

Heparina de bajo peso molecular, heparina regular o aspirina en el tratamiento intrahospitalario de la angina inestable

ENRIQUE GURFINKEL ^Δ, E. MANOS, R. MEJAIL, M. CERDA, E. DURONTO*, C. GARCIA, A. DAROCA, BRANCO MAUTNER ^{Δ°}

Departamento de Emergencias, Instituto de Cardiología y Cirugía Cardiovascular de la Fundación Favaloro, Buenos Aires, Argentina

^Δ Miembro Titular de la SAC

* Para optar a Miembro Titular de la Sociedad Argentina de Cardiología

[°] Fellow ACC

Trabajo recibido para su publicación: 11/94. Aceptado: 11/94

Dirección para separatas: Dr. Enrique Gurfinkel, Unidad Coronaria del Instituto de Cardiología de la Fundación Favaloro, Belgrano 1746, (1093) Buenos Aires, Argentina

Antecedentes

La angina inestable es un proceso trombótico que requiere tratamiento médico intenso el cual, por el momento, es capaz de inducir complicaciones hemorrágicas severas. Analizamos si la heparina de bajo peso molecular (HBPM), utilizada en altas dosis, ofrece un beneficio potencial.

Material y método

Trabajo randomizado, prospectivo y simple ciego limitado a la angina inestable. Un total de 167 pacientes (p) fueron admitidos luego del último episodio anginoso y randomizados en: Grupo A (aspirina 200 mg/día = 62), Grupo B (aspirina más heparina regular 400 UI/kg/d intravenosa = 51) y C (aspirina + HBPM [CY 216] 214 UIC/kg/2 veces al día subcutánea = 54). Se consideraron como puntos finales: 1) angina recurrente; 2) revascularización de urgencia; 3) IAM; 4) sangrado mayor; 5) muerte. Los eventos se analizaron por el método de chi cuadrado.

Resultados

Total de eventos en el grupo A: 42%; en el B, 57%; en el C: 16,6%. El Grupo C se asoció con una reducción significativa comparado con el A (odds ratio de 3,61 [95% IC, 1,39 a 9,55]; $p = 0,003$) y con el B (odds ratio de 6,59 [95% IC, 2,46 a 18,15]; $p \leq 0,0001$). La angina recurrente se detectó en el 32,2, 43,1 y 16,6% de los Grupos A, B y C respectivamente. La incidencia del Grupo C fue inferior estadísticamente comparada con el A ($p = 0,05$) y también con el B ($p \leq 0,0001$). IAM no fatal en 6 pacientes (4 en el A y 2 en el B). Ninguno en el grupo C ($P = NS$). Se practicaron 8 procedimientos de revascularización: 2 en el A, 5 en el B y 1 en el C. Se detectaron 10 sangrados menores en el B y 1 en el C ($p = 0,006$).

Conclusiones

En este estudio, la HBPM en dosis altas asociada a la aspirina alcanzó resultados significativamente mejores que la aspirina sola o asociada a heparina regular con el propósito de reducir nuevos eventos coronarios en el período intrahospitalario. *Rev Arg Cardiol* 1995; 63 (1): 49-55.

Palabras clave Angina inestable - Heparina de bajo peso molecular - Heparina regular - Aspirina

El fenómeno subyacente en casi todas las manifestaciones clínicas de la isquemia miocárdica es el proceso aterosclerótico coronario. En situaciones que aún desconocemos en su totalidad, una placa ateromatosa

puede lesionarse con la consecuente formación de un proceso trombótico de distinta magnitud, responsable, en la mayoría de los casos, de una condición inestable. (1) La angina inestable es una expresión

aguda de la enfermedad coronaria, que se asocia a un elevado riesgo de infarto y muerte, siendo su rasgo distintivo la impredecibilidad, especialmente en la fase intrahospitalaria. (2, 3) Para detener el proceso trombótico se desarrollaron distintas estrategias terapéuticas, utilizando antiagregantes plaquetarios, anticoagulantes, agentes fibrinolíticos y, últimamente, drogas en fase 2-3 de experimentación, como antitrombóticos y anticuerpos antiglicoproteínas IIB-IIIa.

Estos tratamientos se basan en las observaciones sobre la adhesión y agregación plaquetarias que facilitan la liberación de sustancias vasoconstrictivas como la serotonina, el tromboxano A₂, el factor activador de plaquetas y, por supuesto, la trombina, las que actuando en forma directa sobre el endotelio vascular afectado o facilitando la liberación desde el mismo de otras sustancias, contribuyen a la inestabilidad del cuadro. (4, 5)

Si bien estos fármacos han demostrado reducir la incidencia de eventos coronarios mayores comparados con placebo, los estudios no han podido comprobar claramente la superioridad de alguno de ellos, solo o en combinación. Además, el riesgo hemorrágico al cual son expuestos los enfermos utilizando dichas drogas anticoagulantes o antitrombóticas, ha dado lugar a la búsqueda de otras opciones terapéuticas.

Por tanto, hemos llevado a cabo un trabajo prospectivo y randomizado para comparar la efectividad de diferentes terapéuticas antitrombóticas para el control de la angina inestable y sus consecuencias, aplicando una nueva modalidad farmacológica.

MATERIAL Y METODO

Se diseñó un estudio prospectivo, randomizado y simple ciego. Un total de 171 pacientes internados en la unidad coronaria por angina inestable, con al menos un episodio de dolor en reposo en las últimas 24 horas, dieron su conformidad para su admisión al estudio, según las normas del Comité de Ética de

nuestro instituto.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

- 1) edad mayor de 21 y menor de 80 años;
- 2) angina inestable definida como de reposo o prolongada (igual o mayor a 10 minutos), de aparición espontánea dentro de las 24 hs previas al ingreso;
- 3) evidencia de enfermedad coronaria demostrada por uno o más de los siguientes criterios: a) cambios electrocardiográficos isquémicos (ECG); b) documentación previa de infarto de miocardio; c) algún procedimiento de revascularización no menos de 6 meses antes de su admisión; d) historia de angina de esfuerzo; e) angiografía coronaria previa, demostrando una obstrucción igual o mayor al 70% de la luz arterial; f) angina de reposo sin cambios agudos en el ECG (diagnosticado por al menos dos cardiólogos diferentes); g) prueba de esfuerzo positiva para angor o ST en el último mes;
- 4) que el paciente diera su consentimiento informado.

Se excluyeron los pacientes con:

- 1) infarto de miocardio tipo Q o no Q reciente;
- 2) bloqueo de rama izquierda;
- 3) angina debida a edema pulmonar, taquiarritmia, enfermedad valvular, infarto subagudo (12 semanas), tirotoxicosis, hipertensión o anemia (hemoglobina < 11 g/dl);
- 4) angioplastia y/o cirugía de revascularización miocárdica dentro de los últimos seis meses;
- 5) contraindicaciones para la anticoagulación o antiinflamatorios no esteroideos;
- 6) tratamientos antiagregantes o anticoagulantes previos;
- 7) presencia de alguna enfermedad terminal;
- 8) embarazadas;
- 9) portadores de marcapasos definitivos.

Tratamiento antitrombótico

Los pacientes fueron randomizados para su tratamiento de la siguiente forma (Figura 1):

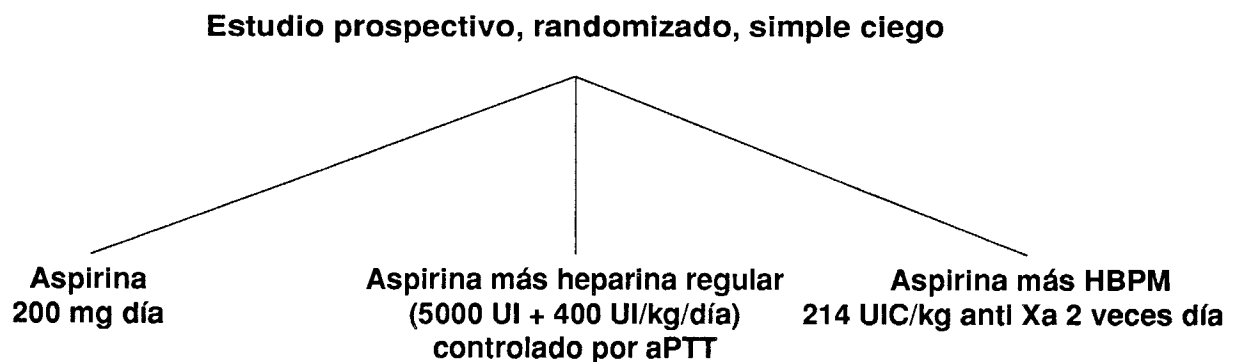


Fig. 1. Diseño del estudio (HBPM: heparina de bajo peso molecular. aPTT: tiempo de activación parcial de la tromboplastina).

Grupo A. Aspirina (As) sola (200 mg/día, oral) según las recomendaciones de la Tercera Conferencia de Consenso sobre Terapéutica Antitrombótica (ACCP, Consensus Conference on Antithrombotic Therapy), más infusión de solución salina y bolo de placebo de Ha. (6)

Grupo B. As 200 mg/día oral más infusión continua de heparina (HR) intravenosa (400 UI/kg/día, usando un nomograma de ajuste de dosis según el peso, luego corregido según el laboratorio) precedido por un bolo de 5000 UI de HR para alcanzar un tiempo de activación parcial de tromboplastina (aPTT) de 2 veces el nivel basal.

Grupo C. As 200 mg/día oral, seguido de 214 Unidades Choay/kg anti-factor Xa de heparina de bajo peso molecular (HBPM) (CY 216 nodraparina cálcica) dos veces al día por vía subcutánea en la región abdominal y una infusión de solución salina y bolo como placebo para HR.

Aquellos pacientes que ingerían aspirina antes de ser admitidos, fueron también randomizados si su consumo era irregular. La terapéutica antitrombótica fue discontinuada al séptimo día de la admisión o si un punto final considerado mayor (señalado más abajo) obligaba a tomar una decisión médica definitiva.

Tratamiento médico

El tratamiento se inició en forma inmediata luego de la randomización, utilizando una terapéutica antianginosa estándar (betabloqueantes y/o antagonistas cálcicos y nitratos por vía intravenosa). Las dosis fueron optimizadas hasta alcanzar una presión sistólica de 130 mmHg o menos y una frecuencia cardíaca de 60 latidos/min o menos.

Pruebas de laboratorio

Se obtuvieron muestras sanguíneas por punción venosa durante la crisis anginosa, con el objeto de analizar enzimas cardíacas, hemograma, glucemia e ionograma plasmático. El dosaje de creatinofosfokinasa (CPK) se realizó utilizando el método UV de acuerdo a la Sociedad Alemana de Química Clínica y el de la banda miocárdica de CPK (CPK-MB) mediante el método inmunológico basado en la inhibición de la subunidad M por anticuerpos anti-M tomando como valores de referencia para CPK: < 110 UI/l (mujeres) y < 130 UI/l (hombres) y para la CPK-MB: < 16 UI/l. Las muestras se repitieron a las 6 y luego cada 12 horas, hasta excluir un infarto en curso.

El aPTT se obtuvo una vez al día o más, según el laboratorio de Hemostasia, hasta mantener dos veces el valor basal.

Angiografía coronaria

La angiografía coronaria se practicó luego de una media de 4,3 días de la randomización, tanto en

aquellos pacientes que necesitaron dicho estudio diagnóstico como en aquéllos que aceptaron voluntariamente ser sometidos al mismo. Esta demora se vinculó al ritmo de trabajo de nuestra institución.

Puntos finales

Se consideraron como tales la aparición de:

- 1) angina recurrente;
- 2) infarto agudo de miocardio fatal o no fatal;
- 3) necesidad de intervención urgente (angioplastia coronaria o cirugía de revascularización miocárdica);
- 4) sangrado mayor definido como una caída de la hemoglobina de 2 gr/dl o más, o necesidad de transfusión;
- 5) muerte.

Análisis estadístico

La presente investigación se inició con una producción estimada de eventos del 36% y con el objeto de reducir un 50% los puntos finales (nivel de confianza alpha del 95% y un poder β del 80%).

El análisis está basado en intención de tratar. Las características basales y los eventos entre los grupos fueron analizados utilizando las pruebas de chi cuadrado o de t, según fuere más apropiado. La prueba de Fisher se utilizó cuando los valores fueron menores de 5. Se utilizó el soft Epi Info Versión 5.0 (World Health Organization, Geneva, Switzerland). Se consideró como significativo un valor de $p < 0,05$.

RESULTADOS

Características clínicas (Tabla 1)

Sobre 432 pacientes con angina evaluados para ingresar al estudio entre mayo de 1993 y marzo de

Tabla 1
Características basales de la población

	Grupo A	Grupo B	Grupo C	p
n = 167	62	51	54	NS
edad (~)	63	64,2	64,1	NS
hombres	45	39	41	NS
mujeres	17	12	13	NS
hipertensión	40	37	37	NS
tabaquismo	23	18	20	NS
dislipemia	15	11	15	NS
IAM previo	18	15	13	NS
R. previa	19	17	20	NS
beta bloq.	34	29	34	NS
calcio antag.	28	24	22	NS
As previa	35	26	30	NS

IAM: infarto agudo de miocardio. R: procedimiento de revascularización. bloq.: bloqueantes. antag.: antagonistas. As: aspirina.

1994, 261 no presentaban criterios de inclusión apropiados.

De los 171 enfermos randomizados, 3 fueron excluidos por rehusarse a continuar participando por sí mismos o por indicación de sus médicos de cabecera, y uno por presentar angiograma normal.

De los restantes 167 pacientes, 62 fueron randomizados al Grupo A, 51 al Grupo B y 54 al C.

Los grupos fueron similares en cuanto a sus características basales, clínicas, electrocardiográficas y angiográficas. Al momento del ingreso, 87 pacientes recibían betabloqueantes, 74 calcioantagonistas, 91 aspirina, 29 inhibidores de la enzima convertidora y 44 nitratos orales (Tabla 1).

Características angiográficas

El estudio angiográfico se practicó en 125 pacientes (74,8%). Por angina recurrente y refractaria, 8 pacientes (4,79%) requirieron angiografía de urgencia. La enfermedad de tres vasos y/o la lesión de tronco estuvieron presentes y distribuidas equitativamente en los tres grupos.

Se apreció lesión de tres vasos en 75 casos (60%). Se observó lesión del tronco de la coronaria izquierda asociada a uno o dos vasos en el 15% de los pacientes (19 enfermos). Es decir que 94 pacientes de los 125 enfermos estudiados (75,2%) padecían de un rasgo angiográfico de riesgo mayor para un evento coronario severo.

Eventos finales (Tabla 2)

El total de eventos en el Grupo A fue de 42%, en el B 43,2% y del 16,6% en el C. El C se asoció con una reducción significativa de eventos comparado con el A (odds ratio de 3,61 [95% IC, 1,39 a 9,55]; $p = 0,003$) y con el B (odds ratio de 6,59 [95% IC, 2,46 a 18,15]; $p \leq 0,0001$). La angina recurrente se detectó en el 32,2, 43,1 y 16,6 % de los grupos A, B y C respectivamente. La combinación de AS + HBPM fue superior a AS (odds ratio 2,38; 95% IC 0,9 a 6,41, $p = 0,05$) y también a AS + HR (odds ratio 6,59; 95% IC 2,46 a 18,15, $p \leq 0,0001$) para evitar la angina recurrente. Seis pacientes evolucionaron al infarto agudo de miocardio no fatal: 4 en el A; 2 en el B y ninguno en el Grupo C (p

= NS). Se practicaron 8 procedimientos de revascularización: 2 en el Grupo A, 5 en el B y 1 en el C. No se observó ningún sangrado mayor y tampoco se registraron óbitos. Se detectaron 10 sangrados menores en el B (9 en sitios de punción para el cateterismo y un hematoma espontáneo) y uno en el sitio de punción para estudio diagnóstico angiográfico en el C ($p = 0,006$).

Complicaciones

Los efectos adversos fueron infrecuentes en este estudio.

La aspirina fue bien tolerada en todos los pacientes.

DISCUSION

Los resultados de este estudio demostraron que la asociación de HBPM más As fue significativamente superior a los otros dos esquemas antitrombóticos, a fin de estabilizar el cuadro de angina inestable lo más rápidamente posible y evitar los eventos isquémicos mayores. Con esta estrategia, la incidencia de isquemia sintomática fue del 16,6% y sólo uno de los pacientes requirió una intervención por cateterismo de urgencia.

Ningún paciente de este grupo de tratamiento presentó efectos indeseables atribuidos a la combinación de drogas (sangrado mayor o algún efecto colateral).

Un gran número de investigaciones han demostrado que la trombosis en el sitio de una placa ateromatosa lesionada es la clave etiológica de la angina inestable. (7) Los productos derivados de la activación de la cascada de la coagulación así como de la lisis, han podido ser detectados en dicha situación clínica y dichos fenómenos son considerados como procesos dinámicos y simultáneos, influyéndose uno al otro. (8-11)

Recientemente demostramos la importancia de la trombosis en la angina inestable por medio de pruebas diagnósticas de hemostasia en el momento del desarrollo del evento y observamos las diferencias significativas que existen en cuanto al comportamiento bioquímico del infarto agudo de miocardio. (12) Este análisis apunta en el mismo sentido que los

Tabla 2
Evolución clínica con el tratamiento

Grupo	N	Event. totales			Ang. recurr.			IAM	I. UR	S. M.	P
		N	%	P	N	%	P				
A	62	26	42	0,003*	20	32,2	0,05*	4	2	-	-
B	51	29	57	0,0001†	22	43,1	0,0001†	2	5	10	0,006†
C	54	9	16,6		9	16,6		-	1	1	

N: número. Event. totales: eventos totales (se excluyen sangrados menores). Ang. recurr.: angina recurrente. IAM: infarto agudo de miocardio. I. UR: intervención de urgencia. S. M.: sangrado menor. *: C vs A, †: C vs B.

estudios realizados por Misuno y colaboradores a través de la visualización intracoronaria del fenómeno trombótico. (13)

Es razonable asumir que la prevención o limitación de la isquemia se acompañarán de una modificación positiva de la historia natural de la angina inestable.

La razón para incluir en el diseño del estudio la rápida randomización se debe a que es bien conocido que cuanto más tempranamente se indican las drogas antitrombóticas menos accidentes coronarios aparecen. (14) De todos modos, la gran mayoría de los eventos mayores ocurrieron, en todos los grupos, dentro de las primeras 48 horas. Esta situación señala a las claras que está presente un intenso proceso trombótico y parecería importante hallar sustancias antitrombóticas estables y de rápida acción.

La utilidad de la heparina en la angina inestable ha sido bien documentada por más de diez años. (15) En nuestro estudio, la combinación de heparina regular más aspirina no ofreció claras ventajas. En este sentido, es importante señalar que, a diferencia de otros estudios, como los de Thérout de 1988 y 1993, la incidencia de lesiones de tres vasos y/o tronco fue mucho mayor en nuestro grupo que en el canadiense, así como la presencia previa de alta carga isquémica (cirugía de revascularización) en relación con los estudios de Cohen (33,5% en el nuestro *versus* 9% en el estadounidense). (14, 16, 17)

La óptima duración del uso de la heparina en la angina inestable es desconocida. Los problemas que conlleva ésta han sido atribuidos, en parte, a la duración inadecuada de la infusión y la facilidad con la que cae en rangos subterapéuticos. (18, 19) En nuestro estudio, aplicamos un nomograma de infusión con el objeto de alcanzar rangos aceptables. El reciente estudio GUSTO demostró que prácticamente en más del 70% del tiempo de seguimiento en que estuvieron los pacientes bajo anticoagulación intravenosa, la heparina se encontraba en niveles inadecuados y subterapéuticos reflejados por el KPTT. (20) La heparina es también afectada por otras sustancias. Productos plaquetarios como el factor antiheparina (PF-4) pueden interferir con la misma, así como la vitronectina, lipoproteínas y superficies vasculares. (21-24) Estas proteínas compiten con la antitrombina III por la unión a las moléculas de heparina induciendo la pérdida del efecto anticoagulante. (25)

Por lo tanto, varios inhibidores de la heparina pueden encontrarse en el plasma, sobre todo si existe un estado protrombótico y, por tanto, estos factores podrían afectar su acción en los pacientes con angina de estas características.

La ruptura de placa se asocia frecuentemente con la activación plaquetaria, dando sustento a la idea de la utilidad de la aspirina en el curso de la angina

inestable. (26, 27) A pesar de ello, el trombo vascular puede ser resistente a la aspirina debido a varias razones.

La lesión de la placa activa, por medio de la trombina, las plaquetas circulantes, un agonista de la agregación que es independiente de su acción. La trombina localizada en el trombo está protegida de la actividad de la heparina y de la aspirina debido a que se presenta con una configuración proteolíticamente activa pero inaccesible. (28) La trombina ya generada y la fibrina formada son incorporadas dentro del coágulo, los cuales pueden implicarse en nuevos episodios isquémicos.

La HBPM se caracteriza por su acción antifactor Xa específica, provocando una prolongación sutil de los tiempos generales de la coagulación como el aPTT, el tiempo de trombina y otros. (29)

Con el objetivo de valorar la seguridad del fármaco, tomamos al azar un número de enfermos tratados en esta investigación pertenecientes a los grupos B y C, analizando el laboratorio de rutina, para observar el comportamiento bioquímico de dichas drogas y dosis. Observamos que, mientras el KPTT se prolongaba significativamente con la heparina regular, con la HBPM se producía un descenso significativo del fibrinógeno, sin alcanzar niveles líticos, y una ligera prolongación del tiempo de trombina.

Esta propiedad como antifactor Xa y también como antitrombótico al ser usada en altas dosis, ha sido analizada también por otros investigadores. (31) La HBPM tiene afinidad mucho menor por las matrices proteicas que la heparina, una biodisponibilidad mayor, vida media prolongada y no necesita ser monitoreada. (32, 33) En este sentido, el reciente ATACS Trial demostró que la anticoagulación prolongada con warfarina es mucho más estable que la heparina regular y redujo el número de eventos isquémicos mayores en pacientes, luego de haber sido sometidos a un régimen intrahospitalario de heparina más aspirina. (17) Es decir que una de las ventajas aparentes de estos fármacos es su efecto homogéneo y prolongado.

Limitaciones del estudio

A pesar de que hemos evaluado previamente la seguridad del uso de este fármaco en el contexto de la angina inestable, aplicándola por vía subcutánea y observando la ausencia absoluta de sangrados mayores, pensamos que la mayor limitación de este estudio la constituye el ser simple ciego. (30)

CONCLUSIONES

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de angina inestable pueden ser tratados en forma satisfactoria con una terapéutica farmacológica agresiva, pero entre un 1 y un 5% de los casos fallecen y hasta

un 10% padece un infarto de miocardio en el período intrahospitalario. (34, 35)

Casi todos los fármacos antitrombóticos que se utilizan conllevan el riesgo de inducir un accidente hemorrágico mayor, tal es el caso de drogas antitrombóticas y anticuerpos antiplaquetarios que están siendo evaluados en otros estudios internacionales y cuyos resultados deben balancearse entre sus riesgos y potenciales beneficios.

En esta investigación, la heparina de bajo peso molecular más aspirina, parece presentarse como un fármaco potencialmente útil en el tratamiento de los pacientes con angina inestable.

SUMMARY

LOW MOLECULAR WEIGHT HEPARIN, REGULAR HEPARIN OR ASPIRIN ON THE TREATMENT OF UNSTABLE ANGINA

Background

Unstable angina is a thrombotic process demanding intense medical treatments. Most of them are capable to reduce complications but some are associated with serious bleeding. Low molecular-weight heparine (LMWH) seems to be safe and without the need of laboratory monitoring.

Methods

A randomized prospective single-blind study including 167 patients with angina at rest in the last 24 hrs before admission (mean time delay: 6.39 hrs) is reported. Patients were randomized to aspirin 200 mg (Group A), aspirin + regular heparin (RH) 400 IU/kg/day i.v. (Group B) and aspirin + LMWH (CY 216), 214 UIC/kg/anti Xa t. a. d. (Group C). The end points were: 1) recurrent angina, 2) AMI, 3) urgent intervention (PTCA, CABG), 4) major bleeding and 5) death.

Results

Events were analyzed by a two-tailed chi-square test. Total events were: in group A: 42%, in B: 43.1% and in C: 16.6%. Group C was better than A (odds ratio 3.61 (95% IC, 1.39 to 9.55; $p \leq 0.003$) and also better than B (odds ratio of 6.59 (95% IC, 2.46 to 18.15; $p \leq 0.0001$). Recurrent angina was present in 32.2% of group A, 43.1% of group B and 16.6% of group C. Group C was better than A ($p \leq 0.05$) and B ($p \leq 0.0001$). Non fatal AMI was observed in 6 patients (4 in A and 2 in B). Urgent revascularization procedures were necessary in 8 cases: 2 in group A, 5 in B and 1 in C. A total of 10 minor bleedings were detected in B and only 1 in C ($p = 0.006$).

Conclusions

In this study, treatment with LMWH in a high dose

plus aspirin had significantly better results than aspirin alone or associated with RH.

Key words Unstable angina - Low molecular weight heparin - Heparin - Aspirin

BIBLIOGRAFIA

1. Fuster V, Badimon JJ, Badimon L. Clinical pathological correlations of coronary disease progression and regression. *Circulation* 1992; 86 (suppl 3): III-1-11.
2. Fal E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheric embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985; 71: 699-708.
3. Thérroux P, Ouime H, Mc Cans J. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
4. Willerson JT, Golino P, Edit J y col. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989; 80: 198-205.
5. Yao SK, Ober JC, McNatt J y col. ADP plays an important role in mediating platelet aggregation in vivo in stenosed and endothelium-injured canine coronary arteries. *Cir Res* 1992; 70: 39-48.
6. Cairns JA, Hirsh J, Lewis HD, Resnekov L, Thérroux P. Antithrombotic agents in coronary artery disease. *Chest* 1992; 102: 456S-481S.
7. Fuster V, Chesebro JH. Mechanism of unstable angina. *N Engl J Med* 1986; 315: 1023-1025.
8. Aznar J, Estelles A, Tormo G, Sapena P, Tormo V, Blanch S. Plasminogen activator inhibitor activity and other fibrinolytic variables in patients with coronary artery disease. *Br Heart J* 1988; 59: 535-541.
9. Zalewski A, Shi Y, Nardone D, Brabette B, Weinstock P, Discherman D. Evidence for reduced fibrinolytic activity in unstable angina at rest. *Circulation* 1991; 83: 1685-1691.
10. Haskel EJ, Prager NA, Sobel BE, Abendschein DR. Relative efficacy of antithrombotic compared with antiplatelet agents in accelerating coronary thrombolysis and preventing early reocclusion. *Circulation* 1991; 83: 1048-1056.
11. Chesebro JH, Fuster V. Dynamic thrombosis and thrombolysis. Role of antithrombins. *Circulation* 1991; 83: 1815-1817.
12. Gurfinkel E, Altman R, Scazzio A, Rouvier J, Mautner B. Importance of thrombosis and thrombolysis in silent ischaemia: comparison of patients with acute myocardial infarction and unstable angina. *Br Heart J* 1994; 71: 151-155.
13. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A y col. Angioscopic evaluation of coronary artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1991; 326: 287-291.
14. Thérroux P, Ouimet H, Mc Cans J, Latour JG, Joly P, Levy G y col. Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med* 1988; 319: 1105-1111.
15. Telford AM y Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981; i: 1225-1228.
16. Thérroux P, Waters D, Shiquiang Q y col. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045-2048.
17. Cohen M, Adams PC, Parry G y col. Combined antithrombotic therapy in unstable rest angina and non-Q-wave infarction in nonprior aspirin users. *Circulation* 1994; 89: 81-88.
18. Lagerstedt CL, Olsson CG. Need for long-term anticoagulant treatment in symptomatic calf-vein thrombosis. *Lancet* 1985; 2: 515-518.
19. Turpie AGG, Robinson JG, Doyle DJ, Mulji AS, Mishkel GJ,

- Sealey BJ y col. Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1989; 330: 352-357.
20. Becker RC, Corrao JM, Ball SP, Gore JM. A comparison of heparin strategies after thrombolytic therapy. *Am Heart J* 1993; 126: 750-752.
 21. Buchanan MB. Mechanism of pathogenesis of arterial thrombosis: potential sites of inhibition by therapeutic compounds. *Semin Throm Haemostasis* 1988; 14: 33-40.
 22. Preissner KT y Muller-Berghaus G. Neutralization and binding of heparin by S-protein/vitronectin in the inhibition of factor Xa by antithrombin III. *J Biol Chem* 1987; 262: 12247-12253.
 23. Shrader J, Stibbe W, Armstrong VW y col. Comparison of low molecular weight heparin to standard heparin in hemodialysis/hemofiltration. *Kidney Int* 1988; 33: 890-896.
 24. Hirsh J. Heparin. *N Engl J Med* 1991; 324: 1565-1574.
 25. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
 26. Vejar M, Fragasso G, Hackett D y col. Dissociation of platelet activation and spontaneous myocardial ischemia in unstable angina. *Thromb Haemost* 1990; 63: 163-168.
 27. Koudstaal PJ, Ciabattini G, van Gijin J y col. Increased thromboxane biosynthesis in patients with acute cerebral ischemia. *Stroke* 1993; 24: 219-223.
 28. Harker LA. Platelets and vascular thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 330: 1006-1007.
 29. Borm JJJ, Krediet R, Sturk A, Ten Cate JW. Heparin versus low molecular weight heparin K 2165 in chronic hemodialysis patients: a randomized cross over study. *Haemostasis* 1986; 16: 59-68.
 30. Gurfinkel E, Mejail R, Duronto E, García N, Manos E, Mendiz O y col. Low molecular weight heparin in unstable angina. A pilot study. *Rev Fed Arg Cardiol* 1993; (Suppl I) 23 (Abstr).
 31. Hemker HC, Bendetowicz AV, Beguin S. Bioavailability is the only difference between low molecular weight heparin and unfractionated heparin action on blood coagulation *ex vivo*. *Thromb Hemostas* 1993; 69: 545.
 32. Hirsh J. Low molecular weight heparin. *Thromb Hemostas* 1993; 70: 204-207.
 33. Salzman EW. Low molecular weight heparin. Is small beautiful? *N Engl J Med* 1986; 315: 957-959.
 34. Grambow DW, Topol EJ. Effect of maximal medical therapy on refractoriness of unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1992; 70: 577-581.
 35. Leeman DE, McCabe CH, Faxon DP y col. Use of percutaneous transluminal coronary angioplasty and bypass surgery despite improved medical therapy for unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1988; 61: 38G-44G.

FE DE ERRATAS

En el la Revista Argentina de Cardiología Vol. 62, Nº 6, Noviembre-Diciembre 1994, se omitió por error la inserción de las siguientes referencias bibliográficas en el trabajo "Precondicionamiento isquémico: ¿solamente un hallazgo de laboratorio?", de los Dres. César A. Belziti y Ricardo J. Gelpi.

68. Mosca SM, Gelpi RJ, Cingolani ME. Dissociation between myocardial relaxation and diastolic stiffness in the stunned heart: its prevention by ischemic preconditioning. *Mol Cell Biochem* 1993; 129: 171-178.
69. Vegh A, Komori S, Szekeres L, Parrat JR. Antiarrhythmic effects of preconditioning in anaesthetized dogs and rats. *Cardiovasc Res* 1992; 26: 487-495.
70. Wainwright CL, Parrat JR. Electrocardiographic and haemodynamic effects of myocardial preconditioning in pigs. *J Mol Cell Cardiol* 1990; 22 (Suppl III): (abstr) 577.
71. Ytrehus K, Liu Y, Downey JM. Preconditioning protects ischemic rabbit heart by protein kinase C activation. *Am J Physiol* 1994; 35: H1145-H1168.
72. Tsuchida A, Liu Y, Liu GS, Cohen MV, Downey JM. Alfa 1-adrenergic agonists precondition rabbit ischemic myocardium independent of adenosine by direct activation of protein kinase C. *Circ Res* 1994; 75: 576-585.