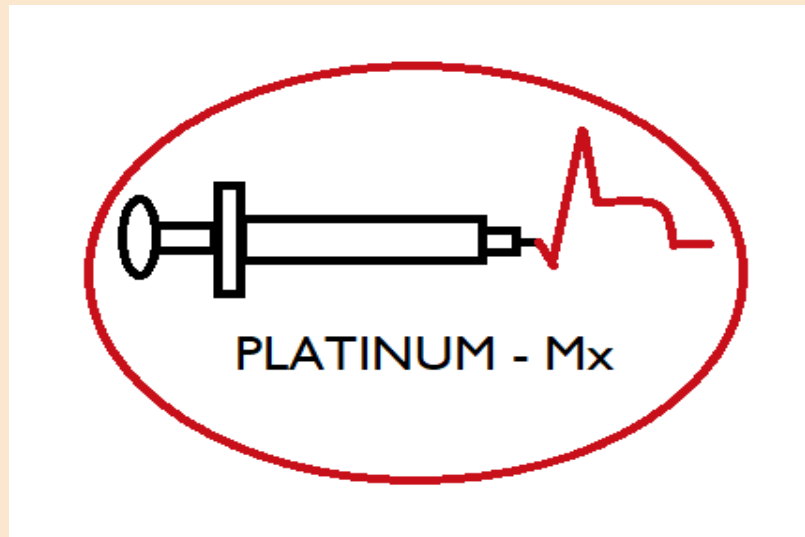


**Inhibición plaquetaria óptima para disminuir el fenómeno de no reflujo y mejorar la supervivencia en el infarto agudo al miocardio en el Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”**

**Dr. Eduardo Bahena López**  
**Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez**

# PLATINUM – Mx

**PLA**Telet **I**nhibition to improve **No** reflow and **sU**rval in **M**yocardial infarction



Dr. Eduardo Bahena López  
Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”

---

El protocolo fue aprobado por el comité de ética y de investigación del Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

No. De proyecto: 18-1086

# Introducción

---

Los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA) constituyen unos de los problemas de salud pública más grandes.

Mortalidad de 10%, de acuerdo a resultados del RENASICA II.

La terapia de reperfusión ha sido la clave para disminuir mortalidad

- Intervencionismo coronario percutáneo (ICP)
- Terapia anti-plaquetaria

**El fenómeno de no reflujo (FNR) es la causa principal de una reperusión ineficiente.**

Esta condición patológica se asocia a aumento de mortalidad intrahospitalaria, arritmias, falla cardíaca, infarto periprocedimiento y mayor extensión del infarto, todos éstos confirmando un pobre pronóstico a corto y largo plazo.

# Factores pre-angioplastia coronaria asociados a fenómeno de no reflujo en pacientes con IAMCEST de menos de 12 h de evolución en nuestro medio

- Glucosa >120 mg/dL
- pH <7.35
- TIMI 0/1 inicial
- KK II o >
- Troponina I >10 ng/ml
- Arteria DA culpable



**1386 pacientes**

# ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIADO

| Variable             | p     | Exp(B) | IC          |
|----------------------|-------|--------|-------------|
| Glucosa >120 mg/dl   | 0.001 | 2.145  | 1.407-3.270 |
| Killip Kimball >=2   | 0.024 | 1.472  | 1.052-2.059 |
| TIMI 0/1 inicial     | 0.002 | 1.948  | 1.285-2.953 |
| pH <7.35             | 0.001 | 2.154  | 1.451-3.197 |
| Arteria DA culpable  | 0.048 | 1.36   | 1.002-1.981 |
| Troponinal >10 ng/ml | 0.037 | 1.423  | 1.022-1.981 |

---

Debido al riesgo de FNR así como el alto riesgo de trombosis en pacientes con infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) ha llevado al desarrollo de un vasto arsenal que proporciona mecanismos complementarios de acción.



# Doble terapia antiplaquetaria (DAPT)

- Aspirina + Tienopiridina
- 

## Clopidogrel

- La combinación de aspirina y Clopidogrel ha demostrado su utilidad en el IAMCEST en ensayos con gran número de pacientes, como el CLARITY-TIMI 28 o el COMMIT.

CLARITY-TIMI 28. N Engl J Med 2005; 352:1179

COMMIT. Lancet 2005; 366: 1607

TRITON-TIMI 38. N Engl J Med 2007; 257: 2001

# Inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa (IGP)

- Permiten una inhibición plaquetaria más rápida, además de abolirla en pacientes con SICA CEST

---
- **Tirofibán ha sido extensamente estudiado**
  - Disminución post ICP de choque cardiogénico y muerte
  - Mejoría en perfusión miocárdica
  - No inferior a otros IGP
  - Menor costo
  - Menor sangrado
- No se ha demostrado mejoría en disminución de isquemia miocárdica con infusiones de 12 a 24 hrs
- Evidencia no clara entre su uso rutinario VS rescate en mejoría de desenlaces

|                                |           |                                                                     |                                                                 |              |                                                                                                    |
|--------------------------------|-----------|---------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cutlip et al <sup>31</sup>     | 2001-2002 | Tirofiban precoz (n = 28) frente a en sala o sin (n = 30) tirofiban | Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 12 h       | Flujo TIMI pre-ICP                                                                                 |
| TIGER-PA <sup>32</sup>         | 1999-2001 | Precoz (n = 50) frente a en sala (n = 50)                           | Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 12 h       | Flujo y recuento TIMI pre-ICP, perfusión miocárdica                                                |
| On-TIME <sup>33</sup>          | 2001-2002 | Precoz (n = 251) frente a en sala (n = 256)                         | Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 6 h        | Flujo TIMI pre-ICP                                                                                 |
| De Luca et al <sup>34</sup>    | 1997-2002 | Observacional, con tirofiban (n = 481) o sin tirofiban (n = 1.488)  | Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 12/12-24 h | Flujo TIMI post-ICP, embolización distal, perfusión miocárdica                                     |
| Emre et al <sup>35</sup>       | 2002-2003 | Precoz (n = 32) frente a en sala (n = 34)                           | Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 6 h        | Perfusión miocárdica, recuperación funcional a 30 días                                             |
| Ernst et al <sup>36</sup>      | 2002-2003 | Comparación inhibición plaquetaria tras 3 GP IIb/IIIa (n = 112)     | Bolo 10 µg/kg frente a 25 µg/kg, ambos perfusión 0,15 µg/kg/min | < 6 h        | Inhibición plaquetaria post-ICP                                                                    |
| STRATEGY(36)                   | 2003-2004 | Tirofiban+DES (n = 87) frente a abciximab+BMS (n = 88)              | Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 12/12-24 h | Muerte, infarto o reestenosis a 8 meses                                                            |
| Danzi et al <sup>37</sup>      | 2004      | Tirofiban (n = 50) frente a abciximab (n = 50)                      | Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 6 h        | Recuperación de función ventricular                                                                |
| Shen et al <sup>38</sup>       | 2005-2006 | Precoz (n = 57) frente a en sala (n = 57)                           | Bolo 10 µg/kg frente a 25 µg/kg, ambos perfusión 0,15 µg/kg/min | < 12 h       | MACE a 30 días y 6 meses                                                                           |
| Van Werkum et al <sup>39</sup> | 2005-2006 | Comparación inhibición plaquetaria tras 3 GP IIb/IIIa (n = 60)      | Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 6 h        | Inhibición plaquetaria post-ICP                                                                    |
| Fu et al <sup>40</sup>         | 2005-2007 | Tirofiban (n = 72) frente a placebo (n = 78)                        | Bolo 10 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 12 h       | Flujo TIMI pre/post-ICP, perfusión miocárdica, agregación plaquetaria, CPK, CPK-MB; MACE a 6 meses |
| MULTISTRATEGY <sup>41</sup>    | 2004-2007 | Tirofiban (n = 372) frente a abciximab (n = 372) más DES o BMS      | Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 12/12-24 h | 50% resolución elevación ST 90 min post-ICP                                                        |
| On-TIME 2 <sup>42-44</sup>     | 2006-2007 | Tirofiban precoz (n = 491) frente a placebo                         | Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 24 h       | Desviación de ST 1 h tras ICP                                                                      |
| FATA <sup>45</sup>             | 2004-2007 | Tirofiban (n = 351) frente a abciximab (n = 341)                    | Bolo 25 µg/kg, perfusión 0,15 µg/kg/min                         | < 6 h        | Resolución elevación de ST 90 min post-ICP                                                         |

# Planteamiento del problema

---

La primera causa de muerte en México son las enfermedades del corazón, principalmente el infarto agudo al miocardio y sus complicaciones relacionadas.

Como institución de tercer nivel y centro de referencia a nivel nacional de enfermedades cardiovasculares, el Instituto Nacional de Cardiología recibe diariamente pacientes con IAMCEST.

# Justificación

---

Para lograr la reducción de la mortalidad, la terapia de reperfusión es el factor clave, ya que restablece el flujo sanguíneo a miocitos infartados; la angioplastia transluminal coronaria percutánea (ACTP) con implante de stent coronario y terapias antiplaquetarias son los pilares de esta terapia.

**La inhibición plaquetaria óptima** ha demostrado reducción de la mortalidad, fenómeno de no reflujo y complicaciones isquémicas.

# Justificación

---

- A pesar de que los nuevos antiplaquetarios son más potentes en producir inhibición plaquetaria, ninguno de ellos produce inhibición completa en las primeras 2 horas (tiempo en el que recomendablemente el paciente debería entrar a ACTP primaria).
- Prasugrel inicia inhibición de la agregación plaquetaria a los 30 minutos la cual es subóptima inclusive hasta las 2 primeras horas.
- Se ha determinado que con administración de una tienopiridina y administración de dosis alta de tirofiban se logra inhibición plaquetaria casi completa por lo menos por 6 horas.

# Objetivos

---

## Primario

- Comparar la incidencia de fenómeno de no reflujo, características angiográficas, flujo final TIMI y grado de mancha capilar coronaria según escala TMP en los pacientes que recibieron Clopidogrel vs Clopidogrel + Tirofiban.

# Secundarios

---

- Comparar los eventos cardiovasculares mayores (ECM) entre los diferentes grupos.
- Comparar la resolución clínica y electrocardiográfica (al menos disminución del 50% del segmento ST a los 60 y 90 minutos) después de la ACTP, entre los diferentes grupos.
- Comparar la incidencia de hemorragia intramiocárdica y obstrucción microvascular entre los diferentes grupos.
- Comparar la incidencia de complicaciones hemorrágicas entre los diferentes grupos.



# Hipótesis

---

El uso de tirofiban reducirá la incidencia del fenómeno de no reflujo y mejorará las características angiográficas, el flujo final según la escala de TIMI y la mancha capilar coronaria según la escala TMP, así como los eventos de trombosis del stent.

# Diseño del estudio

---

Experimental, longitudinal, prospectivo y comparativo.

# Metodología

---

74 pacientes, y se destinarán a 2 grupos (cada uno de 72 pacientes):

- Clopidogrel
- Clopidogrel + Tirofibán

# Metodología

---

Los pacientes fueron asignados de manera aleatoria utilizando una secuencia generada por computadora

- Se usarán sobres cerrados

Tamaño de muestra de 37 por grupo.

# Metodología

## Población:

### Criterios de INCLUSIÓN:

---

- 1) Pacientes entre 20-70 años
- 2) Dolor torácico y elevación del segmento ST electrocardiográfico como definición indicada propuesta por el grupo de trabajo de la junta ESC/ACC/AHA/WHF o nuevo bloqueo de rama.
  - Dentro de 12 horas de inicio de los síntomas.
- 3) Primer IAM
- 4) Algún factor de riesgo para fenómeno de no reflujo: Glucosa >120 mg/dl, pH <7.35, KK II o >, Troponina I >10 ng/ml, o probable arteria DA culpable del infarto.

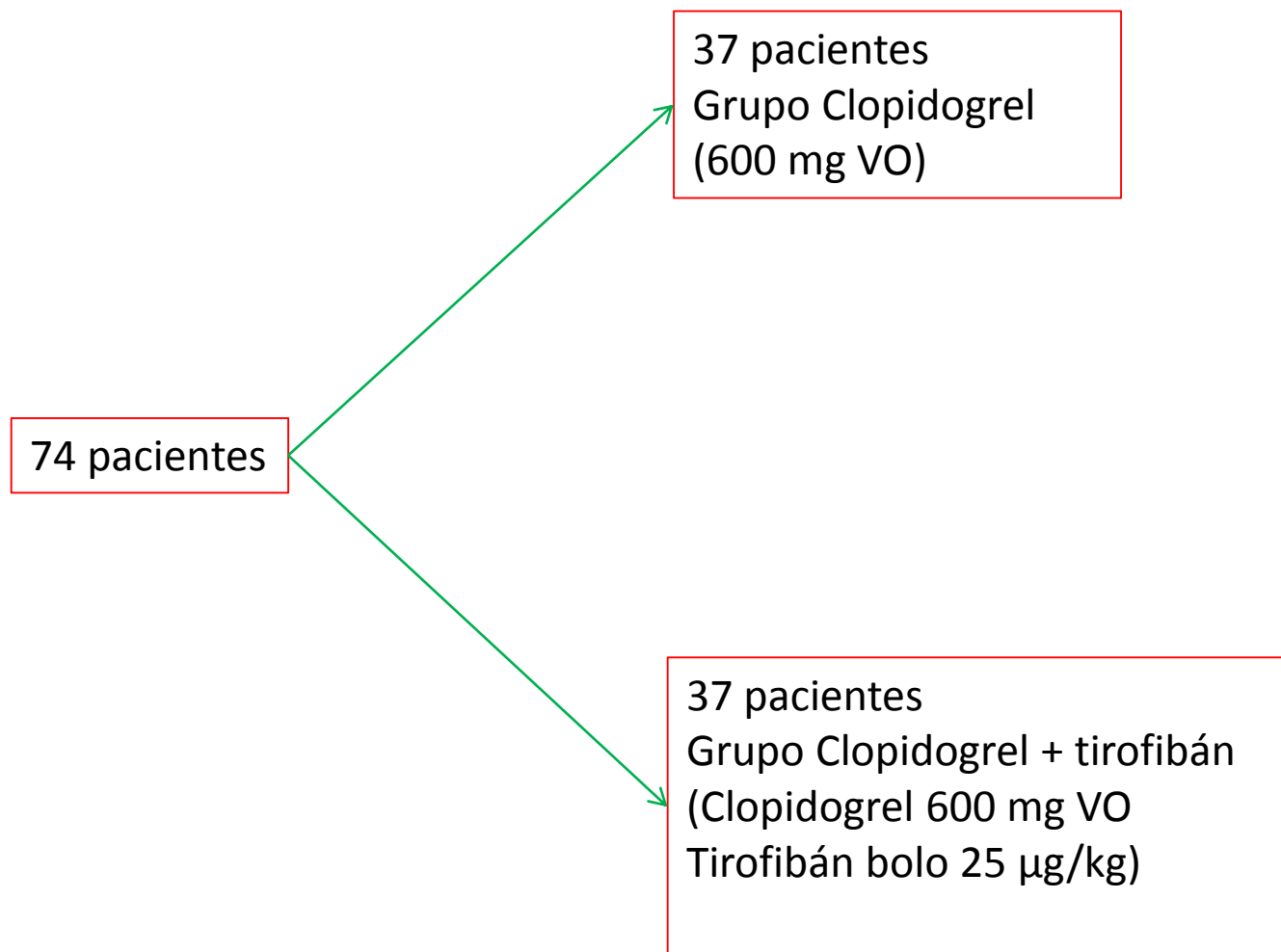
## Los criterios de EXCLUSIÓN son:

- 1) Pacientes con hemorragia activa, historia previa de hemorragia significativa o enfermedad hemorrágica ya conocida
- 2) Alergia o contraindicación a alguno de los medicamentos del protocolo
- 3) Anemia clínicamente significativa
- 4) Trombocitopenia (recuento de plaquetas  $<100.000/\text{cm}^3$ )
- 5) Pacientes con cirugía mayor reciente ( $<30$  días)
- 6) Accidente cerebrovascular reciente ( $<6$  meses)
- 7) Injerto de bypass coronario previo
- 8) Uso previo de cualquier tienopiridina.
- 9) Administración previa de fibrinolítico ( $<30$  días)
- 10) Lesión renal importante (TFG por CKD-EPI  $<30$  ml/min o Cr  $>2.5$  mg/dl)
- 11) Choque cardiogénico resistente (TAS  $\leq 80$  mmHg por  $>30$  min)
- 12) Pacientes con ectasia coronaria

## Los criterios de ELIMINACIÓN son:

---

- 1) Desarrollo de alguna complicación hemorrágica clínicamente significativa.
- 2) Desarrollo de trombocitopenia clínicamente significativa.
- 3) Desarrollo de lesión renal aguda (TFG por CKD-EPI  $<30$  ml/min o Cr  $>2.5$  mg/dl).
- 4) Decisión del paciente de no continuar en el protocolo.
- 5) Decisión del tratante de usar infusión de tirofiban como rescate en los grupos que no estaba contemplado.



\*\*\***Tirofibán** es administrado como bolo de 25 µg/kg IV para 3 minutos e infusión a 0.15 µg/kg/min por 18 horas

\*\*\* La dosis de infusión de tirofibán se reducirá en un 50% si TFG entre 30-59 ml/min.



# Metodología

---

Esquema de determinación de agregación plaquetaria (Equipo VerifyNow).

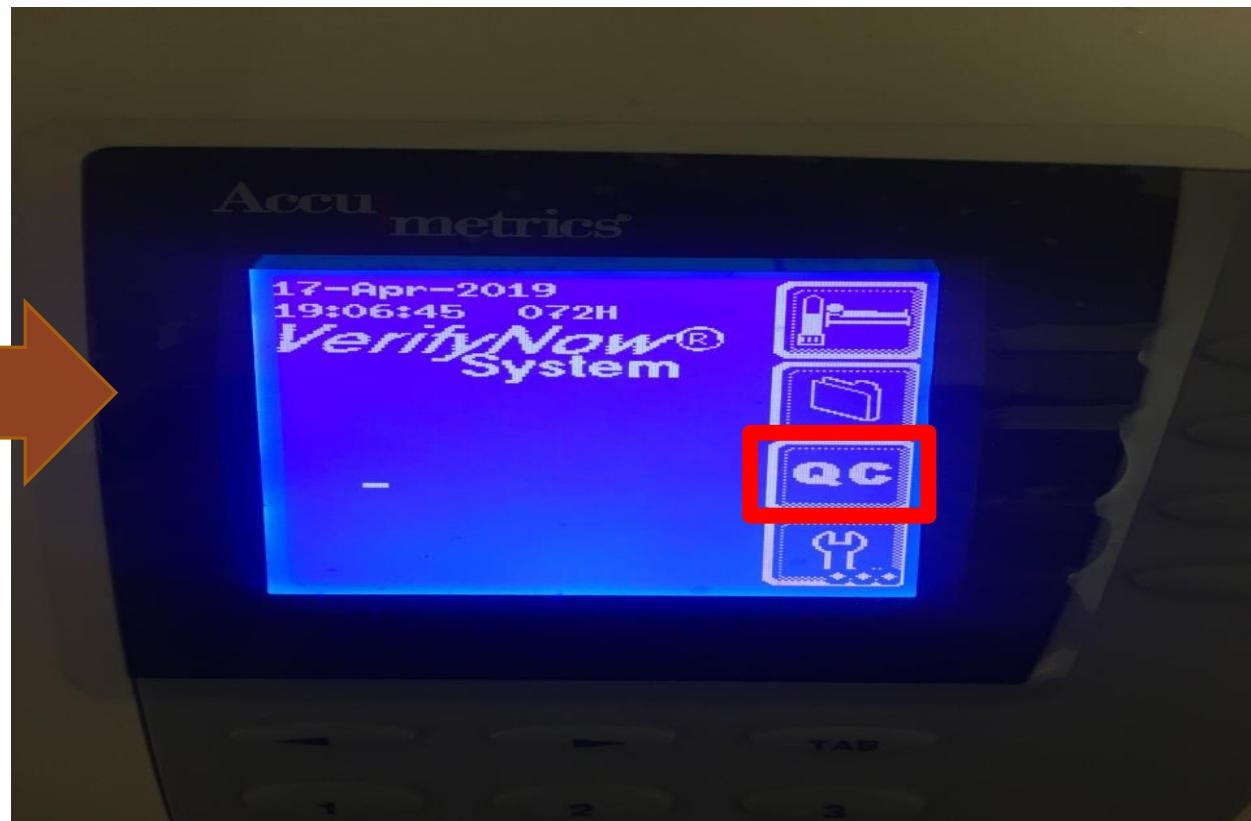


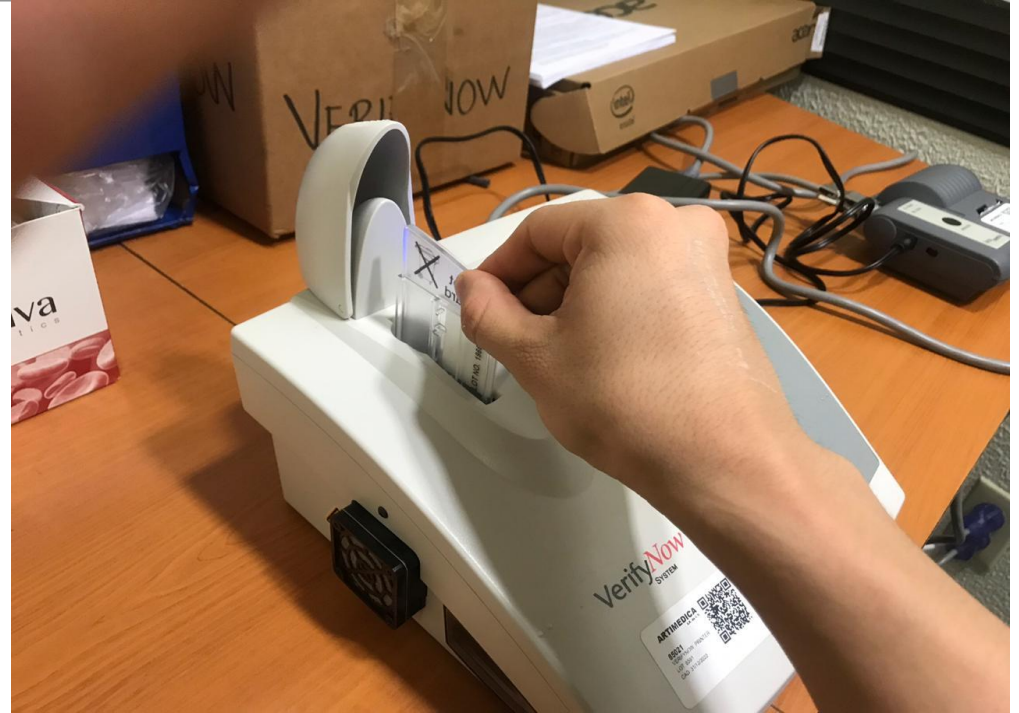
# VerifyNow

EQUIPO DE  
MEDICIÓN DE  
AGREGACIÓN  
PLAQUETARIA

---







# Metodología

Todos los pacientes recibieron terapia estándar para IAMCEST:

---

- AAS 300 mg VO
- Heparina no fraccionada
  - Dosis total aproximada de 100 UI/kg (determinado por el médico hemodinamista)
- Tratamiento médico adjunto para IAM

# Tirofibán

---

- Los grupos de pacientes que reciban dosis alta en bolo de tirofibán recibieron una infusión continua de tirofibán de 0.15  $\mu\text{g/kg/min}$  durante 18 horas.

# Metodología

---

## ICP

- El vaso a tratar, uso de dispositivos y uso de tratamientos adjuntos quedó a discreción del médico.
- Se valoró flujo coronario según escala de TIMI, además de escala TMP para mancha capilar coronaria.

## Electrocardiograma

- Inicio
- 60 y 90 minutos después de ICP



- 
- Todos los pacientes se realizó ecocardiograma transtorácico.
  - Todos los pacientes se les realizó resonancia magnética para valorar hemorragia intramiocárdica y obstrucción microvascular.

# Metodología

## Seguimiento

---

- Los pacientes continuaron tratamiento con:
  - AAS 100 mg/d
  - Clopidogrel 75 mg/d

Egreso a domicilio

Visita 1 (30 días)

Visita 2 (90 días)

**Valoración de estado clínico y datos de hemorragia  
Electrocardiograma**

# Definiciones

---

## **Eventos cardiovasculares mayores (ECM):**

- Muerte por cualquier causa
- Reinfarto
- Nueva revascularización a lesión diana

**Las muertes por todas las causas** serán reportadas.

**Reinfarto** es definido como:

---

- 1) En las primeras 24 horas de aleatorización: Síntomas sugerentes de isquemia (Angina de pecho o equivalente anginoso por 20 minutos o más) más nueva y persistente elevación del segmento ST mayor a 1 mm en al menos dos derivaciones contiguas o depresión del segmento ST mayor a 1 mm en al menos dos derivaciones contiguas no relacionadas con la evolución natural del infarto.
- 2) Entre el día 1-7 de aleatorización: Síntomas sugerentes de isquemia (Angina de pecho o equivalente anginoso por 20 minutos o más) y elevación de Troponina I  $>5$  veces sobre el límite superior establecido (si la última determinación era normal) o elevación  $>20\%$  del valor basal (si se encontraban elevadas en la última determinación).
- 3) Después día 7 de aleatorización: Desarrollo de nuevos síntomas, cambios en electrocardiograma y elevación de marcadores de daño miocárdico.

---

**Nueva revascularización de la lesión diana** es definido como: Reintervención de un vaso previamente tratado (Mediante ACTP o cirugía de revascularización coronaria), determinado por síntomas de isquemia y determinado en prueba de estrés positiva o cambios electrocardiográficos de isquemia en reposo en el vaso previamente tratado (y que tenga estenosis luminal en la angiografía coronaria de al menos 70% según escala visual).

# Definiciones

---

Puntos finales de seguridad claves:

- Hemorragia (Criterios según el estudio TIMI)
- Trombosis del stent

\*\*\*\*Trombosis del stent es definido como definitiva, probable o posible según la Academic Research Consortium classification.

---

# RESULTADOS

A partir de los resultados obtenidos de este proyecto piloto.

---

-El fenómeno de no reflujo parece ser disminuido su incidencia así como su gravedad en los pacientes que obtienen una inhibición plaquetaria óptima al entrar a sala de cateterismo para angioplastia primaria.

Por lo tanto mejoría en los desenlaces y pronóstico cardiovascular



---

# IMPACTO

**La cardiopatía isquémica sigue siendo la primer causa de mortalidad en nuestro país.**

---

En nuestro medio atendemos un aproximado de entre 20 a 30 pacientes al mes que acuden con Infarto agudo al miocardio con elevación del segmento ST.

Con los resultados de este proyecto, podemos identificar a aquellos pacientes que tienen un alto riesgo de presentar **Fenómeno de no reflujo** durante el procedimiento y por lo tanto desenlaces y pronósticos adversos.

Factores pre-angioplastia coronaria asociados a fenómeno de no reflujo en pacientes con IAMCEST de menos de 12 h de evolución en nuestro medio

- Glucosa >120 mg/dL
- pH <7.35
- TIMI 0/1 inicial
- KK II o >
- Troponina I >10 ng/ml
- Arteria DA culpable



1386 pacientes

**Los pacientes con factores identificados y utilizados en este proyecto son candidatos a terapia farmacológica de inhibición plaquetaria óptima con tirofibán para mejorar desenlaces cardiovasculares y pronóstico.**

**De esta manera tenemos una opción para mejorar morbilidad y pronóstico de la enfermedad que más causa muertes en nuestro país.**

---

# GRACIAS