

Archivos de Cardiología de México

Volumen 72
Volume 72

Suplemento 1
Supplement 1

Enero-Marzo 2002
January-March 2002

Artículo:

Heparinas: de lo convencional a lo actual en el manejo de los síndromes isquémicos coronarios agudos

Derechos reservados, Copyright © 2002:
Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez

Otras secciones de este sitio:

- ☞ Índice de este número
- ☞ Más revistas
- ☞ Búsqueda

Others sections in this web site:

- ☞ *Contents of this number*
- ☞ *More journals*
- ☞ *Search*



Medigraphic.com

Heparinas: de lo convencional a lo actual en el manejo de los síndromes isquémicos coronarios agudos

Carlos Rodolfo Martínez Sánchez*

Resumen

La asociación de la heparina en cualquiera de los síndromes isquémicos agudos (SICA), se establece como indicación antitrombina. En el caso de infarto agudo del miocardio (IAM), se considera como terapia adjunta a las diferentes maniobras de reperfusión.

En los pacientes con angina inestable (AI), estas medidas antitrombínicas son sinérgicas a los medicamentos antiplaquetarios considerados dentro del esquema terapéutico. La información farmacológica, nos pone en la posibilidad de utilizar la heparina completa (HNF) y la heparina de bajo peso molecular (HBPM). La ventaja de esta última está relacionada con su mejor biodisponibilidad y más fácil manejo.

Actualmente ambas son vigentes y ya existe información en la que se puede establecer que la HBPM es útil en el IAM, con mejores resultados respecto a la HMF.

En publicaciones recientes, nuevos fármacos antitrombínicos, parecen ser más potentes y efectivos como los pentasacáridos.

Summary

HEPARINS

The use of heparins in acute coronary syndromes has been established as antithrombin indication. In acute myocardial infarction, it is considered an adjunct therapy to reperfusion strategies. In patients with angina, this antithrombin therapy experts a synergic effect with antiplatelet drugs, which also have an antithrombin effect.

This pharmacological information provides the possibility to use the traditional unfractioned heparin (UFH) and low molecular heparin (LMH), both are antithrombin drugs. The advantage of these low molecular heparins is their biodisponibility and easier use. Both types of heparins are relevant since there is valid information establishing that LMH is useful in acute coronary syndromes. Such as acute myocardial infarction (AMI), yielding better results than the UFH.

Newer drugs, the pentasaccharides, have been reported recently, which. Newer drugs are small fractions of heparin, with antithrombin effects and which seem to be more powerful and effective offering better results. These drugs have been named pentasaccharides.

Palabras clave: Heparina de bajo peso molecular. (HBPM). Heparina no fraccionada. (HNF). Angina inestable (AI). Infarto agudo del miocardio (IAM). Terapéutica antitrombínica (TT).

Key words: Low molecular heparin. Unfractioned heparin. Unstable angina. Acute myocardial infarction. Antithrombin drugs.

Introducción

Desde el conocimiento de la fisiopatología de los síndromes isquémicos coronarios agudos (SICA), se logra establecer un tratamiento farmacológico más completo. En donde la trombosis coronaria tiene un papel central en la patogénesis de los SICA; que son la angina inestable (AI), infarto agudo del miocardio (IAM) e infarto no-Q.

El proceso de trombosis involucra la compleja interacción entre la pared vascular, las plaquetas y los factores de coagulación circulantes,¹ de ahí

que endotelio, coagulación y plaquetas son de crucial importancia para el desarrollo de estos síndromes. La ruptura de una placa ateromatosa expone a las plaquetas circulantes a colágeno ADP, epinefrina, trombina, y a las propiedades de adhesión de la pared vascular, todo lo que resulta en la activación plaquetaria. Que va seguida por la expresión de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa de la superficie plaquetaria en donde se capta la unión con el fibrinógeno entre plaquetas produciéndose la agregación plaquetaria, que es una superficie rica en fosfolípi-

* Subjefe de Urgencias de Unidad Coronaria.

Instituto Nacional de Cardiología "Ignacio Chávez" (INCICH, Juan Badiano No. 1, Col. Sección XVI, Tlalpan, 14080 México, D. F.).

dos que activan la coagulación en donde ocurre la generación de trombina y la conversión de fibrinógeno a fibrina. Como se puede observar en este fenómeno de trombosis existen como dos protagonistas, la fisiopatología de la activación plaquetaria y en un papel central como mediador de coagulación, la trombina. En la actualidad el manejo farmacológico debe estar orientado a modificar ambas rutas.² En esta revisión, nosotros específicamente hablaremos del tratamiento antitrombínico como parte del tratamiento antitrombótico en los SICA.

El tratamiento antitrombótico se puede producir por bloqueo directo e indirecto de la trombina, el primero es muy efectivo y se produce por fármacos de reciente desarrollo como son la hirudina, que en el momento actual su utilización no es definitiva, aunque existen diferentes estudios que favorecen su utilización.³

Con relación al bloqueo indirecto de la actividad de la trombina, éste se logra con la utilización de las diferentes heparinas ya sea heparina no fraccionada (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM). En el manejo de los SICA se ha demostrado desde hace dos décadas el efecto benéfico de las HNF en la disminución de la mortalidad y nuevos eventos isquémicos⁴ y en los últimos años se ha introducido la utilización de las HBPM con buenos resultados.⁵ Recientemente, se han descrito nuevos fármacos antitrombínicos del grupo de los pepta-sacáridos cuyos resultados parecen alentadores;⁶ al ser más específicos y aparentemente más potentes.

Antes de discutir la utilidad de los fármacos antitrombínicos indirectos es muy importante mencionar que si bien la AI y el IAM son los protagonistas principales de los SICA y que comparten eventos fisiopatológicos similares, existen diferencias básicas; mientras que en los primeros hay activación de trombosis por la inestabilidad de la placa, la configuración del trombo es más rica en plaquetas y no es obstructivo, por lo que además del tratamiento antitrombínico es muy importante establecer un tratamiento antiplaquetario para estabilizar esta placa. En el IAM el trombo es más rico en trombina (rojo) y además de existir activación plaquetaria hay activación de la coagulación mediada por trombina y fibrinogenólo que hace que la trombosis sea obstructiva, por lo tanto se producirá necrosis muscular, lo que hace prioritario además del tratamiento antiplaquetario y antitrombínico, producir disolución de dicho trombo para restablecer

lo más pronto posible el flujo sanguíneo y con esto disminuir en lo posible el tamaño de dicha necrosis. Por estas razones, cuando se analiza la utilidad de las heparinas en el tratamiento de los SICA necesariamente tendremos que diferenciar los resultados obtenidos en AI y en IAM, por lo que iniciaremos la descripción de los resultados con HNF en forma separada, primero en infarto agudo al miocardio y después en angina inestable, de la misma manera haremos el análisis para la HBPM.

Heparina no fraccionada (HNF) en el manejo del IAM

En el IAM el tratamiento antitrombótico con HNF es considerado como adjunto al tratamiento con trombólisis o con ACTP y es parte del tratamiento antitrombínico asociado a las maniobras de reperfusión⁷ que ha demostrado ser de utilidad, sin embargo, su estudio en el manejo del paciente con IAM ha sido irregular, debido a que en los estudio iniciales de trombólisis⁸⁻¹¹ estaban más enfocados a demostrar el beneficio de los trombolíticos, por lo que la heparina se utilizó en dosis insuficientes y generalmente por vía subcutánea. A principios de la década de los 90 se tienen los resultados del ISIS/3 y GISIS/3,^{12,13} demostraron al compararla contra placebo tanto por vía subcutánea como en forma intravenosa que no modificaba la mortalidad. Se logra demostrar su beneficio en el estudio GUSTO 1 que comparó su utilización tanto con streptoquinasa, terapia trombolítica combinada, sin que demostrara disminución en la mortalidad a diferencia del grupo en el que se utiliza RTPA en su forma acelerada y se establece claramente como indicación indispensable para tratamiento adjunto a la trombólisis cuando usamos este activador del plasminógeno, ya que por ser fibrino específico la acción antitrombínica de la heparina se hace indispensable. Con relación a la estreptoquinasa se recomienda que su indicación deberá de establecerse una vez que el efecto lítico de ésta haya disminuido y que además deberá de existir indicación específica que dependerá de la localización del infarto y de complicaciones asociadas a él.

La HNF, cuando el paciente es llevado a angioplastía directa es la más comúnmente utilizada ya que es con la que más experiencia se tiene en la rutina de los laboratorios de hemodinámica. Recientemente con el advenimiento de nuevos fármacos antiplaquetarios como son los inhibi-

dores de los receptores de las glicoproteínas IIB/IIIA¹⁴ y con nuevas estrategias de reperfusión conocida como angioplastía facilitada^{15,16} se continúa con la utilización de esta heparina, pero cuando se combina con estos nuevos antiplaquetarios la dosis se debe de reducir a un 70%, como se demostró en el estudio TIMI 14, además de modificarse la dosis de trombolítico a la mitad.¹⁷

Heparina no fraccionada en el manejo de la angina inestable

La utilización de la HNF en el tratamiento de pacientes con AI está bien establecido desde hace años, al demostrar claramente como disminuía la mortalidad y nuevos eventos isquémicos cuando se asociaba a la aspirina.¹⁸ En una meta-análisis se demuestra que esta indicación prácticamente incontrovertible, tan sólo se ha logrado con el análisis de no más de 2,000 pacientes. Actualmente se le ha comparado con la heparina HBPM en la que se menciona que esta última es superior,^{19,20} ya que mencionan que la HNF tiene diferentes limitaciones, puesto que debe ser administrada I.V, y requiere por su mecanismo de acción como cofactor a la antitrombina III y tiene una efectividad limitada para unirse a la trombina del trombo, puede ser inactivada por el factor IV plaquetario y otras proteínas plasmáticas, por lo que estas variables biológicas resultan en un efecto menos predecible, por lo que requiere de monitoreo de laboratorio frecuente. Por lo anterior, parece ser que la indicación actual de la HNF en los pacientes con AI se ve superada por la HBPM,²¹ sin embargo, en este sentido debemos de ser cautelosos ya que la HNF es una droga cuya vida media es muy corta, nos facilita su utilización con otros fármacos antiplaquetarios, trombolíticos, y en su caso, al ser suspendida, el riesgo de sangrado desaparece. Por lo que la HNF todavía es un fármaco de utilidad en el manejo de los pacientes con AI, sobre todo si tomamos en cuenta que en nuestra experiencia el 85% de los pacientes responde a la terapia convencional con aspirina, HNF y otros fármacos antisquémicos.

Desde la clasificación de Braunwald y más recientemente Antman en el estudio TIMI²² han clasificado el riesgo de la AI con el objetivo de establecer la estrategia inicial de tratamiento. Se menciona que en los pacientes de riesgo bajo y moderado está aceptado continuar con la terapia convencional con HNF, en los pacientes que a través de la determinación de marcadores bioló-

gicos como son las troponinas I y T, se puede reconocer al paciente de alto riesgo,²³ y es en los que se ha visto mayor beneficio con la utilización de HBPM sobre la HNF. Además de la estratificación del enfermo, nosotros consideramos que un factor muy importante para determinar el pronóstico y estrategia terapéutica es la respuesta al tratamiento, cuando ésta es inadecuada, o sea que no responden al tratamiento convencional con: HNF, aspirina, nitroglicerina, y en su caso, betabloqueadores, se deben de considerar como refractarios y esta mala respuesta al enfermo es de alto riesgo, la siguiente estrategia es cambiar la indicación a HBPM y observar su efecto. O bien, podría considerarse la realización de cateterismo cardiaco temprano, por esta mala respuesta terapéutica.

Los pacientes con SICA, tienen un expectro clínico muy heterogéneo y existen factores que en la estratificación de estos enfermos nos pueden predecir el fracaso terapéutico, de ahí, que cuando lo sospechemos en estos pacientes con AI se deba establecer un tratamiento farmacológico “agresivo”, al agregar desde el principio inhibidores IIB/IIIA o si la estrategia de intervencionismo temprano es superior a la maniobra conservadora.²⁴

Se han descrito predictores independientes de mal pronóstico, que determinan: muerte, infarto del miocardio o angina recurrente. Estos son: depresión del segmento ST, historia familiar de cardiopatía isquémica, antecedente personal de ésta y edad avanzada. Aunque en forma aislada su utilidad es controversial cuando existen tres o más de estos factores, se sabe que el 50% de los pacientes tienen fracaso a la terapéutica inicial. Recientemente se suman a esta valoración, el comportamiento biológico del enfermo, como pueden ser factores de coagulación como es el fibrinógeno, presencia de inflamación con la proteína C reactiva y la cuantificación de troponinas, ya que determinan micronecrosis.

Como se puede observar la valoración al ingreso de estos pacientes depende de dos puntos principales. El primero, que es una minuciosa valoración clínica y el segundo, las determinantes del comportamiento biológico del enfermo, por ejemplo; un solo parámetro clínico de alto riesgo (depresión del segmento ST, más un marcador biológico presente), colocan al paciente como de alto riesgo. Sin embargo, la metodología y semiología en su realización, es en relación con las troponinas, que una primera muestra (tem-

prana) negativa, no es concluyente por lo que si la sospecha clínica lo justifica se deberá de repetir a las 12 horas de ingresar al paciente.

Heparinas de bajo peso molecular en el manejo del IAM

Al igual que la HNF la indicación de la HBPM, es el tratamiento antitrombínico adjunto a las diferentes maniobras de repercusión en el IAM. Actualmente como ya se mencionó existen tanto métodos farmacológicos. Mecánicos y combinados para restablecer el flujo coronario en el IAM. Esto ha hecho que exista una serie de combinaciones para favorecer el restablecimiento en forma oportuna y eficaz de flujo coronario por lo que existen esquemas de combinación farmacológica, como pudiera ser la asociación de la heparina de bajo peso molecular a trombolíticos o bien cuando se realizan angioplastía directa y se requiere de la asociación de IIB/IIIA, para optimizar el resultado, el tratamiento antitrombínico puede ser requerido, por otro lado cuando se combina la estrategia farmacológica con la mecánica (ACTP), el tratamiento antitrombínico con heparina también debe ser considerado. La experiencia con HBPM en este sentido es limitada, desde 1996 existen experiencias iniciales asociando éstas a tratamiento trombolítico, desde entonces hasta hace pocos meses, la experiencia en diferentes estudios no era mayor de 1,000 pacientes, por lo que no podíamos ser concluyentes en su indicación. Sin embargo recientemente se publican los resultados del estudio multicéntrico ASSENT III,²⁵ donde se establece la eficacia de trombolíticos de tercera generación como el tenecteplase en combinación con enoxaparina, abciximab o HNF, se estudiaron un total de 6,095 pacientes con diagnóstico de AIM en sus primeras 6 horas de evolución, éstos, fueron asignados a tres diferentes esquemas de tratamientos: Dosis completa de tenecteplase, enoxaparina, por un máximo de 7 días (grupo enoxaparina, n = 2040), otro grupo con media dosis tenecteplase y dosis ajustada de HNF y 12 horas de infusión de abciximab (grupo abciximab, n = 2,017) y por último, el grupo de dosis completa de tenecteplase con dosis completa de HNF por 48 horas (grupo HNF, n = 2,038). Como puntos primarios compuestos fueron: Muerte a los 30 días, reinfarto o isquemia refractaria intrahospitalaria y como puntos secundarios; hemorragia intracraneana o sangrado mayor como complicación intrahospitalaria. La conclusión del estu-

dio, es que tanto la enoxaparina como el abciximab asociados al tenecteplase, son esquemas que reducen la frecuencia de complicaciones isquémicas del IAM y mencionan que la asociación del trombolítico con enoxaparina parece una opción terapéutica atractiva, sin embargo debemos de mencionar que con relación a mortalidad a los 30 días no tuvieron diferencia, por lo que se requiere de estudios futuros.

Heparina de bajo peso molecular en el manejo de la AI

La constante innovación de esquemas terapéuticas en una patología tan dinámica como es la AI, es prioritaria para mejorar sus resultados.²⁶ La introducción de HBPM, en el manejo de la AI, es un buen ejemplo de este pensamiento, al grado que en la actualidad y con los resultados de los diferentes estudios multicéntricos, podemos asegurar que estos siempre han desplazado a la HNF, tanto por los mismo resultados, como por sus características farmacológicas de mejor biodisponibilidad, con un efecto farmacológico más estable, lo que en un proceso patológico tan cambiante y activo como es la actividad de trombina en la AI,^{27,28} las transforma en un medicamento de elección y sobre todo dentro de la estratificación del enfermo con angina inestable, resulta ser de alto riesgo y en especial cuando existen marcadores séricos positivos como lo pueden ser las troponinas.

Un punto importante a reflexionar es que para producir este efecto benéfico, deben de utilizarse a dosis anticoagulantes o sea con su efecto anti XA,²⁹ que no es sencillo ni práctico medir en la clínica diaria, pero se sabe que esto se logra con un mg/kg c/12 horas.

En nuestro medio menos reportado, que con la dosis modificada de 0.8/kg c/12 horas, tenemos efecto anti-Xa; y así obtenemos realmente su efecto anticoagulante a base de ser un antitrombínico indirecto.^{30,31} Por lo anterior es incorrecto pensar que con este tipo de heparinas hay menor riesgo de sangrado, de hecho por su mayor vida media se debe ser muy cauteloso con su interacción con los otros medicamentos antiplaquetarios, sobre todo con los bloqueadores de los receptores de las glicoproteínas IIb/IIIa, ya que el riesgo de sangrado existe y sobre todo en los pacientes mayores de 70 años; por lo que esta combinación farmacológica en este grupo de pacientes solo deberá de considerarse en el paciente de alto riesgo.

Por último mencionar que la HNF es la que con mayor experiencia y rutinariamente se utiliza en los laboratorios de hemodinámica, sin embargo cada vez más es aceptada la utilización de HBPM por los cardiólogos intervencionistas.

En el desarrollo de nuevos medicamentos, recientemente se ha reportado el beneficio de la utilización de drogas antitrombínicas nuevas, como son las peptasacáridos, fracciones más pequeñas de la misma heparina, pero con acción más específica y potente, que al parecer ofrecen mejores resultados que las mismas HBPM.⁶ Como podemos observar el futuro en este aspecto terapéutico no ha concluido, debemos aceptar el progreso farmacológico como posibles nuevas opciones terapéuticas, con el cuidado de conocer las diferentes combinaciones terapéuticas como podrían ser nuevos trombolíticos, HBPM con o sin bloqueadores IIb/IIIa, siempre incluyendo a la aspirina o según sea el caso los inhibidores ADP.

Sin olvidar la conducción clínica del enfermo para poder establecer el equilibrio entre riesgo y beneficio, ya que están solicitando al enfermo a mayor riesgo de sangrado.

Conclusiones

- El tratamiento antitrombínico con cualquiera de las heparinas es efectivo como tratamiento adjunto tanto en IAM como en A.^{18,19}
- En AI las HBPM pueden ser consideradas con el tratamiento antitrombínico de elección, sobre todo en los pacientes de alto riesgo.²³
- Ambas deben utilizarse conjuntamente con aspirina, se pueden combinar con los bloqueadores de receptores IIb/IIIa, pero esta última combinación no debe ser considerada rutinaria y favorecerla en el grupo de pacientes con riesgo alto y que de alguna forma serán sometidos a algún procedimiento "intervencionista".²⁴
- El IAM, la asociación de nuevos trombolíticos con la enoxaparina, parece ser una combinación efectiva.²⁵
- La combinación de HBPM y bloqueadores IIb/IIIa no está totalmente aceptada por lo que debe ser cautelosa.
- El desarrollo de nuevos medicamentos antitrombínicos como son: los peptasacáridos⁶ está muy próximo.

Referencias

1. ARBUSTINI E, MORBININI P, DAL BELLO B, PATRI F, SPECCHIA G: *From plaque biology to clinical setting.* AM M Journal 1999; 138: 5-55. 5-60.
2. AJAY M, BORZAK S: *Treatment possibilities for unstable angina.* Br. Medical Journal 2000; 321: 1269-1275.
3. WHITE HD: *Clinical trials of direct thrombin inhibitors in acute ischamic syndromes thrombosis and haemostasis,* 1997; 78: 364-366.
4. RISC group. *Risk of myocardial infarction and death during treatment with lowdose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease.* Lancet 1990; 335: 827-30.
5. ANTMAN EM, COHEN M, RADLEY R, ET AL: *For Timi IIB-essence meta-analysis.* Circulation 1999; 100: 1602-1608.
6. Turcie A: *Pentasaccharide clinical trials update.* Lessons for practice. American. Heart J 2001; 142(2's): -s9-s15.
7. The Gusto investigators. *Global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries.* N Engl J Med 1993; 329: 673-682.
8. AIMS. *TRIAL study groups a effect of intravenous apsal on mortality after acute myocardial infarction.* Lancet 1988; 1: 545-549.
9. Isam study group. *A prospective trial of intravenous streptokinase in acute myocardial infarction.* N Engl J Med 1986; 314: 1465-1471.
10. Grupo GISSI. *Gruppo italiano perlo studio della streptochinasi Nell' infarto miocardico.* Lancet 1986; 1: 397-401.
11. ISIS-2. (Second international study of infarct survival) collaborative group. *Randomised trial of intravenous streptokinase, Oral aspirin both or neither among 17,187 cases of suspected acute. Myocardial infarction.* Lancet 1988; II: 349-360.
12. GISSI-2. *Factorial randomized total of alteplase vs streptokinase and heparin vs no heparin.* Lancet 1990; 336: 65-71.
13. ISIS-3. *A randomizes comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparini vs aspirini alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction.* Lancet 1992; 339: 753-770.
14. BOERSMA E, HARRINGTON R, WHITHE H, ET AL: *Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of major randomisen clinical trials.* Lancet 2002; 359: 189-198.
15. HERMAN H: *Triple therapy of acute myocardial infarction: combining fibrinolysis, platelet IIb/IIIa*

- inhibition, and percutaneus coronary intervention.* Am J of Cardiol 2000; 85(8-A): 10C-16C.
16. Gibson MC. *A union in reperfusion: the concept of facilitated percutaneus coronary intervention.* JACC 2000; 36: 1497-99.
 17. Antman E ET AL: *Abciximab facilitates. The rate and extient of thrombolysis (TIMI 14):* Circulation 1999; 99: 2720-2732.
 18. Theroux P, Quimet H, McCons J, ET AL: *Aspirin, heparin or both to treat unstable angina.* N Engl Med 1988; 319: 1105-1111.
 19. Frisc, Group. *Low molecular weight heparina during instabilityu in coronary disease.* Lancet 1996; 347: 561-568.
 20. *The thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIA. Trial investigators. Dose-ranging trial of enoxaparin for unstable angina.* Result of TIMI IIA. JACC 1997; 29: 1474-1482.
 21. Monrad ES: *Role of low-molecular-weight heparins in the management of patients with unstable angina pectoris and non-Q-wave acute myocardial infarction.* AM J of Cardiol 2000; 85: (8-A), 2C-9C.
 22. Antman EM. *The timi risk score for unstable angina/Mon-St elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making.* JAMA 2000; 284: 835-842.
 23. Antman EM, Tanasiejevic MC, Thomson B ET AL: *Cardiac specific troponin I. Levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes.* M Engl J Med 1996; 335: 1342-1399.
 24. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, ET AL: *Comparison of early invasive and conservati-*ve strategies implement with unstable coronary syndromes treated with glycoprotein IIb -IIIa inhibitor -tirofiban. M Engl J Med 2001; 344(25): 187.
 25. ASSENT-3. *Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractional heparin: The ASSENT-3 randomized trial in acute myocardial infarction.* Lancet 2001; 358: 605-613.
 26. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP, ET AL: *Essence study group. A comparation of low-molecular weight heparin with unfractionated heparin for unstable coronary artery de isease.* N Engl J Med 1997; 337: 447-452.
 27. Keith AF: *Acute syndromes presentation-clinical spectrum and management.* Heart 2000; 84: 93-100.
 28. Verheugt FW: *Drug treatments.* Lancet 1999; 353(Suppl II). S-20 - S-24.
 29. Barrera RC, Juárez HU, Victoria LC, y col: *Niveles anti-Xa en pacientes con angor inestable de alto riesgo tratados con enoxiparina.* Archs Ist Nac de Cardiol 1999; 69: 9(A-34).
 30. Victoria L, Juárez HU, Rosas PM, ET AL: *Dismi-
nución de hemorragias totales a dosis reducidas
de enoxaparina para el tratamiento inicial de la
angina inestable de alto riesgo (estudio ENHN-
FAI).* Arch de Cardiol Mex 2001; 71(S3), 13(A-
49).
 31. Victoria L, Juárez HU, Rosas PM, y cols: *Exoxi-
parina vs heparina nofraccionada para el trata-
miento inicial de la angina inestable de alto ries-
go e infarto al miocardio sin onda Q.* Arch Inst
Nac de Cardiol 1999; 69., 27(A-107).

