

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

11205
90

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI
HOSPITAL DE CARDIOLOGIA
DEPARTAMENTO DE HEMODINAMIA

IMPACTO DEL EMPLEO DE HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR Y LOS
ANTAGONISTAS DEL ADP EN PACIENTES SOMETIDOS A ANGIOPLASTÍA
CORONARIA CON COLOCACIÓN DE STENTS.

TESIS
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN CARDIOLOGÍA

PRESENTA:
DR FRANCISCO GERARDO PADILLA PADILLA

ASESORES:

DR HECTOR ARIZA ANDRACA
DR MARIANO LEDESMA VELASCO
DR XAVIER ESCUDERO CAÑEDO

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

2002



Universidad Nacional
Autónoma de México



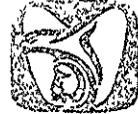
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DR RUBEN ARGÜERO SÁNCHEZ
DIRECTOR DEL HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CMN SIGLO XXI



HOSPITAL DE CARDIOLOGÍA
CMN SIGLO XXI
DIVISIÓN DE ENSEÑANZA E
INVESTIGACIÓN

DR. JUAN CARLOS NECOECHEA ALVA
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACION
E INVESTIGACIÓN MEDICA.

DR. RODOLFO CASTAÑO GUERRA
TITULAR DEL CURSO DE CARDIOLOGIA

DR. HECTOR ARIZA ANDRACA
ASESOR DE TESIS

DR. FRANCISCO GERARDO PADILLA PADILLA.



SUBDIVISION DE ESPECIALIZACIÓN
DIVISION DE ESTUDIOS Y POSTGRADO
FACULTAD DE MEDICINA
U. N. A. M. I.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

RESUMEN: Introducción: La trombosis juega un papel muy importante en las complicaciones intervencionistas como oclusión aguda posterior a la colocación de Stents intracoronarios. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como la nadroparina cálcica tienen ventajas sobre la heparina no fraccionada (HNF) en la prevención de eventos trombóticos. El objetivo del estudio es comparar la eficacia en la prevención de trombosis u oclusión aguda de Stents en la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) entre la nadroparina cálcica y la heparina no fraccionada.

Material y Métodos: Es un estudio prospectivo, aleatorizado, ciego simple y comparativo. Se realizó ACTP electiva con colocación de Stent en 38 pacientes que fueron tratados al azar para recibir 86 UI AXa/kg de nadroparina o 70UI/kg de HNF y en ambos grupos clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS).

Resultados: Se asignaron al azar 18 pacientes a nadroparina y 20 a HNF encontrando una menor incidencia en infarto del miocardio (0 vs 5%), oclusión aguda de Stent (2% vs 5%) y complicaciones hemorrágicas (0 vs 5%) en los pacientes con nadroparina que en los pacientes con HNF posterior a la ACTP. No así en mortalidad (nadroparina 2% vs HNF 0%).

Conclusiones: La utilización de nadroparina cálcica en pacientes con ACTP y Stent es más eficaz y segura en la prevención de trombosis u oclusión aguda, con menor incidencia de infarto y complicaciones hemorrágicas que la HNF.

INTRODUCCIÓN

La trombosis juega un papel muy importante en las complicaciones de procedimientos intervencionistas como oclusión aguda y re-estenosis^{39,40,6,3,42}. El estudio CLASSICS demostró que el clopidogrel con AAS es superior a la ticlopidina con AAS, concluyendo que es un fármaco seguro y necesario en la prevención de trombosis de Stent después de una angioplastia coronaria^{8,18,19,20,21}.

Las heparinas de bajo peso molecular son una nueva clase de

anticoagulantes que tienen algunas ventajas sobre la heparina no fraccionada²² como lo ha demostrado el estudio ESSENCE y el TIMI 11B, que han provocado una mayor utilización de éstas, en eventos vasculares trombóticos^{9,28,42}. El hecho de que la heparina de bajo peso molecular sea más efectiva en la clínica y en los costos, permanece como una pregunta abierta que, podrá ser contestada solo por la comparación de diferentes heparinas en un protocolo aleatorizado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

RESUMEN: Introducción: La trombosis juega un papel muy importante en las complicaciones intervencionistas como oclusión aguda posterior a la colocación de Stents intracoronarios. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como la nadroparina cálcica tienen ventajas sobre la heparina no fraccionada (HNF) en la prevención de eventos trombóticos. El objetivo del estudio es comparar la eficacia en la prevención de trombosis u oclusión aguda de Stents en la angioplastia coronaria transluminal percutánea (ACTP) entre la nadroparina cálcica y la heparina no fraccionada.

Material y Métodos: Es un estudio prospectivo, aleatorizado, ciego simple y comparativo. Se realizó ACTP electiva con colocación de Stent en 38 pacientes que fueron tratados al azar para recibir 86 UI AXa/kg de nadroparina o 70UI/kg de HNF y en ambos grupos clopidogrel y ácido acetilsalicílico (AAS).

Resultados: Se asignaron al azar 18 pacientes a nadroparina y 20 a HNF encontrando una menor incidencia en infarto del miocardio (0 vs 5%), oclusión aguda de Stent (2% vs 5%) y complicaciones hemorrágicas (0 vs 5%) en los pacientes con nadroparina que en los pacientes con HNF posterior a la ACTP. No así en mortalidad (nadroparina 2% vs HNF 0%).

Conclusiones: La utilización de nadroparina cálcica en pacientes con ACTP y Stent es más eficaz y segura en la prevención de trombosis u oclusión aguda, con menor incidencia de infarto y complicaciones hemorrágicas que la HNF.

INTRODUCCIÓN

La trombosis juega un papel muy importante en las complicaciones de procedimientos intervencionistas como oclusión aguda y re-estenosis^{39,40,6,3,42}. El estudio CLASSICS demostró que el clopidogrel con AAS es superior a la ticlopidina con AAS, concluyendo que es un fármaco seguro y necesario en la prevención de trombosis de Stent después de una angioplastia coronaria^{8,18,19,20,21}.

Las heparinas de bajo peso molecular son una nueva clase de

anticoagulantes que tienen algunas ventajas sobre la heparina no fraccionada²² como lo ha demostrado el estudio ESSENCE y el TIMI 11B, que han provocado una mayor utilización de éstas, en eventos vasculares trombóticos^{9,28,42}. El hecho de que la heparina de bajo peso molecular sea más efectiva en la clínica y en los costos, permanece como una pregunta abierta que, podrá ser contestada solo por la comparación de diferentes heparinas en un protocolo aleatorizado.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En conclusión; aunque la dosis subcutánea de heparina de bajo peso molecular, es tan efectiva como la heparina no fraccionada en el tratamiento de pacientes con síndromes coronarios agudos^{1 23 24 25}, los estudios REDUCE, EMPAR, ERA y FACT han fallado en demostrar que, las heparinas de bajo peso molecular reducen la tasa de re-estenosis posterior a la angioplastia³³⁻³⁶. Únicamente el estudio ENTICES encontró mejores resultados con la combinación de enoxaparina y ticlopidina versus warfarina³⁷. Por esta razón el estudio pretende evaluar la eficacia en evitar la oclusión o trombosis aguda con el uso de heparina no fraccionada y clopidogrel contra nadroparina cálcica y clopidogrel en la angioplastia coronaria transluminal percutánea con utilización de Stents intracoronarios.

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

El periodo de inclusión de pacientes fue de junio a septiembre de 2001, en el servicio de Cardiología

Intervencionista del Hospital de Cardiología, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Se incluyeron todos los pacientes de uno u otro sexo, sometidos a intervenciones coronarias percutáneas con colocación de Stent electivo, no cubierto con heparina, disponible en el servicio de hemodinámica y aplicado en un solo vaso. Con criterios de éxito técnico (lesión residual < 10% y flujo TIMI 3) y que acepten participar en el estudio.

Se excluyeron todos aquellos pacientes: con historia de alergia o intolerancia al AAS y clopidogrel, contraindicación para recibir tratamiento con heparina, en quienes se administren inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, en pacientes que reciban anticoagulantes cuando menos un mes antes del estudio, en aquellos con inestabilidad hemodinámica, con infarto agudo del miocardio, trombolizados 24 horas previas, a quienes se les realizó angioplastia coronaria sin colocación de Stent, pacientes con daño miocárdico severo y con angina inestable que requiera de anticoagulación 24 horas antes del

En conclusión; aunque la dosis subcutánea de heparina de bajo peso molecular, es tan efectiva como la heparina no fraccionada en el tratamiento de pacientes con síndromes coronarios agudos^{1 23 24 25}, los estudios REDUCE, EMPAR, ERA y FACT han fallado en demostrar que, las heparinas de bajo peso molecular reducen la tasa de re-estenosis posterior a la angioplastia³³⁻³⁶. Unicamente el estudio ENTICES encontró mejores resultados con la combinación de enoxaparina y ticlopidina versus warfarina³⁷. Por esta razón el estudio pretende evaluar la eficacia en evitar la oclusión o trombosis aguda con el uso de heparina no fraccionada y clopidogrel contra nadroparina cálcica y clopidogrel en la angioplastia coronaria transluminal percutánea con utilización de Stents intracoronarios.

MATERIAL Y METODOS:

POBLACIÓN DE ESTUDIO:

El periodo de inclusión de pacientes fue de junio a septiembre de 2001, en el servicio de Cardiología

Intervencionista del Hospital de Cardiología, en el Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS. Se incluyeron todos los pacientes de uno u otro sexo, sometidos a intervenciones coronarias percutáneas con colocación de Stent electivo, no cubierto con heparina, disponible en el servicio de hemodinámica y aplicado en un solo vaso. Con criterios de éxito técnico (lesión residual < 10% y flujo TIMI 3) y que acepten participar en el estudio.

Se excluyeron todos aquellos pacientes: con historia de alergia o intolerancia al AAS y clopidogrel, contraindicación para recibir tratamiento con heparina, en quienes se administren inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, en pacientes que reciban anticoagulantes cuando menos un mes antes del estudio, en aquellos con inestabilidad hemodinámica, con infarto agudo del miocardio, trombolizados 24 horas previas, a quienes se les realizó angioplastia coronaria sin colocación de Stent, pacientes con daño miocárdico severo y con angina inestable que requiera de anticoagulación 24 horas antes del

estudio El protocolo fue aceptado por el comité institucional de ética e investigación y el consentimiento de informado se obtuvo de todos los pacientes antes de su aleatorización

PROTOCOLO DE ESTUDIO

El estudio se realizó con 2 grupos asignados al azar El primero recibió heparina no fraccionada a 70 UI/kg (TIMI 11B) ⁴² en bolo intravenoso durante la ACTP y dosis subsecuentes durante el procedimiento a discreción del operador para mantener un ACT (tiempo de coagulación activado) óptimo > a 200 seg

El segundo grupo recibió nadroparina cálcica a dosis de 86 UI AXa/Kg (FRAXIS) ²³ en bolo dividido 50% de dosis subcutánea y 50% intravenosa durante la ACTP

Todos los pacientes recibieron impregnación de clopidogrel con 300mg por dosis y seguida de 75mg por día por 30 días además de 150mg de AAS al día Los enfermos fueron programados para realización de coronariografía electiva y ACTP con Stent a discreción del médico tratante

PUNTOS FINALES DEL ESTUDIO

El punto final de eficacia fue: infarto agudo del miocardio, todas las causas de muerte, revascularización urgente, angina inestable o infarto sin onda Q, reinternamiento de causas cardiacas y nueva intervención coronaria percutánea

El punto final de seguridad fue hemorragia mayor, definida como sangrado manifiesto por muerte, sangrado retroperitoneal, intracraneal, localización intraocular, reducción de la hemoglobina de >3g/dl o la necesidad de transfusión de 2 o más unidades de sangre Hemorragia menor fue definida como cualquier sangrado importante que no se haya clasificado en mayor Por ejemplo. epistaxis, equimosis, hematoma o hematuria macroscópica

ANALISIS ESTADÍSTICO

El análisis estadístico se realizó por medio de promedios, rangos y porcentajes

TIPO DE ESTUDIO.

Se trata de un estudio experimental, prospectivo, longitudinal,

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

aleatorizado, ciego simple y comparativo

RESULTADOS

CARACTERÍSTICAS BASALES

Entre junio y septiembre del año 2001 se asignaron al azar a 43 pacientes para el estudio. Solamente 5 pacientes fueron excluidos del estudio por angioplastia coronaria fallida (2 pacientes), utilización de inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa (2 pacientes), lesión residual de más de 20% (1 paciente). De los 38 pacientes restantes fueron asignados al azar 20 para recibir heparina no fraccionada y 18 nadroparina cálcica. Las características de los grupos se detallan en la tabla 1.

RESULTADOS EN EL PROCEDIMIENTO DE ACTP

A los 38 pacientes se les realizó ACTP exitosa con colocación de Stent, de ellos 2 pacientes resultaron con lesión residual de menos del 10% (del grupo de nadroparina cálcica) y el resto de 0%, un solo paciente se complicó con flujo

TIMI 0 (fenómeno de no-flujo del grupo de heparina no fraccionada) mientras que el resto obtuvo flujo TIMI III. Ver tabla 2 y 3

| | Nadroparina | HNF |
|-------------------|----------------|----------------|
| No de pacientes | 18 (47%) | 20 (52%) |
| Masculinos | 9(23%) | 8 (21%) |
| Femeninos. | 9(23%) | 12 (31%) |
| Edades (promedio) | 42-77(60.6) | 48-77 (61.8) |
| Peso | 45-90 (66.9) | 54-95 (70) |
| Talla | 152-175(162.5) | 150-176(162.6) |
| FRCV HAS | 9 (23%) | 13 (34%) |
| TAB | 8 (21%) | 9 (23%) |
| DM | 5 (13%) | 5 (13%) |
| HCL | 6 (15%) | 5 (13%) |
| IM previo. | 6 (15%) | 12 (31%) |
| RVM previa | 2 (5%) | 2 (5%) |
| Angina CF | | |
| CF I | 3 (7%) | 9 (23%) |
| CF II | 7 (18%) | 6 (15%) |
| CF III | 7 (18%) | 5 (13%) |
| CF IV | 1 (2%) | 0 |

TABLA 1 HNF heparina no fraccionada FRCV factores de riesgo cardiovascular, HAS hipertensión arterial, TAB tabaquismo DM diabetes mellitus, HCL hipercolesterolemia IM infarto del miocardio, RVM revascularización miocárdica, CF clase funcional

No se encontró diferencias entre los dos grupos en la clasificación de las lesiones coronarias. Todos los pacientes del grupo de heparina no fraccionada se les realizó ACT, los resultados se muestran en la tabla 2

RESULTADOS CLINICOS

El seguimiento de todos los pacientes fue posible por 72 horas y la combinación de eventos adversos fue mayor en el grupo de heparina no fraccionada caracterizados por mayor sangrado (HNF 5% vs HBPM 0%), en 2 casos (ambos por hematomas femorales) y uno de ellos requirió transfusión de 2 unidades de sangre (Tabla 4) Además 2 casos de oclusión aguda de Stent (HNF 5% vs HBPM 2%), a los cuales se les realizó nueva ACTP urgente; un caso de fenómeno de no flujo, dos casos de infarto del miocardio post ACTP (HNF 5% vs HBPM 0%), y una muerte por fibrilación ventricular 24 horas después de la ACTP en el grupo de nadroparina

DISCUSIÓN

En los síndromes coronarios agudos como angina inestable e infarto agudo del miocardio; la trombosis coronaria juega un papel muy importante; y también en el desarrollo de las complicaciones de los procedimientos intervencionistas,

como la oclusión aguda y la re-estenosis^{39 40}

| CLASIFICACION DE LESIONES | NADROPARINA | HEPARINA NO FRACCIONADA |
|---------------------------|-------------|-------------------------|
| Tipo A | 0 | 0 |
| Tipo B | 16 (42%) | 17 (44%) |
| Tipo C | 2 (5%) | 3 (7%) |
| ACT | — | 206-247 (218 3) |

TABLA 2 Clasificación de las lesiones según la AHA y la ACC El ACT (tiempo de coagulación activado realizado en todos los pacientes de ACTP con heparina no fraccionada

El mayor hallazgo de este estudio fue que el tratamiento con nadroparina cálcica es más efectivo en prevenir la trombosis aguda en ACTP con Stent comparado con la heparina no fraccionada

La Angioplastia Coronaria Transluminal Percutánea (ACTP) produce un importante daño en la pared arterial con depósito de plaquetas y formación de trombos de fibrina en la misma⁶

El proceso de la trombosis coronaria requiere de activación plaquetaria y generación de la trombina³⁸ La activación plaquetaria y la trombosis aguda que producen serias complicaciones isquémicas ocurren en un 4% a 11% de los

potencial característica de ser ahorradoras de costos tal como fue demostrado en el estudio ESSENCE^{1 27} por la reducción de utilización de recursos, especialmente en los trabajos intervencionistas agresivos y en no requerir de monitorización de la anticoagulación⁴, que aparentemente es la mayor ventaja que la heparina no fraccionada. La duración de la administración de heparina no fraccionada es un dilema, el beneficio observado en el estudio ESSENCE se logró con 2 a 6 días de tratamiento^{2 28}. Los estudios REDUCE, EMPAR, ERA y FACT han fallado en demostrar que las heparinas de bajo peso molecular reducen la tasa de re-estenosis posterior a la angioplastia³³⁻³⁶. Únicamente el estudio ENTICES encontró mejores resultados con la combinación de enoxaparina y ticlopidina versus warfarina³⁷.

El presente estudio es el primero en realizar administración comparativa de nadroparina cálcica versus heparina no fraccionada asociadas ambas a clopidogrel y AAS durante la ACTP con Stent

En conclusión demostramos que la nadroparina cálcica es más efectiva y segura en la prevención de trombosis u oclusión aguda de Stent intracoronario después de ACTP con una menor incidencia de infarto y de complicaciones hemorrágicas

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La mayor limitación es el número de pacientes, los resultados son prometedores pero puede tener un mayor impacto si se realiza con una cantidad importante de casos

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - Noble S, Spencer C. Enoxaparín. A review of its clinical potential in the management of coronary artery disease. *Drugs* 1998;56(2): 259-272
- 2.- Fox K. Low molecular weight heparins in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19:817-819
- 3 - Preisack M, Bonan R, Meisner C. Incidence, outcome and prediction of early clinical events following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1998,19:1232-1238

potencial característica de ser ahorradoras de costos tal como fue demostrado en el estudio ESSENCE^{1 27} por la reducción de utilización de recursos, especialmente en los trabajos intervencionistas agresivos y en no requerir de monitorización de la anticoagulación⁴, que aparentemente es la mayor ventaja que la heparina no fraccionada. La duración de la administración de heparina no fraccionada es un dilema, el beneficio observado en el estudio ESSENCE se logró con 2 a 6 días de tratamiento^{2 28}. Los estudios REDUCE, EMPAR, ERA y FACT han fallado en demostrar que las heparinas de bajo peso molecular reducen la tasa de re-estenosis posterior a la angioplastia³³⁻³⁶. Únicamente el estudio ENTICES encontró mejores resultados con la combinación de enoxaparina y ticlopidina versus warfarina³⁷.

El presente estudio es el primero en realizar administración comparativa de nadroparina cálcica versus heparina no fraccionada asociadas ambas a clopidogrel y AAS durante la ACTP con Stent

En conclusión demostramos que la nadroparina cálcica es más efectiva y segura en la prevención de trombosis u oclusión aguda de Stent intracoronario después de ACTP con una menor incidencia de infarto y de complicaciones hemorrágicas

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La mayor limitación es el número de pacientes, los resultados son prometedores pero puede tener un mayor impacto si se realiza con una cantidad importante de casos

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - Noble S, Spencer C. Enoxaparín. A review of its clinical potential in the management of coronary artery disease. *Drugs* 1998;56(2): 259-272
- 2.- Fox K. Low molecular weight heparins in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19:817-819
- 3 - Preisack M, Bonan R, Meisner C. Incidence, outcome and prediction of early clinical events following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1998,19:1232-1238

potencial característica de ser ahorradoras de costos tal como fue demostrado en el estudio ESSENCE^{1 27} por la reducción de utilización de recursos, especialmente en los trabajos intervencionistas agresivos y en no requerir de monitorización de la anticoagulación⁴, que aparentemente es la mayor ventaja que la heparina no fraccionada. La duración de la administración de heparina no fraccionada es un dilema, el beneficio observado en el estudio ESSENCE se logró con 2 a 6 días de tratamiento^{2 28}. Los estudios REDUCE, EMPAR, ERA y FACT han fallado en demostrar que las heparinas de bajo peso molecular reducen la tasa de re-estenosis posterior a la angioplastia³³⁻³⁶. Únicamente el estudio ENTICES encontró mejores resultados con la combinación de enoxaparina y ticlopidina versus warfarina³⁷.

El presente estudio es el primero en realizar administración comparativa de nadroparina cálcica versus heparina no fraccionada asociadas ambas a clopidogrel y AAS durante la ACTP con Stent

En conclusión demostramos que la nadroparina cálcica es más efectiva y segura en la prevención de trombosis u oclusión aguda de Stent intracoronario después de ACTP con una menor incidencia de infarto y de complicaciones hemorrágicas

LIMITACIONES DEL ESTUDIO

La mayor limitación es el número de pacientes, los resultados son prometedores pero puede tener un mayor impacto si se realiza con una cantidad importante de casos

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1 - Noble S, Spencer C. Enoxaparín. A review of its clinical potential in the management of coronary artery disease. *Drugs* 1998;56(2): 259-272
- 2.- Fox K. Low molecular weight heparins in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998;19:817-819
- 3 - Preisack M, Bonan R, Meisner C. Incidence, outcome and prediction of early clinical events following percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Eur Heart J* 1998,19:1232-1238

4 - Rutsch W, Baumann G
Anticoagulation in interventional
cardiology optimizing patient
outcome Eur Heart J 1998; 19(suppl
K).K11-K17

5 - Garachemani A, Meier B Heparin
for coronary angioplasty high dose,
low dose, or no dose? Heart
1998;80:3-4

6 - Ragosta M, Karve M, Brezynski D
Effectiveness of heparin in preventing
thrombin generation and thrombin
activity in patients undergoing
coronary intervention Am Heart J
1999;137:250-257

7 - Matthai W, Kurnik P, Groh W
Antithrombin activity during the period
of percutaneous coronary
revascularization JACC 1999;
33:1248-56

8 - Bertrand M, Rupprecht H, Urban
P Double-blind study of the safety of
clopidogrel with and without loading
dose in combination with aspirin after
coronary stenting CLASSICS
Circulation 2000;102:624-629

9 - Kaul S, Shah PK Low molecular
weight heparin in acute coronary
syndrome evidence for superior or
equivalent efficacy compared with

unfractionated heparin? JACC
2000;35(7):1699-712

10 - Shakhovich A Complications of
coronary stenting Coronary Artery
Dis 1994;5:583-589

11 -Roubin G, Cannon A, Agrawal S
Intracoronary stenting for acute and
threatened closure complicating
percutaneous transluminal coronary
angioplasty Circulation 1992;85:916-
927

12 - George B, Voorhees W, Roubin
G Multicenter investigation of
coronary stenting to treat acute or
threatened closure complicating
percutaneous transluminal coronary
angioplasty: clinical and angiographic
outcomes JACC 1993; 22:135-143

13 Topol E Caveats about elective
coronary stenting N Engl J Med
1994;331:539-541

14 - Schömig A, Neumann F,
Kastrati A A randomized comparison
of antiplatelet and anticoagulant
therapy after the placement of
coronary Stents N Engl J Med
1996;334:1084-1089

15 - Bertrand M, Legrand V, Boland J
Randomized multicenter comparison
of conventional anticoagulation
versus antiplatelet therapy in

unplanned and elective coronary stenting the full anticoagulation versus aspirin and ticlopidine (FANTASTIC) study *Circulation* 1998;98:1597-1603

16 - Leon M, Baim D, Popma J A clinical trial comparing 3 antithrombotic drug regimens after coronary artery stenting *N Engl J Med* 1998;339:1665-1671

17 - Urban P, Macaya C, Rupprecht H Randomized evaluation of anticoagulation versus antiplatelet therapy after coronary stent implantation in high risk patients *Circulation* 1998;98:2126-2132

18 - Herbert J, Frehel D, Valle E Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent *Cardiovasc Drug Rev* 1993;11:180-198

19 - CAPRIE Steering committee A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE) *Lancet* 1996;348:1329-1339

20 - Harker L, Marzec U, Kelly A Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates *Circulation* 1998;98:2461-2469

21 Makkar R, Eigler S, Kaul S Effects of clopidogrel, aspirin, and combined therapy in a porcine ex vivo model of high shear induced stent thrombosis *Eur Heart J* 1998;19:1538-1546

22 - Turpie A Can we differentiate the low molecular weight heparins? *Clin Cardiol* 2000;23(suppl 1):14-17

23 - The Frax IS group study Comparison of two treatment durations (6 days and 14 days) of a low molecular weight heparin with a 6 days treatment of unfractionated heparin in the initial management of unstable angina or non-Q wave myocardial infarction: FRAXIS *Eur Heart J* 1999;20(21):1553-1562

24 - Antman E, Radley D, Cohen M Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/ non-Q-wave myocardial infarction TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis *Circulation* 1999;100(15):1602-8

25 - Zed P, Tisdale J, Borzak, E Low molecular weight heparins in the management of acute coronary syndromes *Arch Intern Med* 1999;159(16):1849-57

26 - Winter R, Levi M, Adams R Low molecular weight heparin as an

- adjunct to thrombolysis for acute myocardial infarction the FATIMA study Fraxiparin Anticoagulant Therapy in Myocardial Infarction Study Amsterdam Heart 1998;80(1) 35-9
- 27 - Mark D, Cowper P, Berkowitz S Economic analysis of low molecular weight heparin (enoxaparin) versus unfractionated heparin in acute coronary syndrome patients: results from the ESSENCE randomized trial Circulation 1998;97.1702-7
- 28 - Cohen M, Demers C, Gurfinkel E A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease (ESSENCE trial) N Engl J Med 1997;337 447-52
- 29 - Serruys P, Herrman J, Simon R A comparison of hirudin with heparin in the prevention of restenosis after coronary angioplasty Helvetica Investigators N Engl J Med 1995;333 757-63
- 30 - The EPIC investigators Use of monoclonal antibody directed against the platelet glycoprotein IIb/IIIa receptor in high risk coronary angioplasty N Engl J Med 1994;330.956-61
- 31 - The CAPTURE investigators Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina the CAPTURE study Lancet 1997;349.1429-35
- 32 - The EPILOG investigators Platelet Glycoprotein IIb/IIIa receptor blockade and low dose heparin during percutaneous coronary revascularization N Engl J Med 1997;336.1689-96
- 33 - Karsch K Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after PTCA, the REDUCE trial JACC 1996;28.1437-43
- 34 - Cairns J, Gill J, Morton B EMPAR collaborators Fish oils and low molecular weight heparin for the reduction of restenosis after percutaneous transluminal coronary angioplasty The EMPAR study Circulation 1996;94:1553-60
- 35 - Faxon D, Spiro T, Minor S Low molecular weight heparin in prevention of restenosis after angioplasty Results of Enoxaparin Restenosis (ERA) Trial Circulation 1994;90.908-14
- 36 - Lablanche J, McFadden E, Meneveau N Effect of nadroparin, a

low molecular weight heparin, on clinical and angiographic restenosis after coronary balloon angioplasty The FACT study Circulation 1997;96:3396-402

37 - Kruse K Enoxaparin and Ticlopidine After Elective Stenting, the ENTICES trial JACC 1997;27:34A

38 - Gasperetti C, Gonias S, Gimple L Platelet activation During coronary angioplasty in humans Circulation 1993;88:2728-34

39 -Lincoff A, Popma J, Ellis S Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: Clinical, angiographic, and therapeutic profile JACC 1992;19 926-35

40 -Wilcox J, Thrombin and other potential mechanisms underlying restenosis Circulation 1991;84:432-5

41 - Bittl J, Strony J, Brionker J Treatment with bivalirudin (Hirulog) as compared with heparin during coronary angioplasty for unstable or postinfarction angina N Engl J Med 1995;333:764-9

42 - Antman E, McCabe C, Gurfinkel E Enoxaparin prevents death and cardiac ischemic events in unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction Results of the thrombolysis

in myocardial infarction (TIMI) 11B trial Circulation 1999;100:1593-1601

43 - Hanke H, Oberhoff M, Hanke S Inhibition of cellular proliferation after experimental balloon angioplasty by low-molecular weight heparin Circulation 1992;85:1548-1556

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**