

Anticoagulantes: Farmacología, mecanismos de acción y usos clínicos

Carlos Trejo I.

RESUMEN

El tratamiento anticoagulante es una indicación frecuente en clínica, tanto en el área médica como en la quirúrgica. La presente es una revisión de la literatura internacional sobre los agentes anticoagulantes que con mayor frecuencia se utilizan en nuestro medio. Se enfatiza en los aspectos prácticos de esta terapia aclarando las indicaciones, las ventajas, las principales precauciones y el manejo de los efectos adversos de la heparina no fraccionada, las heparinas de bajo peso molecular y los anticoagulantes cumarínicos. (Palabras claves/Key words: Tratamiento anticoagulante/Anticoagulant treatment; Heparina no fraccionada/Unfractionated heparin; Heparina de bajo peso molecular/Low-molecular-weight heparin; Anticoagulantes orales/Oral anticoagulants).

INTRODUCCIÓN

Los anticoagulantes son un grupo de sustancias de distinta naturaleza química relacionados por su efecto biológico. Se pueden dividir en:

Anticoagulantes de acción directa: aquellos que por sí solos son capaces de inhibir la cascada de la coagulación. Ejemplos: inhibidores directos de trombina (hirudina, argatroban).

Anticoagulantes de acción indirecta: aquellos que mediante su interacción con otras proteínas o actuando en otras vías metabólicas, alteran el funcionamiento de la cascada de la coagulación. Ejemplos: inhibidores mediados por antitrombina III (heparina no fraccionada, heparinas de bajo peso molecular, danaparoides sódico); inhibidores de la síntesis de factores de coagulación (derivados del dicumarol).

Pueden administrarse por vía parenteral (subcutánea o endovenosa) para inducir un estado hipocoagulante en forma rápida. En clínica esta ruta se usa, habitualmente, por cortos períodos de tiempo. Cuando se administran por

vía oral el efecto anticoagulante, es de lenta instalación. En general, esta vía es utilizada en los tratamientos de mantención.

HEPARINA NO FRACCIONADA (HNF)

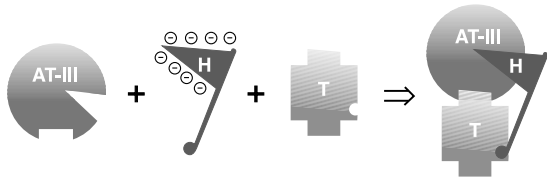
Es una mezcla de glicosaminoglicanos extraída del cerdo o bovino, con un variable número de residuos que les dan cargas negativas. Existen formas comerciales con pesos moleculares entre 5 y 30 kd (media 15 kd).

Mecanismo de acción

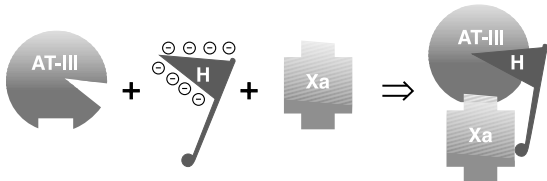
Se une a antitrombina III (ATIII), produciendo un cambio conformacional que aumenta la capacidad inhibitoria de esta enzima sobre los factores de coagulación: trombina, Xa y IXa. Para que la inactivación de trombina sea acelerada debe formarse un complejo terciario de ATIII + heparina + trombina. El factor Xa sólo requiere del cambio conformacional.

La limitación biológica de la reacción está determinada por la incapacidad del complejo ATIII+heparina de inhibir al factor Xa y a la trombina que ya están unidas al coágulo (Figura 1).

1. Efecto de HNF sobre Trombina



2. Efecto de HNF sobre factor Xa.



Farmacocinética

La vida media de la heparina depende del tamaño de las moléculas y de la dosis administrada.

Su depuración ocurre por depolimerización intracelular, siendo las moléculas más grandes las que más rápido se depuran. El sistema es saturable, de modo que una dosis de 100 UI/kg en bolo e.v. es depurada en 1 hora, mientras una de 25 UI/kg sólo en media hora.

Sus cargas negativas la unen de forma inespecífica a diversas proteínas plasmáticas (vitronectina, fibronectina, lipoproteínas, fibrinógeno, factor plaquetario 4 [PAF4], factor von Willebrand), lo que reduce el número de moléculas de heparina disponibles para combinarse con ATIII. La concentración de estas proteínas ligadoras inespecíficas es variable de una persona a otra. Este hecho explica la variabilidad del efecto anticoagulante obtenido a dosis iguales en personas diferentes.

Control de terapia

Las limitaciones farmacocinéticas expuestas obligan a realizar un control estricto de la terapia, para evitar la sobre o subdosificación. Esto es válido cuando la heparina es utilizada a dosis terapéuticas, buscando anticoagulación inmediata. Cuando se utiliza a dosis bajas, como prevención de tromboembolismo venoso, no se requiere de control.

Se pueden monitorizar directamente los niveles plasmáticos de heparina por titulación con protamina o midiendo la actividad anti-Xa del suero heparinizado. Si se utilizan estas técnicas se recomienda mantener niveles plasmáticos de

0,2 a 0,4 UI/ml con la primera, y de 0,3 a 0,6 UI/ml con la segunda.

En clínica lo más frecuente es utilizar un test de coagulación funcional, como el TTPa, que mide los 3 factores inhibidos. Esto último debe acompañarse de la estandarización del TTPa por el laboratorio local, ya que los diferentes tipos de reactantes y equipos de medición disponibles, arrojan diferentes tiempos de TTPa para una misma concentración plasmática de heparina.

El concepto "resistencia a la heparina" se emplea para designar a aquellos casos en que, pese a dosis crecientes de heparina, no se observa la esperada prolongación del TTPa o ésta es insignificante. En dichos casos lo más recomendable es solicitar la medición de los niveles de heparina, antes de seguir subiendo las dosis.

Reacciones adversas

1. *Asociadas a sobredosis:* Sangrado. Si el sangrado es leve basta con suspender la infusión por 1 hora, y reiniciar con una dosis más baja. Si esta complicación amenaza la vida, puede usarse el antagonista Sulfato de Protamina (1 mg neutraliza 100 UI de heparina). El cálculo de la dosis de protamina requerida para antagonizar toda la heparina administrada, puede efectuarse sumando el total pasado en 1 hora, más la mitad de la dosis de la hora previa, más un cuarto de la dosis pasada 3 horas antes. Ejemplo: Para una infusión de 1500 U/hora el cálculo es: $1500\text{UI} + 750\text{UI} + 375\text{UI} = 2625\text{UI}$ de heparina a neutralizar $= 26,25$ mg de protamina a pasar e.v. en 30 a 60 min. Los diabéticos en tratamiento con insulina NPH[lenta] pueden presentar anafilaxia.
2. *Asociadas a uso prolongado:* Osteoporosis. La heparina induce reabsorción ósea acelerada. En general se observa luego de 3 meses de uso.
3. *Asociadas a formación de complejos inmunes:* Síndrome de trombocitopenia / trombosis y necrosis cutánea por heparina. La unión de heparina con el factor plaquetario 4 (PAF4) puede inducir la formación de autoanticuerpos. Los complejos inmunes (PAF4-heparina-IgG), son capaces de activar a las plaquetas provocando un estado de hipercoagulabilidad paradójico, con consumo plaquetario (trombocitopenia), y coagulación intravascular (trombosis y necrosis cutánea).

por isquemia). El cuadro se desarrolla luego de 5 días de tratamiento con heparina en hasta el 5% de los pacientes, y puede evitarse acortando el tiempo de su utilización al imbricar precozmente la infusión de heparina con los anticoagulantes orales.

4. *Asociada a impurezas en la mezcla:* Urticaria.

Vías de administración-posología

Cuando la heparina no fraccionada se usa a dosis terapéuticas, se recomienda la vía endovenosa continua con bomba de infusión. En este caso la posología debe ser ajustada según el peso del paciente iniciando con un bolo e.v. de 80 UI/kg de peso, y luego con la infusión continua de heparina a 18 UI/kg/hora.

La dosis a infundir debe corregirse periódicamente, ya sea directa (niveles plasmáticos) o indirectamente (TTPa), de modo que el paciente mantenga un nivel de anticoagulación dentro del rango terapéutico. Cada centro debe confeccionar nomogramas de corrección de dosis ajustados a sus valores de TTPa estandarizados, que faciliten el uso del medicamento. Los controles se realizan a intervalos de 6 horas, que corresponde al tiempo requerido por la infusión para alcanzar un estado de cinética estable.

Cuando la heparina es usada a dosis profilácticas se recomienda la vía subcutánea, con intervalos de administración de 8 a 12 horas, debido a que la absorción es mucho más lenta que cuando se usa por vía endovenosa. En esta situación no se requiere de control de laboratorio.

Usos clínicos

Pueden usarse en la prevención o el tratamiento de cuadros tromboticos.

Prevención de tromboembolismo venoso:

1. En patologías médicas con factores de riesgo de complicación con trombosis venosa (TVP) como cáncer, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica severa, infarto agudo al miocardio, accidente vascular encefálico con paresia o parálisis, y en los enfermos postrados. En estos casos se recomienda usar dosis de 5000UI c/12 horas vía subcutánea.
2. En los pacientes con cirugía general con o sin factores de riesgo, y aquellos con cirugía ginecológica o urológica sin factores de riesgo de TVP, también se recomiendan 5000UI c/12 horas vía subcutánea.

3. En los pacientes con cirugía ginecológica o urológica que tienen factores de riesgo de desarrollar TVP (cáncer), se recomiendan 5000UI c/12 horas vía subcutánea asociado a métodos de prevención mecánicos (compresión neumática intermitente de extremidades o vendaje elástico).

Los pacientes con cirugía ortopédica mayor (prótesis de cadera, prótesis de rodilla o fractura de cadera), tienen una probabilidad de complicación con TVP significativamente mayor, aun en ausencia de los factores de riesgo ya citados. Estos pacientes deben ser protegidos con heparina de bajo peso molecular, ya que el uso de la heparina no fraccionada, aun con medidas físicas asociadas, no reduce en forma importante la ocurrencia de TVP.

Tratamiento de enfermedades tromboembólicas:

1. En la TVP se recomienda la infusión continua de heparina para alcanzar un TTPa equivalente a niveles de heparina de 0,2 a 0,4UI/ml o de 0,3 a 0,6UI/ml, dependiendo si se usa la titulación con protamina o la actividad anti-Xa respectivamente.
2. En la embolia pulmonar aguda también se recomienda la infusión continua con heparina, para alcanzar un TTPa equivalente a los niveles plasmáticos señalados para la TVP.
3. En la insuficiencia arterial aguda de extremidades (embolia o trombosis), se recomienda la infusión continua con heparina con igual meta de TTPa que en la TVP.
4. En la prevención de embolización sistémica en el período pericardioversión de la arritmia completa por fibrilación auricular o del *flutter* auricular, se recomienda también la infusión continua con igual meta de TTPa que para la TVP.
5. En la angina inestable, se recomienda la infusión continua con heparina para alcanzar un TTPa equivalente a los mismos niveles plasmáticos que en la TVP.

HEPARINAS DE BAJO PESO MOLECULAR (HBPM)

La depolimerización química o enzimática de la heparina no fraccionada produce moléculas más pequeñas con pesos moleculares entre 1 y 10kd (media kd), denominadas heparinas de bajo

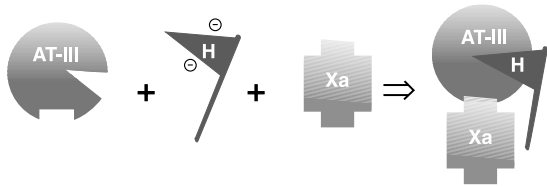
peso molecular. Dependiendo de la técnica de depolimerización (fraccionamiento) utilizada, se obtienen distintos tipos de HBPM, cuyas propiedades farmacocinéticas son también distintas.

Mecanismo de acción

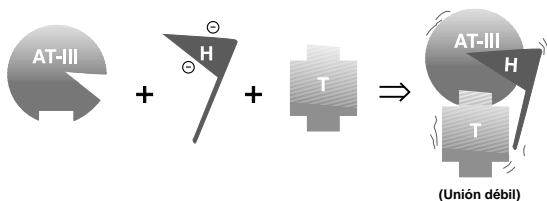
Tal como la heparina no fraccionada (HNF), aceleran la inhibición del factor Xa y la trombina por ATIII, con la que forman un complejo. Sin embargo, se diferencian en que las HBPM inhiben más al factor Xa que a la trombina (relación de inactivación Xa: trombina de 4:1 a 2:1).

El complejo HBPM+ATIII, al igual que el complejo HNF+ATIII, tampoco puede inhibir al factor Xa que ya está unido al coágulo (Figura 2).

1. Efecto de HBPM sobre factor Xa.



2. Efecto de HBPM sobre Trombina.



Farmacocinética

Al ser más pequeñas que la heparina no fraccionada, las HBPM se unen menos a células, depurándose más lento, se absorben mejor por vía subcutánea y su unión a proteínas plasmáticas diferentes a ATIII es menor. Lo anterior permite:

- Una mejor relación dosis:respuesta. Es decir un efecto anticoagulante equivalente a igual dosis, en personas diferentes.
- La administración 1 ó 2 veces al día sin necesidad de control de laboratorio.
- Un tratamiento ambulatorio seguro de pacientes con TVP no complicada. Otras ventajas son:
- Producen menos síndrome de trombocitopenia /trombosis y necrosis cutánea por heparina.
- Probablemente producen menos osteoporosis.
- Probablemente producen menos sangrado.

Control de terapia

La inhibición del factor Xa por las HBPM induce cambios muy discretos en el TTPa, por lo que este *test* no sirve para el control. Por su buena y predecible relación dosis respuesta no requieren de monitorización, salvo en nefrópatas, en los que se puede determinar su actividad anti-Xa.

Vías de administración-posología

Se usan por vía subcutánea, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de enfermedades tromboembólicas. Las dosis dependen del tipo específico de HBPM escogida (dalteparina, enoxaparina, etc.) por lo que debe consultarse la posología recomendada para cada una.

Usos clínicos

Como se señaló, pueden usarse en la prevención o el tratamiento de las enfermedades tromboembólicas. Su efecto anticoagulante a dosis terapéuticas es inmediato.

Prevención de tromboembolismo venoso:

1. Tienen similar eficacia que la HNF para prevenir el tromboembolismo en los pacientes con patologías médicas de riesgo, postquirúrgicos de cirugía general o de cirugía ginecológica no oncológica o urológica. En estos casos pueden utilizarse a dosis profilácticas como única medida, incluso en los pacientes con cirugía urológica que tienen factores de riesgo.
2. En los pacientes con cirugía ginecológica oncológica, se recomienda usar dosis altas de HBPM.
3. En los pacientes con cirugía ortopédica mayor (prótesis de cadera o rodilla, fractura de cadera), el ideal es utilizar las HBPM en dosis profilácticas, ya que han demostrado mayor eficacia en la prevención de la TVP, que la HNF con o sin medidas mecánicas. En estos casos se recomienda mantener la profilaxis por 7 a 10 días.

Tratamiento de enfermedades tromboembólicas:

1. La evidencia actualmente disponible indica que su efectividad es similar a la de la HNF en el tratamiento de la angina inestable y de la TVP. Incluso se ha demostrado que la enoxaparina es mejor que la HNF en el manejo de la angina inestable. Probablemente sean igualmente efectivas para el tratamiento de la embolia pulmonar.

- Como se señaló previamente, las dosis a utilizar en dichas patologías dependen del tipo de HBPM, ya que a diferencia de las HNF, estas drogas no son intercambiables.

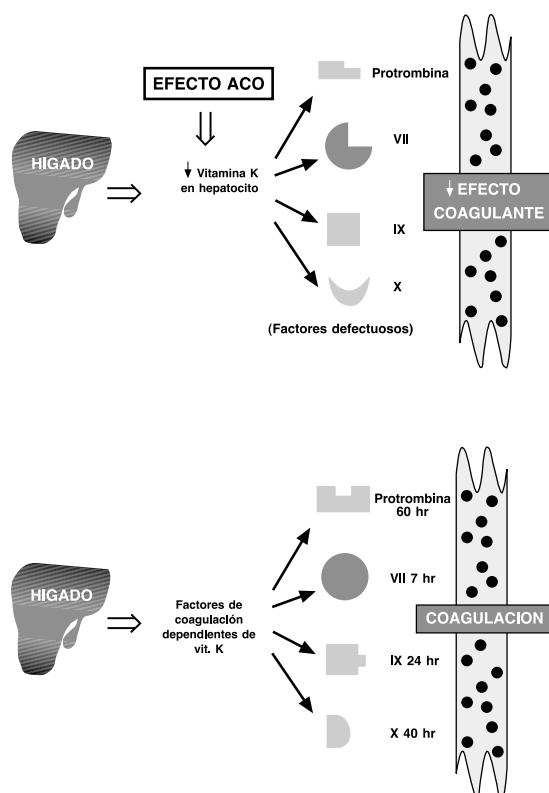
ANTICOAGULANTES ORALES (ACO)

Son un grupo de medicamentos anti-coagulantes que deben su denominación genérica a la excelente biodisponibilidad que tienen cuando se administran por vía oral. Los más utilizados son la warfarina y el acenocumarol (Neo-sintrom®), ambos derivados del dicumarol.

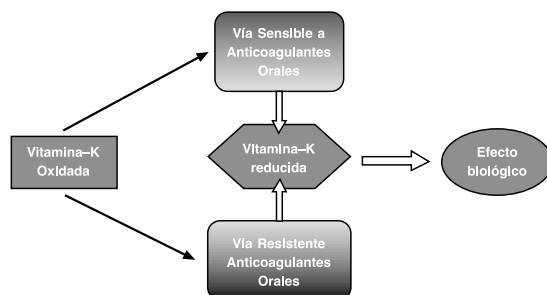
Mecanismo de acción

Inhiben el ciclo de interconversión de la vitamina K desde su forma oxidada a la reducida.

La vitamina K (vit K) reducida es el cofactor esencial para la síntesis hepática de las denominadas *proteínas vitamina-K dependientes*. Estas incluyen a factores de coagulación (protrombina, VII, IX, X) y también a proteínas anticoagulantes (proteína C, proteína S y ATIII). Los ACOs inducen síntesis defectuosa de todas las proteínas vit K dependientes. Sin embargo, se ha demostrado que su efecto anticoagulante se debe principalmente a la disminución de los niveles plasmáticos de protrombina funcional (Figura 3).



La vit K también puede ser reducida por una vía alterna dependiente de NADH. Esta vía no es inhibida por los ACOs, y opera con niveles plasmáticos de vit K muy altos. Lo anterior explica por qué los pacientes con suplementos de esta vitamina (ej. nutrición parenteral), se hacen "refractarios" a los ACOs (Figura 4).



Farmacocinética

Su buena solubilidad en lípidos les permite ser absorbidos rápida y completamente desde el tubo digestivo, y explica por qué son capaces de traspasar la barrera placentaria. El acenocumarol tiene una vida media de 9 horas, y la warfarina de 36 horas. En el plasma circulan unidos a albúmina en un 98%, de la cual se liberan para entrar a los hepatocitos, donde alteran la síntesis de proteínas y son metabolizados (por oxidación). Los residuos se eliminan por vía renal.

Numerosos fármacos interactúan con los ACOs, alterando su *absorción* (colestiramina), o su *metabolismo hepático* (retardan el metabolismo: amiodarona, fenilbutazona, metronidazol, cotrimoxazol, cimetidina, omeprazol; aceleran el metabolismo: fenobarbital, carbamazepina, rifampicina, griseofulvina). Otros fármacos interactúan con farmacodinamia de los ACO, potenciando su efecto anticoagulante: AINEs (antiplaquetarios); antibióticos amplio espectro (reducen la producción de vit K por las bacterias intestinales); tiroxina (aumenta el catabolismo de los factores de coagulación).

Las enfermedades también pueden modificar la respuesta a los ACO: en la pancreatitis crónica y el síndrome de mal absorción se reduce la absorción de vit K desde los alimentos; la fiebre y el hipertiroidismo aumentan el catabolismo de los factores de coagulación; en el daño hepático crónico la síntesis de factores de coagulación está disminuida.

Control de terapia

Al igual que con la HNF se pueden determinar los niveles plasmáticos del fármaco,

pero se ha vuelto común controlar la terapia con un *test* funcional como el tiempo de protrombina (TP), en lugar de utilizar las engorrosas técnicas de cuantificación de niveles plasmáticos.

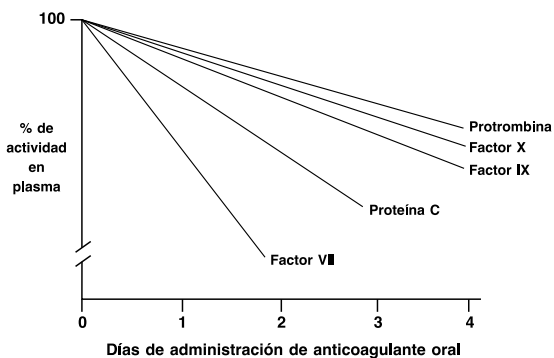
El TP tiene la ventaja de evaluar el funcionamiento de 3 de los 4 factores inhibidos [VII, X y protrombina] de forma precisa, sin embargo tiene la desventaja de arrojar resultados variables dependiendo de ciertos factores técnicos (tipos de reactantes, tipos de sistemas de medición, etc.). Por lo anterior cada laboratorio debe realizar una corrección de estos factores al momento de informar el TP de un paciente en tratamiento con ACO. El resultado de esta corrección se expresa como un valor de INR (International Normalized Ratio), que corresponde al TP corregido.

El nivel de INR terapéutico para la mayoría de las enfermedades que requieren tratamiento anticoagulante, es entre 2,0 y 3,0. Las excepciones son el *síndrome antifosfolípidos* (2,5-3,5) o las *válvulas cardíacas protésicas mecánicas* (2,5-3,5 en las válvulas de balón, disco, o de 2 velos, salvo aquellas en posición aórtica).

Reacciones adversas

Pueden provocar alopecia y malformaciones congénitas.

Una de las reacciones adversas más temida es la llamada necrosis cutánea por ACOs. Esta complicación ocurre habitualmente luego de 3 a 8 días de uso. Se explica por el efecto que tiene el uso de altas dosis de carga (2 a 3 tabletas/día) al iniciar la terapia, sobre las proteínas anticoagulantes vitamina K-dependientes (proteína C), que tienen una menor vida media que los factores de la coagulación. Lo anterior provoca un estado de hipercoagulabilidad paradójico con trombosis de los vasos pequeños y necrosis cutánea por isquemia (Figura 5).



Para evitar esta reacción adversa se recomienda iniciar la terapia con dosis bajas de ACO (1 tableta/día) e imbricarlos con heparina. Así, si se induce el estado hipercoagulante paradójico, éste será de menor magnitud y el paciente estará anticoagulado por un mecanismo diferente con la heparina.

Otra complicación del tratamiento con ACOs es el sangrado. Esta reacción adversa se relaciona tanto con el efecto anticoagulante alcanzado, como con factores "predisponentes" del paciente. Así, se ha logrado determinar que con un INR superior a 5, la posibilidad de sangrado aumenta de forma drástica. Por otro lado, una hemorragia con un INR inferior a 3, se debe generalmente a una lesión estructural sangrante no diagnosticada (úlceras pépticas, cáncer gástrico o del colon, cáncer vesical, bronquiectasias, cáncer bronquial, etc.).

Esquema de manejo del paciente con un INR elevado.

- *INR menor a 5,0, sin sangrado que amenace la vida.* Se recomienda suspender el ACO y controlar el INR en 2 a 3 días. Debe ajustarse la terapia al reiniciar el fármaco.
- *INR entre 5,0 y 9,0, sin sangrado que amenace la vida.* Se recomienda suspender el ACO y administrar 1 a 2,5 mg de vit K oral por 1 vez, controlando el INR al día siguiente. Se puede repetir la dosis de vit K si el INR es mayor a 5,0.
- *INR entre 9,0 y 20,0, sin sangrado que amenace la vida.* Se recomienda suspender el ACO y administrar 3 a 5 mg de vit K oral por 1 vez. El INR debe controlarse al día siguiente, y se puede repetir dosis de vit K si el INR es mayor a 5,0.
- *INR mayor a 20,0 o en caso de sangrado que amenace la vida.* Se recomienda suspender el ACO y administrar 10 mg de vit K por infusión endovenosa en 30 minutos (porque puede provocar anafilaxia), más plasma fresco congelado en dosis de 5 a 8 ml/kg. El paciente debe ser controlado a las 12 horas. Si el sangrado persiste o si el INR se mantiene sobre 20, las medidas pueden repetirse.

Usos clínicos

Se pueden usar en prevención secundaria o en el tratamiento de la TVP y la embolia pulmonar.

En pacientes con arritmias cardíacas (arritmia completa por fibrilación auricular o *flutter* auricular) o con válvulas cardíacas mecánicas se usa para prevenir la embolización sistémica. La dosis del ACO debe ajustarse según el INR, por las variaciones del efecto anticoagulante obtenido en un mismo paciente (enfermedades asociadas, interacción con otros fármacos, etc.). Por lo anterior, la indicación del tratamiento con ACOs, debe ser individualizada, ya que el riesgo de sangrado y el beneficio obtenido de la terapia, dependen del estricto seguimiento de la pauta de dosificación señalada por el especialista.

CONCLUSIÓN

La indicación de tratamiento anticoagulante es un desafío para el médico. Usado oportunamente y con precaución puede aportar grandes beneficios al paciente. En los casos más complejos influirá en la sobrevida del enfermo, y en otros, determinará si su postoperatorio cursa sin incidentes, o se transforma en una larga y tórpida hospitalización.

La adecuada consideración de los factores individuales que influyen en el equilibrio riesgo/beneficio de la terapia, hará que el médico optimice su indicación de tratamiento anticoagulante. De esta forma aprovechará al máximo sus beneficios y reducirá sus riesgos al mínimo tolerable.

AGRADECIMIENTOS

Agradecimientos a Drs. Ricardo Silva V, Eduardo Garcés F, Alvaro León R, Verónica Riesco y Sr. Alejandro López A. (Centro Saval).

Esquema de manejo del paciente en tratamiento con ACO que requiere cirugía.

- Debe adecuarse al riesgo embólico del paciente. Las alternativas son:
- Suspender el ACO 4 a 5 días antes de la cirugía y reemplazarlo con heparina no fraccionada 5.000 UI c/8-12 horas o con dosis profilácticas de HBPM ambas por vía subcutánea. Se debe administrar la última dosis la noche antes de cirugía y planificar la operación a primera hora del día siguiente. Se recomienda reiniciar la HNF o la HBPM a las 6 a 8 horas del postoperatorio, con iguales dosis y por la misma vía. El ACO se administrará cuando el paciente pueda comer, imbricándolo 4 a 5 días con HNF o HBPM subcutánea.
 - Disminuir el ACO 4 a 5 días antes de la cirugía, ajustando las dosis para operar con un INR entre 1,3 y 1,5. Iniciar la HNF o HBPM en dosis profilácticas a las 6 a 8 horas del postoperatorio, también por vía subcutánea. El ACO se administrará cuando el paciente pueda comer, imbricándolo 4 a 5 días con heparina subcutánea.
 - Suspender el ACO 4 a 5 días antes de la cirugía y reemplazarlo con HNF en infusión continua endovenosa o con HBPM, ambas a dosis terapéuticas. En caso de usar HNF la infusión debe suspenderse 5 horas antes de la cirugía, y con las HBPM se debe administrar la última dosis 24 horas antes de la cirugía. Se recomienda iniciar la HNF o la HBPM en dosis profiláctica a las 6 a 8 horas del postoperatorio. El ACO se administrará cuando el paciente pueda comer, imbricándolo 4 a 5 días con la heparina subcutánea.

REFERENCIAS

1. The Sixth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 2001; 119: 1s-47s
2. The Fifth American College of Chest Physicians (ACCP) Consensus Conference on Antithrombotic Therapy. *Chest* 1998; 114: 445s-523s
3. Wintrobe's Clinical Hematology. Lippincott Williams & Wilkins, 1998: 1793-818
4. Hull R, Raskob G, Rosenbloom D, Panju A, Brill-Edwards P *et al*: Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990; 322: 1260-4
5. Raschke R, Reilly B, Guidry J, Fontana J, Srinivas S: The weight-based heparin nomogram compared with a "standard care" nomogram. *Ann Intern Med* 1993; 119: 874-81
6. Raschke R, Gollihare B, Peirce J: The effectiveness of implementing the weight-based heparin nomogram as a practice guideline. *Arch Intern Med* 1996; 156: 1645-9
7. The Columbus Investigators: Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thrombo-embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-62
8. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP *et al*: A comparison of low-molecular-weight heparin with un-fractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-9
9. Klein W, Buchwald A, Hillis S, Monrad S, Sanz G *et al*: Comparison of low-molecular-weight heparin with UFH acutely and with placebo for 6 weeks in the management of unstable coronary artery disease- the fragmin in unstable coronary artery disease study (FRIC). *Circulation* 1997; 96: 61-8
10. Cohen M, Demers C, Gurfinkel E, Turpie A, Fromell G *et al*: A comparison of low-molecular-weight heparin with un-fractionated heparin for unstable coronary artery disease: for the Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxaparin in Non-Q-Wave Coronary Events Study Group (ESSENCE). *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52