

Efecto del uso de las sulfonilureas en la desviación del segmento ST del electrocardiograma de pacientes con infarto agudo del miocardio

Eduardo Fernández Campuzano,* Karina Olvera Obregón,*
Eliel Ordaz Rivera,* Víctor Manuel Ángel Juárez**

RESUMEN

Las sulfonilureas producen su efecto hipoglucemiante bloqueando algunos canales de potasio en el páncreas; canales similares existen en diversos órganos. Las sulfonilureas pueden atenuar los cambios electrocardiográficos durante el infarto agudo del miocardio. En estudios previos se ha descrito mayor mortalidad entre los diabéticos que utilizan estos medicamentos. **Material y métodos:** Se analizaron retrospectivamente los expedientes de todos los pacientes diabéticos con infarto agudo del miocardio. Se compararon los electrocardiogramas entre grupos con o sin uso de sulfonilureas, midiendo la magnitud de la desviación del segmento ST y realizando el análisis estadístico de dichas variables. **Resultados:** 65 pacientes diabéticos fueron incluidos, 22 sin uso de sulfonilureas y 44 en tratamiento con éstas (31 con glibenclámda y 13 con otras sulfonilureas). Las características demográficas fueron similares entre los grupos. En los pacientes con cifras de creatininfosfoquinasa entre 601 y 2,000 mg/dL, la desviación promedio del segmento ST en el grupo con sulfonilureas fue significativamente menor que en el grupo sin uso de éstas (2.44 ± 1.29 versus 1.29 ± 0.58 mm, $p = 0.029$). Este efecto resultó más evidente con el uso de glibenclámda (2.44 ± 1.29 versus 1.18 ± 0.50 mm, $p = 0.020$). No hubo diferencias significativas en la mortalidad intrahospitalaria entre los grupos. **Conclusiones:** Las sulfonilureas (sobre todo glibenclámda) pueden disminuir significativamente la desviación del segmento ST durante el infarto agudo del miocardio. Esto debe considerarse al realizar el diagnóstico de todo paciente con dolor torácico.

Palabras clave: Sulfonilureas, glibenclámda, segmento ST, preacondicionamiento miocárdico, infarto agudo del miocardio.

ABSTRACT

*Sulfonilureas produce their hypoglycemic effect via blockage certain potassium channels found in the pancreas, similar channels are present in many other organs. Sulfonilureas are able to attenuate the electrocardiographic changes during an acute myocardial infarction and in previous research a greater mortality among diabetics who use these drugs is described. **Methods:** The files of every diabetic patient with acute myocardial infarction diagnosis were retrospectively analyzed. Electrocardiograms (ST segment) between groups taking sulfonilureas or not were compared, measuring ST segment magnitude deviation and performing the statistical analysis of such variables. **Results:** 65 diabetic patients were included, 22 without sulfonilureas intake and 44 being treated with these drugs (31 with glibenclamide and 13 with other sulfonilureas). Demographic data were similar between groups. Among patients with creatine phosphokinase levels between 601 and 2000 mg/dL the average ST segment deviation in the sulfonilureas group was significantly lower than in the non-sulfonilureas group (2.44 ± 1.29 vs. 1.29 ± 0.58 mm, $p = 0.029$). This effect was more evident with glibenclamide (2.44 ± 1.29 vs. 1.18 ± 0.50 mm, $p = 0.020$). There were no significant differences in the intrahospitalary mortality between the groups. **Conclusions:** Sulfonilureas (mainly glibenclamide) can significantly diminish ST segment elevation during an acute myocardial infarction. This must be considered when diagnostic approach is done in every patient with chest pain.*

Key words: Sulfonilureas, glibenclamide, ST segment, myocardial preconditioning, acute myocardial infarction.

* Medicina Interna. Centro Médico ABC.

** Cardiología. Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 11/10/06. Aceptado: 26/10/06.

Correspondencia: Dr. Eduardo Fernández Campuzano
Playa Mocambo 501, Col. Militar Marte, 08830 México, D.F. Tel: 5634-2259.
Fax: 5633-2986. E-mail: fercamped@hotmail.com

INTRODUCCIÓN

Las sulfonilureas son un grupo de medicamentos cuya acción hipoglucemiante fue descubierta por Marcel Janbon, quien publica sus hallazgos en 1942.¹ Pero fue hasta 1955 cuando la primera sul-

fonilurea sale al mercado como opción terapéutica para pacientes diabéticos.²

El mecanismo de acción de las sulfonilureas consiste en la unión de éstas a los receptores de potasio ATP dependientes de las células pancreáticas (K-ATP), así se condiciona el bloqueo de los canales K-ATP y provoca despolarización de la membrana; esto permite la entrada de calcio a la célula, lo que a su vez promueve mayor secreción de insulina. Cambios fisiológicos en la concentración de glucosa plasmática modifican las concentraciones de ATP y ADP intracelulares, ocasionando las variaciones en la apertura o cierre de estos canales. Sin embargo, los canales K-ATP no son exclusivos del páncreas, se han encontrado en el sistema nervioso central en donde se ha observado que tienen un papel importante en la regulación de la homeostasis de glucosa y en la excitabilidad neuronal en la hipoxia. La presencia de canales K-ATP se ha descrito en el miocardio; entre las funciones atribuidas a éstos se encuentra la hiperpolarización celular durante la isquemia y el fenómeno de precondicionamiento cardiaco. En los miocitos de la pared vascular coronaria, los canales están involucrados en la regulación del tono. En general se presenta apertura de los canales durante la isquemia, cuando hay mayor incremento del cociente ADP:ATP.³

Los canales K-ATP están compuestos de dos tipos de subunidades (Kir6.x y SURx) en complejos tetradiméricos. Los subtipos SUR1 y SUR2 dan origen a diversas isoformas según la organización estructural que presenten. Las distintas sulfonilureas tienen diferente afinidad con los diversos tipos de canales K-ATP.^{3,4} La tolbutamida tiene mucho menor afinidad por los receptores SUR2A comparativamente con la glibenclamida.⁵

Las concentraciones necesarias para que las diferentes sulfonilureas bloqueen los canales K-ATP en el miocardio y a nivel vascular son mayores que las necesarias para bloquear tales canales en el páncreas; pero a dosis terapéuticas pueden resultar bloqueados diferentes canales.⁴

Existe evidencia que sustenta que el mantener niveles adecuados de glucosa disminuye el riesgo de eventos cardiovasculares; sin embargo, el uso

de sulfonilureas se ha asociado con mayor mortalidad debida a eventos cardiovasculares, lo cual ha generado gran controversia.⁶

El descubrimiento de los receptores de sulfonilurea en las paredes vasculares (SUR2B) y en los cardiomiocitos (SUR2A) despertó la interrogante sobre su posible implicación en el decremento del precondicionamiento cardiaco y la mayor mortalidad observados en pacientes manejados con dichos medicamentos.⁷ Además, el cierre de los canales K-ATP induce apoptosis de las células beta pancreáticas.^{8,14}

El precondicionamiento cardiaco sucede cuando el miocardio desarrolla tolerancia a breves periodos de isquemia, lo cual condiciona menor daño en un posterior evento de isquemia prolongado; esto se manifiesta con disminución en el dolor torácico anginoso y menor desviación en el segmento ST durante una segunda insuflación del balón durante una angioplastia.⁶

En el endotelio vascular coronario, la apertura de canales K-ATP condiciona relajación de la pared, por lo que el bloqueo de dichos canales se ha asociado con menor respuesta adaptativa o precondicionamiento.^{5,9}

En 1970 el *University Group Diabetes Program* (UGDP) publicó un estudio que registró incremento en la mortalidad cardiovascular en pacientes con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2 manejados con tolbutamida. En otro trabajo denominado *United Kingdom Prospective Diabetes Study* (UKPDS) se observó que el uso de glibenclamida, a pesar de la afinidad de ésta por los receptores SUR2A, no influyó sobre la mortalidad ni en la incidencia de eventos cardiovasculares.⁹

En 1992 Gross y Auchampach realizaron un estudio con modelos animales en el que varios perros fueron sometidos a oclusiones vasculares breves, seguidas de oclusiones prolongadas. El protector del precondicionamiento fue completamente abolido al administrar glibenclamida. Estos hallazgos fueron corroborados en experimentos efectuados por Toombs y Mocanu.⁵

Scognamiglio encuentra una menor fracción de eyección ventricular izquierda durante la realización de ecocardiogramas con dipiridamol en pacientes tratados con sulfonilureas.⁵

Simpson y colaboradores observaron que existe asociación entre mayores dosis de sulfonilureas de primera generación e incremento en el riesgo de muerte por cualquier causa, lo cual no sucedió con el uso de otros medicamentos (biguanidas).¹⁰

A su vez, O'Keffe registró que los pacientes en tratamiento con sulfonilureas sometidos a angioplastia enfrentan peor pronóstico que los sujetos con cirugía de revascularización.⁵ Una explicación a dichos fenómenos puede deberse a la menor incidencia de arritmias en estos últimos pacientes.

Se ha encontrado que la apertura de canales sarcKATP induce la desviación del segmento ST en el electrocardiograma. Estos mismos canales promueven inexcitabilidad de la célula muscular cardíaca, lo que al mismo tiempo contribuye a menores eventos de fibrilación ventricular.^{11,12}

En un estudio realizado por Farouque en el 2002 se manifestó que la infusión de glibenclamida en pacientes con enfermedad arterial coronaria condicionó decremento en el diámetro vascular, así como reducción de flujo y aumento en las resistencias coronarias.^{4,11}

En la investigación efectuada por Huizar y colaboradores en la que se incluyeron únicamente pacientes diabéticos, se encontró que el uso de sulfonilureas puede condicionar disminución en la desviación del segmento ST en pacientes con infarto agudo del miocardio, lo cual puede tener repercusión sobre las decisiones terapéuticas, inclusive se ha llegado a recomendar el no usar más este grupo de medicamentos.¹³

Un aspecto no considerado en dicho estudio es la diferente afinidad por los receptores K-ATP de las sulfonilureas, así como la repercusión sobre la mortalidad que mostró el uso de cada medicamento, independientemente de las alteraciones electrocardiográficas. Es por esto que se consideró necesario determinar comparativamente el impacto que posee la glibenclamida, el hipoglucemiante oral más usado en nuestro medio, para diferenciarlo de las otras sulfonilureas, ya que como se describió previamente, cada uno de los compuestos de esta familia tiene diferente actividad en los diversos canales K-ATP.

Los objetivos de este estudio fueron: 1) Determinar si el uso de sulfonilureas disminuye la mag-

nitud de los cambios observados en el segmento ST durante un infarto agudo del miocardio en pacientes diabéticos y 2) determinar si el uso de sulfonilureas tiene repercusiones sobre la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa durante la primera semana en sujetos diabéticos con infarto agudo del miocardio.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio retrospectivo en el que fueron analizados los casos de pacientes admitidos en el Centro Médico ABC entre el 1 de enero del 2000 y el 31 de mayo del 2006 a quienes, durante su internamiento, se les realizó diagnóstico definitivo de infarto agudo del miocardio. Fueron incluidos todos los que tenían antecedente de diabetes mellitus, independientemente del tipo de tratamiento que hubieran recibido, y que contaron con evidencia de elevación sérica de niveles de creatininfosfoquinasa (CPK). El diagnóstico de infarto agudo del miocardio se corroboró en el expediente con base en la descripción del cuadro clínico, la evidencia de elevación enzimática de CPK, CPK-MB, y troponina I, además de angiografía o ecocardiograma en los casos en los que se disponía de dichos estudios. Se analizó el expediente médico electrónico para recopilar los antecedentes estudiados y se obtuvieron los electrocardiogramas de ingreso a urgencias.

Fueron excluidos de este estudio todos los pacientes que contaban con más de 24 horas de inicio de sintomatología, los enfermos con uso previo de digoxina y los casos cuyo expediente clínico no contaba con electrocardiogramas analizables o legibles por cualquier causa.

Fueron evaluadas las variables demográficas, la mortalidad intrahospitalaria, así como los antecedentes y tratamientos empleados según lo estipulado en las notas de evolución y egreso del expediente electrónico. Con base en la terapéutica empleada, la población del estudio fue dividida en pacientes con uso crónico de sulfonilureas para el control de su diabetes mellitus y en sujetos sin uso de estos medicamentos. Estos dos grupos fueron subdivididos de acuerdo con los niveles máximos de CPK presentados durante el internamiento.¹³

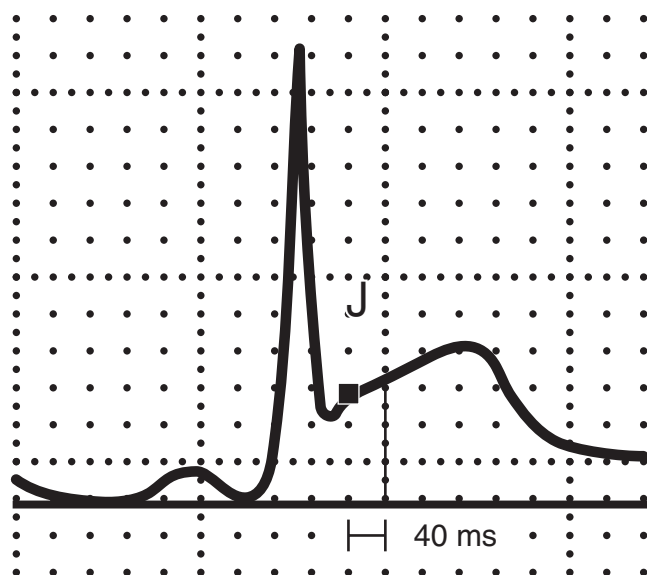


Figura 1.

CPK menor de 600 mg/dL, CPK entre 601 a 2,000 mg/dL y CPK mayor de 2,000 mg/dL.

Se revisaron los electrocardiogramas de ingreso a urgencias de cada paciente y se analizaron de forma ciega los desniveles en los segmentos ST, realizando dicha medición 40 ms después del punto J de derivaciones afectadas, obteniendo un promedio de dicha medición para cada paciente, así como la desviación máxima observada (Figura 1).

Se realizó el análisis estadístico de cada una de las variables cuantitativas mediante el cálculo com-

parativo de t de Student para valorar el nivel de probabilidad (p). Se expresaron dichas variables como promedios.

Las variables cualitativas se expresaron como porcentaje correspondiente dentro de cada uno de los grupos y la comparación de las variables se realizó mediante la prueba de chi cuadrada, aplicando la corrección de Yates para determinar el valor de p. En los grupos en los que la prueba de chi cuadrada no fue adecuada por el número de casos, se utilizó la prueba exacta de Fisher para determinar el nivel de p.^{15,16} Se consideraron diferencias estadísticamente significativas si el valor de p era menor a 0.05.

RESULTADOS

Un total de 364 expedientes pertenecientes a pacientes con diagnóstico definitivo de infarto agudo del miocardio fueron obtenidos de la base de datos del expediente electrónico intrahospitalario. De éstos, 71 tenían antecedente de diabetes mellitus, pero sólo 65 fueron evaluables para el estudio; los otros seis fueron excluidos porque tenían uso previo de digoxina (tres pacientes), el expediente no contaba con la información necesaria (un caso) o la sintomatología tenía más de 24 horas al momento de ingreso a urgencias (dos sujetos).

El grupo de pacientes en tratamiento sin sulfonilureas lo integraron 22 casos mientras que el de enfermos con manejo mediante sulfonilureas lo conformaron 44 sujetos, de los cuales 31 estaban sien-

Cuadro I. Desviaciones (promedio y máxima) del segmento ST observadas en pacientes con y sin sulfonilureas de acuerdo con los niveles de creatininfosfoquinasa (CPK).

	Sin sulfonilureas	Con sulfonilureas	p
CPK \leq 600 mg/dL			
ST promedio	1.00 \pm 1.15	1.23 \pm 1.11	0.735
ST máxima	1.50 \pm 1.73	1.62 \pm 1.73	0.907
CPK 601-2000 mg/dL			
ST promedio	2.44 \pm 1.29	1.29 \pm 0.58	0.029
ST máxima	3.78 \pm 2.39	1.77 \pm 1.18	0.039
CPK \geq 2001 mg/dL			
ST promedio	2.15 \pm 0.70	2.45 \pm 1.88	0.621
ST máxima	3.29 \pm 1.39	3.66 \pm 2.80	0.596

Cuadro II. Desviaciones (promedio y máxima) del segmento ST observadas en pacientes sin sulfonilureas y sujetos con glibenclamida de acuerdo con los niveles de creatininfosfoquinasa (CPK).

	<i>Sin sulfonilureas</i>	<i>Con glibenclamida</i>	<i>p</i>
CPK \leq 600 mg/dL			
ST promedio	1.00 \pm 1.15	1.62 \pm 1.15	0.398
ST máxima	1.50 \pm 1.73	2.18 \pm 1.89	0.536
CPK 601-2000 mg/dL			
ST promedio	2.44 \pm 1.29	1.18 \pm 0.50	0.020
ST máxima	3.78 \pm 2.39	1.54 \pm 0.78	0.024
CPK \geq 2001 mg/dL			
ST promedio	2.15 \pm 0.70	1.95 \pm 1.70	0.773
ST máxima	3.29 \pm 1.39	3.25 \pm 3.50	0.980

Cuadro III. Desviaciones (promedio y máxima) del segmento ST observadas en pacientes sin sulfonilureas y enfermos con otras sulfonilureas de acuerdo con los niveles de creatininfosfoquinasa (CPK).

	<i>Sin sulfonilureas</i>	<i>Otras sulfonilureas</i>	<i>p</i>
CPK \leq 600 mg/dL			
ST Promedio	1.00 \pm 1.15	0.52 \pm 0.57	0.481
ST Máxima	1.50 \pm 1.73	0.50 \pm 0.67	0.376
CPK 601-2000 mg/dL			
ST Promedio	2.44 \pm 1.29	1.90 \pm 0.85	0.535
ST Máxima	3.78 \pm 2.39	3.15 \pm 2.62	0.795
CPK \geq 2001 mg/dL			
ST Promedio	2.15 \pm 0.70	3.24 \pm 2.07	0.313
ST Máxima	3.29 \pm 1.39	4.90 \pm 3.47	0.373

do tratados con glibenclamida y 13 con otro tipo de sulfonilureas. Las características demográficas y antecedentes fueron similares entre ambos grupos, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas al comparar ambas poblaciones.

El grupo de casos con sulfonilureas se subdividió en pacientes con glibenclamida y enfermos con otras sulfonilureas. No hubo diferencias significativas cuando se comparó características demográficas y antecedentes del grupo control frente a las dos subpoblaciones.

El *cuadro I* muestra el promedio de las desviaciones y las desviaciones máximas del segmento ST observadas en los pacientes de acuerdo con los niveles de creatininfosfoquinasa (CPK). No existió

diferencia significativa entre grupos cuando los pacientes tuvieron niveles de CPK inferiores a 600 mg/dL o superiores a 2,001 mg/dL. Sin embargo, en los sujetos con cifras de CPK entre 601 y 2,000 mg/dL la magnitud de la desviación promedio del segmento ST fue significativamente menor en el grupo con sulfonilureas (1.29 \pm 0.58 mm) en comparación con el grupo sin este medicamento (2.44 \pm 1.29 mm) ($p = 0.029$). La diferencia fue aun mayor cuando se comparó desviación promedio del segmento ST del grupo sin sulfonilureas contra la del subgrupo con glibenclamida (1.18 \pm 0.50 mm) con $p = 0.020$ (*Cuadro II*). La diferencia no fue significativa frente al subgrupo con sulfonilureas distintas a glibenclamida (*Cuadro III*).

La desviación máxima del segmento ST observada en alguna de las derivaciones también tuvo diferencias significativas entre el grupo de sulfonilureas y el grupo sin estos fármacos en pacientes con cifras de CPK entre 601 y 2,000 mg/dL, siendo de 3.78 ± 2.39 mm y 1.77 ± 1.18 mm, respectivamente, con $p = 0.039$ (*Cuadro I*). La misma medición en el subgrupo de glibenclamida fue de 1.54 ± 0.78 mm con $p = 0.024$ (*Cuadro II*); mientras que en el subgrupo de otras sulfonilureas no se encontraron diferencias significativas frente al grupo control (*Cuadro III*).

No se registraron diferencias significativas entre los grupos al evaluar la fracción de eyección en los ecocardiogramas de control de los pacientes a quienes se realizó ese estudio durante su internamiento.

Cuando se comparó el manejo del infarto agudo del miocardio que recibió el grupo con sulfonilureas frente al grupo que no recibió ese tratamiento se encontraron características similares, con excepción del uso intrahospitalario de estatinas, el cual fue significativamente inferior en el grupo con sulfonilureas, especialmente en el subgrupo de glibenclamida. Del mismo modo, el grupo con sulfonilureas, especialmente el subgru-

po con glibenclamida, recibió tratamiento con clopidogrel de forma significativamente mayor. No hubo diferencias significativas entre los grupos al contrastar la mortalidad durante el internamiento (*Cuadros IV y V*).

DISCUSIÓN

La utilidad de las sulfonilureas en el tratamiento de la diabetes mellitus es reconocida; sin embargo, debido a su mecanismo de acción, bloqueo de los canales K-ATP, además del páncreas, otros órganos son susceptibles de presentar diversos efectos. Los canales K-ATP se encuentran en el citoplasma cardíaco cerrados de forma fisiológica. Durante la isquemia esos canales se abren, lo cual condiciona salida de K de la célula, acorta el potencial de acción y favorece la hiperpolarización de la misma.¹³ La apertura de los canales K-ATP juega un papel importante en la elevación del segmento ST durante el daño miocárdico. El uso de las sulfonilureas puede condicionar una menor hiperpolarización celular al bloquear los canales K-ATP y, por lo tanto, disminuir la magnitud de la desviación del segmento ST en el electrocardiograma.^{17,13}

Cuadro IV. Tratamiento del infarto agudo del miocardio en pacientes con y sin sulfonilureas

	Sin sulfonilureas		Con sulfonilureas		p
	n	%	n	%	
Terapia de reperfusión					
Angioplastia	14	66.67	26	59.09	0.753
Trombólisis	3	14.29	3	6.82	0.293
Stent	13	61.90	23	52.27	0.643
Bypass	1	4.76	4	9.09	0.477
Tratamiento médico					
ASA	20	95.24	43	97.73	0.545
Estatina	17	80.95	19	43.18	0.009
IECA/ATII	11	52.38	22	50.00	0.933
Clopidogrel	15	71.43	41	93.18	0.026
IIB/IIIA	12	57.14	29	65.91	0.682
Beta bloqueadores	7	33.33	18	40.91	0.753
Mortalidad en internamiento	5	23.81	12	27.27	1.000

Cuadro V. Tratamiento del infarto agudo del miocardio en pacientes sin sulfonilureas y en sujetos con glibenclamida y otras sulfonilureas.

	<i>Sin sulfonilureas</i>		<i>Con glibenclamida</i>			<i>Otras sulfonilureas</i>		
	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>p</i>	<i>n</i>	<i>%</i>	<i>p</i>
Terapia de reperfusión								
Angioplastia	14	66.67	18	58.06	0.738	8	61.54	0.522
Trombólisis	3	14.29	3	9.68	0.464	0	0.00	0.222
Stent	13	61.90	15	48.39	0.499	8	61.54	0.631
Bypass	1	4.76	3	9.68	0.465	1	7.69	0.626
Tratamiento médico								
ASA	20	95.24	30	96.77	0.649	13	100.00	0.618
Estatina	17	80.95	12	38.71	0.006	7	53.85	0.098
IECA/ATII	11	52.38	14	45.16	0.820	8	61.54	0.867
Clopidogrel	15	71.43	29	93.55	0.039	12	92.31	0.153
IIB/IIIA	12	57.14	23	74.19	0.325	6	46.15	0.787
Beta bloqueadores	7	33.33	10	32.26	0.827	8	61.54	0.210
Mortalidad en internamiento	5	23.81	7	22.58	0.587	5	38.46	0.298

En el presente estudio se demostró que, cuando la elevación de creatininfosfoquinasa (CPK) se encuentra entre 601 y 2,000 mg/dL, existe disminución significativa en la desviación máxima y la desviación promediada del segmento ST en pacientes que regularmente usan sulfonilureas. La diferencia observada en el subgrupo de enfermos que utilizan glibenclamida fue aun mayor, pero no se registraron diferencias estadísticamente significativas cuando el grupo estudiado usó otro tipo de sulfonilureas. La diferente afinidad de las sulfonilureas por los K-ATP presentes en el miocardio justifica que los hallazgos difieran entre los compuestos de la misma familia de hipoglucemiantes. Al ser la glibenclamida un fármaco frecuentemente usado en nuestro medio y teniendo una gran afinidad por dichos receptores, se condiciona que el efecto mencionado sobre la desviación del segmento ST en el electrocardiograma sea más aparente que con otros medicamentos de la misma familia.

El que las diferencias en el segmento ST no sean significativas entre los grupos cuando la elevación de CPK es menor a 600 o mayor a 2,000 mg/dL coincide con lo reportado por Huizar en el año 2003.¹³ La naturaleza de este fenómeno es incierta,

y correspondería a futuros trabajos el tratar de determinar los mecanismos por los que se presenta.

La elevación de CPK inferior a 600 mg/dL puede traducir una agresión miocárdica en un territorio limitado, como sucede con los infartos no Q, en donde el segmento ST puede encontrarse sin elevación. Otra posible causa obedece a que el fenómeno de preacondicionamiento cardiaco puede encontrarse presente en lesiones miocárdicas mínimas, y verse sobrepasado al aumentar el territorio dañado. Se han implicado muchos receptores K-ATP en dicho fenómeno, entre los que se encuentran los receptores K-ATP mitocondriales y vasculares.

En el grupo control (en el que no se bloquea esa adaptación) puede presentarse menor variación del cociente ADP:ATP en el miocardio en estas condiciones, generando menor apertura de los canales K-ATP miocárdicos en estos sujetos y disminuyendo así la elevación del segmento ST, haciendo menor la diferencia de esta medición con el grupo en tratamiento con sulfonilureas, donde el preacondicionamiento puede estar abolido al estar bloqueados los canales K-ATP mitocondriales y vasculares. En otras palabras, con el daño mínimo, el grupo control puede tener menor sufrimiento miocárdico y buena expresión del

mismo, mientras que el grupo con uso del fármaco puede tener mayor sufrimiento pero pobre capacidad para su expresión.

Al aumentar el territorio afectado o la dimensión del daño, los mecanismos que condicionan el preacondicionamiento cardiaco en el grupo control pueden verse sobrepasados, de modo que es hasta entonces cuando al haber un mayor incremento del cociente ADP:ATP los canales K-ATP miocárdicos tienen una apertura mayor, expresándose la desviación del segmento ST.³ Al haber bloqueo de esos canales en el grupo con uso de sulfonilureas, es en este margen de daño cuando resulta evidente la diferencia en las mediciones del segmento ST entre ambos grupos. Sin embargo, cuando el territorio afectado es aún mayor, puede ocurrir que los receptores K-ATP presentes en el grupo con sulfonilureas no logren saturarse con esas sustancias cuando éstas se encuentran en niveles terapéuticos en sangre, haciendo que las diferencias observadas en la medición del segmento ST no sean significativas. A la luz de los resultados aquí presentados no existe suficiente evidencia para corroborar estas teorías.

No hubo diferencias en la mortalidad intrahospitalaria por cualquier causa entre los grupos estudiados; sin embargo, el tratamiento utilizado fue diferente, con mayor empleo de estatinas en el grupo control y mayor uso de clopidogrel en el grupo con glibenclamida. Estas variaciones pueden obedecer a las diferentes preferencias terapéuticas de los médicos tratantes. Ante tales variaciones no podemos determinar si, en iguales condiciones, pudiera haber diferencia en la mortalidad entre los grupos. La mortalidad a largo plazo no fue analizada en el presente estudio debido a la naturaleza metodológica con la que se recopilaban los datos. A diferencia de los resultados sugeridos por Scognamiglio,⁵ no hay evidencia de diferencias en la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) entre los grupos con o sin uso de los fármacos. El estudio tiene las limitaciones metodológicas que involucra un análisis retrospectivo; sin embargo, ante los resultados obtenidos en este y en otros protocolos, se deben de considerar los posibles efectos asociados con el uso de sulfonilureas, que pueden interferir con el adecuado

proceso diagnóstico. Es indispensable el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus para disminuir el riesgo de eventos cardiovasculares; sin embargo, se deberá de evaluar cuál de las herramientas terapéuticas con las que contamos actualmente es la más adecuada.

Con base en los resultados obtenidos no consideramos que el uso de glibenclamida u otras sulfonilureas deba de ser proscrito; sin embargo, en todos aquellos pacientes con uso habitual de dichos medicamentos y datos clínicos de infarto agudo del miocardio, tales efectos deberán de ser considerados para un adecuado diagnóstico y la posible mejor elección de agentes terapéuticos.

CONCLUSIONES

En pacientes con infarto agudo del miocardio y evidencia de elevación de CPK entre 601-2,000 mg/dL existe disminución significativa en la magnitud de la elevación del segmento ST cuando se emplean sulfonilureas, disminución que es aún más evidente con el uso de glibenclamida. Fenómeno que debe tomarse en cuenta para un adecuado diagnóstico en un paciente con sospecha de infarto agudo del miocardio y para establecer el consecuente inicio oportuno de tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Janbon M, Chaptal J, Vedel A, Schaap J. Accidents hypoglycémiques graves par un sulfamidothiodiazol (le VK 57 ou 2254 RP). *Montpellier Med* 1942; 441: 21-22.
2. Patlak M. Combating diabetes. *The FASEB Journal*. 2002; 16: 1853E-1853E.
3. Quast U, Stephan D, Bieger S, Russ U. The impact of ATP-sensitive K channel subtype selectivity of insulin secretagogues for the coronary vasculature and the myocardium. *Diabetes* 2004; 53 (suppl 3): S156-S164.
4. Farouque HM, Worthley SG, Meredith IT, Skyrme-Jones RA, Zhang MJ. Effect of ATP-sensitive potassium channel inhibition on resting coronary vascular responses in humans. *Circ Res* 2002; 90: 231-236.
5. Meier JJ, Gallwitz B, Schmidt WE, Mügge A, Nauck MA. Is impairment of ischaemic preconditioning by sulfonylurea drugs clinically important? *Heart* 2004; 90: 9-12.
6. Andreotti F. Preinfarction angina as a predictor of more rapid coronary thrombolysis in patients with acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 334: 7-12.
7. Meinert CL. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes. *Diabetes* 1970; 19: 789-783.
8. Garratt KN et al. Sulfonylurea drugs increase early mortality in patients with diabetes mellitus after direct angioplasty

- for acute myocardial infarction. *J Am Col Cardiol* 1999; 33: 119-124.
9. United Kingdom Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Intensive blood-glucose control with sulfonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes. *Lancet* 1998; 352: 837-853.
 10. Simpson SH, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Eurich DT, Johnson JA. Dose-response relation between sulfonylurea drugs and mortality in type 2 diabetes mellitus: A population-based cohort study. *CMAJ* 2006; 174 (2): 169-174.
 11. Reffelmann T, Klues HG, Hanrath P, Schwarz ER. Post-stenotic coronary blood flow at rest is not altered by therapeutic doses of the oral antidiabetic drug glibenclamide in patients with coronary artery disease. *Heart* 2002; 87: 54-60.
 12. Lee TM, Chou TF. Impairment of myocardial protection in type 2 diabetic patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (1): 531-537.
 13. Huizar JF, González LA, Alderman J, Smith HS. Sulfonylureas attenuate electrocardiographic ST-segment elevation during an acute myocardial infarction in diabetics. *JACC* 2003; 42 (6): 1017-1021.
 14. Maedler K, Carr RD, Bosco D, Zuellig RA, Berney T, Donath MY. Sulfonylurea induced beta-cell apoptosis in cultured human islets. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90 (1): 501-506.
 15. Preacher KJ. Calculation for the chi-square test: An interactive calculation tool for chi-square tests of goodness of fit and independence [Computer software]. Disponible en: <http://www.quantpsy.org>. (2001, April)
 16. Preacher KJ, Briggs NE. Calculation for Fisher's exact test: An interactive calculation tool for Fisher's exact probability test for 2 x 2 tables [Computer software]. Disponible en: <http://www.quantpsy.org>. (2001, May)
 17. Kubota I, Yamaki M, Shibata T. Role of ATP-sensitive potassium channel on ECG ST-segment elevation during a bout of myocardial ischemia. *Circulation* 1993; 88: 1845-1851.
 18. Hambrock A, Löffler-Walz C, Russ U, Lange U, Quast U. Characterization of a mutant sulfonylurea receptor SUR2B with high affinity for sulfonylureas and openers: Differences in the coupling to Kir6.x subtypes. *Mol Pharmacol* 2001; 60: 190-199.
 19. Preacher KJ, Coffman DL. Computing power and minimum sample size for RMSEA [Computer software]. Disponible en: <http://www.quantpsy.org/> (2006, May).