

Valoración de los efectos indeseables de una heparina de bajo peso molecular, durante la profilaxia de enfermedad tromboembólica en pacientes de cirugía abdominal

Manuel R. Morales-Polanco,* Luis Sigler-Morales,** Luis Antonio Meillón-García,*
Teodoro Romero-Hernández,** Roberto Blanco-Benavides**

Resumen

El objetivo del presente estudio fue determinar el tipo, frecuencia e intensidad de los efectos indeseables de una heparina de bajo peso molecular (HBPM) en comparación con heparina estándar (HE), durante la profilaxia de enfermedad tromboembólica (ETE), en pacientes de cirugía mayor abdominal.

Se estudiaron 27 hombres y 30 mujeres, todos con factores de riesgo para ETE, incluyendo neoplasias digestivas. Diecisiete (Grupo A) recibieron HBPM 20 mg/día, 20 (Grupo B) HE 5 ml U/12 horas y el resto (Grupo C) formó el grupo control.

No se encontraron diferencias en lo referente a edad, variables antropométricas y duración de la cirugía, tampoco en el de eritrocitos, inicio de la ambulancia y días de estancia posoperatorios, entre los tres grupos.

En el posoperatorio, en el grupo A se determinó, aumento significativo de plaquetas ($p=0.01$) y acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial ($p=0.001$) con respecto a los grupos B y C.

No ocurrieron hemorragias u otros efectos adversos, con frecuencia distinta a la observada en los otros grupos.

De acuerdo con lo anterior se concluyó que la HBPM empleada en el presente trabajo, constituye una alternativa tan segura y eficaz como la HE pero sobre todo más cómoda para la profilaxia de la ETE en cirugía abdominal.

Summary

The objective of the present study was to determine the type, frequency and severity of the side effects of a low-molecular weight heparin (LMWH) during the prophylaxis of thromboembolic disease (TED) after abdominal surgery. The study was prospective, comparative, longitudinal, and open. The setting was at the surgical and hematology services of a teaching hospital. There were 57 patients (27 males, 30 females) with risk factors for TED, including gastrointestinal malignancies. Seventeen patients (Group A) received LMWH, 20 mg/day; 20 (Group B) standard heparin (SH), 5,000 U/12 h, and 20 (Group C) formed the control group. LMWH or SH were administered 2 h before surgery and then, when patients assumed complete ambulatory status, at the end of their hospital stay or for a maximum of ten days. There were no significant differences among the groups in relation with age, anthropometric variables, type and duration of surgery, nor in the extent of the surgical bleeding, days to full ambulatory status nor length of postoperative hospital stay. A similar number of erythrocyte transfusions were used on the three groups. Eighty three percent of the patients were 50 years of age or older. None developed TED. Postoperatively, group "A" a significant increase in platelets ($p=0.01$) was found, as was the shortening of the activated partial thromboplastin time ($P=0.007$); other adverse effects did not occur during the administration of LMWH. These findings allowed us to conclude that LMWH constitutes a safe, reliable and comfortable alternative for prophylaxis of TED in this type of surgical patients.

Palabras clave: Enoxaparina, efectos indeseables.

Key words: Enoxaparin, undesirable effects

* Servicio de Hematología del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS.

** Servicio de Cirugía del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI, Instituto Mexicano del Seguro Social, IMSS.

Correspondencia y solicitud de sobrescritos: Manuel R. Morales-Polanco. Servicio de Hematología, Hospital de Especialidades, C.M.N. Siglo XXI IMSS, Aven. de Cuauhtémoc No. 330, Colonia Doctores, Delegación Cuauhtémoc, C.P. 06200 México D.F., tel. 56 5621 extensión 14230 588 7996

La trombosis venosa profunda (TVP) puede ocurrir en el posoperatorio de 10 al 40% de pacientes mayores de 40 años de edad sometidos a cirugía que dure más de 30 minutos.^{1,2}

De ellos, 1 al 2% desarrollan tromboembolia pulmonar (TEP) fatal.³ En estudios de autopsia, la frecuencia de ambos sucesos es aún mayor.⁴

Los factores que favorecen su aparición son: TVP o TEP previas, presencia de venas varicosas, obesidad, tabaquismo, empleo de anticonceptivos, edad mayor de 60 años, reposo prolongado y cirugía, sobre todo a consecuencia o en coexistencia de enfermedades malignas.^{5,6}

En enfermos en los que concurren uno o más de tales factores, la profilaxis de la TVP con diferentes métodos disminuyó el riesgo de ésta en un 19 a 68%, según el régimen empleado.^{6,7} De éstos, la heparina estándar (HE) y diversas heparinas de bajo peso molecular (HBPM), fueron las más útiles. Las dosis bajas de HE son el método mejor conocido y su eficacia se demostró al observar que la frecuencia de TVP de 25% en un grupo control, disminuyó a 8% en el grupo que la recibió.⁸⁻¹⁰

Las HBPM poseen efecto semejante al de la HE¹¹⁻¹³ pero tienen mejor biodisponibilidad vida media plasmática más prolongada. Es por ello que su aplicación subcutánea, sólo es necesaria una vez al día; con lo que disminuyen las molestias para el enfermo y los costos de su atención¹⁴ siendo éstas algunas de las ventajas de su empleo.

En los individuos que reciben HBPM o HE pueden ocurrir diferentes efectos colaterales¹² entre ellos, hemorragia, cuya frecuencia varía del 2 al 6% y es el más temido por sus repercusiones durante la profilaxis de trombosis en cirugía general.¹⁵ El temor a la hemorragia persiste a pesar de que estudios de meta-análisis demostraron que su frecuencia es igual cuando se usan dosis bajas de HE, que en los grupos sin heparina.⁸⁻¹⁰ Tampoco se han hallado diferencias en la frecuencia de hemorragia grave entre HE y HBPM.

En el presente trabajo se informa la frecuencia de manifestaciones hemorrágicas, anormalidades de la coagulación y otros efectos adversos de la HBPM, en comparación con los observados en un grupo de enfermos que recibió HE y otro grupo que no recibió heparina para la profilaxis de la enferme-

dad tromboembólica (ETE) posoperatoria, en pacientes de cirugía abdominal.

Material y método

De abril a agosto de 1994, se realizó un estudio clínico, para el cual se constituyeron tres grupos de enfermos: el grupo "A" recibió HBPM (enoxaparina) en dosis de 20 mg por vía subcutánea dos horas antes de la cirugía y luego, una vez cada 24 horas hasta que los enfermos adquirieron movilización completa, egresaban o durante 10 días.^{2,16} El grupo "B" recibió HE a la dosis de 5 mil unidades subcutáneas dos horas antes de la cirugía y luego cada 12 horas, el mismo tiempo posoperatorio que los enfermos del grupo "A". El grupo "C" estuvo constituido por pacientes que voluntariamente, una vez explicadas las características del estudio, decidieron no recibir ningún tipo de profilaxis antitrombótica.

Se incluyeron pacientes de ambos sexos, mayores de 25 años de edad, sometidos a cirugía mayor abdominal, que aceptaron participar en el estudio y que tenían uno o más de los factores de riesgo para ETE ya señalados.^{5,6}

No se incluyeron pacientes embarazadas o individuos con historia previa de enfermedades hemorrágicas, trombocitopenia, o hipersensibilidad a la heparina; tampoco con cirugía ocular o del sistema nervioso central en los últimos tres meses, con úlcera péptica activa, hipertensión arterial no controlada o que emplearan antiinflamatorios no esteroideos hasta cuatro días antes de la cirugía.

Se excluyeron aquellos pacientes que una vez iniciado el estudio decidieran interrumpir su participación. La suspensión de la HBPM o la HE al ocurrir trombocitopenia u otras reacciones^{15,17} quedó a criterio de los médicos tratantes.

En el posoperatorio, los enfermos de los tres grupos recibieron los mismos cuidados generales de enfermería, higiene venosa y respiratoria e hidratación cuidadosa y fueron estimulados para iniciar ambulación temprana adecuada.

En cada uno se efectuó revisión clínica en el preoperatorio y de manera cotidiana hasta su egreso, buscando manifestaciones de ETE, pero en especial hemorrágicas o de otros efectos adversos de HBPM o de la HE.^{15,17} En cada enfermo

se obtuvieron biometría hemática con plaquetas, química sanguínea y pruebas funcionales hepáticas (aminotransferasas, bilirrubinas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica), tiempos de protrombina (TP) y de tromboplastina parcial activada (TTP), en el preoperatorio y cada dos días hasta su egreso. La hemorragia transoperatoria se cuantificó midiendo el volumen de sangre aspirado durante la cirugía o mediante la valoración subjetiva del cirujano y su equipo. La intensidad de la hemorragia también se determinó con el valor de la hemoglobina (Hb) y el número de unidades de concentrado eritrocitario (CE) transfundidas en el transoperatorio o después y por la aparición de hematomas en el área quirúrgica.

El análisis estadístico fue descriptivo para las variables de edad, duración de la cirugía, sangrado trans y posoperatorio o la aparición de hematomas en el área quirúrgica; también para el peso, talla y días de hospitalización luego de la operación. Para los tres grupos de enfermos se calcularon sesgo y curtosis de todas las variables cuantitativas, así como las medidas de tendencia central y dispersión para las mismas; se aplicó análisis multivariado para comparar variables antropométricas, estudios de coagulación y los aspectos con relación a la cirugía. Se consideró significancia estadística cuando el valor de *p* fue igual o menor a 0.05.

Resultados

Se estudió un total de 57 pacientes de los cuales, 17 recibieron HBPM (Grupo "A"), 20 HE (Grupo "B") y 20 conformaron el grupo control (Grupo "C"), 30 fueron mujeres y 27 hombres. Los pacientes del grupo "A" tuvieron una edad promedio de 56 años, los del grupo "B" 57 y los del grupo "C" 49 sin que, para este dato, se estableciera diferencia estadísticamente significativa. La medición de peso y talla tampoco evidenció diferencias entre los tres grupos.

Todos los enfermos (Cuadro I) tuvieron uno o más factores de riesgo para el desarrollo de enfermedad tromboembólica (ETE).^{5,6} En cuatro, fue factor concurrente una enfermedad maligna del tubo digestivo: en un paciente del grupo "A", carcinoma de la vesícula; en otro del grupo "B", carcino-

Cuadro I. Características clínicas de los enfermos en los grupos de tratamiento: A) con heparina bajo peso molecular; B) heparina estándar y C) control sin heparina.			
Grupos (Número de enfermos)	A n=17	B n=20	C n=20
Sexo (Masculino/Femenino)	11/6	10/10	7/13
Número de factores de riesgo para trombosis *			
1-3	11	14	19
4-6	6	6	1
Enfermedad reopéscica	1	1	2
Superficie corporal (M2)			
Mínima-Máxima (Promedio)	1.54-2.1 (1.83)	1.44-2.06 (1.75)	1.44-2.1 (1.74)
* Referencias 5, 6			

ma gástrico y en el grupo "C", uno tuvo un linfoma retroperitoneal motivo de laparatomía exploradora y el otro, carcinoma rectal que requirió resección abdomino-perineal.

Los enfermos fueron operados debido a las condiciones quirúrgicas referidas en el cuadro II; cincuenta dos con anestesia general y cinco con bloqueo peridural. Luego de la cirugía, 47 enfermos iniciaron ambulación en el primer día posoperatorio y 10 en el segundo. Estuvieron hospitalizados menos de 10 días el 66% de los enfermos y el resto permaneció 10 o más días, pero la aplicación de HBPM o HE se suspendió en los períodos previamente establecidos.

No se encontraron diferencias significativas en la duración de la cirugía cuantificada en minutos, tampoco en el volumen del sangrado medido en mililitros, en los días de hospitalización en el posoperatorio, ni en el tiempo transcurrido para el inicio de la ambulación. En el grupo "A" la HBPM se empleó de 1 a 10 días en promedio 2.75 y en los enfermos del grupo "B", la HE se utilizó también de 1 a 10 días, en promedio 2.45 días.

En 17.54% de los casos se emplearon transfusiones de CE las que fueron administradas a tres pacientes en cada uno de los grupos "A" y "B" y en 4 de los enfermos del grupo "C".

Al considerar los valores iniciales de Hb, plaquetas, TP y TTP no existieron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, en el período posoperatorio, el número de plaquetas en el grupo "A" resultó superior al encontrado en los

grupos "B" y "C", diferencia que resultó para cada uno significativa ($p = 0.01$).

En cuanto a las variables de coagulación, el TP no mostró diferencias entre los tres grupos desde la primera hasta la última determinación posoperatoria. El TTP en el séptimo día posoperatorio en el grupo "A" resultó menor que en el grupo "B" y ligeramente más prolongado que en los pacientes control. Tales diferencias fueron estadísticamente significativas ($p = 0.007$).

Conviene referir que sólo en un enfermo del total de 57, se observó el desarrollo de trombosis en la vena subclavia izquierda. Esta ocurrió en un paciente del grupo "A", a los dos días de tratamiento; sus manifestaciones clínicas cedieron al retirar un catéter intravenoso presente en la misma.

Únicamente fallecieron dos pacientes del grupo "B" (3.3%) uno por choque séptico secundario a peritonitis debida a perforación de un divertículo ileal y el otro por insuficiencia renal aguda debida a pancreatitis. No se autorizó el estudio necrópsico en ninguno de los dos.

Las escasas reacciones indeseables observadas (Cuadro II) no tuvieron repercusión directa en la evolución posoperatoria de los enfermos de los tres grupos estudiados.

Comentario

El temor de que ocurra una hemorragia en el sitio operatorio o generalizada o de que se forme un hematoma en la herida quirúrgica, con frecuencia limita el empleo profiláctico de HBPM en cirugía abdominal.¹⁵

En este sentido, los datos en cuanto a seguridad en diferentes estudios, permitieron establecer que hasta el 4% de los pacientes que reciben enoxaparina 30 mg dos veces por día, experimentan hemorragia anormal. Esta frecuencia es similar a la observada en aquellos que reciben HE o placebo, en los cuales puede ser hasta del 6%.^{15,18}

La incidencia de hemorragias durante el empleo de HBPM se relaciona con la actividad anti-factor Xa que genera. Trabajos como los de Planes y colaboradores¹⁹ y Levine y colaboradores,²⁰ establecieron que existe relación directa entre los niveles de actividad anti-factor Xa y el riesgo de aparición de hematomas. Es decir, los pacientes que desarrollan hematomas quirúrgicos, tienen 5 veces más posibilidades de tener actividad anti-factor Xa de 0.2 U/ml o mayor, que aquellos sin hematomas.

Lo anterior sugirió que las complicaciones hemorrágicas al emplear la HBPM disminuyen si la actividad anti-factor Xa es menor a 0.2 U/ml. Ello se logra adecuando la dosis de acuerdo con la condición clínica y el peso o la superficie corporal del paciente.^{15, 21} En el presente trabajo el efecto colateral más temido, la hemorragia¹⁵ tuvo frecuencia similar en los tres grupos de enfermos estudiados. En particular el grupo "A", ello se debió quizá a que la dosis de HBPM empleada (20 mg/día) fue baja y en consecuencia, al menor nivel de actividad anti-factor Xa obtenido.^{15, 20} Lo anterior fue evidente también por los resultados del TTP que ya fueron referidos.

Un efecto adverso de la HBPM y la HE, infrecuente pero grave por sus repercusiones, es la inducción de trombocitopenia.^{21, 22} Esta puede obedecer a dos tipos de interacción con las plaquetas. La primera aparece poco después de iniciar su aplicación, no es idiosincrática y provoca a 5 al 12% de las trombocitopenias relacionadas con estas. La segunda es tardía, idiosincrática y de carácter inmunológico; de intensidad moderada o grave, puede aparecer en el 2% de los pacientes que

Cuadro II. Grupos de tratamiento profiláctico; A) con HBPM; B) HE y C) control; Tipos de cirugía y complicaciones posoperatorias.

Grupos	a	b	c	total
Número de pacientes				
Tipos de cirugía:				
Hepatobiliar	6	7	10	23
Colorrectal	2	4	4	10
Gástrica	1	5	1	7
Pared abdominal	3	2	2	7
Intestino delgado	3	1	4	8
Laparatomía exploradora	1	1	2	4
Múltiple	1	1	2	4
Complicaciones posoperatorias				
Reacción local				
(Sitio aplicación heparina)	1			1
Plaquetopenia	1			1
Descenso de la hemoglobina	2	4	3	9
TTP* prolongado		1		1
Transfusión de concentrado eritrocitario (Número Unidades)	3 (3)	3 (8)	4 (8)	10 (19)

* TTP = Tiempo de tromboplastina parcial

reciben heparina. Su instalación puede tener graves consecuencias porque, con frecuencia, se acompaña de tromboembolias paradójicas.^{15, 21 - 23}

En este estudio se observó que un enfermo del grupo "A" disminuyeron las plaquetas de 200,000/mm³ a 78,000 al segundo día de administración de la HBPM. Esta no se interrumpió y las plaquetas aumentaron a 290,000/mm³ al décimo día de su aplicación. Es posible que la trombocitopenia fuera debida a una reacción del tipo inmediato,^{21,22} pero es más probable que haya sido provocada por la pancreatitis que motivó la cirugía^{15,24} y que requirió necresectomía y colecistectomía. Es por ello que al mejorar sus condiciones clínicas, aumentaron las plaquetas, cuya disminución había transcurrido sin efectos adicionales.

Como ya se refirió, en los enfermos del grupo "A" se observó un aumento moderado de las plaquetas durante la aplicación de HBPM, las que resultaron en promedio al séptimo día de aplicación de la enoxaparina $403 \pm 157, 3 \times 10^9 / L$. Tal incremento ya ha sido informado hasta en el 90% de los pacientes que reciben este medicamento, pero quizá, sólo constituye de acuerdo con Scurr² y Spire²⁴ un fenómeno reactivo relacionado con la cirugía. Se debe tener presente además, que las HBPM provocan menos agregación plaquetaria que la HE, pero no se ha determinado si son menos antigénicas que ésta o que no interactúan con el receptor Fc de las plaquetas.

En los enfermos del grupo "A" y "B", no ocurrió ninguna otra manifestación indeseable atribuible a las heparinas que pusiera en riesgo la seguridad de los pacientes y obligara a su interrupción, siendo su evolución posoperatoria, similar a la de los enfermos del grupo "C".

Ello a pesar de que de acuerdo con lo informado en la literatura correspondiente, hasta el 5% de los pacientes que reciben enoxaparina o HE por 7 o más días pueden presentar elevación transitoria de aminotransferasas, fosfatasa alcalina y deshidrogenasa láctica del suero²³⁻²⁵ y en el 2% aparece equimosis y dolor en el área de la inyección, confusión mental, náuseas, anemia hipocrómica, edema o fiebre.¹⁵

En el presente trabajo sólo un paciente del grupo "A" (Cuadro II) tuvo molestias locales en el sitio de aplicación de la HBPM; que no ocurrieron al inyectarla en otros sitios.

Para explicar la incidencia tan baja de efectos colaterales observada se puede considerar en parte, el escaso número de pacientes incluidos en el estudio. Sin embargo, Green y colaboradores⁶ valoraron en un número similar de enfermos con sección de la médula espinal, los efectos antitrombóticos y la frecuencia de hemorragias entre HE y la HBPM, hallando diferencias en favor de la segunda.

Debe considerarse que el empleo de la HBPM para profilaxia de la ETE en cirugía abdominal aún no ha sido suficientemente explorado,^{9,10,16} pero extrapolando sus resultados favorables en cirugía ortopédica,^{18,24} quizá su aplicación sea tan eficaz como la de la HE y con menos problemas hemorrágicos.^{6,14,27}

En conclusión, de acuerdo con los resultados del presente trabajo en nuestro grupo de pacientes estudiados, la HBPM al igual que la HE se puede considerar que constituye una alternativa segura para prevenir la ETE en sujetos sometidos a cirugía abdominal. Será conveniente su empleo en un mayor número de enfermos con esta condición para ampliar de manera conveniente el espectro de sus aplicaciones clínicas y determinar con certeza la frecuencia y gravedad de sus efectos indeseables.

Referencias

1. Consensus conference. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. JAMA 1986;256:744-749.
2. Scurr JH. How long after surgery does the risk of thromboembolism persist?. Acta Chir Scand (Suppl.) 1990;556:22-4.
3. Hull RD, Kakkar VV, Raskob GE. Prevention of venous thrombosis and pulmonary embolism. En: Fuster V, Verstraete M, ed; Thrombosis in cardiovascular disorders. WB Saunders Co, Chicago;1992:451-464.
4. Chan KY, Yuen ST, Ng TH, et al. An autopsy study of pulmonary thromboembolism in Hong Kong chinese. Pathology 1991;23:181-184.
5. Meade TW. Risk associations in the thrombotic disorders. Clin Haematol 1981;10:391-405.
6. Kashyap A, Francis CW. Methods of prophylaxis for deep vein thrombosis and pulmonary embolism, Hem/Onc Ann 1993;1:125-133.
7. Clagett GP, Salzman EW, Brownell Wheeler H, Anderson FA, Levine MA. Third ACCP consensus conference. Chest (Suppl) 1992;102:3915-4015.
8. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, et al. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. N Engl J Med 1988;318:1162-1173.

9. Clagett GP, Reish JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-240.
10. Colditz GA, Tuden RL, Oster G. Rates of venous thrombosis after general surgery: combined results of randomized clinical trials. *Lancet* 1986;1:143-146.
11. Bergquist D, Burmark US, Frisell J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily. A prospective double-blind multicenter trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986;73:204-208.
12. European Fraxiparine Study (EFS) Group. Comparison of a low molecular weight heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988;75:1058-1063.
13. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1992;67:627-630.
14. Bara L, Billaud E, Gramond G, et al. Comparative pharmacokinetic of low molecular weight heparin (PK10169) and unfractionated heparin after intravenous and subcutaneous administration. *Thromb Res* 1985;39:631-635.
15. Buckley MM, Sorkin EM. Enoxaparin, A review of its pharmacologic and clinical applications in the prevention of thromboembolic disorders in patients undergoing hip replacement. *Drugs* 1992;44:465-491.
16. Kakkar VV. Prevention of venous thromboembolism. *Clin Haematol* 1981;10:543-582.
17. Thoman DP. Heparin. *Clin Haematol* 1981;10:443-458.
18. Turpie AGG, Levine MN, Hirsh J, et al. A randomized control trial of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin) to prevent deep vein thrombosis in patients undergoing hip surgery. *N Engl J Med* 1986;315:925-929.
19. Planes A, Vochelle N, Mazas F, et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low-molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988;60:401-410.
20. Levine MN, Planes A, Hirsh J, et al. The relationship between anti-factor Xa level and clinical outcome in patients receiving enoxaparin, a low molecular weight heparin, to prevent deep vein thrombosis after hip replacement. *Thromb Haemost* 1989;62:940-944.
21. Lecomte T, Luo SK, Stieltjes N, et al. Thrombocytopenia associated with low-molecular-weight heparin. *Lancet* 1991;338:1217.
22. George JN, Alving B, Ballem P. Platelets. I. Immune heparin-induced thrombocytopenia and thrombosis. In: Hemostasis. Education Program; Am Soc Hemat Nashville 1994:66-14.
23. Christiansen HM, Lassen MR, Boris LC, Sorensen JV, Rahc HB. Biologic tolerance of two different low molecular weight heparins. *Sem Thromb Hemost* 1991;11:4450-4454.
24. Spiro TE, Johnson GJ, Whistie MJ, et al. Efficacy and safety of enoxaparin to prevent deep venous thrombosis after hip replacement surgery. *Ann Intern Med* 1994;121:81-89.
25. Dukes GE, Sanders SW, Russo J, Swenson E, Burnakis TG, Saffle JR. Transaminase elevation in patients receiving bovine or porcine heparin. *Ann Intern Med* 1984;100:646-650.
26. Green D, Lee MY, Lim AC, et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using low-molecular-weight heparin. *Ann Intern Med* 1990;113:571-574.
27. Salzman EW. Low-molecular-weight heparin and other new antithrombotic drugs. *N Engl J Med* 1992;326:1017-1019.