



Estado actual y futuro de la heparina en el tratamiento del infarto agudo de miocardio

JOSE NEUMAN*
MARIA P. NEUMAN**
HECTOR A. RUGGIERO*

* Primera Cátedra de Medicina Interna.
Universidad de Buenos Aires. Hospital
de Clínicas "José de San Martín".

** Centro de Investigaciones Médicas
Albert Einstein (CIMA E).

Recibido para su publicación: 7/1983
Aceptado: 2/1984

Los tratamientos anticoagulantes del infarto agudo de miocardio (IAM) comenzaron a partir de 1948,¹ realizándose posteriormente numerosos ensayos con anticoagulantes orales y con heparina, muchas veces combinados y con resultados no concluyentes que fueron aquilatados a través de los años por numerosos autores. La heparina a dosis anticoagulante, 20.000 a 30.000 U.I. diarias, se liga a una proteína plasmática, la antitrombina III, de manera que ésta aumenta su capacidad de neutralizar a factores activados XII, XI, IX y X, y trombina, que son enzimas proteolíticas; y así se inhibe el proceso de la coagulación.

Dos informes de estudios "cooperativos"^{2,3} no fueron optimistas, por lo cual decreció en el mundo el uso de esta terapéutica, pero recientemente ha habido informes con resultados positivos.⁴⁻⁸ Hubieron, no obstante, críticas en cuanto a la metodología⁹ y sobre todo por las complicaciones, especialmente las hemorragias,¹⁰ lo que no alentó su uso universal.

Ultimamente las tendencias positivas de los trabajos han reactualizado el problema: Modan y colaboradores,⁵ en una revisión retrospectiva de veinte estudios publicados con tratamiento del IAM mediante anticoagulación, encontraron que 16 de ellos daban resultados positivos y sólo en 4 inefectividad. Del total de enfermos con IAM tratados, en 9.120 había sido beneficioso y no efectivo en 1.485.

En un estudio retrospectivo en Israel, de 2.300 pacientes con IAM, pertenecientes a 22 hospitales, se demostró, a los 21 días, una mortalidad significativamente menor en los tratados con anticoagulantes (8,3% versus 27,3%, con una $p < 0,0001$). En cada hospital había una relación inversa significativa entre la proporción con anticoagulante y la mortalidad total a los 21 días.⁵ También Tonascia y colaboradores,⁶ en un estudio retrospectivo, analizaron los pacientes egresados de los hospitales de Maryland con IAM desde julio de 1966 hasta junio de 1967, pudiendo registrar la mortalidad en 1.156 pacientes. En los que no recibieron anticoagulantes fue 2,5 veces mayor que en los tratados ($p < 0,0001$).

Szklo y colaboradores,⁷ en 1979, publicaron los resultados de un estudio con anticoagulantes realizado en la comunidad de Baltimore en 1.307 pacientes con IAM. La mortalidad ajustada en el hospital, de los anticoagulados, era 18%. Menor que los que no recibían dicho tratamiento, cuya mortalidad era de 31%, y las diferencias eran constantes en todos los períodos, de 1967 a 1971, y se

Dirección postal:
Dr. José Neuman
Ayacucho 685
(1026) Buenos Aires
Argentina

encontró en 17 de los 20 hospitales participantes. Los sobrevivientes, seguidos hasta diez años con anticoagulantes en la faz aguda, tenían menor mortalidad que los controles.

Los resultados obtenidos no se modificaban recalculando las cifras de mortalidad con comienzo del IAM de 24 a 48 horas antes, ni observando las distintas características de severidad de la enfermedad o la calidad de los cuidados en los distintos grupos. Los autores sugieren que el beneficio podría atribuirse a limitación en el tamaño del infarto, hecho que anularía el concepto de Selzer,⁹ que sólo adjudica a tromboembolismo las posibilidades profilácticas de la heparina.

Estos resultados son compatibles con los de Chalmers y colaboradores en 1977⁸ y los de Drapkin y Merskey en 1972.¹¹ Estos últimos encontraron que los anticoagulantes reducían la mortalidad en mujeres y un estudio de la Administración de Veteranos¹² demostraba menor mortalidad pero no significativa en los anticoagulados.

En estos trabajos citados se *combinaron* en distintas proporciones el tratamiento con heparina y el uso de anticoagulantes orales, mereciendo *críticas* sucesivas con respecto a los métodos empleados, diagnósticos inadecuados, información incompleta y no concurrencia de toda la población.⁹⁻¹³ Wessler, en 1974, discutió los resultados, pero de cualquier manera aceptaba un beneficio para los pacientes anticoagulados.¹⁴ Goldman y colaboradores¹⁵ comentaron en 1979 las limitaciones de la suma de distintos grupos de pacientes para las estadísticas.

A estos trabajos, que utilizaron heparina y anticoagulantes en distintos planes combinados, sucedieron otros empleando exclusivamente heparina a dosis anticoagulante. Telford y colaboradores¹⁶ demostraron la efectividad del tratamiento heparínico en el síndrome intermedio para prevenir reinfarto y muerte, e inclusive resultados superiores a los conseguidos con atenolol. Ruggiero y colaboradores, en la Argentina, obtuvieron con heparina resultados ampliamente positivos mediante tratamiento heparínico del IAM¹⁷ y del síndrome intermedio.¹⁸ Por otro lado, se han agregado a este interés los aportes

habidos por los resultados beneficiosos obtenidos por la terapéutica heparínica a baja dosis en la prevención de las complicaciones cardiovasculares tromboembólicas y de la mejora de la mortalidad, en pacientes de unidad intensiva que incluyen a enfermos con IAM.

Todos estos datos son suficientemente valiosos como para reactualizar el problema de la heparina en el tratamiento del IAM, en términos de sobrevivencia a corto y largo plazo, para lo cual serían necesarios nuevos estudios randomizados y con lotes de pacientes con severidad semejante. Apoyan este proyecto, desde el punto de vista bioquímico, la conocida acción anti-trombótica de la heparina a bajas dosis y, además, la escasez de complicaciones, especialmente las hemorrágicas.

HEPARINA A BAJA DOSIS

El advenimiento y experiencias clínicas y epidemiológicas con heparina a dosis baja para la profilaxis de la trombosis venosa y el tromboembolismo pulmonar (5.000 U.I. dos veces diarias)¹⁹⁻²² y ultrabajas (500 a 1.000 U.I. diarias) sugieren la posibilidad de obtener los beneficios de esta terapéutica en el IAM, sin sus peligros.^{23,24} Se puede usar a gran escala con un mínimo de riesgos.¹⁰

Bases bioquímicas para el uso de heparina a baja dosis en el IAM

Aparte de la acción anticoagulante que tiene a dosis completa y que prácticamente desaparece a las dosis bajas, persiste la *acción anti-trombótica* que se ejerce al inhibir la activación de factores de la coagulación,^{10,23} y su posible acción beneficiosa a nivel del lecho arterial, por la posibilidad de neutralizar niveles pequeños de precursores de trombina.

Otros mecanismos implicados se refieren a la destrucción de la tromboplastina e inhibición de la formación de la tromboplastina intrínseca y acción antitrombótica.¹⁰ La heparina es un polielectrolito aniónico lineal y como tal puede modificar la actividad de varias enzimas, debiéndose mucha de su acción a pequeña dosis a que es rápidamente tomada por el endotelio vascular, donde aumenta la carga electrostática negativa. Esta propiedad ha sido aprovechada para proveer

superficies no trombogénicas a catéteres y prótesis. También la heparina sería tomada por los macrófagos del sistema reticuloendotelial, que se encargarían de eliminar agregados de fibrina. Otros autores creen que la heparina, en el endotelio, podría actuar desplazando de las células heparan-sulfato, que se convertiría en multiplicador de efectos.²³

Bases epidemiológicas y clínico-bioquímicas

El beneficio de la heparina a baja dosis ha sido comprobado en el tromboembolismo venoso y pulmonar, inclusive en pacientes con IAM.^{25, 26}

Ultimamente, Halkin y colaboradores,²⁷ con 5.000 U dos veces diarias en 1.358 pacientes admitidos en unidad intensiva, obtuvieron con la heparina una reducción de la mortalidad del 31% en pacientes obligados a inmovilización. Entre ellos había pacientes con IAM.

La morbimortalidad por tromboembolismo venoso pulmonar es poca en el IAM, por lo cual la heparina actuaría por otras condiciones para mejorar esa situación, especialmente por sus propiedades antitrombosantes. En el IAM se comprueba aumento del factor Xa,²⁸ como hemos comprobado en nuestra unidad coronaria, hecho que sería inhibido por la heparina, lo que se constituiría en clave fundamental de esta terapéutica antitrombótica, sobre todo a nivel del lecho arterial.

MOTIVACIONES DE FUTUROS ENSAYOS

1) Observar la mortalidad en unidad coronaria en un mes con heparina a baja dosis en un estudio multicéntrico, para que sus resultados aporten datos con poder estadístico.²⁹⁻³³

2) Seguir los controles hasta un año para registrar la mortalidad con antiagregantes contra testigos en la evolución ulterior.

3) Comparar las curvas de mortalidad con las registradas por otros tratamientos: betabloqueantes,^{34, 35} e inclusive quirúrgicos, dadas las grandes variaciones que se encuentran en las publicaciones mundiales.²⁹⁻³⁴

4) Estudios bioquímicos y otras características en relación con la acción de la heparina. La posibilidad de haber en estos ensayos dos lotes de pacientes, unos con heparina y otros

controles, permitiría aclarar innumerables factores de sus propiedades y efectos.

Las investigaciones en marcha se refieren fundamentalmente a mecanismos vinculados a la antitrombina III en relación con la anticoagulación y, por otro lado, a la acción antitrombosante, vinculada especialmente al poder de neutralización del factor X activado.

La profundización bioquímica está dirigida también a su poder de activación lipásica, con consecuencias sobre ácidos grasos, lípidos y fosfolípidos, y a nivel tisular sobre su presencia rápida en el endotelio vascular. Además, se estudian aspectos de influencia sobre la función plaquetaria y la reología. De especial interés son los dirigidos a las diferencias en el peso molecular, a las distintas vías de administración, inclusive la vía pulmonar, y la confrontación con análogos sintéticos.

Exponentes de estos múltiples aspectos de investigaciones de propiedades y efectos de la heparina en relación con el tromboembolismo son los siguientes capítulos:

a) Anticoagulante. Variaciones según el método de inyección, intermitente o continua, subcutánea o endovenosa, sales empleadas y métodos de laboratorio de control.³⁵⁻³⁸

b) Lipasa lipoproteica. Su activación y relación con el metabolismo de la heparina.²⁴⁻³⁹

c) Ácidos grasos libres. Aumento en el IAM. Aumento *ex-vivo*.³⁹⁻⁴²

d) Antitrombina III, cofactor de la heparina en la anticoagulación. Disminución en el tromboembolismo.^{43, 44}

e) Antiheparinas. Mecanismos y relación con el factor plaquetario 4 y las lipoproteínas de baja densidad. Desagregación y actividad neutralizante de la heparina.^{45, 46, 47}

f) Función plaquetaria. Mecanismos involucrados en el tromboembolismo. Relación con la heparina.^{47, 48}

g) Aumento de la agregación plaquetaria por la heparina y diferente actividad de subfracciones heparínicas y a baja dosis.^{23, 49}

h) Fibrinógeno. Aumento en el IAM y relación con el tromboembolismo. Controversia en la acción de la heparina.^{23, 50, 51, 52}

i) Aumento de viscosidad en el IAM y disminución por la heparina.⁵²

j) Número de plaquetas. Trombocitopenias y heparina.^{48, 53, 55}

k) Lípidos. Insuficiencia plaquetaria en relación con la hiperlipoproteinemia-beta / Heparinemia en las hiperlipoproteinemias.^{24, 56}

l) Fosfolípidos en el IAM. Disminución de su concentración plasmática por la heparina.⁵⁷

m) Antitrombosante. Antifactor X activado como mecanismo clave. Relación con el peso molecular y la dosis de heparina.^{23, 28, 58}

n) Reología. Viscosidad y deformabilidad de los glóbulos rojos y tromboembolismo en relación con la heparina.^{59, 60}

o) Heparina de bajo peso molecular. Diferencias de acción con las de alto peso molecular. Aumento del antifactor Xa con disminución del peso molecular. Disociación del antifactor X activado y acción antitrombosante.^{58, 61}

p) Ultrabaja dosis de heparina. Buenos resultados en la prevención de complicaciones tromboembólicas.⁶²

q) Heparina por vía pulmonar. Mecanismos de acción a nivel del endotelio vascular.⁶³

r) Métodos de aplicaciones ambulatorias en prevención tromboembólica. Importancia en embarazadas.⁶⁴

s) Arritmias. Relación de heparina con las arritmias cardíacas del IAM, vinculadas con el nivel aumentado de ácidos grasos libres.⁶⁵

t) Comparación de la heparina con pentosan polisulfato (SP54) y otros análogos.⁶⁶

SUMARIO Y CONCLUSIONES

Se reseñan en este trabajo los resultados epidemiológicos mundiales de la aplicación del tratamiento con heparina en el infarto de miocardio agudo realizado con el objeto de evitar las complicaciones tromboembólicas y mejorar la sobrevivencia. Al principio la heparina se usó en planes combinados con el empleo de anticoagulantes orales y posteriormente también heparina en forma exclusiva. Los resultados a esa dosis anticoagulante arrojaron beneficios, no obstante lo cual los riesgos, particularmente de tipo hemorrágico, impidieron su indicación universal.

También se califican en esta presentación algunas de muchas otras múltiples características clínico-bioquímicas de la heparina, de actualidad en las investigaciones para el avance en el conoci-

miento de su actividad a nivel del endotelio vascular. En esta orientación, los aportes de Ruggiero y colaboradores⁶⁸ en la Argentina, ya en el año 1970, demostrando la disminución de la adhesividad plaquetaria por la heparina, marcaron una etapa que sigue hasta la actualidad.⁶⁹ A nivel internacional son muestra del renovado interés en la heparina los últimos trabajos en relación con antitrombina,⁷⁰ agregación plaquetaria⁷¹ y fracciones de bajo peso molecular con acción favorecedora sobre la trombolisis.⁷²

Basados en estos estudios y en el advenimiento de la terapéutica por heparina a baja dosis, con resultados epidemiológicos favorables en la prevención del tromboembolismo y mejora de la mortalidad en enfermos diversos, incluyendo a pacientes con IAM, se justifica en esta actualización la realización de un plan multicéntrico randomizado del tratamiento del IAM y síndrome intermedio con heparina a baja dosis, por la posibilidad de disminuir la morbimortalidad.^{66, 67} Las razones que apoyan esta terapéutica, aparte de las epidemiológicas, son fundamentalmente su condición antitrombótica por inhibición del factor Xa de la coagulación y la escasez de complicaciones, especialmente hemorrágicas.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a la Sra. Sara Rioja Medrano y al Centro de Estudios de Lucha contra la Aterosclerosis (CELAT), que dirige, por su colaboración y ayuda a nuestra actividad científica.

BIBLIOGRAFIA

1. Wright IS, Marple CD, Beck DF: Report of the committee for the evaluation of anticoagulants in the treatment of coronary thrombosis with myocardial infarction. *Am Heart J* 36: 801, 1948.
2. Second report of the working party on anticoagulant therapy in coronary thrombosis to the Medical Research Council. An assessment of long-term anticoagulant administration after cardiac infarction. *Br Med J* 2: 837, 1964.
3. Report of the working party on anticoagulant therapy in coronary thrombosis to the Medical Research Council. Assessment of short-term anticoagulant administration after cardiac infarction. *Br Med J* 1: 335, 1969.
4. Gertler MM, Leetman HE, Koutrouby RJ, Johnson ED: Longterm use of minidose heparin in post-myocardial infarction. *Adv Exp Med Biol* 52: 341, 1975.
5. Modan B, Shani M, Schor S, Modan M: Reduction of hospital mortality from acute myocardial infarction by anticoagulant therapy. *N Engl J Med* 292: 1359, 1975.

6. Tonascia J, Gordis L, Schmerler H: Retrospective evidence favoring use of anticoagulants for myocardial infarctions. *N Engl J Med* 292: 1362, 1975.
7. Szklo M, Tonascia JA, Goldberg R, Kennedy HL: Additional data favoring use of anticoagulant therapy in myocardial infarction. *JAMA* 242: 1261, 1979.
8. Chalmers TC, Matta RJ, Smith H, Jr, Kunzler AM: Evidence favoring the use of anticoagulants in the hospital phase of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 297: 1091, 1977.
9. Selzer A: On the limitation of therapeutic intervention trials in ischemic heart disease: A clinician's viewpoint. *Am J Cardiol* 49: 252, 1982.
10. Deykin D: Current status of anticoagulant therapy. *Am J Med* 72: 659, 1982.
11. Drapkin A, Merskey C: Anticoagulant therapy after acute myocardial infarction: relation of therapeutic benefit to patient's age, sex and severity of infarction. *JAMA* 222: 541, 1972.
12. Anticoagulants in acute myocardial infarction: results of a cooperative clinical trial. *JAMA* 225: 724, 1973.
13. Gifford RH, Feinstein AR: A critique of methodology in studies of anticoagulant therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 280: 351, 1969.
14. Wessler S: Anticoagulant therapy. *JAMA* 228: 757, 1974.
15. Goldman L, Feinstein AR: Anticoagulants and myocardial infarction. The problems of pooling, drowning and floating. *Ann Intern Med* 90: 92, 1979.
16. Telford AM, Wilson Ch: Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1: 1225, 1981.
17. Ruggiero HA, Previde O, Baré G, Fara LE, Rossi EN: Tratamiento del infarto agudo de miocardio con anticoagulantes directos. A propósito de 210 casos tratados con heparina. *Prensa Méd Arg* 59: 1299, 1972.
18. Ruggiero HA, Previde O, Califano JE, Baré G, Luzzi R, Beilis P: Tratamiento médico del síndrome coronario intermedio con heparina. *Rev Clínica Española* 151: 19, 1978.
19. Kakkar VV, Field ES, Nicolaidis AN, Flute PT, Wessler S, Yin ET: Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis. *Lancet* 2: 669, 1971.
20. Handley AJ: Low-dose heparin after myocardial infarction. *Lancet* 2: 623, 1972.
21. Emerson PA, Marks P: Preventing thromboembolism after myocardial infarction, effect of low-dose heparin or smoking. *Br Med J* 1: 18, 1977.
22. Levesque G, Samama M, Kher A, Barbier P, Horrellou MH, Conard J: Low-dose heparin in gynecologic surgery: Effect on blood coagulation tests. *Haemostasis* 10: 97, 1981.
23. Jaques LB, Hiebert LM, Mahadoo J, Wright CJ: Ultra-low-dose heparin. *Lancet* 2: 1369, 1980.
24. Engelberg H: Heparin and atherosclerosis. A review of old and recent findings. Review. *Amer Heart J* 99: 359, 1980.
25. Zielinsky A, Hirsh J: Prevención de la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar. *Cardiología Internacional* 10: 10, 1981.
26. Pitt A, Anderson ST, Habersberger PG, Rosengarten DS: Low dose heparin in the prevention of deep-vein thromboses in patients with acute myocardial infarction. *Amer Heart J* 99: 574, 1980.
27. Halkin H, Goldberg J, Modan M, Modan B: Reduction of mortality in general medical in patients by low-dose heparin prophylaxis. *Annals of Internal Medicine* 96: 561, 1982.
28. Engel AF, Talmasky S, Guerschanik SN, Dorello MR, Neuman J: Estudio de las variaciones de la coagulación y fibrinólisis en el infarto agudo de miocardio. Comunicación al III Congreso de Hematología. Tucumán, 31 de julio de 1975.
29. Proudfit WL: The risk of symptomatically stable angina pectoris. *CORDE* 2: 8, 1982.
30. Eleventh Bethesda conference: prevention of coronary heart disease. September 27-28, 1980. Heart House, Bethesda, Maryland. *Am J Cardiol* 47: 713, 1981.
31. Graham I, Mulcahy R, Hickey N, O'Neill W, Daly L: Natural history of coronary heart disease: A study of 586 men surviving an initial acute attack. *Amer Heart J* 105: 249, 1983.
32. Breddin K, Loew D, Lechner K, Uberla EW: Secondary prevention of myocardial infarction: a comparison of acetylsalicylic acid, placebo and phenprocoumon. *Haemostasis* 9: 325, 1980.
33. Morris AL, Nernberg V, Roos NP, Henteleff P, Roos L: Acute myocardial infarction: survey of urban and rural hospital mortality. *Am Heart J* 105: 44, 1983.
34. β -Blocker Heart attack Trial Research Group. A randomized trial of propranolol in patients with acute myocardial infarction. I. Mortality results. *JAMA* 247: 1707, 1982.
35. Wilson JR, Lampman J: Heparin therapy: A randomized prospective study. *Am Heart J* 97: 155, 1979.
36. Barrez EI, Triplet DA, Koepke J: Laboratory monitoring of heparin therapy. The effect of different salts of heparin on the activated partial, thromboplastin time. *Am J of Clin Pathology* 74 (Suppl 4): 569, 1980.
37. Walker AM, Jick H: Pronóstico de hemorragia durante la terapia con heparina. *JAMA* 2: 816, 1980 (ed argentina).
38. Andersson G, Fagrell B, Holmgren K, Johnsson H, Ljungberg B, Nilsson E, Wilhelmsson S, Zetterquist S: Subcutaneous administration of heparin. A randomised comparison with intravenous administration of heparin to patients with deep-vein thrombosis. *Thrombos Res* 27: 631, 1982.
39. Thomas J, Ence, Wilson DE, Flowers CM, Chen AL, Glad BW, Hershgold EJ: Heparin metabolism and heparin-released lipase activity during long-term estrogen-progestin treatment. *Metabolism* 25: 139, 1976.
40. Rogers WJ, McDaniel HG, Moraski RE: Effect of heparin induced free fatty acid elevation on myocardial oxygen consumption in man. *Am J Cardiol* 40: 365, 1977.
41. Neuman MP, Talmasky S, Lippenholtz LP, Valero E, Levy BCh, Neuman J: Acidos grasos libres en el infarto agudo de miocardio. *Pren Méd Argent* 59: 1323, 1972.
42. Riemersma RA, Logan R, Russell DC, Smith HJ, Simpson J, Oliver MF: Effect of heparin on plasma free fatty acid concentrations after acute myocardial infarction. *Br Heart J* 48: 134, 1982.
43. Marciniak E, Gockerman JP: Heparin-induced decrease in circulating antithrombin-III. *Lancet* 2: 581, 1977.
44. Towne JB, Bernhard VM, Hussey C, Garancis JC: Antithrombin deficiency. A cause of unexplained thrombosis in vascular surgery. *Surgery* 89: 735, 1981.
45. O'Brien JR, Ethreington M, Jamilson S, Lawford P, Sussex J, Lincoln V: Heparin neutralizing activity test in the diagnosis of acute myocardial infarction. *J Clin Path* 28: 975, 1975.
46. MacGregor IR, Lane DA, Kakkar VV: The anti-heparin properties of human low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta* 617: 472, 1980.
47. Lin ChI, Davis JW, Yue KTN, Phillips PE: Heparin neutralizing activity and coronary artery disease. *Amer Heart J* 94: 725, 1977.
48. Verstraete M, Machin SJ: Clinical usage of heparin present

- and future trends. *Scand J Haematol (Suppl 36)*, Vol 25, 1980.
49. Mastacchi R, Stanzani L, Barbanti M, Montecchi L, Bianchini P: Interaction of heparin and heparin fractions with human platelets. *Thrombos Res* 28: 275, 1982.
 50. Fulton RM, Duckett K: Plasma-fibrinogen and thromboemboli after myocardial infarction. *Lancet* 2: 116, 1976.
 51. Ruggiero HA, Castellanos H, Caprissi LF, Caprissi ES, Ruggiero LHR: Heparin effect on plasma fibrinogen in the thrombophilic syndrome. *Clin Cardiol* 6: 212, 1983.
 52. Ruggiero HA, Castellanos H, Caprissi LF, Caprissi ES: Heparin effect on blood viscosity. *Clin Cardiol* 5: 215, 1982.
 53. Rhodes GR, Dixon EH, Silver D: Heparin induced thrombocytopenia with thrombotic and hemorrhagic manifestations. *Surg Gynecol Obstet* 136: 409, 1973.
 54. Bell WR, Tomasulo PA, Alving BM, Duffy TP: Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin. *Ann Intern Med* 85: 155, 1976.
 55. Ruggiero HA, Castellanos H, Caprissi LF, Ruggiero LHR, Caprissi ES: Efecto de la heparina sobre la trombocitosis de los estados trombofílicos. *Rev Clín Esp* 168: 189, 1983.
 56. Colman RW: Platelet function in hyperbetalipoproteinemia. *Thrombos Haemostas* 39: 284, 1978.
 57. Neuman MP, Lipenholtz L, Halperin C, Mendesky S, Neuman J: Phospholipid and glyceride degradation under heparin action in patients with myocardial infarction. Abstracts International Conference on Atherosclerosis, p 19. Milán, noviembre 9-12, 1977.
 58. Ockelford PA, Carter CJ, Mitchell L, Hirsh J: Discordance between the anti-Xa activity and the antithrombotic activity of an ultra-low molecular weight heparin fraction. *Thrombos Res* 28: 401, 1982.
 59. Dodds AJ, Boyd MJ, Allen J, Bennett ED, Flute PT, Dormandy JA: Changes in red cell deformability and other haemorheological variables after myocardial infarction. *Br Heart J* 44: 508, 1980.
 60. Biro GP, Beresford-Kroeger D, Hendry P: Early deleterious hemorrheologic changes following acute experimental coronary occlusion and salutary antihyperviscosity effect of hemodilution with stroma-free hemoglobin. *Am Heart J* 103: 870, 1982.
 61. Kakkar VV, Djazaeri B, Fok J, Fletcher M, Scully MF, Westwick J: Low-molecular-weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br Med J* 284: 375, 1982.
 62. Negus D, Cox SJ, Friedgod A, Peel ALG: Ultra-low dose intravenous heparin in the prevention of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1: 891, 1980.
 63. Jaques LB, Mahadoo J, Kavanagh LW: Intrapulmonary heparin. A new procedure for anticoagulant therapy. *Lancet* 2: 1157, 1976.
 64. Henry ChP, Cate HT, Buller HR, Cate JWT: Ambulatory heparin treatment. *Lancet* 1: 615, 1982.
 65. Wolf R, Beck OA, Hochrein H: Influencia de la heparina sobre la frecuencia de arritmias en el infarto agudo de miocardio. *Med Alemana* 16: 63, 1975.
 66. Fischer AM, Barrowcliffe TW, Thomas DP: A comparison of pentosan polysulphate (SP54) and heparin. I: Mechanism of action on blood coagulation. *Thromb Haemostas* 47: 104, 1982.
 67. Mitchell JRA: Anticoagulants in coronary heart disease. Retrospect and prospect. *Lancet* 1: 257, 1981.
 68. Ruggiero HA, Fustinoni O, Caprissi LF, Luzzi R, Rebecchi LH: Efecto de la heparina y de los anticoagulantes cumarínicos sobre la adhesividad plaquetaria. *La Prensa Méd Arg* 57: 271, 1970.
 69. Ruggiero HA, Previde O, Califano SE, Beilis P, Val A: Traitement medical du syndrome de menace par l'heparine. *Ann Cardiol Angeiol* 32: 181, 1983.
 70. Rothschild BM: The role of antithrombin III in clinical management of pulmonary embolization. *Am J Med* 74: 529, 1983.
 71. Fiedel BA, Costello M, Gewurz H, Hussissian E: Effects of heparin and α_1 -acid glycoprotein on thrombin or activated thrombofax reagent-induced platelet aggregation and clot formation. *Haemostasis* 13: 89, 1983.
 72. Vairiel EG, Bouty-Boye H, Toulemonde F, Doutremepuich C, Marsh NA, Gaffney PJ: Heparin and a low molecular weight fraction enhances thrombolysis and by this pathway exercises a protective effect against thrombosis. *Thromb Res* 30: 219, 1983.