



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín del Hospital Clínico**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de Ciencias Médicas**. Este tiene el propósito de evidenciar la evolución del contenido y poner a disposición de nuestra audiencia documentos académicos originales que han impulsado nuestra revista actual, sin embargo, no necesariamente representa a la línea editorial de la publicación hoy en día.

TRATAMIENTO ANTICOAGULANTE E INFARTO DEL

MIOCARDIO

UNA POLEMICA QUE PERSISTE

Dr. Horacio Fuenzalida V.

Uno de los problemas más controvertidos en Medicina es aquél que se refiere al uso de drogas anticoagulantes en el infarto del miocardio. En más de tres décadas de su empleo terapéutico han surgido innumerables trabajos clínicos destinados a evaluar su efectividad y rendimiento ; algunos las consideran de gran utilidad en el infarto del miocardio, mientras que otros demuestran que el empleo de estas drogas es in eficaz o de escaso valor terapéutico (4, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 18, 21, 22, 24, 26, 27, 28).

En un número anterior de este Boletín del Hospital Clínico, el Dr. Rolando González revisó este tema y analizó los mecanismos de la coagulación normal y la acción de las diferentes drogas anticoagulantes (1). En esta oportunidad analizaremos los principales trabajos publicados sobre este problema y en especial los de los últimos tres años.

En la revisión de la literatura que efectuó el Dr. R. González, la mayoría de los trabajos publicados hasta aproximadamente 1972 - 1973 concluían que en el infarto del miocardio la anticoagulación sólo tendría efecto profiláctico de la enfermedad tromboembólica (ETE), pero esto no tendría mucha importancia, dada la baja mortalidad de la ETE; la reducción de esta no alcanzaría a afectar a la mortalidad global del infarto del miocardio, no modificando su pronóstico y agregaría los riesgos del tratamiento anticoagulante (TAC) (1, 22, 23). Además se hacía el alcance que en la trombosis arterial las plaquetas eran las protagonistas; sin embargo, ningún anticoagulante modifica la adhesividad plaquetaria (1, 7).

En 1939, Solandt, Nassim y Best producían infartos en corazones de perros ligando las arterias coronarias y posteriormente evitaban las trombosis con heparina (3). Luego, en 1946, Wright y Nichol usaron derivados cumarínicos en pacientes con infarto del miocardio (2). Sin embargo, no se debe olvidar que los perros, a los que se les producen infartos cardíacos, tienen su corazón sano y sus arterias coronarias indemnes; en cambio, en el hombre las condiciones son diferentes.

Posteriormente comienzan a surgir trabajos clínicos que apoyan o rechazan el empleo de TAC en el infarto del miocardio; sin embargo, al analizar estos trabajos se puede apreciar que muchos de ellos presentan errores de metodología importantes, que hacen muy difícil comparar los resultados obtenidos por unos y otros autores.

Gifford y Feinstein, en 1969, revisaron todos los trabajos, 32 en total, publicados hasta ese momento

sobre este tema y establecieron 8 criterios para analizar la metodología empleada en cada trabajo (6):

1. Definición de infarto del miocardio por los autores
2. Tratamiento experimental
3. Grupo control
4. Coordinación interhospitalaria
5. Muestreo al azar
6. Correlación pronóstica entre gravedad del infarto cardíaco y el resultado con o sin TAC
7. Criterios diagnósticos de ETE
8. Técnica de doble ciego

Ninguno de los 32 trabajos satisfizo los 8 parámetros y sólo 2 de ellos cumplían adecuadamente con más de 4 criterios. Concluyen que la violación de los principios necesarios para una buena evaluación estadística del TAC sería la razón de las controversias surgidas sobre el tema.

En 1972, Gross y colaboradores revisan 11 trabajos posteriores a los analizados por Gifford y Feinstein, siguiendo los criterios que habían usado estos autores, y llegan a conclusiones muy similares (5). Sólo en 5 trabajos se exponía el criterio diagnóstico empleado de infarto del miocardio; en 7 había evidencias para aceptar que la distribución de los pacientes al

azar se había efectuado correctamente ; 2 autores habían hecho estudios de doble ciego ; uno exponía los criterios diagnósticos de ETE ; en 3 trabajos se había intentado correlacionar el resultado del TAC con el riesgo de los pacientes ; por lo tanto, un resultado favorable con TAC podía haberse producido, porque lo habían recibido pacientes de bajo riesgo y viceversa.

En la revisión de Gifford y Feinstein, el TAC era beneficioso en los trabajos que cumplían menos criterios de los empleados por estos autores para analizar la calidad del trabajo. Gross y colaboradores concluyen que ni la observación clínica, ni la patológica, muestran evidencias que los anticoagulantes sean drogas de valor en el infarto del miocardio (5, 37).

En 1948 la Sociedad Norteamericana de Cardiología reunió 1.032 casos en los cuales la mortalidad en el grupo con TAC era de 16 % , contra un 23 % en el grupo sin TAC. Sin embargo, en este trabajo hubo errores en la distribución del muestreo al azar (2).

En 1961, Hilden en Dinamarca juntó más de 1,400 casos y no encontró diferencias significativas en la mortalidad de los pacientes con y sin TAC ; este trabajo, según análisis efectuados posteriormente, tuvo errores en la selección de los pacientes (2).

En 1969 el Consejo Británico de Investigación Médica publicó un estudio prospectivo de TAC en infarto del miocardio, en el que no encontró diferencias entre los pacientes con o sin TAC ; ninguno de los dos sexos , ni los distintos grupos de edad, redujo significativamente la mortalidad con TAC ; sólo disminuyó la incidencia de ETE, pero su mortalidad fue de 10 % - 20 %, lo que

disminuía en sólo 2 % - 3% la mortalidad global ; además en el grupo con TAC hubo alrededor de un 10 % de hemorragias severas.

El Consejo Británico de Investigación Médica recomendó el empleo de TAC en pacientes que presentaran:

1. Historia de infarto o angina previa
2. Infartos extensos
3. Insuficiencia cardíaca congestiva
4. Edema pulmonar
5. Dilatación cardíaca
6. Arritmia grave
7. Antecedentes de ETE o complicaciones que obligaran al paciente a permanecer en reposo en cama prolongado.

Sin embargo, es difícil decidir preopectiva - mente cuándo se tiene un riesgo bueno o malo en un paciente dado (2).

Este trabajo inglés se efectuó poniendo especial cuidado en la selección y distribución de los pacientes, pero en aquéllos que se les administró TAC, se usó una menor dosis que las recomendadas habitualmente (2).

Jorgensen y colaboradores, en 1971, revisó 1579 autopsias de pacientes con y sin TAC y encontró 78 casos con lesiones agudas en las arterias coronarias, en

los que no habían recibido TAC y sólo 19 casos en los con TAC (10).

Eliot, también en 1971, concluye que la anticoagulación previene en un 100 % las trombosis coronarias, pero sólo el 47 % de los pacientes mantiene los niveles de tiempo de protrombina adecuados. Así, sólo el 2 % - 3 % de muertes de causa cardíaca pueden prevenirse con TAC (9).

Más polémico aún ha sido el TAC a largo plazo en los pacientes que han tenido infarto cardíaco. Schubert y colaboradores, en 1972 después de 4 años de seguimiento de un grupo de pacientes con TAC y sin él, concluye que las diferencias de ambos grupos no es significativa con respecto a nuevos infartos y a mejoría de las tasas de invalidez, pero sí habría una reducción significativa de la letalidad en el grupo con TAC (9,1 %) comparado con el grupo sin TAC (25,4 %) (17).

Drapkin y Mersky, en 1972, publican un trabajo que abarcó 6 años de TAC post-infarto del miocardio y buscan las posibles relaciones entre el sexo y la severidad del infarto cardíaco de los pacientes con los beneficios terapéuticos obtenidos con el TAC (19). La serie comprendía 745 pacientes hombres y 391 pacientes mujeres ; observan que la mortalidad no era diferente entre los pacientes hombres con o sin TAC ; en cambio, las mujeres con TAC presentaron dos veces menos mortalidad que las sin TAC. Tromboflebitis hubo dos veces menos en el grupo con TAC ; en cambio, embolías pulmonares se presentaron menos, sólo en los hombres con TAC y no en las mujeres ; por el contrario, los accidentes vasculares encefálicos (AVE) oclusivos fueron dos veces menos frecuentes en las mujeres con TAC y no hubo diferencias

entre los pacientes hombres con y sin TAC. La recurrencia de infartos cardíacos era levemente inferior solamente en las pacientes con TAC, no así en los hombres.

Respecto a la mortalidad en el TAC a largo plazo, en los hombres no hubo diferencias significativas; en cambio, en las mujeres se pudo observar que había una reducción de la mortalidad en los primeros 3 años, pero después de esta fecha no había diferencias con el grupo de mujeres sin TAC.

Drapkin y Mersky efectuaron su trabajo siguiendo las normas dadas por Gifford y Feinstein y dividen sus pacientes en grupos de acuerdo a la severidad del infarto cardíaco determinado en las primeras 48 horas de iniciado el cuadro; solamente no siguieron la técnica de doble ciego en su serie. Concluyen que en las mujeres mayores de 55 años y en los hombres menores de 75 años, portadores de un infarto catalogado como moderado, el TAC sería beneficioso con una significación estadística de $p < 0,5$ y $p < 0,02$ respectivamente. Además, en las mujeres con infarto cardíaco con TAC, la mortalidad general fue dos veces menor con respecto a las que no recibieron TAC; sin embargo, como lo señalan los autores, otros trabajos concluyen que el TAC es beneficioso sólo en los pacientes de sexo masculino y no en las mujeres (20). Las complicaciones hemorrágicas que tuvieron estos autores con TAC alcanzaron a un 10 % - 15 % de los pacientes tratados.

Finalmente recuerdan las contraindicaciones del TAC :

1. Presencia o historia de hemorragia digestiva

2. Enfermedad ulcerosa activa
3. Presencia de macro o microhematurias
4. Enfermedad hepática importante
5. Síndrome urémico
6. Hipertensión arterial maligna o acelerada
7. Hipertensión arterial con cifras de presión diastólica \geq 110 mm de Hg
8. AVE reciente
9. Presencia o simple sospecha de enfermedad maligna.

Muskey, en 1974, revisa el TAC seguido por largo tiempo (1-3 años) en 243 hombres y 85 mujeres divididos en 3 grupos :

- a) con TAC
- b) TAC suspendido al primer año, y
- c) sin TAC después del período post-infarto cardíaco inmediato, en el cual todos los pacientes - a excepción de 20 - recibieron TAC.

Concluye que no existen evidencias acerca del beneficio del TAC en los pacientes con infarto del miocardio o angina previos ; anota que no hubo problemas derivados de la suspensión brusca del TAC (31).

Los últimos trabajos publicados en 1975 han sido más optimistas con respecto a la anticoagulación en el infarto del miocardio (33, 34, 35, 36, 37, 38).

no hubo Observaron Los Korolko administró anticoagulantes a 300 pacientes que habían sufrido infarto cardíaco y a 106 pacientes portadores de enfermedad coronaria sin infarto ; los grupos controles de 347 y 198 pacientes respectivamente no recibieron TAC. El tratamiento alcanzó entre 1 y 6 años y las edades de los pacientes fluctuaban entre 31 y 70 años. Observó una reducción de la mortalidad y de nuevos episodios de infarto del miocardio en los pacientes que habían tenido infarto cardíaco previamente y que recibieron TAC, pero no ocurrió lo mismo en los pacientes con TAC portadores de enfermedad coronaria sin infarto cardíaco (33).

Grupo I Barillon y colaboradores efectuaron un estudio anátomo-clínico en 173 casos controlados entre 1957 y 1972 con un seguimiento que varió entre 6 meses y 15 años, con un promedio de 5 1/2 años de control después de un episodio de infarto del miocardio. Dividen los 173 casos en 4 grupos homologables en cuanto a edad, sexo, edad del primer infarto cardíaco, cifras de presión arterial, síndrome anginoso, etc. El grupo I lo constituyeron 64 enfermos que recibieron TAC y éste fue bien llevado con controles de tiempo de protrombina inferiores al 35 %. El grupo II, de 23 pacientes, había recibido TAC, pero éste por uno u otro motivo debió ser interrumpido más o menos precozmente después del infarto cardíaco ; los 46 enfermos que constituían el grupo III recibían TAC, pero éste fue mal llevado y los controles de tiempo de protrombina eran superiores a 35 % por el método de Quick ; finalmente el grupo IV, sin TAC, estaba formado por 40 enfermos (35).

En las autopsias se estableció para cada corazón un inventario de lesiones coronarias y miocárdicas.

Observaron los autores que en los resultados no hubo diferencias significativas entre los pacientes que no recibieron TAC y aquéllos que lo recibieron, pero éste fue mal llevado con tiempos de protrombina $> 35\%$; en cambio, el grupo I con TAC bien llevado y controlado presentó cuatro veces menos trombosis coronarias oclusivas recientes, con una significación estadística de $p < 0,001$ (25, 35). Los infartos del miocardio recidivantes se acompañaban en un 90% de los casos de trombosis coronarias oclusivas recientes (8, 35).

La mortalidad de la trombosis coronaria reciente para los diferentes grupos fue la siguiente:

Grupo I	:	(TAC eficaz)	12 %
Grupo II	:	(TAC suspendido)	52 %
Grupo III	:	(TAC mal llevado)	58 %
Grupo IV	:	(sin TAC)	62 %

Las diferencias entre los últimos tres grupos no son estadísticamente significativas.

El número de pacientes con complicaciones hemorrágicas para cada grupo fue el siguiente:

Grupo I	:	7 casos de 64 pacientes
Grupo II	:	1 de 23 pacientes, y fue un año después de suspendido el TAC

Grupo III : 1 en 46 enfermos

Grupo IV : de 40 pacientes sin TAC no hubo casos con esta complicación

Los autores concluyen que el TAC , por largo tiempo en el infarto del miocardio a pesar de sus complicaciones hemorrágicas y de sus limitaciones, no merece ser abandonado antes de que otro tratamiento demuestre su eficacia, ya que TAC tiene una influencia significativa sobre la forma de morir de estos pacientes, reduciendo el número de trombosis coronarias.

Posteriormente, Baruch, Modan y colaboradores publican un estudio retrospectivo realizado en 22 hospitales de Israel durante un año, reuniendo 2.330 pacientes hospitalizados por un primer episodio de infarto cardíaco y analizan el TAC realizado durante los primeros 21 días después del ingreso de los pacientes (36).

Los resultados obtenidos, resumidos en la tabla que sigue, muestran una reducción significativa de la mortalidad en los pacientes de sexo masculino mayores y menores de 60 años, con TAC ; en cambio, en los pacientes de sexo femenino sólo es significativa la reducción de la mortalidad en las mayores de 60 años con TAC; el grupo de mujeres menores de 60 años con infarto del miocardio es más reducido y la diferencia de mortalidad entre las con y sin TAC no es significativa.

Edad (años)	Sexo	Con TAC		Sin TAC		Significación estadística	
		Nº Casos	Mortalidad (%)	Nº Casos	Mortalidad (%)		
<60	Todos los casos	M 402	5,2	405	16,8	$p < 0,0001$ N.S.	
		F 76	13,2	86	15,1		
	Excluidos los que fallecen dentro de las 48 horas después del ingreso	M	398	4,3	368	8,4	$p < 0,025$ N.S.
		F	72	8,3	80	8,8	
>60	Todos los casos	M 278	8,6	556	30,2	$p < 0,0001$ $p < 0,0005$	
		F 85	16,5	340	38,2		
	Excluidos los que fallecen dentro de las 48 horas después del ingreso	M	274	7,3	476	18,4	$p < 0,0001$ $p < 0,005$
		F	81	12,3	293	28,3	
Grupo Total	Todos los casos	- 841	8,2	1387	27,3	$p < 0,0001$ $p < 0,0001$	
		- 825	6,4	1217	17,2		

Tanto los pacientes que fallecieron, como los que sobreviven con y sin TAC eran comparables en cuanto a niveles de transaminasas glutámico-oxaloacéticas, número de leucocitos, cifras de presión arterial, niveles de colesterol plasmático, ubicación del infarto. La sobrevivencia de los pacientes con y sin TAC no se relaciona con diferencias de edad, sexo, severidad de la enfermedad, localización del infarto cardíaco, criterio diagnóstico o tipo de hospital.

Los autores basan la eficacia del TAC en que hubo una correlación inversa entre el porcentaje de pacientes con infarto del miocardio que recibieron TAC y la mortalidad total de cada hospital en particular (36).

En el mismo número de la revista "The New England Journal of Medicine", en el que aparece publicado este trabajo, James Tonascia y colaboradores presentan otro estudio similar con resultados similares (37). Estos autores estudiaron retrospectivamente 1.156 pacientes con infarto del miocardio, entre Julio 1966 y Junio 1967, hospitalizados en los diferentes centros asistenciales de Maryland ; los pacientes fueron divididos en 2 grupos según la terapéutica recibida (con y sin TAC) y analizaron las diferentes mortalidades del total de pacientes ; luego de todos, excepto los fallecidos durante las primeras 24 horas desde el ingreso; también de todos, menos los fallecidos durante las primeras 48 horas desde el ingreso, y otra serie de correlaciones según el tipo de hospital, unidades coronarias o de cuidados intensivos, etc.

Los resultados fueron los siguientes :

	Con TAC	Sin TAC	
	N° Casos Mortalidad (%)	N° Casos Mortalidad (%)	Significa - ción esta - dística
N° total de pacientes	483 10,8	673 26,7	$p < 0,0001$
Excluidos fallecidos durante las 24 horas	465 7,3	604 18,2	$p < 0,0001$
Excluidos fallecidos durante las 48 horas	461 6,5	584 15,6	$p < 0,0001$

La mayor mortalidad para los pacientes sin TAC es del orden de dos y media veces la de los pacientes con TAC. El mismo análisis efectúan los autores separando los pacientes según su edad, sexo, raza y nivel del hospital y se mantienen las mismas diferencias a favor del TAC ; asimismo, se mantienen entre los pacientes tratados o no en unidades coronarias o de cuidados intensivos. Cuando el infarto cardíaco se complica con arritmias, shock o insuficiencia cardíaca congestiva separadamente o combinados, sigue siendo el resultado favorable para los pacientes que reciben TAC ; estos grupos de pacientes son pequeños, por lo que los resultados no muestran diferencias estadísticamente significativas.

Estos autores revisaron y ajustaron el método de análisis seguido, eliminando todo posible error que pudiera restar seriedad o mereciera críticas de este tipo al trabajo y en un nuevo análisis, en el que correlacionaron edad, sexo, raza, severidad clínica del infarto cardíaco - según la presencia o no de complicaciones como : insuficiencia cardíaca congestiva y/o arritmias y/o shock - la mortalidad para el grupo con TAC fue del 12,6 % y de 25,4 % para los sin TAC.

Para evitar los errores que pudieran derivar del hecho de dar TAC a los pacientes más graves, elimina del estudio los pacientes que fallecen durante las primeras 24 y 48 horas desde su ingreso y los resultados se mantienen ; sucede lo mismo con los pacientes que permanecen sin hospitalizar durante las primeras 24 horas e ingresan a un centro asistencial después de las 24 horas de haber presentado el infarto cardíaco. Si se afirma que los pacientes con TAC son más controlados y vigilados por estar con esta terapia riesgosa , ocurre

que tanto los pacientes hospitalizados en unidades coronarias o intensivas y los que se hospitalizan en salas generales, tienen las mismas diferencias de mortalidad y esta es menor para los con TAC.

Los autores señalan que los estudios retrospectivos que hasta la fecha se han realizado sobre los anticoagulantes son 20, de los cuales en 16 de ellos, con 5.736 pacientes estudiados, se afirma que estos son beneficiosos ; en cambio, sólo 4 trabajos con 1.485 pacientes niegan su utilidad ; ahora bien, si se agregan estos dos trabajos publicados en esta revista, los primeros suman 18 estudios con 9.120 pacientes. Concluyen diciendo que a pesar de que las limitaciones metodológicas son serias en los trabajos retrospectivos, como lo han señalado Gifford y Feinstein, no está claro cómo ellas podrían producir necesariamente errores a favor del TAC ; además, aunque tales análisis retrospectivos no demuestran concluyentemente el valor del TAC, los hechos son suficientemente sugerentes de un efecto beneficioso, que permiten reabrir y reestudiar el problema de los anticoagulantes en el infarto del miocardio.

En el siguiente número de la misma revista, Modan contesta algunas críticas surgidas acerca de estos dos trabajos y responde diciendo que la diferencia de la mortalidad con TAC (10 %) y no TAC (30 %) es muy elevada para atribuirle sólo a la disminución de la ETE que se produce con TAC y señala que incluso los hallazgos de necropsias que demostraron una mayor incidencia de embolías pulmonares en los pacientes sin TAC, no explican esta importante diferencia de mortalidad entre ambos grupos (39).

En la siguiente tabla compararemos los resultados obtenidos por Modan y colaboradores y los de Tonascia y colaboradores en estos dos trabajos analizados anteriormente, ambos con resultados estadísticamente significativos y favorables al uso del tratamiento anticoagulante.

	Con TAC		Sin TAC	
	N° de Casos	Mortalidad %	N° de Casos	Mortalidad %
Total de pacientes	Modan: 841 Tonas: 483	8,2 10,8	1.387 673	27,3 26,7
Excluidos los fallecidos durante las 48 horas desde su ingreso	Modan: 825 Tonas: 461	6,4 6,5	1.217 584	17,2 15,6

Finalmente, podríamos concluir que después de más de 30 años de empleo de drogas anticoagulantes en el infarto del miocardio, tanto en períodos iniciales o durante largo tiempo del infarto cardíaco, en este momento la situación es la siguiente :

1. Persiste la polémica acerca del beneficio obtenido con estas drogas.
2. Dificultades derivadas de la evaluación estadística y de la metodología empleada en los diferentes trabajos hacen difícil comparar las diferentes series clínicas.
3. Los anticoagulantes no tienen efecto sobre la agregación plaquetaria y son las plaquetas las protagonistas en las trombosis coronarias (arteriales).
4. Los anticoagulantes tienen efecto en la inhibición de la formación de fibrina, que es importante en las trombosis venosas, y de este modo son útiles en la ETE.
5. La mortalidad en el infarto del miocardio por embolías pulmonares es insignificante ; así, el prevenir las no afecta mayormente su mortalidad.
6. El TAC mal controlado y con tiempos de protrombina superiores a los considerados útiles, sólo acarrea riesgos para el paciente y no le favorece en absoluto.
7. Existen importantes dificultades para lograr un TAC eficaz.

8. Las complicaciones hemorrágicas por TAC son, en las diferentes series, del orden del 10 - 15 %, pero no siempre son necesariamente fatales.
9. A la luz de los últimos trabajos clínicos hay evidencias que sugieren que el TAC es útil durante las primeras 3 semanas de evolución del infarto cardíaco ; en cambio, en los tratamientos a largo plazo es más discutible su beneficio, el que sólo podría obtenerse durante los primeros tres años post-infarto del miocardio.
10. Se mantienen las mismas contraindicaciones clásicas para efectuar TAC.

B I B L I O G R A F I A

1. GONZALEZ R.:
Boletín del Hospital Clínico Universidad Católica de Chile, 11 : 132 - 152 ; Marzo 1975.
2. EBERT R. :
Circulation, 45 (4) : 903 - 910 ; 1972.
3. SOLANDT et al. :
Lancet, 2 : 592 ; 1939.
4. FLATCHER :
J. Clin. Pathol, 25 : 646 ; Jul. 1972.
5. GROSS et al :
Am. J. Med., 52 (4) : 421 ; 1972.
6. GIFFORD & FEINSTEIN :
N. Eng. J. Med., 280 : 351 ; 1969.
7. GALLAGHER :
Lancet, 2 : 981 ; 1959.
8. Am. J. Med., 52 (4) : 425 ; 1972.
9. ELIOT :
Geriatrics, 26 (1) : 152 - 157 ; 1971.
10. JORGENSEN et al. :
Atherosclerosis, 13 (1) : 21 - 44 ; 1971.

11. Aust. Ann. Med., 19 (Suppl. 1) : 66 - 68 ; 1970.
12. Aust. Ann. Med., 19 (Suppl. 1) : 63 - 65 ; 1970.
13. Schweiz. Med. Wschr., 100 (48) : 2069 ; 1970.
14. Lancet, 2 (7686) : 1271 - 1275 ; 1970.
15. Munch. Med. Wschr., 113 (36) : 1169 - 1175 ; 1971.
16. Sherry Amer. J. Cardiol., 29 (1) : 81 - 89 ; 1972.
17. SCHUBERT et al. :
Z. Ges. Inn. Med., 27 (7) : 307 - 311 ; 1972.
18. Munch. Med. Wschr., 113 (43) : 1411 - 1414 ; 1971.
19. DRAPKIN et al. :
JAMA, 222 (5) : 541 - 548 ; Oct. 1972.
20. Brit. Med. J., 1 : 335 - 342 ; 1969.
21. Rev. Esp. Cardiol., 24 (2) : 221 - 229 ; 1971.
22. Brit. Med. J., 1 (5905) : 436 - 440 ; 1974.
23. WESSLER et al. :
Arch. Intern. Med., 134 (4) : 774 - 779 ; 1974.
24. Magy. Belov. Arch., 26 (2) : 65 - 71 ; 1973.
25. Z. Ges. Inn. Med., 28 (19) : 297 - 299 ; 1973.
26. Ann. Inter. Med., 79 (5) : 712 - 719 ; 1973.

27. Ann. Inter. Med., 25 (1) : 1 - 7 ; 1974.
28. Dtsch. Med. Wschr., 99 (30) : 1549 - 1553 ; 1974.
29. JAMA, 228 (6) : 734 ; May 1974.
30. JAMA, 228 (6) : 757 ; May 1974.
31. JAMA, 230 (2) : 208 ; Oct. 1974.
32. Heart Lung, 3 (5) : 812 - 816 ; 1974.
33. KOROLKO :
Cor. Vasa (Praha), 17 (1) ; 14 - 21 ; 1975.
34. Praxis, 64 (14) : 425 - 432 ; 1975.
35. BARRILLON et al. :
Archives des maladies du coeur et des vaisseaux, 68
(2) : 147 - 156 ; Feb. 1975.
36. MODAN et al. :
N. Eng. J. Med., 292 (26) : 1359 - 1362 ; Jun. 1975.
37. TONASCIA et al. :
N. Eng. J. Med., 292 (26) : 1362 - 1366 ; Jun. 1975.
38. N. Eng. J. Med., 292 (26) : 1400 - 1402 ; Jun. 1975.
39. N. Eng. J. Med., 293 (13) : 670 - 671 ; Sept. 1975.