

11205

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

31

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"
CARDIOLOGÍA

TRATAMIENTO ALTERNATIVO EN PACIENTES CON ECTASIA CORONARIA:
CLOPIDOGREL MÁS ASPIRINA VS. WARFARINA EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN LA RAZA DEL IMSS
(REPORTE PRELIMINAR)

T E S I S

QUE, PARA OBTENER EL TITULO DE:

CARDIÓLOGO

PRESENTA:

DR. JORGE VALENTE ECHEVERRI RICO.

ASESORES:

DR. AQUILES VALDESPINO ESTRADA.

DR. SERGIO EDUARDO SOLORIO MEZA.

DRA. MARTHA ALICIA HERNÁNDEZ GONZÁLEZ

MÉXICO, D. F.

OCTUBRE DEL 2002

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

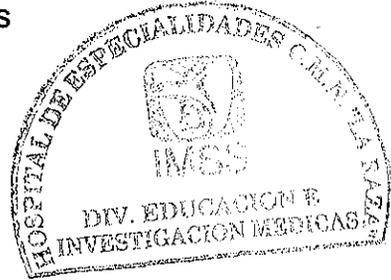
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Luis Lepe M

DR. LUIS LEPE MONTOYA.
TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGÍA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL
"LA RAZA"



[Signature]

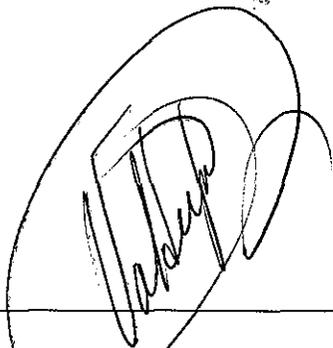
DR. JESÚS ARENAS OSUNA
JEFE DE LA DIVISIÓN DE EDUCACIÓN
E INVESTIGACIÓN MÉDICAS

Jorge Valente Echeverri Rico

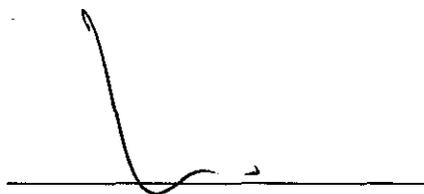
DR. JORGE VALENTE ECHEVERRI RICO
MEDICO RESIDENTE DE CARDIOLOGÍA



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACION
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DE MEDICINA



DR. AQUILES VALDESPINO ESTRADA
PROFESOR ADJUNTO DEL CURSO DE LA ESPECIALIDAD
DE CARDIOLOGIA
H. E. CMN "LA RAZA"



DR. SERGIO EDUARDO SOLORIO MEZA
ASESOR DE TESIS Y MEDICO ADSCRITO DE CARDIOLOGÍA
H. E. CMN "LA RAZA".

TESIS

No

2002-690-0004

INDICE .

TITULO	1
RESUMEN	2
INTRODUCCION	6
MARCO TEÓRICO	8
-ETIOPATOGENIA	8
-CLASIFICACION DE MARKIS	9
-FISIOPATOLOGÍA	10
-VÍAS DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA	13
-TRATAMIENTO	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	17
JUSTIFICACION	19
HIPÓTESIS	20
OBJETIVO	21
MATERIAL Y MÉTODOS	22
RESULTADOS Y ANÁLISIS	24
-CUADROS Y GRAFICAS	24
DISCUSION	34
CONCLUSIONES	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	40
ANEXOS	43

TITULO.

TRATAMIENTO ALTERNATIVO EN PACIENTES CON ECTASIA CORONARIA:
CLOPIDOGREL MAS ASPIRINA VS WARFARINA EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN LA RAZA DEL I.M.S.S
(REPORTE PRELIMINAR).

1

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN.

Objetivo. Valorar si el tratamiento con clopidogrel más aspirina tiene la misma efectividad que la warfarina en pacientes con ectasia coronaria en cuanto a mejoría de clase funcional, disminución de episodios de angina y sangrados.

Métodos. Treinta y seis pacientes con diagnóstico de ectasia coronaria se incluyeron en éste estudio, se asignaron aleatoriamente a dos grupos: grupo A, recibieron clopidogrel 75 mg mas aspirina 150 mg diarios y grupo B, que recibió warfarina (con un INR entre 2.0 y 2.5); el seguimiento fue de tres meses, y al final se les realizó prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce, se valoró clase funcional, episodios de angina y de sangrados.

Resultados. De los treinta y seis pacientes, dos fueron excluidos, uno del grupo A por presentar trombo en ventrículo izquierdo y otro del grupo B por requerir cirugía de revascularización aorto-coronaria; no se encontraron diferencias significativas en cuanto al género, edad, factores de riesgo coronario, tipo de ectasia coronaria, clase funcional y presencia de angina y/o infarto al miocardio. El promedio de edad fue de 55.64 ± 10.73 años, 72% correspondió a varones y el 23% a mujeres en ambos grupos; la clase funcional de la NYHA mejoro en 40% en ambos grupos ($p=NS$); los episodios de angina desaparecieron en 42% en el grupo A y en 44% en el grupo B ($p=NS$); la prueba de esfuerzo al final del estudio no presento evidencia de isquemia miocárdica en 93% en ambos grupos (en el grupo A un paciente persistió con prueba de esfuerzo positiva y en el grupo B un paciente no hubo evidencia objetiva por persistir en clase funcional III; los episodios de sangrado se presentaron en 8 y 11% para el grupo A y B respectivamente ($p=NS$).

Conclusiones Esta bien establecido en la literatura mundial el beneficio del uso concomitante de clopidogrel más aspirina en los síndromes coronarios agudos; en nuestro estudio confirmamos una vez más esto en pacientes con ectasia coronaria, y comparado con el uso de



tratamiento anticoagulante, muestra la misma efectividad, por lo que se puede dar como tratamiento alternativo en éstos pacientes; sin embargo como todo tratamiento nuevo requiere un seguimiento a largo plazo.

TREATMENT ALTERNATING IN PATIENTS WITH ECTASIA CORONARY: CLOPIDOGREL
PLUS ASPIRIN vs WARFARINA IN THE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL "LA RAZA" (PRELIMINARY REPORT)

ABSTRACT.

Objective. To evaluate if the treatment with clopidogrel plus aspirin has similar effectivity than warfarina in patients with coronary ectasia to improvement their functional class, to decrease the frequency of angina and bleedings.

Methods. Thirty-six patients with diagnosis of coronary ectasia were included, and randomized in two groups: group A, received clopidogrel 75 mg plus aspirin 150 mg oral, and group B, received warfarina with INR between 2.0 and 2.5; after three months they underwent to Bruce, treadmill stress test to evaluate functional class, including bleeding and angina events.

Results. Of the thirty-six patients, two were excluded, one for group A who had thrombus into left ventricle and the other from group B who needed coronary artery bypass graft. We did not find significant differences about sex, age, coronary risk factors, coronary ectasia type, functional class and angina or acute myocardial infarction presence. The media of age was 55.64 ± 10.73 years in both groups, the 72% were males and the 23% females; the functional class of the NYHA improved in 40% without significant difference in both groups: the anginal events decreased 42% in group A and 44% in the group B ($p=NS$); the treadmill stress tests at the end of the study were negative in 93% both groups (in the group A, one patient persisted with positive treadmill stress test and in the group B, one patient couldn't do it because he continued in functional class III; the bleedings events were present in 8 of group A and 11% of the group B ($p=NS$).



Conclusions. There is good established in the worldwide literature the advantages of clopidogrel plus aspirin use in the acute coronary syndromes; our study confirms the same in patients with coronary ectasia. We showed the same effectiveness compared with the anticoagulant therapy, therefore it can use as alternative treatment in this patients; however, new studies are necessary to confirm our results.

I N T R O D U C C I Ó N .

A pesar del progreso en el estudio de las enfermedades cardiovasculares, en especial lo que se refiere a los síndromes coronarios agudos, aún constituyen la causa número uno de muerte y una causa importante de discapacidad, establece a éstos síndromes como el mayor problema de salud pública mundial, hasta la fecha.

La incidencia es de 213 pacientes por cada 100,000 personas con edad de más de 30 años; en E. U. En 1996 un total de 1,367,000 pacientes fueron hospitalizados por ésta causa.

Esta pandemia, es un reflejo del avance tecnológico y científico mundial, que a su vez, incrementa día con día la "longevidad", lo que permite la manifestación de enfermedades "crónico degenerativas" tales como la aterosclerosis, que en forma conjunta con factores exógenos como: dietas ricas en ácidos grasos saturados, tabaquismo, obesidad, y una disminución de actividades físicas, han hecho posible un incremento de la mecanización de la sociedad; cuyo resultado son, entre otras cosas, las enfermedades coronarias.

Si tomamos todas estas consideraciones, y además, tenemos en la mente, que de 0.3 al 4.7% la etiología de éstos síndromes es la "Ectasia Coronaria", que representa un 2% de incidencia en la población general, y el 9.8% de pacientes que en 1998 se les realizó angiografía coronaria indicada por manifestaciones de angina y/o infar-to al miocardio en el Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional "La Raza"; podemos así decir, que es una causa de gran frecuencia y, trascendencia, si observamos el incremento de demanda en la

atención médica en éstos pacientes, que a su vez, requieren de vigilancia estrecha por el tratamiento anticoagulante inherente al mismo.

Debemos considerar, que por el alto costo, las recurrencias en la aparición de manifestaciones isquémicas, el deterioro de la clase funcional y los episodios frecuentes de sangrados, por el tratamiento en si, hacen de ésta enfermedad, un punto de gran importancia para investigaciones al respecto, con el fin de ayudar a mejorar la calidad de vida de nuestros enfermos; objetivo clave en éste trabajo.

MARCO TEÓRICO.

La ectasia coronaria o enfermedad aneurismática de la arteria coronaria se define por tres características: dilatación en más de una y media veces del diámetro del vaso, basculamiento del material de contraste (flujo anterogrado y retrogrado en el vaso) y flujo lento (flujo TIMI – Thrombolysis In Myocardial Infarction- I y II). De acuerdo a su localización se clasifica en: ectasia difusa cuando afecta más de un segmento de uno o más vasos coronarios; ectasia localizada cuando afecta a un solo segmento y focalizada con menos de un segmento; cuando la dilatación involucra toda la longitud del vaso es más apropiado el uso del término "ectasia" que "enfermedad aneurismática" (Krüger y colaboradores definieron a los aneurismas coronarios con un diámetro > 2 veces del vaso normal) ^{1,2,3}. Ahora bien, no solo está el vaso difusamente dilatado, si no que, el contorno interno es irregular con entrantes y salientes causantes de un flujo no laminar ⁴.

La frecuencia de la ectasia coronaria es de 0.3 a 4.7% en pacientes con enfermedad coronaria y de menos del 2% en la población general ⁵⁻⁷. En México la frecuencia reportada es del H. E. CMN La Raza de 9.8% de los pacientes sometidos a angiografía coronaria en un año. La arteria coronaria con ectasia más frecuentemente afectada fue la derecha hasta en un 75% ⁴.

Aunque la etiología no está bien establecida, se ha visto asociación con: trauma, poliarteritis nodosa, enfermedad de Takayasu, síndrome linfático mucocutáneo, congénito, sífilis, iatrogénica (postangioplastia) e idiopática, en países occidentales la asociación más común es la aterosclerosis coronaria ⁵⁻¹². Sorrell y colaboradores encontraron asociación entre esta entidad y la exposición prolongada a herbicidas, debido a que los componentes más



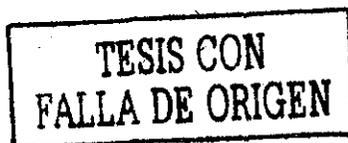
comunes de los herbicidas son el 2,4,5-ácido triclorofenoxiacético y el 2,4-ácido diclorofenoxiacético, ambos inhibidores de la acetilcolinesterasa y su exposición crónica, eleva los niveles de acetilcolina en el intersticio coronario, la cual, es una de los más potentes estimuladores de la síntesis de óxido nítrico (anteriormente conocido como Factor de Relajación Derivado del Endotelio, EDRF), que estimula la relajación del músculo liso vascular por la vía de la guanilato-ciclasa, la persistencia crónica de éste estímulo puede causar degeneración hialina de la capa media e íntima de la arteria coronaria y de ésta manera dilatación coronaria anormal; a pesar de no estar demostrada ésta teoría, existe evidencia clínica que la relajación vascular crónica ocasiona un síndrome similar a la ectasia coronaria.^{12,13}

El primer caso reportado de "ectasia coronaria" fue por Morgagni en un paciente con sífilis en 1716; pero el término de "ectasia coronaria" fue hecho por Bjorken en angiogramas de pacientes vivos¹⁴. Markis y colaboradores hicieron la primera evaluación de la incidencia, evolución e implicaciones clínicas en éstos pacientes, encontró un 15% de mortalidad anual; estableció una clasificación de acuerdo a la localización difusa o localizada de la ectasia coronaria, sin embargo sin correlación clínica (Tabla 1)^{1,7,14}.

TABLA 1: CLASIFICACIÓN DE MARKIS DE LA ECTASIA CORONARIA

TIPOS*	CARACTERÍSTICAS
I	Ectasia difusa que involucra dos o más vasos
II	Ectasia difusa que involucra un vaso y Ectasia localizada en otro
III	Ectasia difusa que involucra solamente un vaso
IV	Ectasia localizada solamente en un segmento de un vaso

*Los tipos I a IV se encuentran en disminución numérica de orden de frecuencia.



La ectasia coronaria produce enlentecimiento del flujo sanguíneo, con presencia de manifestaciones isquémicas¹⁵; angina de pecho (59 a 93%) o infarto al miocardio (25 a 80%)^{5, 16, 17}.

Bove y Vlietstra demostraron que las arterias ectásicas están predispuestas a mayor vaso espasmo que las arterias coronarias normales, sin embargo, Susuki y colaboradores evaluaron la respuesta a la inducción de espasmo con ergonovina y acetilcolina, observaron que ocurría adyacente a la porción ectásica y menos comúnmente dentro de dicho sitio¹⁸. La ectasia coronaria se puede presentar en forma aislada o en combinación con obstrucciones ateroscleróticas⁴. Su asociación con enfermedad aterosclerótica y la predisposición a la disección arterial producen mayor riesgo de trombosis⁷.

El mejor tratamiento aún no ha sido definido claramente, la tendencia de la enfermedad es la formación de trombos intracoronarios debido a la estasis sanguínea, fenómeno basado en la ley de Poiseuille, en donde el flujo sanguíneo disminuye al incrementar el diámetro del vaso arterial; y en la ley de Reynolds que demuestra el incremento de la viscosidad al disminuir el flujo sanguíneo¹⁴; así como la mayor susceptibilidad al espasmo y su mayor predisposición a la disección coronaria; el régimen terapéutico: anticoagulación para evitar el riesgo de trombosis, antiplaquetarios e inhibición del espasmo coronario con antagonistas de los canales de calcio y bloqueadores beta adrenérgicos con capacidad de bloqueo alfa^{1, 4, 5, 18}.

Los eventos coronarios producidos por la ectasia coronaria así como por otras enfermedades ateroscleróticas tienen tres elementos fundamentales en su fisiopatología: la trombina, la fibrina y las plaquetas, las dos primeras manejadas con antitrombóticos (heparinas) y fibrinolíticos (trombolíticos) respectivamente; sin embargo, las plaquetas mediadoras de la hemostasis primaria producen en primer lugar la adhesión plaquetaria vía receptores de las

glicoproteínas (GP) Ib así como por el factor de von Willebrand, esto seguido por la activación plaquetaria de la siguiente forma: 1.cambio en la morfología de la plaqueta (de una forma discoide lisa a una forma especulada, con incremento del área de superficie para acción de la trombina); 2.desgranulación: de los gránulos alfa y densos de la plaqueta que libera tromboxano A2 (TXA2), serotonina y otros agentes agregantes plaquetarios y quimiotácticos; y 3.expresión de receptores de GP IIb/IIIa sobre la superficie plaquetaria, que una vez activado (con su unión al fibrinógeno o con el factor de von Willebrand) y además de utilizar para su activación ADP, el paso final es la agregación plaquetaria (con la formación del tapón plaquetario)¹⁹. (Fig. 1).

De ésta manera, por lo anteriormente expuesto, concluimos que el bloqueo de la agregación plaquetaria puede realizarse por varias vías: la más usada y conocida es el bloqueo de la ciclo-oxigenasa lo que condiciona la falta de producción de TXA2 (inhibición del paso 2); sin embargo, aún sin lograr otras múltiples vías ya comentadas, entre las cuales incluyen el bloqueo del ADP (adenosina 5-difosfato), que puede lograrse con fármacos de la familia de las tiopiridinas (ticlopidina y clopidogrel, éste último, seis a siete veces más potente y con menos efectos colaterales que el primer fármaco en cuestión). Actualmente existen estudios experimentales que demuestran sinergia entre el ácido acetilsalicílico (AAS) más clopidogrel y mayor beneficio del uso de ambos, en pacientes con angina de pecho inestable/infarto al miocardio sin elevación del segmento ST, que con tan sólo el AAS²⁰ (Tabla 2).

Los efectos indeseables del clopidogrel son: púrpura trombocitopénica trombótica con una frecuencia extremadamente baja (3 a 4 por millón); hemorragia de tubo digestivo con frecuencia muy baja comparada con el AAS; en el estudio CAPRI (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischemic Events) los efectos secundarios fueron menores que los reportados con la ticlopidina^{19,27}.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Esto nos hace reflexionar sobre los posibles beneficios de la sinergia de fármacos antiplaquetarios sobre el sustrato fisiopatológico de la ectasia coronaria: la formación de trombos, y sus menores efectos de sangrado inherentes a los mismos, comparados con los anticoagulantes orales, medicamento éste último utilizado en el tratamiento habitual de ésta enfermedad coronaria.

VÍAS DE ACTIVACIÓN PLAQUETARIA.

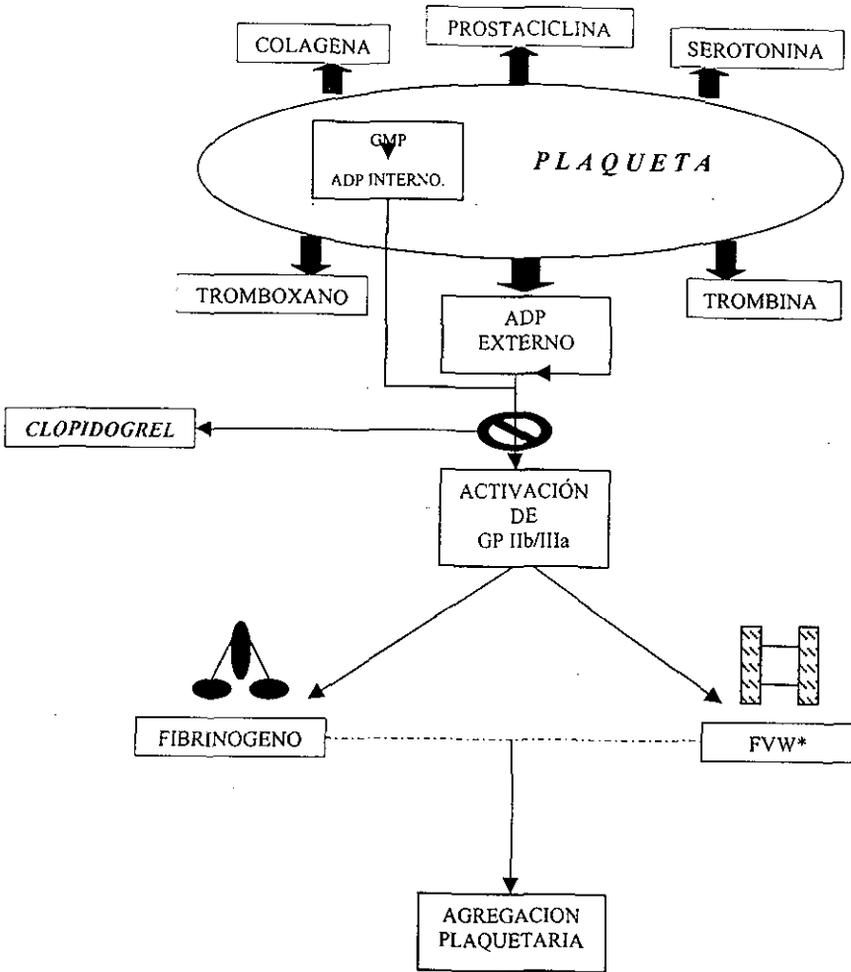


Fig. 1. Fuente: Hurst's The Heart. 10ª ed. 2001.
 *Factor de von Willebrand.

🏠🏠 : Receptores plaquetarios.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Durante mucho tiempo, la combinación de antiplaquetarios y anticoagulantes orales se encontraba proscrita en el ámbito médico, por la aparición más frecuente de sangrados; estos datos se encuentran con el respaldo de estudios realizados mundialmente (Tabla 2).

TABLE 2: ESTUDIOS COMPARATIVOS CON TRATAMIENTO COMBINADO: ANTICOAGULANTE ORAL (INR) MAS ASS.

RESULTADOS.		
AUTOR	FARMACOS Y DOSIS	FRECUENCIA DE SANGRADOS
HURLEN J.*	ASA 150mg + INR 2.2-2.8	2.8%
TURPIE A.*	ASA 100mg + INR 3.0-4.5	8%
ALMAN R.*	ASA 500mg + INR 2.0-2.2	8%
ALMAZAN S.**	ASA 150mg + INR 2.0-2.5	5.8%

* 14

** 4

El último estudio referido en la tabla 2, fue realizado en el H. E. CMN La Raza, se incluyeron 90 pacientes con ectasia coronaria tratados con AAS y Warfarina a dosis de 150mg y con un INR de 2.0 a 2.5, la evaluación pre y postratamiento consistió en monitorización con prueba de esfuerzo en banda sin fin con protocolo de Bruce, además de monitoreo electrocardiográfico ambulatorio de 24 h (Holter). Tabla 3.



TABLA 3: RESULTADOS DEL TRATAMIENTO WARFARINA MÁS AAS.

PRUEBA	PRETRATAMIENTO	POSTRATAMIENTO
BRUCE	POSITIVA PARA ISQUEMIA EN 62%	POSITIVA PARA ISQUEMIA EN 13%
HOLTER	POSITIVA PARA ISQUEMIA EN 54%	POSITIVA PARA ISQUEMIA EN 16%

Estos resultados demostraron una disminución significativa de la isquemia al miocardio posterior al tratamiento combinado (anticoagulante más antiplaquetario), sin embargo, las complicaciones con el uso de ambos medicamentos fueron: tres hemorragias de tubo digestivo (3.5%) y dos hemorragias cerebrales (2.3%, otro paciente presentó también hemorragia cerebral pero ésta fue secundaria a una emergencia hipertensiva); con una frecuencia total de sangrados de 5.8% ⁴.

El tratamiento médico actual para la ectasia coronaria se basa en disminuir la formación de trombos intracoronarios, lo cual se logra al bloquear la cascada de la coagulación por cualquiera de sus vías (anticoagulantes orales) o al bloquear la agregación plaquetaria por vía ciclo-oxigenasa o por ADP (AAS y ticlopidina/clopidogrel, respectivamente), además de inhibir el espasmo coronario con antagonistas de los canales de calcio de la familia no dihidropiridinas (verapamilo o diltiazem) (Tabla 3) ⁷.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

TABLA 3: TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ECTASIA CORONARIA.

FARMACO	DOSIS	MECANISMO DE ACCIÓN
Warfarina	INR* 2.0-2.5	Inactivan la formación de la Vitamina K y a su vez de los factores de la coagulación dependientes
AAS	80 a 360mg/día	Inhibición de la agregación plaquetaria vía ciclo-oxigenasa
Ticlopidina	250mg c/12 h	Inhibición de la agregación plaquetaria al bloquear el ADP
Clopidogrel	75mg/día	Inhibición de la agregación plaquetaria al bloquear el ADP
Diltiazem/Verapamilo	Variable/dosis respuesta	Disminuyen el espasmo coronario al bloquear los canales de calcio del músculo liso vascular

*INR: Índice Internacional Normalizado.

Existe también indicación para el tratamiento quirúrgico y es cuando ésta entidad presenta asociación con obstrucciones coronarias significativas (obstrucciones de 75% en las arterias coronarias descendente anterior, circunfleja y coronaria derecha u obstrucción igual o mayor de 50% en el inicio de la coronaria izquierda) ¹.

De tal manera, que como podemos observar en los antecedentes, el tratamiento de la ectasia coronaria aún es controvertido, pues aunque los anticoagulantes disminuyen la manifestación de isquemia, es sólo parcial y variable en cada paciente, con mejoría notable y estadísticamente significativa con el uso concomitante de AAS, sin embargo, los riesgos inherentes de sangrados con los anticoagulantes orales son altos e incrementan con la asociación con antiplaquetarios; lo cual podría disminuir con el uso de tratamientos alternos al anticoagulante oral, además de ser una solución para aquellos pacientes que por alguna causa se encuentren contraindicado el anticoagulante oral.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La incidencia de la ectasia coronaria en éste hospital se realizó en 1997, donde se encontró de 9.8% del total de angiografías coronarias realizadas en dicho año; el tratamiento médico actual es con anticoagulantes orales en forma indefinida, con evolución clínica variable, y aunque en la mayoría es satisfactoria, presentan frecuentemente efectos secundarios, que van desde episodios de epistaxis, equimosis, petequias y hematomas espontáneos, hasta hemorragias de tubo digestivo y/o genitourinario que incrementan la morbi-mortalidad en éstos pacientes.

Existen varias conductas terapéuticas para el tratamiento de pacientes con ectasia coronaria, en todos incluyen el uso de anticoagulantes orales, pero otros medicamentos pueden ser considerados como manejo alternativo: los antiplaquetarios por bloqueo de la vía ciclo-oxigenasa (AAS) o por bloqueo de receptores del ADP (clopidogrel y ticlopidina), que pueden ser considerados como una solución para los problemas por efectos secundarios inherentes al uso de los anticoagulantes orales así como para los pacientes que su uso se encuentre contraindicado, proporcionando ¿el mismo beneficio terapéutico?.

Un estudio realizado en ésta unidad hospitalaria en 1999, demostró reducción de la isquemia miocárdica con el uso de anticoagulante oral mas AAS, sin embargo, con un incremento considerable de sangrados como efecto secundario; hasta el momento no existen estudios comparativos con tratamiento alternativo entre anticoagulante oral y la combinación de dos antiplaquetarios de acción distinta (sinergismo) ya comentados.

Por lo anterior surge la inquietud:

- ¿Son los antiplaquetarios una alternativa de tratamiento en pacientes con ectasia coronaria con menos efectos indeseables y con la misma efectividad que los anticoagulantes orales?
- ¿Es el único tratamiento en éstos pacientes los anticoagulantes orales a pesar de los efectos inherentes de los mismos?
- ¿Existe tratamientos alternativos en pacientes con ectasia coronaria en los que este contraindicado el uso de anticoagulantes orales?

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

JUSTIFICACIÓN

La ectasia coronaria es una entidad frecuente en nuestro medio, que requiere tratamiento para evitar mayor morbilidad y disminuir la mortalidad, con mejoría en la calidad de vida en los enfermos que la padecen.

Los estudios que hasta el momento existen, realizados con el fin de disminuir la morbimortalidad de éstos pacientes, ha motivado cada vez más a continuar con mayor número de investigaciones al respecto; el incremento progresivo y constante de nuevos medicamentos, al conocer cada vez más parte del "rompecabezas" de la fisiopatología de la enfermedad en cuestión, permite, ensayos clínicos para encontrar nuevas alternativas y valorar así la eficacia (virtud o característica del fármaco, que lo hace seguro para determinada acción) de los mismos.

El tratamiento médico de la ectasia coronaria que repetidamente se ha mencionado, es por el momento sólo con anticoagulantes orales, que a pesar de tener una respuesta aceptable en éstos pacientes, tiene efectos colaterales (sangrados) que requieren un seguimiento y vigilancia estricta, lo que incrementa la demanda de atención médica así como los estudios bioquímicos de laboratorio para su control y ajuste terapéutico, y por tanto mayor costo económico por paciente, esto hace indudablemente a que persista un constante y arduo esfuerzo para mejorar el manejo y evolución clínica aceptablemente y a un menor costo.

Por lo anterior y con la aparición actual de nuevos medicamentos que bloquean la agregabilidad plaquetaria y por tanto la disminución del tapón plaquetario, por vías distintas a la ciclo-oxigenasa (bloqueo de receptores de ADP: clopidogrel/ticlopidina), y por las cualidades farmacológicas de los mismos, en teoría nos hacen pensar en éstos medicamentos como la terapéutica esperada, sin embargo, se requiere aún mayor número de estudios al respecto, para lograr comprobar su eficacia y su rango de seguridad.

HIPOTESIS DE INVESTIGACION.

La ectasia coronaria altera el flujo sanguíneo coronario, al perderse el tono vascular, cambia de flujo laminar a flujo turbulento lo que favorece la formación de trombos. El tratamiento con warfarina y otros anticoagulantes orales ya sea en forma aislada o combinada con antiagregantes plaquetarios ha probado su utilidad en este padecimiento.

Nosotros hipotetizamos que el tratamiento alternativo de la ectasia coronaria con clopidogrel más ácido acetilsalicílico tiene la misma efectividad que la warfarina, pero con menos complicaciones de sangrados hasta de 20%.

OBJETIVO.

Valorar si el tratamiento con clopidogrel más aspirina tiene la misma efectividad que con la warfarina en relación a:

1. Mejoría en su clase funcional.
2. Disminución en los episodios de angina.
 - a. valorado por la evolución clínica y,
 - b. prueba de esfuerzo con banda sin fin, usando el protocolo de Bruce.
3. Disminución de los eventos de sangrado.
 - Valorado objetivamente por
 - a. presencia de equimosis.
 - b. hematomas espontáneos.
 - c. petequias.
 - d. epistaxis.
 - e. sangrados de tubo digestivo y/o genitourinario.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El presente estudio se realizó en el departamento de Cardiología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" del Instituto Mexicano del Seguro Social, ubicado en la zona norte del Distrito Federal, hospital de concentración que atiende además de la población de la región ya comentada, a pacientes de estados circunvecinos como Querétaro, Hidalgo y Estado de México; en un período comprendido de Diciembre del 2000 a Junio del 2002, y considerado como ensayo clínico controlado.

Se incluyeron pacientes que previa valoración por Cardiología de sus Hospitales generales y/o regionales de zona fueron referidos a ésta unidad con manifestaciones isquémicas y evidencia objetiva de angina, a quienes se les realizó cateterismo cardíaco y angiografía coronaria, que cumplieran con los criterios diagnósticos de "ectasia coronaria", sin indicación quirúrgica, enfermedad valvular concomitante o contraindicación para el uso de los medicamentos a utilizar en éste estudio; los pacientes eran mayores de 18 años de edad y de cualquier género; previa firma de consentimiento informado y realización de prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce, se observó clase funcional y cambios eléctricos sugestivos de isquemia; se asignaron en forma aleatoria a dos grupos, grupo A: administrando clopidogrel mas aspirina a dosis de 75 y 150 mg al día respectivamente y grupo B: administrando warfarina con el objetivo de mantener un INR entre 2.0 a 2.5; el tamaño de la muestra para ser representativa fue un total de 80 pacientes, 40 por grupo.

Una vez asignados a un grupo, se les dio seguimiento a cada paciente por 3 meses, con visitas periódicas cada 15 días o en lapsos más breves en caso de presentar cualquier signo y/o síntoma previamente explicado a cada paciente, en cada visita se anotaron presencia o ausencia de episodios de angina, clase funcional y presencia de sangrados, y al final del



seguimiento se realizó a todos ellos, una prueba de esfuerzo con el mismo protocolo ya comentado; la recopilación de datos fue realizada en Office 2000 en el programa de Microsoft Excel.

Una vez que se concluyó el estudio, la información recopilada se analizó de acuerdo a todas las variables utilizadas en el estudio, observando diferencias en cada grupo de acuerdo al género, edad, factores de riesgo coronario, manifestaciones clínicas iniciales, clase funcional de acuerdo a la Canadian Cardiovascular Society y a la New York Heart Association, antes y después del tratamiento asignado, así como los eventos de sangrado. A cada paciente una vez terminado el estudio se les dio una carta de contrarreferencia a Cardiología de su Hospital de Zona para continuar con control indefinido, a los pacientes con asignación al grupo A, previamente se les suspendió dicho tratamiento y se inició el "tratamiento habitual" con el anticoagulante oral.

Cabe señalar, que éstos resultados hasta el momento analizados, son preliminares de un estudio que corresponde a un proyecto, cuya muestra es de 80 pacientes, y que conforman actualmente solamente 36 pacientes, 18 por grupo, por lo que la información aquí referida debe tomarse con reserva hasta la conclusión del estudio final.

Para el análisis estadístico se empleó estadística descriptiva con análisis de frecuencias, Chi cuadrada, *t de student* y el modelo general lineal para mediciones repetidas auxiliándonos del programa SPSS 10.01, se consideró significativa un *p* menor a 0.5

RESULTADOS Y ANÁLISIS .

El estudio es un ensayo clínico controlado; que incluyó a 36 pacientes (reporte preliminar, de 80 pacientes en total), divididos en dos grupos: grupo A (pacientes que recibieron clopidogrel 75mg mas aspirina 150mg) y grupo B (pacientes que recibieron warfarina, con INR entre 2.0 y 2.5), 18 pacientes por grupo.

No existieron diferencias significativas con respecto a la edad, género, factores de riesgo coronario, tipo de ectasia coronaria, presencia de angina y/o infarto al miocardio, y clase funcional. Fueron excluidos dos pacientes de este análisis preliminar del estudio, uno por presencia de trombo en ventrículo izquierdo (correspondiendo a un paciente con antecedente de Infarto al miocardio de localización anteroséptal), el segundo paciente presentó angina persistente demostrando en un segundo cateterismo cardiaco lesiones obstructivas significativas, que requirió la realización de cirugía de revascularización aorto-coronaria; perteneciendo al grupo A y B respectivamente.

El intervalo de edad fue de 55.64 ± 10.73 años, con una diferencia entre ambos grupos de 2.53 años ($p=NS$); para el grupo A el promedio de edad de 55.67 ± 11.22 años, y para el grupo B de 55.61 ± 10.24 años. En el grupo A el paciente de mayor edad fue de 74 años y el menor de 30 años; mientras en el grupo B el mayor fue de 69 años y menor de 30 años, no

existiendo diferencia significativa entre ambos grupos ($p=NS$); como se puede observar en el siguiente cuadro:

CUADRO No I. VARIABLES DEMOGRAFICAS

VARIABLE	GRUPO A n = 18	GRUPO B n = 18	p
EDAD	55.67±11.22	55.67 ±1*.24	NS
TABAQUISMO	11 (61%)	14 (77%)	NS
DIABETES MELLITUS	6 (33%)	6 (33%)	NS
HAS	11 (61%)	12 (66%)	NS
DISLIPIDEMIA	10 (55%)	6 (33%)	NS

*GRUPO A: Pacientes tratados con clopidogrel más aspirina.

**GRUPO B: Pacientes tratados con warfarina.

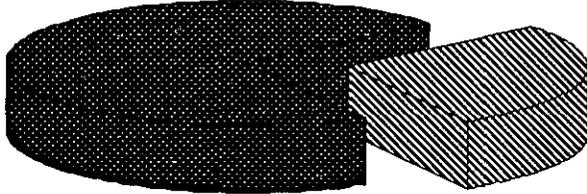
La distribución por género fue también homogénea, correspondió a 13 varones y 5 mujeres por cada grupo.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

GRAFICA No 1. DISTRIBUCION POR GÉNERO

GRUPO A

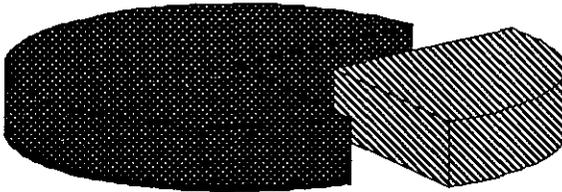
Hombres
72%



Mujeres
28%

GRUPO B

Hombres
72%



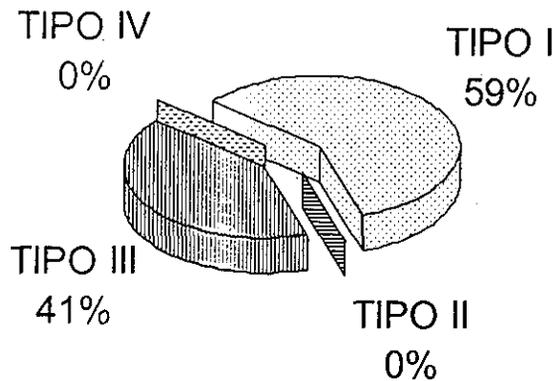
Mujeres
28%

Los pacientes seleccionados sólo presentaron dos tipos de "ectasia coronaria" de acuerdo a la clasificación de Markis ¹, Tipo I que hace mención a ectasia coronaria difusa en todo el trayecto del vaso y en más de dos arterias coronarias, y el tipo III que corresponde a

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

afección difusa en todo el trayecto del vaso pero sólo afectando una sola arteria con un 58% y 42% respectivamente (gráfica No 2).

GRAFICA No. 2. TIPOS DE ECTASIA CORONARIA CLASIFICACION DE MARKIS



-TIPO I: n=21.

-TIPO II: n=0.

-TIPO III: n=15.

-TIPO IV: n=0.

Se tomaron en cuenta sólo los factores de riesgo coronario mayores que incluían: diabetes mellitus, hipertensión arterial sistémica, tabaquismo e hipercolesterolemia; de los 36 pacientes sólo 2 no presentaron ninguno de éstos factores (5%) ambos correspondieron al grupo A. El tabaquismo estuvo presente en el 69% del total de los casos, 30% con un total de 11 pacientes correspondió al grupo A y 39% de 14 pacientes al grupo B. La diabetes mellitus se presento en un 67% del total de los casos, 6 pacientes por grupo. La hipertensión arterial sistémica se presento en un 64%, con 30% del grupo A (11 pacientes) y 34% del B (12 pacientes). Menos frecuente se presentó la hipercolesterolemia sólo en un 44%, de los cuales el



27% correspondió a 10 pacientes del grupo A y 17% al grupo B (con 6 pacientes), como se observa en el cuadro I.

Las manifestaciones clínicas de cardiopatía isquémica encontradas en estos pacientes correspondieron a lo reportado en la literatura mundial ^{1, 4, 5}. La manifestación más frecuente encontrada fue la angina de esfuerzo con un 75%, 42% correspondiendo al grupo A y 33% al B con 15 y 12 pacientes respectivamente; la angina inestable se presentó tres pacientes (8%, 3 y 5% para el grupo A y B respectivamente), y finalmente en 6 pacientes presentaron infarto al miocardio (17%), dos pacientes en el grupo A (6%) y 4 para el B (11%), de éstos 4 fueron de localización anteroseptal y 2 posteroinferior, de los cuales uno (3%) de los primeros (IM AS, que correspondió al grupo A) fue excluido por presentar trombo en ventrículo izquierdo. (cuadro II).

CUADRO II. MANIFESTACIONES CLINICAS ENCONTRADAS

CUADRO CLINICO	GRUPO A *	GRUPO B **	TOTAL	p
ANGINA DE ESFUERZO	15	12	27	NS
ANGINA INESTABLE	1	2	3	NS
INFARTO AL MIOCARDIO	2	4	6	NS
TOTAL	18	18	36	NS

*GRUPO A: Pacientes tratados con clopidogrel más aspirina.

**GRUPO B: Pacientes TRAtados con warfarina.

Nota: de los pacientes que presentaron infarto al miocardio 4 fueron de localización anteroseptal y 2 posteroinferior.

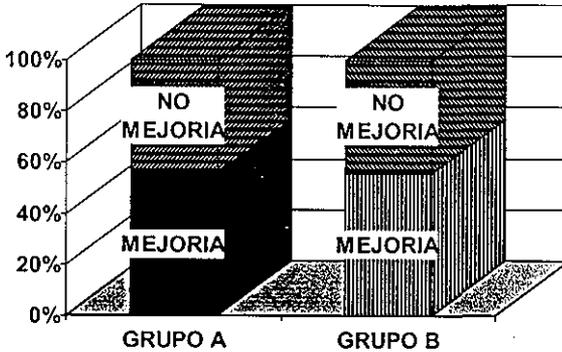
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

Como se comentó previamente en el apartado de la metodología, a todos los pacientes se les realizó prueba de esfuerzo con protocolo de Bruce al inicio y al final del estudio, para saber la clase funcional de acuerdo a la New York Heart Association, y la evidencia objetiva de angina. Se observó que el 67% (24 pacientes) se encontraban en clase funcional II, 9 pacientes en clase III (25%), mientras que en clase I sólo 3% (1 paciente), no se incluyeron a pacientes en clase IV, y en 2 pacientes no se les realizó prueba de esfuerzo inicial por ser pacientes jóvenes con Infarto al miocardio, realizándose angiografía coronaria de primera instancia.

Tres meses posterior al tratamiento y rehabilitación de cada paciente, se les realizó prueba de esfuerzo de control, observando un cambio importante persistiendo en un 47% (20% menos) en clase II, llamó la atención que el 45% de los pacientes estaban en clase I (42% más, que a su inicio), sólo uno persistió en clase III, sin pacientes en clase IV y a 2 pacientes (5%) no se les realizó la prueba de esfuerzo final por ser excluidos del estudio; la correlación de ambas pruebas se realizó observando diferencias entre ambos grupos, 18 pacientes presentaron mejoría de su clase funcional, es decir, en un 52%, 9 pacientes por grupo; 48% no mejoraron persistiendo en su clase funcional (ya que no hubo pacientes que empeoraran su clase funcional), 8 pacientes por grupo (24%), como nos muestra en resumen la siguiente gráfica.



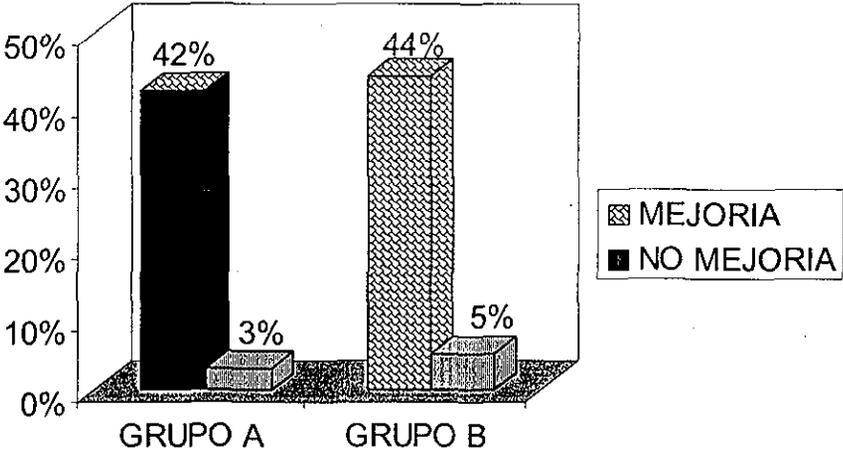
GRAFICA No 3.RESULTADOS DE LA CLASE FUNCIONAL



También se determinó por paciente la clase funcional de acuerdo a la Canadian Cardiovascular Society, al inicio y a su egreso. A pesar que el 23% (8 pacientes) se encontraban en clase funcional I (sólo con evidencia de angina por dolor atípico, equivalentes de angina y/o pruebas de esfuerzo positivas), el 56% (20 pacientes), se encontraban en clase II, 2 en III (5%) y 4 en IV (11%, en éste rubro se incluyó a los pacientes con angina inestable (n=3)); 2 pacientes no se les realizó prueba de esfuerzo por iniciar con síntomas isquémicos que culminaron en infarto al miocardio); después del seguimiento se observó una mejoría sorprendente, 84% de los pacientes se encontraban en clase I (30 pacientes, 22 pacientes más), 4 pacientes en clase II (11%) y 2 pacientes (5%) que fueron excluidos del estudio. Treinta y un pacientes presentaron mejoría de su clase funcional (86%), 15 del grupo A (42%), y 16 del B (44%), y sólo tres no mejoraron (9%), 1 del A (3%) y 2 del B (6%); excluidos 2 (5%) por razones previamente comentadas.

De los 36 pacientes incluidos en el estudio, 34 presentaron una prueba de esfuerzo inicial positiva (2 de ellos, no se les realizó por presentar inicialmente infarto al miocardio), por lo que se les realizó cateterismo cardiaco izquierdo, con angiografía coronaria que demostró "ectasia coronaria" que fue el criterio principal para su ingreso al estudio; una vez que fueron tratados en sus respectivos grupos con clopidogrel más aspirina (grupo A) vs anticoagulante oral con warfarina, realizándose una prueba de esfuerzo final, se observó que en 32 pacientes (89%) no se demostró evidencia de isquemia residual, 42% correspondiendo para el grupo A y 47% para el grupo B, 1 paciente persistió con prueba de esfuerzo positiva (3%) y que correspondía al grupo A; se excluyeron a 3 pacientes en éste apartado, 2 que se excluyeron del estudio, y el tercero, por persistir en clase funcional III de la NYHA, que fue considerada como prueba no valorable para cardiopatía isquemica, y que fue paciente que correspondía al grupo B, como observamos en la gráfica siguiente.

GRAFICA No 4. RESULTADOS DE LA CLASE FUNCIONAL SEGÚN LA CCS*

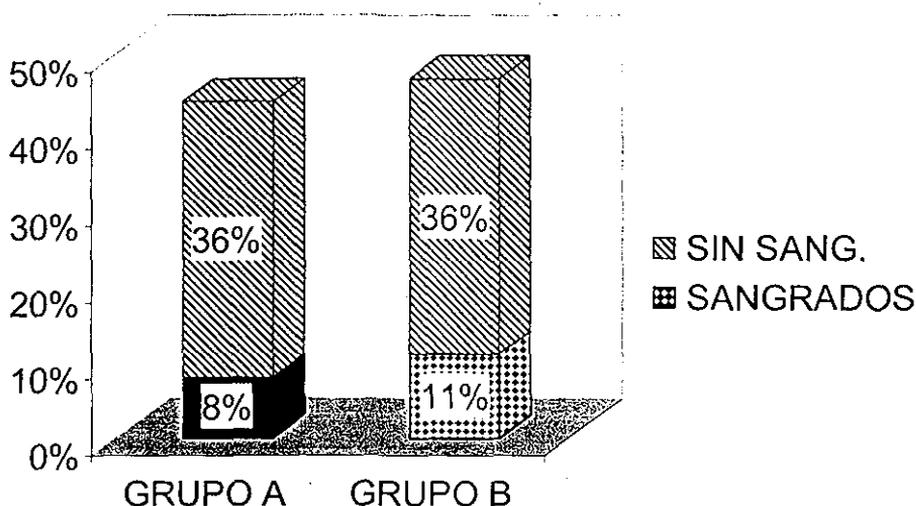


*CCS = Canadian Cardiovascular Society.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

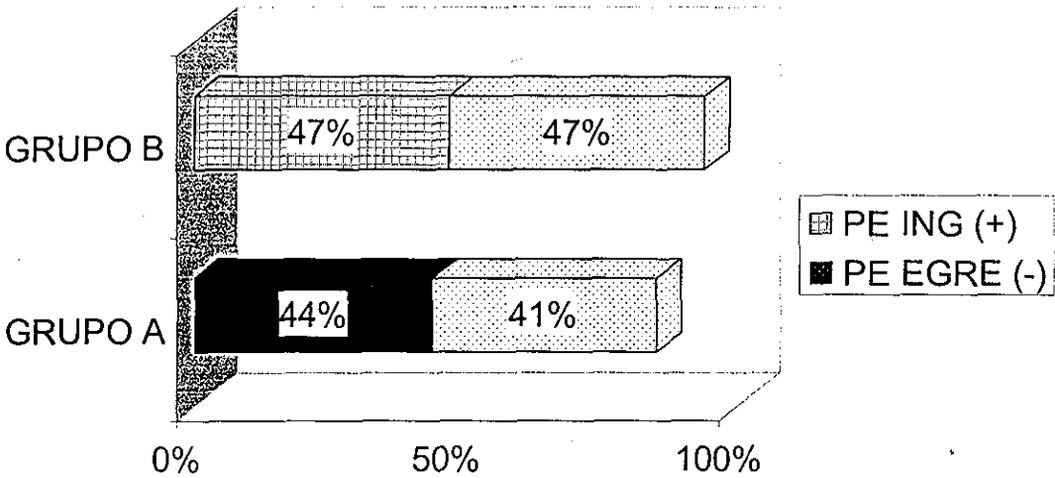
Por último, la variable más importante en nuestra hipótesis fue la presencia y/o ausencia de sangrados entre ambos tratamientos, observando que en ambos grupos la incidencia de dichos eventos fue baja con un 19% del total de los pacientes, 8% para el grupo A y 11% para el B, de éstos, todos ellos fueron considerados como sangrados leves, sin poner en peligro la vida de los pacientes (epistaxis anterior, hematomas espontáneos y equimosis), no existiendo diferencia estadística significativa con una $p = 0.67$. (gráfica 5).

GRAFICA No 5. PRESENCIA DE SANGRADOS TOTALES Y POR GRUPOS



Las siguientes gráficas representan inicialmente a los pacientes con prueba objetiva (prueba de esfuerzo) de cardiopatía isquémica a su ingreso, egreso y por última la representación gráfica de mejoría clínica de los pacientes tratados en este estudio.

GRAFICA NO 6. REPRESENTACION OBJETIVA DE EVIDENCIA DE ANGINA AL INGRESO Y EGRESO



Nota: 1. Los pacientes considerados excluidos fueron: 2 por exclusión real del estudio y uno por tener una prueba no valorable.

2. Sólo un paciente del grupo A presento al final del estudio una prueba de esfuerzo positiva por cambios electricos sin síntomas.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

D I S C U S I Ó N .

A causa de que cerca de 2 millones de personas experimentan anualmente un síndrome coronario agudo en Estados Unidos de Norteamérica, los cardiólogos y otros profesionales de la salud han buscado mejorar el manejo de éstos; el objetivo final, además de la prevención, es evitar la formación de trombos parciales o totales con terapia antitrombotica.

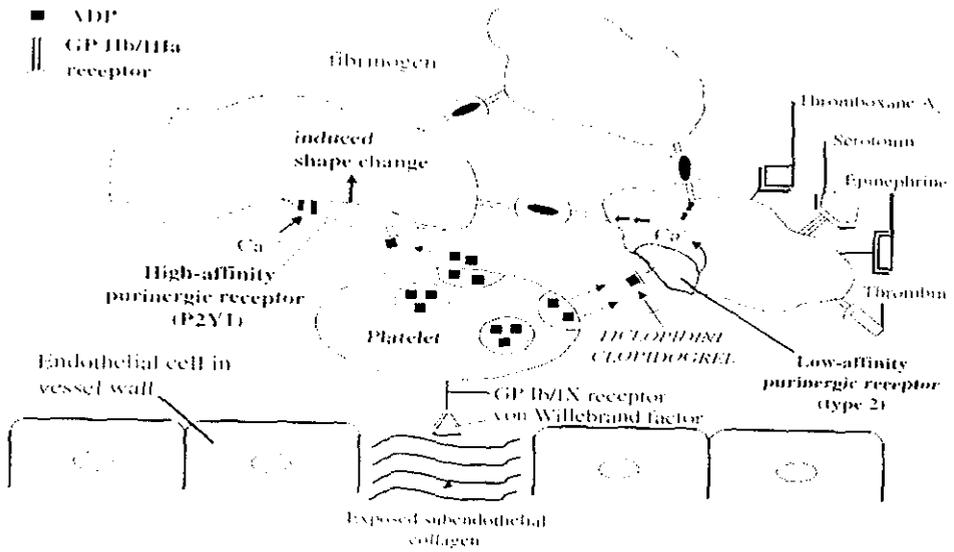
La aterosclerosis es un proceso silente que usualmente inicia entre los 20 a 30 años de edad; la hipercolesterolemia, hipertensión arterial, tabaquismo, diabetes mellitus y otros factores de riesgo coronario dañan el endotelio e inicia el proceso de aterosclerosis desencadenando la cascada ya conocida de la formación de la placa de ateroma que puede ser susceptible a la ruptura y que en forma conjunta con otros factores externos al vaso provocan una disminución de su lumen y por ende el riego sanguíneo coronario, desencadenando los eventos isquémicos conocidos. La trombosis comprende dos estados interrelacionados: la hemostasis primaria y secundaria, la primera es iniciada por las plaquetas y la segunda involucra la activación del sistema de coagulación, éstas dos fases son dinámicamente interactivas, a pesar de esto, desde la activación plaquetaria puede proveer una superficie para las enzimas de coagulación y el resultado final de éstas: la trombina, es un potente activador plaquetario.¹⁹

El primer paso en la agregación plaquetaria es la adhesión vía receptor de las glucoproteínas (GP) Ib y el factor Von Willebrand, seguido por activación plaquetaria en la cual ocurre: 1. cambio en la forma de la plaqueta, de una forma lisa y discoide a una forma especulada, incrementando su área de superficie; 2. dregranulación de granulos densos y alfa, liberando tromboxano A2, serotonina y otros agregantes plaquetarios y agentes quimiotacticos y; 3. expresión de receptores de GP IIb/IIIa a fibrinogeno por medio de receptores plaquetarios



de adenosin difosfato (ADP), sitio que bloquea antiagregantes plaquetarios de la familia de las tiopiridinas como el Clopidogrel y la ticlopidina.^{19,23} Fig A.

FIGURA A.



Es bien conocido la reducción por la aspirina de la morbi-mortalidad cardiovascular, infarto fatal y evento vascular cerebral alrededor del 30%, el uso del clopidogrel disminuye en

un 8.7% dichos eventos, y el uso conjunto de ambos reduce en cerca del 50% ²⁴; el estudio CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) demostró que el clopidogrel fue más efectivo que la aspirina en la reducción de complicaciones isquémicas ²⁷; el estudio CURE (Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Events) recientemente publicado, fue diseñado para investigar si la combinación de clopidogrel más aspirina podría reducir las complicaciones isquémicas en pacientes con síndromes coronarios agudos involucrando a 12,562 pacientes en donde se demostró una reducción de éstos eventos con una $p > 0.001$ después de duración de tratamiento promedio de 9 meses ^{25, 28}. Un estudio prospectivo en un subgrupo de pacientes que sufrieron Intervención Coronaria Percutánea (PCI) en el estudio CURE (de un total de 2658 pacientes, el 81.7%, requirieron férula intracoronaria) fueron seguidos durante 8 meses; el grupo de clopidogrel más aspirina presentó una incidencia menor de infarto al miocardio en relación al grupo que recibió aspirina solamente (3.6% vs 5.1%, $p = 0.04$) ^{26, 29}.

La administración concomitante con aspirina no prolonga el tiempo de sangrado significativamente más que el inducido por el clopidogrel sólo, sin embargo, su efecto antiagregante plaquetario es potencializado por la aspirina; por éstos resultados el uso de clopidogrel más aspirina en pacientes con síndromes coronarios agudos sin elevación del segmento ST ha sido garantizado por el US Food and Drug Administration (FDA). ²⁶

Bajo éstas bases, así como la alta incidencia y prevalencia en nuestra población cautiva de "ectasia coronaria", surge la inquietud de mejorar y/o tener un tratamiento alternativo para beneficio de nuestros pacientes, sobre todo para aquellos que por alguna razón no es posible administrar el --

llamado hasta el momento "tratamiento habitual" con anticoagulante oral, por hipersensibilidad al fármaco, por falta de apego a la administración recomendada con resultados subóptimos o supraóptimos con las consecuencias resultantes como persistencia de sintomatología y eventos coronarios así como la presencia de sangrados que pueden poner en peligro la vida respectivamente, aquellos pacientes con enfermedades hepáticas y/o renales que incrementan la biodisponibilidad del fármaco así como su efecto tóxico a pesar del ajuste de dosis, así como para aquellos pacientes seniles o que por presentar síndromes demenciales no es posible una administración y vigilancia estricta al tratamiento.

En este estudio, no hubo diferencia significativa entre la aparición de ectasia coronaria en cuanto al género y edad de acuerdo a lo reportado en la literatura mundial; los factores de riesgo coronario fueron en forma decreciente de importancia: tabaquismo, hipertensión arterial sistémica, diabetes mellitus y dislipidemia; sólo se documentó dos tipos de ectasia coronaria de acuerdo a la clasificación de Markis: I y III. La manifestación más frecuentemente encontrada fue la angina de esfuerzo y de ésta encontrándose en su mayoría en clase funcional II, con menor frecuencia encontramos angina inestable e infarto al miocardio; se determinó en forma conjunta la clase funcional de la NYHA para cada paciente, a los cuales después de asignarse a un grupo de tratamiento específico y un seguimiento de tres meses con una prueba de esfuerzo inicial y final se evaluaron los resultados obtenidos, en los cuales reveló una mejoría en la clase funcional de un 50% con desaparición de episodios de angina en un 86% del total de los pacientes en estudio, no existiendo diferencias significativas entre ambos grupos.

Posterior al tratamiento farmacológico y rehabilitación, se observó de manera objetiva con la prueba de esfuerzo final realizada a cada uno de los pacientes que el 89% de los mismos no presentaron evidencia de isquemia residual con mejoría en la capacidad física. Por último los

eventos de sangrado fueron en un 19%, semejante a lo referido en la literatura mundial, los cuales no fueron de importancia vital, y no existió diferencia significativa entre ambos grupos.

C O N C L U S I O N E S .

Esta bien establecido el beneficio del uso del clopidogrel más aspirina en el manejo de la enfermedad coronaria. Existen múltiples estudios que demuestran que ambos medicamentos usados en forma conjunta disminuyen los eventos isquémicos tales como el CAPRIE, CURE y el PCI-CURE entre otros ^{26,27,28}, sobre todo en pacientes que presentan síndromes coronarios agudos y sin incrementar los eventos de sangrado, comparados con el uso de cualquiera de éstos fármacos como tratamiento aislado.

Su utilidad día con día se incrementa por los resultados positivos de cada vez más estudios que aparecen en la literatura mundial, así como la aceptación de su uso concomitante para éstos padecimientos aprobados por la FDA.

Nuestro estudio confirmó que lo anterior también es aplicable en el manejo de la ectasia coronaria, la cual es una enfermedad a la que se le da mayor importancia día con día. Los resultados preliminares de este proyecto son alentadores, pues al igual que el tratamiento con anticoagulante oral mejoran la clase funcional, disminuyen las manifestaciones isquémicas, la evidencia de isquemia y la menor frecuencia de eventos de sangrado, sin embargo, como todo tratamiento "nuevo" requiere de un seguimiento a largo plazo.

REFERENCIAS.

1. Demopoulos VP, Olympios CD, Fakiolas CN, Pissimissis EG, Evangelos G, et al. The natural history of aneurysmal coronary artery disease. *Am Heart J.* 1997;78:136-141.
2. Stajduhar KC, Thomas MC, Coitart DJ. Coronary arterial ectasia: increased prevalence in patients with abdominal aortic aneurysms compared to occlusive atherosclerotic peripheral vascular disease. *Am Heart J.* 1993;125:86-92.
3. Krüger D, Stierle U, Herrmann G, Rüdiger S, Sheikhzadeh A. Exercise-induced myocardial ischemia in isolated coronary artery ectasia and aneurysms ("Dilated coronaropathy"). *J. Am Coll Cardiol.* 1999;34:1461-70.
4. Hernandez RJ, Almazan SA. Efecto del tratamiento combinado Warfarina-Acido acetilsalicílico sobre la isquemia silenciosa en la ectasia coronaria. Tesis-Cardiología UNAM. 1999.
5. Hartnell GG, Parnell BM, Pridie RB. Coronary artery ectasia: its prevalence and clinical significance in 4993 patients. *Br Heart J.* 1985;54:392-5.
6. Swaye PS, Fisher LD, Litwon P, Vingela PA, Judkins MP, et al. Aneurysmal coronary artery disease. *Circulation.* 1983; 67:134-8.
7. Sorrel VL. Current knowledge and significance of coronary artery ectasia: a chronologic review of the literature, recommendations for treatment, possible etiologies and future considerations. *Clin Cardiol.* 1998;21:57-60.
8. Loring WE. Multiple atherosclerotic aneurysms of coronary arteries. *Arch Pathol.* 1955;59:449-52.
9. Holsinger DR, Osmundson PJ, Edwards JE. The heart in periarteritis nodosa. *Circulation.* 1962;25:610-18.
10. Ellis R, Kurth RS. Calcified coronary artery aneurysms. *JAMA.* 1968;203:51-53.
11. Kitamura S, Kawashima Y, Miyamoto K. Multiple coronary artery aneurysms resulting in myocardial infarction in a young man. *J Thorac Cardiovasc. Surg.* 1975;70:290-97.

12. Anabtami IN, De Leon JA. Arteriosclerotic aneurisms of the coronary arteries. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1974;68:226-228.
13. Sorrell VL, Davis M, Bove A. Origins of the coronary ectasia. *Lancet.* 1996;347:136-37.
14. Hurlen J, Erikssen PS, Arnesen H. Comparison of bleeding complication of warfarina plus acetylsalicylic acid: a study in 3166 outpatients. *J Internal Medicine.* 1994;236:299-304.
15. Befeler B, Aranda JM, Embi A. Coronary artery aneurisms. Study of their etiology, clinical course and effect on left ventricular function and prognosis. *Am J Med.* 1967;62:597-607.
16. Almazan SA, Nandayapa O, Rangel A, Badui E, Albarran H, Lepe L. Isquemia asintomática en la ectasia arterial coronaria: efecto de anticoAGULACIÓN. *Arch Inst Cardiol Mex.* 1997;67:195-200.
17. Takahashi K, Ikeoka K, Ohyanagy M, Tateishi J, Iwasaki T. Clinical course of patients with coronary ectasia. *Cardiology.* 1999;91:145-49.
18. Suzuki H, Takeyama Y, Hamazaki Y, Namiki A, Koba S, et al. Coronary spasm in patients with coronary ectasia. *Cath and Cardiovasc Diag.* 1994;32:1-7.
19. Fuster VR, Wayne A, O'Rourke RA. *The Heart-Hurst's.* Edit Mc Graw Hill. 10ª ed. VI. 2001;1373-1435.
20. Herbert JM, Dol F, Bernat A. The antiaggregating and antithrombotic activity of clopidogrel is potentiated by aspirin in several experimental models in the rabbit. *Thromb Haemost.* 1998;80:512-18.
21. Declaración de Helsinki de la asociación médica mundial. 52ª asamblea general, Edimburgo Escocia, Octubre 2000; http://www.wma.net/s/policy/17-c_s.html.
22. Investigación para la salud. Título quinto. Capítulo único. Reforma en diario oficial del 7 de Mayo de 1997.
23. Sharis P, Cannon C, Loscalzo J. The antiplatelet effects of ticlopidine and clopidogrel. *Ann Internal Med.* 1998; 129 (5): 391-405.



24.Guspoz JM, Coxson PG, Goldman TA, Williams LW, Kuntz KM, Hunink M. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med*, 2002; 346:1800-1806.

25.Harding SA, Boon NA, Flapan AD. Antiplatelet treatment in unstable angina: aspirin, clopidogrel, glycoprotein IIb/IIIa antagonist, or all three?. *Heart* 2002;88-11-14.

26.Easthope SE, Jarvis B. Clopidogrel : Potential in the prevention of cardiovascular events in patients with acute coronary syndromes. *Am J Cardiovasc Drugs* 2001; 1(6): 467-474.

27.A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348 (9038):1329-1339.

28.Clopidogrel in unstable angina to prevent recurrent events trial investigators (CURE). Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345:494-502.

29.Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358-533.

ANEXO 1: HOJA DE CAPTACIÓN DE INFORMACIÓN INDIVIDUAL.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"
SERVICIO: CARDIOLOGÍA
PROTOCOLO DE ESTUDIO: ECTASIA CORONARIA

FICHA DE IDENTIFICACIÓN:

NOMBRE:	No AFIL:
EDAD:	GPO. ASIGNADO:
SEXO:	FECHA INGRESO:
DOMICILIO:	FECHA EGRESO:
TELEFONO:	MOTIVO:

ANTECEDENTES:

TABAQUISMO:	DM2:	HAS:
DISLIPIDEMIAS:	ESPECIFIQUE TIPO:	
OTRAS ENFERMEDADES:	ESPECIFIQUE CUALES:	

TRATAMIENTO UTILIZADO:

DATOS ESPECIALES:

FECHA DE DIAGNOSTICO DE ECTASIA CORONARIA:
TIPO DE ECTASIA DE ACUERDO A LA CLASIFICACION DE MARKIS:
CF CLASIFICACION DE LA CCS:

	INGRESO:
	POSTRATAMIENTO:
CF POR MET'S CON BANDA SIN FIN:	INGRESO:
	POSTRATAMIENTO:

RESULTADOS DE ESTUDIOS DE LABORATORIO:

DHL:	AST:	ALT:	FA:	PT:	GLO:
ALB:	BT:	COL:			

EFFECTOS COLATERALES:

ESPECIFIQUE CUALES:

ANEXO 2: CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO NACIONAL
"LA RAZA"
SERVICIO: CARDIOLOGÍA
PROTOCOLO DE ESTUDIO: ECTASIA CORONARIA

México, D.F. a _____ del mes de _____ del 2002

Por medio de la presente acepto participar en el proyecto de investigación a realizar en el Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional "La Raza" del I.M.S.S. en el servicio de Cardiología, titulado "TRATAMIENTO ALTERNATIVO EN PACIENTES CON ECTASIA CORONARIA: CLOPIDOGREL MAS ASPIRINA VS. WARFARINA EN EL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN LA RAZA DEL IMSS", aceptando de forma voluntaria.

El objetivo de éste estudio es el de evaluar si el clopidogrel más aspirina tiene la misma efectividad que con la warfarina en relación a mejorar la clase funcional y disminuir los efectos colaterales.

Estoy conforme que en el estudio se me asignará al azar a un grupo de tratamiento, previamente explicado, con tablas de números aleatorios, y que será irrevocable dicha asignación, el grupo asignado será confidencial y se mantendrá en resguardo hasta el final del estudio salvo en el caso de que se presente alguna efecto no deseado. En cuyo caso se podrá acceder a esta información

La participación en el estudio de mi persona consistirá en tomar el medicamento asignado y acceder a revisiones periódicas, toma de análisis de laboratorio, así como acudir al hospital cuando se me solicite.

Declaro que se me ha informado sobre los posibles riesgos, inconvenientes, molestias y beneficios derivados de mi participación en el estudio. (Riesgo de sangrados con ambos tipos de tratamiento)

El investigador principal se ha comprometido a darme información oportuna sobre cualquier procedimiento alternativo adecuado que pudiera ser ventajoso para mi tratamiento, así como a responder cualquier pregunta y aclarar cualquier duda que le plantee acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo, los riesgos, los beneficios o cualquier otro asunto relacionado con la investigación o con mi tratamiento.

Entiendo que conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo del instituto.

El investigador principal me ha dado seguridades de que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que se deriven de éste estudio y de que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se ha comprometido a proporcionarme la información actualizada que se obtenga durante el estudio, aunque ésta pudiera hacerme cambiar de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

NOMBRE Y FIRMA DEL PACIENTE.

TESTIGO

DR. AQUILES VALDESPINO E.
MAT. 1744453

INVESTIGADOR PRINCIPAL.

TESTIGO

