



III Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica (III): Patología arterial

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina - Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 22 de Julio del 2006 a la Revista Vitae Academia Biomédica Digital.

RESUMEN

Con base en estudios sobre perfiles de disolución, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, las presentes recomendaciones están basadas en evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con drogas originales.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad tromboembólica, terapia anticoagulante, ETE, patología arterial.

III VENEZUELAN CONSENSUS ON TROMBOEMBOLIC DISEASES

SUMMARY

Based on studies on solubility, bioequivalence and therapeutic equivalence, the present recommendations are based on evidence obtained using original drugs.

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica es frecuente observar pacientes con Enfermedad Tromboembólica (ETE) tratados en forma no adecuada, tanto durante la fase aguda como en los casos en los que, recibiendo Anticoagulantes Orales (AO), presentan procesos intercurrentes subsidiarios de exploraciones cruentas o intervenciones quirúrgicas que precisan ser tratados con heparinas.

En estos casos pueden presentarse cuadros trombóticos o hemorrágicos importantes, que podrían haberse evitado si se hubieran prescrito las terapias adecuadas, basadas en las pautas terapéuticas para cada circunstancia clínica, las cuales pueden estar relacionadas tanto con los factores de co-morbilidad para sangrar, como con los factores genéticos de riesgo pro-trombótico o marcadores adquiridos de hipercoagulabilidad, que pueden hacer conveniente modificar las dosis de heparina a administrar.

El porcentaje de errores médicos en ETE oscila entre 5 % y 10 % lo cual es muy lamentable, cuando al menos la mitad podría ser evitada. Algunos de estos errores están ligados a una mala utilización de los fármacos, lo que suele ser debido a un inadecuado conocimiento de las características farmacológicas de los mismos.¹

Por otro lado, en ocasiones, es mucha la presión que los clínicos reciben por parte de las firmas farmacéuticas, lo que indudablemente puede afectar su quehacer médico.²

El tratamiento anticoagulante debe ser utilizado por facultativos adecuadamente preparados para el manejo de los procesos de ETE.

Conbaseen estudios sobre perfiles de disolución, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, las presentes recomendaciones están basadas en evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con drogas originales.³⁻⁴⁻⁵

Referencias

- 1 Alberti KGMM. Medical errors: a common problem. It is time to get serious about them. BMJ. 2001;322:501-502.
- 2 Florida FCh: Doctors say they are not influenced by drug companies promotion. BMJ. 2001;322:1081.
- 3 Fareed J, Leong WL, Hoppensteadt DA, Jeske WP, et al. Generis low-molecular-weight Heparins: Some Practical Considerations. Semen Thromb Hemost. 1999; 25(suppl 3): 5-16.
- 4 Gomez Y, Adams E, Hoodgmartens J. Análisis of Purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. J Pharm Biomed Anal. 2002;28:431-438.
- 5 Hermentin P., Cuesta-Linker T., Weisse J., Schmidt K.H. et al. Comparative analysis of the activity and content of different Streptokinase preparations. Eur Heart J 2005;26:933-940.

PATOLOGÍA ARTERIAL

La fisiopatología de la trombosis arterial es distinta a la de la trombosis venosa. En las arterias ocurre una alteración endotelio-plaquetaria, con gran influencia de las fuerzas hemodinámicas, mientras que los factores de mayor importancia para trombosis venosa son los fenómenos de lentitud o estancamiento del flujo sanguíneo, unido a situaciones de hipercoagulabilidad.

La sangre circula a gran velocidad y con una gran presión por las arterias, donde los factores hemodinámicos poseen un papel protagónico, al momento de ocurrir un trombo.

El trombo arterial está formado principalmente por plaquetas, reforzado por hilos de fibrina, lo que le da el aspecto típico de "trombo blanco". La lesión endotelial y la activación plaquetaria son los factores más importantes en la fisiopatología de la trombosis arterial, que por lo general está asociada con enfermedad vascular preexistente, principalmente aterosclerosis. Los trombos arteriales se forman en sitios con flujo sanguíneo turbulento y en zonas endoteliales con placas ateroscleróticas.

Estas placas, además de perder la tromborresistencia fisiológica, son muy ricas en lípidos y en macrófagos. El evento trombótico local ocurre por ulceración de la placa (el núcleo lipídico entra en contacto con la sangre) o por la erosión del endotelio que cubre las placas y expone el colágeno de la íntima.

La ruptura de la placa aterosclerótica expone a la circulación varias proteínas de la matriz subendotelial, como el colágeno, que son desencadenantes poderosos del fenómeno trombótico. Estas oclusiones trombóticas agudas, también pueden ocurrir durante la realización de angioplastia transluminal, coronaria percutánea, con colocación o no de prótesis endovasculares (stents).

1.- Accidente cerebrovascular (ACV)

En la actualidad, está en discusión el término accidente cerebrovascular y su respectiva nomenclatura -ACV-. Los expertos plantean que la definición idónea es enfermedad cerebrovascular y, por ende, su nomenclatura debería ser ECV.

El 15 % de los ACV corresponde a eventos hemorrágicos y el 85 % restante es isquémico. Los ACV isquémicos se clasifican en: enfermedad aterosclerótica cerebral, enfermedad lacunar, cardioembólica, ideopática y misceláneas.

1.1.- ACV isquémico: tratamientos específicos de reperusión (terapia trombolítica)

Trombolisis intravenosa: en presencia de ACV isquémico debe administrarse trombolisis, siempre que se cuente con el medio ambiente clínicamente apto y el personal entrenado para el diagnóstico clínico y tomográfico.

En la siguiente tabla se describen los criterios de elegibilidad y contraindicaciones.

De cumplirse los criterios de inclusión y exclusión, antes de las 3 horas luego del inicio del déficit neurológico, se recomienda el tratamiento IV con rt-PA a la dosis de 0,9 mg/kg, pasando el 10 % de la dosis total como bolus inicial y la dosis restante (90 %) en una hora (R: I; NE: A)1-2-3-4-5-6-7

En pacientes que no cumplan con criterios para recibir terapia trombolítica, se recomienda administración de antiagregantes plaquetarios. Está indicado 50 a 325 mg/día de aspirina. (R: I; NE: A)8-9-10-11 Puede ser razonable la administración de 75 mg/día de clopidogrel. (R: IIa; NE: B)12-13 Podría considerarse el uso de 250 mg/día de ticlopidina, con un seguimiento estricto de la función medular, debido a su mielotoxicidad selectiva para glóbulos blancos y plaquetas. (R: IIb; NE: A)14-15-16

En todos los eventos cerebrovasculares isquémicos no cardioembólicos, además del adecuado control de los factores de riesgo, evidenciados durante la exploración, se recomienda el uso de antiagregantes plaquetarios tanto para el tratamiento agudo como para prevención secundaria, a las dosis mencionadas en el punto anterior. (R: I; NE: A)8-9-10-17-18

En pacientes con ACV asociado a lesiones ateroscleróticas del arco aórtico, puede ser útil la administración de antiagregantes plaquetarios. (R: IIa; NE: B)19-20-21-22 En cuanto a los trombos móviles del arco aórtico no hay evidencias suficientes para indicaciones precisas.

En los pacientes no elegibles para trombolisis, la administración de anticoagulantes no ha demostrado mejorías significativas en mortalidad ni en la recuperación de las funciones motoras.17-23-24

1.2.- ACV Isquémico de origen cardioembólico.

En presencia de fibrilación auricular crónica, miocardiopatía dilatada, chagásica, infarto agudo del miocardio -en especial de la cara anterior-, estenosis mitral, prótesis valvular mecánica, discinesia septal o de la punta, aneurisma ventricular y otros, con lesión isquémica evidenciada por estudios imagenológicos, se recomienda la anticoagulación del paciente con warfarina a largo plazo manteniendo un RIN entre 2,0 a 3,0, excepto en prótesis valvular mecánica cuyo RIN debe ser 3,0 a 4,0. (R: I; NE: A)25-26-27-28

En aquellos pacientes con contraindicación para recibir anticoagulación oral, se recomienda el uso de aspirina a la dosis mencionadas anteriormente. (R: I; NE: B)26 Es razonable el uso de otros antiagregantes plaquetarios. (R: IIa; NE: C)

En pacientes con prolapso de la válvula mitral e historia de ACV o EIT, es razonable la administración de antiagregantes. (R: IIa; NE: B)29-30-31-32-33-34

1.3.- Trombosis de senos venosos cerebrales

La trombosis de senos venosos cerebrales es una causa relativamente rara de enfermedad cerebral y antes de tratarla, el diagnóstico debe ser corroborado.

Existen pocas evidencias en la literatura, respecto a las opciones disponibles. Puede ser beneficioso el uso de HNF o HBPM a dosis terapéuticas, seguido de warfarina por 3 a 6 meses, manteniendo un RIN entre 2,0 y 3,0. (R: IIa; NE: B)35-36-37-38-39-40

ENFERMEDAD ARTERIAL PERIFÉRICA

La enfermedad arterial periférica puede ser aguda o crónica. La enfermedad arterial periférica aguda puede tener causas traumáticas (laceraciones, compresión extrínseca por hematoma o transección), cardioembólicas (fibrilación auricular, valvulopatías, prótesis valvulares cardíacas y discinesia), no cardíacas (aneurismas arteriales, placas ateroscleróticas ulceradas, procedimientos endovasculares recientes y embolismo paradójico de trombosis venosa) o iatrogénicas.

2.1.- Enfermedad arterial periférica aguda

El tratamiento de la enfermedad arterial periférica aguda puede ser farmacológico, intervencionista o quirúrgico.

2.1.1.- Enfermedad isquémica aguda de miembros inferiores:

El tromboembolismo es la causa más frecuente de enfermedad isquémica aguda de miembros inferiores. La segunda causa de esta enfermedad la constituyen los eventos traumáticos. Los embolismos pueden deberse a causas

cardiogénicas (fibrilación auricular, disquinesias cardíacas o enfermedad valvular) o no cardiogénicas (placas ateromatosas ulceradas, procedimientos endovasculares, aneurismas y otros).

El pronóstico de esta enfermedad depende de la decisión terapéutica, en especial, de la precocidad con la cual se tome, cuyas pautas farmacológicas son las siguientes:

a.- Anticoagulación: Debe iniciarse lo antes posible, a fin de inhibir la expansión del trombo en la zona afectada. Se debe considerar que, al indicarse previo en conjunto con trombolisis o cirugía, la anticoagulación incrementa la presencia de hematomas.

Es razonable la administración de dosis tradicionales de HNF, con base en los esquemas de control planteados anteriormente. (R: IIa; NE: B)⁴¹

Si no se dispone de HNF o de bomba de infusión, puede ser efectivo administrar HBPM. (R: IIa; NE: C)⁴¹

Es razonable indicar warfarina en forma crónica, y esto depende de la lesión, de la fuente del émbolo y de la necesidad de cirugía o procedimiento endovascular. (R: IIa; NE: B)⁴¹ Las dosis y el control de PT son similares a los planteados anteriormente.

Posterior al evento tromboembólico, el principal papel de la terapia anticoagulante continua (HNF seguida de warfarina), consiste en prevención de recurrencia, en caso de que la fuente del embolismo no haya podido erradicarse o corregirse.

b.- Trombolisis: Su indicación debe evaluarse cuidadosamente y en forma individualizada, con el objetivo de lisar el trombo y mantener la permeabilidad del vaso. La trombolisis representa una opción para el tratamiento del embolismo arterial agudo.

En la actualidad se prefiere la trombolisis intra-arterial que la sistémica, con un tiempo límite de 14 días,⁴² luego de este período la cirugía podría ofrecer mejores resultados.

Puede considerarse el uso de reteplase en dosis de 0,5 a 2 UI/H en infusión continua. (R: IIb; NE: B)⁴³⁻⁴⁴

Es razonable la administración de uroquinasa en dosis de 4.000 UI/H, durante las primeras 4 horas, seguida de 2.000 UI/H durante las 48 horas siguientes. (R: IIa; NE: B)⁴⁵⁻⁴⁶

Esquema de tratamiento con trombolíticos.⁴²

Agente	Esquema	Referencia
Pasos a seguir:		
Estreptokinasa	1,000?3,000 IU cada 2, 3, 5?15 min	Hess H, Ingrisch H, Mietaschk A, Rath H. Local low-dose thrombolytic therapy of peripheral arterial occlusions. N Engl J Med 1982;307: 1627-1630. Lammer J, Pilger E, Justich E, Neumayer K, Schreyer H. Fibrinolysis in chronic arteriosclerotic occlusions: intrathrombotic injections of streptokinase. Radiology 1985;157: 45-50. Lammer J, Pilger E, Neumayer K, Schreyer H. Intraarterial thrombolysis: long-term results. Radiology 1986;161:159-163.
Uroquinasa	3.000?4.000 IU cada 3?5 min	Lammer J, Pilger E, Neumayer K, Schreyer H. Intraarterial thrombolysis: long-term results. Radiology 1986;161: 159-163. Pilger E, Lammer J, Beruch H, Steiner H. Intra-arterial fibrinolysis: in vitro and prospective clinical evaluation of three fibrinolytic agents. Radiology 1986;161: 597-599.

		Hess H, Mietaschk A, Brückl R. Peripheral arterial occlusions: a 6-year experience with local low-dose thrombolytic therapy. Radiology 1987; 163:753-758.
Infusión continua:		
Estreptokinasa	5000 IU/h	Muchos reportes en los años 1980: Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR, Makin GS. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. Br J Surg 1991;78: 988-995. Browse DJ, Barr H, Torrie EPH, Galland RB. Limitations to the widespread usage of low-dose intra-arterial thrombolysis. Eur J Vasc Surg 1991;5: 445-449. Browse DJ, Torrie EPH, Galland RB. Low-dose intra-arterial thrombolysis in the treatment of occluded vascular grafts. Br J Surg 1992;79:86-88. Earnshaw JJ, Scott DJA, Horrocks M, Baird RN. Choice of agent for peripheral thrombolysis. Br J Surg 1993;80:25-27. Giddings AEB, Quaraishy MS, Walker WJ. Long-term results of a single protocol for thrombolysis in acute lower limb ischaemia. Br J Surg 1993;80:1262-1265.
	10.000 IU/h	Browse DJ, Barr H, Torrie EPH, Galland RB. Limitations to the widespread usage of low-dose intra-arterial thrombolysis. Eur J Vasc Surg 1991;5:445-449. Earnshaw JJ, Scott DJA, Horrocks M, Baird RN. Choice of agent for peripheral thrombolysis. Br J Surg 1993;80:25-27. Barr H, Lancashire MJR, Torrie EPH, Galland RB. Intra-arterial thrombolytic therapy in the management of acute and chronic limb ischaemia. Br J Surg 1991; 78:284-287.
Urokinasa		
Dosisbajas	100.000 IU/h	Fiessinger JN, Aiach M, Capron L, Devanlay M, Vaissayrat M, Juillet Y. Effect of local urokinase on arterial occlusion of lower limbs. Thromb Haemost 1981;45: 230-232. Fiessinger JN, Vitoux JF, Pernes JM, Roncato M, Aiach M, Gaux JC. Complications of intraarterial urokinase-lys-plasminogen infusion therapy in arterial ischemia of lower limbs. Am J Roentengenol 1986;146:157-159. Pernes JM, de Almeida Augusto M, Vitoux JF, Raynaud A, Fiessinger JN, Brenot P, Fabiani JN, Murday A, Gaux JC. Local thrombolysis in peripheral arteries and bypass grafts. J Vasc Surg 1987;6:372-378. Enon B, Reigner B, Lescalie F, Hoste P, Peret M, Chevnlier JM. In situ thrombolysis for late occlusion of suprafemoral prosthetic grafts. Ann Vasc Surg 1993;7:270-274. Law MM, Gelabert HA, Quinones-Baldrich WJ, Ahn SS, Moore WS. Continuous postoperative intra-arterial urokinase infusion in the treatment of no reflow following revascularization of the acutely ischemic limb. Ann Vasc Surg 1994;8:66-73.

Dosisaltas		
rt-PA	0,25, 0,5, 1, 6 2,5 mg/h	Earnshaw JJ, Westhy JC, Gregson RHS, Makin GS, Hopkinson BR. Local thrombolytic therapy of peripheral arterial ischaemia with tissue plasminogen activator: a dose ranging study. Br J Surg 1988;75: 1196-1200. Lonsdale RJ, Berridge DC, Earnshaw JJ, Harrison JD, Gregson RHS, Wenham PW, Hopkinson BR, Makin GS. Recombinant tissue-type plasminogen activator is superior to streptokinase for local intra-arterial thrombolysis. Br J Surg 1992;79: 272-275.
	0,5 mg/h	Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR, Makin GS. Randomized trial of intra-arterial recombinant tissue plasminogen activator, intravenous plasminogen activator and intra-arterial streptokinase in peripheral arterial thrombolysis. Br J Surg 1991;78: 988-995. Berridge DC, Gregson RHS, Hopkinson BR, Makin GS. Intra-arterial thrombolysis using recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA): the optimal agent. at the optimal dose? Eur J Vasc Surg 1989;3:327-332. Browse DJ, Torrie EPH, Galland RB. Low-dose intra-arterial thrombolysis in the treatment of occluded vascular grafts. Br J Surg 1992;79:86-88. Earnshaw JJ, Scott DJA, Horrocks M, Baird RN. Choice of agent for peripheral thrombolysis. Br J Surg 1993;80:25-27.
	0,5, 1, 3, 6 10 mg/h	Lacroix H, Suy R, Nevelsteen A, Verheyen L, Stockx L, Wilms G, Verhaeghe R. Local thrombolysis for occluded arterial grafts: is the yield worth the effort? J Cardiovasc Surg 1994;35:187-191.
	3, 5, 10 mg/h	Verstraete M, Hess H, Mahler F, Mielaschk A, Roth FJ, Schneider E, Baert AL, Verhaeghe R. Femoro-popliteal artery thrombolysis with intra-arterial infusion of recombinant tissue-type plasminogen activator? Report of a pilot trial. Eur J Vasc Surg 1988;2:155-159.
	10 mg/h (max. 30 mg)	Nilsson L, Albrechtsson U, Jonung T, Ribbe E, Thorvinger B, Thome J, Astedt B, Norgren L. Surgical treatment versus thrombolysis in acute arterial occlusion: a randomized controlled study. Eur J Vasc Surg 1992;6:189-193.
	0,025 ó 0,05 mg/kg/h	Krupski WC, Feldman RK, Rapp JH. Recombinant human tissue-type plasminogen activator is an effective agent for thrombolysis of peripheral arteries and bypass grafts: preliminary report. J Vasc Surg 1989; 10:491-500.
	0.05 mg/kg/h	The STILE Investigators. Results of a prospective randomised trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischaemia of the lower extremity. The STILE trial. Ann Surg 1994;220:251-268.
	0,05 ó 0,1 mg/kg/h	Craor R, Risius B, Lucas FV, Young JR, Ruschhaupt WF, Beven EG, Grossbard EB. Thrombolysis with recombinant human tissue-type plasminogen activator in patients with peripheral arterial disease. Circulation 1986;74 (Suppl 1):1715.

		Risius B, Graor RA, Geisinger MA, Zelch MC, Lucas FV, Young JR. Thrombolytic therapy with recombinant human tissue type plasminogen activator: a comparison of two doses. Radiology 1987;164: 465-468.
Infusión continua:		
Urokinasa	4.000 UI/min flujo anterogrado	
	1.000 UI/min hasta completar lisis	McNamara TO, Fischer JR. Thrombolysis of peripheral arterial and graft occlusions: improved results using high-dose urokinase. Am J Roentgenol 1985;144:769-775.
Modificaciones	4.000 IU/min flujo anterogrado	
	1.000 a 2.000 UI/min hasta completar lisis	DeMaoribus CA, Mills JL, Fujitani RM, Taylor SM, Joseph AE. A reevaluation of intraarterial thrombolytic therapy for acute lower extremity ischemia. J Vasc Surg 1993;17:888-895.
	4.000 UI/min por 2 h	
	2.000 UI/min por las siguientes 2 h	
	1.000 UI/min por el resto	Ouriel K, Shortell CK, De Weese JA, Green RM, Francis CW, Azodo MVU, Guttierrez DII, Manzione JV, Co C, Marder JV. A comparison of thrombolytic therapy with operative vascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. J Vasc Surg 1994;19:1021-1070.
	250.000 UI seguido por 4.000 UI/min por 4 h y 2.000 UI/min durante 36 h	The STILE Investigators. Results of a prospective randomised trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischaemia of the lower extremity. The STILE trial. Ann Surg 1994;220:251-268.
	4.000 UI/min por 4 h	

	2.000 UI/min durante 48 h	Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA for the TOPAS Investigators. Thrombolysis or peripheral arterial surgery (TOPAS): phase I results. J Vasc Surg 1996;23:64-75.
Bolo intratrombo		
UK	120.000 a 250.000 UI dosis inicial	Sullivan KL, Gardiner GA, Shapiro MJ, Bonn J, Levin DC. Acceleration of thrombolysis with a high-dose transthorbus bolus technique. Radiology 1989;173:805-808.
	60.000 UI dosis inicial seguido por el esquema de McNamara	Meyerovitz MF, Goldhaber SZ, Reagan K, Polak JF, Kandarpa K, Grassi CJ, Donovan BC, Bettmann MA, Harrington DP. Recombinant tissue-type plasminogen activator versus urokinase in peripheral arterial and graft occlusions: a randomized trial. Radiology 1990;175:75-78. http://www.jvir.org/cgi/jlink?linkType=ABST&journalCode=radiology&resid=175/1/75 Gardiner GA, Meyerovitz MF, Stokes KR, Clouse ME, Harrington DP, Bettmann MA. Complications of transluminal angioplasty. Radiology 1986;159:201-208.
	250.000 UI dosis inicial seguido por 50.000 IU/h	Parent FN, Piotrowski JJ, Bernhard VM, Pond GD, Pabsi TS, Bull DA, Hunter GC, McIntyre KE. Outcome of intra-arterial urokinase for acute arterial occlusion. J Cardiovasc Surg 1991;32:680-690.
rt-PA	3 x 5 mg (intervalos de 5-10 min) seguido por 0,05 mg/kg/h	Juhan C, Hauptert S, Miltgen G, Girard N, Dulac P. A new intra-arterial rt-PA dosage regimen in peripheral arterial occlusion: bolus followed by continuous infusion. Thromb Haemost 1991;65:635. Buckenharn TM, George CD, Chester JF, Taylor RS, Dormandy JA. Accelerated thrombolysis using pulsed intra-thrombus recombinant tissue type plasminogen activator. Eur J Vasc Surg 1992;6:237-240.
	0,33 mg/mL 0,2 mL cada 15 s por 15 min cada 30 s posteriormente	Yusuf SW, Whitaker SC, Gregson RHS, Wenham PW, Hopkinson BR, Makin GS. Experience with pulse-spray technique in peripheral thrombolysis. Eur J Vasc Surg 1994; 8:270-275.
Infusion periódica (pulse spray)		
UK	25.000 UI/mL	
	0.2 ml cada 30 s por 20 min cada 60s posteriormente	Valji K, Bookstein JJ, Roberts AC, Sanchez RB. Occluded peripheral arteries and bypass grafts: lytic stagnation as an endpoint for pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. Radiology 1993;188: 389-394.

	20.000 UI/cm longitud de oclusión (microhole balloon catheter)	Schneider E. Die perkutane transluminale Angioplastie, lokale Thrombolyse und perkutane Thrombenextraction in der Behandlung von Extremitäten Arterienverschlüssen. Internist 1989;30: 440-446.
	25.000 UI/10 cm de trombos, seguidos de infusión graduada	Kandarpa K, Chopra PS, Arung JE, Meyerovitz MF, Goldhaber SZ. Intraarterial thrombolysis of lower extremity occlusion: prospective randomized comparison of forced periodic infusion and conventional slow continuous infusion. Radiology 1993;188:861-867.
rt-PA	0.5 mg/ml	
	0.2 ml cada 30 s por 20 min cada 60s posteriormente	Valji K, Bookstein JJ, Roberts AC, Sanchez RB. Occluded peripheral arteries and bypass grafts: lytic stagnation as an endpoint for pulse-spray pharmacomechanical thrombolysis. Radiology 1993;188: 389-394.
	0.5 to 1 mg/cm longitud de oclusión (microhole balloon catheter)	Schneider E. Die perkutane transluminale Angioplastie, lokale Thrombolyse und perkutane Thrombenextraction in der Behandlung von Extremitäten Arterienverschlüssen. Internist 1989;30: 440-446.
Trombolisis Intraoperatorio		
SK	50.000 a 150.000 UI bolo lento o infusión durante 30 min	Comerota AJ, White JV, Grosh JD. Intra-operative, intra-arterial thrombolytic therapy for salvage of limbs in patients with distal arterial thrombosis. Surg Gynecol Obstet 1989;169:283-289. Quinones-Baldrich WJ, Zierler RE, Hiatt JC. Intra-operative fibrinolytic therapy in acute arterial occlusion. Surg Gynecol Obstet 1988;167:87-91. Beard JD, Nyameke J, Earnshaw JJ, Scott DJA, Thompson JF. Intra-operative streptokinase: a useful adjunct to balloon catheter embolectomy. Br J Surg 1993;80:21-24. Earnshaw JJ, Beard JD. Intraoperative use of thrombolytic agents. Br Med J 1993;307:638-639.
UK	250.000 a 500.000 UI bolo en la	Comerota AJ, White JV, Grosh JD. Intra-operative, intra-arterial thrombolytic therapy for salvage of limbs in patients with distal arterial thrombosis. Surg Gynecol Obstet 1989;169:283-289.

	salida distal del vaso	
	1.000 a 2.000 UI/min dentro del trombo distal	Riggs P, Ouriel K. Thrombolysis in the treatment of lower extremity occlusive disease. Surg Clin N Am 1995;75:633-645.
	250.000 UI sobre 30 min (con la entrada ocluida)	Conzales-Fajardo JA, Perez-Burkhardt JL, Mateo AM. Intraoperative fibrinolytic therapy for salvage of limbs with acute arterial surgery: an adjunct to thromboembolectomy. Ann Vasc Surg 1995;9:179-186.
	375.000 UI sobre 30 min (con la entrada ocluida)	Knaus J, Ris HB, Stirnemann P. Intraoperative catheter thrombolysis as an adjunct to surgical revascularisation for infrainguinal limb-threatening ischaemia. Eur J Vasc Surg 1993;7:507-512.
rt-PA	3 x 5 mg bolo durante 30 min	Earnshaw JJ, Birch P. Peripheral thrombolysis: state of the art. Cardiovasc Surg 1995;3:357-367.

Hoy en día, no se cuenta con suficiente evidencia respecto a cuál droga posee mayor eficacia y seguridad en trombolisis intra-arterial.⁴⁵⁻⁴⁶⁻⁴⁷⁻⁴⁸⁻⁴⁹ Los estudios indican que la decisión entre trombolisis y cirugía es difícil; aunque la trombolisis causa mayores complicaciones hemorrágicas, podría disminuir la necesidad de cirugía mayor.⁵⁰⁻⁵¹

No está indicado el uso de inhibidores de los receptores IIb/IIIa en combinación con trombolisis. (R: III; NE: C)

c.- Injertos vasculares: Es razonable la administración de HNF en la cirugía vascular, aunque es necesario individualizar la decisión. (R: IIa; NE: B)⁵²⁻⁵³

La antiagregación plaquetaria también está indicada. Se debe administrar aspirina en dosis de 100 a 325 mg/día luego de la intervención quirúrgica. (R: I; NE: A)⁵⁴⁻⁵⁵ Es razonable administrar aspirina en dosis de 100 a 325 mg/día antes de iniciar la cirugía. (R: IIa; NE: B)⁵⁶⁻⁵⁷⁻⁵⁸ y en ambos casos mantener de por vida.

Es razonable la administración de clopidogrel en estos casos. (R: IIa; NE: B)¹²

Puede considerarse la utilización de ticlopidina (R: IIb; NE: B)⁵⁹, tomando en cuenta siempre sus efectos mielotóxicos y la necesidad de monitorización hematológica seriada.

Está indicada la administración de aspirina, pues aunque los estudios comparativos con warfarina no demuestran diferencias en la permeabilidad de los injertos, reportan menos complicaciones hemorrágicas con aspirina que con warfarina. (R: I; NE: A)⁵⁴⁻⁶⁰⁻⁶¹⁻⁶²⁻⁶³⁻⁶⁴

d.- Endarterectomía carotídea. Es útil la administración de aspirina, tanto en el peri como en el posoperatorio, en dosis de 100 mg/día de por vida. (R: I; NE: A)⁶⁵⁻⁶⁶⁻⁶⁷

e.- Procesos endovasculares de miembros inferiores. Es razonable administrar aspirina de por vida, en dosis de 100 a 325 mg/día, luego de procesos endovasculares -con o sin Stents- en miembros inferiores. (R: IIa; NE: A)⁶⁸⁻⁶⁹

Enfermedad obstructiva arterial periférica (EOAP)

Patología	Recomendación	Evidencia Grado Nivel
Isquemia Crónica de los miembros inferiores con o sin manifestaciones clínicas de enfermedad coronaria (EC) o cerebrovascular (ECV)	Aspirina (75 a 325 mg/día)	I A
	Clopidogrel	IIa B
	Ticlopidina	IIb B
	Anticoagulantes	III A
	NO USAR: Prostaglandinas	III A
Eventos agudos obstructivos de los miembros inferiores	Heparina (HNF y HBPM)	I A
	Uso prolongado de anticoagulantes	I A
	Trombolisis (menor 14 días)	II B
Procedimientos de reconstrucción vascular	Heparina hasta pinzar?	I A
	Mantenimiento: aspirina No usar de rutina anticoagulantes	I A III A
Alto riesgo de oclusión	Sí el uso de antagonista de vitamina K más aspirina	III B
Procedimientos endovasculares en miembros inferiores (angioplastia)	Aspirina (75 a 162 mg/día)	I A

Asintomáticos y estenosis (no quirúrgicos)	Endarterectomía carotídea: Comenzar en preoperatorio y continuar indefinidamente aspirina (75 a 162 mg/día)	I A
--	--	-----

2.2.- Enfermedad arterial periférica crónica (arteriopatía obstructiva periférica)

La principal causa de la enfermedad arterial periférica crónica es la aterosclerosis y, con frecuencia, se asocia con enfermedad arterial cardíaca y cerebral.

El tratamiento debe contemplar tanto el uso de antiagregantes plaquetarios, como la necesidad de minimizar los factores de riesgo cardiovasculares modificables.

Antiagregantes plaquetarios:

a.- Aspirina:

Es efectivo administrar aspirina en dosis de 80 a 325 mg/día por tiempo indefinido, con un elevado costo-beneficio. (R: I; NE: A)70-71-72-73-74-75

b.- Clopidogrel

Puede ser útil su administración en dosis de 75 mg/día por tiempo indefinido, en pacientes con contraindicación para la aspirina. (R: IIa; NE: B)12

c.- Ticlopidina:

Podría considerarse su utilidad en dosis de 250 mg/día. (R: IIb; NE: B)76-77-78 Sus efectos secundarios mielotóxicos (leucopenia y trombocitopenia), implican un estricto seguimiento hematológico.

Pentoxifilina

La pentoxifilina puede ser beneficiosa sólo como terapia coadyuvante con un antiagregante, con el objetivo de mejorar la viscosidad sanguínea. (R: IIa; NE: B)79-80-81-82-83-84-85-86-87-88

Anticoagulantes

No están indicados para el tratamiento de la enfermedad arterial periférica crónica. (R: III; NE: A)89

SÍNDROME CORONARIO AGUDO

Los síndromes coronarios agudos son eventos clínicos, debidos a un fenómeno aterotrombótico agudo en una arteria coronaria que produce obstrucción total o parcial.

La obstrucción coronaria total causa necrosis miocárdica, diagnosticada por sus marcadores bioquímicos detectables en sangre, y su expresión electrocardiográfica es la elevación persistente del segmento ST.

En la obstrucción parcial no ocurre elevación persistente del segmento ST y su expresión clínica puede ser angina inestable o infarto del miocardio (IM) sin elevación persistente del segmento ST o No-Q.

3.1.- Infarto del miocardio con elevación persistente del segmento ST. (IM-SEST)

Aspirina:

Si el paciente es tratado con aspirina en forma crónica, pero no la ha recibido durante las últimas 24 horas, al ingreso se debe administrar una dosis inicial de 160 a 300 mg masticados y tragados, independientemente del tiempo de

evolución de los síntomas. (R: I; NE: A)72-90

A partir del segundo día, para la prevención secundaria se recomienda el uso de aspirina con o sin cubierta entérica de 80 a 325 mg de forma indefinida. (R: I; NE: A)90

Si el paciente es alérgico o tiene contraindicaciones para prescribirle aspirina, puede ser razonable la administración de clopidogrel en dosis de carga de 300 mg y dosis de mantenimiento de 75 mg/día. (R: IIb; NE: B)90-91

Clopidogrel:

Es razonable la administración de dosis de carga de 300 mg de clopidogrel, seguida de 75 mg/día como dosis de mantenimiento para el tratamiento del IM-SEST. (R: IIa; NE: B)92

Terapia de reperfusión farmacológica:

En ausencia de contraindicaciones, todo paciente con IM-SEST y/o bloqueo completo de rama izquierda de reciente aparición, debe recibir terapia trombolítica en los primeros 60 minutos del contacto con el médico.⁹⁰ La misma debe iniciarse dentro de las primeras 12 horas luego del inicio de los síntomas. (R: I; NE: A) Si se usa estreptokinasa, está indicado administrarla dentro de las primeras 6 horas luego del inicio de los síntomas. (R: I; NE: A)93-94-95-96-97

Dentro de las 12 a 24 horas luego del inicio de los síntomas, en todo paciente con IMEST, que no haya recibido terapia de reperfusión farmacológica y con síntomas de isquemia persistente, es razonable indicar trombolítico. (R: IIa; NE: B)90-97

En pacientes con IM verdadero de cara posterior es razonable administrar terapia trombolítica. (R: IIa; NE: C)

Ningún paciente asintomático con más de 24 horas luego del inicio de los síntomas debe recibir fibrinolíticos. (R: III; NE: C)

La terapia trombolítica no debe administrarse en pacientes que sólo presentan depresión del segmento ST, excepto si se sospecha IM verdadero de cara posterior. (R: III; NE: C)

Contraindicaciones de los trombolíticos (vistas como un alerta para tomar la decisión clínica y pueden no ser incluyentes o definitivas)⁹⁰

Contraindicaciones absolutas

Hemorragia intracraneal

Lesión estructural cerebrovascular conocida

Neoplasma maligno intracraneal conocido (primario o metastático)

Sospecha de disección aórtica

Sangrado activo o diátesis (excluida la menstruación)

Trauma significativo facial o cercano al cerebro en los 3 meses previos

Contraindicaciones relativas

Historia de hipertensión severa probablemente controlada

Hipertensión severa no controlada (sistólica > 180 mmHg ? diastólica > 110 mmHg)

(Puede ser contraindicación absoluta en pacientes de bajo riesgo con IMEST)

Historia de ACV isquémico de más de 3 meses, demencia o patología intracraneal conocida no incluida en contraindicaciones.

Resucitación cardiopulmonar traumática o prolongada (mayor de 10 minutos) o cirugía mayor (menos de 3 semanas)

Sangrado interno reciente (entre 2 y 4 semanas)

Punción vascular no comprensible

Para estreptoquinasa: exposición previa (más de 5 días antes) o reacción alérgica previa a este agente

Embarazo

Úlcera péptica activa

Uso de anticoagulantes: INR elevado y riesgo de sangrado aumentado

Heparinas:

Se debe administrar heparina no fraccionada (HNF) vía intravenosa a pacientes tratados con fibrinolíticos no específicos (estreptokinasa o urokinasa), que estén en alto riesgo de embolismo sistémico (IM anterior o extenso), fibrilación auricular, embolismo previo o trombo del ventrículo izquierdo reciente -menos de 3 meses-. (R: I; NE: B)90

Todo paciente que reciba terapia trombolítica fibrinoespecífica (reteplase, alteplase y tenecteplase) debe recibir HNF en dosis ajustadas de 60 UI/kg (máx 4.000 UI) seguidas de infusión continua a razón de 12 UI/kg/h (máx 1.000 UI/h) ajustada para mantener un TTPa en el doble de lo normal. (R: I; NE: C)

Heparinas de bajo peso molecular:

Las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) son una alternativa razonable a la HNF en pacientes menores de 75 años de edad que no tengan disfunción renal -creatinina sérica $\geq 2,5$ mg/dL en hombres y $\geq 2,0$ mg/dL en mujeres-. (R: IIb; NE: B)90 Puede ser útil la enoxaparina en dosis de 1 mg/kg subcutáneo, cada 12 horas, hasta el egreso hospitalario. (R: IIb; NE: B)98

Inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa:

No está bien establecido el beneficio de administrar estreptokinasa en combinación con antagonistas IIb/IIIa. (R: IIb; NE: B)91

Estrategias fármaco-invasivas:

La intervención coronaria percutánea (ICP) primaria debe ser realizada en pacientes con IM-SEST, dentro de las primeras 12 horas de inicio de los síntomas. (R: I; NE: A)90

La ICP primaria debe ser realizada tan pronto como sea posible, idealmente en los primeros 90 minutos de contacto con el equipo de salud. (R: I; NE: A)

La ICP de rescate se define como aquella realizada en una arteria que permanece ocluida, a pesar de la administración de terapia fibrinolítica. La ICP de rescate debe practicarse a todo paciente con evidencia clínica (dolor persistente, shock cardiogénico) y/o paraclínica (persistencia de elevación del segmento ST, evidencia ecocardiográfica compatible con ausencia de reperfusión) de obstrucción persistente del vaso culpable del evento agudo. (R: I; NE: B)99-100-101-102

La angioplastia facilitada es la administración de agentes fibrinolíticos y antiplaquetarios, previo a la realización del procedimiento de reperfusión con balón. Este procedimiento puede ser de utilidad en todo paciente con IM-SEST. (R: IIb; NE: B)103-104-105

Aspirina:

Todo paciente debe recibir aspirina a una dosis de 80 a 100 mg/día vía oral, con o sin cubierta entérica, de forma indefinida, excepto en los casos de alergia.90

HNF: Sin uso concomitante de inhibidores de la IIb/IIIa: dosis de carga 70-100

UI/kg, para lograr el tiempo de coagulación activado meta (Hemo Tec: 250-300 seg; Hemochron: 300-350 seg). (R: I; NE: C)

Con uso concomitante de inhibidores de la IIb/IIIa: dosis de carga 50-70 UI/kg, para lograr el tiempo de coagulación activado meta de 200 seg (con cualquiera de los dos métodos). (R: I; NE: C)

Clopidogrel: Dosis de carga: 300 mg vía oral. Dosis de mantenimiento: 75 mg/día vía oral.

Duración: Si el stent es no-recubierto, debe mantenerse mínimo por un mes. Si el stent es recubierto con sirolimus o Paclitaxel debe mantenerse mínimo por 6 meses. En todos los casos continuar por 12 meses, si el paciente no corre riesgo de sangrado, asociado a la aspirina (dosis ≤ 100 mg/día), la cual debe ser indicada por tiempo indefinido. (R: I; NE: B)106

En pacientes en quienes se contempla realización de cirugía de reperfusión miocárdica debe suspenderse el Clopidogrel, 5 a 7 días antes de la intervención. (R: I; NE: B)106

Inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa:

Antes de iniciar la ICP, puede ser efectivo el uso de tirofiban, vía intravenosa, a una dosis de carga de 10 mcg/kg, seguida de infusión de 0,15 μ g/kg/min durante 18 a 24 horas. (R: IIb; NE: C)107

Una alternativa razonable es iniciar abxicimab, vía intravenosa, 10 a 60 minutos antes de la ICP, a una dosis de carga de 0,25 mg/kg, seguida de infusión de 0,125 μ g/kg/min (máx 10 μ g/min) por 12 a 18 horas. (R: IIa; NE: B)107-108-109-110-111

3.2.- Angina inestable e infarto del miocardio sin elevación persistente del segmento ST (SCA-SEST)

Aspirina:

Si el paciente no ha recibido aspirina durante las últimas 24 horas, administrar al ingreso, una dosis inicial de 200 a 300 mg masticados y tragados, independientemente del tiempo de evolución de los síntomas. (R: I; NE: A)72-112

A partir del segundo día, para la prevención secundaria se recomienda el uso de aspirina con o sin cubierta entérica de 80 a 325 mg de forma indefinida. (R: I; NE: A)72-112

En pacientes en quienes se contempla realización de cirugía de reperfusión miocárdica debe suspenderse la aspirina, 5 a 7 días antes de la intervención y reiniciar tan pronto como sea posible, luego del procedimiento. (R: I; NE: B)113

Clopidogrel:

Debe ser administrado a todo paciente que no pueda recibir aspirina, debido a hipersensibilidad y/o intolerancia gastrointestinal, a una dosis de carga de 300 mg vía oral y dosis de mantenimiento de 75 mg/día vía oral, durante 9 a 12 meses. (R: I; NE: A)114

Está indicada la administración de Clopidogrel, en conjunto con dosis de mantenimiento de aspirina (≤ 100 mg/día), en todo paciente con SCA-SEST a una dosis de carga de 300 mg vía oral y dosis de mantenimiento de 75 mg/día vía oral, durante un mínimo de 9 a 12 meses. (R: I; NE: B)113-72-114

Es razonable la administración de una dosis de carga de Clopidogrel de 600 mg vía oral, en los casos que se requiera un rápido inicio de acción. (R: IIa; NE: C)

En pacientes sometidos a ICP, con bajo riesgo de sangrado, debe indicarse Clopidogrel a una dosis de carga de 300 mg vía oral y de mantenimiento de 75 mg/día durante 1 a 12 meses. (R: I; NE: A)13

En pacientes en quienes se contempla una cirugía de reperfusión miocárdica debe suspenderse el Clopidogrel, 5 a 7 días antes de la intervención. (R: I; NE: B)13

Heparinas:

Debe agregarse anticoagulación con HNF intravenosa o HBPM subcutánea a la terapia antiplaquetaria con aspirina y/o Clopidogrel. (R: I; NE: A)115

La terapia con HBPM subcutánea debe realizarse con enoxaparina -1 mg/kg/12 horas- (R:I;NE:A) o con dalteparina -120 UI/kg/12 h-. (R: I; NE: B)115

Inhibidores de las glicoproteínas IIb/IIIa (GP IIb/IIIa):

Debe administrarse un inhibidor de las GP IIb/IIIa, además de aspirina y heparinas, inmediatamente antes de la realización de cateterización o ICP, en pacientes de moderado a alto riesgo. (R: I; NE: A)115

Es beneficioso indicar un inhibidor de las GP IIb/IIIa a pacientes que ya están recibiendo heparinas, aspirina y Clopidogrel, inmediatamente antes de la realización de cateterización o ICP. (R: IIa; NE: B)¹¹⁵

Puede considerarse la administración de tirofiban, en conjunto con aspirina y HBPM o HNF, en pacientes con isquemia recurrente, troponina elevada u otros factores de alto riesgo, sin ICP planificada. (R: IIa; NE: A)¹¹⁵

No está indicada la administración de abciximab en pacientes en quienes no se ha planificado ICP. (R: III; NE: A)¹¹⁵

No se recomienda terapia trombolítica intravenosa en pacientes con SCASEST. (R: III; NE: A)¹¹²

FIBRILACIÓN AURICULAR

La terapia para fibrilación auricular (FA) posee dos grandes objetivos: prevención de eventos cardioembólicos y control hemodinámico (control de la frecuencia, restauración y mantenimiento del ritmo sinusal). Este último puede realizarse con métodos farmacológicos y/o eléctricos (cardioversión eléctrica).

La decisión de tratar a un paciente con anticoagulación debe basarse en el juicio clínico y la evaluación del riesgo-beneficio, porque el riesgo de un evento tromboembólico sin tratamiento es sustancialmente mayor que el riesgo de sangrado clínicamente significativo causado por el tratamiento. La mayoría de los sangrados ocurren con INR mayor o igual a 5,0 y no se observa eficacia terapéutica con INR menor de 2,0. Por lo tanto, el rango de INR recomendado está entre 2,0 y 3,0, con un objetivo práctico de 2,5.

La eficacia y seguridad de los AO y de la aspirina para la prevención de ACV en pacientes con FA está bien establecida^{116,117,118, 119}

La toma de decisiones siempre requiere analizar el riesgo de sangramiento^{120,121,122, 123,124,125} considerar la mayor eficacia de los AO en la prevención del ACV ^{126,127,128,129,130,131} y tomar en cuenta otros factores de riesgo del paciente^{132,133,134,135}

Un paciente con FA se considera de alto riesgo (tasa de ACV igual o mayor a 6 % por año) si posee historia de: ACV isquémico o transitorio, embolismo arterial sistémico, mayor de 75 años, disfunción sistólica moderada o severa del ventrículo izquierdo, hipertensión arterial y/o diabetes mellitus. En pacientes de alto riesgo se recomienda anticoagulación oral, manteniendo INR entre 2 y 3 (R: I; NE: A)^{132,134,135}

Si el paciente no cumple con criterios de alto riesgo, la protección proporcionada por la anticoagulación para prevenir ACV es controversial.

Si el paciente es mayor de 65 años y no tiene factores de riesgo podría ser beneficioso indicar aspirina a dosis de 325 mg día o AO (R: IIb; NE: A).^{136,137,138,139,140,141}

La opinión permanece dividida respecto al uso rutinario de la anticoagulación oral para pacientes con niveles intermedios de riesgo de ACV (mayor de 2 % o menor de 6 %).

Es razonable realizar cardioversión eléctrica electiva en pacientes con más de 48 horas de FA o de tiempo desconocido y deben administrarse anticoagulantes orales por 3 semanas antes del procedimiento, manteniendo un INR entre 2 y 3. Puede mantenerse esta conducta hasta 3 semanas posteriores a una cardioversión efectiva (R: IIa; NE: B)^{142, 143,144}

La ausencia de trombos detectable por ecocardiografía convencional o transtorácica no excluye el tromboembolismo poscardioversión, si los pacientes no reciben tratamiento anticoagulante.^{145,146,147,148}

La cardioversión eléctrica electiva está contraindicada en pacientes con FA y en presencia de trombos en la aurícula y orejuela. (R: III; NE: A)^{148,149,150,151,152}

La cardioversión de emergencia está indicada en presencia de respuesta ventricular rápida que produzca angina, insuficiencia cardíaca, hipotensión o síncope de rápida evolución. No existen estudios sistemáticos del uso de antiagregantes o anticoagulantes. Puede ser útil el uso de HNF o HBPM en el momento de la cardioversión seguido de anticoagulantes orales por 3 semanas adicionales (R: IIb; NE: B) manteniendo un INR entre 2 y 3.¹⁵³

VALVULOPATÍAS

Valvulopatía mitral reumática

Deben administrarse anticoagulantes orales en forma prolongada, en dosis suficientes para mantener el INR entre 2,0 y 3,0, en pacientes con fibrilación auricular (FA) o que tengan antecedentes de embolismo sistémico. (R: I; NE: B)154-155-156-157-158-159-160-161-162

En pacientes que desarrollen embolismo sistémico, a pesar de estar recibiendo anticoagulación oral efectiva, deben añadirse 80 a 100 mg/día de aspirina. En caso de contraindicación, es posible administrar 75 mg/día de Clopidogrel y, en su defecto, 400 mg/día de dipiridamol. (R: I; NE: C)163-164-165-166-167

Es razonable indicar anticoagulantes orales en forma prolongada, en dosis suficientes para mantener el RIN entre 2,0 y 3,0, en pacientes con ritmo sinusal y un diámetro de aurícula izquierda mayor de 5,5 cm. (R: IIa; NE: C)168

Puede ser considerado el uso de terapia antitrombótica en pacientes con ritmo sinusal y un diámetro de aurícula izquierda menor de 5,5 cm. (R: IIb; NE: C)168

Está indicada la realización de ecocardiografía transesofágica inmediatamente antes de la valvuloplastia mitral percutánea, independiente del uso de terapia anticoagulante previa, a fin de detectar trombos en la aurícula izquierda. (R: I; NE: C)169

Es razonable utilizar anticoagulantes orales, por tres semanas, a dosis suficientes para mantener el RIN entre 2,0 y 3,0, en pacientes que serán sometidos a valvuloplastia mitral percutánea y continuarlos durante cuatro semanas luego del procedimiento. (R: IIa; NE: C)169-170 Sin embargo, en pacientes sin trombos demostrables por ecocardiografía transesofágica, puede omitirse la terapia anticoagulante oral previa a este procedimiento. (R: IIb; NE: C)171-172

5.2.- Prolapso de la válvula mitral (PVM)

No está indicado el uso de terapia antitrombótica en pacientes sin embolismo sistémico, ACV o FA. (R: III; NE: C)159-173-175

Se recomienda el uso de aspirina a largo plazo, a dosis de 80 a 325 mg/día, en pacientes con PVM que hayan sufrido un ACV. (R: I; NE: A)174

Puede ser efectiva la terapia anticoagulante oral a dosis suficientes para mantener el RIN entre 2,0 y 3,0, en pacientes que a pesar de estar recibiendo aspirina desarrollen un embolismo sistémico o un segundo episodio de ACV. (R: IIa; NE: C)166

5.3.- Calcificación del anillo mitral (CAM)

Puede considerarse la administración de anticoagulantes orales en forma prolongada, a dosis suficientes para mantener el RIN entre 2,0 y 3,0, en pacientes con CAM complicada con embolismo sistémico, no secundario a émbolos de calcio. (R: IIb; NE: C)174-175-176-177

5.4.- Valvulopatía aórtica

El uso de anticoagulación oral prolongada en pacientes con enfermedad valvular aórtica no está bien establecida. (R: IIb; NE: C)178-179 Se considerará la administración de terapia antitrombótica en caso de que coexistan otras patologías.

Es razonable el uso de anti-coagulación oral prolongada en pacientes que presenten ateromas móviles en la pared aórtica y placas aórticas mayores de 4 mm, medidas por eco transesofágico. (R: IIa; NE: C)14-20

5.5.-Prótesis valvulares mecánicas

Está recomendado el uso de warfarina en todos los pacientes con prótesis valvulares mecánicas. (R: I; NE: B)166-180-181

Puede ser beneficiosa la administración de HNF o HBPM, en el posoperatorio inmediato, mientras la warfarina logra obtener un RIN en rango terapéutico durante dos días consecutivos. (R: IIa; NE: C)182

Según el tipo de prótesis valvular mecánica y su posición, están indicados los siguientes INR promedio: 183-184-185

PRÓTESIS/POSICIÓN	RIN PROMEDIO	RIN RANGO	RECOMENDACIÓN /EVIDENCIA
St Jude Medical bivalva/aórtica	2,5	2,0-3,0	I ? A
Disco vasculante bivalva/mitral	3,0	2,5-3,5	I ? C
Carbomedic bivalva o Meditronic Hall de disco vasculante/aórtico*	2,5	2,0-3,0	I - C

En Venezuela, el manejo hematológico rutinario del RIN para los casos de prótesis valvulares mecánicas, busca mantener un rango terapéutico entre 3,0 y 4,0.

Está indicado el uso de anticoagulantes orales en forma prolongada, a dosis suficientes para alcanzar un RIN promedio de 3,0 (rango: 2,5-3,5), combinado con aspirina (80 a 325 mg/día) en pacientes con prótesis valvulares mecánicas y factores de riesgo adicionales para ETV, tales como, FA, IM, crecimiento auricular izquierdo, daño endocárdico y fracción de eyección baja. (R: I; NE: C)186-187 Puede ser útil alcanzar un RIN promedio de 3,0 (rango 2,5-3,5) en pacientes con prótesis de bola o disco enjaulado. (R: IIa; NE: A)182-188

En pacientes con prótesis valvular mecánica que sufren embolismo sistémico, aunque tengan un RIN en rango terapéutico, es beneficioso agregar 80 a 325 mg/día de aspirina. (R: I; NE: C)189

Pacientes que requieran suspender la anticoagulación oral (embarazo, intervención quirúrgica y otras) deben recibir HNF o HBPM. (R: I; NE: B)190-191-192-193 (Ver capítulos de embarazo y paciente quirúrgico)

5.6.- Prótesis valvulares biológicas (PVB)

Se recomienda la administración de anticoagulantes orales, en dosis suficientes para mantener el RIN entre 2,0 y 3,0, en pacientes con PVB colocadas en posición mitral, durante los tres primeros meses posteriores al procedimiento. (R: I; NE: C)194-195

Está indicada la utilización de anticoagulación oral a dosis suficientes para mantener el RIN entre 2,0 y 3,0 o el uso de aspirina (80 a 325 mg/día) en pacientes con PVB colocadas en posición aórtica durante los tres primeros meses posteriores al procedimiento. (R: I; NE: C)196-197-198

Puede ser beneficiosa la administración de HNF o HBPM, en el posoperatorio inmediato, mientras la warfarina logra obtener un RIN en rango terapéutico durante dos días consecutivos. (R: IIa; NE: C)196

Es útil la administración de anticoagulantes orales, a dosis suficientes para mantener el RIN entre 2,0 y 3,0, durante los 3 a 12 meses posteriores al procedimiento, en pacientes con PVB y antecedentes de embolismo sistémico o trombos en la aurícula izquierda detectados durante la cirugía. (R: I; NE: C)196-199

Se recomienda la administración de anticoagulantes orales a largo plazo (más de un año), a dosis suficientes para mantener el RIN entre 2,0 y 3,0, en pacientes con PVB con FA. (R: I; NE: B)200-201-202-203-204-205-206-207-208-209-210

Se debe indicar aspirina (80 a 325 mg/día) a largo plazo en pacientes con PVB en ritmo sinusal que no hayan presentado episodios de FA. (R: I; NE: C)211-212

5.7.- Prótesis valvulares y endocarditis Puede ser razonable continuar con la anticoagulación oral, salvo contraindicaciones, en pacientes con prótesis mecánica y endocarditis infecciosas. (R: IIb; NE: C)213-214-215-216

Se recomienda HNF vía intravenosa en pacientes con endocarditis trombótica no bacteriana y embolismo sistémico o pulmonar. (R: I; NE: C)167

Puede ser beneficioso el uso de HNF vía endovenosa, en pacientes con cáncer diseminado o enfermedad debilitante que presenten vegetaciones asépticas. (R: IIa; NE: C) 167

Trombosis mural intracavitaria

La anticoagulación es beneficiosa en pacientes con evidencia de trombosis intracavitaria, aunque en estos pacientes no necesariamente ocurre embolismo y los eventos embólicos pueden estar relacionados con trombos no visualizados en estudios ecocardiográficos.²¹⁷

En el aneurisma ventricular crónico, con trombo, el riesgo de embolización es bajo.²¹⁸

En el IM el riesgo de tromboembolismo parece disminuir después de los tres meses.²¹⁸

No hay evidencias que apoyen el uso de terapia antitrombótica en pacientes con insuficiencia cardíaca y ritmo sinusal, aunque tengan eventos cardiovasculares previos o trombosis intracavitaria.²¹⁸

El uso de antiplaquetarios en pacientes con trombosis intracavitaria no ha sido estudiado extensamente.

Particularmente, la anticoagulación podría ser beneficiosa en pacientes con fracción de eyección muy baja y dilatados (R: IIb; NE: B)²¹⁷ y en fibrilación auricular paroxística o crónica, con o sin eventos embólicos previos.²¹⁸

REFERENCIAS

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke rt-PA Stroke Study Group (NINDS). Tissue plasminogen activator for acute ischemic stroke. *N Engl J Med* 1995;333:1581-1587.
2. Hacke W, Kaste M, Fieschi C, et al. Randomised doubleblind placebo-controlled trial of thrombolytic therapy with intravenous alteplase in acute ischaemic stroke (ECASS II). Second European-Australasian Acute Stroke Study Investigators. *Lancet* 1998;352:1245-1251.
3. Albers GW, Clark WM, Madden KP, et al. ATLANTIS trial: results for patients treated within 3 hours of stroke onset. Alteplase Thrombolysis for Acute Noninterventional Therapy in Ischemic Stroke 2002;33:493-496.
4. Albers GW, Bates VE, Clark WM, et al. Intravenous tissue-type plasminogen activator for treatment of acute stroke: the Standard Treatment with Alteplase to Reverse Stroke (STARS) study. *JAMA* 2000;283:1145-1150.
5. Hill MD, Buchan AM. Methodology for the Canadian Activase for Stroke Effectiveness Study (CASES). CASES Investigators. *Can J Neurol Sci* 2001; 28:232-238.
6. Grond M, Stenzel C, Schmulling S, et al. Early intravenous thrombolysis for acute ischemic stroke in a community-based approach. *Stroke* 1998;29:1544-1549.
7. Warig DZ, Rose JA, Honings DS. Treating acute stroke patients with intravenous tPA: the OSF Stroke Network experience. *Stroke* 2000;31:77-81.
8. Swedish Aspirin Low-Dose Trial (SALT) of 75 mg aspirin as secondary prophylaxis after cerebrovascular ischaemic events. The SALT Collaborative Group. *Lancet* 1991;338:1345-1349.
9. The Dutch TIA Trial Study Group. A comparison of two doses of aspirin (30 mg vs. 283 mg a day) in patients after a transient ischemic attack or minor ischemic stroke. *N Engl J Med* 1991;325:1261-1266.
10. Farrell B, Godwin J, Richards S, et al. The United Kingdom transient ischaemic attack (UK-TIA) aspirin trial: final results. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991;54:1044-1054.
11. Diener HC, Cunha L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study: 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1-13.
12. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996;348:1329-1339.
13. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT, et al, for the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) Investigators. Early and sustained dual antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: an randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2411-2420; erratum in *JAMA* 2003;289:987.
14. Amarenco P, Cohen A, Tzourio C, et al. Atherosclerotic disease of the aortic arch and the risk of ischemic stroke. *N Engl J Med* 1994;331:1474-1479.

15. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. Ticlopidine Aspirin Stroke Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:501-507.
16. Gent M, Blakely JA, Easton JD, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989;1:1215-1220.
17. The International Stroke Trial collaborative Group (IST). A randomized trial of aspirin, subcutaneous heparin, both, or neither among 19435 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997;349:1569-1581.
18. Chinese Acute Stroke Trial (CAST): Randomized placebo controlled or early aspirin use in 20.000 patients with acute ischaemic stroke. *Lancet* 1997; 349:1641-1649.
19. Tunick PA, Perez JL, Kronzon I. Protruding atheromas in the thoracic aorta and systemic embolization. *Ann Intern Med* 1991;115:423-427.
20. Amarenco P, Duyckaerts C, Tzourio C, et al. The prevalence of ulcerated plaques in the aortic arch in patients with stroke. *N Engl J Med* 1992;326:221-225.
21. Jones EF, Kalman JM, Calafiore P, et al. Proximal aortic atheroma: an independent risk factor for cerebral ischemia. *Stroke* 1995;26:218-224.
22. Mitusch R, Doherty C, Wucherpfennig H, et al. Vascular events during follow-up in patients with aortic arch atherosclerosis. *Stroke* 1997;28:36-39.
23. Gubitz G, Counsell C, Sandercock P, et al. Anticoagulants for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2000:CD000024.
24. Duke RJ, Bloch RF, Turpie AG, et al. Intravenous heparin for the prevention of stroke progression in acute partial stable stroke. *Ann Intern Med* 1986; 105:825-828.
25. European Atrial Fibrillation Trial (EAFT) Study Group. Secondary prevention in non rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993;342:1255-1262.
26. ASPECT Research Group. Effect of long term oral anticoagulant treatment on mortality and cardiovascular morbidity after myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:499-503.
27. Cerebral Embolism Task Force. Cardiogenic brain embolism: The second report of the Cerebral Embolism Task Force. *Arch Neurol* 1989;45:727-743.
28. Streifler J, Katz M: Cardiogenic cerebral emboli diagnosis and treatment. *Current Opinion in Neurology* 1995;8:45-54.
29. Lee RJ, Bartzokis T, Yeoh TK, et al. Enhanced detection of intracardiac sources of cerebral emboli by transesophageal echocardiography. *Stroke* 1991; 22:734-739.
30. Cohen A, Tzourio C, Chauvel C, et al. Mitral valve strands and the risk of ischemic stroke in elderly patients. The French Study of Aortic Plaques in Stroke (FAPS) Investigators. *Stroke* 1997;28:1574-1578.
31. Barnett HJ, Boughner DR, Taylor DW, et al. Further evidence relating mitral-valve prolapse to cerebral ischemic events. *N Engl J Med* 1980;302:139-144.
32. Gilon D, Buonanno FS, Joffe MM, et al. Lack of evidence of an association between mitral-valve prolapse and stroke in young patients. *N Engl J Med* 1999; 341:8-13.
33. Orenca AJ, Petty GW, Khandheria BK, et al. Mitral valve prolapse and the risk of stroke after initial cerebral ischemia. *Neurology* 1995;45:1083-1086.
34. Freed LA, Levy D, Levine RA, et al. Prevalence and clinical outcome of mitral-valve prolapse. *N Engl J Med* 1999;341:1-7.
35. Einhaupl KM, Villringer A, Meister W, et al. Heparin treatment in sinus venous thrombosis. *Lancet* 1991;338:597-600.
36. de Bruijn SF, Stam J. Randomized, placebo-controlled trial of anticoagulant treatment with low-molecular-weight heparin for cerebral sinus thrombosis. *Stroke* 1999;30:484-488.

37. Bousser MG, Chiras J, Bories J, et al. Cerebral venous thrombosis: a review of 38 cases. *Stroke* 1985;16:199-213.
38. Bousser MG. Cerebral venous thrombosis: nothing, heparin, or local thrombolysis? *Stroke* 1999;30:481-483.
39. Martinelli I, Sacchi E, Landi G, et al. High risk of cerebral vein thrombosis in carriers of a prothrombin-gene mutation and in users of oral contraceptives. *N Engl J Med* 1998;338:1793-1797.
40. Frey JL, Muro GJ, McDougall CG, et al. Cerebral venous thrombosis: combined intrathrombus rtPA and intravenous heparin. *Stroke* 1999;30:489-494.
41. Clagett GP, Sobel M, Jackson MR, et al. Antithrombotic Therapy in Peripheral Arterial Occlusive Disease. *Chest* 2004;126:609S-626S.
42. Working Party on Thrombolysis in the Management of Limb Ischemia. Thrombolysis in the management of limb peripheral arterial occlusion: a consensus document. *Am J Cardiol* 1998;81:207-218.
43. Davidian MM, Powell A, Benenati J, et al. Initial results of reteplase in the treatment of acute lower extremity arterial occlusions. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:289-294.
44. Ouriel K, Katzen B, Mewissen M, et al. Reteplase in the treatment of peripheral arterial and venous occlusions: a pilot study. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:849-854.
45. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. Thrombolysis or peripheral arterial surgery: phase I results. *J Vasc Surg* 1996;23:64-75.
46. Ouriel K, Veith FJ, Sasahara AA. A comparison of recombinant urokinase with vascular surgery as initial treatment for acute arterial occlusion of the legs. *N Engl J Med* 1998;338:1105-1111.
47. The STILE Investigators. Results of a prospective randomized trial evaluating surgery versus thrombolysis for ischemia of the lower extremity: the STILE trial. *Ann Surg* 1994;220:251-268.
48. Nilsson L, Albrechtsson U, Jonung T, et al. Surgical treatment versus thrombolysis in acute arterial occlusion: a randomized controlled study. *Eur J Vasc Surg* 1992;6:189-193.
49. Ouriel K, Shortell CK, De Weese JA, et al. A comparison of thrombolytic therapy with operative vascularization in the initial treatment of acute peripheral arterial ischemia. *J Vasc Surg* 1994;19:1021-1030.
50. Palfreyman SJ, Booth A, Michaels JA. A systematic review of intra-arterial thrombolytic therapy for lower-limb ischaemia. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2000;19:143-157.
51. Berridge DC, Kessel D, Robertson I. Surgery versus thrombolysis for acute limb ischaemia: initial management. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 3, 2002.
52. Taylor LM Jr, Edwards JM, Porter JM. Present status of reversed vein bypass grafting: five-year results of a modern series. *J Vasc Surg* 1990;11:193-206.
53. Thompson JF, Mullee MA, Bell PRF, et al. Intraoperative heparinisation, blood loss and myocardial infarction during aortic aneurysm surgery: a joint vascular research group study. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1996;12:86-90.
54. Dutch Bypass Oral Anticoagulants or Aspirin (BOA) Study Group. Efficacy of oral anticoagulants compared with aspirin after infrainguinal bypass surgery: a randomized trial. *Lancet* 2000;355:346-351.
55. Brown BG, Cukingnan RA, DeRouen T, et al. Improved graft patency in patients treated with platelet-inhibiting therapy after coronary bypass surgery. *Circulation* 1985;72:138-146.
56. Green RM, Roedersheimer LR, DeWeese JA. Effects of aspirin and dipyridamole on expanded polytetrafluoroethylene graft patency. *Surgery* 1982; 92:1016-1026.
57. Goldman MD, McCollum CN. A prospective randomized study to examine the effect of aspirin plus dipyridamole on the patency of prosthetic femoro-popliteal grafts. *J Vasc Surg* 1984;18:217-221.
58. Kohler TR, Kaufman JL, Kacoyanis GP, et al. Effect of aspirin and dipyridamole on the patency of lower extremity bypass grafts. *Surgery* 1984; 96:462-466.

59. Becquemini JP. Effect of ticlopidine on the long-term patency of saphenous-vein bypass grafts in the legs. *N Engl J Med* 1997;337:1726-1731.
60. Kretschmer G, Herbst F, Prager M, et al. A decade of oral anticoagulant treatment to maintain autologous vein grafts for femoropopliteal atherosclerosis. *Arch Surg* 1992;127:1112-1115.
61. Arfvidsson B, Lundgren F, Drott C, et al. Influence on coumarin treatment on patency and limb salvage after peripheral arterial reconstructive surgery. *Am J Surg* 1990;159:556-560.
62. Schneider E, Brunner U, Bollinger A. Medikamentöse Rezidivprophylaxe nach femoro-poplitealer Arterienrekonstruktion. *Angiology* 1979;2:73-77.
63. Tangelder MJD, Algra A, Lawson JA, et al. Optimal oral anticoagulant intensity to prevent secondary ischemic and hemorrhagic events in patients after infrainguinal bypass graft surgery. *J Vasc Surg* 2001;33:522-527.
64. Johnson WC, Williford WO. Benefits, morbidity and mortality associated with long-term administration of oral anticoagulants to patients with peripheral arterial bypass procedures: a prospective randomized study. *J Vasc Surg* 2002; 35:413-421.
65. Findlay JM, Loughheed WM, Gentili F, et al. Effect of perioperative platelet inhibition on postcarotid endarterectomy mural thrombus formation. *J Neurosurg* 1985;63:693-698.
66. Boysen G, Sorensen PS, Juhler M, et al. Danish very-lowdose aspirin after carotid endarterectomy trial. *Stroke* 1988;19:1211-1215.
67. Taylor DW, Barnett HJM, Haynes RB, et al. Low-dose and high-dose acetylsalicylic acid for patients undergoing carotid endarterectomy: a randomized controlled trial. *Lancet* 1999;353:2179-2184.
68. Schneider E, Mahler F, Do DD, et al. Zur rezidivprophylaxe nach perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA): Antikoagulation versus Ticlopidin. *Vasa* 1987;16(suppl 20):355-356.
69. Do DD, Mahler F. Low-dose aspirin combined with dipyridamole versus anticoagulants after femoropopliteal percutaneous transluminal angioplasty. *Radiology* 1994;193:567-571.
70. Regensteiner JG, Hiatt WR. Current medical therapies for patients with peripheral arterial disease: a critical review. *Am J Med* 2002;112:49-57.
71. Hiatt WR. Medical treatment of peripheral arterial disease and claudication. *N Engl J Med* 2001;344:1608-1621.
72. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative metaanalysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71-86.
73. Hess H, Mietaschik A, Deichsel G. Drug-induced inhibition of platelet function delays progression of peripheral occlusive arterial disease: a prospective double-blind arteriographically controlled trial. *Lancet* 1985;1:416-419.
74. Giansante C, Calabrese S, Fiscaro M, et al. Treatment of intermittent claudication with antiplatelet agents. *J Int Med Res* 1990;18:400-407.
75. Boissel JP, Peyrieux JC, Destors JM. Is it possible to reduce the risk of cardiovascular events in subjects suffering from intermittent claudication of the lower limbs? *Thromb Haemost* 1989;62:681-685.
76. Arcan JC, Panak E. Ticlopidine in the treatment of peripheral occlusive arterial disease. *Semin Thromb Haemost* 1989;15:167-170.
77. Balsano F, Coccheri S, Libretti A, et al. Ticlopidine in the treatment of intermittent claudication: a 21-month doubleblind trial. *J Lab Clin Med* 1989; 114:84-91.
78. Bergqvist D, Almgren B, Dickinson JP. Reduction of the requirement for leg vascular surgery during long-term treatment of claudicant patients with ticlopidine: results from the Swedish Ticlopidine Multicentre Study (STIMS). *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1995;10:69-76.
79. Angelkort B, Maurin N, Bouteng K. Influence of pentoxifylline on erythrocyte deformability in peripheral occlusive arterial disease. *Curr Med Res Opin* 1979; 6:255-258.

80. Johnson WC, Sentissi JM, Baldwin D, et al. Treatment of claudication with pentoxifylline: are benefits related to improvement in viscosity? *J Vasc Surg* 1987;6:211-216.
81. Angelkort B, Kiesewetter H. Influence of risk factors and coagulation phenomena on the fluidity of blood in chronic arterial occlusive disease. *Scand J Clin Lab Invest* 1981;156(suppl):185-188.
82. Hood SC, Moher D, Barber GG. Management of intermittent claudication with pentoxifylline: meta-analysis of randomized controlled trials. *Can Med Assoc J* 1996;155:1053-1059.
83. Bollinger A, Frei C. Double blind study of pentoxifylline against placebo in patients with intermittent claudication. *Pharmatherapeutica* 1977;1:557-562.
84. DiPerri T, Guerrini M. Placebo controlled double blind study with pentoxifylline of walking performance in patients with intermittent claudication. *Angiology* 1983;34:40-45.
85. Roekaerts F, Deleers L. Trental 400 in the treatment of intermittent claudication: results of long-term, placebocontrolled administration. *Angiology* 1984;35:396-406.
86. Strano A, Davi G, Avellone G, et al. Double-blind, crossover study of the clinical efficacy and the hemorheological effects of pentoxifylline in patients with occlusive arterial disease of the lower limbs. *Angiology* 1984;35:459-466.
87. Lindgarde F, Jernes R, Bjorkman H, et al. Conservative drug treatment in patients with moderately severe chronic occlusive peripheral arterial disease. *Circulation* 1989; 80:1549-1556.
88. Ciocon JO, Galindo-Ciocon D, Galindo DJ. A comparison between aspirin and pentoxifylline in relieving claudication due to peripheral vascular disease in the elderly. *Angiology* 1997;48:237-240.
89. Cosmi B, Conti E, Coccheri S. Anticoagulants (heparin, low molecular weight heparin and oral anticoagulants) for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 2, 2002.
90. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004;110:588-636.
91. Menon V, Harrington R, Hochman J, et al. Thrombolysis and Adjunctive Therapy in Acute Myocardial Infarction. *Chest* 2004;126(3):549S-575S.
92. Chen Z. COMMIT/CCS-2 trial. Presented at American College of Cardiology 2005 Scientific Sessions. Orlando, FL-USA. 2005 March 9.
93. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). Effectiveness of intravenous thrombolytic treatment in acute myocardial infarction. *Lancet* 1986;1:397-402.
94. Second International Study of Infarct Survival Collaborative Group (ISIS-2). Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1988; 2:349-360
95. A prospective trial of Intravenous Streptokinase in Acute Myocardial Infarction (ISAM) Study Group. Mortality, morbidity, and infarct size at 21 days. *N Engl J Med* 1986;314:1465-1471.
96. Estudio Multicéntrico Estreptoquinasa Repúblicas de América del Sur (EMERAS) Collaborative Group. Randomised trial of late thrombolysis in patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1993;342:767-772
97. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* 2003;24:28-66.
98. Johnson P, Smith M. Low molecular weight heparin use in special populations. *Pharmacology up date* 2004;27(12):1245-1248.
99. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al. Randomized comparison of rescue angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-2284.

100. Califf RM, Topol EJ, Stack RS, et al. Evaluation of combination thrombolytic therapy and cardiac catheterization in acute myocardial infarction. Results of thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction-phase 5 randomized trial. TAMI Study Group. *Circulation* 1991;83:1543-1556.
101. Schomig A, Kastrati A, Dirschinger J, et al. Coronary stent-ing plus platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with tissue plasminogen activator in acute myocardial infarction. Stent versus Thrombolysis for Occluded Coronary Arteries in Patients with Acute Myocardial Infarction Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;343:385-391.
102. Gibbons RJ, Miller TD, Christian TF. Infarct size measured by single photon emission computed tomographic imaging with (99) TC-sestamibi: a measure of the efficacy of therapy in acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:101-108.
103. Strategies for Patency Enhancement in the Emergency Department (SPEED) Group. Trial of abciximab with and without low-dose reteplase for acute myocardial infarction. *Circulation* 2000;101:2788-2894.
104. Brener SJ, Adgey JA, Zeymer U, et al. Combination low-dose t-PA and eptifibatide for acute myocardial infarction. Final results of the INTRO-AMI study. *Circulation* 2000;102:11-559.
105. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001;358:605-613.
106. Popma JJ, Berger P, Ohman EM, et al. Antithrombotic Therapy During Percutaneous Coronary Intervention. *Chest* 2004;126:576S-599S.
107. The Randomized Efficacy Study of Tirofiban for Outcomes and Restenosis (RESTORE) Investigators. Effects of platelet glycoprotein IIb/IIIa blockade with tirofiban on adverse cardiac events in patients with unstable angina or acute myocardial infarction undergoing coronary angioplasty: *Circulation* 1997; 96:1445-1453.
108. Topol E, Moliterno D, Herrmann H, et al. Comparison of two platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors, tirofiban and abciximab, for the prevention of ischemic events with percutaneous coronary revascularization. *N Engl J Med* 2001;344:1888-1894.
109. Simon D, Liu C, Ganz P, et al. A comparative study of light transmission aggregometry and automated bedside platelet function assays in patients undergoing percutaneous coronary intervention and receiving abciximab, eptifibatide, or tirofiban. *Catheter Cardiovasc Interv* 2001;52:425-432.
110. Kabbani S, Aggarwal A, Terrien E, et al. Suboptimal early inhibition of platelets by treatment with tirofiban and implications for coronary interventions. *Am J Cardiol* 2002;89:647-650.
111. Batchelor W, Tolleson T, Huang Y, et al. Randomized comparison of platelet inhibition with abciximab, tirofiban and eptifibatide during percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes: the COMPARE trial; Comparison Of Measurements of Platelet aggregation with Aggrastat, Reopro, and Eptifibatide. *Circulation* 2002;106:1470-1476.
112. Braunwald E, Antman EM, Breasley JW et al. ACC/AHA 2002 Guideline update 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 in Practice Guidelines (Committee of the Management of Patients With Unstable Angina). 2002. Available at: www.acc.org/clinical/guidelines/unstable.pdf.
113. Mangano DT, for the Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. Aspirin and mortality from coronary bypass surgery. *N Engl J Med* 2002;347:1309-1317.
114. The Clopidogrel in Unstable Angina to Prevent Recurrent Trial Investigators. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation events. *N Engl J Med* 2001; 345:494-502.
115. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23:1809-1840.
116. Hylek EM, Skates SJ, Sheehan MA, et al. An analysis of the lowest effective intensity of prophylactic anticoagulation for patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1996; 335:540-546.

117. Brass LM, Krumholz HM, Scinto JM, et al. Warfarin use among patients with atrial fibrillation. *Stroke* 1997; 28:2382-2389
118. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebocontrolled, randomized trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1:175-179.
119. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
120. Van der Meer FJ, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP, et al. Bleeding mplications in oral anticoagulant therapy: an analysis of risk factors. *Arch Intern Med* 1993; 153:1557-1562
121. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-428.
122. Fihn SD, Callahan CM, Martin DC, et al. The risk for and severity of bleeding complications in elderly patients treated with warfarin. *Ann Intern Med* 1996; 124:970-979.
123. Go AS, Hylek EH, Chang Y, et al. Anticoagulation for stroke prevention in atrial fibrillation: how well do randomized trials translate into clinical practice? *JAMA* 2003; 290:2685-2692.
124. Palareti G, Manotti C, D'Angelo A, et al. Thrombotic events during anticoagulant treatment: results of the inceptioncohort, prospective, collaborative ISCOAT study: ISCOAT study group (Italian Study on Complications of Oral Anticoagulant Therapy). *Thromb Haemost* 1997; 8:1438-1.
125. Palareti G, Leali N, Coccheri S, et al. Bleeding complications of oral anticoagulant treatment: an inception-cohort, prospective collaborative study (ISCOAT). *Lancet* 1996; 348:423-428.
126. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492-501.
127. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebocontrolled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1:175-179.
128. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262 ,
129. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343:687-6.
130. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed mini-dose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted- dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1513-1521,.
131. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999; 319:958-964.
132. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry, Go AS, Hylek EM, Phillips KA, et al. Implications of stroke risk criteria on the anticoagulation decision in nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation, Atrial Fibrillation Investigators. Risk factors for stroke and efficacy of antithrombotic therapy in atrial fibrillation: analysis of pooled data from five randomized controlled trials. *Arch Intern Med* 1994; 154:1449-1457.
133. Gottlieb LK, Salem-Schatz SR. Anticoagulation in atrial fibrillation: does efficacy in clinical trials translate into effectiveness in practice? *Arch Intern Med* 1994; 154:1945-1953,
- 134 Hart RG, Pearce LA, McBride R, et al. Factors associated with ischemic stroke during aspirin therapy in atrial fibrillation: analysis of 2012 participants in the SPAF I-III clinical trials. *Stroke* 1999; 30:1223-1229.
135. Gage BF, Waterman AD, Shannon W, et al. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285:2864-2870.

136. Hart RG, Benavente O, McBride R, et al. antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Ann Intern Med* 1999; 131:492-501.
137. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebocontrolled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation. *Lancet* 1989; 1:175-179.
138. European Atrial Fibrillation Trial Study Group. Secondary prevention in non-rheumatic atrial fibrillation after transient ischaemic attack or minor stroke. *Lancet* 1993; 342:1255-1262.
139. Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Warfarin versus aspirin for prevention of thromboembolism in atrial fibrillation: Stroke Prevention in Atrial Fibrillation II study. *Lancet* 1994; 343:687-691.
140. Gullov AL, Koefoed BG, Petersen P, et al. Fixed mini-dose warfarin and aspirin alone and in combination versus adjusted- dose warfarin for stroke prevention in atrial fibrillation: Second Copenhagen Atrial Fibrillation, Aspirin, and Anticoagulation Study. *Arch Intern Med* 1998; 158:1513-1521.
141. Hellemons BS, Langenberg M, Lodder J, et al. Primary prevention of arterial thromboembolism in non-rheumatic atrial fibrillation in primary care: randomised controlled trial comparing two intensities of coumarin with aspirin. *BMJ* 1999; 319:958-964.
142. Bjerkelund CJ, Orning OM. The efficacy of anticoagulant therapy in preventing embolism related to DC electrical conversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 1969; 23:208-216.
143. Morris JJ Jr, Peter RH, McIntosh HD. Electrical cardioversion of atrial fibrillation: immediate and long-term results and selection of patients. *Ann Intern Med* 1966; 65:216-231.
144. Lown B. Electrical reversion of cardiac arrhythmias. *Br Heart J* 1967; 29:469-489.
145. Salka S, Saeian K, Sagar KB. Cerebral thromboembolization after cardioversion of atrial fibrillation in patients without transesophageal echocardiographic findings of left atrial thrombus. *Am Heart J* 1993; 126:722-724.
146. Black IW, Hopkins AP, Lee LC, et al. Evaluation of transesophageal echocardiography before cardioversion of atrial fibrillation and flutter in nonanticoagulated patients. *Am Heart J* 1993; 126:375-381.
147. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a multicenter study. *Circulation* 1994; 89:2509-2513.
148. Moreyra E, Finkelhor RS, Cebul RD. Limitations of transesophageal echocardiography in the risk assessment of patients before nonanticoagulated cardioversion from atrial fibrillation and flutter: an analysis of pooled trials. *Am Heart J* 1995; 129:71-75.
149. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126:615-620.
150. Weigner MJ, Thomas LR, Patel U, et al. Transesophageal echocardiography- facilitated early cardioversion from atrial fibrillation: short-term safety and impact on maintenance of sinus rhythm at 1 year. *Am J Med* 2001; 110:694-702
- 186
151. Weigner MJ, Caulfield TA, Danias PG, et al. Risk for clinical thromboembolism associated with conversion to sinus rhythm in patients with atrial fibrillation lasting less than 48 hours. *Ann Intern Med* 1997; 126:615-620
152. Chalasani P, Cambre S, Silverman ME. Direct-current cardioversion for the conversion of atrial flutter. *Am J Cardiol* 1996; 77:658-660
153. Daniel E. Singer, MD, Chair; Gregory W. Albers, MD; James E. Dalen, MD, MPH, Master FCCP; Alan S. Go, MD; Jonathan L. Halperin, MD; and Warren J. Manning, MD Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy *CHEST* 2004; 126:429S-456S.
154. Szekely P. Systemic embolization and anticoagulant prophylaxis in rheumatic heart disease. *BMJ* 1964;1:209-212.
155. Fleming HA. Anticoagulants in rheumatic heart disease. *Lancet* 1971;2:486

156. Adams GF, Merrett JD, Hutchinson WM, et al. Cerebral embolism and mitral stenosis: survival with and without anticoagulants. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1974;37:378-383.
157. Roy D, Marchand E, Gagne P, et al. Usefulness of anticoagulant therapy in the prevention of embolic complications of atrial fibrillation. *Am Heart J* 1986;112:1039-1043.
158. Silaruks S, Thinkhamrop B, Tantikosum W, et al. A prognostic model for predicting the disappearance of left atrial thrombi among candidates for percutaneous transvenous mitral commissurotomy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39:886-891.
159. Petersen P, Boysen G, Godtfredsen J, et al. Placebocontrolled, randomised trial of warfarin and aspirin for prevention of thromboembolic complications in chronic atrial fibrillation: the Copenhagen AFASAK study. *Lancet* 1989;1:175-179.
160. The Boston Area Anticoagulation Trial for Atrial Fibrillation Investigators. The effect of low-dose warfarin on the risk of stroke in patients with nonrheumatic atrial fibrillation. *N Engl J Med* 1990; 323:1505-1511.
161. Preliminary report of the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *N Engl J Med* 1990;322:863-868.
162. Ezekowitz MD, Bridgers SL, James KE, et al. Warfarin in the prevention of stroke associated with nonrheumatic atrial fibrillation. Veterans Affairs Stroke Prevention in Nonrheumatic Atrial Fibrillation Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327:1406-1412.
163. Sullivan JM, Harken DE, Gorlin R. Pharmacologic control of thromboembolic complications of cardiac-valve replacement. *N Engl J Med* 1971;284:1391-1394.
164. Chesebro JH, Fuster V, Elveback LR, et al. Trial of combined warfarin plus dipyridamole or aspirin therapy in prosthetic heart valve replacement: danger of aspirin compared with dipyridamole. *Am J Cardiol* 1983;51:1537-1541.
165. Dale J, Myhre E, Storstein O, et al. Prevention of arterial thromboembolism with acetylsalicylic acid: a controlled clinical study in patients with aortic ball valves. *Am Heart J* 1977;94:101-111.
166. Turpie AG, Gent M, Laupacis A, et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement. *N Engl J Med* 1993;329:524-529.
167. Salem DN, Stein PD, Al-Ahmad A, et al. Antithrombotic Therapy in Valvular Heart Disease -Native and Prosthetic. *Chest* 2004;126:457S-482S.
168. Pumphrey CW, Fuster V, Chesebro JH. Systemic thromboembolism in valvular heart disease and prosthetic heart valves. *Mod Concepts Cardiovasc Dis* 1982;51:131-136.
169. Kang DH, Song JK, Chae JK, et al. Comparison of outcomes of percutaneous mitral valvuloplasty versus mitral valve replacement after resolution of left atrial appendage thrombi by warfarin therapy. *Am J Cardiol* 1998;81:97-100.
170. Abraham KA, Chandraskar B, Sriram R. Percutaneous transvenous mitral commissurotomy without heparin. *J Invasive Cardiol* 1997;9:575-577.
171. Grimm RA, Stewart WJ, Black IW, et al. Should all patients undergo transesophageal echocardiography before electrical cardioversion of atrial fibrillation? *J Am Coll Cardiol* 1994;23:533-541.
172. Black IW, Fatkin D, Sagar KB, et al. Exclusion of atrial thrombus by transesophageal echocardiography does not preclude embolism after cardioversion of atrial fibrillation: a multicenter study. *Circulation* 1994;89:2509-2513.
173. Hart RG, Easton JD. Mitral valve prolapse and cerebral infarction. *Stroke* 1982;13:429-430.
174. Guthrie RB, Edwards JE. Pathology of the myxomatous mitral valve: nature, secondary changes and complications. *Minnesota Med* 1976;59:637-647.
175. Barnett HJ, McDonald JW, Sackett DL. Aspirin: effective in males threatened with stroke. *Stroke* 1978;9:295-298.
176. Nishimura RA, McGoon MD, Shub C, et al. Echocardiographically documented mitral-valve prolapse: long-term follow-up of 237 patients. *N Engl J Med* 1985;313:1305-1309.

177. Fulkerson PK, Beaver BM, Auseon JC, et al. Calcification of the mitral annulus: etiology, clinical associations, complications and therapy. *Am J Med* 1979;66:967-977.
178. Benjamin EJ, Plehn JF, D'Agostino RB, et al. Mitral annular calcification and the risk of stroke in an elderly cohort. *N Engl J Med* 1992;327:374-379.
179. Boon A, Lodder J, Cheriex E, et al. Risk of stroke in a cohort of 815 patients with calcification of the aortic valve with or without stenosis. *Stroke* 1996;27:847-851.
180. Otto CM, Lind BK, Kitzman DW, et al. Association of aortic-valve sclerosis with cardiovascular mortality and morbidity in the elderly. *N Engl J Med* 1999; 341:142-147.
181. Stein PD, Alpert JS, Bussey HI, et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves [erratum appears in *Chest* 2001 Sep;120(3):1044]. *Chest* 2001;119(suppl):220S-227S.
182. Meschengieser SS, Fondevila CG, Frontroth J, et al. Low intensity oral anticoagulation plus low-dose aspirin versus high-intensity oral anticoagulation alone: a randomized trial in patients with mechanical prosthetic heart valves. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1997;113:910-916.
183. Montalescot G, Polle V, Collet JP, et al. Low molecular weight heparin after mechanical heart valve replacement. *Circulation* 2000;101:1083-1086.
184. Baudet EM, Oca CC, Roques XF, et al. A 5 1/2 year experience with the St. Jude Medical cardiac valve prosthesis: early and late results of 737 valve replacements in 671 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1985;90:137-144.
185. Emery RW, Arom KV, Nicoloff DM. Utilization of the St. Jude Medical prosthesis in the aortic position. *Semin Thorac Cardiovasc Surg* 1996;8:231-236.
186. Laffort P, Roudaut R, Roques X, et al. Early and long-term (one-year) effects of the association of aspirin and oral anticoagulant on thrombi and morbidity after replacement of the mitral valve with the St. Jude medical prosthesis: a clinical and transesophageal echocardiographic study. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:739-746.
187. Hurlen M, Abdelnoor M, Smith P, et al. Warfarin, aspirin, or both after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2002;347:969-974.
188. van Es RF, Jonker JJ, Verheugt FW, et al. Aspirin and coumadin after acute coronary syndromes (the ASPECT-2 study): a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:109-113.
189. Cannegieter SC, Rosendaal FR, Wintzen AR, et al. Optimal oral anticoagulant therapy in patients with mechanical heart valves. *N Engl J Med* 1995;333:11-17.
190. Saour JN, Sieck JO, Mamo LA, et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves. *N Engl J Med* 1990; 322:428-432.
191. Shapira Y, Sagie A, Battler A. Low-molecular-weight heparin for the treatment of patients with mechanical heart valves. *Clin Cardiol* 2002;25:323-327.
192. Salazar E, Izaguirre R, Verdejo J, et al. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27:1698-1703.
193. Sadler L, McCowan L, White H, et al. Pregnancy outcomes and cardiac complications in women with mechanical, bioprosthetic and homograft valves. *Bjog* 2000;107:245-253.
194. Laurent P, Dussarat GV, Bonal J, et al. Low molecular weight heparins: a guide to their optimum use in pregnancy. *Drugs* 2002;62:463-477-
195. Heras M, Chesebro JH, Fuster V, et al. High risk of thromboemboli early after bioprosthetic cardiac valve replacement. *J Am Coll Cardiol* 1995;25:1111-1119.
196. Ionescu MI, Smith DR, Hasan SS, et al. Clinical durability of the pericardial xenograft valve: ten years experience with mitral replacement. *Ann Thorac Surg* 1982;34:265-277.

197. Babin-Ebell J, Schmidt W, Eigel P, et al. Aortic bioprosthesis without early anticoagulation: risk of thromboembolism. *Thorac Cardiovasc Surg* 1995; 43:212-214.
198. Moinuddeen K, Quin J, Shaw R, et al. Anticoagulation is unnecessary after biological aortic valve replacement. *Circulation* 1998;98:II95-II98; discussion II98-II99.
199. Gherli T, Colli A, Fragnito C, et al. Comparing warfarin with aspirin after biological aortic valve replacement: a prospective study. *Circulation* 2004; 110:496-500.
200. Hetzer R, Topalidis T, Borst H. Thromboembolism and anticoagulation after isolated mitral valve replacement with porcine heterografts. In: Cohn LH, Gallucci V, eds. *Proceedings, Second International Symposium on Cardiac Bioprostheses*. New York, NY: Yorke Medical Books, 1982;170-172.
201. Nakajima H, Aupart MR, Neville PH, et al. Twelve-year experience with the 19 mm Carpentier-Edwards pericardial aortic valve. *J Heart Valve Dis* 1998; 7:534-539.
202. Banbury MK, Cosgrove DM 3rd, Lytle BW, et al. Longterm results of the Carpentier-Edwards pericardial aortic valve: a 12-year follow-up. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S73-S76.
203. Poirer NC, Pelletier LC, Pellerin M, et al. 15-year experience with the Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S57-S61.
204. Jamieson WR, Ling H, Burr LH, et al. Carpentier-Edwards supraannular porcine bioprosthesis evaluation over 15 years. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S49-S52.
205. Glower DD, Landolfo KP, Cheruvu S, et al. Determinants of 15-year outcome with 1,119 standard Carpentier-Edwards porcine valves. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S44-S48.
206. Khan SS, Chaux A, Blanche C, et al. A 20-year experience with the Hancock porcine xenograft in the elderly. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S35-S39.
207. Neville PH, Aupart MR, Diemont FF, et al. Carpentier-Edwards pericardial bioprosthesis in aortic or mitral position: a 12-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S143-S147.
208. Jamieson WR, Lemieux MD, Sullivan JA, et al. Medtronic intact porcine bioprosthesis: 10 years' experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S118-S121.
209. Jamieson WR, Burr LH, Munro AI, et al. Carpentier-Edwards standard porcine bioprosthesis: a 21-year experience. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S40-S43.
210. Borowiec JW, Dubiel TW, Hansson HE, et al. Pericarbon pericardial valve prosthesis: midterm results of the aortic valve replacement. *Angiology* 1998; 49:1-11.
211. David TE, Armstrong S, Sun Z. The Hancock II bioprosthesis at 12 years. *Ann Thorac Surg* 1998;66:S95-S98.
212. Williams JB, Karp RB, Kirklin JW, et al. Considerations in selection and management of patients undergoing valve replacement with glutaraldehyde-fixed porcine bioprostheses. *Ann Thorac Surg* 1980;30:247-258.
213. Gonzalez-Lavin L, Tandon AP, Chi S, et al. The risk of thromboembolism and hemorrhage following mitral valve replacement: a comparative analysis between the porcine xenograft valve and Ionescu-Shiley bovine pericardial valve. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1984;87:340-351.
214. Lerner PI, Weinstein L. Infective endocarditis in the antibiotic era. *N Engl J Med* 1966;274:388-393.
215. Pruitt AA, Rubin RH, Karchmer AW, et al. Neurologic complications of bacterial endocarditis. *Medicine* 1978;57:329-343.
216. Block PC, DeSanctis RW, Weinberg AN, et al. Prosthetic valve endocarditis. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1970;60:540-548.
217. Lieberman A, Hass WK, Pinto R, et al. Intracranial hemorrhage and infarction in anticoagulated patients with prosthetic heart valves. *Stroke* 1978; 9:18-24.

218. Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart failure, European Society of cardiology. Eur Heart J 2001;22:1527-1560.

219. Halperin JL & Petersen P. In Verstraete M, Fuster V & Topol E, eds. Cardiovascular Thrombosis. 2nd ed. Philadelphia. Lippincot-Raven 1998:415-438.