

LA OPINIÓN DEL EXPERTO

HEPARINA NO FRACCIONADA EN EL MANEJO DEL SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Non fractioned heparina in acute coronary syndrome management

Resumen

La formación de trombos es un proceso normal que tiene como objetivo prevenir sangrados importantes ante la presencia de una noxa que altere la integridad vascular. Sin embargo en algunas patologías estos fenómenos trombóticos se desencadenan espontáneamente o son exagerados con respecto al daño vascular y llevan a la producción de diferentes cuadros clínicos; en estos casos el uso de la anticoagulación juega un papel fundamental. El primer medicamento usado para este fin fue la heparina, la cual ha resistido el paso del tiempo y continúa vigente en muchos contextos clínicos, como se evidencia en diferentes guías de consenso sobre el tema.

Palabras clave: heparina, antitrombina III, glicosaminoglicanos, isquemia miocárdica.

Moreno R. N, Mora P. G. Heparina no fraccionada en el manejo del síndrome coronario agudo. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2007; 55: 43-57.

Summary

Thrombi are a normal process in the presence of a noxa that alters the vascular integrity. Nevertheless in some pathologic processes these phenomena can occur spontaneously or are exaggerated with regard to the vascular damage, which can lead to different clinical pictures.

In these cases anticoagulation plays a fundamental role. Heparin was the first medication used for this purpose and has resisted the passage of time, in nowadays continues to be used in many clinical contexts, has different guides and consensus demonstrated.

Key words: heparin, antithrombin III, glycosaminoglycans, myocardial ischemia.

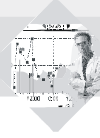
Moreno R. N, Mora P. G. Non fractioned heparina in acute coronary syndrome management. *Rev Fac Med Univ Nac Colomb.* 2007; 55: 43-57.

Introducción

El uso de la anticoagulación juega un papel fundamental en diferentes patologías. El primer medicamento usado para este fin fue la heparina, la cual ha resistido el paso del tiempo y continúa vigente en muchos contextos clínicos, como se evidencia en diferentes guías de consenso sobre el tema (1,2).

La heparina fue descubierta por casualidad por el estudiante de medicina J. Mclean en 1916 quien

trabajaba con procoagulantes solubles en éter aisló una sustancia anticoagulante del hígado del perro, que recibió su nombre actual en 1922, cuando Howell la encontró en altas concentraciones en el hígado (3,4). Veinte años después de su descubrimiento Jorpes JE, identificó la estructura molecular como una cadena de glucosaminoglucanos altamente sulfatados con alternancia de moléculas de ácido urónico y glucosamina (5) y en ese mismo tiempo se usó en la clínica a pesar de no conocerse su mecanismo de acción, con aparición de síntomas de



malestar general, dolor articular y fiebre atribuidos a la impureza de las preparaciones (6).

El mecanismo de acción se empezó a dilucidar en 1939 cuando Brinkhous y colaboradores encontraron que el efecto anticoagulante estaba mediado por un factor plasmático llamado cofactor de heparina (7) que posteriormente se identificó como antitrombina III (AT) tres décadas después (8).

Desde entonces se han encontrado diferentes propiedades no relacionadas con la anticoagulación, como actividad posiblemente antibacteriana, antiviral, antiinflamatoria, observaciones apoyadas por la existencia en altas cantidades en células mastoides de tejidos expuestos al ambiente externo (Ejemplo: piel, intestino) y por hallarse en animales inferiores como moluscos que no poseen sistema de coagulación (9).

Estructura química y mecanismo de acción

La heparina no fraccionada (HNF) es una mezcla heterogénea de glucosaminoglicanos ramificados compuestos de unidades alternantes de D-glucurónico y N-acetilglucosamina, sintetizada por las células cebadas y almacenada en gránulos preformados. Su peso molecular varía entre 3000-30000 daltons con un promedio de 15000 daltons. Es fuertemente aniónica y a pH fisiológico contiene grupos ácidos funcionales que son completamente disociados (10).

La heparina ejerce su acción anticoagulante de manera indirecta al potenciar cerca de 1000 veces el efecto de la Antitrombina III (AT), una proteasa hepática (perteneciente a la familia de las serpinas) que de manera aislada es un inhibidor débil de la trombina (factor IIa) y de otros factores. El complejo de heparina AT actúa sobre diversos factores de la coagulación

IIa, IX, Xa, XI, XII, calicreina.

Se han descubierto tres mecanismos por los cuales este complejo actúa (11): el primero está determinado por la presencia en la heparina de una secuencia específica de pentasacáridos, que al unirse al sitio reactivo rico en arginina de la AT, genera un cambio conformacional y potencia la inhibición del factor Xa. Sin embargo para que la heparina ejerza su efecto dual sobre la trombina y el factor Xa requiere de al menos 18 residuos sacáridos que le permitan unirse similarmente a la AT y al factor IIa. El segundo mecanismo se basa en la disminución de la positividad del centro catalítico de la AT, que normalmente aleja a los factores de la coagulación igualmente positivos. Este efecto se relaciona con la presencia de cadenas largas de heparina altamente negativas que potencian la acción inhibitoria de la AT sobre la trombina.

El último mecanismo se relaciona con la facilitación para el acercamiento de las moléculas de trombina al sitio activo de la AT (12). Sólo un tercio de la heparina administrada contiene la secuencia de pentasacáridos necesaria para potenciar la acción de la AT sobre la trombina y el factor Xa por los mecanismos antes mencionados.

La heparina inactiva la trombina por un segundo mecanismo, no relacionado con la AT, en el que está implicado el cofactor de II heparina (CHII). Este efecto es dependiente de la carga, de la concentración y requiere una longitud mínima de 24 sacáridos, pero es independiente de la secuencia específica de pentasacáridos (1).

El otro mecanismo anticoagulante está relacionado con la liberación del factor inhibidor del factor tisular (TFPI), inhibidor del activador del plasminogeno tipo I y es mediado por altas concentraciones de heparina (13).

Farmacocinética y dosificación

La heparina es obtenida de tejido pulmonar de bovino y de mucosa de porcino que difieren en su peso molecular (mayor la derivada de bovino) pero que no difieren en su actividad (14). En la actualidad se usa de preferencia la de porcino. Las presentaciones actuales son sales de sodio y calcio que difieren levemente en su actividad anticoagulante (a favor de la primera) sin afectar la eficacia clínica (2).

La unidad de heparina es medida por unidades internacionales (UI) de la Organización Mundial de la salud (OMS) o por las unidades de la farmacopea de EEUU (USP) que la define como la cantidad que evita durante una hora la coagulación de 1 ml de plasma de oveja citratado, después de la adición de 0.2 ml de CaCl_2 al 1 por ciento. Existe una diferencia de 7-10 por ciento entre las dos unidades (2).

La heparina no fraccionada se administra por vía parenteral bien sea subcutánea o intravenosa, debido a que no se absorbe por el tracto gastrointestinal.

La dosis de heparina subcutánea es de 35000 U en 24 horas en dos o tres aplicaciones, con biodisponibilidad aproximada de 40 por ciento, inicio de acción retardado (1-2 horas) y un pico plasmático a las tres horas (15). Por esta razón si se requiere un efecto anticoagulante rápido es necesaria la aplicación de un bolo intravenoso inicial.

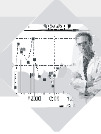
La aplicación intravenosa se asocia con un efecto inmediato y con una disponibilidad de 100 por ciento, con una vida media que en promedio es de 45-60 minutos, la cual depende de la dosis administrada, con incremento de 30-60 minutos cuando la dosis intravenosa se aumenta de 25 U/k a 100 U/k (16,17). La dosis

depende del contexto clínico: en la enfermedad tromboembólica la dosis de 80 UI/K seguida por una infusión de 18 U/K/h es recomendada (2,18,19). En los síndromes coronarios agudos (SCA) el Colegio Americano de Cardiología y la Sociedad Europea de Cardiología recomiendan un bolo de 60 UI/Kg/h (dosis máxima de 4000) y continuar con 12 UI/K/h (dosis máxima de 1000/h). En pacientes llevados a intervenciones percutáneas, la heparina se da como un bolo de 70 UI/Kg (2,20,21) cuando se asocia a los inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa.

Una vez aplicada, la heparina muestra una rata de aclaración plasmática en dos etapas: la primera es un mecanismo rápido y saturable que se basa en la unión de la heparina a células del sistema retículo endotelial (macrófagos) y células endoteliales a través de receptores específicos. Este primer mecanismo explica la relación entre la vida media prolongada a dosis cada vez mayores e igualmente se relaciona con la cinética no lineal entre la dosis y el efecto clínico. El segundo mecanismo es de aparición lenta, no saturable y tiene lugar en los riñones (15,16,17).

Fisiopatología trombótica de los síndromes coronarios agudos

El síndrome coronario agudo (SCA) es un término amplio que abarca un conjunto de síntomas generados por la isquemia miocárdica debida a la obstrucción súbita del flujo coronario (22). Las entidades que conforman este síndrome son el infarto agudo del miocardio (IAM) con o sin elevación del ST y la angina inestable. Estas dos últimas virtualmente indistinguibles al momento de la presentación y que se diferencian solamente por la presencia de marcadores de necrosis miocárdica, se conocen en conjunto como SCA sin elevación del ST (20).



Patogénesis de la isquemia en los SCA

Los SCA se caracterizan por la reducción aguda del aporte del riego coronario al miocardio, con el desequilibrio secundario entre el aporte de oxígeno y la demanda y la generación de isquemia. Braunwald (23) reconoció diferentes escenarios en los cuales esto puede ocurrir. El más común e importante, involucra la presencia de una placa aterosclerótica vulnerable a la disrupción o a la erosión, que genera una respuesta inflamatoria y trombótica en la lesión y en la luz arterial con la disminución aun mayor del riego sanguíneo. Una segunda causa se debe a la presencia de una obstrucción dinámica de la luz arterial, que puede generar isquemia, cuando se presenta vasoespasmo en una arteria normal (Angina de Prinzmetal) o con placas ateroscleróticas no obstructivas adyacentes. Un tercer mecanismo es el generado por condiciones extracardíacas, que aumentan el consumo de oxígeno (Ejemplo: tirotoxicosis), disminuyen el aporte (Ejemplo: anemia) o una mezcla de ambos sobre un lecho vascular coronario normal o con lesiones ateromatosas previas.

Patogénesis de la trombosis en el SCA

Los fenómenos trombóticos en los SCA requieren dos componentes esenciales: una placa ateromatosa vulnerable que se rompa (disrupción) o que pierda parte de su recubrimiento endotelial (denudación o erosión) (24) y un fenómeno trombogénico secundario a ello.

Placa vulnerable: la Asociación Americana del Corazón (AHA- por sus siglas en inglés) propuso una clasificación de las lesiones ateroscleróticas basado en diferentes características morfológicas (25) (Tabla 1). De los seis tipos de lesiones ateroscleróticas, las asociadas con los SCA son las tipo IV y Va. Estas se caracterizan por un núcleo lipídico rico en colesterol y sus

ésteres, que altera la capa íntima arterial, con múltiples células en su periferia entre las que destacan las células espumosas; una cápsula de tejido fibroso producido por las células musculares lisas recubre este núcleo lipídico. Estas lesiones no necesariamente generan estenosis en la angiografía debido al proceso de remodelación positiva (fenómeno de Glagov). Glagov y colaboradores en su estudio del tronco de la coronaria izquierda en 136 corazones, hallaron una expansión excéntrica de la membrana elástica interna relacionada con el tamaño de la placa, que permitía mantener una luz arterial relativamente normal. Sólo cuando la placa ocupa 40 por ciento del área de la membrana elástica interna empieza a disminuir el tamaño de la luz arterial (26).

Es bien reconocido que las placas implicadas en el SCA comparten características como: núcleo lipídico grande (más del 50% del volumen total de la placa), alta densidad de células inflamatorias, baja densidad de células de músculo liso en la cápsula y cápsula fibrosa delgada (mayor a 65 μm de espesor) (27,28). Estas características permitían reconocer la vulnerabilidad de la placa para la ruptura. Sin embargo nuevos hallazgos patológicos han permitido conocer que otros mecanismos diferentes a la ruptura de la placa (erosión, nódulos calcificados) están involucrados en la génesis trombótica. Se ha propuesto el término de placa de alto riesgo para brindar una descripción más completa de la vulnerabilidad de la placa, que puede generar trombosis a través de ruptura, erosión o nódulos calcificados (28).

La ruptura de la placa es el mecanismo más común de trombogénesis presente hasta en 80 por ciento de los casos de trombos coronarios en pacientes que han fallecido por IAM (22,24,29). Las circunstancias que llevan a la ruptura son complejas y no están completamen-

Tabla 1. Tipos de lesiones ateroscleróticas. Las lesiones tipo I-II son conocidas como tempranas y las lesiones tipo IV-VI como avanzadas

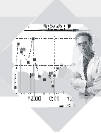
Tipo de lesión/histología principal	Principal mecanismo de crecimiento	Aparición	Correlación clínica
Tipo I (lesión Inicial): depósitos microscópicos de lípidos dentro de la íntima arterial, macrófagos aislados con contenido lipídico	Crecimiento por acumulación de lípidos	Desde la primera década de vida	No síntomas
Tipo II (Estría Grasa): depósitos de lípidos en macrófagos que se agrupan, además de presencia de lípidos dentro de células musculares lisas	Crecimiento por acumulación de lípidos	Desde la primera década de vida	No síntomas
Tipo III (lesión intermedia o preateromatosa): similar a la lesión tipo II pero con presencia de depósitos lipídicos extracelulares no confluentes	Crecimiento por acumulación de lípidos	Desde la tercera década de vida	No síntomas
Tipo IV (Ateroma): presencia de lesiones tipo II pero con la presencia de un núcleo lipídico organizado	Crecimiento por acumulación de lípidos	Desde la tercera década de vida	Sin síntomas o como SCA
Tipo V (Fibroateroma): lesión con núcleo lipídico y capa fibrótica de recubrimiento	Incremento acelerado del músculo liso y del colágeno	Desde la cuarta década de vida	Sin síntomas o como SCA
Tipo VI (Complicada): Lesión tipo IV-V pero con la presencia de erosión, hematoma, hemorragia o trombo	Hematoma o trombo	Desde la cuarta década de vida	Sin síntomas o como SCA

te entendidas; sin embargo una combinación de mecanismos inflamatorios y mecánicos parecen ser los más importantes.

La observación de múltiples infiltrados de células inflamatorias como linfocitos T, macrófagos y neutrófilos en los sitios de ruptura de la placa han apoyado la hipótesis inflamatoria. Las múltiples citocinas generadas como factor de necrosis tumoral alfa (FNT α), interferón gamma (IFN γ) e interleucina 1B (IL-1 β), favorecen la expresión de metaloproteinasas de matriz (MMP) como las MMP-3 (estromelisin), MMP-2, MMP-9 (gelatinasas), MMP-13 (colagenasa 3), que producen degradación de los componentes de la cápsula fibrosa (30). De otra parte el infiltrado inflamatorio genera apoptosis de las células musculares lisas, con inhibición de

la síntesis de colágeno por éstas y expresión de elastasas que deterioran la matriz extracelular (31). La observación de estos eventos inflamatorios va más allá de un proceso local, con evidencia de un proceso inflamatorio coronario generalizado durante el SCA. Esto se ha evidenciado en estudios de ultrasonografía intracoronaria, donde hay múltiples placas con ruptura en zonas diferentes de la lesión “culpable” (32), que sugiere un nivel generalizado de inestabilidad de las placas.

Los factores mecánicos favorecen la susceptibilidad de la placa al ataque inflamatorio. Las zonas de alto estrés circunferencial se han asociado a mayor expresión de metaloproteinasas tipo 1 (33) además de encontrarse más infiltrados de macrófagos en relación con las células



musculares lisas. Un determinante principal del estrés es la presencia de un núcleo lipídico ex-céntrico, blando, que concentra la mayor parte de la fuerzas tensiles en la región del “hombro” de la placa, que es la zona donde más se produce la disrupción (34).

La erosión de la placa se ha encontrado hasta en 25 por ciento de las mujeres con lesiones trombóticas. La población en la que más se ha encontrado este fenómeno son pacientes jóvenes de menos de 50 años y mujeres con antecedente de tabaquismo (35). Se ha observado la ausencia de células endoteliales en estas lesiones, lo que ha llevado a proponer la hipótesis no claramente demostrada de apoptosis endotelial favorecida por la presencia continua de macrófagos.

La lesión más inusual asociada con trombosis es la presencia de nódulos calcificados. Estas son lesiones fibrosas calcificadas que emergen desde la íntima hacia la luz. Los procesos implicados en la génesis y su mecanismo trombogénico no son conocidos (22,29).

Trombosis arterial: el fenómeno trombogénico en el SCA es un proceso dinámico que depende del balance de factores procoagulantes y fibrinolíticos que determina la formación y la extensión del trombo (36).

Los mecanismos trombogénicos asociados con la disrupción de la placa son mejor conocidos que los relacionados con la erosión. Se han descrito tres etapas de la trombosis (24): adhesión de las plaquetas al núcleo lipídico y formación del trombo blanco (plaquetario), crecimiento del trombo con agregación plaquetaria e incremento del contenido de fibrina y extensión del coágulo con formación de redes de fibrina y atrapamiento de eritrocitos (trombo rojo).

Una vez se ha roto la placa la exposición del

subendotelio, altamente trombogénico, genera el fenómeno inicial de adhesión plaquetaria. Estos fenómenos se incrementan por el factor de activación plaquetaria y el factor de Von Willebrand (FVW). Las plaquetas se adhieren al subendotelio a través de la glicoproteína Ib/IX-V en asociación con el FVW (37). Liberan múltiples sustancias almacenadas en los gránulos alfa y densos que son potentes activadores plaquetarios como el adenosin difosfato (ADP) que actúa a través del receptor P2Y₁₂ (bloqueado por el clopidogrel) y la serotonina, estimulando la activación, la adhesión y la agregación plaquetaria. Esta última es llevada a cabo por la glicoproteína IIB/IIIA, un receptor perteneciente a la gran familia de receptores integrinas (38). Esta proteína establece puentes interplaquetarios a través del fibrinogeno o del FVW. Los trombos plaquetarios son estabilizados por una red de fibrina, resultado de la cascada de la coagulación activada de manera constante.

El núcleo lipídico ha mostrado ser altamente trombogénico. Aunque las propiedades trombogénicas no están totalmente entendidas, uno de los factores más relacionados es el factor tisular. Este factor elaborado por las células inflamatorias dentro de la placa, se encuentra dentro del núcleo lipídico acelular en los fragmentos provenientes de las células apoptóticas (39).

De otra parte el factor tisular es también responsable de activar el sistema de coagulación. Se une al factor VII y VIIa y forma un complejo de alta afinidad que posteriormente activa los factores IX y X, que finalmente genera trombina (40). Esta no solo sirve para la activación plaquetaria, sino que convierte el fibrinogeno a fibrina y activa el factor XIII que estabiliza el coágulo de fibrina. La extensión del fenómeno trombótico depende de varios factores locales como el estrés circunferencial, tamaño del núcleo lipídico y la extensión de la disrupción

plaquetaria. Algunos fenómenos sistémicos que parecen tener implicación en la extensión trombogénica tienen relación con el nivel de catecolaminas, pobre control metabólico (41), nivel de lipoproteínas de baja densidad (LDL) y tabaquismo (42).

Heparina no fraccionada en los síndromes coronarios agudos

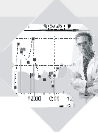
El uso de la terapia antitrombótica (constituida por terapia antiagregante, antitrombínica y trombolítica) (43) en el SCA se basa en la evidencia fisiopatológica de la formación y expansión de trombos en la luz arterial que bien pueden obstruir la luz y generar infarto (generalmente con supradesnivel del ST -STEMI- por sus siglas en inglés) o disminuir el flujo sanguíneo de manera crítica y asociarse con fenómenos de agregación y vasoconstricción local constituyendo así un cuadro de isquemia miocárdica o infarto evidenciado por la elevación de marcadores de necrosis (SCA sin elevación del ST).

Heparina en SCA sin elevación del ST

La indicación de la terapia antitrombínica con heparina no fraccionada se recomienda en diferentes guías de manejo publicadas (20,44). Sin embargo la evidencia que sustenta su uso es menos robusta al comparar con otros tratamientos (45). Su uso en ausencia de aspirina fue estudiado inicialmente por Telford y Wilson en 1981 (46). En su estudio, se aleatorizaron 214 pacientes a recibir atenolol 100 mg, heparina 5000 UI cada seis horas o placebo. El grupo tratado con heparina mostró una reducción en el desarrollo de infarto transmural al compararse con el grupo placebo y atenolol (2 por ciento en los tratados con heparina, 17 por ciento en los tratados con placebo y 13 por ciento en el grupo de atenolol). Theroux y colaboradores en el estudio canadiense de aspirina y heparina (47)

aleatorizaron 479 pacientes con angina inestable a recibir aspirina (325 mg c/12h), heparina (1000 UI/h) o ambas por un período promedio de seis días hasta que se definía una terapia definitiva. La incidencia de angina refractaria disminuyó en el grupo con heparina, al igual que la incidencia de infarto agudo del miocardio, fenómeno también observado en los grupos con aspirina y la combinación de ambas terapias. Igualmente se observó que la adición de heparina a la aspirina no fue superior a la aspirina sola. El ensayo RISC comparó bajas dosis de aspirina (75mg/día) contra la administración de heparina en bolos de 5000 UI cada seis horas por cinco días, sin hallar disminución del porcentaje de infartos o angina en los tratados con heparina sola comparado con la aspirina (48). Serner y colaboradores evaluaron la efectividad de administrar heparina en 97 pacientes con angina refractaria, comparando la infusión de heparina (bolo inicial de 5000 UI intravenosas, seguido por infusión de 1000 UI/h) contra la administración en bolos (6000 UI cada seis horas). Se encontró que la administración intravenosa en infusión de heparina produjo disminución de la frecuencia de angina (en 84-94%), de los episodios de angina silente (en 77%) y en la duración global de la isquemia (en 86%) al compararse con los bolos (49). El nivel adecuado de anticoagulación se estudió en un subanálisis del estudio TIMI IIIB, donde el tiempo parcial de tromboplastina (TPP) entre 45-60 segundos (1.5-2 veces el límite superior del control) no mostró aumento en la frecuencia de eventos de infarto o angina entre los grupos tratados con activador tisular del plasminógeno (TPA-por sus siglas en inglés) versus placebo. Un tiempo de tromboplastina mayor de dos veces el control no produjo beneficios (50).

La combinación de heparina y aspirina teóricamente produce una disminución del efecto de



rebote de la trombogénesis al retirar la terapia con heparina. Este efecto de rebote es mayor en las primeras 12-24 horas de suspendida la heparina y puede disminuirse al continuar la terapia con otro anticoagulante (51). Sin embargo algunos estudios que han evaluado esta estrategia no han encontrado un claro beneficio (estudio canadiense, RISC) debido a la falta de poder para demostrar diferencias. Para contestar esta pregunta Oler y colaboradores, realizaron un metaanálisis de seis estudios, encontrando una disminución absoluta del riesgo de 2.4 por ciento para el infarto o muerte en el grupo tratado con heparina y aspirina 7.9 por ciento que el tratado con aspirina sola 10.3 por ciento (45). De la evidencia anterior, las guías de manejo actuales (20,44,52) recomiendan el uso de heparina no fraccionada sobre el no uso de heparina, por corto tiempo (5-7 días) en asociación con antiplaquetarios, con una anticoagulación ajustada por el peso, para alcanzar un TPT entre 1.5-2 veces el límite superior del control.

Heparina en SCA con elevación del ST

El tratamiento de elección en el infarto con elevación del ST es la reperfusión temprana del vaso ocluido, bien sea con trombolíticos o con angioplastia. Sin embargo el éxito inmediato no depende sólo de la capacidad de la estrategia (trombolisis o angioplastia) para lisar el coágulo formado, sino también de la disminución de la trombogénesis posterior, observada luego de los trombolíticos y relacionada con la aparición de fenómenos de retrombosis (53). La heparina parece disminuir la actividad procoagulante relacionada con la trombolisis y disminuir el riesgo de retrombosis. Los estudios iniciales (era pretrombólisis y era pre-aspirina) evaluaron la heparina seguida de la anticoagulación. Un metanálisis de ese entonces (54) encontró una tendencia hacia la disminución de la mortalidad y del reinfarto cuando se usó en la

anticoagulación con heparina intravenosa o subcutánea seguidos por anticoagulación oral. Sin embargo la relevancia de esos hallazgos a la terapéutica actual es poca. Igualmente aunque pocos estudios han evaluado la heparina y la aspirina en pacientes no candidatos a reperfusión, un subanálisis del estudio ISIS-2 (55), que aleatorizó cuatro estrategias de intervención: aspirina, estreptocinasa, ambas o placebo, en el grupo que sólo recibió aspirina, el uso de heparina no fraccionada no mostró mejoría de la supervivencia a los 35 días. En un estudio retrospectivo en mayores de 65 años con infarto no candidatos para trombólisis, el uso de heparina no demostró un beneficio en la mortalidad a 30 días (56).

La permeabilidad del vaso cuando se asocia terapia trombolítica no fibrinoespecífica (estreptocinasa o aniestreplasa) con heparina intravenosa o subcutánea no mejoró a los 90-180 minutos ni a los cinco o siete días, además de no encontrarse disminución del punto combinado de muerte, reinfarto e isquemia recurrente (estudios GUSTO 1, DUCCS -1) (57,58). Estos hallazgos fueron confirmados en el estudio GISSI-2, donde no se encontraron diferencias entre el uso de heparina subcutánea (12500 UI cada 12h) asociada a estreptocinasa o activador tisular del plasminogeno, excepto por un mayor riesgo de sangrado con la combinación de estreptocinasa y heparina (59). Algo similar se halló en el ISIS-3, que usó heparina subcutánea (12500 UI c/12h) y una reducción inicial en la mortalidad fue observada durante el período de tratamiento, beneficio que no perduró más allá del mes (60).

La evidencia del uso de la heparina con trombolíticos fibrinoespecíficos es más fuerte. Los resultados del GUSTO 1 mostraron una mayor permeabilidad del vaso a los 90 minutos con la combinación de activador tisular del

plasminogeno y heparina. En ese mismo sentido, el estudio europeo (ESCG-6) que usó alteplase y heparina versus alteplase y placebo, encontró mayor permeabilidad del vaso comprometido a las 48 y 120 horas, sin beneficio en la mortalidad y tendencia a disminuir el área infartada (61). Estos estudios permitieron el uso diseminado de la combinación alteplase más heparina. Tal combinación sucedió en cinco muertes, tres reinfartos y un embolismo pulmonar menos por cada mil sujetos tratados (62). Basados en observaciones del GUSTO I, donde la anticoagulación no se lograba en más del 50 por ciento de los pacientes con la dosis de heparina (5000 UI bolo seguido de infusión de 1000 UI/h), en los estudios GUSTO IIA y TIMI 9A se aumentó la dosis de heparina en un 20 por ciento, ajustando el TPT entre 60-90 segundos. Se halló un incremento del porcentaje de sangrado intracraneal (0.90% y 1.9%, respectivamente) que era aún mayor cuando se usaba estreptocinasa (3%), razón por la cual se terminaron prematuramente (63,64). Los estudios posteriores (GUSTO IIB, TIMI 9B, GUSTO III, ASSENT II, INTIME II) usaron las dosis previas encontrando disminución del sangrado intracraneal, con TPT ajustado entre 50-75 segundos. A partir de entonces las recomendaciones actuales establecen una dosis de heparina de carga de 60 UI/Kg (máximo 4000 UI) seguido por una infusión de 12 UI/Kg/h (máximo 1000 U), con un TPT entre 50-75 segundos por 48 horas si el agente usado es fibrinoespecífico (21,62). Si el agente no es fibrinoespecífico la evidencia actual es inconclusa y se recomienda una dosis de heparina máxima de 5000 UI intravenosa en bolo seguido de una infusión tope de 1000 UI/hora si es mayor de 80Kg o 800 UI/hora si es mayor de 80Kg con un TPT ajustado entre 50-75 segundos por 48 horas (el grado de recomendación de esta conducta es 2C) (62).

El uso de la anticoagulación durante la realiza-

ción de procedimientos de angioplastia es fundamental para evitar el cierre temprano del vaso por trombosis. La heparina no fraccionada es el agente más usado y la vigilancia de la anticoagulación se hace a través del tiempo de activación del coágulo (ACT- por sus siglas en inglés) (65). El valor de ACT ha mostrado en estudios retrospectivos una correlación con el desenlace clínico después de la angioplastia (66), con tiempos entre 250-350 segundos cuando no se usan inhibidores de la glicoproteína IIb-IIIa. Cuando se usan estos inhibidores el tiempo recomendado esta alrededor de 200 segundos (67). Otros estudios han evaluado el papel de la duración de la heparina luego del procedimiento y se ha encontrado que la infusión de heparina luego de 24 horas de una angioplastia exitosa, falló en reducir la reestenosis angiográfica (68), razón por la cual la recomendación actual es suspender la heparina luego de un procedimiento no complicado (67).

Heparina no fraccionada subcutánea en los SCA

La farmacocinética de la heparina difiere según la forma de administración y sus efectos anticoagulantes también, en especial si se trata del manejo en los síndromes coronarios agudos. Aunque teóricamente la administración subcutánea de grandes dosis con intervalos repetidos tiene biodisponibilidad similar a la intravenosa (69), el efecto anticoagulante exhibe gran variabilidad. Kronn y colegas en 1992 (70), en su estudio acerca de la variabilidad de los efectos anticoagulantes de la heparina no fraccionada subcutánea en pacientes con infarto agudo del miocardio y voluntarios sanos, al aplicar 12500 UI sc de heparina en pacientes con IAM cuatro horas después de la trombolisis, encontró escasa prolongación del tiempo de parcial de tromboplastina (en promedio de 42 segundos) en mediciones seriadas hasta 10 horas después

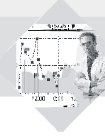


Tabla 2. Algoritmo para ajuste de heparina no fraccionada subcutánea

COLOCAR HEPARINA IV Y HEPARINA SC AJUSTADA POR EL PESO ASÍ:

Menos de 50 Kg	4000 U IV + 12500 U SC
50-70 Kg	5000 U IV + 15000 U SC
Más de 70 Kg	6000 U IV + 17500 U SC

Tomar TPT 6 horas después de aplicación y ajustar según TPT siguiente dosis de heparina SC de manera ascendente o descendente según la siguiente secuencia

SECUENCIA DE ASCENSO O DE ASCENSO EN DOSIS DE HEPARINA:

10000-12500-15000-17500-21250-25000-30000

REPORTE DE TPT	REGIMEN DE HEPARINA	CONTROL DE TPT
<50 segundos	Avanzar un paso en la secuencia	6 horas
50-90 segundos	No modificar	6 horas
91-120 segundos	Disminuir un paso en la secuencia	6 horas
>120 segundos	Suspender una dosis y según TPT ajustar dosis así:	6 horas
<50 segundos	No modificar la dosis	6 horas
50-90 segundos	Disminuir un paso en la secuencia	6 horas
91-120 segundos	Disminuir dos pasos en la secuencia	6 horas
>120 segundos	No colocar heparina	3 horas

de la aplicación. Aunque el peso influyó la variabilidad de la respuesta en los pacientes, en los voluntarios este no fue determinante, al igual que tampoco el grosor del pliegue abdominal o la longitud de la aguja de inyección, lo cual sugiere que parte de los pacientes tratados con este régimen fijo estarán sin anticoagulación efectiva. En el estudio Holandés de Violaris y colaboradores (71), el efecto anticoagulante de 12500 UI subcutáneas de heparina en once pacientes con IAM posttrombólisis con estreptocinasa y aspirina, la aplicación de heparina presentó alta variabilidad e influencia circadiana. En efecto, la prolongación en el TPT medido seis horas después de la aplicación de heparina, fue mayor cuando se aplicó en la noche (8 pm), con valores de TPT medios de 125 segundos, en contraste con los valores de TPT promedio de 63 segundos cuando se aplicó a las 8 am. Estos efectos de la variabilidad del efecto anticoagulante pueden en parte explicar (72) los hallazgos de los estudios ISIS-3 (60) y GISSI-2

(59) (Tabla 2).

En el estudio ISIS-3 (60), los pacientes asignados a dosis fijas de heparina 12500 UI subcutáneas cada 12 horas más aspirina mostraron cinco muertes menos por cada mil pacientes, al compararlos con los que no recibieron heparina, durante sólo la primera semana del infarto. En el GISSI-2 (59), el uso de heparina subcutánea no mostró diferencias en el desenlace entre los grupos analizados, sin embargo aquellos con estreptocinasa y heparina tuvieron más sangrado. El GUSTO I (57) evaluó el uso de heparina no fraccionada intravenosa contra subcutánea (12500 UI sc cada 12 horas) en asociación a estreptocinasa (STK) y rTPA, con hallazgos que no mostraron diferencias en mortalidad para los grupos de STK y heparina intravenosa (7.4%), y STK y heparina subcutánea (7.2%).

A pesar de estas evidencias, algunos estudios han mostrado disminución en la formación de

trombos ventriculares en los pacientes con infarto anterior (69,73), al usar dosis ajustadas de heparina no fraccionada, de 12500 UI subcutáneas cada doce horas según los niveles de TPT medidos una vez cada dos días.

Nuevas perspectivas

Cada vez más surge evidencia sobre la no inferioridad de la heparina no fraccionada subcutánea en relación a otros esquemas de tratamiento (heparina intravenosa, heparinas de bajo peso molecular) en el manejo de los pacientes con enfermedad tromboembólica venosa. Prandoni *et al* (74) comparó heparina no fraccionada subcutánea en dosis ajustadas según el peso, previo bolo de heparina no fraccionada intravenosa contra la administración de heparina no fraccionada en infusión continua; se encontró que a las 24 horas el 87 por ciento de los pacientes con heparina subcutánea tenían TPT dentro de rango terapéutico y a las 48 horas el 99 por ciento. Ningún paciente tuvo sangrado mayor o trombocitopenia inducida por heparina y la recurrencia de tromboembolismo ocurrió en 4.3 por ciento de los pacientes, resultados similares a los del uso de heparina intravenosa.

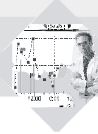
Recientemente se evaluó en 720 pacientes el uso de heparina no fraccionada subcutánea ajustada por peso y TPT contra la heparina de bajo peso molecular (nadroparina) en el manejo de la enfermedad tromboembólica (75). La recurrencia de eventos tromboembólicos a los tres meses fue similar (4.2% para heparina subcutánea vs 3.9% nadroparina) en ambos grupos, al igual que el porcentaje de sangrado mayor y mortalidad (3.3% para cada grupo).

Desde hace más de una década (76,77) se sabe que el TPT como indicador de anticoagulación óptima con heparina no fraccionada no es ade-

cuado, en parte porque sus niveles no han mostrado relación con la recurrencia de fenómenos tromboembólicos o hemorrágicos y además por estar influenciado por la administración concomitante de cumarínicos (78).

Esta evidencia ha despertado el interés sobre el uso de heparina no fraccionada sin control de anticoagulación con TPT en la enfermedad tromboembólica. Kearon *et al*, publicaron en la revista medica JAMA (79) su estudio comparativo de heparina no fraccionada subcutánea sin control de TPT y heparina de bajo peso molecular (dalteparina o enoxaparina) en el manejo de la enfermedad tromboembólica. Aunque con debilidades metodológicas por el reducido tamaño de la muestra, el diseño abierto, los resultados muestran que la recurrencia de eventos tromboembólicos fue similar en ambos grupos (3.8% y 3.4% respectivamente) sin diferencias en el riesgo de sangrado mayor. Mejores estudios se requieren para verificar estos hallazgos iniciales que tendrían no solo impacto clínico sino económico (80).

Estas observaciones en pacientes con enfermedad tromboembólica sobre el uso de heparina no fraccionada subcutánea en dosis ajustadas por el peso generan la pregunta sobre el uso de este medicamento en los pacientes con SCA, donde se ha usado en la gran mayoría de los estudios hasta la fecha en dosis fijas, con respuestas terapéuticas variables. En el contexto del SCA, en sitios donde no exista la disponibilidad de heparinas de bajo peso molecular y la dificultad en la adquisición de equipos de infusión límite el uso de heparina no fraccionada intravenosa, ¿puede el uso de heparina no fraccionada subcutánea en dosis ajustadas por peso (como en pacientes con enfermedad tromboembólica donde ha mostrado eficacia) ser una alternativa razonable?, esta pregunta aún está por responder.



En países con recursos limitados como el nuestro, esta opción terapéutica puede ser adecuada en muchas instituciones de salud, donde el número creciente de pacientes con cardiopatía coronaria contrasta con la carencia de recursos en el área de la salud.

Conclusiones

Los síndromes coronarios agudos hacen parte de las complicaciones trombóticas más comunes en la práctica de urgencias. La fisiopatología subyacente a estos eventos implica inestabilidad de la placa y formación de trombos que ocluyen total o parcialmente la luz de una arteria coronaria generando isquemia y necrosis.

La terapia anticoagulante ha sido utilizada desde hace varios años en el manejo de esta patología con resultados alentadores en la disminución de la morbimortalidad. La heparina no fraccionada ha sido el valuarte en este tipo de tratamientos y viene siendo desplazada por las más costosas heparinas de bajo peso molecular. Sin embargo en nuestro medio la disponibilidad de estas heparinas es menor, por lo que se deben conocer las ventajas de la heparina no fraccionada y las nuevas evidencias que están apareciendo en otros tipos de enfermedad trombótica que pueden sugerir el resurgimiento de esta droga.

**Nelson Moreno Ruíz¹,
Guillermo Mora Pabón²**

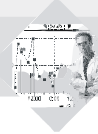
1. Residente II año, Medicina Interna,
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.
2. Profesor Asistente, Médico Cardiólogo,
Facultad de Medicina,
Universidad Nacional de Colombia. Bogotá.

Correspondencia: neldocor@yahoo.com

Referencias

1. **Hirsh J, Raschke R.** Heparin and Low-Molecular-Weight-Heparin. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Trombolytic Therapy. CHEST. 2004; 126: 188-203.
2. **Baglin T, Barrowcliffe T, Cohen A.** Guidelines on the use and monitoring of heparin. *Bjh.* 2006; 133:19-34.
3. **Mehta R, Johnson M.** Uptdate on anticoagulant medications for the interventional Radiologist. *J Vasc Interv Radiol.* 2006; 17: 597-612.
4. **Owen CA.** A history of blood coagulation. Rochester MN: Mayo Foundation for medical education and research, 2001.
5. **Jorpes E.** The chemistry of heparin. *Biochem F.* 1935; 29: 1817-30.
6. **Crafoord C.** Preliminary report on postoperative treatment with heparin as a preventive of thrombosis. *Acta Chir Scand.* 1937;79:407-26..
7. **Brinkhous KM, Smith HP, Warner ED, et al.** The inhibition of blood clotting: an unidentified substance which acts in conjunction with heparin to prevent the conversion of prothrombin into thrombin. *Am J Physiol* 1939; 125: 683-687.
8. **Abildgaard U.** Highly purified antithrombin III with heparin cofactor activity prepared by disc electrophoresis. *Scand J Clin Lab Invest.* 1968; 21:89-91
9. **Walker C, Royston D.** Thrombin generation and its inhibition: a review of the scientific basic and mechanism of action of anticoagulant therapies. *Br J Anaesth.* 2002; 88: 848-63.
10. **Bick R, Frenkel E, Walenga J, et al.** Unfractionated heparin, low molecular weight heparins, and pentasaccharide: Basic mechanism of action, pharmacology, and clinical use. *Hematol Oncol Clin N Am* 2005; 19: 1-51.
11. **Olsom ST, Bjork L.** Predominant contribution of surface approximation to the mechanism of heparin acceleration of the antitrombin-trombin reaction. Elucidation from salt concentration effect. *J Biol Chem.* 1991; 266: 6353-64.
12. **Olsom ST, Bjork L, Sheffer R, et al.** Role of the antithrombic binding pentasaccharide in heparin acceleration antithrombin proteinase reactions. *J Biol Chem.* 1992; 267: 12528-38.
13. **Alban S.** From Heparins to factor Xa inhibitors and beyond. *Eur J Clin Invest.* 2005; 35 (suppl.1):12-20.
14. **Fareed J, Walenga JM, Hoppensteadt D, Racanelli A, Coyne E.** Chemical and biochemical heterogeneity in low molecular weight heparins: implications for cli-

- nical use and standardization. *Semin Thromb Hemost.* 1989;15:440–63.
15. **Hirsh J.** Heparin. *N Engl J Med.* 1991;324: 1565-1574.
 16. **Bjornsson TO, Wolfram BS, Kitchell BB.** Heparin Kinetics determined by three assay methods. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 31: 104-113.
 17. **de Swart CA, Nijmeyer B, Roelofs JM, Sixma JJ.** Kinetics of intravenously administered heparin in normal humans. *Blood* 1982; 60: 1251-8.
 18. **Buller H, Agnelli G, Hull RD, Hyers T.** Antithrombotic Therapy for Venous Thromboembolic Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Trombolytic Therapy. *CHEST* 2004;126: 401-428.
 19. **Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al.** Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 1992; 152: 1589-1595.
 20. **Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al.** ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 970–1062.
 21. **de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al.** Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003; 24: 28-66.
 22. **Ayala T, Schulman S.** Pathogenesis and Early Management of Non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Clin.* 2006; 24: 19-35.
 23. **Braunwald E.** Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation.* 1998; 98: 2219–22.
 24. **Davies M.** The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart.* 2000; 83: 361-66.
 25. **Stary HC, Chandler AB, Glagov S, et al.** A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. *Circulation.* 1994; 89 :2462–78.
 26. **Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, et al.** Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1987;316: 1371-1375.
 27. **Davies M.** Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation.* 1996; 94: 2013–20.
 28. **Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al.** Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart.* 2004; 90:1385–91.
 29. **Davies MJ, Thomas A.** Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med.* 1984; 310: 1137–40.
 30. **Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, et al.** Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest.* 1994; 94: 2493–503.
 31. **Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, et al.** Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest.* 1998;102: 576–83.
 32. **Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al.** Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation.* 2002; 106: 804–8.
 33. **Lee RT, Schoen FJ, Loree HM, et al.** Circumferential stress and matrix metalloproteinase 1 in human coronary atherosclerosis. Implications for plaque rupture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996; 16:1070–3.
 34. **Richardson PD, Davies MJ, Born GV.** Influence of plaque configuration and stress distribution on fissuring of coronary atherosclerotic plaques. *Lancet.* 1989; 2: 941-4.
 35. **Arbustini E, Dal Bello P, Morbini P, et al.** Plaque erosion is a major substrate for coronary thrombosis in acute myocardial infarction. *Heart.* 1999; 82:269–72.
 36. **Fuster V, Fayad Z, Badimon J.** Acute coronary syndromes: biology. *Lancet.* 1999; 353: 5-9.
 37. **Kroll MH, Hellums JD, McIntyre LV, et al.** Platelets and shear stress. *Blood.* 1996; 88:1525–41.
 38. **Zimarino M, De Caterina R.** Glycoprotein IIb-IIIa Antagonists in Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes and Percutaneous Interventions: from Pharmacology to Individual Patient's Therapy Part 1: The Evidence of Benefit. *J Cardiovasc Pharmacol.* 2004; 43: 325–332.
 39. **Mallat Z, Hugel B, Ohan J, et al.** Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation.* 1999; 99:348–53.
 40. **Nemerson Y.** Tissue factor and hemostasis. *Blood.* 1988; 71:1–8.
 41. **Osende JI, Badimon JJ, Fuster V, et al.** Thrombogenicity in type 2 diabetes mellitus patients is associated with glycemic control. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38:1307–12.
 42. **Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausber M, et al.** Cigarette smoking increases sympathetic outflow in



- humans. *Circulation*. 1998; 98:528-34.
43. **Cortes D, O'Rourke RA.** Current approaches to patients with acute coronary syndromes. *Curr Probl Cardiol*. 2002; 27:145-184.
 44. **Bertrand M, Maarten L, Keith A, Lars C.** Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2002; 23: 1809-1840
 45. **Oler A, Whooley MA, Oler J, Grady D.** Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. A meta-analysis. *JAMA*. 1996; 276: 811-15.
 46. **Telford AM, Wilson C.** Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet*. 1981;1(8232):1225-8.
 47. **Theroux P; Ouimet H; McCans J; Latour JG; et al.** Aspirin, heparin, or both to treat acute unstable angina. *N Engl J Med*. 1988; 319:1105-11.
 48. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary artery disease. *Lancet*. 1990; 336: 827-30.
 49. **Neri Serneri GG; Gensini GF; Poggesi L, et al.** Effect of heparin, aspirin, or alteplase in reduction of myocardial ischaemia in refractory unstable angina. *Lancet*. 1990;335: 615-8.
 50. **Becker RC; Cannon CP; Tracy RP, et al.** Relation between systemic anticoagulation as determined by activated partial thromboplastin time and heparin measurements and in-hospital clinical events in unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia III B Investigators. Am Heart J*. 1996;131:421-33.
 51. **Bijsterveld NR; Moons AH; Meijers JC.** Rebound thrombin generation after heparin therapy in unstable angina. A randomized comparison between unfractionated and low-molecular-weight heparin. *J Am Coll Cardiol*. 2002; 39:811-7.
 52. **Harrington R, Becker R, Ezekowitz M, et al.** Antithrombotic Therapy for Coronary Artery Disease. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *CHEST*. 2004;126: 513-548.
 53. **Eisenberg PR.** Role of heparin in coronary thrombolysis. *CHEST*. 1992;1 (suppl):131-139.
 54. **Mitchell, JRA.** Anticoagulation in coronary artery disease: Retrospect and prospect. *Lancet*. 1981; 1:257.
 55. 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: ISIS-2. *Lancet*. 1988; 2:349-60.
 56. **Krumholz HM; Hennen J; Ridker PM, et al.** Use and effectiveness of intravenous heparin therapy for treatment of acute myocardial infarction in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 1998;31:973-9.
 57. The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary-artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1993; 329:1615-22.
 58. **O'Connor CM, Meese R, Carney R, Smith J, et al.** A randomized trial of intravenous heparin in conjunction with anistreplase (anisoalted plasminogen streptokinase activator complex) in acute myocardial infarction: the Duke University Clinical Cardiology Study (DUCCS) 1. *J Am Coll Cardiol*. 1994; 23:11-8
 59. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico. GISSI-2: a factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12,490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet*. 1990; 336: 65-71.
 60. Third International Study of Infarct Survival Collaborative Group. ISIS-3: a randomised comparison of streptokinase vs tissue plasminogen activator vs anistreplase and of aspirin plus heparin vs aspirin alone among 41,299 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet*. 1992; 339:753-70.
 61. **de Bono DP, Simoons ML, Tijssen J, et al.** Effect of early intravenous heparin on coronary patency, infarct size, and bleeding complications after alteplase thrombolysis: results of a randomised double blind European Cooperative Study Group trial. *Br Heart J*. 1992; 67:122-8.
 62. **Menon V, Harrington R, Hochman J, et al.** Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Trombolytic Therapy. *CHEST*. 2004;126: 549-575.
 63. The Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries (GUSTO) IIa Investigators. Randomized trial of intravenous heparin versus recombinant hirudin for acute coronary syndromes. *Circulation*. 1994; 90:1631-7.
 64. **Antman EM.** Hirudin in acute myocardial infarction. Safety report from the Thrombolysis and Thrombin Inhibition in Myocardial Infarction (TIMI) 9A Trial.

- Circulation. 1994; 90:1624-30.
65. **Bowers J, Ferguson J.** The use of activated clotting times to monitor heparin therapy during and after interventional procedures. *Clin Cardiol.* 1994. 17: 357-361.
 66. **Narins CR, Hillegas WB, Nelson CL, et al.** Relation Between Activated Clotting Time During Angioplasty and Abrupt Closure. *Circulation* 1996; 93: 667 - 671.
 67. **Popma JJ, Berger P, Ohman EM, et al.** Antithrombotic therapy During Percutaneous Coronary Intervention. The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Trombolytic Therapy. *CHEST.* 2004;126: 576-599
 68. **Ellis S, Roubin G, Wilentz J, et al.** Effect of 18- to 24- hour heparin administration for prevention of restenosis after uncomplicated coronary angioplasty. *Am Heart J.* 1989; 117: 777-782
 69. **Turpie AGG, Robinson JG, Doyle DJ, et al.** Comparison of high-dose with low-dose subcutaneous heparin to prevent left ventricular mural thrombosis in patients with acute transmural anterior myocardial infarction. *N Engl J Med.* 1989; 320:352-357
 70. **Kroon C, ten Hove WR, de Boer A, et al.** Highly variable anticoagulant response after subcutaneous administration of high-dose (12,500 IU) heparin in patients with myocardial infarction and healthy volunteers. *Circulation.* 1992; 86:1370-5
 71. **Violaris AG, Trudgill NJ, Rowlands L, et al.** Variable and circadian response to a fixed high-dose (12 500 IU twice daily) subcutaneous heparin regimen after thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 1994; 5:257-65.
 72. **Goldhaber S.** Conjunctive Heparin Therapy Limitations of Subcutaneous Administration. *Circulation.* 1992; 86: 1639-41.
 73. The SCATI (Studio sulla Calciparina nell'Angina e nella Trombosi Ventricolare nell'Infarto) Group: Randomised controlled trial of subcutaneous calcium-heparin in acute myocardial infarction. *Lancet.* 1989; 2: 182-186.
 74. **Prandoni P, Bagatella P, Bernardi E, et al.** Use of an Algorithm for administering subcutaneous heparin in the treatment of deep venous thrombosis. *Ann Intern Med.* 1998; 129: 299-302
 75. **Prandoni P, Carnovali M, Marchiori A.** Subcutaneous Adjusted-Dose unfractionated heparin vs Fixed-Dose low –molecular –weight heparin in the initial treatment of venous thromboembolism. *Arch Intern Med.* 2004; 164: 1077-1083.
 76. **Anand S, Ginsberg JS, Kearon C, et al.** The relation between the activated partial thromboplastin time response and recurrence in patients with venous thrombosis treated with continuous intravenous heparin. *Arch Intern Med.* 1996; 156: 1677-1681.
 77. **Anand S, Bates S, Ginsberg JS, et al.** Recurrent venous thrombosis and heparin therapy. An evaluation of the importance of early activated partial thromboplastin times. *Arch Intern Med.* 1999; 159: 2029-2032.
 78. **Klearon C, Johnston M, Moffat K, et al.** Effect of warfarin on activated partial thromboplastin time in patients receiving heparin. *Arch Intern Med.* 1998; 158: 1140-3.
 79. **Klearon C, Ginsberg JS, Julian J, et al.** Comparison of fixed-dose weight-adjusted unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin for acute treatment of venous thromboembolism. *JAMA.* 2006; 296: 935-942
 80. **Carson J.** Subcutaneous unfractionated heparin vs low – molecular – weight heparin for acute thromboembolic disease. Issues of efficacy and cost. *JAMA.* 2006; 296: 991-3