

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume **14**

Número
Number **4**

Octubre-Diciembre
October-December **2003**

Artículo:

Nadroparina cálcica y clopidogrel en
pacientes sometidos a intervención
coronaria percutánea con colocación
de stents

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**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

Nadroparina cálcica y clopidogrel en pacientes sometidos a intervención coronaria percutánea con colocación de stents

Francisco Padilla-Padilla,* Fernando Reyes,** Héctor Ariza,*** Armando Montoya,**** Mariano Ledesma,***** Xavier Escudero,** Antonio Palomo,**** Raúl Astudillo,**** Arturo Abundes,***** Jesús Flores,**** Joel Estrada,**** Javier Farell-Campa*****

RESUMEN

Introducción: la trombosis es importante en la oclusión aguda de stents intracoronarios. Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) como nadroparina cálcica aventaja a la heparina no fraccionada (HNF) en prevención de eventos trombóticos. El objetivo del estudio fue comparar eficacia en prevención de trombosis u oclusión aguda de stents en intervención coronaria percutánea (ICP) entre nadroparina cálcica y HNF. **Material y métodos:** en un estudio prospectivo, aleatorizado y ciego simple; realizamos ICP + Stent electiva en 38 pacientes, tratados al azar con 86 UI AXa/kg de nadroparina o 70 UI/kg de HNF durante la ICP. La evaluación estadística fue con medias, desviaciones estándar, Chi-cuadrada, prueba exacta de Fisher y t de Student. **Resultados:** asignados al azar 18 pacientes a nadroparina y 20 a HNF encontrando una menor incidencia de infarto del miocardio de 0 vs 10% ($p = 0.270$), oclusión aguda de stent (5.6% vs 10% $p = 0.541$) y complicaciones hemorrágicas (0 vs 10% $p = 0.270$) en los pacientes con nadroparina que en los pacientes con HNF posterior a la ICP; pero no en mortalidad (nadroparina 5.6% vs HNF 0% $p = 0.474$). **Conclusiones:** la utilización de nadroparina cálcica fue similar en seguridad y eficacia que HNF como tratamiento adyuvante en pacientes con ICP + Stent.

Palabras clave: Stent, intervención-coronaria-percutánea, heparinas-de bajo-peso-molecular y heparina-no-fraccionada.

ABSTRACT

Introduction: Thrombosis has a relevant role in interventional complications like acute vessel closure after stenting. Low molecular weight heparin such as nadroparin calcium, has certain advantages over unfractionated heparin (UFH), specially in prevention of thrombosis. The main objective of this study, it's compare efficacy between nadroparin calcium and UFH in prevention for acute closure or acute stent thrombosis after percutaneous coronary intervention (PCI). **Methods:** The trial was a randomized, simple blind, prospective and comparative study. A number of 38 eligible patients were randomized to be treated with 86 UI AXa/kg of nadroparin or 70 UI/kg of UFH during ICP and stenting. Statistical analysis was performed with mean, standard deviation, Chi-square, Fisher's test and t Student. **Results:** A total of 38 patients were treated, we assigned 18 patients to receive nadroparin and 20 patients with UFH. The incidence of myocardial infarction was 0% nadroparin vs 10% to UFH ($p = 0.270$), acute closure 5.6% vs 10% ($p = 0.541$), hemorrhagic complications 0 vs 10% ($p = 0.270$) and mortality 5.6 vs 0% ($p = 0.474$) respectively. **Conclusions:** The use of nadroparin showed similar efficacy and safety as UFH in the treatment of patients with PCI and Stenting.

Key words: Stent, percutaneous-coronary-intervention, low-molecular-weight-heparin, unfractionated-heparin.

INTRODUCCIÓN

La trombosis juega un papel muy importante en las complicaciones de procedimientos intervencionistas como oclusión aguda y re-estenosis.^{2-4,6,39,40} 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.^{8,18-21} 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 ES-

* Cardiólogo en adiestramiento de Cardiología Intervencionista. HCCMNSXXI IMSS México D.F.

** Cardiólogo Intervencionista. Hospital Ángeles del Carmen Guadalajara, Jal.

*** Jefe del Servicio de Hospitalización 3er piso Cardiología Clínica. HCCMN SXXI IMSS México D.F.

**** Cardiólogo adscrito del Servicio de Cardiología Intervencionista. HCCMN SXXI IMSS México D.F.

***** Cardiólogo Intervencionista. Hospital Media Star, Morelia Mich.

***** Sub-jefe del Servicio de Enseñanza e Investigación. HCCMN SXXI IMSS México D.F.

***** Jefe del Servicio de Cardiología Intervencionista del HCCMN SXXI IMSS México D.F.

SENCE 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 sólo por la comparación de diferentes heparinas en un protocolo aleatorizado. 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,^{1,23-25} 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 angioplastia.³³⁻³⁶ Únicamente el estudio ENTICES encontró mejores resultados con la combinación de enoxaparina y ticlopidina *versus* warfarina.³⁷ 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 MÉTODOS

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 aquéllos 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 requieran 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 300 mg por dosis y seguida de 75 mg por día por 30 días, además de 150 mg 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: la presencia de infarto agudo del miocardio, todas las causas de muerte, revascularización urgente, angina inestable o infarto sin onda Q y nueva intervención coronaria percutánea. El punto final de seguridad fue: hemorragia mayor, definida como muerte por sangrado manifiesto, sangrado en retroperitoneo, intracraneal, localización intraocular, reducción de la hemoglobina de > 3 g/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.

Análisis estadístico

El análisis estadístico descriptivo se realizó por medias, desviaciones estándar, rangos y porcentajes. La estadística inferencial por medio de Chi-cuadrada (χ^2) y prueba exacta de Fisher para diferencias de proporción, t-Student para diferencia en medias.

Tipo de estudio

Se trata de un estudio piloto, experimental, prospectivo, al azar, longitudinal, 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 el *cuadro I*.

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 (*Cuadros II y III*).

No se encontró diferencias significativas entre los dos grupos en la clasificación de las lesiones corona-

Cuadro I.

	Nadroparina	HNF	Valor de p
No. de pac.	18 (47.4%)	20 (52.6%)	NS
Masculinos	9 (50.0%)	8 (40.0%)	0.536
Femeninos	9 (50.0%)	12 (60.0%)	0.385
Edades promedio y DE	60.67 (10.73)	61.30 (7.07)	0.833
Peso	66.94 (11.00)	70.05 (11.70)	0.406
Talla	162.56 (7.76)	162.60 (7.50)	0.986
HAS (57.9%)	9 (50.0%)	13 (65.0%)	0.272
TAB (44.7%)	8 (44.4%)	9 (45.0%)	0.615
DM (26.3%)	5 (27.8%)	5 (25.0%)	0.568
HCL (28.9%)	6 (33.3%)	5 (25.0%)	0.417
IM previo (47.4%)	6 (33.3%)	12 (60.0%)	0.093
RVM previa (10.5%)	2 (11.1%)	2 (10.0%)	0.656
Angina CF			
CF I (31.6%)	3 (16.7%)	9 (45.0%)	0.229
CF II (34.2%)	7 (38.9%)	6 (30.0%)	0.189
CF III (31.6%)	7 (38.9%)	5 (25.0%)	0.059
CF IV (2.6%)	1 (5.6%)	0	NS

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.

rias. Todos los pacientes del grupo de heparina no fraccionada se les realizó ACT, los resultados se muestran en el *cuadro II*.

Resultados clínicos

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 10.0% vs HBPM 0% $p = 0.270$), en 2 casos (ambos por hematomas femorales) y uno de ellos requirió transfusión de 2 unidades de sangre (*Cuadro IV*). Además 2 casos de oclusión aguda de stent (HNF 10.0% vs HBPM 5.6% $p = 0.41$), a los cuales se les realizó nueva ACTP urgente; un caso de fenómeno de no flujo, dos casos de infarto del miocardio pos ACTP (HNF 10.0% vs HBPM 0% $p = 0.270$), y una muerte por fibrilación ventricular 24 horas después de la

Cuadro II. 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.

Lesiones	Nadroparina	HNF	Valor de p
Tipo A	0	0	
Tipo B	16 (88.9%)	17 (85.0%)	0.552
Tipo C	2 (11.1%)	3 (15.0%)	0.723
ACT		206-247 (218.3)	

Cuadro III.

ACTP	Nadroparina	HNF	Valor de p
DA (47.4%)	9 (50.0%)	11 (55.0%)	0.507
CX (13.2%)	2 (11.1%)	3 (15.0%)	0.552
CD (31.6%)	6 (33.3%)	6 (30.0%)	0.550
PL (2.6%)	1 (5.6%)	0	0.474
ATM	6-18 (10)	4-20 (12)	
TIMI cero (2.6%)	0	1 (5.0%)	0.730
TIMI I	0	0	
TIMI II	0	0	
TIMI III (97.4%)	18 (100%)	19 (95.0%)	0.939
CTT DX.			
1 Vaso	10 (55.6%)	11 (55.0%)	0.615
2 Vasos	5 (27.8%)	4 (20.0%)	0.427
3 Vasos	3 (16.7%)	5 (25.0%)	0.411

ACTP angioplastia coronaria transluminal percutánea, DA descendente anterior, CX circunfleja, CD coronaria derecha, PL posterolateral, CTT cateterismo cardíaco, DX diagnóstico.

ACTP en el grupo de nadroparina (5.6% $p = 0.474$) (Figuras 1 y 2).

La distribución de grupos en edad, género, peso, talla, factores de riesgo para enfermedad coronaria, infarto previo, revascularización previa, clase funcional por angina, tipo de lesión coronaria, resultados pos ACTP, complicaciones y puntos finales no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes con nadroparina cálcica y los pacientes con HNF.

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}

El mayor hallazgo de este estudio fue que el tratamiento con nadroparina cálcica es igual de efectivo para 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 misma.⁶

El proceso de la trombosis coronaria requiere de activación plaquetaria y generación de la trombina.³⁸ La activación plaquetaria y la trombosis aguda que producen serias complicaciones isquémicas ocurren en un 4% a 11% de los procedimientos de angioplastia^{3,4} a pesar del empleo rutinario de ácido acetilsalicílico y de heparina.^{2,6}

La morbilidad por el cierre abrupto del vaso permanece alto con una incidencia de infarto del miocardio del 20% y una mortalidad del 8%.⁴

Cuadro IV.

Complicaciones	Nadroparina	HNF	Valor de p
Muerte (2.6%)	1 (5.6%)	0	0.474
IM (5.3%)	0	2 (10.0%)	0.270
Sangrado (5.3%)	0	2 (10.0%)	0.270
RVM urgente	0	0	
Nueva ACTP (7.9%)	1 (5.6%)	2 (10.0%)	0.541
Oclusión aguda (7.9%)	1 (5.6%)	2 (10.0%)	0.541
Fenómeno de no reflujo	0	1 (5.0%)	0.526

IM infarto del miocardio, RVM revascularización miocárdica, ACTP angioplastia coronaria transluminal percutánea.

Aunque los nuevos fármacos antiplaquetarios como los inhibidores de los receptores de las glucoproteínas IIb/IIIa son efectivos para la reducción de complicaciones trombóticas durante angioplastias electivas y de alto riesgo,^{4,30-32} los antitrombóticos específicos como la hirudina^{4,29} y la bivalirudina no han mostrado beneficio clínico sustancial cuando son comparados a la heparina.⁴¹

La ventaja de los inhibidores de la trombina sobre la heparina descansa en su capacidad para inhibir la formación de coágulos de trombina. Pero los estudios clínicos no mostraron el beneficio real durante la an-

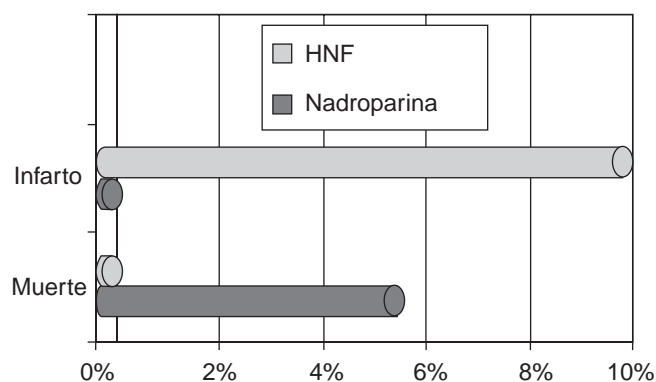


Figura 1: Comparación de mortalidad e infarto agudo del miocardio pos ACTP en los dos grupos.

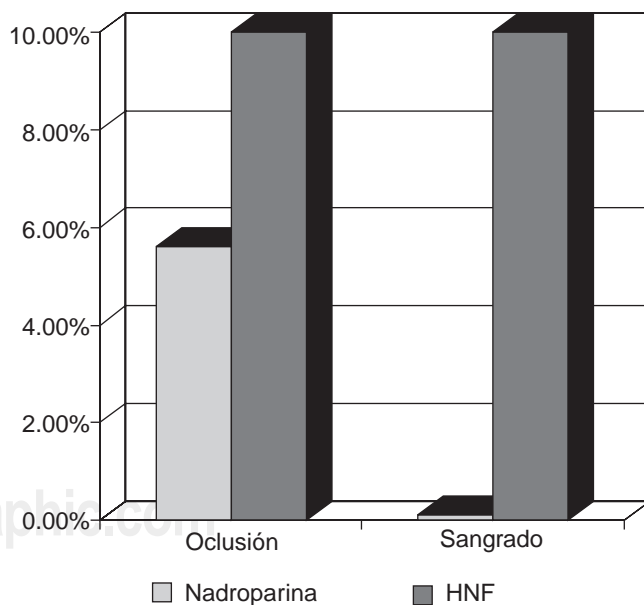


Figura 2: Comparación de sangrado y oclusión aguda de stent pos ACTP en los dos grupos.

gioplastia; en el estudio HELVÉTICA,⁹ los pacientes tratados con hirudina tuvieron menores eventos cardíacos tempranos comparados con los pacientes tratados con heparina, pero no tuvo el mismo efecto en los eventos tardíos o re-estenosis. En otro estudio, la bivalirudina no mostró ventajas sobre dosis altas de heparina en la reducción de complicaciones isquémicas posteriores a la angioplastia.⁴¹

En contraste a los inhibidores directos de la trombina, los inhibidores de las glucoproteínas IIb/IIIa, han reducido las complicaciones isquémicas de la angioplastia.^{4,30-32}

Es por esta razón que en los pacientes tratados con heparina y angioplastia, la agregación plaquetaria parece ser más importante en el desarrollo de complicaciones trombóticas que la misma generación de trombina.

Este hallazgo sugiere que la heparina provee una supresión adecuada de la activación de la coagulación durante los procedimientos intervencionistas con una pequeña contribución aditiva de los inhibidores directos de trombina.⁶

Algunos estudios han demostrado que la angioplastia coronaria transluminal percutánea realizada con dosis adecuadas de heparina, es decir; tiempos de activación de coagulación (ACT) mayores de 300 segundos, permiten no detectar generación de trombina o aumento en la actividad de la trombina en plasma,^{5,6} aun en presencia de lesiones coronarias morfológicamente complejas, disección de la íntima o el uso de dispositivos con mayor daño de la pared arterial como la aterectomía direccional. Es decir, que dosis adecuadas de heparina en intervenciones coronarias no disparan la generación de trombina o el aumento de la actividad de la trombina medidas en plasma.^{6,7}

Sin embargo, en la implantación de stents intracoronarios durante la angioplastia coronaria transluminal percutánea el riesgo de trombosis aguda y subaguda durante el primer mes a su implantación es definitivo,^{8,10} los intentos en reducir la trombosis por los stents con heparina, anticoagulantes orales y ácido acetilsalicílico tuvieron la dificultad de complicaciones hemorrágicas.^{8,11-13}

En los estudios FANTASTIC, MATTIS la utilización de ticlopidina y ácido acetilsalicílico han manifestado superioridad al empleo de heparina y cumarina,^{8,14-17} de tal forma que la combinación de ticlopidina y ácido acetilsalicílico pasó a ser el tratamiento estándar.⁸

El clopidogrel es un antagonista de los receptores de ADP de las plaquetas, tiene un efecto antiagregante más potente, inicio de acción más rápido y menores

efectos adversos que la ticlopidina.^{8,18,19} El estudio CLASSICS demostró que la seguridad y tolerabilidad del clopidogrel (con AAS) es superior a la ticlopidina (con AAS) y que la dosis de impregnación con 300 mg es bien tolerada sin incrementar el riesgo de sangrado.

Las heparinas de bajo peso molecular son una nueva clase de anticoagulantes que tienen algunas ventajas sobre la heparina no fraccionada,²² han mostrado una mayor actividad antiproliferativa *in vitro* e *in vivo*,⁴³ que ha provocado un aumento en la utilización de éstas en eventos vasculares trombóticos.⁹ Además la heparina de bajo peso molecular tiene perfiles farmacológicos distintos por su gran biodisponibilidad y su mayor vida media.

La nadroparina es una heparina de bajo peso molecular con una masa molecular media de 4,500 d; 90% de los componentes moleculares varían entre 2,000 y 8,000 d. La biodisponibilidad de la nadroparina administrada subcutánea es casi 100% y es mayor que la heparina no fraccionada.

Existe evidencia convincente que las heparinas de bajo peso molecular son más efectivas que placebo y al menos igual de efectivas que la heparina no fraccionada en la reducción de puntos finales como muerte y recurrencia de infarto.^{1,2,23-25}

La evidencia que sostiene que la heparina de bajo peso molecular tiene ventajas sobre la heparina no fraccionada se limita al punto final por angina recurrente y el beneficio parece estar confinado predominantemente a pacientes que tienen un alto riesgo de eventos isquémicos.^{1,2,24} El riesgo de sangrado mayor es aproximadamente equivalente a la no fraccionada,^{1,25,26} pero en el riesgo de hemorragias menores (equimosis en el sitio de inyección) es claramente más alto con la heparina de bajo peso molecular.^{1,24}

Las heparinas de bajo peso molecular sin embargo tienen la 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 anticoagulación;⁴ 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 angioplastia.³³⁻³⁶ Únicamente el estudio ENTICES encontró mejores resultados con la combinación de enoxaparina y ticlopidina *versus* warfarina.³⁷

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 tiene el mismo perfil de efectividad y seguridad 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.

BIBLIOGRAFÍA

- Noble S, Spencer C. Enoxaparin. A review of its clinical potential in the management of coronary artery disease. *Drugs* 1998; 56(2): 259-272.
- Fox K. Low molecular weight heparins in acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1998; 19: 817-819.
- 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.
- Rutsch W, Baumann G. Anticoagulation in interventional cardiology optimizing patient outcome. *Eur Heart J* 1998; 19(Suppl. K): K11-K17.
- Garachemani A, Meier B. Heparin for coronary angioplasty: high dose, low dose, or no dose? *Heart* 1998; 80: 3-4.
- 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.
- Matthai W, Kurnik P, Groh W. Antithrombin activity during the period of percutaneous coronary revascularization. *JACC* 1999; 33: 1248-56.
- 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. CLAS-SICS. *Circulation* 2000; 102: 624-629.
- 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.
- Shaknovich A. Complications of coronary stenting. *Coronary Artery Dis* 1994; 5: 583-589.
- Roubin G, Cannon A, Agrawal S. Intracoronary stenting for acute and threatened closure complicating percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Circulation* 1992; 85: 916-927.
- 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.
- Topol E. Caveats about elective coronary stenting. *N Engl J Med* 1994; 331: 539-541.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- Herbert J, Frehel D, Valle E. Clopidogrel, a novel antiplatelet and antithrombotic agent. *Cardiovasc Drug Rev* 1993; 11: 180-198.
- CAPRIE Steering committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-1339.
- Harker L, Marzec U, Kelly A. Clopidogrel inhibition of stent, graft, and vascular thrombogenesis with antithrombotic enhancement by aspirin in nonhuman primates. *Circulation* 1998; 22: 2461-2469.
- 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.
- Turpie A. Can we differentiate the low molecular weight heparins? *Clin Cardiol* 2000; 23(Suppl. 1): 14-17.
- The Frax I.S. 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: FRAX.I.S. *Eur Heart J* 1999; 20(21): 1553-1562.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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.
- 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. Randomized 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.

Dirección para correspondencia:

Francisco Padilla-Padilla.
Hospital de Cardiología CMN SXXI IMSS
Cuauhtémoc 330, Col. Doctores,
Del. Cuauhtémoc. México D.F.
Servicio de Cardiología Intervencionista 4to piso.
Tel. 56276900 ext 2400, 2401.
E-mail: franpadilla@hotmail.com