

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

## PREVENCION DE LA ENFERMEDAD TROMBOEMBOLICA

### USO DE MINI-DOSIS DE HEPARINA

Dra. Verónica Monsalve M.

#### INTRODUCCION

Cada día va en aumento la importancia del uso de la heparina en todo el ámbito médico y, como consecuencia, las investigaciones (bioquímicas, farmacológicas, clínicas) son cada vez más numerosas y complejas. Por lo tanto, la actualización crítica y constante del tema es necesaria para usar la heparina de modo más racional.

Dado lo extenso del tema, no se pretende aquí agotarlo sino analizar consideraciones farmacológicas y clínicas sobre heparina, en relación al uso de las llamadas "mini-dosis" en la prevención de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP).

#### CONSIDERACIONES FARMACOLOGICAS

La heparina fue descubierta por McLean en 1916, pero su uso como anticoagulante se inició recién en 1937.

La heparina es un mucopolisacárido de carga altamente negativa (1,2). Su peso molecular varía entre 4.000 y 40.000 ; de aquí se desprende que la composición de la heparina usada en clínica es muy heterogénea por la presencia de moléculas de distinto tamaño y así se entiende que sólo un tercio de la heparina administrada sea la verdadera responsable de la actividad anticoagulante, como ha sido

demostrado por el método de fraccionamiento (11,81). Justamente es la dificultad de obtener una molécula pura y única, la que hace todavía imposible determinar la estructura química completa de la heparina, si bien se conoce algunas características que son importantes para producir anticoagulación (3).

Las heparinas disponibles se obtienen de pulmón bovino y mucosa porcina. No se absorbe por vía oral y su vida media en el plasma humano es de una hora y media, al administrar dosis entre 48 y 137 unidades por kilogramo de peso (4). En la sangre se distribuye en el plasma y los leucocitos. Se ha sugerido que el sistema retículoendotelial es un importante lugar de almacenamiento y liberación de heparina; sin embargo, esto no se ha demostrado con exactitud, ni se sabe si en el sistema retículoendotelial experimenta alguna transformación metabólica. En el hígado humano existe una enzima, la heparinasa, capaz de metabolizar la heparina.

Después de una dosis endovenosa elevada (100 mgr) de heparina, un 50 % de ella se elimina como tal por la orina; también se ha detectado en la orina la presencia de uroheparina, que es una forma parcialmente degradada del fármaco, siendo desconocido el mecanismo de eliminación renal. No se ha demostrado que sea transferida a la circulación fetal ni a la leche materna.

Además de los efectos de la heparina en la coagulación, que analizaremos más adelante, han sido descritos numerosas acciones independientes de su actividad anticoagulante, que no serán aquí detalladas y sólo se citarán: antihistamínico, hipolipemiante, antiserotonínico, venodilatador, aumento de la sobrevivencia plaquetaria, protección del endotelio, antihialuronidasa, anticomplemento, antirrenina, inhibición de las reacciones de hipersensibilidad retardada, etc. (52, 78, 79, 83). Las proyecciones clínicas y la magnitud de estos efectos, deseables o indeseables, consti

tuyen un tema aún altamente especulativo, aunque no menos interesante, ya que muchas conclusiones han sido obtenidas de modelos in vitro.

### LA HEPARINÁ COMO ANTICOAGULANTE

Didácticamente, el complejo proceso de la hemostasia se divide en tres fases : fase vascular, fase plaquetaria y fase de coagulación.

La coagulación de la sangre es un proceso que involucra varias reacciones enzimáticas entre proteínas plasmáticas, lípidos e iones, que llevan a la transformación de la sangre en un gel insoluble a través de la conversión del fibrinógeno en fibrina. La coagulación es un sistema de verdadera amplificación biológica, puesto que pocas moléculas del producto iniciador son capaces de inducir la activación de mayor número de moléculas precursoras (proenzimas) a través de proteólisis sucesiva (38).

Este sistema se encuentra fisiológicamente controlado por varios factores (5, 80):

- a) La mantención de un flujo sanguíneo normal disminuye las posibilidades de coagulación al remover sustancias procoagulantes antes de que se activen y al diluir las moléculas que ya estén activadas. La importancia del flujo sanguíneo se hace patente en la TVP, donde el estasis venoso juega el rol patogénico principal.
- b) La remoción de factores activados por los hepatocitos y de partículas por el sistema retículoendotelial.
- c) La existencia en la sangre de un inhibidor natural de importantes enzimas de la coagulación, cual es la antitrombina III, cuyas acciones se detallarán más adelante (3, 9, 12).

d) La existencia de un balance permanente, tanto en condiciones normales como patológicas, entre el proceso de coagulación y el de fibrinolisis. En condiciones normales, la activación inmediata de ambos procesos ante el daño tisular, por mínimo que sea, limita el proceso de la coagulación a un fenómeno localizado, evitando así su propagación; fisiológicamente el stress, la anoxia y el ejercicio físico intenso provocan activación de la fibrinolisis. En estados patológicos, los mismos sucesos que originan la coagulación desencadenan de inmediato la activación del sistema fibrinolítico (daño tisular, activación del factor XII, generación de trombina) (80).

En el proceso de la coagulación se distinguen dos vías confluentes:

- la vía intrínseca iniciada por la activación de contacto del factor XII, que involucra luego a los factores XI, IX y VIII; y
- la vía extrínseca, iniciada por la tromboplastina tisular y el factor VI.

Ambas vías confluyen en el factor X que, al ser activado, ocupa una posición crucial en el proceso de la coagulación (5, 11, 13, 15, 38). Se comprenderá entonces que una droga que inhiba al factor X activado tendrá una acción antitrombótica potencialmente mayor. Hasta hace pocos años se había logrado identificar tres proteínas normalmente presentes en el plasma humano: un inhibidor del factor X activado, una antitrombina y un cofactor, a través del cual actuaba la heparina. Pues bien, se ha establecido claramente que estas tres proteínas corresponden a una sola proteína, alfa-2-globulina, llamada generalmente antitrombina III. Esta proteína existe normalmente en el plasma y, como se dijo, su presencia determina en forma importante la mantención del estado líquido de la sangre.

a través de la inhibición del factor X activado y la trombina, con los cuales forma complejos equimoleculares inactivos ; este mismo tipo de complejos son formados también con los factores IX y XI activados (9) y con la plasmina (10, 11, 81). La heparina ejerce su efecto anticoagulante uniéndose a la molécula de antitrombina III, hecho que acelera dramáticamente el efecto normalmente inhibitorio de esta última (3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 80). Se cree que este efecto se debería a alguna alteración estructural que la heparina provocaría sobre la molécula de antitrombina III, haciendo el centro activo de ésta más accesible para su unión con los mencionados factores. Para recalcar la importancia de esta proteína cabe citar la existencia de déficit congénito de antitrombina III, enfermedad caracterizada por una tendencia trombótica (9, 15).

Por lo tanto, el complejo heparina-antitrombina III inhibe, entre otras, a dos enzimas centrales de la coagulación, cuales son la trombina y el factor X activado. En este punto es necesario destacar que la inhibición sobre factor X activado, enzima central de la coagulación, tiene efectos potencialmente mayores, debido a la amplificación biológica del proceso ; así :

- 1 microgramo de antitrombina III inhibe a 32 unidades de factor X activado.
- 1 microgramo de antitrombina III inhibe a 1.2 unidades de trombina.
- 1 microgramo de factor X activado genera 50 unidades de trombina.

Por lo tanto : 1 microgramo de antitrombina III actuando sobre factor X activado es capaz de inhibir la formación potencial de 1.600 unidades de trombina (32 x 50); en cambio, para neutralizar estas mismas 1.600 unidades de trombina se necesitarían 1.330 microgramos de antitrombina

III (1.600 : 1.2) (13). De este interesantísimo sistema natural de amplificación ha nacido la base racional que sustenta al empleo de las mini-dosis de heparina en la prevención de la enfermedad tromboembólica, puesto que actuando sobre el factor X activado necesitamos una dosis de heparina mucho menor que la que se requeriría para actuar sobre la trombina ya formada. Estos mismos hechos explican que el factor X activado, cuando se inyecta en animales, sea más trombogénico que la trombina misma, a iguales dosis.

MINI-DOSIS DE HEPARINA Y PREVENCIÓN DE TVP EN EL PACIENTE QUIRURGICO

La TVP es una complicación bastante frecuente del paciente médico y quirúrgico ; su importancia radica no sólo en el gasto médico que implica, sino especialmente en las desagradables consecuencias del síndrome post-flebítico y la extraordinaria gravedad de la embolia pulmonar (EP).

En la patogenia de la TVP el factor más importante es, sin lugar a dudas, el éstasis venoso causado por el reposo prolongado ; contribuyen, además, a aumentar la incidencia de TVP los siguientes factores (24) :

- edad superior a 40 años
- insuficiencia venosa profunda
- varicosidades
- antecedentes de TVP previa

- insuficiencia cardíaca congestiva
- obesidad
- cirugía : en especial cirugía de próstata, de cadera en ancianos y de neoplasias
- neoplasias
- uso de anticonceptivos orales
- síndrome nefrótico
- trombocitosis, disfibrinogenemias, síndromes de hiper viscosidad
- déficit congénito de antitrombina III

La incidencia de TVP en el paciente quirúrgico varía entre 16 a 42 % según distintas series ; un 50% de las muertes post-operatorias se debe a EP (20, 22, 62) . La formación del trombo venoso se inicia en las venas so leales y cuando el proceso se extiende hacia las venas ilíacas y femorales el riesgo de EP es del 40 al 50% (19, 20, 22). Se ha demostrado que, de los pacientes que desa rrollan TVP en el post-operatorio, un 50 % están forman do trombos ya durante el acto quirúrgico, hecho que con firma la imperiosidad de un tratamiento preventivo (24, 18).

Existe en la actualidad gran número de publica ciones, bastante rigurosas en cuanto a criterios estadís ticos, que demuestran la efectividad de la mini-dosis de heparina en la prevención de TVP. Como método de pesqui sa se ha empleado preferentemente el "scanning" de fibri nógeno marcado con yodo 131, que tiene un alto rendimien to (70 a 90 %) en la detección de TVP ; se puede obser var falsos negativos en presencia de artritis, hematomas

y edemas ; tiene el inconveniente de que es aplicable sólo desde la mitad inferior del muslo, siendo la zona ilio femoral fuente frecuente de EP (82) ; aún así, la gran mayoría de los autores sostienen que el método es de excelente rendimiento y buena discriminación.

El fibrinógeno marcado se administra por vía endovenosa, previa ingesta de 100 miligramos de yoduro de potasio para bloquear la captación de yodo radioactivo por la tiroides. El conteo de radioactividad se realiza en ambas piernas día por medio. Si se produce una TVP, se depositará en la zona afectada una mayor cantidad de fibrinógeno marcado, que originará allí un aumento de la radioactividad. El examen se considera positivo cuando existe una diferencia de 20 % o más en el conteo entre dos zonas y esta persiste por 24 ó más horas ; en ese caso se efectúa flebografía bilateral y cintigrafía pulmonar; si aparecen alteraciones cintigráficas o clínicas sugerentes de EP, se realiza arteriografía pulmonar.

La dosis de heparina más usada es de 5.000 unidades por vía subcutánea cada 12 horas, comenzando con la primera dosis dos horas antes de la intervención, para reanudarla a las 12 ó 24 primeras horas del post-operatorio ; esta dosis no produce alteraciones de las pruebas de coagulación y no se requiere controles de laboratorio (11, 24, 38). Los niveles de heparina en el plasma alcanzan a 0.13 u por ml, en tanto que con dosis clásicas de heparina éstos son de 1.3 u por ml (17, 19). La heparina sódica parece ser tan efectiva como la cálcica y más barata (17). La dosis de 5.000 u cada 8 horas no ofrece mayores ventajas y podría ocasionar más complicaciones. La inyección se efectúa en sitios alternantes de la piel del abdomen, tomando entre pulgar e índice un pliegue de piel y tejido subcutáneo ; la aguja se introduce 2 a 3 cm en ángulo recto bajo este pliegue, ya que inyecciones muy superficiales producen hematomas.

Las series quirúrgicas incluyen pacientes sometidos a cirugía abdominal, torácica y urológica. La gran mayoría de ellas demuestran una significativa reducción de la incidencia de TVP con el uso de mini-dosis de heparina. En la Tabla N° 1 se detallan las casuísticas más importantes con sus resultados (tomados de World J. Surg. 2 : 3-18, 1978).

Aunque parece obvio que al disminuir la incidencia de TVP debe disminuir también la incidencia de EP, existía hasta hace poco controversia al respecto, ya que por ser la EP relativamente infrecuente, resultados obtenidos no eran significativamente deferentes. Para lograr cifras significativas se requería de una casuística muy grande, problema que fue solucionado por Kakkar en su estudio multicéntrico, donde demuestra una disminución estadísticamente significativa de la incidencia de EP en los pacientes tratados con mini-dosis (ver Tabla N° 2 ; tomado de World J. Surg. 3-18, 1978).

Las pérdidas de sangre durante el acto operatorio y las complicaciones hemorrágicas son estadísticamente semejantes en ambos grupos, pero los pacientes tratados con mini-dosis de heparina presentan con mayor frecuencia hematomas de la herida operatoria (14).

Así los datos hasta aquí reunidos aconsejan el uso de mini-dosis de heparina como método efectivo de prevención de TVP y EP en los pacientes quirúrgicos mayores de 40 años (11, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 28, 29, 30, 38, 64, 71, 73).

Sin embargo, debe analizarse algunos casos particulares :

#### Revascularización miocárdica

Hasta un 60 % de los pacientes sometidos a

T A B L A N° 1

	Control		Mini-hep		P
	1	2	1	2	
Kakkar et al (1971)	27	26	26	4	<0.05
Williams (1972)	29	41	27	15	<0.02
Kakkar et al (1972)	39	42	39	8	<0.001
Gordon-Smith (1972)	50	42	48	8.3	<0.001
Nicolaides et al (1972)	122	24	122	0.8	-----
Gallus et al (1973)	118	16	108	2	<0.001
Ballard et al (1973)	55	29	55	3.6	<0.001
Corrigan et al (1974)	434	278	320	7.1	<0.005
Scottish study (1974)	128	37	128	12	<0.001
Rosenberg et al (1974)	71	42	46	6.5	<0.001
Gallus et al (1976)	412	16	408	4.2	<0.005
Estudio multicéntrico internacional (1975)	667	24.6	625	7.7	-----
Lahnberg et al (1974)	54	56	58	19	<0.001
Rem et al (1975)		35.8		13.3	-----
Geloven (1975)	80	25	79	5.9	<0.001
Abernethy (1974)		4.8		6.3	>0.05
Covey (1975)	52	9.6	53	7.5	>0.05

1 : Número de pacientes en cada grupo

2 : % de pacientes que desarrollaron TVP

T A B L A N° 2

N° de pacientes	% TVP	N° de muertes por EP
2076 controles	24.6	16
2045 mini-hep.	7.7 p < 0.005	2 p < 0.005

revascularización miocárdica presentan en el post-operatorio alteraciones de la coagulación de grado variable (trombocitosis, mayor agregación plaquetaria, disminución de actividad de antitrombina III, mayor generación de trombina). Considerando este hecho, el empleo de mini-dosis de heparina está particularmente indicado en este grupo.

Los pacientes con alteraciones importantes de la coagulación, especialmente si éstas están sometidas desde el período pre-operatorio, deberán ser sometidos a tratamientos anticoagulantes más enérgicos (29).

### Neurocirugía

Los estudios realizados con fibrinógeno marcado han demostrado que el 43 % de los pacientes neuroquirúrgicos presentan TVP en el post-operatorio, siendo el 90 % de esas TVP clínicamente silentes. Si bien en este grupo de pacientes no se ha establecido la efectividad de la mini-dosis de heparina en la prevención de TVP, sí se ha demostrado que su uso no provoca mayores complica

ciones (30).

Dada la absoluta seguridad que requiere el neurocirujano de no tener complicaciones hemorrágicas, se ha sugerido como alternativa la compresión neumática intermitente, que además de su efecto mecánico estimula la fibrinólisis, o el dextrán, procedimientos que en general son de menor rendimiento que las mini-dosis de heparina. (30, 31, 32, 64).

### Cirugía urológica

La cirugía urológica, y especialmente la cirugía de próstata, presenta una alta incidencia de TVP postoperatoria (71), que no ha sido posible disminuir con el uso de mini-dosis de heparina (25, 38, 64), salvo en experiencias muy aisladas (34). Otras medidas preventivas serían la compresión neumática intermitente, que en el paciente urológico tiene mejor rendimiento que la mini-dosis de heparina (35) o el dextrán 40, administrando 500 cc durante la operación y 500 cc el primer día postoperatorio (71).

### Neoplasias

Sabido es que el paciente portador de neoplasia maligna tiene mayor incidencia de TVP; las series quirúrgicas demuestran incidencia de TVP en este grupo de pacientes. Desgraciadamente ni la mini-dosis de heparina ni la compresión neumática intermitente han logrado prevenir esta complicación (25, 18, 32, 35).

### Cirugía de cadera en el paciente de edad avanzada

Generalmente se trata de pacientes con múltiples patologías sometidos a reposos prolongados, con da-

ño tisular local importante, factores que condicionan una gran tendencia trombótica. En este grupo la TVP es extremadamente frecuente, alcanzando incidencias del 50 % en los reemplazos articulares totales y del 70 % en fracturas de cadera (71). El uso de mini-dosis de heparina se ha demostrado ineficaz ; sólo el tratamiento anticoagulante clásico con cumarínicos ha demostrado real efectividad en la prevención de TVP en estos pacientes, tratamiento que en los ancianos merece mucha reserva por sus complicaciones (21, 23, 36, 38, 67).

### Anticonceptivos orales

Los anticonceptivos orales provocan disminución de la actividad de la antitrombina III, hecho que favorece una tendencia trombótica 3 a 4 veces mayor en la mujer que los consume (71). Por lo tanto, toda mujer que consuma anticonceptivos orales y deba ser operada de urgencia, debe recibir mini-dosis de heparina (38, 71). En el caso de cirugía electiva, los anticonceptivos deberán suspenderse un mes antes (8, 9, 37, 71).

### Parto y puerperio

El período perinatal se acompaña de un estado de hipercoagulabilidad ; toda mujer que se opere en este período, en especial si ya tiene antecedentes de TVP o EP previas, debe recibir mini-dosis de heparina. Debe recordarse que la heparina no cruza la placenta, ni pasa a la leche.

## MINI-DOSIS DE HEPARINA EN EL PACIENTE MEDICO

En el paciente médico se suman con frecuencia varios de los factores de riesgo de TVP ya mencionados (reposo prolongado, vejez, obesidad, insuficiencia cardíaca, neoplasias, etc.) ; huelga por lo tanto destacar el riesgo trombotico del paciente médico-quirúrgico.

Aunque este terreno no ha sido aún bien explorado, en algunas series de pacientes médicos de alto riesgo la mini-dosis de heparina disminuye la incidencia de TVP de 21.5 a 3.6 % (21).

De los pacientes que fallecen como consecuencia de un infarto del miocardio, un 24 % presenta embolias pulmonares en la necropsia (16), si bien no se ha precisado con claridad hasta qué punto puede ser importante en ellos la embolia pulmonar como causa de muerte. El uso de mini-dosis de heparina disminuye significativamente la incidencia de TVP en los pacientes con infarto, pero la repercusión que este hecho pueda tener en cuanto a disminuir la mortalidad por infarto no se ha establecido (14, 39, 40, 61).

En pacientes con cirrosis hepática avanzada se observa ocasionalmente alteraciones de la hemostasia atribuidas a una coagulación intravascular diseminada crónica (hipofibrinoginemia, trombocitopenia, hipoplasminogenemia, disminución de factores II, V y VII y aumento de los productos de degradación del fibrinógeno). En estos casos el uso de 3.000 u de heparina por vía endovenosa cada 6 horas prolonga significativamente la supervida del fibrinógeno ; sin embargo, en ensayos clínicos no se logra detener la coagulación intravascular diseminada.

En casos aislados de glomerulonefritis rápidamente progresiva, donde fenómenos de coagulación local

a nivel de pequeños vasos pueden ser importantes en la patología, se ha obtenido buena respuesta con mini-dosis de heparina (79).

### PRECAUCIONES

El uso de mini-dosis de heparina en la prevención de TVP y EP representa un real avance en clínica y, en general, no provoca trastornos de las pruebas de coagulación, ni complicaciones hemorrágicas serias (14, 38). En forma esporádica se han descrito complicaciones importantes, como hemorragias digestivas y retroperitoneales (63), aunque en el consenso general de la literatura revisada éstas son muy infrecuentes y no alcanzan significación estadística.

Con el objeto de disminuir al máximo la probabilidad de complicaciones es recomendable tener una evaluación previa de laboratorio que incluya hematocrito, tiempo de protrombina, tiempo parcial de tromboplastina y recuento de plaquetas, como asimismo indagar en la anamnesis por diátesis hemorrágica y uso de anticoagulantes orales o drogas antiplaquetarias; estas últimas deberán suspenderse a lo menos cinco días antes de usar mini-dosis de heparina.

En aquellos pacientes cuya evaluación de laboratorio esté dentro de límites normales, no se necesitará controles de laboratorio durante el tratamiento con mini-dosis.

Es aconsejable el control de laboratorio en aquellos pacientes que tienen mayor sensibilidad a la heparina (63):

- a) pacientes con insuficiencia hepática, porque tienen menor cantidad de heparinasa hepática;

- b) pacientes con insuficiencia renal, porque presentan menor excreción renal de heparina ;
- c) pacientes con trombocitopenia, porque la menor disponibilidad de factor plaquetario 4 aumenta la sensibilidad a la heparina.

#### COMENTARIO FINAL

Se ha presentado una revisión de la literatura sobre la utilidad de la mini-dosis de heparina en la prevención de TVP y EP. De este análisis se puede concluir que tal profilaxis está indicada en el paciente quirúrgico mayor de 40 años (con las consideraciones que fueron detalladas para algunos casos especiales), dadas su efectividad e inocuidad. Es muy probable que la mini-dosis de heparina sea también útil en la prevención de TVP y EP en el paciente médico y médico-quirúrgico. La utilidad del tratamiento en las patologías médicas citadas (CID crónica del cirrótico avanzado, glomerulonefritis rápidamente progresiva) requiere, para su confirmación, de un mayor número de observaciones. Cabe considerar que los métodos preventivos tradicionales, como las vendas elásticas y los ejercicios precoces, no son efectivos para la prevención de la TVP desde el punto de vista estadístico (24, 71).

Debe considerarse que la literatura revisada es en su totalidad extranjera, de modo que sería muy provechoso llegar a valorar en nuestro país los resultados del uso de mini-dosis de heparina. Las casuísticas nacionales deberán contar con un método de diagnóstico de TVP de muy buen rendimiento, ojalá confrontado con flebografía bilateral, para obtener resultados valederos ; en nuestro medio el Doppler realizado por un médico en-

trenado podría ser una buena aproximación, ya que en esas condiciones su rendimiento alcanza un 80 % con un 15 a un 20 % de falsos negativos que ocurren cuando el trombo no es oclusivo o cuando existe una vena colateral permeable sobre la vena trombosada; este método tiene una muy buena ventaja sobre el "scanning" con fibrinógeno marcado, por cuanto permite un buen examen del tercio superior del muslo.

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

1. Effect of source and concentration of thrombin and divalent cations on thrombin time of heparinized plasma.  
Am.J.Clin.Pathol. 65 : 206-212, 1976.
2. Chemistry and pharmacology of heparin.  
J.Pharm.Sci. 62 : 517-544, 1973
3. Antithrombin III and heparin.  
Brit.Med.Bull. 34 : 2-143, 1978.
4. Kinetics of heparin administration.  
Arch.Surg. 111 (4) : 403-409, 1976.
5. Heparin accelerated inhibition of activated factor X by its natural plasma inhibitor.  
Biochim.Biophys.Acta 201 : 387, 1970.
6. Identity of plasma activated factor X inhibitor with anti-thrombin and heparin cofactor.  
J.Biol.Chem. 246 : 3712-3719, 1971.
7. Rabbit plasma inhibitor of the activated species of blood coagulation factor X.  
J.Biol.Chem. 246 : 3694-3702, 1971.
8. Actions and interactions of antithrombin III and heparin.  
New Engl.J.Med. 292 : 146, 1975.
9. Antithrombin III. Theory and clinical applications.  
Am.J.Clin.Pathol. 69 : 367-374, 1974.

10. Blood coagulation in pathological thrombus formation and the detection in blood of a thrombotic tendency. Brit.Med.Bull. 34 : (2) 113-121, 1978.
11. Medical management of venous thrombosis. Ann.Rev.Med. 27 : 313-319, 1976.
12. Familial thrombosis : inherited deficiency of anti-thrombin III. Brit.Med.J. 1 : 6106, 1978.
13. Biological properties of the naturally occurring plasma inhibitor to activated factor X. J.Biol.Chem. 246 (11) : 3703-3711, 1977.
14. The current status of low-dose heparin in the prophylaxis of thrombophlebitis and pulmonary embolism. World J.Surg. 2 : 3-18, 1978.
15. Low-dose heparin and the prevention of venous thromboembolic disease. Br.Med.J. 3 (5981) : 447-449, 1975.
16. Prevention of venous thrombosis with small subcutaneous doses of heparin. JAMA 235 (18) : 1980-1982, 1976.
17. Heparin prophylaxis against fatal post-operative pulmonary embolism. Br.Med.J. 2 : 153, 1974.
18. Controlled trial of two regimens of subcutaneous heparin in prevention of post-operative deep-vein thrombosis. Lancet 1 : 1133-1135, 1972.
19. Small doses of subcutaneous sodium heparin in preventing deep venous thrombosis after major surgery. Lancet 2 : 890-893, 1972.

20. Heparin versus dextran in the prevention of deep-vein thrombosis.  
Lancet 2 : 118, 1974.
21. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis.  
New Engl.J.Med. 288 : 545, 1973.
22. Low doses of heparin in prevention of deep-vein thrombosis.  
Lancet 2 : 669, 1971.
23. Efficacy of low doses of heparin in prevention of deep thrombosis after major surgery.  
Lancet 2 : 101, 1972.
24. Preventing pulmonary embolism with heparin in low doses.  
Post.Grad.Med. 59 (5) : 8-40, 1976.
25. The prevention of deep-vein thrombosis and pulmonary embolism.  
Am.J.Surg. 135 : (3) 421, 1978.
26. Effect of low dose heparin prophylaxis on arterial oxygen tension after high laparotomy.  
Lancet 1 (7950) : 54, 1976.
27. Post-operative platelet function in patients on small subcutaneous doses of heparin.  
Acta Haematol. 57 : 266-271, 1977.
28. Prevention of fatal post-operative pulmonary embolism by small doses of heparin.  
Lancet 1 (8011) : 567-569, 1977.

29. Coagulation abnormalities in patients undergoing myocardial revascularization.  
J.Thor.Cardiovasc.Surg. 75 : 2, 168, 1978.
30. Safety of mini-dose heparin administration for neurosurgical patients.  
J. Neurosurg. 47 : 27-30, 1977.
31. Prevention of deep vein thrombosis in neurosurgical patients ; a controlled, randomized trial of pneumatic compression boots.  
Surgery 83 : 3, 354, 1978.
32. Prevention of deep vein thrombosis by intermittent pneumatic compression of calf.  
Brit.Med.J. 1 : 131, 1972.
33. Pneumatic intermittent compression legging stimulating calf muscle pump.  
Lancet 7671 : 2, 502, 1970.
34. Anticoagulants in open prostatectomies.  
J.Urol. 117 (1) : 72-74, 1977.
35. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients : a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots.  
Surgery 83 : 2, 230, 1978.
36. Preventing venous thromboembolism in elderly patients with hip fractures : studies of low-dose heparin, dipyridamole, aspirin and flurbiprofen.  
Brit.Med.J. (6060) : 535-537, 1977.
37. Oral contraceptives, antithrombin III activity, and post-operative deep vein thrombosis.  
Lancet 1 : 509, 1976.

38. Heparin as an antithrombotic agent. Low-dose prophylaxis.  
JAMA 236 : 389-391, 1976.
39. Preventing thromboembolism after myocardial infarction : effect of low-dose heparin or smoking.  
Brit.Med.J. 18-20, 1977.
40. Anticoagulant therapy in myocardial infarction.  
A.J.Med. 52 : 4, 421, 1972.
41. Fibrinogen survival in cirrhosis : improvement by low-dose heparin.  
Ann.Int.Med. 83 : 79-81, 1975.
42. Role of heparin therapy in the outcome of adult hemolytic uremic syndrome.  
Nephron 16 (4) : 292-301, 1976.
43. Anticoagulant therapy in cerebral vascular disease: current status.  
JAMA 166 : 587, 1958.
44. Anticoagulant treatment in progressive stroke.  
Brit.Med.J. 2 : 70, 1961.
45. Heparin treatment for the hemorrhagic diathesis of acute promyelocytic leukemia.  
Am.J.Med. 52 : 167-174, 1972.
46. Chronic intravascular coagulation associated with chronic myelocytic leukemia.  
Am.J.Med. 61 : 547, 1976.
47. Hyperacute renal allograft rejection in the primate.  
Am.J.Pathol. 82 (01) : 25042, 1976.

48. Heparin and chemotherapy in the management of inoperable lung carcinoma.  
Cancer 36 (1) : 129-136, 1975.
49. Hemarthrosis secondary to heparin therapy.  
Arthritis Rheum. 19 (5) : 966, 1976.
50. Thrombocytopenia occurring during the administration of heparin.  
Brit.Med.J. 3 (5986) : 746, 1975.
51. Hemorrhagic complications of heparin therapy.  
Lancet 8022 : 1, 1133, 1977.
52. Laboratory control of heparin therapy.  
J.Clin.Pathol. 24 : 542-546, 1971.
53. A prospective study of the values of monitoring heparin with the activated partial thromboplastin time.  
New Engl.J.Med. 287 : 324-327, 1972.
54. Statistical correlation and heparin sensitivity of activated partial thromboplastin time, whole blood coagulation time and automated coagulation time.  
Am.J.Clin.Pathol. 60 : 323-329, 1973.
55. In vitro comparison of the thrombin time and activated partial thromboplastin time in the laboratory control of heparin therapy.  
Am.J.Clin.Pathol. 60 : 648-650, 1973.
56. Control of heparin therapy. Sensivity of the activated partial thromboplastin time for monitoring the antithrombotic effects of heparin.  
J.Lab.Clin.Med. 73 : 320-326, 1969.

57. Clotting factor assays on plasma from patients receiving intramuscular or subcutaneous heparin. *Am.J.Med.Sci.* 234 : 678, 1957.
58. Local infusion of urokinase and heparin into renal arteries in impending renal cortical necrosis. *Brit.Med.J.* 5996 : 547549, 1975.
59. Fibrin degradation products and the role of coagulation in persistent glomerulonephritis. *Ann.Int.Med.* 74 : 853-859, 1971.
60. Measurement of heparin in patients receiving subcutaneous heparin therapy. *Brit.J.Haematol.* 30 (2) : 139-144, 1975.
61. Coronary occlusion treated with small doses of heparin. *Acta Med.Scand.* 186 : 519, 1969.
62. A plan of heparinization of the surgical patient to prevent post-operative thromboembolism. *Surg.Gynecol.Obstet.* 115 : 75, 1962.
63. Complications of small-dose prophylactic heparinization. *Am.J.Surg.* 130 (5) : 570-574, 1975.
64. Prophylaxis of post-operative leg vein thrombosis by low-dose subcutaneous heparin or peroperative calf muscle stimulation : a controlled trial. *Brit.Med.J.* 1 : 649, 1975.
65. Low-dose heparin in post-operative patients. *Arch.Surg.* 110 : 1021-1025, 1975.

66. Failure of low-dose heparin to improve efficacy of peroperative intermittent calf compression in preventing post-operative deep vein thrombosis.  
Brit.Med.J. 3 (5981) : 458-460, 1975.
67. Can death from venous thromboembolism be prevented in elderly with hip fractures?  
Am.Heart J. 95 : 2, 139, 1978.
68. Systemic heparin in major vascular operations.  
Surg.Gynecol.Obstet. 144 (5) : 753, 1977.
69. Monitoring of intraoperative heparinization in vascular surgery.  
Surgery 80 : 5, 651-643, 1976.
70. Natural history of post-operative deep vein thrombosis.  
Lancet 2 : 231, 1969.
71. Clinical management of venous thromboembolism.  
Brit.Med.Bull. 34 : 2, 169, 1978.
72. Diagnosis of deep vein thrombosis.  
Brit.Med.Bull. 34 : 2, 163, 1978.
73. Management of heparin therapy.  
New Engl.J.Med. 292 : 20, 1046, 1975.
74. Therapeutic guidelines for heparin administration in thromboembolic disease.  
Post Grad.Med. 62 (2) : 157-161, 1977.
75. Control and complications of intermittent heparin therapy.  
Surg.Gynecol.Obstet. 145 : 3, 338-342, 1977.

76. Anticoagulant activity of heparin in intravenous fluids.  
J.Clin.Pathol. 28: 494-497, 1975.
77. Effect of heparin in anticoagulant doses on the electrocardiogram and cardiac enzymes in patients with myocardial infarction.  
Am.J.Cardiol. 37: 4, 605-607, 1976.
78. Effects of heparin in large doses on the extent of myocardial ischemia after coronary occlusion in the dog.  
Am.J.Cardiol. 37: 4, 559-604, 1976.
79. Low dosage heparin in rapidly progressive glomerulonephritis.  
Arch.Intern.Med. 136: 9, 995-999, 1976.
80. Hemostasis manual.  
Laurence A.Harker ; 5a.Ed., 1976.
81. Biological actions of heparin.  
Semin.Haematol. 14: 4, 1977.
82. The limited utility of fibrinogen I 125 leg scanning.  
Arch.Intern.Med. 138: 143-148, 1979.
83. Heparin in the treatment of experimental peritonitis.  
Ann.Surg. 187: 3, 294, 1978.