

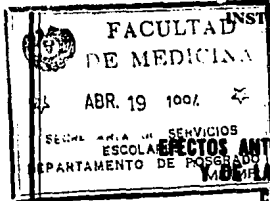


UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

11221 N-9
2Ej

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL



EFFECTOS ANTITROMBOTICOS DE LA TICLOPIDINA
Y DE LA ASPIRINA EN PACIENTES CON
CARDIOPATIA ISQUEMICA.

TESIS DE POSTGRADO

QUE PARA OBTENER EL TITULO EN
LA ESPECIALIDAD DE:

LABORATORIO CLINICO

P R E S E N T A :

DRA. JUANA MA. DEL CARMEN ZAMORA HERNANDEZ



IMSS

ASESOR:

Dr. Armando Mansilla Olivares

MEXICO, D. F.

FEBRERO 1994.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está 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.



Dr. Armando Mansilla Olivares.

Jefe de la División de Enseñanza
e Investigación. Hospital de Car-
diología. C.M.N. Siglo XXI.

DEPT. DE CARDIOLOGIA
D. C. M. N. SIGLO XXI
DIV. DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACION.

LABORATORIO CLINICO



HOSPITAL DE CARDIOLOGIA Y NEUMOLOGIA
[Handwritten signature]

Dra. Rosa María García Escamilla.

Profesor Titular del Curso de
Posgrado en Laboratorio Clínico.
Hospital de Cardiología.
C.M.N. Siglo XXI.

**EFFECTOS ANTITROMBÓTICOS DE LA TICLOPIDINA Y
DE LA ASPIRINA EN PACIENTES CON CARDIOPATIA
ISQUEMICA.**

INDICE.

INTRODUCCION.	01 pag.
ANTECEDENTES CIENTIFICOS.	03 pag.
MATERIAL Y METODO.	11 pag.
RESULTADOS.	12 pag.
DISCUSION.	14 pag.
BIBLIOGRAFIA.	18 pag.

INTRODUCCION.

En la actualidad, las enfermedades cardiovasculares constituyen un importante problema de salud. Dentro de las más comunes se encuentran la hipertensión arterial sistémica y la enfermedad arterial coronaria, sobre todo en los países desarrollados y regiones industrializadas de los países en vías de desarrollo. Durante los últimos años se ha observado un incremento en la incidencia de estas enfermedades en personas jóvenes, repercutiendo en forma negativa tanto en su expectativa y calidad de vida, como en el desarrollo familiar y de la comunidad. Si bien es cierto que el desarrollo científico y tecnológico logrado durante las dos últimas décadas ha mejorado la esperanza de vida, el costo alto de los tratamientos obliga a la búsqueda de métodos para la prevención de las enfermedades. Esta prevención tiene aplicación en los tres niveles de atención dentro de la historia natural de la enfermedad, comenzando desde el equilibrio de la triada ecológica formada por el agente, el huésped y el medio ambiente, mediante la eliminación o control de los factores de riesgo, hasta el empleo de las diferentes alternativas terapéuticas, incluyendo el uso de fármacos. Con base en lo anterior y considerando además la patogénesis de la cardiopatía isquémica, el empleo de medicamentos antiagregantes plaquetarios tiene un papel preponderante dentro de la prevención y tratamiento de la cardiopatía isquémica.

El objetivo del presente estudio fue evaluar los efectos que tienen la ticlopidina y la aspirina sobre la agregación plaquetaria y la concentración del fibrinógeno plasmático en los pacien-

tes con cardiopatía isquémica.

ANTECEDENTES CIENTIFICOS.

Desde hace aproximadamente 80 años, se ha propuesto que la trombosis arterial coronaria tiene un papel importante en la génesis de la cardiopatía isquémica, particularmente en el desarrollo -- del infarto agudo del miocardio. Así mismo, se ha comprobado -- que en la mayoría de los casos la aterosclerosis coronaria es la causa subyacente más frecuente de esta enfermedad. Actualmente se acepta que la secuencia de eventos involucrados en la patogénesis de la cardiopatía isquémica comienza en un substrato de enfermedad arterial coronaria por aterosclerosis, lesión que bajo el influjo de diversos estímulos, incrementa su tamaño o se convierte en una placa complicada (con fisuras o ulceración), generando así, la formación de un trombo que culmina con la obstrucción de la luz arterial coronaria.

Los mecanismos involucrados para la formación del trombo incluyen:

- a) Exposición de la sangre circulante a una superficie trombogénica, como el endotelio vascular dañado.
- b) Una secuencia de eventos relacionados con la actividad plaquetaria que incluyen adhesión, agregación y liberación de agentes que promueven dicha agregación y causan vasoconstricción.
- c) Activación de los mecanismos de coagulación con formación de fibrina que le confiere estabilidad al trombo.

La adhesión plaquetaria constituye el primero de los tres pasos que intervienen en el desarrollo del trombo, que generalmente ocurre en relación al daño del endotelio arterial en el sitio de

una placa aterosclerótica, lo que resulta en exposición de las microfibrillas de colágena de las capas profundas del vaso, promoviendo así la adhesión plaquetaria.

La respuesta plaquetaria a la lesión del endotelio vascular depende de la activación de los receptores plaquetarios, los cuales son receptores de membrana que permiten la unión de las plaquetas con el factor von Willebrand (receptor GP Ib), colágena subendotelial (receptor GP Ia) y fibrinógeno (receptores GP IIb-IIIa); existen además receptores específicos para la trombina, difosfato de adenosina (ADP) y catecolaminas. Los receptores activados desencadenan una serie de cambios intraplaquetarios que desencadenan adherencia, agregación y liberación plaquetaria. Este último fenómeno es promovido por la liberación de ADP en el sitio de la lesión vascular. La exposición de las plaquetas al ADP tiene como resultado la unión del fibrinógeno a la superficie plaquetaria. El fibrinógeno derivado ya sea del plasma o de los gránulos plaquetarios, es el mediador de la agregación inducida por el ADP. Por otro lado, esta secuencia de eventos condiciona un incremento en el calcio intraplaquetario, el cual genera activación de la actina y miosina con la consecuente contracción de las plaquetas, desencadenando mayor exposición de los receptores plaquetarios y mayor interacción molecular, la que provoca una mayor agregación plaquetaria y adherencia a la pared vascular.

Durante y después de la adherencia y agregación plaquetaria, estas expulsan el contenido de sus gránulos, mediante un proceso denominado reacción de liberación, el cual es controlado por la

concentración intraplaquetaria de monofosfato de adenosina cíclico (AMPC). Las plaquetas liberan proteínas específicas tales como el factor plaquetario 4 (que tiene actividad heparina neutralizante); la tromboglobulina beta; el factor de crecimiento plaquetario, que estimula la proliferación de las células del músculo liso vascular y su migración hacia la capa subíntima, con la consecuente síntesis de tejido conectivo e hiperplasia de la íntima, promoviendo el desarrollo de ateromas; y aquellos presentes en el plasma, como el fibrinógeno, proteína de von Willebran y fibronectina, calcio, ADP, serotonina y catecolaminas. La serotonina en presencia de un endotelio vascular dañado provoca vasoconstricción y por ende, estasis vascular y trombosis.

Formando parte del tratamiento integral de la cardiopatía isquémica, encontramos la farmacoterapia antitrombótica que incluye a los agentes inhibidores plaquetarios, anticoagulantes y fibrinolíticos. Los objetivos de la terapia antitrombótica durante y después del infarto del miocardio incluyen:

- Prevención de la trombosis venosa profunda y del embolismo pulmonar.
- Prevención del embolismo arterial.
- Reducción de la reoclusión temprana después de una reperfusión exitosa con terapia trombolítica.
- Prevención secundaria del infarto del miocardio y de la mortalidad cardiovascular.

El papel de la aspirina y la ticlopidina en el manejo de los trastornos tromboembólicos ha sido comprobado en un amplio espectro de condiciones ateroscleróticas, pero sobre todo a nivel vas

cular cerebral y cardiovascular. En la profilaxis de las alteraciones por aterosclerosis, la aspirina ha sido el agente más ampliamente utilizado, ya que ha podido reducir hasta en un 20-25% la incidencia de eventos vasculares entre los pacientes con factores de riesgo, ofreciendo mejores resultados que otros agentes antiplaquetarios como el dipiridamol, sulfipirazona y el suloctidil (3-6). La aspirina ha demostrado disminuir la incidencia de infarto del miocardio y/o muerte en los siguientes grupos de riesgo:

- Hombres mayores de 50 años de edad (7).
- Mujeres asintomáticas mayores de 50 años de edad (8).
- Pacientes con angina estable (9).
- Pacientes con angina inestable e infartos sin onda Q, en quienes parece ser más efectiva que el uso de heparina intravenosa - por corto plazo (10).
- Pacientes con infarto agudo del miocardio a corto y largo plazo (11, 12).
- Pacientes con enfermedad cerebrovascular (13,14).

El mecanismo de acción de la aspirina consiste en inhibir en forma irreversible a la enzima ciclooxigenasa, la cual es responsable de la conversión del ácido araquidónico en prostaglandina I2 (Pgl2). El tromboxano A2 (TxA2) induce la agregación plaquetaria y vasoconstricción, mientras que la prostaglandina I2 inhibe la agregación plaquetaria e induce vasodilatación. Por lo tanto, al bloquear la formación de TxA2, tiene la propiedad de ser anti-trombótica, teniendo además un efecto trombogénico al bloquear la formación de prostaglandina I2 (15-23). Sin embargo, no está

bien establecido si la interrupción en la formación de prostaglandina I₂ puede ser un estímulo suficiente para iniciar procesos trombóticos. La aspirina se absorbe rápidamente en el estómago y el intestino delgado, alcanzando su máxima concentración plasmática 15 a 20 minutos después de su ingestión. La inhibición de la función plaquetaria es evidente una hora después. La vida media plasmática de la aspirina es de 15 a 20 minutos sin embargo, a pesar de esta rápida depuración, el efecto inhibitorio plaquetario perdura durante toda la vida de la plaqueta, ya que acetila permanentemente a la superficie plaquetaria. La aspirina también acetila a la ciclooxigenasa de los megacariocitos antes de que las nuevas plaquetas sean liberadas a la circulación. La vida media de las plaquetas es de aproximadamente 10 días, de tal modo que aproximadamente 10% de las plaquetas circulantes son reemplazadas cada 24 horas y después de 5 a 6 días, el 50% de estas plaquetas funciona normalmente (24).

Estudios randomizados bien diseñados han demostrado que la aspirina es efectiva como agente antitrombótico cuando es usada a dosis de 324 mg/día, 100mg/día, 75mg/día y posiblemente a dosis tan bajas como 30mg/día. Todas estas dosis suprimen la producción de TxA₂ por más del 80%, mientras que la supresión de prostaglandina I₂ es más pronunciada en dosis de 324mg/día. En la enfermedad cardiovascular las dosis mínimas efectivas que han demostrado disminuir la incidencia del infarto del miocardio, reinfarto, enfermedad vascular cerebral y muerte vascular son:

- En angor estable: 325 mg cada dos días.
- En angor inestable: 75 mg por día.
- En infarto agudo del miocardio: 160 mg por día.

- En oclusión aguda de puentes aorto-coronarios: 100 a 325 mg. -
por día.

Los efectos colaterales de la aspirina son fundamentalmente de tipo gastrointestinal y se relacionan de forma directa con la dosis utilizada, su uso a corto plazo puede provocar erosiones y hemorragias gástricas, mientras que su uso a largo plazo puede provocar úlceras gástricas, anemia y hemorragia gastrointestinal. La ticlopidina por otro lado, es un nuevo agente antiplaquetario que ha mostrado ser efectivo en la prevención secundaria de complicaciones vasculares de un amplio espectro de alteraciones por aterosclerosis. Su mecanismo de acción es enteramente diferente al de la aspirina (25). Los efectos inhibitorios de la ticlopidina se retardan 24 a 48 horas después de su administración, lo que sugiere que los efectos antiagregantes son causados por los metabolitos. Otros efectos inducidos por la ticlopidina incluyen disminución de la deposición plaquetaria sobre la placa ateromatosa en pacientes con enfermedad cerebrovascular, además de disminuir los niveles de fibrinógeno y la viscosidad sanguínea en pacientes con enfermedad vascular periférica.

La ticlopidina ha sido evaluada en pacientes con enfermedad vascular cerebral (tromboembólica y hemorrágica), isquemia cerebral transitoria, angina inestable, claudicación intermitente y en pacientes con cirugía de puentes aorto-coronarios. En todos los estudios, la dosis recomendada ha sido de 250 mg. 2 veces al día. Los efectos secundarios más comunes incluyen, a nivel gastrointestinal, náusea, vómito, diarrea y dolor abdominal; a nivel cutáneo en cambio, se ha asociado con la aparición de rash maculo-

popular o urticarial. Se han reportado también complicaciones de tipo hemorrágico como son equimosis, epistaxis, hematuria, hemorragia conjuntival y hemorragia gastrointestinal. Sin embargo, la complicación más seria es el desarrollo de neutropenia -- (hasta en el 1.6% de los pacientes), la cual se encuentra relacionada con la idiosincrasia del paciente más que con la dosis del medicamento. Todos los efectos adversos son reversibles al discontinuar la droga.

Se han realizado grandes estudios aleatorios de la ticlopidina para la prevención de eventos arteriovasculares y muerte entre los pacientes con alto riesgo de eventos vasculares (entendiendo por eventos vasculares la presencia de isquemia reversible o -- irreversible, fatal o no fatal, de origen tromboembólico). En el estudio CATS (Canadian American Ticlopidine Study), la ticlopidina mostró ser más efectiva que el placebo en la prevención de la enfermedad vascular cerebral, infarto agudo del miocardio y muerte vascular (27).

En el estudio TASS (Ticlopidine Aspirine Stroke Study), se demostró que la ticlopidina es más efectiva que la aspirina en la prevención de la enfermedad vascular cerebral, recurrencia de la misma, así como la muerte por cualquier causa (28). En el estudio STIMS (Swedish Ticlopidine Multicenter Study), la ticlopidina fue más efectiva que los controles en la prevención de la enfermedad vascular cerebral, isquemia cerebral transitoria e infarto agudo del miocardio en los pacientes con enfermedad vascular periférica (29). Entre los pacientes con angina inestable,

un estudio demostró que la ticlopidina agregada a la terapia convencional (sin otros agentes antiplaquetarios ni anticoagulantes), redujo el riesgo de muerte vascular y de infarto del miocardio en comparación con la incidencia de dichos eventos en el grupo control no tratado (30). La ticlopidina fue más efectiva que el placebo en la reducción de oclusión aguda de puentes aorto-coronarios (31).

Estos estudios proporcionan evidencia convincente de la efectividad de la ticlopidina en la prevención de eventos vasculares fatales y no fatales en los pacientes con isquemia cerebral transitoria, enfermedad vascular cerebral, angina inestable y pacientes con enfermedad vascular periférica.

En conclusión, la ticlopidina es una buena alternativa al tratamiento con aspirina, si bien, en algunos estudios el porcentaje de efectos secundarios es mayor con la ticlopidina en comparación con la aspirina, la ticlopidina es más segura que la aspirina en los pacientes con enfermedad acidopéptica o hemorrágica y puede ser más efectiva que la aspirina para mujeres, pacientes con enfermedad vascular cerebral y posiblemente pacientes con enfermedad vascular periférica. La ticlopidina está indicada en pacientes con intolerancia a la aspirina o contraindicaciones para la misma, pudiendo beneficiar a los pacientes que han presentado nuevos eventos isquémicos mientras se les administraba aspirina.

MATERIAL Y METODO.

En el Hospital de Cardiología del C.M.N. Siglo XXI se estudiaron 15 pacientes con diagnóstico de cardiopatía isquémica, de ambos sexos, sin límite de edad, hemodinámicamente estables -- sin antecedentes de medicación antitrombótica previa o en su caso, suspensión de la misma por más de 15 días hasta el momento de su ingreso. No fueron incluidos pacientes con enfermedad acidopéptica, trastornos de la coagulación, plaquetopenia o neutropenia (cuenta de neutrófilos absolutos menor de 4,500 - por mm³) ni pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes orales o agentes trombolíticos. Se excluyeron aquellos pacientes que desarrollaron alergia al medicamento o neutropenia. Se formaron tres grupos de estudio de acuerdo al tratamiento establecido: Grupo I, tratado con ácido acetyl salicílico a dosis de 150 mg cada 24 horas por 10 días; grupo II, tratado con ticlopidina a dosis de 250 mg cada 12 horas durante 10 días; -- grupo III que recibió tratamiento con ticlopidina a dosis de 250 mg cada 24 horas durante 10 días. La selección de los pacientes para cada grupo fue al azar. En cada uno de los pacientes se determinó la agregación plaquetaria, fibrinógeno -- plasmático, tiempos de coagulación y biometría hemática completa antes de iniciar el tratamiento y 10 días posteriores al mismo.

Análisis estadístico: Se realizó estadística paramétrica con análisis de varianza y prueba T de Student para grupos pequeños.

RESULTADOS.

Se incluyeron en el estudio un total de 15 pacientes, 13 hombres y 2 mujeres, con una edad media de 64 años (rango de edad de 49-81 años), quienes fueron asignados al azar a cada uno de los grupos de tratamiento. El diagnóstico establecido fue de angina -- inestable en 9 casos, infarto de miocardio de localización posteroinferior en 5 y de localización anteroseptal en 1. El tratamiento médico establecido incluyó nitratos, betabloqueadores, - calcioantagonistas e inhibidores de la enzima convertidora de - angiotensina. Dicho tratamiento fue individualizado en cada uno de los casos. En 8 pacientes se administró heparina en dosis de 1000 unidades por hora durante las primeras 72 horas, la que -- posteriormente fue suspendida. Ningún paciente recibió anti-- inflamatorios no esteroideos. El porcentaje de agregación plaquetaria disminuyó en los tres grupos de tratamiento, observándose un mejor efecto terapéutico en los grupos I y II, en los cuales hubo una reducción de 54% y 50% respectivamente, siendo el grupo III el de menor respuesta, ya que solamente tuvo una disminución del 31%. Al comparar los valores iniciales con los finales para cada uno de los grupos por separado y analizarlos estadísticamente, encontramos diferencia significativa, sin embargo, al comparar los diferentes grupos entre sí, encontramos que entre los -- grupos I y II, así como entre los grupos II y III, el efecto terapéutico fue similar y sin diferencia significativa, no así entre los grupos I y III, en los cuales se observó diferencia significativa estadísticamente, con un valor de p menor de 0.05.

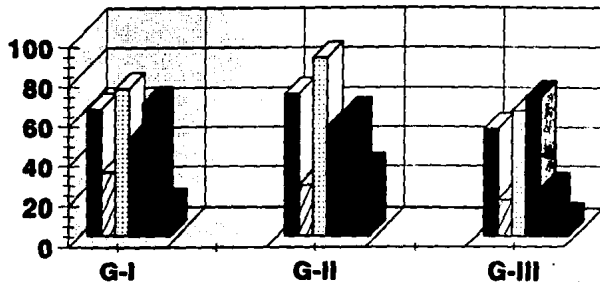
Los niveles plasmáticos de fibrinógeno disminuyeron en los 3 grupos de tratamiento: 116 mg% en el grupo I, 166 mg% en el grupo II y 120 mg% en el grupo III, sin embargo, no encontramos diferencia significativa.

Todos los pacientes mostraron desde el inicio cuentas plaquetarias normales y un incremento en el número de las plaquetas a los 10 días de tratamiento, en 8.5%, 27% y 23% para los grupos I, II y III respectivamente.

De los pacientes tratados con infusión de heparina, solamente 6 tenían efecto terapéutico manifestado por alargamiento del TTP, de los cuales 4 mostraban efecto adecuado (grupo II) mientras que dos pacientes estaban sobreanticoagulados con valores de TTP de 3 y 5 veces sobre el control (grupos I y III respectivamente) Los tiempos de coagulación eran normales a los 10 días de tratamiento. No se encontraron modificaciones en los valores de la biometría hemática.

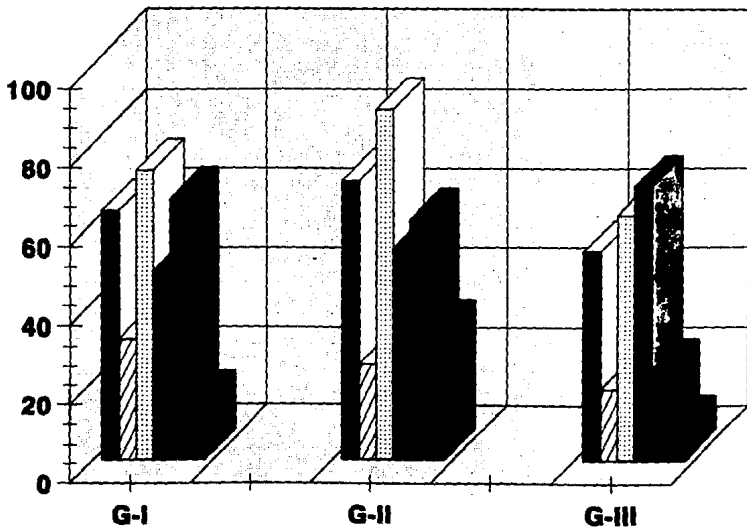
Encontramos efectos secundarios solamente en el grupo II, manifestados por evacuaciones diarreicas en 3 pacientes y rash eritematoso en 1 paciente.

TICLOPIDINA/ASA



ADP A	■	63.2	70.8	53
ADP D	▨	31	24.4	18
RISTOCETINA A	▤	73.4	88.8	62.2
RISTOCETINA D	■	48	53.8	69.2
COLAGENA A	■	66.2	60.8	22.8
COLAGENA D	■	14.6	32.6	8.6

TICLOPIDINA/ASA



DISCUSION.

Dentro de la patogénesis de los eventos vasculares (procesos is quémicos de tipo reversible o irreversible, fatales o no fatales y condicionados por un fenómeno tromboembólico a nivel vas cular), la actividad plaquetaria tiene un papel preponderante, ya que además de producir obstrucción directa de la luz vascular mediante su agregación, condiciona la progresión de la aterosclerosis. Con el objeto de prevenir el desarrollo de estas alteraciones, existen en la actualidad varios agentes antiagregantes plaquetarios, entre los cuales el ácido acetil salicílico ha sido el prototipo. La ticlopidina ha demostrado ser un fármaco efectivo en la prevención de efectos vasculares arteria les entre los pacientes con factores de riesgo para ello, e inclusive se ha reportado que ha sido más eficaz que la aspirina en la prevención de la enfermedad vascular cerebral y recurrencia de la misma. Sin embargo, su uso en el tratamiento de la cardiopatía isquémica ha sido poco valorado. La ticlopidina ac tua disminuyendo la agregación plaquetaria y la adhesión de las plaquetas sobre la capa ateromatosa o el endotelio vascular dañado, además de producir disminución en la viscosidad sanguínea y de los niveles plasmáticos de fibrinógeno; así mismo se ha de terminado que inhibe la hiperagregabilidad de los eritrocitos y aumenta la capacidad de deformación de su membrana, mejorando con secuentemente la circulación.

Nuestro estudio se desarrolló con la finalidad de evaluar los e fectos antitrombóticos de la ticlopidina y de la aspirina en el tratamiento de los pacientes con cardiopatía isquémica, para lo

cual se investigó el efecto inmediato del tratamiento mediante la determinación de la agregación plaquetaria, sin la intención por el momento de evaluar los efectos a largo plazo.

Encontramos que ambos medicamentos disminuyeron la agregación - plaquetaria en grado similar, sobre todo cuando se administró - la ticlopidina a dosis de 500 mg por día, mientras que cuando - se administró a dosis menores, si bien hubo disminución en el - porcentaje de agregación plaquetaria, esta fue solamente de 39% resultando más efectiva que la aspirina y la ticlopidina misma a dosis convencional.

Observamos también que en los pacientes tratados con heparina y que mostraban efecto anticoagulante superior al límite terapéutico, existía ya una disminución de la agregación plaquetaria, - inclusive por debajo de los valores considerados como normales y paradójicamente presentaron incremento en el porcentaje de agregación plaquetaria a pesar del tratamiento. Lo anterior se explica por el hecho de que la heparina actúa también como anti - agregante plaquetario, al inducir el desplazamiento iónico del cloro al interior de la plaqueta, lo que provoca un incremento en la electronegatividad de la misma, favoreciendo que las plaquetas se repelan entre sí y con el endotelio vascular. Es así que hubo sinergismo entre ambos medicamentos, efecto que desapareció al suspender la heparina. No obstante, y aún conociendo el efecto antiagregante plaquetario de la heparina, su empleo - fue necesario dadas las condiciones clínicas del paciente. En relación al fibrinógeno, sabemos que es el mayor determinan-

te de la viscosidad plasmática y que al favorecer la atracción entre los eritrocitos, incrementa también la viscosidad sanguínea y la velocidad de sedimentación globular y es necesario durante los procesos de agregación plaquetaria. La disminución de los niveles plasmáticos de fibrinógeno observada en los tres grupos de tratamiento resulta favorable, ya que además de reducir la capacidad de agregación plaquetaria, disminuye la viscosidad plasmática y sanguínea, mejorando así el flujo a través de los grandes y pequeños vasos, por ende, la resistencia periférica.

Por lo que respecta al incremento observado en la cuenta plaquetaria, podríamos explicarlo si consideramos que durante el desarrollo del evento isquémico agudo existe un incremento en el consumo de plaquetas, el cual disminuye una vez estabilizado el cuadro. Finalmente, y en relación a los efectos secundarios observados, debemos mencionar que estos desaparecieron al suspender el tratamiento.

LIMITACIONES AL ESTUDIO.

Se trata de un estudio en el cual la muestra fue pequeña y tuvo un seguimiento corto, lo que seguramente influyó en los resultados obtenidos, mismos que no pueden considerarse definitivos, ya que para ello se requiere un mayor tiempo de seguimiento y mayor número de pacientes. Además, debemos considerar que no se evaluaron otros efectos como: adhesión plaquetaria, viscosidad sanguínea, agregación eritrocitaria y elasticidad de la membrana del eritrocito, factores que podrían definir mejor la efectividad de ambos medicamentos y que permitirían establecer un pro

nóstico más objetivo dentro de la evolución de la enfermedad. Con base en los resultados obtenidos en este estudio, podemos concluir que tanto la aspirina a dosis de 150 mg/día, como la ticlopidina a dosis de 500 mg/día, producen el mismo efecto terapéutico a corto plazo, sin mostrar ventaja una sobre la otra. Por otro lado, cuando se administra la ticlopidina a dosis menores, si bien existe respuesta terapéutica, esta es menor, sin poder asegurar que dicha respuesta tenga utilidad clínica.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.

1. Opie LH, Chatterjee K, Gersh BJ, et al.: Antithrombotic -- Agents. In Drugs for the Heart. 1991. W.B. Saunders company.
2. Harrison TR, Adams RD, Braunwald E, et al.: Alteraciones he matologicas. Principios de Medicina Interna. 1986. McGraw Hill.
3. Secondary prevention of vascular disease by prolonged anti-- platelet treatment: Antiplatelet Trialists Colaboration. BMJ. - 1988;296:320-331.
4. Fitzgerald GA. Dipyridamole. N Engl J Med. 1987;316:1247- - 1257.
5. Canadian Cooperative Study Group.: A randomized trial of as- pirine and sulfinpyrazone in threatened stroke. N Engl J Med. 1978;299:53-59.
6. Gent M; Blakely JA; Hachinsky V; et al.: A secondary preven-- tion, randomized trial of suloctidil in patients with a recent history of thromboembolic stroke. Stroke. 1985;16:416-424.
7. Hennekens CH; Peto R; Hutchinson GB; et al.: An overview of the British and American aspirin studies. N Engl J Med. 1988; 318:923-924.
8. Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.: A prospective - study of aspirine use and primary prevention of cardiovascular disease in women. JAMA 1991;226:521-527.
9. Ridker PM; Manson JE; Gaziano M; et al.: Low dose aspirin -- therapy for chronic stable angina: a randomized, placebo-contro lled clinical trial. Ann Intern Med 1991;114:835-39.

10. The RISC Group.: Risk of myocardial infarction and death during the treatment with low dose of aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. Lancet 1990 336:827-830.
11. ISIS-2 Colaborative Group: Randomized trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. ISIS-2. Lancet 1988;318:349-60.
12. Antiplatelet Trialists Colaboration. Secondary prevention of vascular disease by prolonged antiplatelet treatment. BMJ 1988;296:316-320.
13. UK-TIA Study Group. The UK-TIA Aspirin Trial: interim results. BMJ 1988;296:316-20.
14. The Dutch TIA Trial Study Group. The effects of 30 mg vs. 300mg acetylsalicylic acid, and 50 mg of atenolol vs. placebo on mortality, stroke and myocardial infarction after TIA or minor ischemic stroke. N Engl J Med 1991;325:1261-1266.
15. Bursch JW; Stanford FW.: Inhibition of platelet prostaglandin synthetase by oral aspirin. J Clin Invest 1979;61:314-319.
16. Majerous FW.: Arachidonate metabolism in vascular disorders J Clin Invest 1983;72:1521-1525.
17. Roth GJ;Majerous FW.:The mechanism of the effect of aspirin on human platelets: Acetylation of particulate fraction protein J Clin Invest 1975;56:624-32.

18. Moncada S; Vane JR.: Pharmacology and endogenous roles of - prostaglandin endoperoxides, thromboxane A2, and prostacilin. *Pharmacol Rev* 1978;30:293-331.
19. Weksler BB; Pett SB; Alonso D.: Differential inhibition by aspirin of vascular and platelet prostaglandin synthesis in atherosclerotic patients. *N Engl J Med* 1983;308:800-805.
20. Patignani P; Filabozzi P; Patrono C.: Selective accumulative inhibition of platelet thromboxane production by low-dose aspirin in healthy subjects. *J Clin Invest* 1982;69:1366-72.
21. Fitzgerald GA, Oates JA; Hawiger J.: Endogenous biosynthesis of prostacilin and thromboxane and platelet function during chronic administration of aspirin in man. *J Clin Invest* 1983;71:678-88.
22. Preston FE; Whippo S; Jackson CA.: Inhibition of prostacilin and platelet thromboxane A2 after low-dose aspirin. *N Engl J Med* 1981;71:678-88.
23. Kyrle PA; Eichler HG; Jager V.: Inhibition of prostaglandin and thromboxane A2 generation by low-dose aspirin at the site of plug formation in man in vivo. *Circulation* 1987;75:1025-1029.
24. O'Brien JR.: Effects of salicylates on human platelets. *Lancet* 1968;1:779-83
25. Saltiel E; Ward A.: Ticlopidine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in platelet dependent disease states. *Drugs* 1987;34:222-226.

26. DiMinno G; Cerbone AM; Mattioli PL.: Functionally thrombotic state in normal platelets following the administration of ticlopidine. *J Clin Invest* 1985;75:328-38.
27. Gent M; Blakely JA; Easton JD.: The Canadian American Ticlopidine study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220.
28. Hass WK; Easton JD; Addams HP.: A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high risk patients. *N Engl J Med* 1989;321:501-507.
29. Janson L; Bergqvist D; Boberg J.: Prevention of myocardial infarction and stroke in patients with intermittent claudication. Effects of ticlopidine: results from STIMS, the Swedish ticlopidine Multicenter Study. *J Intern Med* 1990;227:301-308.
30. Balsano F; Rizzon P; Violi F.: Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina: a controlled multicenter clinical trial. *Circulation* 1990;82:17-26.
31. Linnet R; David JL; Magotteaux P.: Prevention of aorto-coronary bypass graft occlusion: beneficial effect of ticlopidine on early and late patency rate of venous coronary bypass graft: a double-blind study. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1987;94:773-83.
32. Hirsch J; Dalen JE; Fuster V.: Aspirin and other platelet active drugs: the relationship between dose, effectiveness and side effects. *CHEST* 1992;102:327S-336S.
33. Haynes RB; Sandler RS; Larson EB.: A critical appraisal of ticlopidine a new antiplatelet agent: effectiveness and clinical

indication for prophylaxis of atherosclerotic events.

Arch Intern Med 1992; 152: 1376-1380.