

EL TRATAMIENTO ANTITROMBÓTICO EN CARDIOLOGÍA. UNA VISIÓN DE ENFERMERÍA

Autores

Sierra Talamantes C, Muñoz Izquierdo A, Peiró Andrés A, Sayas Chuliá V, Zamorano Llesma M.
Hospital General Universitario de Valencia

Dirección correspondencia

Sierra Talamantes C, Unidad Coronaria H.G.U.V. Valencia.
E-mail: ist@ono.com

Resumen

El tratamiento con heparina no fraccionada es un tratamiento administrado por enfermería. La dosis se ajusta al inicio según peso del paciente y posteriormente según los valores del tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT). Los pacientes han alcanzado un rango terapéutico de anticoagulación cuando su APTT se encuentra entre 50 y 80 seg., se considera fuera de rango los valores de APTT inferiores a 50 seg. y superiores a 80 seg.

Nuestro objetivo consistió en identificar que grupos de pacientes, tratados con heparina en nuestra Unidad, no se encontraban correctamente anticoagulados, que grupos de pacientes tenía mayor incidencia la aparición de efectos adversos y si, ambos factores, guardaban relación con la administración simultánea de otros tratamientos antitrombóticos asociados.

Se realizó un seguimiento abierto a 197 pacientes diagnosticados de Infarto Agudo de Miocardio y de Angina durante 72 horas y que habían sido tratados con heparina no fraccionada en perfusión intravenosa.

El 17,75% de los pacientes estudiados mostró valores de APTT por debajo de rango terapéutico (GRUPO 1), el 21,31% dentro de rango (GRUPO 2) y el 60,90% por encima de rango terapéutico (GRUPO 3). El 75% de los pacientes pertenecientes al GRUPO 3 había recibido otros tratamientos antitrombóticos. El 21,81% presentó efectos adversos, destaca que el 79% pertenecía al GRUPO 3.

Destaca el alto porcentaje perteneciente al GRUPO 3 y su relación con la administración de tratamientos antitrombóticos simultáneos, así como su relación con la aparición de efectos adversos.

Palabras clave

Antitrombóticos, tiempo parcial de tromboplastina activada, angioplastia, heparina y cuidados de enfermería.

Antithrombotic Treatment in cardiology. an infirmery perspective

The treatment with non-fragmented heparin is administered in infirmery. At the beginning, the dose is adjusted according to the patient's weight and, later, according to part-time values of activated thromboplastin (APTT). The patients have reached a therapeutic status of anticoagulation when their APTT is between 50 and 80 sec. It is considered that the values below 50 sec. and above 80 sec. are out of range.

After treating patients with heparin, our main target consisted in identifying which group of patients was affected by side effects and which was not correctly anticoagulated. It was also studied whether these factors had any relation with the simultaneous administration of other associated antithrombotic treatments.

An open monitoring of the process was carried out in 197 patients who had been diagnosed with an acute myocardial infarction or an angina for 72 hours and who had been treated with non-fragmented heparine through intravenous perfusion.

17,75% of studied patients showed APTT values that were below therapeutical range (Group 1); 21,31% were within range (Group 2) and 60,90% were over the therapeutical range (Group 3). 75% of patients who belong to group 3 had received other antithrombotic treatments. 21,81% presented side effects and it must be highlighted that 79% of these belonged to group 3.

It is, thus, significant the high percentage of patients who belong to Group 3 and their relation with the simultaneous administering of antithrombotic treatments, together with their relation with the appearance of side effects.

Key Words

Antithrombotics, part-time values of activated thromboplastin, angioplasty, heparine and infirmery care.

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

Introducción

El tratamiento antitrombótico ha sido y continúa siendo uno de los problemas más debatidos de la enfermedad tromboembólica, ya que este constituye una de las piedras fundamentales en la cardiología moderna. La importancia de dicho tratamiento viene determinada, por un lado, por la clara interrelación existente entre trombosis y arterioesclerosis, y por otro, por la incidencia y por las graves repercusiones socioeconómicas de las enfermedades cardiovasculares, tanto del síndrome coronario agudo: infarto de miocardio y angina inestable, como de los accidentes vasculares inestables (1).

La indicación del tratamiento antitrombótico vendrá determinada por el tipo de sustrato trombogénico y por el riesgo relativo de sufrir un episodio tromboembólico (2).

Los fármacos antitrombóticos, antiagregantes y anticoagulantes que se han evaluado en los diferentes estudios aleatorizados que permiten establecer los niveles de evidencia para su uso son: el ácido acetilsalicílico (AAS), el Trifusal, la Ticlopidina y el Clopidogrel; los antagonistas de los receptores de la glicoproteína IIb/IIIa (GPIIb/IIIa) de la membrana plaquetaria; las heparinas no fraccionadas (HNF) y las heparinas de bajo peso molecular (HBPM); los inhibidores directos de la trombina y los cumarínicos (3).

La HNF ha sido el anticoagulante más usado durante los últimos 50 años. La heparina es un glucosaminglicano que actúa de cofactor de la antitrombina III, potenciando la actividad inhibitoria de los factores XII, XI, IX, X y II. Tras su administración intravenosa produce un efecto anticoagulante inmediato, prolongando el tiempo de trombina (TT), el tiempo de tromboplastina parcial activada (APTT), y en menor grado, el tiempo de protombina (TP) (4).

El empleo de HNF en el tratamiento del infarto agudo de miocardio (IAM) y la angina está validado por numerosos estudios produciendo una reducción significativa de la mortalidad tanto en la fase aguda, como al mes y hasta los 90 días de evolución. Sin embargo, su uso conlleva una incidencia en la aparición de hemorragias y tras la retirada de infusión continua puede producir efecto rebote, con la reagudización de la clínica (lo cual se consigue evitar añadiendo AAS al tratamiento) (5).

La administración de heparina asociada a trombolítico ha sido y continúa siendo motivo de controversia pero estudios retrospectivos han demostrado una disminución de la mortalidad a los 30 días con valores de APTT de 50 a 70 segundos (6).

La heparina no fraccionada se ha mostrado eficaz utilizada en bolos intravenosos en la prevención de la trombosis aguda postangioplastia, a

dosis de 100 U/kg. de peso y con bolos adicionales (máximo 10.000 U en bolo) cuando sea necesaria para mantener una ACT mayor de 300 segundos durante el procedimiento, ya que actúa bloqueando de forma transitoria la generación de trombina (7).

La administración de NFH se realiza bien a través de bolos de 5.000 - 7.500 U o bien combinando bolos de 5.000 U con perfusión continua de heparina a razón de 1.000 U/hora durante un periodo de 24 - 48 horas. La dosis de perfusión de heparina se ajustará según el peso del paciente, con el objetivo de conseguir valores de APTT entre 50 - 55 seg. y 80 - 85 seg., esto es, conseguir un APTT de 1'5 a 2 veces superior al control del paciente. Dado lo cual se requerirá monitorización de los valores de laboratorio de APTT del paciente para así ir ajustando la dosis de perfusión de heparina hacia los valores deseados ya que la incidencia de hemorragias se incrementa cuanto más prolongado sea el tiempo de APTT (8, 9, 10, 11).

La administración de heparina intravenosa en la Unidad Coronaria del HGUV, se realiza siguiendo pauta de protocolo del servicio. En dicho protocolo tras la administración o no (según criterio médico) de bolo de 5.000 U de heparina se procede a instaurar perfusión intravenosa continua constituida por 25.000 U de heparina sódica al 5% diluida en 500 ml. de suero salino Fisiológico al 0'9% (1.050 U/h). La dosis de perfusión se ajusta según el peso del paciente. El objetivo de la heparinización es conseguir niveles de anticoagulación óptimos (APTT entre 50 y 80 segundos).

Se consideran niveles de anticoagulación por debajo de rango aquellos en los que las cifras de APTT sean menores de 50 segundos. Se consideran niveles dentro de rango a los valores de APTT que se encuentren comprendidos entre 50 y 80 segundos. Se consideran niveles por encima de rango aquellos cuyos valores de APTT sean superiores a 80 segundos. Así pues en aquellos pacientes cuyos valores de APTT se encuentren fuera del rango terapéutico, tanto por exceso como por defecto se procederá a realizar las modificaciones necesarias en el ritmo de perfusión de heparina (siguiendo protocolo del servicio) para intentar conseguir niveles óptimos de anticoagulación.

Enfermería como responsable de la administración y del ajuste terapéutico de la perfusión de heparina según protocolo, plantea la necesidad de conocer si nuestros cuidados conseguían el objetivo deseado, esto es, una correcta anticoagulación y como consecuencia nos planteamos el presente estudio.

Cuidados de enfermería

La actuación de enfermería en el tratamiento

antitrombótico, en el síndrome coronario agudo, es el siguiente:

- Monitorización hemodinámica.
- Instauración y o revisión de vía venosa de grueso calibre.
- Preparación y administración de los distintos tratamientos: anticoagulantes, antiagregantes plaquetarios y trombolíticos.
- Administración de oxigenoterapia.
- Vigilancia de coloración de piel, mucosas y temperatura.
- En pacientes portadores de introductores arteriales y o venosos, por haber sido sometidos a angioplastia y o coronariografía, se procederá a la vigilancia de la coloración, temperatura y pulsos pedios, al menos cada 3-4h. En estos casos se procederá a la preparación del material necesario para la posterior retirada de dichos introductores.
- Monitorización de los valores de APTT y ajuste de la dosis de perfusión de heparina según protocolo.
- Monitorización general de laboratorio.
- Tareas de vigilancia, cuantificación e intervención ante la aparición de hemorragias.

Objetivos

- Identificar aquellos grupos de pacientes que no estuviesen correctamente heparinizados (que se hallaran fuera de rango terapéutico), esto es, aquellos grupos de pacientes que presentaran valores de APTT por debajo de 50 seg ó por encima de 80 seg; con el objetivo de evaluar la eficacia del protocolo de heparina vigente.
- Evaluar la presencia de efectos adversos en los distintos grupos de pacientes en relación con el grado de anticoagulación.
- Valorar si hubo relación entre aquellos grupos de pacientes que presentaron efectos adversos y la presencia en su tratamiento de: trombolíticos, antiagregantes intravenosos y angioplastias.

Material y Método

Se practicó un estudio descriptivo de seguimiento abierto a pacientes ingresados en la Unidad Coronaria del Hospital General Universitario de Valencia. Criterios de inclusión:

- Pacientes con IAM tratados con HNF.
- Pacientes con IAM tratados con HNF más angioplastia.
- Pacientes con IAM tratados con HNF más trombolítico.
- Pacientes con Angina tratados con HNo

VARIABLES A ESTUDIAR

1. Variables Descriptivas:
 - Sociodemográficas: sexo y edad.

- Factores tóxicos: tabaco, drogas y alcohol.
- Factores de riesgo: HTA, Diabetes y Dislipemia.

- Diagnóstico: IAM y Angina.

2. Variables Independientes (Tratamientos): tratamiento ambulatorio previo con antiagregantes y o anticoagulantes orales, tratamientos trombolíticos, tratamientos antiagregantes intravenosos, angioplastia y balón de contapulsación intraaórtico.

3. Variables Dependientes:

- Efectos adversos (hematomas, hematurias, petequias etc.)

- Valores de laboratorio. Monitorización de hasta cinco valores de APTT. Se establecieron 3 grupos en función del grado de coagulación y tomando como criterio el protocolo de heparina vigente en el servicio:

GRUPO 1.- Pacientes por debajo de rango terapéutico. Aquellos pacientes cuyos valores de APTT se encontraban por debajo de 50 seg. Se establecieron dos subgrupos:

Subgrupo 1: pacientes con valores de APTT menores de 50 seg. en el 90% de los casos.

Subgrupo 2: pacientes con valores de APTT por debajo de 50 seg. y con valores entre 50-80 seg. en el 50% de los casos.

GRUPO 2.- Pacientes dentro de rango terapéutico. Aquellos cuyos valores de APTT se encontraron entre 50-80 seg. en el 90% de las determinaciones.

GRUPO 3. - Pacientes por encima de rango terapéutico. Aquellos pacientes cuyos valores de APTT se encontraban por encima de 80 seg. Se distinguieron tres subgrupos:

Subgrupo 1: pacientes cuyos valores de APTT eran superiores a 80 seg. en el 90% de las determinaciones.

Subgrupo 2: pacientes con valores de APTT por encima de 80 seg. en el 50% de las determinaciones y que posteriormente pasaron a presentar valores de APTT dentro de rango terapéutico.

Subgrupo 3: pacientes con valores de APTT por encima de 80 seg. en el 50% de las determinaciones y que posteriormente pasaron a presentar valores de APTT por debajo de rango.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Para la elección del tamaño de la muestra y dado que no teníamos una estimación del fenómeno a estudiar, se optó por la elección del 50% del problema, con un nivel de confianza del 95% y con una precisión del 0,05. La fórmula estableció la muestra en 197 pacientes tratados con heparina desde el 1 de Junio de 1999 al 31 de Marzo del 2000.

SEGUIMIENTO

El seguimiento fue realizado por las enferme-

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

ras de la Unidad Coronaria diariamente y en cada turno de trabajo, durante un periodo de 72 horas a partir de la fecha del ingreso del paciente. Para cumplimentar los datos necesarios se diseñó una hoja de recogida de datos que se cumplimentó con la colaboración del paciente y la historia clínica, previamente se solicitó el consentimiento verbal del paciente.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos se procesaron en un paquete estadístico SPSS 9.0. Se realizó un análisis descriptivo de las variables y un análisis bivalente empleando las pruebas de contraste de hipótesis Ji-cuadrado exacta de Fisher.

Resultados

1.- Descriptivos

Edad Media:	Mujeres	72,20 años	Hombres	64,48 años
Sexo:	Mujeres	22,30%	Hombres	77,70%.
Diagnostico:	IAM	80,10%	Angina	19,90%.
Tabaco:	SI	47,40%	NO	56,60%.
Drogas:	SI	03,60%	NO	96,40%.
Alcohol:	SI	26,40%	NO	73,60%.
HTA:	SI	47,70%	NO	52,30%.
Diabetes:	SI	28,80%	NO	71,10%.
Dislipemia:	SI	44,70%	NO	55,30%.

2.- Monitorización de APTT (TABLA 1)

Rangos de APTT	TOTAL		C.B.	S.B.
	PACIENTES	%		
Grupo 1 (APTT<50 seg.)	35	17,75		
Subgrupo 1	20	10,15	12	8
Subgrupo 2	15	7,60	10	5
Grupo 2 (APTT 50-80 seg.)	42	21,31	24	18
Grupo 3 (APTT>80 seg.)	120	60,90		
Subgrupo 1	40	20,30	37	3
Subgrupo 2	36	18,27	29	7
Subgrupo 3	44	22,33	31	13

Con relación al grado de anticoagulación se distinguieron tres grupos:

GRUPO 1.- El 17,45 % (35) pacientes presentaron valores de APTT por debajo de rango terapéutico en el 90% de las determinaciones.

GRUPO 2.- El 21,31% (42) pacientes presentaron valores de APTT dentro de rango terapéutico en el 90% de las determinaciones.

GRUPO 3.- El 60,90% (120) pacientes presentaron valores de APTT por encima de rango terapéutico en el 90% de las determinaciones.

3.- Tratamiento domiciliario (TABLA 2)

Rangos de aptt	total	tratamientos	c.b.	s.b.	e.a.
Grupo 1 APTT< 50 seg	4	4 AAS	1	3	1
Grupo 2 APTT 50-80 seg	9	4 AAS 2 Triflusal 1 Nadroparina 1 Clopidogrel	4	5	1
Grupo 3 APTT> 80 seg	21	13 AAS 3 Triflusal 2 Nadroparina 1 Clopidogrel 2 Acenocoumarol 1 Ticlopidina	10	11	2

El 30,96% (61 pacientes) tomaban algún anticoagulante y o antiagregante como tratamiento de su patología previamente a su ingreso en la Unidad Coronaria; bien fuera en su domicilio, o bien en la sala de hospitalización.

AAS	40 pacientes	65%.
Clopidogel	4 pacientes	6%.
Ticlopidina	3 pacientes	4%.
Acenocoumarol	4 pacientes	6%.
Triflusal	8 pacientes	12%.
Nadroparina	5 pacientes	7%.

Del total de estos 61 pacientes, el 56% (34 pacientes) recibieron como tratamiento antitrombótico sólo heparina en perfusión. Para su estudio se distinguieron tres grupos en función del grado de coagulación

4.- Tratamientos Trombolíticos y Antiplaquetarios. (TABLA 3)

Rangos de aptt	T. Trombolíticos	T. Antiagregantes
Grupo 1 APTT< 50 seg	9	2
Grupo 2 APTT 50-80 seg	8	1
Grupo 3 APTT> 80 seg	35	11

Recibieron tratamiento trombolítico 52 pacientes (26,39%) y tratamiento antiplaquetario intravenoso 14 pacientes (7,1%). Se establecieron tres grupos en función del grado de coagulación.

5.- Intervencionismo. (TABLA 4)

RANGOS DE APTT	ACTP	CORONARIOGRAFÍAS	B.C.I.A.
Grupo 1 APTT< 50 seg	5	1	-
Grupo 2 APTT 50-80 seg	1	2	-

Grupo 3 APTT > 80 seg	44	6	2
--------------------------	----	---	---

El 25,38% sufrieron angioplastia (50 pacientes), el 4,5% (9 pacientes) fueron portadores de introductores arteriales y o venosos por coronariografía y el 1% (2 pacientes) fue portador de balón de contrapulsación intraaortico.

6.- Efectos Adversos. (TABLA 5)

RANGOS APTT	TOTAL	E.A.	TRATAMIENTOS
Grupo 1 APTT < 50 seg.	3	2H. Inguinales 1 Sangrado por punción 1 Petequias	1 ACTP 1 T. Trombolítico 2 T. Antiagregante I.V. 1 Coronografía
Grupo 2 APTT 50-80 seg.	6	3 Hematomas 2 H. Digestivas 1 H. Gingival 1 Sangrado por punción	3. T. trombolítico
Grupo 3 APTT > 80 seg.	34	17 H. Inguinales 12 Hematomas 4 H. Gingivales 4 ACV 3 H. Digestivas 2 Hematurias 1 Epistaxis 1 Petetequias 1 Sangrado por punción	20 ACTP 20 T. Trombolítico 7 T. Antiagregantes I.V. 6 Coronografías

Se presentaron un total de 56 efectos indeseados pertenecientes a 43 pacientes y se relacionaron con los distintos tratamientos antitrombóticos a los que estos hubiesen sido sometidos.

7.- Monitorización general de los diversos tratamientos antitrombóticos y los efectos adversos. (TABLA 6)

RANGOS	TOTAL	ACTP	T.T.	T.A.	T.D.	E.A
Grupo 1 (APTT < 50 seg.)	35					
Subgrupo 1	20	4	6	2	2	2
Subgrupo 2	15	1	3		3	1
Grupo 2 (APTT 50-80 seg.)	42	1	8	1	9	6
Grupo 3 (APTT > 80 seg.)	120					
Subgrupo 1	40	20	9	5	9	13
Subgrupo 2	36	15	9	5	13	12
Subgrupo 3	44	9	17	1	12	19

Se estudiaron hasta cinco valores de APTT, estableciéndose hasta tres grupos distintos en función del grado de coagulación y se relacionaron con las distintas variables dependientes e independientes de cada paciente.

Comentario de los resultados

1.- El 64,37% de los pacientes fue sometido

do a algún tratamiento revascularizante, trombolítico y o antiplaquetario simultaneo al tratamiento con heparina intravenosa.

2.- El 17,65% de los pacientes presentó en el 90% de las determinaciones valores de APTT por debajo de rango, o bien alternó valores dentro de rango con valores por debajo de rango.

3.- El 21,31% de los pacientes presentó en el 90% de las determinaciones valores de APTT dentro de rango terapéutico y el 23% de los mismos había recibido otros tratamientos antitrombóticos asociados.

4.- El 60,90% de los pacientes presentó, al menos en las primeras 12-24 horas, valores de APTT por encima de rango terapéutico y el 75% de los mismos había recibido otros tratamientos antitrombóticos asociados.

5.- Sólo el 17% de los pacientes recibió como único tratamiento heparina intravenosa y además habían llevado tratamiento domiciliario previo.

6.- El 21,82% de los pacientes 43 pacientes presentó efectos indeseados. De ellos el 7% presentó valores de APTT por debajo de rango, el 14% mantuvo valores dentro de rango y el 79% presentó, al menos durante 12-24 horas, valores por encima de rango.

Conclusiones.

- En aquellos pacientes que presentaron valores por encima de rango terapéutico al 88% se les racticó angioplastia, el 67,30% fueron tratados con trombolíticos y el 78,57% fueron tratados con antiagregantes plaquetarios intravenosos.

- En los pacientes que padecieron efectos adversos el 79% presentó valores de APTT por encima de rango terapéutico, siendo significativo que el 92% de ellos hubiera sido sometido a angioplastia, tratamiento con trombolítico, tratamiento antiagregante plaquetario intravenoso y o a coronariografía.

- Recibieron sólo tratamiento con HNF y además tomaban previamente anticoagulantes y o antiagregantes orales 34 pacientes. Aunque 21 de estos pacientes presentó valores de APTT por encima de rango, sólo 4 de ellos presentó efectos indeseados. Dado que la muestra es muy pequeña estimamos que sería necesario un grupo mayor de pacientes para poder determinar su intervención.

- Reunión del equipo multidisciplinar para valorar los resultados obtenidos tras la elaboración del estudio en el cual el equipo de enfermería realiza las siguientes propuestas como consecuencia de las conclusiones anteriores:

ARTÍCULOS CIENTÍFICOS

1º. Sustituir el actual protocolo (el mismo protocolo para todos los pacientes tratados con heparina intravenosa) vigente en la Unidad Coronaria por dos nuevos protocolos en los que se administraría el tratamiento teniendo en cuenta los distintos tratamientos antitrombóticos y o de reperfusión a que hubiese sido sometido el paciente ya que los resultados del estudio nos muestran grupos de pacientes diferenciados.

2º. Protocolo de anticoagulación para pacientes tratados SOLAMENTE con heparina intravenosa al que llamaremos PROTOCOLO DE HEPARINA 1.

En dicho protocolo se continuará con la misma pauta actual salvo para aquellos pacientes que presentaran valores de APTT entre 37-50 seg., para los cuales se acuerda aumentar la perfusión de heparina 2 ml/hora en lugar de 1 ml/h y realizar nuevo control de APTT seis horas más tarde.

3º. Protocolo de anticoagulación para pacientes tratados con heparina intravenosa en perfusión y

que sean tratados simultáneamente con trombolíticos y o angioplastia coronaria al que llamaremos PROTOCOLO DE HEPARINA 2:

- Reducción de la pauta actual de 2 ml/h para todos los pesos.

- Para aquellos pacientes en que fuese necesario la suspensión temporal de la perfusión de heparina para la posterior retirada de introductores, se realizará un control previo de APTT para ajustar el ritmo de la perfusión de heparina al nivel actual de coagulación de los pacientes ya que, en estos, la presencia de valores de APTT por debajo de rango terapéutico puede llegar a comprometer el éxito de la intervención.

Siendo aceptadas todas las propuestas efectuadas por enfermería por el equipo multidisciplinar se acuerda el cambio de protocolos de forma inmediata y enfermería asume la realización de un estudio comparativo tras la instauración de las nuevas pautas.

Bibliografía

1. Farreras Rozman. Med.Interna.Vol 1. 1980 (459-463).
2. Schussheim.AE, Fuster V.Trombosis, antithrombotic agents, and the antithrombotic approach in cardiac disease . Prog. Cardiovasc Dis 1997; 40: 205-208.
3. M.Heras, A.Fernandez, J.A.Gómez y cols. Guías de actuación de la Sociedad Española de Cardiología. Recomendaciones para el uso del tratamiento antitrombótico en cardiología. Rev.Esp. Cardiol.1999; (52:801-820).
4. Terapéutica antitrombotica. El Médico. 1-10-99. Pag 53-55.
5. Thermoux P, Quimet H, McCans J, Latour J.G, Joly P, Levy G. et al. Aspirin, heparin, both to treat acute unstable angina. N. Engl J. Med.1988; 319:1105-1111.
6. Granger C.B; Hirsh J; Califf R.M.et al: Activated partial thromboplastin time and out come after trombolytic therapy for acute myocardial infaction. Circulation (1996) 93:870-878.
7. Boccarda A, Benamer H, Juliard JM, Aubry P, Goy P, Himbert D et al. A randomized trial of a fixed high dose vs a weight-adjusted low dose of intravenous heparin during coronary angioplasty. Eur Heart J; 4: 631-635.
8. Cairns J.A, Hirsh J, Lewis H.D et al; Antithrombotic agents in coronay artery disease. Chest 108 (Suppl): 3805,1995.
9. Hassan, WM; Flaker, GC; Feutz C; et al: Improved anticoagulation with a weight adjusted heparin nomogram in patients with acute coronay syndromes: A randomized trial. J.Thromb.Thrombol 1996; 2:245.
10. Raschke RA, Reilly BM, Guidry JR, Fontana JR, Srinvas S: The weight -based heparin dosing nomogram compared with a "standard case" nomogram: a randomized controlled trial. Am Intern Med 1993; 119:874-881.
11. Anand S, Ginsberg JS, Kearon C, Gent M, Hirsh J. The relation between the activated partial thromboplastin time response and recurrence in patients with venous thombosis treated with continuous intravenous heparin. Arch.Inter Med 1996; 156:1677-81.