

11224
13
24

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO E INVESTIGACION

I.S.S.S.T.E.

HOSPITAL REGIONAL LIC. ADOLFO LOPEZ MATEOS

TITULO DEL TRABAJO:

"HEPARINA EN LA PROFILAXIS DE TROMBOSIS VENOSA PROFUNDA
EN PACIENTES PORTADORES DE CARDIOPATIA ISQUEMICA"


TRABAJO DE INVESTIGACION QUE PARA OBTENER EL TITULO

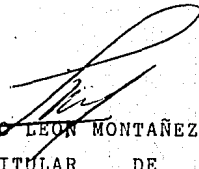
EN LA ESPECIALIDAD DE

"MEDICINA DEL ENFERMO EN ESTADO CRITICO"

PRESENTA EL DR.:

CLEMENTE FRANCISCO GAMBOA RIVAS.


DR. JORGE REYES ALARCON
COORDINADOR DE CAPACITACION
DESARROLLO E INVESTIGACION


DR. EDMUNDO LEON MONTAÑEZ
PROFESOR TITULAR DE LA
ESPECIALIDAD

FALLA DE ORIGEN

MEXICO, D.F., NOVIEMBRE DE 1990.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

RESUMEN:

Realizamos estudio experimental, prospectivo, comparativo y transversal en 40 pacientes no seleccionados portadores de cardiopatía isquémica ingresados a nuestra Unidad de Cuidados Coronarios en el Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, para valorar la eficacia y seguridad de la heparina a dosis bajas cuando se usa como profiláctica para desarrollo de trombosis venosa profunda en pacientes sin otros factores de riesgo conocidos para su desarrollo que el reposo absoluto a que fueron sometidos. 20 pacientes recibieron 5000 UI SC de heparina c/12 hs. durante el tiempo del estudio y 20 de ellos no recibieron tratamiento profiláctico alguno.

Se realizaron determinaciones gasométricas y hematológicas que incluyeron BH, TP, TPT, cuenta plaquetaria y tiempos de sangrado, así como valoración gammagráfica de vasos venosos de miembros inferiores, tanto a su ingreso como al final del estudio para valorar condiciones iniciales y durante el seguimiento.

El primer estudio gammagráfico fue negativo en todos los pacientes de ambos grupos; el estudio posterior, a las 72 hs. fue positivo en dos pacientes del grupo control y en cuatro pacientes del grupo testigo (P 0.37).

Nuestros resultados no son concluyentes y creemos que puede ser debido al tamaño de la muestra y al tipo de estudio utilizado para valorar la presencia de trombosis venosa profunda, además de haber otras condiciones como la formación aumentada de fibrina en este tipo de pacientes, la cual no ha sido bien correlacionada con la formación de trombos en miembros inferiores en esta población.

Palabras clave: Heparina, trombosis venosa profunda, cardiopatía isquémica.

ABSTRACT:

We performed experimental, prospective, comparative and transversal trial in 40 unselected patients with ischemic cardiopathy which entered at our Coronary Care Unit at Lic. Adolfo López Mateos Regional Hospital, ISSSTE, for evaluate efficacy and security of low-dose heparin as it is used for prophylaxis or development of deep venous thrombosis in patients without other well known conditions for development it than full repose which we submit they. 20 patients received heparin 5000 UI SC during time of study and 20 patients do not received prophylaxis treatment.

We performed gasometric and haematologic search which included HR, PT, TPT, platelet count, bleeding time as soon as gammagraphic search for lower limbs venous vessels as they entered at study as soon as it finish, for value the first state and their following conditions.

The first gammagraphic study were negative for all patients and both groups; the gammagraphic study at 72 hs. later were positive in two patients in the control group as soon as in four patients in the proof group (P 0.37).

Our results are not conclusive and we believe that it can be owing to size of sample and the pattern of study we employed for value presence of deep venous thrombosis, in

addition to have conditions other as increased fibrin formation in this patients which had not be correctly correlated with formation of thrombous in lower limbs in this population.

Key Words: Heparin, deep venous thrombosis, ischemic cardiopathy.

INTRODUCCION:

La triada de Virchow que describió la trombogenesis desde el siglo XIX en términos de contribución de estasis, hipercoagulabilidad y cambios en la pared vascular, sigue siendo la base de las teorías actuales.

En 1916 Mc Lean aisló la heparina-una mezcla de polisacáridos sulfatados- con peso molecular entre 6000 y 30000 daltons a partir de tejido hepático y tras los descubrimientos de E. Jorpes y L.B. Jaques y cols. entre 1930 y 1940 en cuanto a su efecto anticoagulante y anti-trombótico, se inició su uso como profiláctica contra el tromboembolismo postoperatorio utilizando altas dosis de la misma, no obstante una alta incidencia de complicaciones hemorrágicas fué registrada.

A partir de la introducción de dosis bajas de heparina como profiláctica por Sharnoff y cols., estas complicaciones se redujeron y desde entonces un gran número de reportes se han publicado a cerca de su seguridad y efectividad en la prevención del tromboembolismo.(4)

Se ha corroborado la eficacia de la heparina en pacientes quirúrgicos, no obstante la necesidad de profilaxis en grupos de pacientes con problemas médicos no ha sido debidamente establecida.(4,7)

El curso de los pacientes hospitalizados con cardiopatía isquémica, es frecuentemente complicado por problemas de tipo tromboembólico, tanto arteriales como venosos. Aunque la heparina es ampliamente aceptada como el agente de elección para rápida iniciación de anticoagulación, no hay hasta el momento, acuerdo pleno en cuanto a dosis y manera de aplicación cuando se le utiliza como profiláctica. (8)

En esta población de pacientes, sin más factores de riesgo para desarrollo de trombosis venosa profunda que el reposo absoluto, la estasis, era considerada como el factor más importante para ello, sin embargo varios estudios recientes en pacientes con cardiopatía isquémica han demostrado niveles elevados de fibrinopéptido A y betatromboglobulina en plasma (8,9), el primero como un índice útil de la forma-

ción de fibrina y el segundo como un marcador de agregación plaquetaria (8,11,13,14). Se ha considerado que la elevada formación de fibrina podría reflejar oclusión coronaria trombótica, presencia de trombos parietales sobre un infarto transmural o el desarrollo temprano de trombosis venosa profunda (8,14,).

Aunque algunos estudios previos han fallado para demostrar una disminución significativa en el número de muertes a partir del uso de anticoagulantes (17,18), estudios más recientes han considerado que existe una disminución apreciable en la incidencia de complicaciones tromboembólicas en pacientes con cardiopatía isquémica (19).

El hecho de que los pacientes con cardiopatía isquémica presenten complicaciones trombóticas en miembros inferiores con el consecuente riesgo de desarrollo de tromboembolia pulmonar, condiciona un peor pronóstico para esta población, los cuales por su patología cardíaca de base, tienen por sí un estado cardiopulmonar comprometido; además es sabido que una gran proporción de trombosis venosa profunda se presenta como evento silencioso, por lo que se considera que el hecho de tratar solamente a los casos diagnosticados parece insuficiente.

Se ha hecho rutinario el uso de heparina en bajas dosis como profiláctica para el desarrollo de trombosis venosa profunda en muchas unidades coronarias en varios centros hospitalarios en virtud del ya conocido efecto anticoagulante de la heparina que es alcanzado por formación de complejos de heparina y antitrombina III, la cual es un inhibidor fisiológico importante de las enzimas activadas de la coagulación sanguínea: trombina, factores IXa, Xa, XIa, XIIa, (3), produciendo por medio de estos regímenes pocas complicaciones hemorrágicas.

Llevamos a cabo un estudio para valorar la eficacia de la heparina en dosis bajas, como profiláctica para el desarrollo de trombosis venosa profunda en pacientes en la unidad coronaria, cuyo diagnóstico de ingreso fué el de cardiopatía isquémica y que no presentaron más factores de riesgo para su desarrollo que el reposo absoluto por cuando menos 72 hs., tomando en cuenta que por la rehabilitación temprana a que se somete a este tipo de pacientes, es

el tiempo promedio en que permanecen en reposo absoluto, además de que en estudios previos, en cuanto a génesis de trombosis venosa profunda, la gran mayoría de los pacientes que han presentado este tipo de complicaciones, lo han hecho antes de su tercer día de estancia hospitalaria. (2).

MATERIAL Y METODOS:

El estudio fué prospectivo, experimental, transversal, comparativo y abierto. Incluyó 40 pacientes de ambos sexos y cuyas edades estuvieron comprendidas entre 30 y 75 años, quienes fueron ingresados a la Unidad de Cuidados Coronarios del Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, durante el tiempo comprendido del 10. de Abril de 1989 al 10. de Octubre de 1990, cuyos diagnósticos de ingreso fueron de cardiopatía isquémica, desde angor inestable hasta infarto agudo de miocardio y que debieron ser sometidos a repos absoluto por cuando menos 72 hs., como parte de su tratamiento

Los criterios para realizar el diagnóstico de ingreso incluyeron: cuadro clínico sugestivo, cambios electrocardiográficos característicos y alteraciones enzimáticas específicas, las últimas para pacientes con diagnóstico de infarto de miocardio.

De los pacientes con infarto de miocardio solamente se incluyeron los que presentaron grado I de la clasificación clínica de Killip-Kimball.

Se excluyeron del estudio todos aquellos pacientes que presentaron otros factores de riesgo para desarrollo de trombosis venosa profunda que no fuese el reposo absoluto; a los que tuvieran antecedentes de trombosis venosa profunda y/o tromboembolia pulmonar; a aquellos que presentaran riesgos para el uso de heparina y a aquellos que presentaran contraindicaciones ya sea médicas y/o técnicas para realizar estudio con fibrinógeno marcado.

Se eliminó cualquier paciente que durante el estudio presentara sangrados anormales o alteraciones hematológicas de tipo de trombocitopenia y/o anemia que se consideraran secundarias al uso de heparina; a aquellos que manifestaran alteraciones eléctricas y/o mecánicas miocárdicas que pudieran agregar otros factores de riesgo para desarrollo de trombosis venosa profunda o cualquier pacientes que durante su estudio presentara hipersensibilidad a la heparina.

Los pacientes fueron separados en dos grupos de manera aleatoria, cada uno formado de 20 pacientes. Un grupo fue manejado con heparina a dosis bajas (5000 UI c/12

hs,SC) durante el tiempo del estudio. El otro no recibió tratamiento profiláctico alguno, ni antitrombótico ni anticoagulante. Ningún paciente, tanto del grupo testigo como del grupo control, debería haber estado ingiriendo medicamentos antitrombóticos o anticoagulantes durante al menos 2 meses antes de ser admitidos a la Unidad Coronaria para poder ser incluidos en el estudio.

Ambos grupos fueron sometidos a reposo absoluto como una parte de su tratamiento durante su estancia en la Unidad de Cuidados Coronarios.

A todos los pacientes se les realizó estudio gammagráfico de miembros inferiores con fibrinógeno marcado, realizando rastreo posterior con aparato: Camara Gamma de Aner Spect marca General Electric (61 fototubos), tanto a su ingreso como a las 72 horas para excluir la presencia de trombosis venosa profunda.

Se hicieron determinaciones de TP, TPT, a su ingreso y cada 24 hs durante el tiempo de estudio intentando verificar el estado inicial y cualquier cambio en ellos que pudiera haber sido condicionado por el uso de la heparina. Las muestras para ello fueron extraídas cuidadosamente por venipuntura utilizando aguja No.18 y jeringas de plástico plastipak de 5 cc y colocadas en tubos de vidrio (Vacutainer) con 1.5 cc de citrato de sodio (13 x 100), realizando determinaciones por método de Thromborell-S, utilizando fibrómetro BBl-Fibrosystem.

Se hicieron determinaciones hematológicas que incluyeron fórmula roja y cuenta plaquetaria con contador Coulter-Counter modelo S-plus, previa toma de muestras sanguíneas con agujas No. 18 y jeringas de plástico de 10 cc (Plastipak) y colocadas las mismas en tubos de vidrio (Vacutainer) con 1-2 cc de EDTA por ml de sangre.

Se realizaron determinaciones gasométricas tanto a su ingreso como cada 24 hs. durante el tiempo de estudio, procesando las muestras en gasómetro Nova Biomedical Stay Profile No.3.

La heparina utilizada durante el estudio fue derivada del intestino porcino, heparina sódica de 5000 UI/ml (Heparin) de Elkins-Sinn.

RESULTADOS:

La totalidad de pacientes incluidos en el estudio fueron divididos en dos grupos de 20 pacientes cada uno, un grupo control y un grupo testigo.

De los 20 pacientes del grupo control, 15 (75%) fueron del sexo masculino y 5 (25%) del sexo femenino. En el grupo testigo 16 (80%) correspondieron al sexo masculino y solamente 4 (20%) al sexo femenino. (fig. 1,2)

Los diagnósticos de ingreso fueron de infarto agudo de miocardio y angor inestable, encontrándose 17 (85%) y 3 (15%) para el grupo control y 18 (90%) vs. 2 (10%) para el grupo testigo, respectivamente (fig. 3,4)

La edad media de los pacientes en el grupo control fue de 57.3, con una mínima de 36 y una máxima de 70 años. En el grupo testigo la edad media de los pacientes fue de 58.4, con una mínima de 47 y una máxima de 71 años. (fig. 5,6,7,8) Las figuras 6 y 8 muestran los porcentajes por grupos de edad de los pacientes tanto del grupo control, como del grupo testigo.

Las figuras 9 y 10 muestran los grupos de edad y frecuencia relativa de los pacientes, tanto del grupo control, como del grupo testigo.

Ninguno de los pacientes en ambos grupos presentó complicaciones hemorrágicas, alteraciones en determinaciones hematológicas o reacciones adversas que pudieran ser consideradas secundarias al uso de la heparina.

Todos los pacientes, tanto del grupo control como del grupo testigo, presentaron a su ingreso estudio gammagráfico con resultados negativos para trombosis venosa profunda de miembros inferiores.

En ningún paciente se encontraron alteraciones gasométricas, principalmente del tipo de hipoxia, misma que puede ser considerada como un factor de riesgo aparte para desarrollo de fenómenos trombóticos en miembros inferiores.

Ninguno de los pacientes incluidos en cualquiera de los dos grupos requirió de procedimientos invasivos tales

como colocación de cateter de fleuación y/o marcapasos durante su estancia en la Unidad de Cuidados Coronarios, el único procedimiento realizado en todos ellos fué la colocación de cateter central por medio de punción subclavia a su ingreso.

El control gammagráfico a las 72 hs. mostró, en el grupo control una positividad en dos de ellos, lo que corresponde al 10%, mientras que en el grupo testigo fué positivo en cuatro de los 20 pacientes, 20 %. Apparently se aprecia reducción de 50 % en cuanto a presencia de trombosis venosa profunda de los pacientes sometidos a manejo profiláctico con heparina, cuando se le compara con el grupo testigo (pacientes sin manejo alguno), sin embargo los resultados del análisis estadístico utilizando método de Chi cuadrada mostraron valor de $P = 0.37$, estadísticamente no significativo. (fig.11,12).

DISCUSION:

El objetivo de este estudio fué el de determinar el valor y utilidad, así como la seguridad y eficacia de la heparina en las situaciones en que se utiliza en microdosis como profilaxis para el desarrollo de trombosis venosa profunda en grupos de pacientes con problemas médicos, específicamente pacientes portadores de cardiopatía isquémica que nes no presentan aparentemente más factores de riesgo para el desarrollo de problemas tromboembólicos que el reposo absoluto, en virtud de que hasta el momento no hay concordan-
cia plena para justificar esta actitud de acuerdo a resultados estadísticos. Si bien, se ha intentado su uso como profilaxis en pacientes con otros factores de riesgo conocidos para desarrollo de trombosis venosa profunda en esta población, esta práctica en pacientes aparentemente libres de riesgos no cuenta con una aceptación unánime a diferencia de la ya corroborada en grupos de pacientes sometidos a cirugía general, urológica y ginecoobstétrica, en quienes se han demostrado disminuciones hasta del 61% en la frecuencia de trombosis venosa profunda y hasta en el 69 % en la de tromboembolia pulmonar, cuando se les compara con pacientes que no se han sometido a tratamiento profiláctico (4).

En épocas pasadas se consideraba que los pacientes con cardiopatía isquémica cuyo único factor de riesgo para desarrollo de trombosis venosa profunda y consecuentemente tromboembolia pulmonar era el reposo absoluto por poco tiempo, podían o no ser tratados con heparina profiláctica, ya que las posibilidades de desarrollo de problemas trombóticos en miembros inferiores eran pocas (1), máxime si se instituía rehabilitación temprana y se utilizaba procedimientos de compresión de miembros inferiores que disminuyeran el riesgo de estasis, tomada esta como uno de los factores predisponentes para el desarrollo de trombosis venosa profunda; sin embargo, de acuerdo a estudios recientes se han demostrado que los pacientes con cardiopatía isquémica presentan una elevada formación de fibrina y aumento de la activación plaquetaria (8,9,10,11,12,13,14) cuya causa entre otras postuladas podría estar en relación al desarrollo de trombos

venosos y que si bien la heparina puede reducir el nivel elevado de fibrinógeno A en plasma en estos pacientes, la administración de esta en dosis acostumbradas de 5000 UI SC es ineficaz para reducir los niveles de fibrinógeno A por más de 6 horas.

Se ha demostrado que aún en dosis convencionales de heparina, esta no siempre normaliza los niveles de fibrinógeno A y la causa de esta respuesta insuficiente no ha sido bien dilucidada (3). Todo ello, en concordancia con el hecho de que muchos pacientes presentan eventos trombóticos de miembros inferiores prácticamente silenciosos, pero con riesgo de producir tromboembolia pulmonar, condiciona un peor pronóstico a este tipo de pacientes con un estado cardiopulmonar ya de por sí comprometido debido a su problema de base.

Se han intentado modificaciones en cuanto a los esquemas profilácticos y regímenes de ellos tratando de aumentar la eficacia de la heparina y disminuir los riesgos de complicaciones del fármaco, tales como la combinación de heparina más dehidroergotamina, en cuyo caso se han encontrado disminuciones en la frecuencia de trombosis venosa profunda hasta en un 60 % más, cuando se le compara con la población de pacientes que han sido tratados con heparina solamente (4): así como el considerar que las preparaciones de heparina de bajo peso molecular se han encontrado útiles cuando la heparina ha resultado ineficaz para prevenir la formación de trombos, debido a la mayor biodisponibilidad de aquellas (3,15,20). sin embargo estos resultados, por demás interesantes, no han sido valorados en la población de pacientes con cardiopatía isquémica.

En cuanto a las complicaciones más frecuentes que son de esperarse por el uso de heparina, tales como sangrados anormales y trombocitopenia, así como reacciones alérgicas, en la literatura hay reportes diversos, sobre todo debido a criterios disímiles utilizados para valorar las complicaciones hemorrágicas, sin embargo, de una manera general, todas concuerdan en que ellas son definitivamente poco frecuentes (5,8).

En nuestro estudio no encontramos complicación alguna secundaria al uso de heparina, ni del tipo hematológico ni del tipo alérgico. sin embargo es importante considerar que de acuerdo a resultados estadísticos obtenidos no hubo diferencias considerables al comparar los pacientes que recibieron tratamiento profiláctico, con aquellos que no lo hicieron (P 0.37), no obstante creemos que pudiera ser explicado por dos situaciones principales: el tamaño de la muestra, misma que fué definitivamente pequeña e inadecuada y por otro lado, uno más importante, el método utilizado para valorar la presencia de trombosis venosa profunda en miembros inferiores (gammagrafia con fibrinógeno marcado) Si bien se realizó estudio, tanto a s ingreso como a las 72 hs. posteriores como control v se refiere que este procedimiento detecta hasta el 90 % de los trombos en las pantorrillas, deberán considerarse dos limitaciones técnicas importantes: 1)- este procedimiento es mucho menos efectivo para detectar trombos más proximales; 2)- es sabido que pueden requerirse hasta 48-72 hs. después de la administración del isótopo para que un estudio gammagráfico de este tipo pueda volverse positivo: ambas situaciones hacen, obviamente, menos valorables los resultados obtenidos al inció, así como al final del estudio (21).

CONCLUSIONES:

1. Existe justificación clara para tratar de determinar la frecuencia de trombosis venosa profunda en pacientes portadores de cardiopatía isquémica, a juzgar por los resultados de estudios previos que muestran elevada formación de fibrina, misma que pudiera ser condicionada por trombos venosos, entre otras causas.

2. Es evidente que se requieren métodos más objetivos y eficaces que los utilizados en este estudio, para valorar la presencia de trombosis venosa profunda. Una alternativa sería el realizar flebografías, pese a ser un estudio invasivo; la otra, sería el de emplear una combinación de estudios tales como gammagrafía y pletismografía, que además de no ser invasivos, aumentarían la resolución para detectar trombos, tanto en sitios distales como más proximales, cuando se emplean juntos.

3. Habrá que considerar el uso de otras formas de heparina, tales como aquellas de bajo peso molecular en este tipo de pacientes en caso de que aquella no mostrara diferencias estadísticamente significativas al comparar grupos de pacientes tratados con heparina en dosis profilácticas con aquellos que no reciben tratamiento alguno.

4. Es evidente el riesgo a que están sometidos los pacientes con cardiopatía isquémica, aún sin más factores de riesgo conocidos para desarrollo de trombosis venosa profunda en virtud del demostrado aumento de formación de fibrina, la posibilidad de que ello sea secundario a formación de trombos venosos. La incidencia conocida de eventos de trombosis venosa silenciosa y el riesgo de mayor compromiso de su estado cardior pulmonar, ya de por sí alterado, en caso de producirse, tromboembolismo pulmonar secundario a trombosis venosa profunda.

1:5 (25.4x)

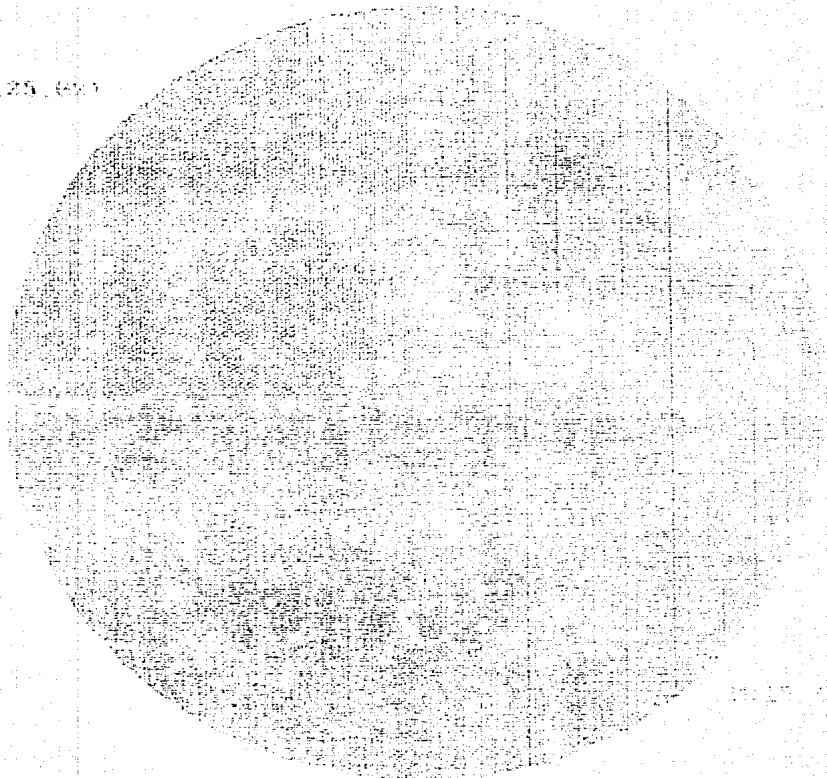
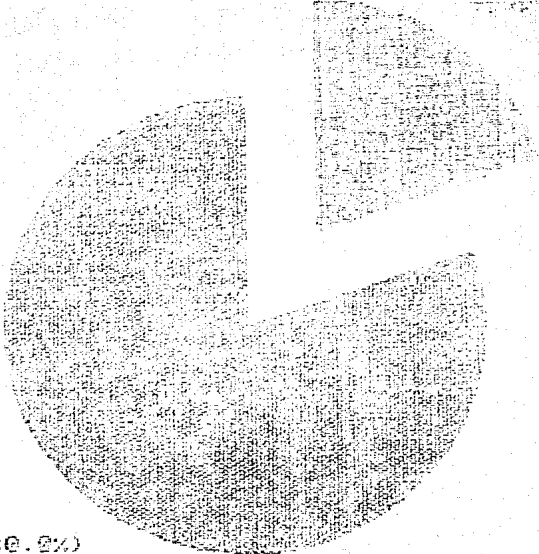


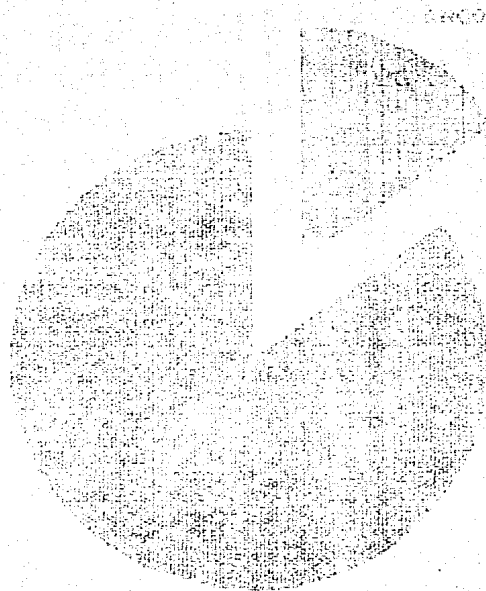
Fig. No. 1
FUENTE: Pacientes de la UCI.



MASCULINO 16 (30.2%)

Fig. No. 2

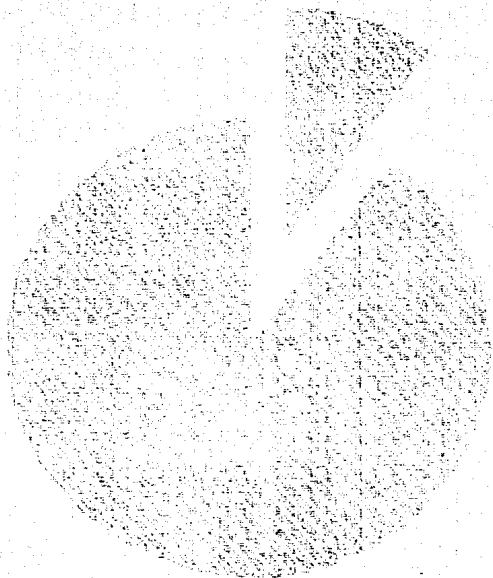
FUENTE: Pacientes de la UCI.



IAM 17 (95.92%)

Fig. No. 3
FUENTE: Pacientes de la UCI.

ANÁLISIS DE RESULTADOS



100 (93.6%)

Fig. No. 4

FUENTE: Pacientes de la UCI.

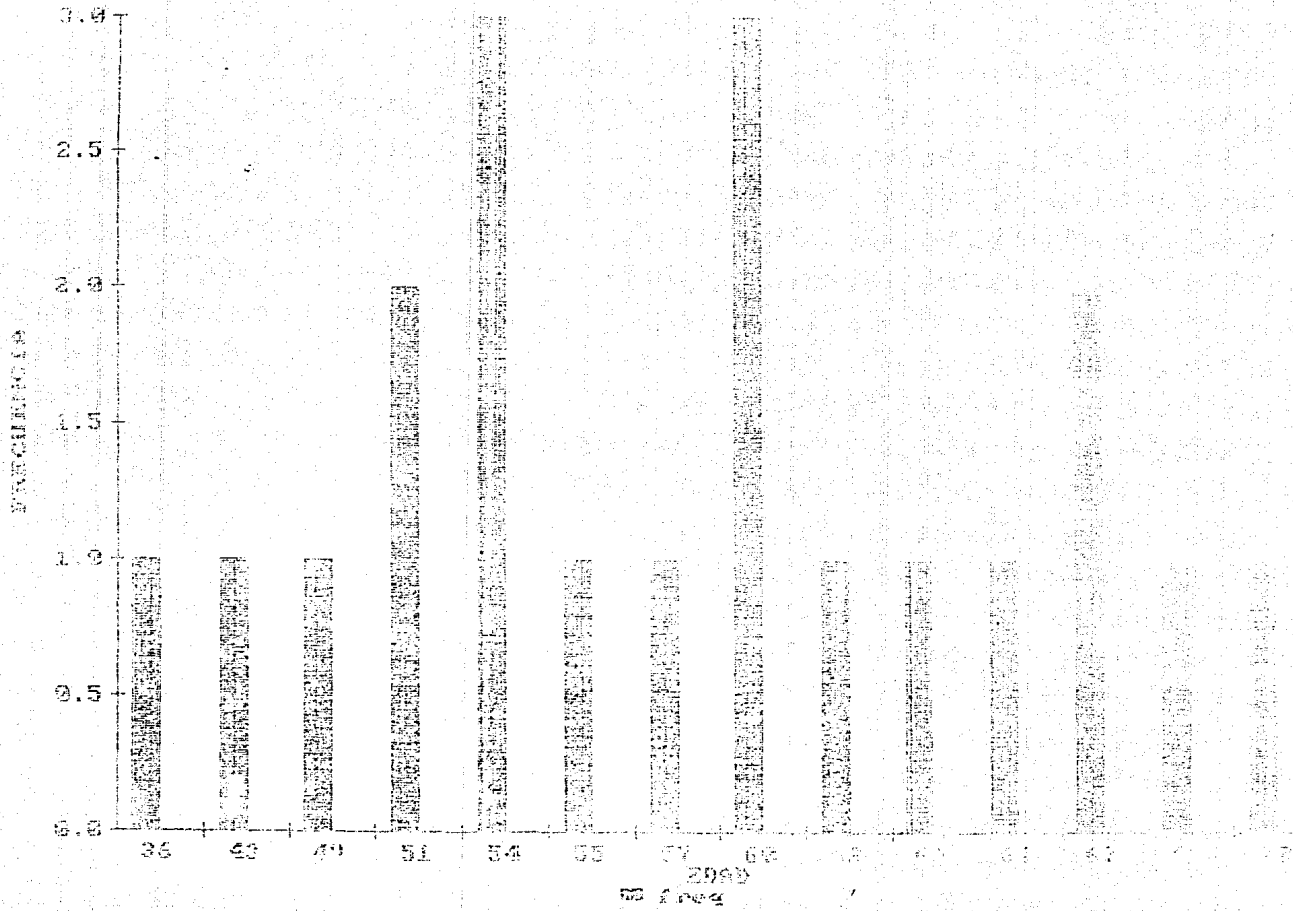


Fig. No. 5
 FUENTE: Pacientes de la UCI.

ESTA TESIS NO DEBE
 SALIR DE LA BIBLIOTECA

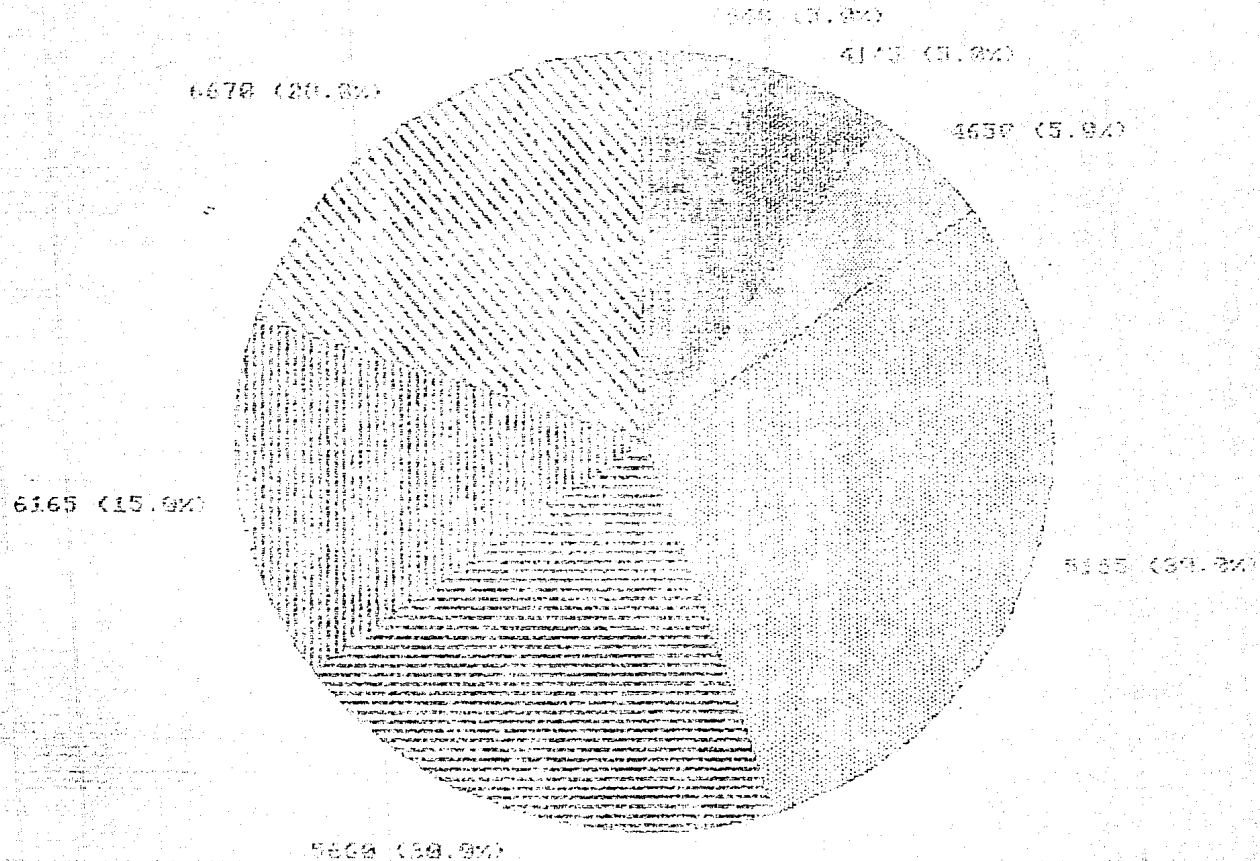


Fig. No. 6
FUENTE: Pacientes de la UCI.

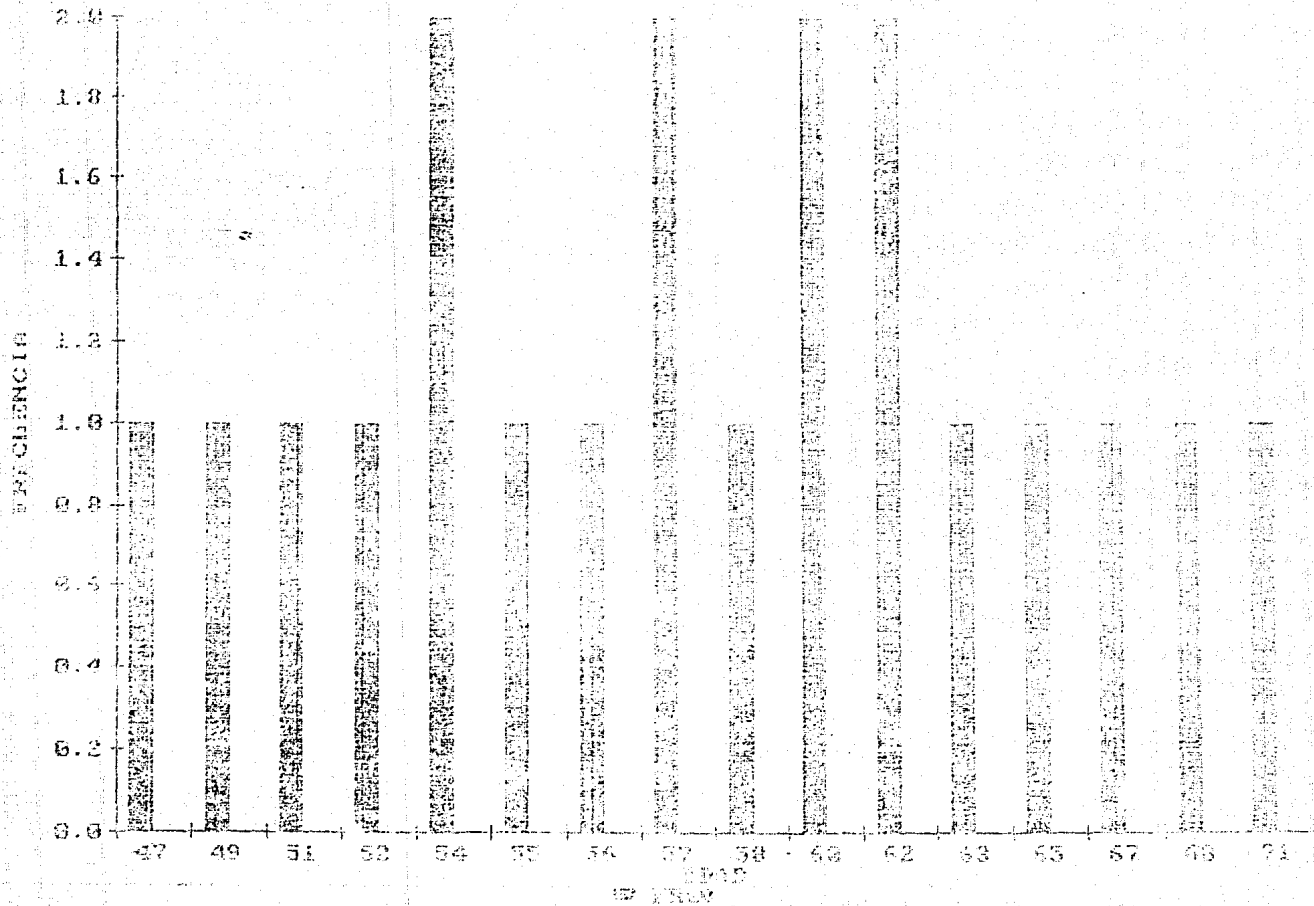


Fig. No. 7
 FUENTE: Pacientes de la UCI.

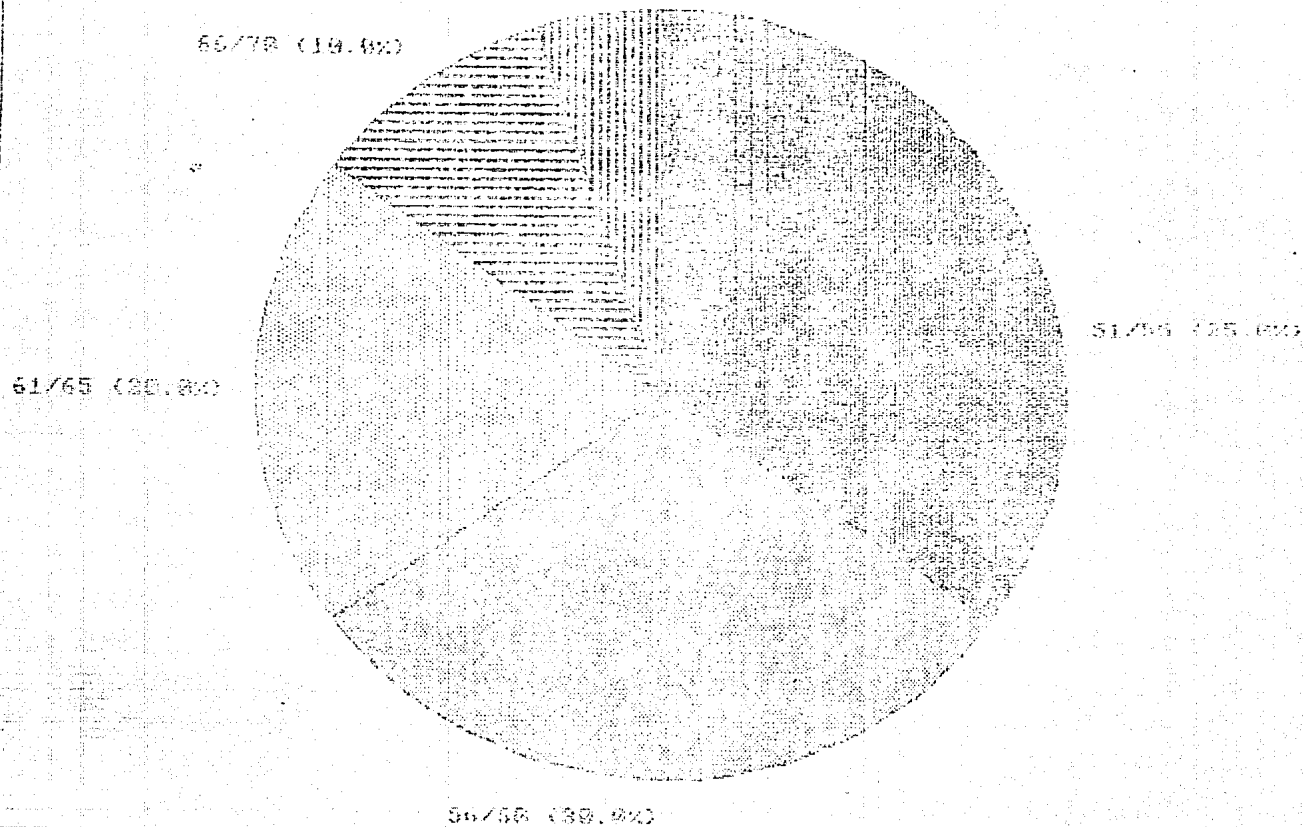


Fig. No. 8

FUENTE: Pacientes de la UCI.

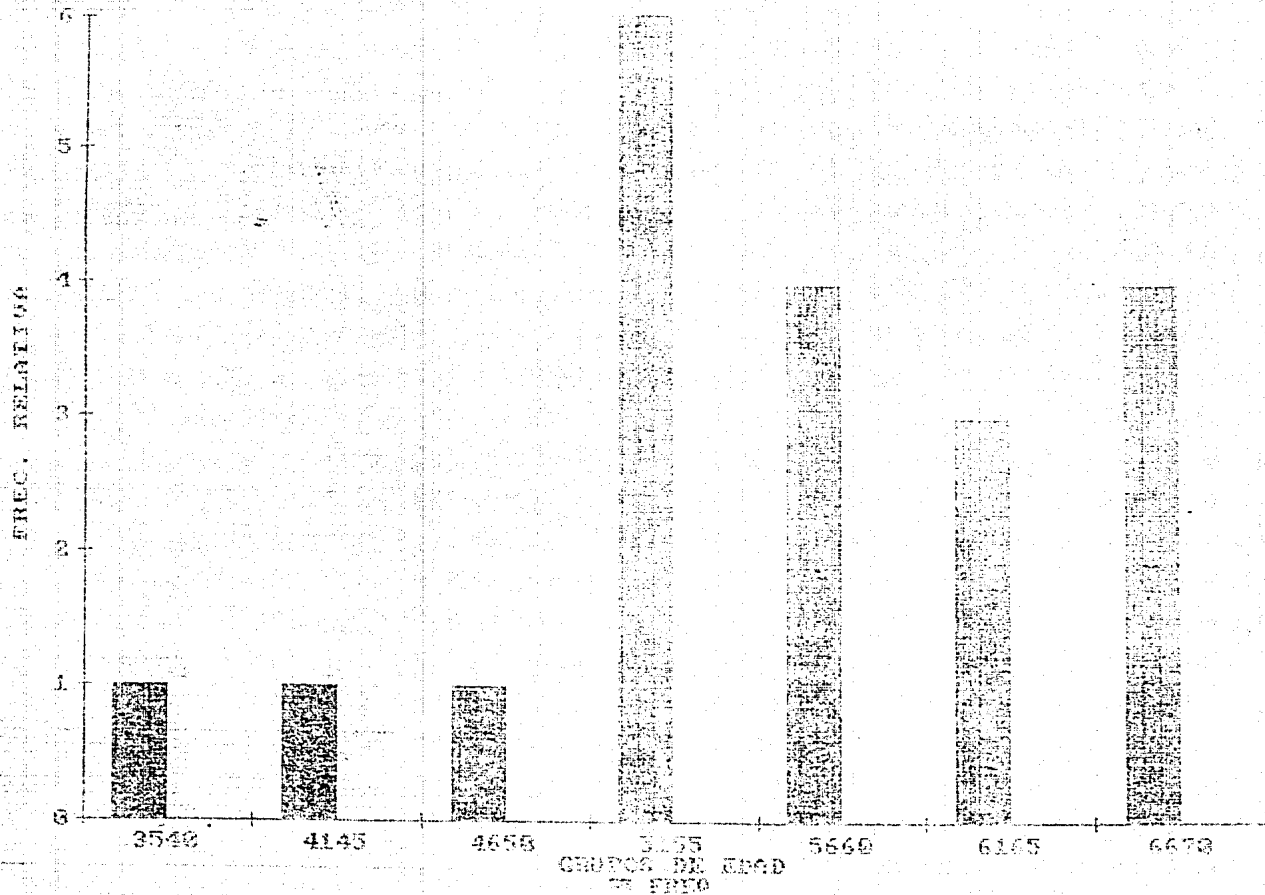


Fig. No. 9

FUENTE: Pacientes de la UCI.

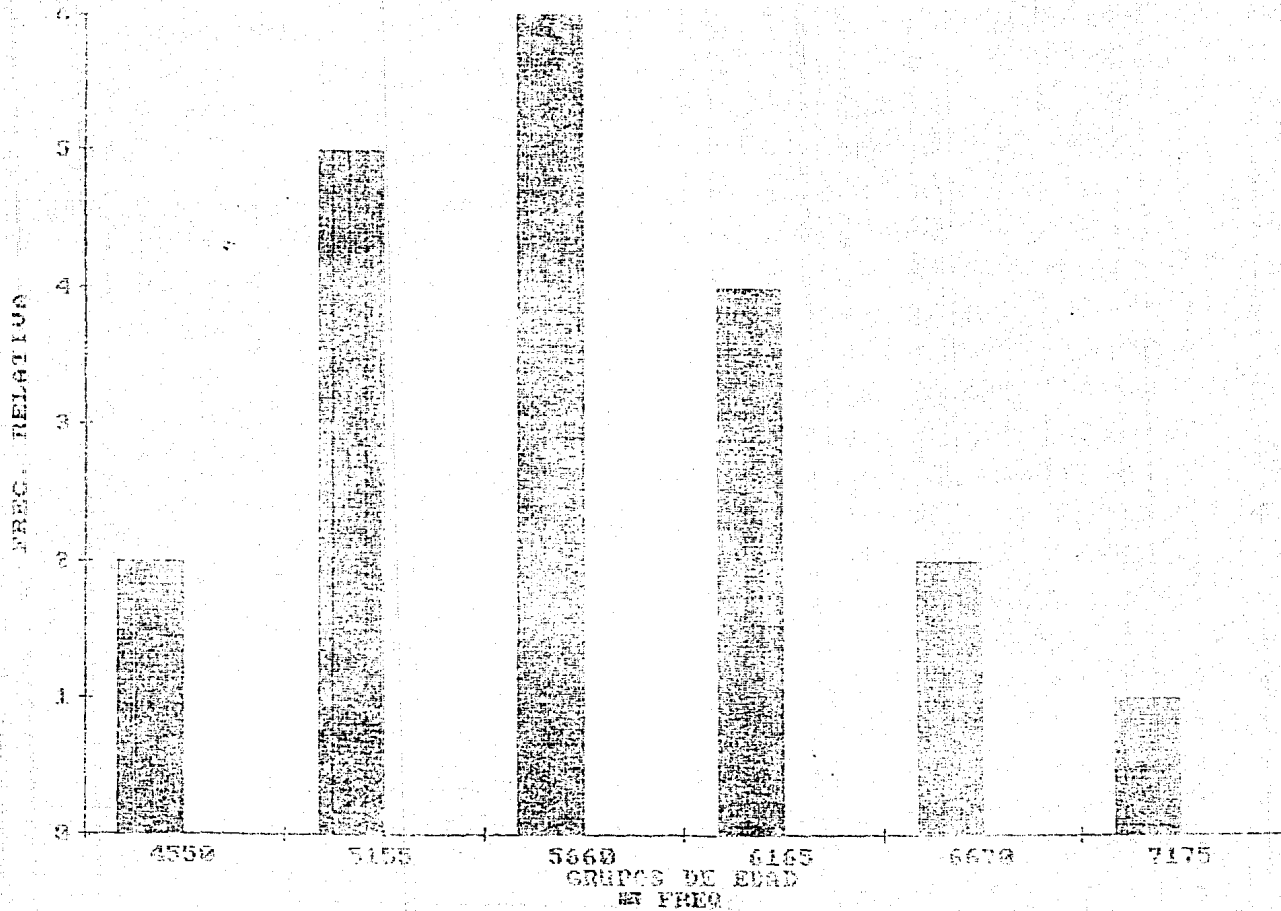


Fig. No. 10
FUENTE: Pacientes de la UCI.

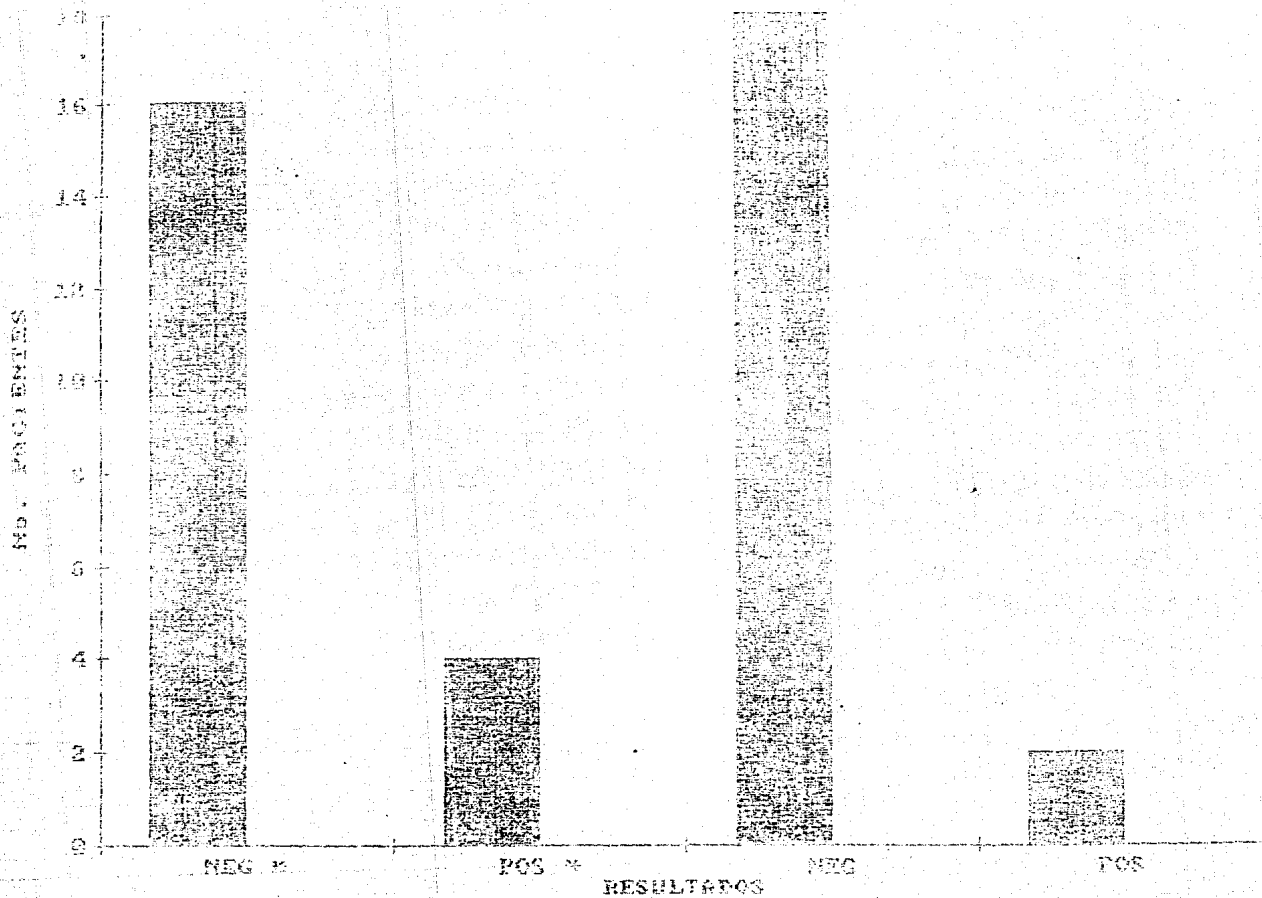


Fig. No. 11

FUENTE: Pacientes de la UCI.

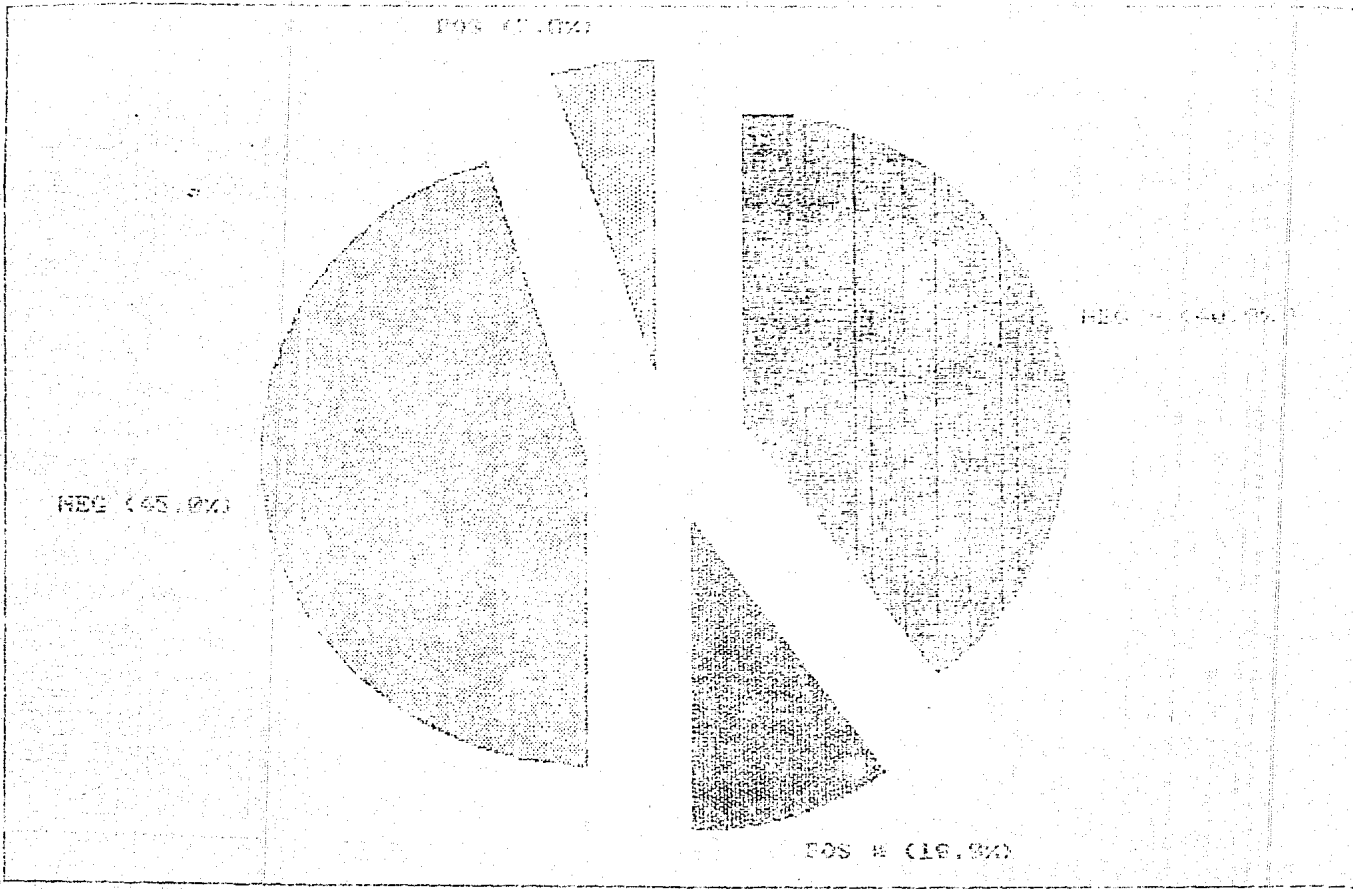


Fig. No. 12
FUENTE: Pacientes de la UCI.

BIBLIOGRAFIA:

1. Wessler S: Heparin as an antithrombotic agent. Low-dose prophylaxis. *JAMA* 1976 Jul 26;236(4):389-91
2. Rem J; Duckert F; Fridrich R: Subcutaneous small heparin doses for the prevention of thrombosis in general surgery and urology. *Schweiz Med Wochenschr* 1975 Jun 28;105(26): 327-35
3. Nielsen J, Ostergaard P: Chemistry of heparin and low molecular weight heparin. *Acta Chir Scand Suppl* 543:52-56, 1988
4. Lindbland B : Prophylaxis of postoperative thromboembolism with low-dose heparin alone or in combination with dihydroergotamine. *Acta Chir Scand Suppl* 534:31-42,1988
5. Bell W; Royall R: Heparin-associated thrombocytopenia: a comparison of three heparin preparations. *N Engl J Med* 1980; 303:902-907
6. Collins R; Yusuf S;Scrimgeour A; Peto R: Substantial reduction in fatal pulmonary embolus by perioperative subcutaneous heparin: overview of results of randomized trial in general, orthopaedic and urologic surgery. In Press 1988.
7. Kakkar VV: Prevention of venous thromboembolism. *Clin Haematol* 1981; 10:543-582
8. Gallino A, Haerberli A, Hass T, Mombelli G: Fibrin formation and platelet aggregation in patients with acute myocardial infarction. Effects of intravenous and subcutaneous low-dose heparin. *Am Heart J* 112(2):285-290, 1986
9. Mombelli G, Im Hof V, Haerberli A, Straub FW: Effect of heparin on plasma fibrinopeptide-A in patients with acute myocardial infarction. *Circulation* 69:684, 1984
10. Gallino A, Haerberli A, Baur HR, Straub FW: Fibrin formation and platelet aggregation in patients with severe coronary artery disease. Relation with the degree of myocardial ischemia ?? *Circulation* 72:27, 1985
11. Mossel HL, Yudelman I, Camfield RE, Spanondis K: Measurement of fibrinopeptide A in human blood. *J Clin Invest* 54: 43, 1974
12. Bolton AE, Ludlan CA, Pepper DS, Moore S: Three approaches to the radioimmunoassay of beta-thromboglobulin. *Br J Haematol* 33:323, 1976

13. Van Hulsteijn H, Kolff J, Briet E, van der Laarse: Fibrinopeptide A and betathromboglobulin in patients with angina pectoris and acute myocardial infarction. AM HEART J 107:39, 1984
14. Eisemberg PR, Sherman LA, Scheetman K: Fibrinopeptide A : A marker of acute coronary thrombosis. Circulation 71:912, 1985
15. Kakkar VV, Djazaseri B, Fok J: Low molecular weight heparin and the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Br Med J 1982; 284:375-80
16. Fergqvist D: Prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis in general surgery: experiences with fragmin
17. Hilpen T, Iverse K, Flemming R: Anticoagulants in acute myocardial infarction. Lancet 2:327, 1961
18. Assesment of short-term anticoagulant administration after cardiac infarction: Report of the working party on anticoagulant therapy in coronary thrombosis to the Medical Research Council. Br Med J 1:335, 1969
19. Antocoagulants in acute myocardial infarction: Results of a cooperative clinical trial. JAMA 225:724, 1973
20. Heparin and low molecular weight heparin: Is anti-factor Xa activity important ? Editorials, The Journal of Laboratory and Clinical Medicine, 114(4):331-333, 1989
21. Harrison's: Principles of Internal Medicine, 12th Edition; Mc Graw Hill, 1:1023-1024, 1990.