

## Anticoagulantes orales en patología cardiovascular

Dra. M Victoria Hernández

Departamento Enfermedades Cardiovasculares, Clínica Las Condes  
Servicio de Cardiología, Hospital FACH

La enfermedad aterotrombótica es la primera causa de morbimortalidad en el mundo occidental; por lo tanto la necesidad de terapia anticoagulante es cada día más frecuente. Las patologías que la requieren son generadas por una activación no deseada de la coagulación, que condiciona la formación de trombos dentro del circuito vascular: venas, arterias o cavidades cardíacas. Según las diferentes entidades patológicas deberemos indicar el tratamiento anticoagulante adecuado, alcanzar los niveles de anticoagulación debidos, definir el tiempo de dicho tratamiento, determinar los controles según el medicamento usado, evaluar el riesgo versus el beneficio de la terapia, etcétera. La aparición de nuevos antiplaquetarios, trombolíticos y anticoagulantes han motivado esta revisión actualizada de las indicaciones y complicaciones derivadas de estos agentes.

### Terapia antiplaquetaria

Sin duda el ácido acetilsalicílico (AAS), es el antiplaquetario más conocido y usado. Es un inhibidor de la ciclooxygenasa, enzima que actúa sobre el ácido araquídónico de las plaquetas para formar Tromboxano (TXA2), y en el endotelio vascular para formar Prostaciclina (PGI2). El TXA2 es un potente procoagulante y vasoconstrictor, mientras que la PGI2 tiene efectos opuestos (vasodilatadores y antiagregantes plaquetarios). Su acción antiplaquetaria es muy rápida, alcanzando su efecto máximo a los 15 a 30 minutos. Su efecto sólo se revierte con la formación de nuevas plaquetas, recuperándose alrededor de 50% de ellas en cinco a seis días. La dosis antiplaquetaria recomendada actualmente es alrededor de 80 a 100 mg(1-3).

Las principales indicaciones actuales del AAS están referidas al ámbito ateroesclerótico: síndrome coronario agudo y crónico; patología arterial ateroesclerótica y como potenciador del anticoagulante oral cuando éste fracasa en la prevención de fenómenos tromboembólicos(1-3).

Sin embargo, no está exento de complicaciones, entre las más frecuentes están la hemorragia, fundamentalmente a nivel gastrointestinal, donde es dosis dependiente. Esta complicación es más probable en pacientes ancianos o ulcerosos. En caso de cirugía mayor, traumatológica, neurológica u ocular se recomienda suspender el AAS, al menos cinco días antes del procedimiento(1-3).

Las presentaciones comerciales más conocidas y que traen la dosis recomendada son: Cardioaspirina®, Thrombo AS® y Ecotrin®.

La ticlopidina es un nuevo antiplaquetario con una acción diferente al AAS, es un potente inhibidor de la unión ADP a receptores plaquetarios específicos. Su efecto es lento, iniciando su actividad alrededor de los 2 días y alcanzando el máximo en 5 a 7 días. Tendría ventajas sobre el AAS en la agregación plaquetaria inducida por flujo turbulento. Sin embargo, su costo representa una gran desventaja.

Entre las indicaciones principales están su uso en la prevención de la oclusión subaguda post Angioplastia Coronaria Percutánea Transluminal (PTCA), con stent, en combinación con aspirina, y existen evidencias que también tendría un efecto favorable cuando la PTCA es sin stent(4-7). También estarían indicados en la prevención del Accidente Vascular Encefálico (AVE) y Accidente Isquémico Transitorio (TIA) cuando hay intolerancia o contraindicación de aspirina(8).

Entre las complicaciones descritas están: la neutropenia, que puede llegar a ser severa y excepcionalmente trombocitopenia. También se ha descrito distensión abdominal y flatulencia.

Las presentaciones comerciales actuales son: Plaquetil® y Ticlid® en dosis de 250 mg. recomendándose al menos dos dosis diarias.

El clopidogrel otro nuevo, potente y específico inhibidor de la agregación plaquetaria. Inhibe irreversible y selectivamente la unión del ADP a su receptor plaquetario y la activación subsiguiente del complejo IIb/IIIa mediada por ADP. No inhibe la acción de la fosfodiesterasa. Su acción se inicia entre 1-2 horas de la ingestión y tras dosis repetidas puede alcanzar inhibición sustancial de la agregación plaquetaria. Su estado de equilibrio se alcanza a los 3 a 7 días(9). Así como la ticlopidina, su gran desventaja actual es el costo. Al igual que los otros antiplaquetarios en caso de requerir cirugía electiva, deberá ser suspendido 7 días antes del procedimiento.

Entre las indicaciones más importantes están la prevención de eventos cardiovasculares isquémicos (infarto del miocardio, accidente cerebrovascular isquémico, muerte de causa vascular) en pacientes con ateroesclerosis sintomática, en el uso post stent en combinación con AAS y en pacientes con contraindicación del uso del AAS(9-12).

En las complicaciones descritas están las hemorrágicas, descritas menos frecuentemente que con AAS, neutropenia y trombocitopenia no mayor que con AAS, dolor abdominal poco frecuente, diarrea, rash cutáneo levemente más frecuente que con AAS, en general leves y transitorios(9). El Púrpura Trombocitopénico Trombótico ha sido recientemente señalado13. Su nombre comercial actual es Plavix® y viene en dosis de 75 mg, recomendándose una dosis diaria.

## Antagonistas de los receptores IIb/IIIa plaquetarios

Este grupo de fármacos es de reciente incorporación a la terapéutica trombolítica. Se caracteriza por inhibir los receptores IIb/IIIa de las plaquetas, por lo tanto bloquean la unión del fibrinógeno con las plaquetas y detienen el proceso de agregación, cualquiera haya sido la causa de la activación plaquetaria. Han demostrado disminuir la incidencia de muerte, infarto del miocardio y de angina refractaria en pacientes tratados con antagonistas peptídicos y no peptídicos. Reducen los eventos isquémicos post angioplastia coronaria percutánea transluminal. Son de muy alto costo aún y sólo hay presentaciones para infusión intravenosa. Están indicados en eventos coronarios agudos como el angor inestable, infarto del miocardio no completado (infarto sin onda Q), infarto agudo del miocardio con presencia de trombos intracoronarios en la angiografía, post angioplastia coronaria percutánea con o sin colocación de stent(14-17). Entre las complicaciones descritas las hemorragíparas, trombopenia y neutropenia, son las más frecuentes. Existen disponibles en el mercado dos

presentaciones de acción similar: Abciximab (ReoPro®), un antagonista peptídico y el Tirofibán (Agrastat®), un antagonista no peptídico. Normalmente se usan en tiempos que varían entre 36 y 48 horas.

## Terapia anticoagulante

La heparina es un compuesto heterogéneo de glicosaminoglicógeno consistente en cadenas de disacáridos alternados con ácido urónico. El largo de estas cadenas es variable y el peso molecular varía entre 3.000 y 30.000. La heparina actúa especialmente a través de su unión con la antitrombina III (AT III), (también sobre la trombina (factor IIa), factor Xa y más débilmente sobre otras proteasas) y en la que produce un cambio estructural que acelera notoriamente su habilidad para inactivar las enzimas de coagulación activadas. El compuesto Heparina-AT III produce su efecto sobre el factor de coagulación y luego la heparina se separa quedando libre para unirse nuevamente a otra molécula de AT III.

Para inactivar la trombina, la heparina debe unirse simultáneamente a AT III y a trombina. Se une a AT III por el pentasacárido y para unirse a la trombina se requieren otros 13 sacáridos más. En cambio, para inactivar al factor Xa basta que la heparina esté unida a AT III. Así, sólo las moléculas con 18 sacáridos o más pueden inactivar la trombina; las más cortas no tienen esta capacidad, pero sí pueden inactivar al factor Xa. Esta es la diferencia fundamental entre las heparinas regulares o no fraccionadas y las heparinas de bajo peso molecular (HBM) o fraccionadas.

La heparina regular o no fraccionada no se absorbe por vía oral, por lo que su uso es endovenoso, con acción inmediata; o subcutánea con acción más retardada (1 a 2 horas). En la sangre, tiene gran afinidad por las proteínas plasmáticas, lo que dificulta su metabolización, disminuye su biodisponibilidad, determina la variabilidad de respuesta a dosis fijas y sería responsable de la dificultad del monitoreo.

Su rol actual está en el tratamiento y prevención de eventos tromboembólicos, especialmente en la Trombosis Venosa Profunda (TVP), en el Tromboembolismo Pulmonar (TEP) y en la prevención de la recurrencia del AVE. Tiene un rol primario y secundario en la prevención de los síndromes coronarios agudos: angor inestable, Infarto Agudo del Miocardio anterior extenso, procedimientos de revascularización (PTCA) y en la mantención de la permeabilidad de las arterias coronarias en pacientes con isquemia miocárdica tratadas con agentes trombolíticos. Es el tratamiento obligado en el manejo perioperatorio o periparto en pacientes con anticoagulantes orales crónico(18).

Las complicaciones son debidas a poseer una respuesta anticoagulante no predecible, al riesgo de trombocitopenia inducida por heparina (trombocitopenia precoz o tardía) y a la reactivación de la enfermedad seguida de la suspensión de la terapia. Las complicaciones hemorragíparas son habituales cuando sus niveles terapéuticos están excedidos. La osteoporosis está descrita en relación a dosis altas de heparina, por sobre 20.000 unidades al día.

La dosis sugeridas en la profilaxis de la TVP son óptimas cuando se alcanza un Tiempo Parcial de Tromboplastina Activada (TTPA) de 1,5 a 2 veces el TTPA basal.

Las heparinas de bajo peso molecular son fragmentos de heparina estándar que han sido sometidos a procesos de depolimerización química o enzimática. Los preparados contienen cadenas de polisacáridos heterogéneos en tamaño y peso molecular. El peso molecular promedio es de 4.000 a 5.000 D, lo que representa un tercio del tamaño de la heparina estándar. Esta característica determina que sólo un porcentaje que fluctúa entre el 25-50% de las cadenas de bajo peso molecular, alcanzará el tamaño necesario para unirse

simultáneamente a la trombina y antitrombina III.

El efecto anticoagulante de las heparinas radica en su capacidad para acelerar la formación de un complejo entre antitrombina III y proteasas (serinas) del sistema de coagulación. No sólo inhibe la antitrombina III, sino también los factores IX, X, XI y XII. Sin embargo, la inhibición de la trombina y el factor Xa es la de mayor relevancia clínica.

La inhibición máxima de la trombina por la antitrombina III unida a heparina se produce cuando se forma el complejo heparina-antitrombina III-trombina, con una unión recíproca entre cada uno de estos compuestos.

La HBPM tiene un número de ventajas terapéuticas, en relación a las heparinas regulares. Existen muchas formas comerciales disponibles en el mercado. Son de rápida disponibilidad cuando se inyectan subcutáneas, pueden darse dosis fijas, seguidas de dosis alejadas. Puede ser usada en una o dos dosis diarias y subcutánea y no requiere monitoreo. Su desventaja con respecto a las heparinas regulares es su alto costo.

Las indicaciones actuales son similares a las de la heparina regular, es decir: Infarto del Miocardio no completado(19,20), prevención de TVP y TEP(21-23), angina inestable(24,25), en conjunto con aspirina. Existen varias presentaciones comerciales: Enoxiparina (Clexane®), Nadroparina (Fraxiparina®), Dalteparina (Fragmin®).

## Anticoagulantes orales

De uso amplio, cada vez más frecuente y con una amplia gama de indicaciones, actúan interviniendo a nivel hepático, en la carboxilación de los factores de coagulación que necesitan de la Vitamina K para su activación (factores II, IX y X). También dependen de vitamina K para su activación los anticoagulantes naturales proteína C y S. Los cumarínicos ejercen su acción principalmente a través de la inhibición de la vitamina K epóxido reductasa, aunque también pueden inhibir a la vitamina K reductasa.

Actualmente el control de los anticoagulantes orales se realiza a través del tiempo de protrombina (TP), que mide el tiempo que demora la formación de un trombo de fibrina, al poner en contacto el plasma del paciente con tromboplastina, iniciando la cascada de la coagulación por vía extrínseca. El resultado del examen varía según la sensibilidad de la tromboplastina que se usa. Por eso, las tromboplastinas comerciales tienen especificadas su sensibilidad en un índice que se compara con una tromboplastina patrón (ISI), cuyo índice de sensibilidad es 1. De este modo los resultados entre los diferentes laboratorios son comparables. Es el llamado INR (International Normalized Ratio), que significa el tiempo que demora en formarse el trombo. El INR normal es 1, un INR de 2 significa que el tiempo que se demora en formarse el coágulo es el doble del normal(31).

*Características del Acenocumarol (Neo-Sintrom®):* Su vida media es de 9 horas. La actividad mg a mg es mayor que la warfarina; es decir, una tableta de Coumadin® de 5 mg es menos activa que una tableta de 4 mg de Neo-Sintrom. Por lo que su traslape a Coumadin® no puede ser tableta a tableta.

*Características de la Warfarina (Coumadin®):* Su vida media es de 42 horas. La estabilización y desaparición del efecto anticoagulante es más lento que con el Neo-Sintrom, sin embargo, tiende a ser más estable en el tiempo, obteniéndose un mayor número de controles en rangos terapéuticos.

Observaciones sobre el manejo práctico del anticoagulante oral: Cuando un paciente es derivado para anticoagulación, se debe determinar el rango del INR deseable y el tiempo de

duración de la anticoagulación. Es importante realizar una educación continua al paciente en Tratamiento Anticoagulante Oral Crónico (TAC), para evitar complicaciones tanto hemorragíparas como trombóticas. Se debe realizar una toma de TP basal e INR y determinar los tiempos de control hasta lograr un nivel terapéutico óptimo. Cuando no se obtiene nivel adecuado de anticoagulación, los controles deberán ser más cercanos, especialmente si se han realizado cambios significativos en las dosis a tomar. En caso de complicaciones hemorrágicas leves, suspender la dosis y controlar el INR. Si se trata de complicaciones hemorrágicas severas o cirugía de urgencia, se recomienda hospitalizar e infundir plasma o sangre fresca y/o vitamina K (5-10 mg iv o sc). En caso de cirugía electiva, se debe suspender el anticoagulante 48-72 horas previos en el caso del Neo-Sintrom® o 4 a 6 días en el caso del Coumadin®, pudiendo reemplazarse el anticoagulante oral con el uso de HBPM, durante ese período. Deberá controlarse el INR en el preoperatorio inmediato. En caso de tratamiento dental cruento o cirugía menor, suspender el anticoagulante por 48 horas y reiniciar al día siguiente.

En el caso de pacientes que estén embarazadas, se debe mantener los cumarínicos todo el embarazo, controlar cada 3 semanas, con INR no mayores de 3,5. Se debe suspender hasta 2 ó 3 días previos al parto y reemplazarlos por heparina IV, con controles frecuentes de TTPA. Suspender la infusión al iniciar el trabajo de parto y reiniciar TAC oral a las 24 horas post parto. Eventualmente, se puede programar una cesárea electiva a las 38 semanas. Antes de las 13 semanas de gestación se debe usar heparina fraccionada o no fraccionada, controlando la terapia hasta llevar a un TTPA entre 2-3 veces el basal. El uso de cumarínicos durante el primer trimestre está asociado a "embriopatías cumarínicas" en el 4-10% de los recién nacidos (hipoplasia nasal y condrodisplasia punctata). Pasado las 13 semanas, se puede reiniciar TAC oral(33,35).

## Indicación de anticoagulación y rangos adecuados

Sin duda la indicación más frecuente entre las valvulopatías es la Estenosis Mitral asociada a Fibrilación Auricular y se recomienda un INR entre 2,5 y 3,5. En la fibrilación auricular sola, cardiopatía coronaria (infartos extensos de pared anterior, disfunción ventricular izquierda, post PTCA, post by pass aorto-coronario), ateroesclerosis aórtica, trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar y accidente vascular isquémico se recomienda un INR entre 2,0 y 3,0. Sin embargo, en el Síndrome Antifosfolípidos se recomienda un INR mayor, entre 3,0 y 4,0(26,29).

En el caso de indicaciones de TAC en prótesis valvulares, en general los niveles óptimos de anticoagulación para prótesis mecánicas varían entre 3,0 y 4,0 de INR. Sin embargo, debo recalcar algunos hechos importantes:

En el caso de las prótesis biológicas, el TAC se mantienen hasta el tercer mes después de la cirugía y posteriormente se suspende, no requiriendo anticoagulantes en forma crónica.

En las prótesis mecánicas, el INR será más cercano a 3,0 si la prótesis es de mejor perfil hemodinámico y se acercará a 4,0, si ocurre lo contrario. A continuación señalo las prótesis mecánicas desde las más trombogénicas a las menos trombogénicas(32):

Disco Pivotante: Bjork Shiley, Medtronic Hall, Omnicarbon.

Canastillo y Bola: Starr-Edwards, Starr-Macchi.

Doble disco: St. Jude, Carbomedics, Edwards Duromedics.

Biológicas heteroinjertos:

Hancok, Carpentier-Edwards(26,27,29,30).

Los homoinjertos son menos trombogénicos, pudiendo quedar sin TAC después del tercer mes post operatorio(28,32).

### ***Interacción de drogas***

La variabilidad de los niveles de INR son debido a la gran interacción de los anticoagulantes orales con otros medicamentos, ya que muchos compiten en la absorción intestinal, metabolización hepática o por mecanismos no bien conocidos.

A continuación menciono las interacciones de los medicamentos que con mayor frecuencia observamos en concomitancia con el uso de los anticoagulantes, dado que son parte del arsenal a nivel de la cardiología general.

Entre los medicamentos que no tendrían efecto sobre los anticoagulantes están: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, Bloqueadores del calcio, Furosemida, Flecainide, Adenosina, Sotalol, Lidocaína, Betabloqueadores, Digital, Ascarbosa, Metformina, Ranitidina, Famotidina.

Entre los que potencian la acción de los anticoagulantes y diferenciándolos según su mecanismo de acción están:

1. Amiodarona, fenilbutazona, sulfpirazona, metronidazol, omeprazol, fluconazol, ingesta aguda de alcohol (por inhibición del metabolismo de los cumarínicos en los microsomas).
2. Antibióticos: Tetraciclinas, Neomicina, Cloranfenicol (por interferencia con la absorción de la vitamina K al actuar sobre la flora intestinal).
3. Isoniacida, Propafenona, Piroxicam, Ciprofloxacino, Quinidina (por mecanismos no bien establecidos).

Están los medicamentos que aumentan el riesgo de sangramiento sin cambiar el nivel de anticoagulación: Antiplaquetarios, Heparina, Fibrinolíticos, Antiinflamatorios.

Entre los que disminuyen el efecto de los anticoagulantes están:

1. Rifampicina, Barbitúricos, ingesta crónica de alcohol (por inducción del metabolismo de los cumarínicos en los microsomas hepáticos).
2. Colestiramina (por interferencia con la absorción de los cumarínicos).
3. Griseofulvina, Fenitoína (por mecanismos no bien establecidos)(34).

Finalmente, en la Figura 1 se muestra la cascada de la coagulación y los distintos fármacos antiplaquetarios y anticoagulantes como una forma gráfica de visualizar sus mecanismos de acción.

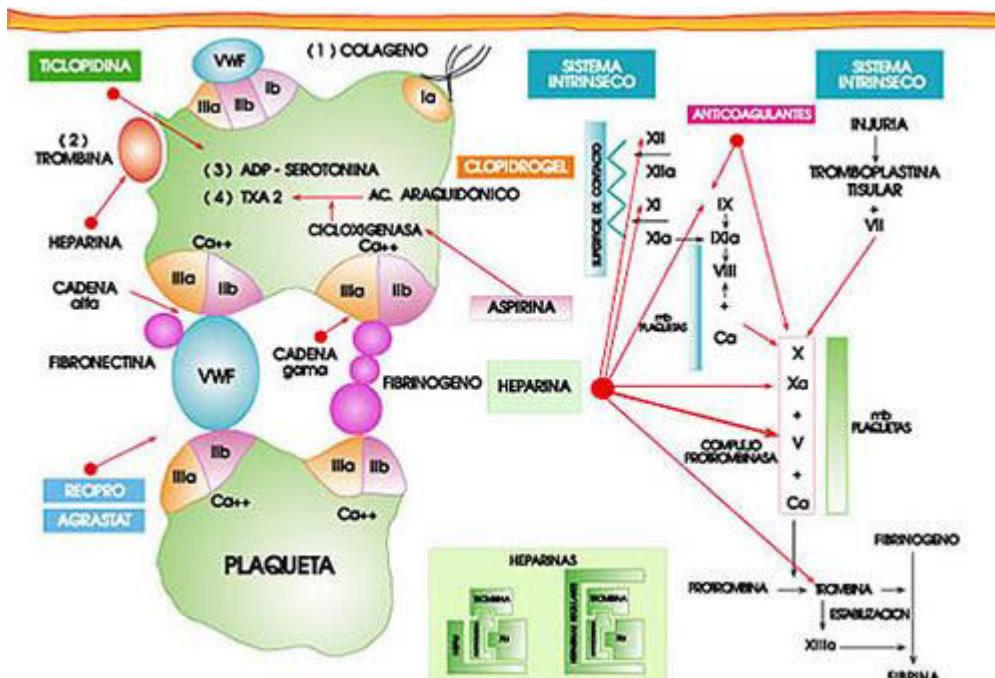


Figura 1.

(Modificado de Braunwald's Heart Disease, Fibrinolysis and Cardiovascular Disease, 1997).

## Bibliografía

- Patrono C. Aspirin as an antplatelet drug. *N Engl J Med* 1994; 330: 1287-94.
- Willard JE, Richard AL, Hillis LD. The use of aspirin in ischemic heart disease. *N Engl J Med* 1992; 327: 175-81.
- Collins R, Peto R, Baigent C, Sleight P. Aspirin, Heparin, and Fibrinolytic Therapy in suspect acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1997; 336: 847-60.
- Baim LM, Popma J, Gordon P et al. A clinical trial comparing three antitrombotic drug regimens after coronary artery stenting. *N Engl J Med* 1998; 339: 1665-71.
- Schulen H, Hadamitzky M, Walter H, Ullm K et al. Major benefit from antiplatelet therapy for patients at high risk for adverse cardiac events after coronary Palmaz-Schatz Stent placement ISAR trial. *Circulation* 1997; 95: 2015-21.
- Randomized Multicenter Comparison of Convencional Anticoagulation versus Antiplatelet Therapy in Unplanned and Elective Coronary Stenting. Fantastic Study. *Circulation* 1998; 98: 1597-603.
- McCullough. Probablemente antigua. Marks KR. Aspirin and ticlopidine after routine coronary stenting: the gold standard as of 1999. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 3: 233-9.
- Bednar MM, Gross CE. Antiplatelet therapy in acute cerebral ischemia. *Stroke* 1999; 4: 887-93.
- Caprie Steering Committee. A randomized, blinded, trial of Clopidogrel versus aspirin in

patients at risk of ischemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-39.

10. Caro JJ, Migliaccio Walle K. Generalizing the results of clinical trials to actual practice: the example of clopidogrel therapy for the prevention of vascular events. Capra (Caprie Actual Practice Rates Analysis) Study Group. *Clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events. Am J Med* 1999; 107: 568-72.
11. Tan WA, Moliterno DJ. Aspirin, ticlopidine, and clopidogrel in acute coronary syndromes: underused treatments could save thousands of lives. *Cleve Clin J Med* 1999; 66: 615-18; 621-4; 627-8.
12. Steinhubl SR, Topol EJ. Clopidogrel with aspirin is the optimal antiplatelet regimen for intracoronary stenting. *J Thromb Thrombolysis* 1999; 3: 227-31.
13. Bennett CH, Connors JM, Carwile J et al. Thrombotic Thrombocytopenic Purpura Associated with Clopidogrel. *N Engl J Med* 2000, en prensa.
14. Van den Merkhof LF, Zijlstra F, Olsson H et al. Abciximab in the treatment of acute myocardial infarction eligible for primary percutaneous transluminal coronary angioplasty. Results of the Glycoprotein Receptor Antagonist Patency Evaluation (GRAPE) pilot study. *J Am Coll Cardiol* 1999; 6: 1528-32.
15. Dangas G, Marmur JD, King TE et al. Effects of platelets glycoprotein IIb/IIIa inhibition with abciximab on thrombin generation and activity during percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 1999; 138: 49-54.
16. Gensini GF, Comeglio M, Falai M. Advances in antithrombotic therapy of acute myocardial infarction. *Am Heart J* 1999; 138: 171-6.
17. Capture Investigators. Randomized placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the Capture Study. *Lancet* 1997; 349: 1429-35.
18. Fifth ACCP Consensus Conference on Antithrombotic Therapy (1998): Summary Recommendation. *Chest* 1998; 114 (suppl): 439S-769S.
19. Low-molecular-weight heparin during instability in coronary artery disease, Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease (FRISC) study group. *Lancet* 1996; 347 (9001): 561-8.
20. Glick A, Kornowski R, Michowich Y, Koifman B et al. Reduction of reinfarction and angina with use of low-molecular-weight heparin therapy after streptokinase (and heparin) in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1145-8.
21. Roncales MM, Ruiz FJ, Muchart J et als. Secondary Prevention of venous tromboembolism: a role for low-molecular-weight heparin. *Hemostasis* 1998; 28: 236-43.
22. Planes A, Vochelle N, Darmon JI et al. Risk of deep-venous thrombosis after hospital discharge in patients having undergone total hip replacement: double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348 (9022): 224-8.
23. Samama MM, Cohen AT, Darmon J-I et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999; 341: 793-800.
24. Cohen M, Demers Ch, Gurinkel E et al. A comparison of low-molecular-weight heparin

- with unfractionated heparin for unstable coronary artery disease.* *N Engl J Med* 1997; 337: 447-52.
25. *The thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) 11 A Trial Investigators. Dose ranging trial of enoxaparin for unstable angina: results of TIMI 11 A.* *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 1474-82.
  26. *Israel D, Sharma S, Fuster V. Antithrombotic therapy in prosthetic heart valve replacement.* *Am Heart J* 1994; 127: 400-11.
  27. *Altman R, Rouvier J, Gurfinkel E et al. Comparison of two levels of anticoagulant therapy in patients with substitute heart valves.* *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 427-31.
  28. *Turpie AG, Gent M, Laupacis A et al. A comparison of aspirin with placebo in patients treated with warfarin after heart-valve replacement.* *N Engl J Med* 1993; 329: 524-9.
  29. *Hirsh J, Dalen J, Poller L, Deykin D et al. Optimal Therapeutic Range for oral anticoagulants.* *Chest* 1992; 102: 312S-326S.
  30. *Saour JN, Sieck JO, Rahim Mamo LA et al. Trial of different intensities of anticoagulation in patients with prosthetic heart valves.* *N Engl J Med* 1990; 322: 428-32.
  31. *Eckman M, Levine H, Pauker S. Effect of laboratory variation in the Prothrombin-Time Ratio on the results of oral anticoagulant therapy.* *N Engl Med* 1993; 329: 696-702.
  32. *Stein P, Alpert J, Copeland J et al. Antithrombotic therapy in patients with mechanical and biological prosthetic heart valves.* *Chest* 1992; 102: 445S-455S.
  33. *Salazar E, Izaguirre R, Verdejo et al. Failure of adjusted doses of subcutaneous heparin to prevent thromboembolic phenomena in pregnant patients with mechanical cardiac valve prostheses.* *J Am Coll* 1996; 27: 1698-703.
  34. *Fuster V, Verstraete M. Hemostasis, Thrombosis, Fibrinolysis and Cardiovascular Disease. Braunwald's Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. 5th Edition.* Saunders, 1997.
  35. *Elkayam U. Pregnancy and Cardiovascular Disease. Braunwald's Heart Disease. A textbook of Cardiovascular Medicine. 5th Edition.* Saunders, 1997.