

VASCULAR PERIFERICO

COMPARACION ENTRE LA HEPARINA DE BAJO PESO MOLECULAR** Y LA HEPARINA NO FRACCIONADA

A Encke, K. Breddin*

SUMMARY:

In a prospective, randomized multicentre trial the efficacy and safety of the low molecular weight heparin (LMWH) fraction and unfractionated calcium heparin were compared for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Of 1909 patients included in the trial 1896 underwent abdominal surgery and received either one daily subcutaneous injection of 7500 anti-Xa units L.M.W.H. or 5000 units calcium heparin three times a day subcutaneously. Elastic compression stockings were worn by both groups of patients in the postoperative period. Before randomization the patients were stratified in two subgroups with or without malignant disease. To assess the rate of deep

vein thrombosis (DVT), ¹²⁵I-labelled fibrinogen leg scanning was performed daily for 7 postoperative days. Positive results were confirmed by phlebography whenever possible. Venous thrombosis occurred in 27 of 960 patients (2.8 per cent) given L.M.W.H. and in 42 of 936 patients (4.5 per cent) given calcium heparin ($P=0.034$): The rates of proximal vein thrombosis were 0.4 per cent (4 patients) and 1.4 per cent (13 patients) respectively ($P>0.05$). Pulmonary embolism occurred in 2 of 960 patients (0.2 per cent) treated with L.M.W.H. and in 5 of 936 patients (0.5 per cent) treated with calcium heparin. The two treatments were equally well tolerated. Intra and postoperative blood loss, the number of wound haematomas as well as frequency and volume of transfusions were similar in both groups. The present trial demonstrates that a single daily subcutaneous injection of L.M.W.H. is more effective than the established low dose subcuta-

*Department of Surgery, University of Frankfurt/Main, Theodor-Stern-Kai 7, D-6000 Frankfurt/Main 70, RFA

**Fraxiparine. Heparina de bajo peso molecular. Sanofi-Winthrop

neous heparin prophylaxis with 500 units three times per day in preventing postoperative DVT after abdominal surgery in patients wearing compression stockings.

Keywords: Low molecular weight heparin, L.M.W.H., Heparin, Vein thrombosis, Pulmonary embolism, ¹²⁵I-labelled fibrinogen leg scanning, Thrombosis prevention, Abdominal surgery.

Segundo fascículo

RESULTADOS

Pacientes y operaciones: En total, se consideró aptos para el estudio a 1.909 pacientes a quienes se distribuyó aleatoriamente. Sin embargo, 13 de ellos no recibieron ni Fraxiparin ni Calciparin, por lo que se han excluido del análisis de eficacia y tolerancia (tabla 1). De los 1.896 pacientes que se incluyeron en el estudio, a 960 se les administró H.B.P.M. a 936 heparina cálcica. Un total de 35 pacientes (21 del grupo de H.B.P.M. y 14 del de heparina cálcica) no recibieron la medicación completa del estudio por diversos motivos. Sin embargo, se han incluido a todos ellos en el análisis final. Los grupos de tratamiento no diferían en las características básicas de edad, sexo, peso, factores de riesgo y tipo y duración de la intervención. Más del 90% de las operaciones se realizaron bajo anestesia general. La proporción de pacientes con enfermedades malignas fue de aproximadamente un 37% en ambos grupos de tratamiento.

Eficacia: Un total de 70 pacientes presentaron TVP isotópicas. Se practicaron flebografías en 26 de ellos (37%), así como en 1 paciente que presentó únicamente signos clínicos de TVP. En los demás casos pacientes y médicos rechazaron la exploración dada la ausencia de síntomas clínicos. El porcentaje de pacientes a los que se practicó la flebografía esaba distribuido por igual en los 2 grupos de tratamiento: 10 (37%) en el grupo de H.B.P.M. y 17 (40%) en

el de heparina cálcica. Tres de las flebografías fueron negativas. En uno de estos pacientes el resultado falso positivo de la gammagrafía de la pierna se debió a una tromboflebitis superficial. En estos 3 pacientes se consideró que no había TVP. En consecuencia, el número de TVP diagnosticadas por estos 2 métodos fue de 67. En 1 paciente del grupo de heparina cálcica se sospechó clínicamente una TVP a pesar de que la gammagrafía de la pierna fuera negativa. En este caso se verificó la existencia de una trombosis de la vena ilíaca mediante flebografía. Otro paciente del grupo de H.B.P.M. presentó síntomas clínicos de TVP. Sin embargo, se negó a que se le practicara una gammagrafía de la pierna y su estado general no permitía la realización de una flebografía. Puesto que los signos clínicos eran intensos, se consideró que había presentado una TVP. En consecuencia, el número de pacientes con TVP para el análisis final fue en total de 69. La proporción de gam-

TABLA 4.
Tolerancia en relación con la hemorragia

	Grupo de tratamiento	
	Fraxiparin (n=960)	Heparin cálcica (n=936)
Pacientes con aumento de pérdidas hemáticas durante la intervención	81 (8,4%)	90 (9,6%)
Aumento de la hemorragia postoperatoria**	47 (4,9%)	42 (4,5%)
Pacientes con transfusión de sangre		
Peroperatoria**	187 (19,5%)	183 (19,6%)
Volumen (ml)*	1.039 ± 658	1.225 ± 927
Postoperatoria**	150 (15,6%)	144 (15,4%)
Volumen (ml)*	964 ± 818	1.033 ± 1.051
Volumen de drenaje postoperatorio (ml)*	315 ± 437	321 ± 414
Pacientes con hematoma en la herida	83 (8,6%)	86 (9,2%)
Hemoglobina (g/100 ml)*		
Antes de la cirugía	13,8 ± 1,9	13,8 ± 1,8
3 días después de la cirugía	12,6 ± 1,9	12,7 ± 1,8
7 días después de la cirugía	12,8 ± 1,7	12,9 ± 1,7
Pacientes con macrohematuria	96	90

*Valores medios ± DE; **son posibles respuestas múltiples; n: número de pacientes.

TABLA 5. Datos descriptivos en paciente con y sin enfermedad maligna				
	Pacientes con cáncer		Pacientes sin cáncer	
	Fraxiparin (n=355)	Heparina cálcica (n=349)	Fraxiparin (n=605)	Heparina cálcica (n=587)
Edad (años)*	63 ± 11	64 ± 11	59 ± 12	58 ± 11
Trombosis venosa profunda	15 (4,2%)	19 (5,4%)	12 (2,0%)	23 (3,9%)
Duración de la cirugía (min)*	167 ± 89	164 ± 87	94 ± 53	97 ± 68
Pacientes con excesiva hemorragia durante la intervención	57 (16,1%)	55 (15,8%)	24 (4,0%)	35 (6,0%)
Pacientes con transfusión de sangre postoperatoria	106 (29,9%)	107 (30,7%)	44 (7,3 %)	37 (6,3%)
Volumen de drenaje postoperatorio (ml)*	478 ± 522	462 ± 502	182 ± 291	199 ± 267

* Medida ± DE; n: número de pacientes.

magraffías y flebograffías positivas fue comparable en los 2 grupos de tratamiento (fig.1). La diferencia en la frecuencia de la TVP en los 2 grupos fue estadísticamente significativa. De los 960 pacientes tratados con Fraxiparin, 27 (2.8%) desarrollaron TVP, frente a 42 de los 936 pacientes (4.5%) a quienes se administró heparina cálcica ($p < 0.05$, tabla 2). Las trombosis de venas proximales, según lo determinado en las gammagraffías, se observaron en 4 pacientes del grupo de H.B.P.M. (0.4%) y en 13 pacientes (1,4%) del grupo de heparina cálcica. Esta diferencia fue significativa ($p < 0,05$). Trece pacientes (5 del grupo de H.B.P.M. y 8 del heparina cálcica) presentaron trombosis bilaterales. Se observaron signos clínicos de TVP en 3 pacientes tratados con Fraxiparin y en 9 tratados con heparina cálcica. El 71% de las TVP observadas en ambos grupos se produjeron durante los primeros 3 días del período postoperatorio (fig.2). En la tabla 3 se presenta la incidencia de trombosis en los diversos centros. Dos pacientes tratados con Fraxiparin desarrollaron signos clínicos de embolia pulmonar. En un paciente que clínicamente había presentado un embolia pulmonar a las 8 horas de la intervención no pudo obtenerse una confirmación de la misma con exploraciones diagnósticas. En otro paciente la embolia se produjo 1 día después de finalizado el período de observación. El diagnóstico se verificó mediante angiografía. En este paciente la gammagraffía de las

piernas había sido negativa durante el estudio. Cinco pacientes del grupo de heparina cálcica presentaron embolias pulmonares. El diagnóstico clínico se confirmó mediante una gammagraffía de perfusión-ventilación en 3 casos. Dos de estos pacientes no presentaban TVP detectable. Un paciente sufrió una embolia pulmonar 2 días después y otro 9 días después de finalizado el estudio. Otro enfermo experimentó síntomas clínicos leves de embolia pulmonar, pero no se le efectuaron exploraciones diagnósticas específicas. Este paciente desarrolló una TVP isotópica confirmada por flebografía 2 días después. Un paciente con una TVP bilateral y proximal sufrió una embolia pulmonar mortal a los 12 días de la intervención. En la autopsia se confirmó que la embolia pulmonar había sido la causa de la muerte. Los datos sobre embolias pulmonares no se incluyeron en el análisis inicial del resultado.

Tolerancia: La valoración de la tolerancia en cuanto a la hemorragia se efectuó en el período per y postoperatorio (tabla 4). La hemorragia durante el período postoperatorio se evaluó de diversas maneras, por ejemplo, pérdidas hemáticas superiores a lo habitual por los drenajes, necesidades de transfusión o de una nueva laparotomía, o suspensión del tratamiento por aparición de hemorragias. Los hematomas de las heridas se registraron por separado. No hubo diferencias entre los 2 grupos de tratamiento por lo que se refiere a las hemorragias. Veintitrés

pacientes fallecieron durante el período de observación o durante el mes siguiente al mismo. Un paciente, al que se había asignado el tratamiento con H.B.P.M., no recibió ninguna inyección porque falleció por insuficiencia cardíaca el día antes de la intervención. De los otros 10 pacientes del grupo de H.B.P.M., seis murieron durante el período de observación y cuatro después del estudio. Las causas de las muertes fueron las siguientes: infarto de miocardio (cuatro), insuficiencia cardíaca (dos), shock séptico (dos) y cáncer avanzado (uno). Un paciente falleció súbitamente al día siguiente de la intervención. La autopsia descartó TVP, embolia pulmonar e infarto de miocardio, pero no se pudo identificar la causa de la muerte. En el grupo de heparina cálcica fallecieron 5 pacientes durante el estudio y siete después del período de observación. Las causas de las muertes fueron: infarto de miocardio (dos), insuficiencia cardíaca (dos), shock séptico (uno), cáncer avanzado (tres), insuficiencia renal o hepática (dos) y embolia pulmonar (uno). Un paciente falleció de forma súbita al tercer día del período postoperatorio. No se observaron signos de embolia pulmonar, TVP o infarto de miocardio. No pudo realizarse la autopsia. Del total de 23 pacientes que fallecieron durante o después del estudio, 13 tenían una enfermedad maligna.

Resultados de laboratorio: Durante el tratamiento con H.B.P.M. el tiempo parcial de tromboplastia activada y el tiempo de trombina estaban prolongados en < 5% en comparación con los valores previos a la intervención. La prolongación media del tiempo parcial de tromboplastina activada en los pacientes tratados con heparina cálcica era de un 10% en comparación con los valores iniciales. La disminución de las concentraciones de antitrombina III después de la intervención fue de alrededor de un 10% en ambos grupos de tratamiento estudiados. Las concentraciones séricas de aminotransferasas y gammaglutamil transpeptidasa mostraron una tendencia general al aumento en ambos grupos de tratamiento. Los valores medios se incrementaron en un 20-30% con el tratamiento de

H.B.P.M. y en un 25-50% con el de heparina cálcica entre el día antes de la intervención y el séptimo día del período postoperatorio.

Pacientes con enfermedades malignas: Las enfermedades malignas fueron la causa de la intervención quirúrgica en 694 pacientes. Diez de los pacientes operados tenían una enfermedad maligna conocida que no fue la causa de que se practicara la intervención. En los pacientes con enfermedad maligna las intervenciones fueron más prolongadas que en los que no tenían cáncer (tabla 5) y hubo también una mayor tendencia a la hemorragia durante y después de la cirugía, siendo necesarias más transfusiones de sangre. La frecuencia de la TVP fue superior en los pacientes con enfermedad maligna. Además, estos pacientes eran de edad más avanzada. No se observó en ellos ningún caso de embolia pulmonar.

DISCUSION

La incidencia de la trombosis en este estudio fue del 2,8% en el grupo de Fraxiparin y del 4,5% en el de heparina cálcica. Estos resultados son similares a los datos publicados por Kakkar y Murray¹⁸. En el trabajo de estos autores las frecuencias de trombosis venosas postoperatorias fueron del 2,5% (estudio a doble ciego) y del 2,9% (estudio abierto) en los grupos de tratamiento que recibieron H.B.P.M. En el citado estudio¹⁸ el grupo control recibía dos inyecciones diarias de heparina cálcica no fraccionada. En el estudio que ahora presentamos se comparó el efecto de 3 inyecciones diarias de 5.000 unidades de heparina no fraccionada cada una con el de 1 inyección diaria de Fraxiparin. En el grupo de heparina cálcica el porcentaje de pacientes que presentaron TVP en nuestro ensayo fue inferior (4,5%) a lo esperado en base a los datos anteriormente publicados (7,7%)¹⁶. Por lo que se refiere a la elevada proporción de pacientes con enfermedades malignas (casi un 40%), que tienen un riesgo superior de presentar TVP postoperatoria, la frecuencia de la TVP fue muy baja en el grupo de H.B.P.M. Además de una reducción significativa en el número to-

tal de TVP se observaron menos trombosis de venas proximales. La aparición de las TVP en este ensayo concuerda con los datos registrados por Gruber⁹. En ambos grupos aproximadamente un 70% de las trombosis se produjeron entre el día de la intervención y el tercer día del período post-operatorio. No pudo confirmarse el retraso anteriormente descrito en el inicio de la TVP en los pacientes tratados con una HBPM distinta². En el grupo de H.B.P.M. se observó una menor incidencia de embolias pulmonares y no hubo ninguna mortal. En este grupo hubo 1 embolia pulmonar clínica y otra confirmada angiográficamente (0,2%), mientras que en el grupo de heparina cálcica hubo 5 casos (0,5%), tres de los cuales se confirmaron con gammagrafías de perfusión-ventilación y otro en la autopsia. Estos datos indican que el Fraxiparin puede prevenir la embolia pulmonar postoperatoria en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas abdominales. Los resultados obtenidos con la heparina cálcica son similares a los descritos en un estudio multicéntrico internacional¹⁶ y el estudio suizo -escandinavo¹⁰. En investigaciones anteriores se han comparado distintas HBPM con la heparina no fraccionada¹⁷⁻²⁸. En 3 estudios se observó una mayor tendencia a la hemorragia en los pacientes tratados con HBPM²⁷⁻²⁻²⁰. La hemorragia excesiva pudo haber sido causada por la administración de dosis más altas, lo que parece probable teniendo en cuenta los mayores niveles de anti-Xa en los grupos de HBPM. La sustancia utilizada en el presente estudio no aumentó las complicaciones hemorrágicas. La tolerancia respecto a la hemorragia fue muy similar en ambos grupos de tratamiento. Además, la reducción postoperatoria en un 10% en la antitrombina II fue comparable también en ambos grupos. Anteriormente se había descrito un aumento de las concentraciones de aminotransferasa y gamma-glutamyl transpeptidasa en suero con la heparina a dosis bajas²³. En nuestro trabajo se observó una tendencia similar pero moderada. El incremento fue menos pronunciado con el Fraxiparin. Sin embargo, no está clara aún cuáles

son la causa e importancia de las variaciones observadas en las concentraciones de transaminasa durante el tratamiento con la heparina. Salzman²⁵ y Hirsh et al¹⁴ han revisado recientemente el desarrollo de las HBPM como fármacos antitrombóticos, sus perfiles bioquímicos y farmacológicos y su introducción en el uso clínico. Como demuestra este trabajo algunas HBPM parecen ser tan eficaces o más que la heparina convencional en la prevención de la trombosis postoperatoria después de una intervención de cirugía general. Aún no está claro por qué en distintos ensayos clínicos de este tipo el porcentaje de pacientes con TVP isotópicas varía entre el 2,5 y el 17% (Sasahara et al²²). Las diferencias en la selección de los pacientes o en las medidas profilácticas postoperatorias pueden ser las responsables de algunas de las variaciones observadas. En este estudio todos los pacientes llevaron medias de compresión. Es posible que el bajo porcentaje de trombosis postoperatorias estuviera influido por esta técnica. En este estudio el porcentaje de trombosis varió entre los diversos centros participantes. La máxima incidencia de TVP en los dos grupos de tratamiento se observó en el centro de Berlín. La única diferencia importante entre los pacientes de éste y de otros centros es que en Berlín no se operó a ningún paciente de hernia. El método utilizado para detectar los trombos, así como la distribución de edades y el porcentaje de pacientes con enfermedades malignas no diferían de los observados en otros centros. En la mayoría de los estudios recientes las complicaciones hemorrágicas han sido bajas tanto en el grupo de heparina como en el de HBPM. Sin embargo, está por establecer aún si las concentraciones plasmáticas elevadas de anti-Xa en un paciente dado se correlacionan con una mayor tendencia a la hemorragia o si otros efectos de la heparina intensifican el sangrado. Los resultados de recientes estudios con distintas HBPM llevan a la conclusión de que para cada una de estas sustancias se requiere una pauta de dosificación óptima distinta y que su eficacia y seguridad en comparación con la de la

heparina no fraccionada son distintas. Ello puede deberse al hecho de que esas sustancias difieren en sus características fisicoquímicas, como la longitud media de la cadena, la distribución de peso molecular, el grado de sulfatación y la densidad de carga³. En consonancia con ello se observa una heterogeneidad en las acciones farmacológicas de estas distintas fracciones en cuanto a la Inhibición de las proteasas, la afinidad por la antitrombina III, la biodisponibilidad y vida media, la interacción con las plaquetas, el efecto antitrombótico, el efecto hemorrágico y la actividad profibrinolítica⁷. Así pues, cada HBPM es un fármaco distinto y su perfil clínico debe valorarse individualmente. Los resultados de este estudio ponen de manifiesto que la HBPM es eficaz y segura para la prevención de los episodios tromboembólicos en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas abdominales. En comparación con la heparina cálcica convencional administrada mediante 3 inyecciones de 5.000 unidades al día, una sola inyección diaria de 7.500 unidades de anti-Xa de Fraxiparin redujo la incidencia de TVP del 4,5 al 2,8%. Según los criterios estadísticos utilizados en esta investigación (prueba exacta de Fisher de un solo lado), esta diferencia es estadísticamente significativa, con una ligera superposición de los intervalos de confianza del 95% de doble lado (H.B.P.M. 1,9-4,1% heparina cálcica 3,3-6,0% calculados según el método de Pearson-Clopper¹¹). Además, una sola inyección al día de esta HBPM puede prevenir la embolia pulmonar. El porcentaje de hemorragias observado después del tratamiento con Fraxiparin no fue superior al hallado después del tratamiento con heparina cálcica.

AGRADECIMIENTO

Damos las gracias a las enfermeras, médicos y cirujanos de los hospitales participantes por su cooperación durante la realización de este estudio. Agradecemos también la ayuda de la Sra. G. Neumueller en la preparación del manuscrito. Nuestro reconocimiento a los Drs.

F.X. Frapaise y M.D. Vandenbroek, de París, Francia; a los Drs. J. Dricot y E. Masuy, de Bruselas, Bélgica y a los Drs. M. Cortes y J. Heras, de Barcelona, España, por la coordinación y control del estudio en sus respectivos países. Estamos en deuda también con los médicos de las divisiones de medicina nuclear de los hospitales participantes, en particular con los Drs. P. Georgi, de Heidelberg, K. Hahn, de Mainz, y C. Reiners, de Wuerzbur, por su amable ayuda.

APENDICE

THE EUROPEAN FRAXIPARIN STUDY (EFS) GROUP

Comité de publicaciones: A. Encke y K. Breddin, Divisions of Surgery and Angiology, University Frankfurt, República Federal de Alemania; M. Bieholdt, Clinical Research Division, Labaz GmbH, Munich, República Federal de Alemania; K. Koppenhagen, Division of Nuclear Medicine, University Clinic Steglitz, Berlín Oeste, República Federal de Alemania; I. Kempa, Division of Surgery, Central Hospital St-Juergenstrasse, Bremen, República Federal de Alemania; W. Haase, Institute for Numerical Statistics, Koeln, República Federal de Alemania.

Otros miembros del Grupo EFS:

República Federal de Alemania. H. Stiegler, University Hospital Grosshadern, Munich; P. Kujath, University Hospital, Wuerzburg; J. Jonas y R. Schramm, Bruchsal Hospital, Bruchsal; W. Pitsch, University Hospital, Mainz; H. Hoerth, University Hospital, Tuebingen; N. Bender y T. Seth, University Hospital, Frankfurt; H. Buhr y S. Fischer, University Hospital, Heidelberg. España. E. Rocha, Clínica Universitaria, Pamplona; J.L. Navarro, Hospital Ramón y Caja, Madrid; S. SanchoFornos, Hospital La Fe, Valencia; J.M. Capdevila, Hospital Príncipes de España, Barcelona. Bélgica. J. Nemery, St. Jan Ziekenhuis Hospital, Brujas; R. de Keuleneer, y M. Meesen, Centre Hospitalier Reine Fabiola, Auvelais. Francia. G. Braillon, Hospital Jules Courmont, Lyon; J. Comiti y E. Jean,

Centre Hospitalier de la Timone, Marsella, J.H. Alexandre, Hospital Broussais, París, Y. Chappuis, Hospital Cochin, París; J.L. Gouzi, Purpan Medical Centre, Toulouse.

RESUMEN

Se han comparado en un estudio multicéntrico, prospectivo y randomizado, la eficacia y seguridad de la fracción de heparina de bajo peso molecular (HBPM) con la de la heparina cálcica no fraccionada para la prevención de la trombosis venosa profunda postoperatoria. De los 1.909 pacientes incluidos en el estudio, a un total de 1.896 se les practicaron intervenciones de cirugía abdominal, siendo tratados bien con una inyección subcutánea diaria de 7.500 unidades anti-Xa de H.B.P.M., bien con 5.000 unidades de heparina cálcica 3 veces al día por vía subcutánea. Ambos grupos de pacientes llevaron medias elásticas de compresión durante el período postoperatorio. Antes de la distribución aleatoria se estratificó a los pacientes en 2 subgrupos según sufrieran o no una enfermedad maligna. Para valorar la presencia según sufrieran o no una enfermedad maligna. Para valorar la presencia de trombosis venosa profunda (TVP), se obtuvieron diariamente gamagrafías de la pierna con fibrinógeno marcado con ^{125}I durante los 7 días siguientes a la intervención. Los resultados positivos se confirman mediante flebografía siempre que fue posible. Se produjeron trombosis venosas en 27 de los 960 pacientes (2,8%) a los que se había administrado H.B.P.M. y en 42 de los 936 pacientes (4,5%) que habían recibido heparina cálcica ($p=0,034$). Los porcentajes de trombosis en venas proximales fueron del 0,4% (4 pacientes) y del 1,4% (13 pacientes) respectivamente ($p<0,05$). Se produjeron embolias pulmonares en 2 de los 960 pacientes (0,2%) tratados con H.B.P.M. y en 5 de los 936 (0,5%) tratados con heparina cálcica. Los 2 tratamientos fueron igualmente bien tolerados. La pérdida hemática intraoperatoria y postoperatoria, el número de hematomas de la herida y la frecuencia y volumen de las transfusiones fueron similares en ambos gru-

pos. Este estudio demuestra que una sola inyección subcutánea diaria de H.B.P.M. es más eficaz que la profilaxis establecida de dosis bajas de heparina subcutánea con 5.000 unidades 3 veces al día para la prevención de la TVP postoperatoria después de intervenciones quirúrgicas abdominales en pacientes que llevan medias de compresión.

Palabras clave: Heparina de bajo peso molecular, H.B.P.M., heparina, trombosis, venosa, embolia pulmonar, gamagrafía de la pierna con fibrinógeno marcado con ^{125}I prevención de la trombosis, cirugía abdominal.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Bruce LD, Pareed J. An objective assessment of the interaction of heparin and its fractions with human platelets. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 190-8.
- 2.- Bergqvist D, Burmark US, Frisell J et al. Low molecular weight heparin once a day compared with conventional low dose heparin. A prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73: 204-8.
- 3.- Cade JF, Buchanan MR, Boneu B et al. A comparison of the antithrombotic and haemorrhagic effects of low molecular weight heparin fractions: the influence of the method of preparation. *Thromb Res* 1984; 35:613-25
- 4.- Carter CJ, Kelton JG, Hirsh J, Geat M. Relationship between the antithrombotic and anticoagulant effects of low molecular weight heparin. *Thromb Res* 1981; 21:169-74
- 5.- Doutrémepuich C, Toulemonde F, Bousquet F, Bonini F. Comparison of the haemorrhagic effects of unfractionated heparin and a low molecular weight heparin fraction (Cy 216) in rabbits. *Thromb Res* 1986; 43: 691-5.
- 6.- Fared J. Development of heparin fractions: Some overlooked considerations. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 227-36.
- 7.- Fared J, Hoppensteadt D, Walenga JM, Huang X. A comparative study on the in vitro and in vivo activities of seven low molecular weight heparins. *hemostasis* 1988; 18 (Suppl. 3): 3-15.
- 8.- Fared J, Walenga JM, Hoppensteadt DA, messmore HL. Studies on the profibrinolytic actions of heparin and its fractions. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 199-207.
- 9.- Gruber UF. Prophylaxe der tiefen Venenthrombosen und Lungenembolien in der Chirurgie. In: Joller F, Duckert F, Eds. *Thrombose und Embolie*. Stuttgart: Schattauer Verlag, 1983: 474-482.
- 10.- Gruber UF, Saldeen T, Brokop T et al. Incidencies of fatal postoperative pulmonary embolism after prophylaxis with dextran 70 and low-dose heparin: An international multi-center study. *Br Med J* 1980; 280: 69-72.
- 11.- Hartung Joachim. *Statistik, Lehr- und Handbuch der Angewandten Statistik*. München, Wien: R. Oldenbourg Verlag, 1987:203.
- 12.- Hazenberg J, Wuerzner B, Zimmermann R. Bioavailability and antagonization of the low molecular weight heparin CY 216 in man. *Thromb Res* 1986; 44:549-54.13.- Hirsh J, Ofosu F, Buchanan M. Rationale behind the development of low molecular weight heparin derivatives. *Semin Thromb Hemost* 1985; 11: 13-16.
- 14.- Hirst J, Ofuso FA, Levine M. The development of low molecular weight heparins for clinical use. In: Verstraete M, Vermeylen J, Lijnen HR, Arnout J, ed *Thrombosis and Haemostasis and Leuven University Press, Leuven, 1987: 425-48.*
- 15.- Holmer E, Mattsson C, Nilsson S. Anticoagulant and antithrombotic effects on heparin and low molecular weight heparin fragments on rabbits. *Thromb Res* 1982; 25: 475-85.
- 16.- International multicenter trial. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet* 1985; ii: 45-51.
- 17.- Kakkar VV, Djaferi B, Fok J, Fletcher M, Scully MF, Westwick J. Low-molecular-weight heparin and prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br Med J* 1982; 284: 375-9.
- 18.- Kakkar VV, Murray WJG. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY 216) in preventing postoperative venous thrombo-embolism: a cooperative study. *Br J Surg* 1985; 72: 786-91.
- 19.- Kakkar VV, Nicolaidis AN, Renney JTG, Friend JR, Clarke MB. ^{125}I -

- labeled fibrinogen test adapted for routine screening for deep-vein thrombosis. *Lancet* 1970; i: 540-2.
- 20.- Koller m, Schoch U, Buchmann P, Largiadèr F, von Felten A, Frick PG. Low molecular weight heparin (KABI 2165) as thromboprophylaxis in elective visceral surgery. *Thromb Haemost* 1986; 56: 243-6.
- 21.- Lane DA, MacGregor IR, Van Ross m, Cella , Kakkar VV. Molecular weight dependence in the anticoagulant properties of heparin: intravenous and subcutaneous administration of fractionated heparins to man. *Thromb Res* 1979; 16: 651-62.
- 22.- Multicenter Trial Committee: Dihydroergotamin- heparin prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. a multicenter trial. *JAMA* 1984; 251: 2960.
- 23.- Nielsen HK, Husted SE, Koopmann HD et al. Heparin-induced increase in serum levels of aminotransferases. *Acta med Scand* 1984; 215: 231-3.
- 24.- Salzman EW, Rosengerg RD, Smith MH, Linden JN, Favreau L. Effects of heparin and heparin fractions on platelet aggregation. *J Clin Invest* 1980; 65: 64-73.
- 25.- Sasahara AA, Kopenhagen K, Haering R, Wetzel D, Wolf H. Low molecular weight heparin plus dihydroergotamine for prophylaxis of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1986; 73: 697-700.
- 26.- Salzman EW. Low molecular weight heparin: is small beautiful? *N Engl J Med* 1986; 315: 957-9.
- 27.- Schmitz-Huebner U, Buentz H, Freise G et al. Clinical efficacy of low molecular weight heparin in postoperative thrombosis prophylaxis. *Klin Wochenschr* 1984; 62: 349-53.
- 28.- Turpie AGG, Levin MN, Hirsh J et al. A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med* 1986; 315: 925-9.
- 29.- Vairel EG, Bouty-Boye H, Toulemonde F, Doutrépeuch C, Marsh NA, Gaffney PJ. Heparin and low molecular weight fraction enhances thrombolysis and by this pathway exercises a protective effect against thrombosis. *Thromb Res* 1983; 30: 219-24.
- 30.- Yin ET, Wessler S, Butler JV. Plasma heparin: a unique, practical, submicrogram-sensitive assay. *J Lab Clin Med* 1973; 81: 298-310.