

Terapéutica antitrombótica en la enfermedad cardiovascular. Guía para el manejo farmacológico

MARCELO CASEY*, ALBERTO E. BALLESTER†, GUILLERMO A. MONT

RESUMEN

La terapéutica antitrombótica es un tema de continua actualización, tanto en lo que respecta a sus indicaciones como a la aparición de nuevos agentes farmacológicos, lo que hace dificultosa su aplicación para el médico actual. Nuestra intención **es enunciar sugerencias basadas sobre revisiones de** la literatura y las recomendaciones emitidas por la American Heart Association, el American College of Cardiology, el American College of Chest Physicians y por la Sociedad Argentina de Cardiología. El temario incluye trombosis venosa profunda, embolia de pulmón, angina inestable e IAM no Q, IAM transmural, angioplastia transluminal coronaria, cirugía de revascularización miocárdica, fibrilación auricular, prótesis valvulares mecánicas, estenosis mitral, miocardiopatía dilatada y accidente cerebrovascular isquémico.

En esta guía se incorporan fármacos de aparición reciente, como los **nuevos agentes antiplaquetarios** y las heparinas de bajo peso molecular. Se precisan las indicaciones y las dosis de las drogas para la antiagregación plaquetaria, la anticoagulación y la trombólisis en las distintas categorías diagnósticas. REV ARGENT CARDIOL 1999; 67: 663-673.

Palabras clave **Terapéutica antitrombótica - Antiagregación - Anticoagulación - Trombólisis**

1. INTRODUCCION

La terapéutica antitrombótica en la enfermedad cardiovascular es un tema que tuvo una gran expansión. A consecuencia de ello existe una gran cantidad de publicaciones, pero a veces la información se encuentra dispersa o es confusa. Dado que a pesar de una indicación correcta pueden existir complicaciones serias con el uso de estas drogas, creemos que existe lugar para una publicación que compendie varias revisiones de la literatura y las recomendaciones del American College of Chest Physicians Fifth Consensus Conference, del American College of Cardiology, de la American Heart Association y de la Sociedad Argentina de Cardiología sobre terapia antitrombótica. Estas sugerencias son una puesta al día de las recomendaciones internacionales y sólo aspiran a servir de guía actualizada en el tema.

Problemas específicos de la terapia antitrombótica

En pocas áreas de la medicina las complicaciones pueden ser tan asoladoras como un accidente cerebrovascular (ACV) invalidante. Hay una tendencia natural a responsabilizar al médico incluso antes de que los hechos sean analizados. Debemos ser conscientes de que las complicaciones (como lo es el ACV hemorrágico) van a ocurrir en un pequeño pero predecible porcentaje de pacientes en los cuales la terapia antitrombótica está perfectamente indicada. Por ello, cuando el manejo terapéutico está avalado por publicaciones científicas, que demuestran claramente el beneficio de esa forma de proceder, el médico está más protegido contra acusaciones injustificadas ante una complicación.

Aplicación práctica de las recomendaciones

Estas guías están escritas en la comprensión de

Distrito Conurbano Norte, SAC

* Para optar a Miembro Titular SAC

† Miembro Titular SAC

Trabajo recibido para su publicación: 1/99 Aceptado: 6/99

Dirección para separatas: Area docente, Hospital de Vicente López, Hipólito Yrigoyen 1757, (1636) Vicente López, Provincia de Buenos Aires, Argentina

que algunas de las terapéuticas e intervenciones cardiovasculares actuales requieren instituciones con recursos humanos y técnicos adecuados para el diagnóstico y el manejo de las nuevas terapias. Estos recursos no están disponibles en todas las áreas geográficas, situación que condiciona la elección de la conducta terapéutica.

Sistema de clasificación del American College of Cardiology y de la American Heart Association (ACC/AHA) para las indicaciones de un procedimiento diagnóstico, una terapéutica o intervención.

Clase I: condición en la que hay evidencia y/o acuerdo general en que un procedimiento o tratamiento es beneficioso, útil y efectivo.

Clase II: condición en la que la evidencia es conflictiva y/o las opiniones divergen acerca de la utilidad/eficacia de un procedimiento o tratamiento.

Clase IIa: el peso de la evidencia/opinión está a favor de su utilidad/eficacia.

Clase IIb: la utilidad/eficacia no está bien establecida por evidencia/opinión.

Clase III: condición en la que hay evidencia y/o acuerdo general en que un procedimiento/tratamiento no es beneficioso, útil/efectivo y en algunos casos puede ser perjudicial.

2. TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA/ TROMBOEMBOLISMO PULMONAR

a) Factores de riesgo

La profilaxis de la enfermedad tromboembólica tiene gran importancia ya que el tromboembolismo pulmonar (TEP) es una complicación grave. Por ejemplo, en el caso de una fractura de cadera, el TEP es responsable de un 14% de su mortalidad global y en un gran porcentaje de los casos los pacientes que mueren de TEP lo hacen a los 30 minutos del episodio agudo, antes de que la anticoagulación pueda ser útil.

Una profilaxis efectiva depende del conocimiento de los factores de riesgo clínicos, que incluyen:

Edad > 40 años, inmovilidad prolongada o parálisis, trombosis venosa profunda (TVP) previa, cirugía de cáncer, cirugía mayor (más riesgo si coexisten várices, obesidad o duración prolongada de la cirugía), cirugía ortopédica mayor (cadera, rodilla), fractura de la pelvis, el fémur o la tibia., catéter en la vena femoral, sepsis, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia cardíaca congestiva, infarto de miocardio, ACV, síndrome nefrótico, estrógenos en dosis altas, síndromes protrombóticos: pacientes con anticuerpos antifosfolípidicos, resistencia a la pro-

Tabla 1
Regímenes antitrombóticos para prevenir el tromboembolismo venoso

Dosis baja de HNF	5.000 UI de heparina cada 8-12 h, comenzando 1-2 h antes de la operación
Dosis ajustada de heparina sc	3.500 UI de heparina cada 8 h con ajuste de dosis posoperatoria de \pm 500 UI para mantener el KPTT a valores normales altos (manteniendo el KPTT en valores de 1 a 1,5 veces el valor basal)
HBPM*	<p>Cirugía general</p> <p><i>Riesgo moderado:</i></p> <p>Dalteparina, 2.500 UI 1-2 h antes de la cirugía y una vez por día después de la cirugía</p> <p>Enoxaparina, 2.000 UI 1-2 h antes de la cirugía y una vez por día después de la cirugía</p> <p>Nadroparina, 3.100 UI 2 h antes de la cirugía y una vez por día después de la cirugía</p> <p><i>Riesgo alto:</i></p> <p>Dalteparina, 5.000 UI 10-12 h antes de la cirugía y una vez por día después de la cirugía</p> <p>Enoxaparina, 4.000 UI 10-12 h antes de la cirugía y una vez por día después de la cirugía</p> <p>Enoxaparina, 3.000 UI dos veces por día, comenzando 12-24 h después de la cirugía</p> <p>Cirugía ortopédica</p> <p>Dalteparina, 5.000 UI 8-12 h antes de la cirugía y una vez por día, comenzando 12 h después de la cirugía</p> <p>Enoxaparina, 3.000 UI dos veces por día, comenzando 12-24 h después de la cirugía o 4.000 UI una vez por día, comenzando 10-12 h antes de la cirugía</p> <p>Nadroparina, 40 UI/kg 2 h antes de la cirugía y una vez por día después de la cirugía por 3 días; luego la dosis es incrementada a 60 UI/kg una vez por día</p> <p>Lesión espinal aguda</p> <p>Enoxaparina, 3.000 UI dos veces por día</p> <p>Politraumatismo</p> <p>Enoxaparina, 3.000 UI dos veces por día, comenzando 12-36 h después de la lesión</p> <p>Condiciones médicas</p> <p>Dalteparina, 2.500 UI una vez por día</p> <p>Enoxaparina, 3.000 UI una vez por día</p>
CNI/Medias elásticas	Inmediatamente antes de la operación y continuar hasta la deambulaci3n completa

* Dosis expresada en unidades anti Xa; usar con precauci3n en paciente con anestesia/analgésia raquídea o epidural. (1)

teína C activada (factor V de Leiden), deficiencia de antitrombina III o de proteínas C y S.

b) Profilaxis de la TVP

Las estrategias terapéuticas para implementar en la profilaxis de la TVP **en** este grupo de pacientes son las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), la heparina no fraccionada (HNF) (sódica o cálcica), la anticoagulación oral y los métodos no farmacológicos (compresión neumática intermitente [CNI] o medias elásticas). (1, 2)

Los esquemas de dosificación de las heparinas se muestran en la Tabla 1.

Cirugía general

Riesgo bajo

Cirugía menor no complicada en pacientes < 40 años, sin factores de riesgo clínico.

Profilaxis: no requiere medidas específicas más que la deambulación precoz.

Riesgo moderado

Cualquier cirugía en pacientes de 40-60 años; cirugía mayor en pacientes < 40 años sin otros factores de riesgo; cirugía menor en pacientes con factores de riesgo.

Profilaxis: HNF (sódica o cálcica) 5.000 UI cada 12 horas por vía subcutánea (sc) o HBPM (dosis en la Tabla 1) o CNI o medias elásticas.

Riesgo alto

Cirugía mayor en pacientes > de 60 años sin otros factores de riesgo; cirugía mayor en pacientes de 40-60 años con factores de riesgo adicionales.

Profilaxis: HNF sódica o cálcica 5.000 U cada 8 horas sc, o HBPM sc (dosis en la Tabla 1) o CNI en pacientes en quienes la heparina se encuentra contraindicada.

Riesgo muy alto

Cirugía mayor en pacientes > 40 años con enfermedad tromboembólica previa o enfermedad maligna o estado de hipercoagulabilidad: pacientes con cirugía ortopédica electiva mayor de miembros inferiores o fractura de cadera o politraumatismo o lesión de la médula espinal.

Profilaxis: asociación de métodos farmacológicos: HNF 5.000 UI cada 8 horas sc o HBPM sc (dosis en la Tabla 1) con no farmacológicos (CNI). En pacientes muy seleccionados se puede emplear anticoagulación oral con una razón internacional normatizada (RIN) de 2 a 3. Son elegibles para anticoagulación oral aquellos pacientes candidatos a profilaxis por tiempos prolongados por la presencia de enfermedad maligna, paresia de miembros inferiores,

tromboembolia previa u obesidad. En estos casos, una opción es iniciar la profilaxis con heparina de bajo peso y superponer la anticoagulación oral con la administración de heparina y hasta lograr un nivel de RIN de 2 a 3, momento en que se suspende la heparina.

Cirugía ortopédica

Reemplazo electivo de cadera

En pacientes que van a ser sometidos a reemplazo electivo de cadera se recomienda que la profilaxis se realice con HBPM (comenzando 12 a 24 horas después de la cirugía, dosis en la Tabla 1), o dosis ajustadas de HNF (comenzando en el preoperatorio) llevando el tiempo de tromboplastina parcial (KPTT) a 1 a 1,5 veces el basal o anticoagulantes orales (RIN = 2 a 3) comenzando en el preoperatorio o inmediatamente después de la cirugía. Las medidas de profilaxis deben mantenerse por un período no menor de 7 a 10 días.

Reemplazo electivo de rodilla

La TVP luego de un reemplazo de rodilla es frecuente y especialmente refractaria a las medidas de profilaxis. Se han mostrado útiles para la prevención: 1) La CNI comenzada antes o inmediatamente después del posoperatorio y mantenida hasta la deambulación plena tiene el inconveniente de la intolerancia del paciente y la necesidad de que sea suspendida durante la terapia física. 2) HBPM comenzando 12 a 24 horas después de la cirugía (dosis en la Tabla 1). 3) Anticoagulantes orales (RIN = 2 a 3) comenzando en el preoperatorio o inmediatamente después de la cirugía.

La duración de la profilaxis debería extenderse por un período de 7 a 10 días. Con la información disponible actualmente no se puede recomendar el régimen de HBPM sobre el de anticoagulación oral o sobre la CNI, por lo que es aconsejable que la elección se haga teniendo en cuenta el contexto clínico, la mayor probabilidad de sangrado local con HBPM y la relación costo/eficacia.

Fractura de cadera

La población de pacientes que presenta fractura de cadera en general es anciana y tiene un alto riesgo de sangrado por el traumatismo reciente, aun sin medidas de profilaxis de la TVP. La mortalidad y la incidencia de TVP y TEP son elevadas. No existen estudios comparativos entre las distintas estrategias de profilaxis. Se recomienda HBPM (dosis en la Tabla 1) o anticoagulación oral en dosis ajustada para mantener una RIN en 2 a 3. La recomendación de HBPM o anticoagulación oral es del tipo A2 (esta clasificación del American College of Chest Physi-

cians [ACCP] significa que existen estudios bien diseñados, pero los resultados son equívocos y no hay una clara tendencia de que los beneficios superen los riesgos).

Neurocirugía

Cirugía intracraneana

El método de elección es la profilaxis no farmacológica (CNI con medias elásticas o sin ellas) debido al riesgo aumentado de sangrado intracraneano. De todas maneras, la HBPM sola o combinada con los métodos no farmacológicos son una alternativa válida.

Lesión de la médula espinal

La HNF en dosis bajas, las medias elásticas y la CNI no son eficaces si se utilizan por separado. Se recomienda la profilaxis con HBPM o la asociación de medias elásticas y CNI si se contraindican los medios farmacológicos.

Traumatismo

Aquellos pacientes con factor de riesgo identificable deben recibir profilaxis con HBPM que se debe comenzar tan pronto como se considere que el riesgo de inducir sangrado es bajo. Si la profilaxis con HBPM debe ser demorada por esta causa debe indicarse CNI. En pacientes con alto riesgo de tromboembolismo y profilaxis subóptima debe considerarse el seguimiento con eco Doppler venoso.

Condiciones médicas

En contraste con los pacientes quirúrgicos la profilaxis en los pacientes hospitalizados por causas clínicas está menos estudiada. Entidades clínicas como infarto agudo de miocardio (IAM) y el ACV isquémico tienen una incidencia de TVP en grupos control sin profilaxis del 24% y el 63%, respectivamente. Otro grupo para tener en cuenta son los portadores de insuficiencia cardíaca con infecciones respiratorias o sin ellas. Las medidas profilácticas son la HNF en dosis bajas o HBPM.

Se debe administrar warfarina 1 mg diariamente o HBPM cada 24 horas a los pacientes que tienen catéteres venosos centrales por tiempo prolongado, para prevenir la trombosis axilar-subclavia.

c) Tratamiento común TVP-TEP

La TVP y el TEP se deberían considerar como parte del mismo proceso patológico. En un estudio, alrededor del 40% de los pacientes con TVP, pero sin síntomas de TEP, tenían evidencias de éste en el centellograma pulmonar.

El tratamiento básico para los pacientes con enfermedad tromboembólica es la anticoagulación. Sin embargo, hasta el momento existen divergencias en

la necesidad de anticoagular las TVP infrapatelares. El 5° Consenso de Terapia Antitrombótica establece la necesidad de anticoagular durante 3 meses o controlar con pruebas no invasivas durante 7 a 10 días una posible extensión proximal del trombo. (3)

Heparina. HNF o HBPM. El período mínimo es de 5 días, pero se prolonga a 7 días si el diagnóstico es TEP o TVP masiva iliofemoral. (3)

Dosis:

1. Heparina no fraccionada: bolo 80 UI/kg, luego 18 UI/kg/h (IV, con bomba infusora, llevando el KPIIT a 1,5-2,5 del valor basal).

2. Heparina de bajo peso:

Enoxaparina [Clexane®]	1 mg/kg c/12 h se
Nadroparina [Fraxiparina®]	< 55 kg 12.500 UI c/12 h se
	55-80 kg 15.000 UI c/12 h se
	>80kg 17.500 UI c/12 h se
Dalteparina [Ligofragmi®]	120 UI/kg c/12 h se

Anticoagulación oral. Acenocumarol (Sintrom®) o warfarina [Coumadin®] (RIN 2 a 3), como mínimo durante 3 a 6 meses. La anticoagulación debe mantenerse mientras persista un síndrome protrombótico o permanezcan los factores de riesgo (como cáncer) o exista recurrencia de la enfermedad tromboembólica. (3,4)

La anticoagulación oral se debe iniciar junto con la heparina si se emplea warfarina (recuérdese que su vida media es de 40 horas); en cambio, se esperan 24-48 horas si se utiliza acenocumarol. La indicación de heparina debe mantenerse hasta alcanzar un valor de RIN > 2 en 2 días consecutivos. Algunos prefieren el seguimiento de la anticoagulación oral con niveles de factor II (vida media de 72 horas, el último en descender con la anticoagulación oral); sin embargo esta conducta no está consensuada.

Trombólisis. Si bien aún no existe un consenso definitivo sobre el uso de los trombolíticos, las indicaciones mayoritariamente aceptadas son: (4, 5)

1. TEP confirmado o con alta sospecha clínica, dentro de los 14 días, más:

a) Compromiso hemodinámico (p. ej., hipotensión), y/o

b) Disfunción del ventrículo derecho (VD) moderada a severa (en eco Doppler).

2. TVP masiva iliofemoral.

Trombolíticos:

-rtPA (Actilyse®): 100 mg IV en 2 horas.

-Estreptoquinasa (Estreptoquinasa®) bolo: 250.000 UI y 100.000 UI/h durante 24 horas*.

-Uroquinasa (Ukidan®) bolo: 4.400 UI/kg y 2.200 UI/kg/h durante 12 horas.

* Nota: la estreptoquinasa tiene mayor incidencia de complicaciones hemorrágicas en relación con los otros trombolíticos.

Filtro en la vena cava inferior. Indicación: (3, 4)

1. Recurrencia tromboembólica bajo un rango adecuado de anticoagulación.
2. Contraindicación absoluta al tratamiento anticoagulante en pacientes con trombosis venosa proximal o TEP.

La facilidad de implante y la baja frecuencia de complicaciones son las ventajas de estos filtros. La principal desventaja es que la protección que brindan en la prevención del TEP es incompleta y que requieren anticoagulación oral una vez que desaparece el riesgo de hemorragia, ya que tienden a trombosarse. Existen en la actualidad filtros removibles que permiten su retiro una vez desaparecido el riesgo de tromboembolia.

3. ANGINA INESTABLE - IAM no Q

Al tratamiento clásico con aspirina y heparina, en los últimos años se han agregado los inhibidores de la glucoproteína IIb-IIIa (GP IIb-IIIa) y las heparinas de bajo peso molecular.

a) Aspirina

En todos los pacientes, salvo contraindicación absoluta, por ejemplo, ACV hemorrágico o alergia a la aspirina.

1. AAS carga: 160-325 mg VO; mantenimiento: 80-325 mg.
2. Intolerancia al AAS: ticlopidina 250 mg cada 12 horas (la principal reacción adversa es la leucopenia que se observa a partir del mes). (6)

b) Heparina

Indicación: angina inestable (AI) de moderado a alto riesgo o IAM no Q. (7-10)

Dosis:

- Heparina IV: bolo 80 UI/kg, luego 18 UI/kg/h durante 48-72 horas IV; o
- Enoxaparina (Clexane®): 1 mg/kg sc cada 12 horas durante 48-72 horas.
- Dalteparina (Ligofragmin®): 120 U1/kg sc cada 12 horas, durante 48-72 horas.

La enoxaparina y la dalteparina son las únicas heparinas de bajo peso molecular aprobadas por la Administración Nacional de Medicamentos (ANMAT) para este contexto. La enoxaparina se demostró superior en el tratamiento de la AI sobre la heparina no fraccionada en los ensayos ESSENCE y TIMI 11B. La utilidad de la dalteparina se basa sobre dos ensayos: el FRISC, que evidenció una reducción de eventos isquémicos en relación con el placebo y el FRIC, que demostró que los efectos eran equivalentes en relación con la heparina no fraccionada. (11-14)

c) Antiplaquetarios inhibidores de la GP IIb-IIIa

La vía final común de la agregación plaquetaria,

independiente del estímulo que produzca su activación, es mediada por los receptores de la GP IIb-IIIa. Los antagonistas de la GP IIb-IIIa previenen la agregación plaquetaria inhibiendo la unión del fibrinógeno a esos receptores plaquetarios. Pueden unirse al receptor en forma irreversible, como el anticuerpo monoclonal abciximab, o por inhibición competitiva reversible, como el eptifibatide o el tirofiban.

Indicación: debido a la limitada experiencia clínica, aún no existe consenso acerca de su uso. Por el momento, para esta terapéutica se deberían considerar las AI de alto riesgo o refractarias al tratamiento, en pacientes internados en una unidad coronaria. (15)

Contraindicaciones: hipersensibilidad conocida a cualquier componente de estos productos, hemorragia interna activa o historia de diátesis de sangrado dentro de los últimos 30 días, historia de hemorragia, neoplasia, malformación arteriovenosa o aneurisma del SNC, recuento de plaquetas < 100.000, antecedente de ACV dentro de los últimos 30 días o cualquier antecedente de ACV hemorrágico, cirugía mayor o traumatismo severo dentro de los últimos 30 días, historia o sospecha de disección aórtica, hipertensión arterial (sistólica > 180, diastólica > 110), administración de anticoagulantes orales dentro de la semana, uso concomitante de otro agente anti-IIb IIIa, pericarditis aguda. La dosis debe ajustarse si existe insuficiencia renal.

Para la angina inestable, los inhibidores de la GP IIb-IIIa deben ser asociados con aspirina y HNF. (15-20) Cuando se realiza una angioplastia transluminal coronaria (ATC) para el tratamiento del AI y el paciente recibió inhibidores de la GP IIb-IIIa, no debe indicarse heparina pos-ATC, ya que no hay evidencias de que mejore el pronóstico y aumenta el riesgo de sangrado.

La Food and Drug Administration (FDA) y la ANMAT hasta el momento sólo aprobaron el abciximab, el eptifibatide y el tirofiban.

Abciximab (ReoPro®). Indicación específica: cardiología intervencionista y angina inestable refractaria en plan de angioplastia dentro de las 24 horas. (18) Dosis pre-ATC: bolo de 0,25 mg/kg, infusión 0,125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min) durante 18 a 24 horas hasta la ATC. Mantener la infusión hasta 2 horas después del procedimiento. La heparina se suspende pos-ATC.

Eptifibatide (Integrilin®). Indicación específica: AI con conducta intervencionista o sin ella; sin embargo, los hallazgos del estudio PURSUIT y el panel de la FDA muestran que el beneficio del eptifibatide se ve en los pacientes en los que se asocia un tratamiento intervencionista. (16,19) Dosis: bolo de 180 µg/kg, infusión 2 µg/kg/min, hasta 72 horas. Si el paciente es sometido a ATC durante la infusión, ésta debe dis-

minuirse a 0,5.tg/kg/min por un período adicional de 20 a 24 horas pos-ATC. La heparina se suspende pos-ATC.

Tirofiban (Agrastat®). Indicación específica: Al con conducta intervencionista o sin ella; los resultados del estudio PRISM PLUS sumado al panel de la FDA muestran el beneficio del tirofiban tanto en los pacientes que reciben tratamiento médico como intervencionista. (17, 20) Dosis: bolo de 0,4 .tg/kg/min en 30 minutos, infusión 0,1 µg/kg/min, durante 48 a 96 horas. Si el paciente es sometido a ATC se debe mantener la infusión, con igual dosis, 12 a 24 horas pos-ATC. La heparina se suspende pos-ATC.

El efecto del abciximab es irreversible. A las 48 horas de suspendida la infusión, el 50% de las plaquetas se encuentran inactivas. Para efectuar un procedimiento quirúrgico se recomienda en las 48 horas iniciales la administración de concentrados plaquetarios. El efecto del eptifibatide y el tirofiban sobre las plaquetas es reversible, lo que permite planear un procedimiento quirúrgico 6 a 8 horas después de suspendida la infusión.

Las sugerencias del uso de los inhibidores de la GP IIb-IIIa están realizadas sobre la base de los hallazgos de los ensayos CAPTURE (abciximab), PURSUIT (eptifibatide) y PRISM PLUS (tirofiban), el documento del 5° Consenso de Terapia Antitrombótica y los paneles de la IDA. (16-20, 22)

4. IAM TRANSMURAL

a) Aspirina

Se debe dar una dosis de 160 a 325 mg inmediatamente (primera dosis sin capa entérica para asegurar una acción más rápida) y debe ser continuada indefinidamente. En caso de intolerancia a la aspirina se pueden utilizar drogas del grupo de las thienopiridinas. La Guía de IAM de la American Heart Association (AHA) indica a la ticlopidina como de clase IIb. (21) El consenso del ACCP recomienda el clopidogrel. La menor incidencia de reacciones adversas probablemente hace del clopidogrel una alternativa mejor (principales contraindicaciones: historia de hipersensibilidad a la droga o sangrado activo). (22, 23)

b) Heparina

1. Intravenosa en pacientes tratados con rtPA (Actilyse®) o reteplase (Rapilysin®) durante 48 horas.
2. Subcutánea (7.500 U cada 12 horas) en todos los pacientes no tratados con trombolíticos y sin contraindicación a la heparina hasta que comiencen a deambular. Se prefiere la heparina IV en pacientes que tienen alto riesgo de embolia sistémica: IAM grande o anterior, fibrilación auricular (FA), embolia previa o trombo en el ventrículo izquierdo (VI).

Si el paciente ha sido tratado con trombolíticos no selectivos (estreptoquinasa, uroquinasa) y tiene alto riesgo de embolia sistémica (IAM grande o anterior, FA, embolia previa o trombo en el VI), la heparina debe iniciarse cuando el valor del KPTT ha disminuido a 2 veces el valor normal. (22)

c) Trombólisis

Pacientes con angor > 30 minutos, más:

1. Elevación del ST > de 0,1 mv en 2 o más derivaciones contiguas, en IAM < 12 horas de evolución.

2. Bloqueo de rama que dificulta el análisis de la elevación del ST y una historia que sugiere un IAM.

Trombolíticos: rtPA: bolo de 15 mg, luego 0,75 mg/kg en 30 minutos sin exceder los 50 mg, luego 0,5 mg/kg en 60 minutos sin exceder los 35 mg; la dosis total IV no debe exceder los 100 mg en 90 minutos. Se debe administrar heparina desde el momento de la infusión y mantenerla durante 48 horas; bolo de 5.000 UI seguido de infusión de 1.000 UI/h con menos de 80 kg de peso corporal y 1.200 UI/h si el paciente pesa más de 80 kg. Mantener el KPTT 1,5 a 2 veces el valor normal. (24)

Reteplase: doble bolo de 10 + 10U. Cada bolo se administra en forma de inyección intravenosa lenta en no más de 2 minutos. El segundo bolo se administra 30 minutos después de la primera inyección.

Tabla 2
Contraindicaciones para el uso de trombolíticos

Contraindicaciones mayores

- Cualquier historia previa de ACV hemorrágico
- Historia de ACV, demencia o daño del sistema nervioso central dentro del año
- Traumatismo de cráneo o cirugía cerebral dentro de los 6 meses
- Neoplasia intracraneana conocida
- Sospecha de disección de aorta
- Sangrado interno dentro de las 6 semanas
- Sangrado activo o diátesis hemorrágica conocida
- Cirugía mayor, traumatismo o sangrado dentro de las 6 semanas
- Resucitación traumática dentro de las 3 semanas

Contraindicaciones relativas

- Anticoagulación oral
- Pancreatitis aguda
- Embarazo o dentro de la primera semana del posparto
- Úlcera péptica activa
- Ataque isquémico transitorio dentro de los 6 meses
- Demencia
- Endocarditis infecciosa
- Tuberculosis pulmonar activa cavitada
- Enfermedad hepática avanzada
- Trombo intracardíaco
- Hipertensión no controlada (sistólica > 180 mm Hg; diastólica > 110 mm Hg)
- Punción en un vaso no compresible en las 2 semanas previas
- Terapia previa con estreptoquinasa (en caso de nueva indicación de estreptoquinasa)

(Referencia 26)

Hay que administrar heparina concomitantemente. Bolo IV de 5.000 UI de heparina antes de iniciar el reteplase, siguiendo con una infusión de 1.000 UI/h (si el peso es menor de 80 kg) o 1.200 UI/h (si el peso es mayor de 80 kg), que se comienza luego del segundo bolo de reteplase. Mantener el KPTT 1,5 a 2 veces el valor normal. (25)

Estreptoquinasa: 1.500.000 UI IV en 1 hora. No requiere administración concomitante de heparina.

Las contraindicaciones para el uso de trombolíticos en el IAM se enumeran en la Tabla 2.

d) Anticoagulantes orales - Terapia **prolongada pos-IAM**

Indicaciones: (21, 27, 28)

Clase I (AHA/ACC) (beneficioso)

1. Como prevención secundaria en pacientes con contraindicación para tomar aspirina crónicamente (si bien esta conducta no es de uso común, es una recomendación de la Guía de IAM del AHA/ACC de 1996. Faltan estudios específicos respecto del papel del clopidogrel en la prevención secundaria pos-IAM).

2. Pacientes pos-IAM con FA persistente.
3. Pacientes con trombo en el VI durante 3-6 meses.

Clase Ha (AHA/ACC) (las evidencias están a favor de su utilidad pero no son definitivas)

1. Pacientes pos-IAM con anormalidad extensa de la motilidad parietal.*
2. Pacientes con FA paroxística.*

* *Nota:* No existe definición sobre el grado de extensión del IAM o la duración de la FA.

5. TERAPIA ANTITROMBOTICA EN LA ANGIOPLASTIA TRANSLUMINAL CORONARIA

Se recomienda el uso de **aspirina** en dosis de 160 a 325 mg, como mínimo 2 horas pre-ATC con el fin de prevenir las complicaciones agudas pos-ATC. El uso pos-ATC de aspirina se recomienda en la prevención secundaria de eventos cardiovasculares. En aquellos pacientes que no pueden recibir aspirina, se usa ticlopidina (Ticlid[®]) 250 mg cada 12 horas/día, que se inicia 24 horas pre-ATC. El **clopidogrel** (Plavix[®], Iscover[®]) en dosis de 75 mg/día es una alternativa válida. El clopidogrel en dosis de carga de 300 mg (4 comprimidos) evita el inconveniente del tiempo de latencia antiagregante de la ticlopidina estimado en 3 a 7 días.

Toda ATC debe ser realizada con **heparina no fraccionada** en dosis suficientes para alcanzar un valor de tiempo de coagulación activado (TCA) mayor de 300 segundos. Se sugiere iniciar el procedimiento con un bolo de 100 U1/kg, administrando

dosis adicionales (usualmente 25 a 50 UI/kg) en bolo en el caso de que no se alcance el valor de TCA deseado. Si la ATC se realiza con abciximab, el bolo inicial debe ser de 70 UI/kg a fin de llegar a un valor de TCA de 220 a 270 segundos.

Si bien en la literatura se recomienda el monitoreo de la heparinización intra-ATC con TCA, dado que muchos centros no cuentan con esta tecnología se puede recurrir al KPTT para asegurarse de que el valor esté 3 a 4 veces por encima del basal.

Los introductores deben ser retirados cuando el valor de TCA es < 170 segundos o el KPTT < 1,5 veces el valor basal para asegurar la hemostasia local. (29)

No se recomienda el uso de rutina de heparina no fraccionada posprocedimiento. En el caso del implante de *un stent* coronario, a la **aspirina** debe sumarse **ticlopidina** (Ticlid[®]) en dosis de 250 mg cada 12 horas por un período de 14 a 30 días pos-ATC. Recientemente se han presentado ensayos comparativos de clopidogrel *versus* ticlopidina en pacientes con *stents* coronarios. El beneficio sobre los eventos coronarios es equivalente con reducción de los efectos adversos de la ticlopidina. (30-32)

Las **heparinas de bajo peso** molecular son una terapia adyuvante útil a los antiagregantes para el caso de *stents* de alto riesgo trombótico, aunque aún no existen evidencias en la literatura que recomienden el uso sistemático en esta condición.

Los inhibidores del receptor GP IIb-IIIa deben ser considerados en la ATC de angina inestable o en aquellos portadores de condiciones clínicas o angiográficas de alto riesgo de complicaciones isquémicas pos-ATC. Los resultados de los estudios con abciximab (EPIC, EPILOG) son más concluyentes que con el resto de los inhibidores (RESTORE, IMPACT II). El uso de abciximab se podría considerar en la ATC primaria en el IAM dado que en un estudio (RAPPORT) demostró su utilidad para prevenir las complicaciones isquémicas tempranas recurrentes. (33-38).

Dosis. Abciximab: a) (esquema CAPTURE) cuando se indica la infusión 18 a 24 horas pre-ATC. Bolo: 0,25 mg/kg, infusión 0,125 µg/kg/min (máximo 10 µg/min) durante 18 a 24 horas hasta la ATC. Mantener la infusión hasta 2 horas después del procedimiento. La heparina se suspende pos-ATC; b) (esquema EPILOG) en el caso de que el abciximab se utilice durante la ATC sin infusión previa. Bolo: 0,25 mg/kg, seguido de una infusión de 0,125 µg/kg/min durante 12 horas (máximo 10 µg/min).

Eptiibatide (esquema IMPACTII): bolo de 135 µg/kg, previo a la ATC. Infusión: 0,5 µg/kg/min/24 horas.

Tirofiban (esquema RESTORE): bolo 10 µg/kg, previo a la ATC. Infusión: 0,15 µg/kg/min/36 horas.

Nota: En los tres casos, la heparina se suspende **pos-ATC**.

6. TERAPIA ANTITROMBOTICA EN LA CIRUGIA DE REVASCULARIZACION MIOCARDICA

La aspirina, 325 mg al día durante un año, iniciada 6 horas poscirugía disminuye la incidencia de oclusión del *bypass* venoso. En el caso de que se presente sangrado excesivo, el momento de inicio de la aspirina se posterga hasta que se asegure la hemostasia quirúrgica. La ticlopidina, 250 mg 2 veces al día, es una alternativa válida para la intolerancia a la aspirina.

Para la anastomosis mamario-coronaria el agregado de aspirina no demostró beneficios en relación con el placebo en cuanto al mantenimiento de la permeabilidad del conducto. Su uso se justifica por la enfermedad coronaria subyacente. (39)

7. FIBRILACION AURICULAR

a) Fibrilación auricular crónica

La indicación de anticoagulación oral depende de la edad y factores de riesgo asociados a la fibrilación auricular (FA).

Factores de riesgo de embolia

Edad > 75 años, hipertensión arterial, antecedentes de ACV, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica, insuficiencia cardíaca reciente, deterioro de la función del VI, valvulopatía reumática, válvula protésica.

Otros factores de riesgo como diabetes, coronariopatía, tirotoxicosis, edad de 65-75 años no son tan fuertes o consistentes como los citados **anteriormente**.

Conducta según edad y factores de riesgo

Edad (años) Factores de riesgo* Recomendación

< 65	Ausentes	Aspirina
	Presentes	Acenocumarol, warfarina (Sintrom [®] , Coumadin [®])
65-75	Ausentes	Aspirina o acenocumarol, warfarina
	Presentes	Acenocumarol, warfarina
> 75 años	Todos los pacientes	Acenocumarol, warfarina

* Hipertensión arterial, antecedentes de ACV, ataque isquémico transitorio o embolia sistémica, insuficiencia cardíaca reciente, deterioro de la función del VI, valvulopatía reumática, válvula protésica. (40, 41)

En pacientes > 75 años, la anticoagulación no está contraindicada, el RIN debe acercarse a 2, con controles más frecuentes (cada 2 a 3 semanas). Cuanto más sean los factores de riesgo, mayor peso para la anticoagulación. El riesgo de caídas, traumatismos

o sangrado disminuye el peso de la indicación de la anticoagulación.

El general, el RIN recomendado para una anticoagulación oral efectiva es de 2,5 (rango 2-3). Véanse las recomendaciones específicas para válvulas protésicas.

Factores de riesgo: los mismos mencionados anteriormente.

b) Cardioversión de FA > 48 horas o duración indeterminada

Conducta clásica

Anticoagulación oral, RIN 2 a 3, 3-4 semanas antes y 3-4 semanas poscardioversión, si se restaura el ritmo sinusal. Si no se logra la normalización del ritmo, se adopta la conducta según las recomendaciones del punto anterior.

Cardioversión guiada por eco transesofágico (ETE)

No existen recomendaciones aprobadas para el uso sistemático del ETE. Hay estudios como el ACUTE en curso, por lo que deberemos esperar sus resultados definitivos. En general se propone el siguiente esquema basado en este estudio: (42)

Heparina =* ETE ==> sin trombos intraauriculares => CV, luego anticoagulación 3-4 semanas

Heparina IV = ETE . trombos intraauriculares posponer CV

anticoagular 1 mes = ETE ==> sin trombos intraauriculares =* CV

ETE = con trombos intraauriculares => posponer CV

c) Cardioversión de FA < 48 horas

La necesidad de anticoagular en pacientes con FA < 48 horas es menos clara. Estos pacientes pueden tener trombos auriculares y embolización sistémica. La heparina IV antes de la cardioversión puede ser útil pero no hay datos definitivos a favor de esta postura. (40)

d) Aleteo auricular

Aunque hay recomendaciones taxativas, en la actualidad las opiniones tienden a considerar que en el aleteo auricular la indicación de terapia anticoagulante debería ser semejante a la sugerida para la FA. (40)

8. TERAPIA ANTITROMBOTICA EN PACIENTES CON VALVULAS PROTESICAS

Indicación: (43, 44)

Clase I (AHA/ACC) (beneficioso)

1. Los primeros 3 meses del reemplazo valvular Acenocumarol o warfarina, RIN 2,5 a 3,5.

2. Después de los 3 meses del reemplazo valvular:

Válvulas mecánicas

Reemplazo valvular aórtico (RVA) sin factores de riesgo*	Acenocumarol o warfarina, RIN 2 a 3
Válvula Bivalva o Medtronic Hall	Acenocumarol o warfarina, RIN 2,5 a 3,5
Otras válvulas de disco o Starr-Edwards	Acenocumarol o warfarina, RIN 2,5 a 3,5
RVA + factores de riesgo*	Acenocumarol o warfarina, RIN 2,5 a 3,5
Reemplazo valvular mitral (RVM)	Acenocumarol o warfarina, RIN 2,5 a 3,5

Bioprótesis

RVA sin factores de riesgo*	Aspirina, 80 a 100 mg/día
RVA + factores de riesgo*	Acenocumarol o warfarina, RIN 2 a 3
RVM sin factores de riesgo*	Aspirina, 80 a 100 mg/día
RVM + factores de riesgo*	Acenocumarol o warfarina, RIN 2,5 a 3,5

Clase IIa (las evidencias están a favor de su utilidad)

1. Si el paciente no está tomando aspirina, agregar aspirina 80 a 100 mg/día.
2. Acenocumarol o warfarina, RIN 3,5 a 4,5 en pacientes de alto riesgo cuando no se puede usar aspirina.

* *Factores de riesgo:* fibrilación auricular, disfunción del VI, tromboembolismo previo y síndromes protrombóticos. (43,44)

9. ANTICOAGULACION EN ESTENOSIS MITRAL

Indicación: (43)

Clase I (AHA/ACC) (beneficioso)

Pacientes con fibrilación auricular paroxística o crónica.

Pacientes con un evento embólico previo.

10. MIOCARDIOPATIA DILATADA

La anticoagulación oral está indicada cuando existe fibrilación auricular, embolia previa o trombo reciente en el VI. (45)

Un ensayo retrospectivo (SOLVD) mostró beneficio de la anticoagulación oral cuando hay deterioro de la función ventricular izquierda (fracción de eyección < 35%). Sin embargo, como lo señala Goldhaber, no existe hasta ahora ningún ensayo aleatorio que avale el uso de anticoagulación oral en la disfunción del VI no acompañada de otros factores de riesgo. (46,47)

11. ACV ISQUEMICO RECIENTE

a) Pacientes elegibles para trombólisis (esta práctica sólo es aplicable en centros de alta complejidad)

Indicaciones: (48)

Paciente > 18 años.

Déficit neurológico establecido < 3 horas de presentación.

Tomografía axial computarizada (TAC) de cerebro basal negativa para hemorragia y sin evidencia de signos mayores y tempranos de infarto isquémico.

Trombolítico de elección: rtPA (la estreptoquinasa no está recomendada).

Dosis: 0,9 mg/kg (máximo 90 mg). Bolo 10% de la dosis, infusión a pasar en 60 minutos.

Criterios de exclusión para el tratamiento:

- Síntomas neurológicos menores o reversibles.
- Signos de hemorragia en el sistema nervioso central.
- ACV o traumatismo de cráneo severo en los 3 meses previos.
- Hemorragia gastrointestinal o genitourinaria en las 3 semanas previas.
- Hipertensión sistólica > 185 mm Hg, o diastólica > 110 mm Hg.
- Glucemia < 50 mg o > 400 mg.
- Sospecha de hemorragia subaracnoidea.
- Punción arterial en sitio no compresible o punción lumbar < 1 semana.
- Signos de pericarditis pos-IAM.
- Mujeres embarazadas.
- RIN de base: > 1,7.

Los antiagregantes plaquetarios deben ser iniciados recién a las 24 horas.

b) Pacientes no elegibles para trombólisis

Aspirina. 160-325 mg/día, dentro de las 48 horas del ACV

Ticlopidina (intolerancia a la aspirina) 250 mg cada 12 horas. (49, 50).

Heparina. Los datos en la literatura sobre el uso de heparina IV aún no son concluyentes. El bolo IV está contraindicado.

Se debe considerar el uso temprano de heparina (por 3 a 5 días) cuando el origen del ACV es cardioembólico (FA - prótesis), en el ACV isquémico por lesiones ateroscleróticas de grandes arterias o en el ACV progresivo cuya etiología es sospechosa de tromboembolismo en curso. Deberá descartarse la presencia de hemorragia o infarto grande en la TAC. No existen datos en la literatura que avalen el uso de heparina de bajo peso o heparina no fraccionada subcutánea. (49)

c) Prevención secundaria del ACV isquémico

1. Aterotrombótico: aspirina en dosis de 50 a 325 mg (aún no está definida la dosis en este territorio). Otras opciones son ticlopidina 250 mg cada 12 horas o clopidogrel 75 mg/día. (49)

2. Cardioembólico: anticoagulación oral crónica (RIN 2-3). (49)

SUMMARY

ON FOCUS
ANTITHROMBOTIC THERAPY OF
CARDIOVASCULAR DISEASE

Antithrombotic therapy indications and the use of new pharmacological agents change continuously. To be updated turns harder every day and it needs a continuous effort to find information that is spread in a great number of publications. This goal of this paper give a picture of the state of the art in antithrombotic therapy and summarize the bibliographic reviews and the guidelines issued by the American Heart Association, the American College of Cardiology, the American College of Chest Physicians and the Argentine Society of Cardiology. The reviewed items include thromboembolic disease, unstable angina and non-Q wave acute myocardial infarction, Q wave acute myocardial infarction, percutaneous transluminal coronary angioplasty, coronary bypass surgery, atrial fibrillation, prosthetic cardiac valve replacement, dilated cardiomyopathy and ischemic stroke.

Therapeutic strategies, indications, doses and recommended combinations of anticoagulant drugs, thrombolytic drugs and platelet antiaggregant drugs are reviewed for each of the different diagnostic categories.

Key words Antithrombotic therapy - Guidelines -
Pharmacological approach - Surgical procedures

BIBLIOGRAFIA

1. Clagget C, Anerson F, Geerts W y col. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998; 114:531S-560S.
2. Hirsh J, Hoak J. Management of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Circulation* 1996; 93: 2212-2245.
3. Hyers T, Agnelli G, Hull R y col. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease. *Chest* 1998;114: 561S-578S.
4. Goldhaber S. Pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1998; 339: 93-104.
5. Konstantinides S, Geibel A, Olschewski M y col. Association between thrombolytic treatment and the prognosis of hemodynamically stable patients with major pulmonary embolism. *Circulation* 1997; 96:882-888.
6. Balsano F. Antiplatelet treatment with ticlopidine in unstable angina. *Circulation* 1990; 82: 17-25.
7. Raschke R, Rely B, Guidry J y col. The weight-based heparin dosing nomogram compared with a "standard care" nomogram. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-881.
8. Thérout P, Quimet H, McCans y col. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 17:1105-1111.
9. Thérout P, Waters D, Shigang Q y col. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-2048.
10. Consenso de cardiopatía isquémica. *Rev Argent Cardiol* 1997; 65 (Suppl II): 33-53.
11. ESSENCE Study Group. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary disease. *N Engl J Med* 1997; 337: 447-452.
12. FRISC Study Group. Low molecular weight heparin during instability in coronary artery disease. *Lancet* 1996; 347: 561-568.
13. FRIC Study Group. Comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary disease. *Circulation* 1997; 96: 61-68.
14. Antmann A, Cohen M, Radley D y col. Enoxaparin for unstable angina/non Q wave myocardial infarction: meta-analysis of TM 11B and ESSENCE. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 351A.
15. Thérout P, Fuster V. Acute coronary syndromes. Unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97:1195-1206.
16. Thadani U. FDA panel report: January 1998. *Circulation* 1998; 97: 2295-2296.
17. Lindenfeld J. Safety and effectiveness of inhaled nitric oxide and tirofiban for acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 98: 1829-1830.
18. The CAPTURE Investigators. Randomized placebo-controlled trial of abciximab in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-1435.
19. The PURSUIT Trial Investigators. Inhibition of platelet glycoprotein IIb-IIIa with eptifibatid in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1998; 339: 436-443.
20. PRISM-PLUS Study Investigators. Inhibition of the platelet glycoprotein IIb-IIIa receptor with tirofiban in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 338:1488-1497.
21. Ryan TJ, Anderson JL, Antman EM y col. ACC /AHA guidelines for the management of patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 2341-2350.
22. Cairns J, Thérout P, Lewis D y col. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1998; 114: 611S-633S.
23. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1997; 348: 1329-1349.
24. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase or both on coronary patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1993; 329: 1615-1622.
25. GUSTO III Investigators. A comparison of reteplase with alteplase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 337:1118-1123.
26. White HD, Van der Werf F. Thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1632-1646.
27. Smith P, Arnesen H, Holme I. The effect of warfarin on mortality and reinfarction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 1990; 323: 147-152.
28. ASPECT Research Group. Effect of long term anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343: 499-503.
29. Bertrand M, McFadden E, VanBelle E. Antithrombotic treatment in percutaneous transluminal coronary angioplasty and stenting. *En: Verstraete M, Fuster V, Topol E. Cardiovascular thrombosis. Philadelphia, Lippincott, Raven* 1998; pp 573-584.
30. Popma J, Weitz J, Bittl J y col. Antithrombotic therapy in patients undergoing coronary angioplasty. *Chest* 1998; 114: 728S-741S.
31. L'Allier P, Aronow H, Yadav J y col. Is clopidogrel a safe and effective adjunctive antiplatelet therapy for coronary artery stenting? *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 40A.
32. Berger P, Bellot V, Melby S y col. Clopidogrel versus ticlopidine for coronary stents. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33 (Suppl A): 34A.
33. Brener SJ, Barr LA, Burchenal JEB y col. (RAPPORT). Randomized, placebo-controlled trial of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Circulation* 1998; 98: 734-741.
34. EPIC Investigators. Use of a monoclonal antibody directed

- against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1994; 330:956-961.
35. The EPILOG Investigators. Platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *N Engl J Med* 1997; 336: 1689-1696.
 36. The IMPACT II Investigators. Randomized placebo-controlled trial of effect of eptifibatid on complications of percutaneous transluminal coronary intervention. *IMPACT II. Lancet* 1997; 349: 1422-1428.
 37. The RESTORE Investigators. Effect of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty. *Circulation* 1997; 96: 1445-1453.
 38. Madan M, Berkowitz SD, Tchong JE. Glycoprotein lib IIIa integrin blockade. *Circulation* 1998; 98: 2629-2635.
 39. Stein P. Antithrombotic therapy in patients with saphenous vein and internal mammary artery-by-pass grafts. *Chest* 1998; 114: 658S-665S.
 40. Lapaucis A, Albers G, Dallen J y col. Antithrombotic therapy in atrial fibrillation. *Chest* 1998; 114: 579S-589S.
 41. Protowsky EN, Benson W, Fuster V y col. Management of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 1996; 93:1262-1277.
 42. Klein A, Grimm R, Black I y col. Cardioversion guided by transesophageal echocardiography: The ACUTE Pilot Study. *Ann Intern Med* 1997; 126: 200-209.
 43. Bonow RO, Carabello B, de Leon AC Jr y col. ACC/AHA guidelines for the rmanagement of patients with valvular heart disease. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1998; 98: 1949-1984.
 44. Turpie A, Gent M, Lapaucis A y col. Cornparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin *after* heart valve replacernent. *N Engl J Med* 1993; 323: 524-529.
 45. Guidelines for the evaluation and management of heart failure. Report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 1995; 92: 2763-2784.
 46. Al-Khadra A, Salem D, Rand W y col. Warfarin anticoagulation and survival: a cohort analysis from the studies of left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 749-753.
 47. Goldhaber S. Anticoagulation in dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 745-748.
 48. Adams H, Thies W Guidelines for thrombolytic therapy for acute stroke: a supplement for the guidelines for the management of patients with acute ischemic stroke. *Circulation* 1996;94:1167.
 49. Albers G, Easton D, Sacco R y col. Antithrombotic and thrombolytic therapy foi, ischemic stroke. *Chest* 1998; 114: 683S-698S.
 50. Guidelines for the management of transient ischemic attacks. Stroke Council of the American Heart Association. *Stroke* 1994; 25: 1320-1335.

SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA

XVII CONGRESO INTERAMERICANO DE CARDIOLOGIA

XXVI CONGRESO ARGENTINO DE CARDIOLOGIA

Principales conferencias del Congreso en un solo CD-ROM

- Conferencia "Sociedad Interamericana de Cardiología": Placa aterosclerótica: biología, caracterización por imágenes y sus implicancias clínicas. Dr. Valentín Fuster
- Papel de los antagonistas de la aldosterona en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca. Dr. Bertram Pitt
- Manejo del paciente con insuficiencia cardíaca. Dónde estamos y hacia dónde vamos. Dr. Gary Francis
- Endotelio y enfermedad cardiovascular. Presente y futuro. Dr. Paul Vanhoutte
- ¿Qué fármacos de uso clínico tienen efecto proarrítmico? Charles Antzelevitch
- Direcciones futuras en la cirugía mínimamente invasiva. Dr. Randolph Chitwood
- El paciente con hipertensión leve y el paciente con hipertensión severa. Dr. Norman Kaplan
- Logros de 5 décadas de investigación en el estudio de Framingham. Dr. William Kannel
- Conferencia "Dr. Eduardo Braun Menéndez": Estenosis aórtica en el paciente añoso. ¿Cuándo y cómo efectuar el reemplazo valvular? Dr. José Navia
- Conferencia de Clausura: "Insuficiencia cardíaca. En procura del equilibrio". Dr. Carlos Bertolasi

Solicítelo en la Mesa de Entrada de la Sociedad Argentina de Cardiología
Azcuénaga 980. Buenos Aires. Argentina

Valor del CD-ROM: \$ 30