

**REVISION BIBLIOGRAFICA****Profilaxis del tromboembolismo venoso y pulmonar. Conceptos actuales.****Prophylaxis of venous and pulmonary thrombo-embolism.**

Dr. Hugo Jiménez Vázquez<sup>1</sup>, Dr. José Julio Requeiro Molina<sup>2</sup>, Dra. Yusimí Isaguirre Martínez<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Instructor. Hospital Universitario Clínico Quirúrgico "Dr. Gustavo Aldereguía Lima" de Cienfuegos. <sup>2</sup>Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología. Profesor Asistente. Jefe del Servicio de Ortopedia y Traumatología del Hospital Pediátrico "Paquito González Cueto". <sup>3</sup>Especialista de I Grado en Ortopedia y Traumatología. Hospital Pediátrico "Paquito González Cueto".

**RESUMEN**

En esta revisión se destaca la importancia de la prevención de tromboembolismo venoso en pacientes bajo diferentes procedimientos quirúrgicos y traumatológicos, enfermedades malignas y condiciones médicas. Se exponen la epidemiología, etiopatogenia y factores de riesgo de la trombosis venosa profunda y el embolismo pulmonar en diferentes categorías de pacientes. Se tratan también los métodos profilácticos actualmente existentes y se compara su efectividad y precauciones de acuerdo a los últimos estudios sobre el tema.

**Palabras Clave:** Tromboembolismo; trombosis de la vena; embolia; factores de riesgo

**ABSTRACT**

This bibliographical revision stands out the importance of the vein thromboembolism prevention in patients under different surgical and injuries procedures, wicked illnesses and medical conditions. The epidemiology, etiopatogenia and factors of risk of the deep vein thrombosis and the lung embolism are exposed in different categories of patient. Up to dates prophylactic methods are taken into account and compared their effectiveness and cautions according to the last studies on the topic.

**Key words:** Thromboembolism; injuries of the vein; clot; factors of risk

**Recibido:** 3 de marzo de 2004

**Correspondencia:**

Dr. Hugo Jiménez Vázquez

**INTRODUCCIÓN**

El tromboembolismo venoso (TEV) es una enfermedad vascular compleja con una patogénesis multifactorial, que resulta en dos manifestaciones clínicas mayores. La primera y más común manifestación es la trombosis venosa profunda (TVP), que usualmente asienta en las venas profundas de la pantorrilla y se puede extender proximalmente. El embolismo pulmonar (EP), la segunda y más seria manifestación ocurre como complicación de la TVP proximal de venas femorales e ilíacas (1).

El TEV puede afectar espontáneamente en una persona que deambula de manera normal o presentarse como una complicación de cirugía u otra condición médica en el paciente hospitalizado. El desarrollo de medidas profilácticas ha reducido la frecuencia de TEV y recientes progresos en el tratamiento de la enfermedad establecida han mejorado grandemente su manejo. Los objetivos de la profilaxis son prevenir la TVP y el EP, reducir la mortalidad, y evitar el síndrome posflebitico. Las técnicas actuales han esclarecido aspectos relacionados con la presentación clínica y la historia natural del TEV. Se ha demostrado que el examen físico aislado no es un método confiable para el diagnóstico de TVP y EP (2).

La mayoría de los trombos son clínicamente silentes, por lo que su detección se debe hacer con métodos objetivos. Esto es probable que se deba a que la obstrucción de la vena no es completa y a la circulación colateral. Los pacientes afectados, por lo general no tienen síntomas, de ahí que la detección mediante la

**Aprobado:** 13 de mayo de 2004

clínica es demasiado demorada. De los pacientes que eventualmente morirán de embolismo pulmonar dos tercios sobrevivirán menos de 30 minutos después del evento, tiempo insuficiente para que la mayoría de las variantes de tratamiento sea efectiva. La prevención de la TVP en pacientes con riesgo es claramente preferible a tratar la condición después que ha aparecido, punto de vista que es apoyado por análisis de costo-efectividad. (1,3,4)

**DESARROLLO**

**Epidemiología clínica:**

La mayoría de los trombos posoperatorios asientan en las venas de la pierna, especialmente en los vasos sóleos y las grandes venas que drenan los músculos gemelos, pero al menos en el 20 % de los pacientes bajo procedimientos quirúrgicos generales (5), y del 40 al 50 % de pacientes con traumas musculoesqueléticos (6), el trombo puede originarse en venas más proximales. Los trombos formados en la pantorrilla son frecuentemente asintomáticos (6,7).

Si no son tratados pueden extenderse en un 20 o un 30 % a las venas proximales más grandes (5,6,7) e inclusive ser virtualmente las causas más importantes de todos aquellos EP fatales (7,8,9).

El tromboembolismo venoso es la enfermedad cardiovascular más común después de la cardiopatía isquémica y los accidentes vasculares encefálicos. En pacientes sin tratamiento preventivo el índice de trombosis venosa profunda alcanza del 10-75 % en dependencia de los factores de riesgo. Los datos epidemiológicos señalan una incidencia anual de 160 casos de TVP y 60 de tromboembolismo pulmonar (TEP) mortal por cada 100 000 habitantes. El TEP es de hecho la enfermedad pulmonar más frecuente en el medio hospitalario, afecta a 5 de cada 1000 habitantes y es la que más mortalidad produce en la población, representa el 2 y 5 % de la mortalidad general, lo que significa más de 50 000 muertes al año en EE.UU. (1,2,9)

En un estudio reciente de mortalidad por EP en 20 años (1979-1998) en Estados Unidos de Norteamérica, de los 42 932 973 fallecidos, 572 773 (1,3%) tenía EP listado en sus certificados de muerte y 194 389 de éstos (33, 9 %) tenía EP como la causa subyacente de Muerte (9). Las condiciones médicas con más alta probabilidad de que las personas murieran con EP incluyeron la tromboflebitis, fracturas, trauma, complicaciones posoperatorias, ciertos cánceres, y las enfermedades inflamatorias del intestino.

Por lo menos 30 casos de TVP identificable por flebografía se pueden obtener de cada 100 pacientes sometidos a proceder de cirugía general de severidad moderada si no les fue administrada profilaxis antitrombótica perioperatoria (10-11).

De cada 100 pacientes operados sin profilaxis trombótica, pueden reconocerse 4 casos de embolismo pulmonar, de los cuales 1 ó 2 pueden ser fatales (3,4).

Uno o dos casos adicionales de EP pueden ser detectados dentro del primer mes del alta hospitalaria (1). Pero muchos más pacientes pueden tener un EP silente, clínicamente irreconocible (2,6). La incidencia exacta del EP es desconocida, pero el hecho de que Frieman y col. (11) encontraran evidencia de EP subclínico en el 64 % de autopsias consecutivas en personas que murieron por diferentes causas, implica que esta condición médica es mucho más común de lo que se supone.

El reemplazo de cadera y rodilla son las intervenciones que más exponen al paciente a una TVP, en ellas el empleo de algún tipo de profilaxis es obligatorio (tabla 1). Del 0,5 al 5 % de los pacientes sometidos a reemplazo total de cadera sufren embolismos pulmonares fatales cuando no se emplea profilaxis (2).

El TEV ocurre con más frecuencia en caucásicos que en otras razas y su riesgo incrementa con la edad, a pesar de que la enfermedad se ve en todas las edades, incluyendo a los niños(1). A pesar del aumento de riesgo durante y después del embarazo, probablemente no haya una predilección por un sexo para el TEV (4). La prevalencia de TEV parece ser lenta, no obstante, va en aumento. Las posibles explicaciones a este incremento incluyen una población envejecida y una supervivencia más grande de pacientes con cáncer (12). La incidencia de TEV aumenta ampliamente con la edad; de 1 por cada 100 000 habitantes por año en la infancia, se incrementa a cerca del 1 % por año en la tercera edad (13).

**Tabla No. 1.** Incidencia de trombosis venosa profunda después de diferentes procedimientos quirúrgicos en pacientes mayores de 40 años(1,2,8,19,20).

Tipo de operación	Frecuencia de TVP
<i>Cirugía Ortopédica</i>	
Reemplazo de rodilla	85-75 %
Reemplazo por fractura de cadera	60-65 %
Reemplazo electivo de cadera	50-55 %
<i>Cirugía abdominal mayor</i>	
Por enfermedad maligna	30-35 %
Enfermedad benigna	29-25 %
<i>Cirugía urológica</i>	
Prostatectomía retropúbica	30-35 %
Otros procedimientos	20-25 %
Prostatectomía transuretral	10-12 %
<i>Cirugía menor abdominal</i>	
Herniorrafia	10-12 %

Varios estudios recientes llaman la atención de la incidencia de TVP en la pantorrilla y EP silentes en al menos el 10 % de los pasajeros después de largos viajes aéreos o terrestres de más de 5 horas. En estos casos se ha comprobado que la gran mayoría de los pacientes tenía factores de riesgo, como cirugías previas y trombofilia. También se demostró que el simple uso de medias elásticas puede prevenir en gran medida la ocurrencia de este fenómeno. (14-18)

#### Etiopatogenia:

La fisiopatología de la trombosis venosa profunda incluye tres factores interrelacionados ("la triada de Virchow"): el daño a la pared del vaso, la reducción de la velocidad del flujo sanguíneo, y el aumento de la coagulabilidad de la sangre. Los primeros dos componentes de la triada de Virchow en la mayoría de los casos representan condiciones adquiridas, pero la hipercoagulabilidad de la sangre tiene causas intrínsecas y extrínsecas(19).

La trombosis venosa se inicia en situaciones de estasis circulatoria, en general por encamamiento, y específicamente cuando se liberan sustancias procoagulantes como las procedentes de una herida quirúrgica, una fractura o una lesión neoplásica. Todos los cánceres aumentan el riesgo de TVP, no obstante el adenocarcinoma de órganos viscerales es el más reconocido en cuanto a malignidad asociada a TVP. En estos tiempos el cáncer de pulmón es el más comúnmente asociado con TEV. Otras condiciones adquiridas que predisponen a los pacientes a TEV incluyen elevados niveles de anticuerpos antifosfolípidos y algunas otras enfermedades como la policitemia primaria.(1,19-22)

En cirugía de reemplazo de cadera el prolongado reposo en cama y la lesión endotelial producto de lo cruento del acto, con la consecuente activación de los factores de la coagulación favorecen el desarrollo de esta enfermedad. La situación de máxima éstasis se produce en las dilataciones de los vasos soleos, en la pantorrilla y en los bolsillos valvulares venosos, se llega al agotamiento local de los inhibidores de la coagulación, especialmente la antitrombina III, y permite que la trombosis origine libremente el depósito de fibrina y su crecimiento hasta llegar a producir un trombo oclusivo (3,4). Si estas pequeñas venas tienen un defecto intrínseco adicional, como una disminución de la actividad fibrinolítica, nunca ha sido establecido(1).

En este tipo de cirugía se realizó estudio con ultrasonido Doppler a la vena iliofemoral. Se comprobó éstasis venosa con formación de trombo en dos tiempos quirúrgicos: cuando se hala con el gancho el extremo proximal del fémur y cuando se tuerce el miembro inferior para rimir el canal femoral. Otro aspecto importante en estos procedimientos es el uso de cementos acrílicos cuyo efecto térmico producido durante su polimerización y el efecto químico de su absorción por vía sistémica incrementan el riesgo de TVP

(20,22). Las pruebas objetivas con fibrinógeno marcado con I-125 sugieren que la trombosis venosa profunda comienza a formarse dentro de las primeras 24-48 horas posteriores a la cirugía o al traumatismo(5,8).

Los pacientes que sufren traumatismo mayor, definido como un traumatismo con 9 puntos o menos según el Índice de Severidad de Traumatismo, tienen un riesgo particularmente elevado de sufrir TVP (22,23). En ellos el sistema de coagulación y fibrinolítico sufren cambios como respuesta a la pérdida aguda de sangre, el inconveniente está en que la alteración prolongada de estos sistemas produce estados hipercoagulables que conducen a TVP (22).

Hasta un 58 % sufre esta complicación cuando no es empleada profilaxis, y un 18 % sufre episodios proximales, complicados con mayor frecuencia con embolismo pulmonar. La profilaxis contra TVP es altamente recomendada en este grupo. (23). Sin embargo, debido a que la hemorragia es la principal complicación en traumatismo mayor, el sangrado debe ser controlado previo al empleo de cualquier agente que pueda acentuarlo (1,22). Particular precaución ameritan los pacientes con traumatismo craneo-encefálico en los que no se haya descartado hemorragia intracraneal. (19,22,23)

Los factores de riesgo para la trombosis venosa incluyen edad, cáncer, la cirugía, inmovilización, las fracturas, puerperio, la parálisis, uso de contraceptivos orales, y el síndrome antifosfolípido (24-33). Estos estados no sólo predisponen a las personas aparentemente saludables a la trombosis, sino que también es probable activar trombosis en personas con anomalías trombofílicas heredadas.

La trombofilia heredada es una tendencia genéticamente determinada al tromboembolismo venoso. Las anomalías protrombóticas heredadas bien establecidas son deficiencias de antitrombina, proteína C, proteína S,9,10 y factor V Leiden, una mutación en el factor de la coagulación V (Arg 506'Gln) eso produce resistencia a la proteína C activada ( 19,32-34).

La hiperhomocisteinemia también es asociada con la ocurrencia de trombosis venosa y puede ser la consecuencia de un defecto hereditario en las enzimas involucradas en el metabolismo de la metionina o deficiencias de vitaminas, como cobalamina, los folatos, o piridoxina(35-37). Otras causas bien establecidas incluyen disfibrinogenemia, y anomalías del sistema fibrinolítico (19). Una mutación en el factor II de la coagulación (protrombina 20210A) y aumento de los niveles del factor VIII de la coagulación también se han reconocido como causas potenciales del síndrome trombofílico (38,39). Una o más de estas anomalías trombofílicas pueden encontrarse en el 40-60 % de pacientes con un primer episodio de trombosis venosa (19). La obesidad no es un factor de riesgo claro (4,19).

**Tabla No.2.** Factores de riesgo para el tromboembolismo venoso<sup>(1,2,3,4,19,25)</sup>

Factor de riesgo	Comentario
Edad avanzada	Aumento exponencial por encima de 50 años
Inmovilización	Aumento del riesgo en pacientes con AVE en los miembros paralizados. En pacientes con paraplejía el riesgo es bilateral. En el posoperatorio la inmovilización en cama mayor de 4 días.
TVP previa	El riesgo se incrementa de 2 a 3 veces si la TVP fue confirmada por métodos diagnósticos objetivos
Anestesia	Mayor riesgo en la anestesia general que en la regional.
Cirugía	Alto riesgo en operaciones abdominales mayores: cirugía general vascular, urológica, ginecológica. Cirugía mayor ortopédica. Cirugía en politraumatizados. Neurocirugía.  Bajo riesgo en operaciones menores, cortas y no complicadas, como intervenciones transvaginales, transuretrales, artroscopia de rodilla.
Embarazo	Aumento de riesgo en período posparto, comparado con riesgo normal durante la gestación
Enfermedad maligna	Cáncer diagnosticado
Cáncer oculto	Aumento de riesgo de 2,7 veces en pacientes de todas las edades y 10 veces más en pacientes por encima de 50 años
Durante quimioterapia	
Estados hipercoagulables	
- Deficiencia de antitrombina III	
- Deficiencia de proteína C	
- Deficiencia de proteína S	
- Hiperhomocisteinemia(>18,5 µmol/L)	
- Protrombina 20210 A	
- Altas concentraciones de factor VIII (1500 UI/L)	
- Factor V Leiden	
Resistencia a proteína C activada	
Síndrome antifosfolípido	
Factor inhibidor activador del plasminógeno excesivo	
Policitemia vera	
Erotrocitosis	
Coagulación activada por trauma tisular y trauma directo a vasos sanguíneos	
Altas dosis de estrógenos en THS o anticonceptivos orales.	
Obesidad	
Venas varicosas	

**Tabla No. 3.** Incidencia de evento tromboembólico posoperatorio o postraumático o en presencia de algunas condiciones medicas y profilaxis recomendada de acuerdo al grupo de riesgo (1-4).

Evento o condición	Bajo riesgo	Riesgo moderado *	Alto riesgo *
Cirugía general	Edad menor de 40 años, duración operatoria menor de 60 minutos	Edad mayor de 40 años, tiempo operatorio mayor de 60 minutos	Edad mayor de 40 años, duración de la operación mayor de 60 minutos y factores de riesgo adicionales: TVP previa o PE previa, o tumoración extendida
Cirugía ortopédica	—	—	Artroplastia de cadera o rodilla electiva.
Trauma	—	—	Heridas extensas de partes blandas, fracturas mayores de miembros inferiores, politraumatizados
Condiciones médicas	Embarazo	IMA, IC congestiva, periodo posparto especialmente con EP o TVP previa	AVE
Incidencia de eventos tromboembólicos sin profilaxis (%)			
TVP distal (venas de la pantorrilla)	2	10 - 40	40 - 80
TVP proximal (venas de la pelvis, muslo y popliteas)	0,4	2 - 8	10 - 20
EP sintomático	0,2	1 - 4	5 - 10
EP fatal	0,002	0,1 - 1	1 - 5
Profilaxis recomendada	Medias de compresión graduadas deambulacion precoz	Heparina (5000 unidades subcutáneas 2 veces al día) HBPM, compresión neumática externa o dextrán (comenzar 12-24 h endovenoso o 160 mg diarios de ASA hasta 35 días del posoperatorio.	Heparina (5000 unidades subcutáneas 3 veces al día, comenzando en preoperatorio). HBPM externa (comenzar 12-24 h endovenoso, dosis ajustadas al TPP de warfarina, interrupción de la vena cava o incisión percutánea de filtros intracava.

\*El riesgo es aumentado por los siguientes factores: edad, obesidad, reposo en cama prolongado, venas varicosas, terapia hormonal sustitutiva posmenopáusica.

• La heparina es recomendada durante el embarazo para pacientes con EP previa o TVP previos y debe ser seguido por una terapia con warfarina después del parto si ocurrió la TVP o EP durante el embarazo.

**Prevención:**

Los anticoagulantes y otros antitrombóticos, constituyen

las bases de la profilaxis (4). Estas drogas comienzan a utilizarse usualmente cuando una situación de alto riesgo comienza, (Ejemplo: cirugía) y continúa al menos de 5 a 7 días. En pacientes con alto riesgo, como aquellos bajo operaciones ortopédicas mayores de extremidades inferiores, se recomienda extender la profilaxis por 7 a 10 días (22). Algunos pacientes de alto riesgo,

especialmente los ancianos y aquellos con TVP previa, probablemente necesiten de períodos más largos de profilaxis, hasta 29 –35 días. Ese grupo de pacientes incluye aquellos muy viejos, los que están sometidos a inmovilización posoperatoria prolongada y aquellos con trombofilia conocida<sup>(1,2,3)</sup>.

Es generalmente recomendado comenzar la profilaxis antes de la operación, aunque recientemente ha sido demostrado que comenzar la profilaxis farmacológica posoperatoria después de 12-24 horas es igualmente efectiva y con menos complicaciones de sangrado<sup>(2,40,41)</sup>.

El tipo de anestesia usada en la operación también tiene importancia, la prevalencia de TVP disminuye cuando se usa anestesia epidural comparada con anestesia general<sup>(42-44)</sup>. La explicación de este hecho se relaciona con el fenómeno de aumento de flujo a los miembros inferiores y con la estimulación del sistema fibrinolítico debido al uso de la anestesia epidural<sup>(45-48)</sup>. En un estudio reciente se encontró más efectiva la combinación de anestesia neuroaxial con inhibidores selectivos del factor XA, que la anestesia epidural simple<sup>(49)</sup>.

También en otro interesante ensayo reciente se comprobó mayor mejora de la perfusión cardiopulmonar con anestesia epidural torácica que con la lumbar en el embolismo pulmonar en ovejas<sup>(50)</sup>.

La combinación de anticoagulantes y métodos mecánicos para prevenir la TVP ha mostrado tener efecto aditivo en pacientes bajo cirugía abdominal electiva, operaciones de by pass de arteria coronaria y neurocirugía<sup>(20-22)</sup>. Combinaciones similares como la de warfarina y aparatos de compresión neumática son comúnmente aplicados en pacientes con reemplazo de cadera o rodilla, pero de esto último no hay datos conclusivos acerca de si tiene efecto ditivo o no<sup>(2,22)</sup>.

Se ha sugerido que la adhesión de las plaquetas al tejido conectivo subendotelial en el sitio de la presumida lesión del endotelio venoso y subsecuentemente, los eventos que siguen a la agregación plaquetaria pueden culminar en la formación del trombo. Si la agregación plaquetaria puede ser prevenida es concebible que el trombo no se forme. Con este fin se han utilizado la aspirina y los dextran 40 y 70 fundamentalmente<sup>(2,4,8)</sup>.

Ninguna medida profiláctica hasta el momento es completamente efectiva contra el desarrollo de la TVP<sup>(1,4)</sup>.

Se tienen actualmente los resultados de grandes estudios clínicos de tipo cohorte de largo tiempo de seguimiento en pacientes bajo reemplazo de cadera o rodilla y que recibieron de 7 a 10 días de profilaxis con warfarina o heparina de bajo peso molecular (HBPM). La incidencia de TVP sintomática en estos pacientes fue de aproximadamente 1 a 2 % y el EP fatal fue de 0,1 a 0,2 %. Estudios previos en similares pacientes que recibieron el mismo tipo de profilaxis mostraron una incidencia de TVP mediante el seguimiento con venografía de aproximadamente 10 al 20 %. Estos

hallazgos parecen mostrar que una población de riesgo dada, mostrará una tendencia a la incidencia de TVP venográfica al tromboembolismo clínico 10 veces menor y otro decrecimiento adicional en 10 veces del tromboembolismo clínico al EP fatal. Estos hechos sugieren fuertemente que algunos pacientes sufren tromboembolismo subclínico y embolismo pulmonar asintomáticos y como resultado no reciben tratamiento<sup>(4)</sup>. El hecho de que estos pacientes están en alto riesgo de sufrir complicaciones posttrombóticas a largo plazo es una pregunta sin respuesta actualmente<sup>(1)</sup>.

Hay dos fases en el tratamiento de pacientes con tromboembolismo venoso sintomático : el tratamiento inicial y la profilaxis secundaria. La terapia inicial normalmente consiste en cualquier heparina de bajo peso molecular hipodérmica o heparina no fraccionada intravenosa, mientras que la warfarina a bajas dosis (TTP de 1,3 a 1,9) es generalmente prescrita para la profilaxis secundaria<sup>(51,52)</sup>. Se recomienda extender la profilaxis secundaria por 6 a 12 meses para evitar la recidiva de TEV en estos pacientes<sup>(53,54)</sup>.

Sobre la base de estos planteamientos podemos suponer que la aproximación a la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa se podrá basar en uno de estos dos métodos.

- a) **Mecánicos:** La simple eliminación de la éstasis venosa por medios mecánicos, como la deambulacion precoz, elevación de miembros inferiores, masajes de drenaje gemelar, vendajes compresivos, anestesia epidural, electroestimulación de los músculos gemelares, las medias de compresión graduada, la compresión neumática intermitente de la extremidad y del pie, y la interrupción de la vena cava directa o mediante filtros.
- b) **Farmacológicos:** Potenciando la acción de la antitrombina III por medio de los anticoagulantes. Evitar la formación del trombo mediante antiplaquetarios.

Prevención de la TVP mediante la eliminación de la éstasis venosa.

No se ha demostrado completamente la eficacia de la ambulacion precoz y los ejercicios de los miembros inferiores en la prevención de la TVP, a pesar de que se cree en general que la estasis provocada por el encamamiento juega un papel fundamental en la patogenia de la trombosis<sup>(18)</sup>. La elevación de miembros inferiores está contraindicada en casos de patologías cardiaca o respiratoria. Los masajes y vendajes con el objetivo de favorecer el drenaje venoso dependen mucho de la habilidad del técnico<sup>(55)</sup>.

La anestesia general reduce el flujo sanguíneo a miembros inferiores, produciendo zonas de hipoxia en el endotelio venoso. La anetesia regional, bien epidural o subaracnoidea, al reducir este mecanismo evita la tendencia a la hipercuabilidad de la anestesia general, es más aconsejable para los pacientes con alto riesgo tromboembólico de no existir contraindicaciones. La

crítica más intensa a la anestesia regional deriva de que aumente el riesgo de hematomas espinales como consecuencia de la profilaxis con HBPM, aunque está en discusión si el hematoma es debido a la propia HBPM o a errores en la técnica de punción (56).

Los otros métodos más comunes en el uso diario para eliminar la éstasis venosa son las medias elásticas de compresión graduadas (MECG) y la compresión neumática intermitente (CNI) mediante botas o polainas. Estos métodos tienen sus limitantes.

Las medias de compresión graduada están diseñadas para ejercer mayor compresión a nivel del tobillo (unos 18mm Hg) que en los muslos ( 8mm Hg) para crear un gradiente de presión que favorezca el retorno venoso (55) .

Con las MECG no se conoce la efectividad real de la prevención en pacientes con alto y moderado riesgo. Sin embargo en los pacientes con bajo riesgo bajo cirugía general las MECG pueden reducir la frecuencia de TVP a más de la mitad en comparación con pacientes sin profilaxis (55-57). Las medias de compresión graduada proveen protección en pacientes de riesgo moderado tales como cirugía abdominal o ginecológica, sin embargo su efectividad como único método de profilaxis en pacientes traumatológicos no está demostrada (58). Deben usarse hasta la deambulación completa.

La compresión neumática intermitente, provee una inflación intermitente que previene la éstasis venosa en la pierna y parece estimular el sistema endógeno fibrinolítico. Los gradientes de compresión secuencial (Ej. Presiones de 20 mmHg en muslo, 30 en pantorrilla y 35 en tobillo, aplicada secuencialmente por 12 segundos), producen un incremento de 240 % en la velocidad de llenado de sangre en las venas. A modo de comparación, las polainas de una sola cámara, infladas a 35 mmHg de presión sobre la pantorrilla por 12 segundos producen un 180 % de aumento de la velocidad de llenado sanguíneo venoso(8).

La CNI es efectiva en la prevención de TVP en pacientes con riesgo moderado y alto, y en pacientes bajo neurocirugía, cirugía mayor de rodilla y cirugía prostática. La CNI en la pantorrilla, usada de forma aislada en pacientes bajo cirugía de cadera, es inefectiva. La combinación de la CNI en pantorrilla y muslo en la cirugía de cadera de reemplazo total electiva es efectiva en la profilaxis TVP de las venas femorales (8,55, 58,59).

El uso de instrumentos de compresión neumática es el segundo método más empleado en los EE.UU como profilaxis de TVP después de las heparinas de bajo peso molecular (22). A pesar de que muchos estudios demuestran que su uso disminuye el riesgo de TVP, parece no tener la misma eficacia que los métodos farmacológicos en la prevención de los trombos proximales (60). Este procedimiento está muy indicado en situaciones de alto riesgo de hemorragia para aplicar profilaxis farmacológica, así como en los pacientes

críticos, pero llama la atención su escasa introducción en las UCI, probablemente por lo engorroso de su uso y porque solo se puede aplicar a un paciente a la vez (55). La incorrecta aplicación de los dispositivos de CNI, descrita en el 23 % de pacientes en una Unidad de Cuidados Intensivos y en el 52 % de pacientes en salas de cuidados progresivos, puede ser una causa frecuente de fallo de esta forma de prevención contra la TVP(61).

La CNI está naturalmente libre de complicaciones y efectos colaterales importantes, y ofrece una valiosa alternativa en pacientes que tienen alto riesgo de sangramiento, en los sometidos a neurocirugía. Puede producir molestias ocasionales y no debe ser usado en pacientes con evidencias de isquemia vascular periférica de las piernas. Los dispositivos de CNI deben ser usados en el preoperatorio inmediato, transoperatorio y posoperatorio temprano, este método debe ser continuado durante el período en que el paciente está confinado a la cama y hasta que el paciente es completamente ambulatorio. Por otra parte los problemas logísticos de la aplicación de estas medidas físicas a gran escala pueden agotar los recursos financieros de incluso el mas pródigamente equipado de los hospitales.

Estos dispositivos de CNI no son apropiados para un enfoque racional preventivo de tromboembolismo venoso en pacientes hospitalizados (4, 8, 22).

**Compresión neumática en pie:**

Tras el descubrimiento de un plexo venoso situado en la planta del pie que actúa como una potente bomba impulsora venosa activada por soporte de carga independiente de la acción muscular, se han diseñado dispositivos impulsivos neumáticos para impulsarla de forma artificial. Los resultados preliminares parecen ser esperanzadores: aunque la reducción de la incidencia de TVP parece ser similar al uso de medias, se ha mostrado muy eficaz en la reducción de la extensión de la TVP y ha disminuido la tumefacción posoperatoria, la presión compartimental y ha mejorado el dolor, probablemente por mejorar el flujo arterial (55).

Todas estas medidas pueden desarrollar efectos beneficiosos en pacientes de bajo riesgo y pueden ser combinadas con otras medidas, en los pacientes de elevado riesgo de TVP.

Sólo la compresión elástica de miembros inferiores goza de amplia aceptación en la actualidad. Ninguno de los métodos físicos existentes ha demostrado reducir significativamente la incidencia de EP (mortal y no mortal) en pacientes quirúrgicos y, aunque es razonable suponer que puedan tener efecto beneficioso, éste es de menor magnitud que el derivado de la profilaxis farmacológica. (55)

**Interrupción de la vena cava inferior.**

La interrupción mecánica de la vena cava inferior se emplea en pacientes con muy alto riesgo de TVP con contraindicaciones absolutas para métodos

farmacológicos, como pacientes con traumatismo mayor y hemorragia intracraneal o, en aquellos en que a pesar del tratamiento anticoagulante, persisten episodios de EP o TVP progresiva. También está indicado su uso profiláctico en los pacientes de alto riesgo por sus condiciones basales (corpulmonales, edad avanzada, obesidad, neoplasia, hipercoagulabilidad, trombosis ileocava) que van a requerir cirugía ortopédica de miembros inferiores. Trastornos por estasis venosa pos implantación se observan hasta en el 50 % de los pacientes. Se realiza directamente, ligando o compartimentalizando la vena cava inferior, o por vía percutánea, utilizando filtros<sup>(22,55)</sup>.

La compartimentalización en canales de aproximadamente 3mm de diámetro es preferida a la ligadura u oclusión total, pues es menos seguida de inestabilidad vascular aguda, y además se ha comprobado que, paradójicamente, la oclusión total se acompaña de un mayor por ciento de EP recurrente, probablemente debido a que ésta provoca dilatación de las venas colaterales retroperitoneales, las cuales son avenidas potenciales para los émbolos pulmonares<sup>(4)</sup>.

El empleo de filtros de vena cava inferior ha resultado ser efectivo en la prevención del embolismo pulmonar y ha suplantado la interrupción quirúrgica directa, sin embargo su inserción requiere experiencia y técnicas modernas de angiografía. La reputación por el éxito de los filtros de la vena cava ha resultado en un uso profiláctico más frecuente en pacientes con un riesgo muy alto de TVP y EP (aquellos con politrauma, traumatismo craneal severo, trauma raquimedular y fracturas de huesos largos de miembros inferiores), particularmente si está contraindicada la profilaxis farmacológica<sup>(4,55,62,63)</sup>.

Prevención de la TVP alterando la coagulabilidad sanguínea

Puede ser clasificada en tres métodos o grupos:

- a) Drogas que afectan la función plaquetaria.
  - b) Drogas que interfieren en los mecanismos de la coagulación.
  - c) Drogas que actúan en el endotelio venoso incrementando la actividad fibrinolítica natural.
- Dentro del primer grupo están:  
Aspirina, Dextran 40 y 70, dipiridamol, ticlopidina, clopidogrel.
  - En el segundo grupo están:  
Anticoagulantes : Warfarina, heparina en bajas dosis, dosis ajustadas al TTPA, la heparina de bajo peso molecular, inhibidores directos de la trombina, fondaparinux y ximelagatran.
  - En el tercer grupo están:  
Los activadores de plasminógeno: Streptokinasa y Urokinasa.  
Enzimas proteolíticas: Plasmin y Urinasa  
Activadores específicos: Activador plasminógeno

tisular. Urokinasa de cadena simple, complejo activador plasminógeno- streptokinasa.

Este tercer grupo no se usa como profilaxis quirúrgica por el peligro marcado de sangramiento de la herida quirúrgica y de los sitios de punción de inyecciones endovenosas.

Estos medicamentos se usan en la TVP establecida posquirúrgica, por lo menos diez días después de la operación. No hay evidencias que concluyan que la terapia fibrinolítica es mejor que la terapia heparínica en la prevención del síndrome posflebítico y pos trombótico<sup>(8)</sup>.

Drogas que afectan la función plaquetaria:

**Aspirina:** El efecto antitrombótico de la aspirina (ASA) ha sido atribuido a su inhibición de la función plaquetaria por inhibición de la síntesis de tromboxano A<sub>2</sub> en plaquetas. Se pensó originalmente que la acción antiplaquetaria de ASA pudiera proveer profilaxis efectiva contra el tromboembolismo venoso posoperatorio. La profilaxis con ASA, es barata y altamente conveniente<sup>(8)</sup>.

Basados en los reportes de efectos diferentes de ASA en la inhibición del tromboxano plaquetario o en la producción de prostaciclina por las paredes del vaso, ha sido sugerido que las bajas dosis de ASA pueden ser más efectivas en la profilaxis antitrombótica que las dosis medias y altas. Harris y col.<sup>(64)</sup> realizaron un estudio al azar comparando la efectividad de 1,2 gr. con 0,3 gr. de aspirina diarios para prevenir la trombosis después de cirugía electiva de cadera. La frecuencia general de trombosis por venografía con la dosis baja y la alta de ASA fue de 61 % y de 60 % respectivamente.

Recientemente un gran meta análisis demostró la efectividad de la aspirina como antitrombótico al reducir la TVP en un 30-40 % y el EP en un 60 % en pacientes sometidos a cirugía general, cirugía ortopédica, proceder médicos y en pacientes con enfermedades médicas<sup>(65)</sup>.

Definitivamente un extenso estudio al azar placebo-control realizado por el Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group<sup>(66)</sup>, en Australia, Nueva Zelanda, Sudáfrica, Suecia y Reino Unido ha demostrado la eficacia de 160 mg diarios de ASA en la prevención del TEV en pacientes con alto riesgo sometidos a cirugía de fractura de cadera (13 356 pacientes de 148 hospitales) y cirugía de reemplazo electivo de cadera o rodilla (4 088 pacientes de 22 hospitales). El tratamiento en estudio de 160 mg de ASA o placebo, se comenzó preoperatoriamente y continuó por 35 días. Los pacientes recibieron cualquier otra tromboprofilaxis si fue necesario. El seguimiento buscó mortalidad y morbilidad intrahospitalaria hasta el día 35.

La pregunta de si podemos usar la aspirina como, o en lugar de, alguna otra forma de tromboprofilaxis involucra varias consideraciones. Éstas incluyen no solo los efectos vistos en ensayos clínicos similares al PEP sino también

el riesgo absoluto de tromboembolismo y de sangramiento en un paciente en particular, el costo y facilidad de administración del tratamiento, y la factibilidad de continuarlo a lo largo del periodo de alto riesgo. El resultado del ensayo de PEP, junto a otros meta-análisis anteriores<sup>(65,66)</sup>, muestra que la aspirina reduce el riesgo de embolia pulmonar y trombosis venosa profunda por lo menos en un tercio, independientemente del uso de cualquier otra trombotrófica (incluyendo heparina hipodérmica). Es más, el mayor beneficio con aspirina surge después de la primera semana posoperatoria, cuando otras estrategias profilácticas (como los métodos mecánicos) generalmente han cesado. Por tanto, estos hallazgos proporcionan evidencia clara para considerar el uso de la aspirina rutinariamente en una gama amplia de grupos quirúrgicos y médicos con alto riesgo de tromboembolismo venoso, y para continuar su administración a lo largo del periodo de riesgo aumentado<sup>(4,66)</sup>.

**Dextran:** Dextran es un polímero glucósido que fue introducido como un expansor de volumen plasmático y después de esto ha sido evaluado como agente antitrombótico<sup>(8)</sup>.

Hay dos tipos de Dextran de uso en clínica. Dextran 70 con un peso molecular de 70 000 Daltons y Dextran 40 de peso molecular de 40 000 Daltons. El efecto antitrombótico del Dextran ha sido atribuido a muchas acciones, incluyendo la disminución de la viscosidad de la sangre, reducción de la interacción plaquetaria con la pared vascular lesionada y el incremento de la susceptibilidad de los coágulos de fibrina formados, a sufrir fibrinólisis en presencia de Dextran<sup>(4,55)</sup>.

Dextran 40 se administra EV en un volumen de 500 ml cada 4-6h comenzando en el tiempo que empieza la operación y después diario por 2 – 5 días posoperatoriamente, es efectivo en pacientes quirúrgicos con riesgo moderado bajo cirugía de cadera<sup>(8)</sup>.

Dextran es bien tolerado por la mayoría de los pacientes, pero puede traer complicaciones por el aumento de volumen en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC), particularmente en pacientes viejos con IC no reconocidas. Las reacciones alérgicas son poco comunes pero se pueden presentar. En cirugía de cadera puede haber aumento del sangramiento cuando se usan dosis superiores a 500 ml durante la operación. Además la droga es cara y debe ser administrada por vía EV y su uso es estrictamente hospitalario para la etapa aguda de la enfermedad. Estos factores excluyen al Dextran de la trombotrófica de rutina en pacientes no hospitalizados. Pero en fin es efectivo, y puede ser usado en pacientes seleccionados en quienes otros tipos de terapia no son apropiados, con la precaución de tener en cuenta sus contraindicaciones<sup>(4,8,55)</sup>.

Por otra parte el Dextran carece de valor en el tratamiento de la TVP establecida<sup>(4)</sup>.

**Dipiridamol:** Es un inhibidor de la fosfodiesterasa,

impide la fragmentación del AMP cíclico, inhibiendo de esta forma la activación de las plaquetas. Los estudios para valorar su eficacia han sido siempre realizados en combinación con ASA, ya que al potente efecto vasodilatador del dipiridamol (con alta incidencia de efectos secundarios si se usa la dosis necesaria para ser antiagregante) se sumaría el antiagregante del ASA. No se han visto ventajas de esta asociación en comparación con el ASA sola en prevención de coronariopatías. Si se indica en la prevención de trombosis por contacto de la sangre con una superficie del endotelio vascular, como las válvulas cardíacas artificiales<sup>(55)</sup>.

*Nuevos antiagregantes plaquetarios*

**Trifusal:** Inhibe la adhesividad de las plaquetas a las superficies lesionadas, bloqueando la actividad de la ciclooxygenasa a (vía tromboxano A<sub>2</sub>) y de la fosfodiesterasa plaquetaria, aumentando los niveles de AMP cíclico, respetando la producción de prostaciclina en la pared vascular. Entre sus problemas destaca la mala tolerancia digestiva, el que no esté probada su inocuidad en embarazadas y el que precisa de 48 horas para ejercer su acción desde el comienzo de su administración.<sup>(55)</sup>

**Ticlopidina:** De la Gala y colaboradores<sup>(55)</sup> señalan que su mecanismo de acción es incierto, pero parece probable que sus efectos guarden relación con sus acciones sobre la membrana de las plaquetas, bloqueando los receptores específicos para el factor Von Willebrand y para el fibrinógeno, aunque otros autores<sup>(67-69)</sup> señalan su mecanismo de acción inhibiendo la agregación plaquetaria por bloqueo irreversible del receptor para ADP en las plaquetas. Ha sido restringido a uso hospitalario con la única indicación de "preventivo de la trombosis en circulación extracorpórea y en hemodiálisis", debido a la aparición de algunos efectos secundarios importantes (neutropenia, trombocitopenia y disfunción hepática), aunque raros. Precisa ser administrado con 48 horas de intervalo para ejercer su acción, y parece ser menos gastroerosivo que Trifusal<sup>(55,69)</sup>.

**Clopidogrel:** Inhibe la unión de ADP a su receptor plaquetario, impidiendo así la activación del complejo GP IIa/IIIb y con ello la agregación plaquetaria. Estructuralmente es análogo a la ticlopidina, pero con menor incidencias de neutropenias y la ventaja de precisar una sola dosis diaria<sup>(55,69)</sup>.

Ticlopidina y clopidogrel, son inactivos cuando son probados in vitro debido a que su actividad antiplaquetaria es producida por metabolitos no identificados. Por otra parte, su comienzo de acción in vivo puede ser demorada por horas o días, y consecuentemente su acción se mantiene por unos días después de discontinuado su uso.

Ambos agentes son solo ligeramente más efectivos que la aspirina, aunque su asociación a esta, sinergiza su efecto antitrombótico porque utilizan vías complementarias para inhibir la activación de plaquetas



(70,71).

Drogas que afectan el mecanismo de la coagulación:

Se han usado dos tipos de medicamentos para bloquear o alterar la secuencia de la coagulación: los anticoagulantes orales y heparina.

Anticoagulantes orales (warfarina):

Cuando son apropiadamente utilizados (comenzar en preoperatorio inmediato), son efectivos contra la trombosis. Estas drogas tienen su acción anticoagulante en la capacidad de antagonizar la acción de la vitamina K en el hígado. La vitamina K se necesita en la síntesis de 4 factores de la coagulación plasmáticos: protrombina (factor II) y factores VII, IX y X (8).

La warfarina ha sido usada extensivamente para la prevención de TEV en pacientes quirúrgicos y con problemas médicos. El resultado más impactante se ha obtenido en pacientes bajo cirugía ortopédica, como la reconstrucción de cadera(72). Entre estos pacientes, ha habido una reducción de aproximadamente 66 % en la incidencia de TVP y de un 80 % de TEP comparado con aquellos a los que no se les realizó la profilaxis(73).

Similares resultados se han obtenido en pacientes bajo cirugía general torácica y abdominal (4,8). El embolismo es bastante frecuente en pacientes con cardiopatías, particularmente en aquellos con insuficiencia cardiaca congestiva. En estos pacientes, la warfarina fue efectiva en la reducción de la incidencia de TVP en aproximadamente el 80 %, comparado con el grupo control no tratado (1,4,8)

El mayor impedimento de la profilaxis con anticoagulantes orales es el riesgo de sangramiento operatorio y pos operatorio masivo, a pesar del estricto control de la dosis por control de laboratorio. Por ejemplo en pacientes con fracturas pertrocantéricas de cadera (donde se reporta una incidencia de TVP del 75 %) (1,74), el riesgo sustancial de complicaciones hemorrágicas de la warfarina puede ser compensado por su superior eficacia antitrombótica (75). Un agente diferente debe ser preferido para la resección prostática transuretral de hipertrofia benigna, en la cual la incidencia de TVP es solo del 7 al 10 % (76,77), pero el sangramiento es el problema mayor con una incidencia del 6 % (78).

Aunque algunas veces son rechazados por temor a sus efectos colaterales hemorrágicos, los antagonistas de la vitamina K como la warfarina, mantienen su valor, especialmente en los pacientes con altos riesgos, como aquellos con una enfermedad maligna(79). Una ventaja de la warfarina es que la dosis recomendada para prevenir la TVP es adecuada para tratar un trombo establecido no detectado lo cual no es infrecuente en estos pacientes (4). El tiempo medio necesario para ser eficaz es de 4 a 5 días (55). Usualmente se inicia una dosis de 10 mg el día anterior a la operación ajustando posteriormente la dosis según el tiempo de protrombina del paciente, hasta llevarlo a un rango entre 16 y 18 segundos teniendo el control en 12 segundos. Si se resta

a 20 el tiempo de tromboplastina se obtiene la dosis de warfarina en miligramos que debemos administrar. Si el PT sobrepasa 22 segundos se indican 10 mg de vitamina K. Este esquema ha resultado eficaz en la prevención de trombosis venosa profunda en reemplazo total de cadera. Entre las ventajas de la warfarina están su bajo costo y su administración vía oral; entre las desventajas está la necesidad de controlar la dosis con el tiempo de protrombina, complicaciones hemorrágicas importantes en 1,5 % de los pacientes, por ciento que aumenta en presencia de hepatopatías o nefropatías graves, alcoholismo y neoplasia. La hemorragia sede al suspender la medicación pero puede ser necesario administrar vitamina K parenteral e incluso en los casos de peligro vital, crioprecipitados o plasma fresco (22,55). También es importante tener en cuenta su interacción con medicamentos de tipo AINES especialmente en pacientes ancianos(2,22).

**Heparina:**

La heparina previene la trombosis por la inhibición de la cascada de la coagulación. La heparina acelera marcadamente el rango de inhibición por antitrombina III de los factores de la coagulación XII, XI, X, IX y trombina.

**Bajas dosis de heparina:** A causa de que la activación del proceso coagulativo es amplificada por cada paso sucesivo de la cascada de coagulación, se requieren dosis más bajas de heparina para inhibir el inicio de la coagulación que las que son requeridas para el tratamiento del tromboembolismo venoso establecido(8).

Los resultados de un Ensayo Multicentro Internacional fueron los primeros en mostrar de manera concluyente, la eficacia de la heparina para prevenir el EP postoperatorio fatal(80).

Similares resultados, fueron mas tarde reportados por Collins y colaboradores (81) quienes llevaron a cabo un meta análisis de los resultados conjuntos de 70 ensayos aleatorios placebo-control en cirugía general, urológica y en cirugía ortopédica electiva o traumática.

El uso de bajas dosis de heparina tiene riesgos, como el sangramiento en el 5-10 % de los enfermos, el cual puede llegar a ser fatal, esto se debe, además de sus propiedades anticoagulantes a una caída transitoria del conteo de plaquetas y más raramente trombocitopenia (4,8,55). Los lugares más comunes de sangrado son los tractos gastrointestinal y genitourinario (a veces desenmascara un cáncer oculto), seguidos por retroperitoneo y zonas afectadas por traumatismos. La hemorragia más grave es la del sistema nervioso y el pico de mayor incidencia se ve al tercer día de tratamiento. La hemorragia cede al suspender la administración, pero en las hemorragias intracraneales o en las masivas con amenaza para la vida del paciente se puede dar protamina para revertir de inmediato los efectos de la heparina. La heparinización prolongada, incluso a dosis que no produzcan hemorragias, puede causar osteopenia, osteoporosis, y fracturas óseas

patológicas (55). Se administra la inyección subcutánea dos o tres veces al día por 7 a 14 días (1,2).

**Dosis bajas ajustadas de heparina:** En los años 60 se comenzó a usar este método por Sharnoff (82) para prevenir la TVP en pacientes con fractura de cadera, basada en el tiempo individual de coagulación. Este método no ganó una aceptación amplia al principio porque el trabajo extra para el laboratorio era considerado engorroso. Leyvraz y colaboradores (83) publicaron evidencias de que las dosis bajas ajustadas de heparina proveen una profilaxis más efectiva que el esquema de dosis fijas. Aunque Kakkar (8) cree que el número de pacientes incluidos en este estudio fue pequeño. La heparina ajustada para prolongar el tiempo parcial de tromboplastina activada 1,3-1,5 veces constituye una alternativa válida en enfermos de alto riesgo, habiéndose observado una reducción de TVP del 39 % con heparina a dosis fijas, al 13 % en el grupo de dosis ajustadas, destacándose el descenso de TVP proximal del 32 al 5 % (55).

**Heparina de bajo peso molecular (HBPM):** Dos descubrimientos fueron realizados en 1976, esenciales para el desarrollo de esta heparina. Uno consistente en que se halló que los componentes de bajo peso molecular de la heparina potenciaban fuertemente la inhibición del factor de coagulación X a, sin afectar el tiempo de coagulación. El otro hallazgo es que solo 1/3 de las moléculas de heparina se ligan a antitrombina III y con ella expresan actividad anticoagulante (1,8). Tienen menor efecto anticoagulante por su menor actividad antitrombínica; tienen baja anionicidad por lo que apenas interfieren la función plaquetaria y expresan una casi nula tendencia a inducir plaquetopenia. Además se absorben rápidamente, siendo su biodisponibilidad más prolongada. El resultado es un mayor efecto antitrombótico con menor actividad anticoagulante y, por tanto menor riesgo hemorrágico (55).

La HBPM representa el más importante descubrimiento en profilaxis antitrombótica durante las pasadas décadas. Esta droga es obtenida por un proceso de despolimerización enzimático o químico que reduce su peso a un rango de 1000 a 10 000 Daltons (84). Son cómodas al administrarse una vez al día. Se ha sugerido que las HBPM liberan factor activador tisular del plasminógeno que, sintetizado por las células endoteliales, acelerarían la lisis de los trombos (55). El mayor inconveniente de la HBPM es su elevado precio, sin embargo parece tener mejor relación costo/beneficio que la heparina no fraccionada (85) y que la warfarina (86).

La dosis indicada depende del tipo de HBPM y del tipo de paciente (tabla 4). En pacientes de riesgo medio se aconseja usar dosis estándar una vez al día, pero en los de alto riesgo se emplea la dosis relacionada con el peso del paciente (1,2,55).

Otra posible indicación sería la profilaxis en pacientes no quirúrgicos, sobre todo, en procesos neurológicos que requieren inmovilización, tales como ictus, paraplejías y

**Tabla 4.** HBPM y Danaparoid: Presentaciones, indicaciones profilácticas y uso (1,2).

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Procedimiento Quir.	Dosis
Nodraparina	Fraxiparine	Cirugía ortopédica de cadera y rodilla. Cirugía abdominal	RM.30mg (0.3ml) diario RA.40 mg (0.4ml) diario
Enoxaparina	Clexone ,Lobenox	Artroplastia de cadera o rodilla. Cirugía abdominal	30 mg 2v/día 40 mg diarios
Dalteparin	Fragmin	Cirugía abdominal	RM.2.500Ud diarias RA. 5,000Ud diarias
Ardeparin	Normiflo	Artroplastia de rodilla	50 Ud/kg 2v/día
*Danaparoid	Orgaran	Artroplastia de cadera	750 Ud 2v/día

RM: Riesgo moderado, RA: Riesgo alto

\* Danaparoid es un heparinoide con un alto efecto anti-Xa/IIa. Sus unidades no son comparables directamente con las de las HBPM.

tetraplejías, en ancianos encamados, en la insuficiencia cardiaca, en la EPOC, en la enfermedad vascular periférica y las angioplastias. También se ha usado en la hemodiálisis y en la coagulación intravascular diseminada. Se utilizan las mismas dosis en cirugía general con buenos resultados. En pacientes con lesión medular se han comunicado importantes reducciones del riesgo sin aumento de complicaciones hemorrágicas (55,56).

En la cirugía ortopédica la HBPM es tan o más efectiva que la heparina, tan efectiva como la heparina combinada con dihidroergotamina y más efectiva que el dextran (2,8). Los resultados de estudios innumerables sugieren que la HBPM es tan efectiva como la heparina en la prevención del embolismo pulmonar (2,4,8).

Un análisis de cuatro ensayos clínicos en cirugía ortopédica mostró una reducción de la incidencia de TVP del 30 % comparando HBPM con heparina a bajas dosis, siendo la reducción del 50 % en el caso de las TVP proximales (55,87). En 14 ensayos en cirugía general con dos grupos comparando HBPM (n=3.932) con heparina no fraccionada (n=3.168), se observó TVP en el 4,2 y 5,6 % respectivamente (reducción del riesgo relativo del 25 %), sin aumento de hemorragias (55,88).

Otro metaanálisis de 15 trabajos en cirugía de cadera que incluía a 1 411 pacientes con HBPM frente a 1 365 que recibieron diferentes tipos de profilaxis refleja TVP en el 14,8 y 26,6 % respectivamente, con una reducción del riesgo relativo del 43,5 %. Al comparar sólo HBPM con heparina a dosis ajustadas, la reducción del riesgo relativo fue del 7,8 %, pero hubo una reducción mucho

mayor de TVP proximales y EP <sup>(55)</sup>. Otro reciente meta-análisis demostró una reducción del riesgo de TVP sintomática equivalente a 20 por cada 1000 pacientes tratados, cuando se extiende de 30 a 45 días la profilaxis con HBPM en cirugía de reemplazo de cadera y rodilla <sup>(89)</sup>.

La incidencia de hemorragias es menor que con la heparina. Cuando se usan dosis elevadas para tratamiento de TVP y/o EP, la tasa de hemorragias graves es mucho menor (0,5 %) que con heparina no fraccionada (5 %). No se han comunicado casos de hemorragia en el lugar de la punción de la anestesia epidural en enfermos críticos cuando la HBPM se pone una hora después de la punción <sup>(55)</sup>.

#### Nuevos anticoagulantes:

Se han desarrollado nuevos anticoagulantes que inhiben la trombina, factor Xa, factor IXa, y el factor VIIIa / complejo factor tisular, otros agentes modulan la senda anticoagulante de la proteína C. De éstos, sólo se han evaluado los inhibidores directos de la trombina en ensayos fase 3 <sup>(67)</sup>.

#### Inhibidores de la trombina:

Los inhibidores directos de trombina inactivan la trombina libre y la trombina ligada a fibrina. Los inhibidores directos que se han evaluado clínicamente son hirudin (desirudin), un análogo semisintético de hirudin conocido como bivalirudin (previamente hirulog), y argatroban (novastan), efegatran, e inogatran. Hirudin y bivalirudin son más específicos para la trombina que los otros inhibidores de sitio-activo porque ellos son bivalentes <sup>(67)</sup>.

Hirudin es un aminoácido 65 polipeptido que se aisló de las glándulas salivales de la sanguijuela médica, *Hirudo Medicinalis*, y se produce ahora a través de la tecnología de ADN recombinante. El hirudin recombinante se liga herméticamente a la trombina formando un complejo lentamente reversible <sup>(67)</sup>.

Bivalirudin es un 20 aminoácido polipeptido sintético que consiste en una secuencia de sitios-activos dirigidos D-Phe-Pro-Arg-Pro unida por cuatro residuos del glicina a un dodecapeptido análogo del carboxyterminal de hirudin. Bivalirudin difiere del hirudin en este complejo con trombina, la atadura Arg-Pro en la extensión aminotérminal está partida lo que convierte a bivalirudin en un más débil inhibidor <sup>(67)</sup>.

Los inhibidores de sitios-activos novastan (argatroban), efegatran, e inogatran son inhibidores potentes de la trombina *in vitro*. Todos se dirigen directamente contra el sitio activo de la trombina y tienen una vida media corta.

#### Resultados de ensayos clínicos:

Hirudin se ha evaluado en ensayos fase 3 para la prevención de trombosis venosa pos operatoria y para la angioplastia coronaria percutánea, trombolisis coronaria, y angina inestable <sup>(67)</sup>. Ortel y Chong <sup>(90)</sup> informaron que hirudin era eficaz en trombocitopenia heparina-inducida

y la droga ha sido aceptada para el uso en esta indicación. Hirudin se mostró más eficaz que heparina a bajas dosis y heparina de bajo peso molecular para la prevención de trombosis venosa en pacientes ortopédicos con alto riesgo. Sin embargo, el hirudin causa más sangramiento que la heparina <sup>(91)</sup>.

#### Fondaparinux:

Fondaparinux pentasacárido es la primera droga de una nueva clase de compuestos sintéticos, no tiene ningún componente de animales, actúa a través de la inhibición específica de factor Xa, y no tiene ninguna actividad directa contra la trombina. Esta inhibición del factor Xa vía antitrombina resulta en una inhibición eficaz de la generación de trombina <sup>(92)</sup>. El resultado de un estudio rango-dosis <sup>(93)</sup> mostró que una inyección hipodérmica diaria de 2,5 mg de fondaparinux, empezando posoperatoriamente, mejoró la proporción de riesgo-beneficio significativamente para la profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía de reemplazo de cadera comparada con heparina de bajo peso molecular.

Resultados mostrados en cirugía del reemplazo de cadera electiva, recogieron un 5 % menos de pacientes con tromboembolismo, tratados con fondaparinux que en aquellos tratados con enoxaparina, sin aumento del riesgo de sangrar <sup>(92)</sup>. Aunque la frecuencia de eventos tromboembólicos venosos con enoxaparina en el día 11 estaba en el rango más bajo de los 6,5-20,1 % informado en los estudios anteriores con 40 mg de enoxaparina comenzando preoperatoriamente <sup>(94,95,96)</sup>, la reducción relativa de riesgo de tromboembolismo venoso logrado por fondaparinux era del 56 %. Estos resultados son coincidentes con aquéllos de otros tres estudios grandes de pacientes que sometidos a cirugía para fractura de cadera <sup>(97)</sup> o electiva mayor de rodilla <sup>(98)</sup>, o reemplazo de cadera <sup>(99)</sup>

mostraron que la fondaparinux logra una reducción global en riesgo de tromboembolismo venoso de más del 50 % comparado con enoxaparina <sup>(100)</sup>.

El mecanismo de acción único de fondaparinux, su rápido comienzo de acción, y su favorablemente reproducible y predecible línea farmacocinética podrían ser razones importantes para su mejor eficacia comparada con enoxaparina <sup>(92,101)</sup>. Además, un estudio costo-beneficio, comparando enoxaparina con fondaparinux mostró que este último es más eficaz y reduce costos al sistema de Salud Pública. El fondaparinux es la estrategia recomendada en el Reino Unido para la profilaxis en la cirugía ortopédica mayor siguiendo los precios actuales <sup>(102)</sup>.

#### Ximelagatran :

Hace tiempo se buscaba un anticoagulante efectivo para situaciones de alto riesgo y que a la vez fuera cómodo al administrarse de manera parenteral y oral, y sin necesidad de monitorización del tiempo de coagulación. El inhibidor directo oral de trombina, ximelagatran (anteriormente H 376/95), es semejante droga. Después de su administración oral el ximelagatran es

rápido absorción y convertido a su forma activa melagatran, que también puede administrarse subcutáneamente <sup>(103)</sup>. Estudios en voluntarios saludables han mostrado que se toleran bien tanto melagatran hipodérmico como ximelagatran oral, tienen farmacocinética predecible, variabilidad baja entre los individuos, y ninguna interacción con alimentos <sup>(104-107)</sup>.

En estudios piloto, estos compuestos han sido bien tolerados por los pacientes sometidos a reemplazo total articular, y un estudio piloto de rango de dosis, mostró una baja proporción de TVP con su uso <sup>(108)</sup>.

El efecto protector de ximelagatran contra TEV es principalmente expresado como una reducción en la frecuencia de TVP. Ximelagatran también redujo la proporción de TVP proximal la cual es más propensa a embolizar, y así puede haber contribuido a un favorable resultado clínico <sup>(103)</sup>.

La frecuencia de TEV en la población total tratada en este estudio con melagatran subcutáneo (3 mg dos veces al día) y el ximelagatran oral (24 mg dos veces diariamente) es por lo menos comparable con lo encontrado previamente con otros inhibidores de trombina como desirudin y bivalirudin en la profilaxis de TEV después de reemplazo total de cadera <sup>(91,109)</sup>. Con las dosis mayores 18 y 24 mg/día se observó aumento significativo de sangramiento en relación con las dosis bajas y numéricamente más alto que en el grupo tratado con dalteparin <sup>(103)</sup>.

Por otra parte se encontró mayor elevación transitoria de transaminasa con el uso de dalteparin que con ximelagatran <sup>(103)</sup>. Se han informado previamente tales aumentos después del tratamiento profiláctico con el inhibidor de la trombina, desirudin, y heparina no fraccionada en pacientes bajo cirugía ortopédica mayor; aunque los aumentos fueron menos pronunciados con desirudin <sup>(110)</sup>.

Este estudio ha mostrado una disminución dosis-dependiente significativa del riesgo de TEV con melagatran hipodérmico, comenzado inmediatamente antes de la cirugía ortopédica, seguida posoperatoriamente por ximelagatran oral, lo que confirma que esta terapia secuencial es eficaz y segura

en la profilaxis de TEV. Es más, la eficacia de melagatran subcutáneo (3 mg dos veces diariamente) seguido por ximelagatran oral (24 mg dos veces al día) fue superior a la de dalteparin hipodérmica (5000 UI una vez al día) <sup>(103)</sup>.

Los resultados merecen confirmación en un estudio grande fase III.

Otro estudio <sup>(111)</sup> concluye que ximelagatran administrado a 24 mg dos veces diariamente por 6-12 días, dado después de la cirugía parece proveer una profilaxis oral tan segura y eficaz contra el tromboembolismo venoso como con la enoxiparina posoperatoria por igual periodo, en el reemplazo total de rodilla.

Otro reciente ensayo <sup>(112)</sup>, demostró mayor eficacia de 36mg de ximelagatran oral, administrado la mañana después del reemplazo total de rodilla comparado con warfarina, para la prevención de tromboembolismo venoso. Las proporciones de complicaciones hemorrágicas con las dos drogas fueron similares.

Consideraciones medico legales

En muchos países, los pacientes con alto riesgo no se protegen contra la enfermedad tromboembólica. Esto es porque un cirujano de forma individual sin importar la extensión de su experiencia personal, nunca reconocerá la importancia de la acción profiláctica, ya que se recordará invariablemente de sus fracasos en términos de complicaciones hemorrágicas <sup>(8)</sup>.

Aunque existen efectos secundarios indeseables de la profilaxis, sobre todo la farmacológica, los beneficios potenciales los superan, por lo que está justificado el uso de medidas; aunque el costo de la profilaxis puede ser considerado elevado, no es así si se compara con las consecuencias derivadas de un accidente tromboembólico (incluido el síndrome posflebítico). Tampoco resulta ético negar medidas preventivas a un paciente cualquiera aunque sea de riesgo bajo. La investigación actual y futura está dirigida a disminuir los efectos colaterales de la trombopprofilaxis y el diseño de pruebas de laboratorio para determinar factores personales de riesgo y tests diagnósticos y de seguimiento de TVP y EP <sup>(55)</sup>.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Hyers TM. Venous Thromboembolism. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159: 1-14.
2. Ageno W, Turpie AG. Prevention and treatment of venous thromboembolism. *Orthopedic* 1999; 5(2): 49-52
3. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119(1 Suppl):132S-175S.
4. Weisman EE, Salzman E W. Deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1994; 331 (24): 1630- 1641.
5. Kakkar VV, Howe CT, Flanc C, Clarke MB. Natural history of postoperative deep-vein thrombosis. *Lancet* 1969; 2: 230-2.
6. Kudsk A, Fabian T C, Baum S, Gold R E, Mangiante E, Voeller G. Silent deep vein thrombosis in immobilized multiple trauma patients. *Am J Surg* 1989; 158:515-9.
7. Kazmers A, Groehn H, Meeker C. Acute calf vein thrombosis: outcomes and implications. *Am Surg* 1999; 65: 1124-27.

8. Kakkar V V. Prevention and management of venous thrombosis. *Br Med Bull* 1994; 50 (4): 871-903.
9. Kenneth T, Horlander, David M, Mannino, Kenneth V, Leeper C. Pulmonary embolism mortality in the United States, 1979-1998. An Analysis Using Multiple-Cause Mortality Data. *Arch Intern Med* 2003; 163:1711-1717.
10. Gallus A S, Salzman E W, Hirch J. Prevention of venous thromboembolism. In: Colman R W, Hirch J, Marder V J, Salzman E W, eds. *Hemostasis and thrombosis: basic principles and clinical practice*. 3rd ed. Philadelphia: J.B Lippincott; 1994.p. 1331-45.
11. Frieman D G, Suyemoto J, Wesslei S. Frequency of pulmonary thromboembolism in man. *N Engl J Med* 1965; 272: 1278-80.
12. Rosendaal FR. Thrombosis in the young: epidemiology and risk factors, a focus on venous thrombosis. *Thromb Haemost* 1997; 78: 1-6.
13. Hampton KK, Walker I. Risk assessment for venous thromboembolism in acute medical illness. *Hosp Med* 2003;64 (9):508-9.
14. Scurr JH, Machin SJ, Bailey-King S, Mackie IJ, McDonald S, Coleridge P, Smith J . Frequency and prevention of symptomless deep-vein thrombosis in long-haul flights: a randomised trial. *Lancet* 2001; 357: 1485-89
15. Nissen P. The so-called "economy class" syndrome or travel thrombosis. *Vasa* 1997; 26: 239-46.
16. Ribier G, Zizka V, Cysique J, Donatien Y, Glaudon G, Ramialison C. Venous thromboembolic complications following air travel. Retrospective study of 40 cases recorded in Martinique. *Rev Med Intern* 1997; 18: 601-04.
17. Eklof B, Kistner RL, Masuda EM, Sonntag BV, Wong HP. Venous thromboembolism in association with prolonged air travel. *Dermatol Surg* 1996; 22: 637-41.
18. Ferrari E, Chevallier T, Chapelier A, Baudouy M. Travel is a risk factor for venous thromboembolic disease: a case-control study. *Chest* 1999; 115: 440-44.
19. Lensing WA, Prandoni P, Prins MH, Büller HR. Seminar:Deep vein thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 479-85
20. Lieberman JR, Geerts WH. Prevention of total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994 ;76(8):1239-50.
21. Baron JA, Gridley G, Weiderpass E, Nyrén O, Linet M. Venous thromboembolism and cancer. *Lancet* 1998; 351: 1077-80.
22. Albornoz A. Profilaxis de trombosis venosa profunda en traumatología. *Revista de la Sociedad Médico Quirúrgica del Hospital de Emergencia Pérez de León* 1997; 28(2):44- 50.
23. Greenfield L, Proctor M, Rodríguez JL, Luchete FA, Cipolle MD, Cho J.Postrauma thromboembolism prophylaxis. *J Trauma* 1997; 42:100-103.
24. Price D T, Rirker PM. Factor V Lieden mutation and the risk of thromboembolic disease: a clinical perspective. *Ann Intern Med* 1997; 127: 895-903
25. Rosendaal F R. Thrombosis series: Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353: 1167-73.
26. Greaves M. Thrombosis series: Antiphospholipid antibodies and thrombosis. *Lancet* 1999; 353: 1348-53.
27. Cornuz J, Pearson SD, Creager MA, Cook EF, Goldman L. Importance of findings on the initial evaluation for cancer in patients with symptomatic idiopathic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1996; 125: 785-93.
28. Dahlbäck B, Carlsson M, Svensson PJ. Familial thrombophilia due to a previously unrecognized mechanism characterized by poor anticoagulant response to activated protein C: prediction of a cofactor to activated protein C. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 104-8.
29. De Stefano V, Finazzi G, Mannucci G. Inherited thrombophilia: pathogenesis, clinical syndromes, and management. *Blood* 1996; 87: 3531-44.
30. Laffan M, Tuddenham E. Assessing thrombotic risk. *BMJ* 1998; 317: 520-23.
31. Prins MH, Hettiarachchi RJK, Lensing AWA, Hirsh J. Newly diagnosed malignancy in patients with venous thromboembolism: search or wait and see? *Thromb Haemost* 1997; 78: 121-25.
32. Ridker PM, Hennekens CH, Lindpaintner K, Stampfer MJ, Eisenberg PR, Miletich JP. Mutation in the gene coding for coagulation factor V and the risk of myocardial infarction, stroke, and venous thrombosis in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1995 ;332(14):912-7.
33. Ridker PM, Miletich JP, Stampfer MJ, Goldhaber SZ, Lindpaintner K, Hennekens CH. Factor V Leiden and risks of recurrent idiopathic venous thromboembolism. *Circulation* 1995 ;92(10):2800-2.
34. Bertina RM, Koeleman BP, Koster T, Rosendaal FR, Dirven RJ, de Ronde H, et al. Mutation in blood coagulation factor V associated with resistance to activated protein C *Nature* 1994;369(6475):64-7.
35. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, Scudeller A, Sardella C, Prins MH, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506'Gln mutation in the gene for factor V. *N Engl J Med* 1997 ;336(6):399-403.

36. den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Haak HL, Wijermans PW, et al. Is hyperhomocysteinaemia a risk factor for recurrent venous thrombosis? *Lancet* 1995; 345: 882-85.
37. Willems HP, den Heijer M, Blom HJ, Gerrits WB, Rosendaal FR, Bos GM. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for venous thrombosis. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999 ;143(11):552-6.
38. Poort SR, Rosendaal FR, Reitsma PH, Bertina RM. A common genetic variation in the 3'- untranslated region of the prothrombin gene is associated with elevated plasma prothrombin levels and an increase in venous thrombosis. *Blood* 1996; 88: 3689-703.
39. Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. *Lancet* 1995; 345: 152-55.
40. Clagett GP, Anderson FA Jr, Geerts W, Heit JA, Knudson M, Lieberman JR, Merli GJ, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1998 ;114(5 Suppl):531S- 560S.
41. Kearon C, Hirsh J. Starting prophylaxis for venous thromboembolism postoperatively. *Arch Intern Med* 1995; 155: 366-3726.
42. Davis FM, Laurenson VG, Gillespie WJ, Wells JE, Foate J, Newman E. Deep Vein thrombosis after total Hip replacement. A comparison between spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br* 1989;71(2):181-5.
43. Sharrock NE, Haas SB, Hargett MJ, Urquhart B, Insall JN, Scuderi G. Effects of epidural anesthesia on the incidence of deep vein thrombosis after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1991 ;73(4):502-6.
44. Ragucci MV, Leali A, Moroz A, Fetto J. Comprehensive deep venous thrombosis prevention strategy after total-knee arthroplasty. *Am J Phys Med Rehabil* 2003; 82(3): 164-8.
45. Hollmann MW, Wiecek KS, Smart M, Durieux ME. Epidural anesthesia prevents hypercoagulation in patients undergoing major orthopedic surgery. *Reg Anesth Pain Med* 2001 ;26(3):215-22.
46. Salvati EA, Pellegrini VD Jr, Sharrock NE, Lotke PA, Murray DW, Potter H, Westrich GH. Recent advances in venous thromboembolic prophylaxis during and after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 2000 ;82(2):252-70.
47. Westrich GH, Farrell C, Bono JV, Ranawat CS, Salvati EA, Sculco TP. The incidence of venous thromboembolism after total hip arthroplasty: a specific hypotensive epidural anesthesia protocol. *J Arthroplasty* 1999 ;14(4):456-63.
48. Leali A, Fetto J, Moroz A. Prevention of thromboembolic disease after non-cemented hip arthroplasty. A multimodal approach. *Acta Orthop Belg* 2002 ;68(2):128-34.
49. Cannavo D. Use of neuraxial anesthesia with selective factor Xa inhibitors. : *Am J Orthop* 2002 ;31(11 Suppl):21-3.
50. Jahn UR, Waurick R, Van Aken H, Hinder F, Booke M, Bone HG, et al. Thoracic, but not lumbar, epidural anesthesia improves cardiopulmonary function in ovine pulmonary embolism. *Anesth Analg* 2002 ;95(4):1119-20.
51. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, et al. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 ;349(7):631-9.
52. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, Rosenberg Y, Eby CS, Deitcher SR, et al. Longterm, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003 ;348(15):1425-34.
53. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, Bagatella P, Iorio A, Bazzan M, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001 ;345(3):165-9.
54. van Dongen CJ, Vink R, Hutten BA, Büller HR, Prins MH. The incidence of recurrent venous thromboembolism after treatment with vitamin K antagonists in relation to time since first event: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 2003;163:1285-1293.
55. de la Gala Sánchez F, García Méndez P, Delgado Lacosta A, Llamas Cascón E. Tromboembolismo pulmonar en cirugía ortopédica (I). *Patología del aparato locomotor. Fundación MAPFRE MEDICINA* 2003; 1(1):41-48.
56. De la Gala Sánchez F, García Méndez P, Delgado Lacosta A, Llamas Cascón E. Tromboembolismo pulmonar en cirugía ortopédica (II). *Patología del Aparato Locomotor. Fundación MAPFRE MEDICINA*, 2003; 1(2): 94-100.
57. Allan A, Willian J T, Bolton J P, Le Quesnel P. The use of graduated compression stockings in the prevention of postoperative deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1988; 70: 172-174.
58. Wells PS, Lensing AW, Hirsh J. Graduated compression stockings in the prevention of postoperative venous thromboembolism. A meta-analysis. *Arch Intern Med* 1994; 154: 67-72.
59. Weitz J, Michelsen J, Gold K, Owen J, Carpenter D. Effects of intermittent pneumatic calf compression on postoperative thrombin and plasmin activity. *Thromb Haemost* 1986; 56: 198-201.
60. Woolson ST, Watt JM. Intermittent pneumatic compression to prevent proximal deep venous thrombosis during and after total hip replacement. A prospective, randomized study of compression alone, compression and aspirin

- and compression and low dose warfarin. *J Bone Joint Surg* 1991; 73: 507-12.
61. Comerota A J, Kast M L, White J V. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? *Am J Surg* 1992; 164: 265-8.
62. Becker DM, Philbrick JT, Selby JB. Inferior vena cava filters. Indications, safety, effectiveness. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1985-94.
63. Dorfman GS. Percutaneous inferior vena cava filters. *Radiology* 1990; 174: 987-92.
64. Harris WH, Athanasoulis CA, Waltman AC, Salzman EW. Prophylaxis of deep vein thrombosis after total hip replacement. Dextran and external pneumatic compression compared with 1.2 or 0.3 gram of aspirin daily. *J Bone Joint Surg Am* 1985 ;67(1):57-62.
65. Antiplatelet trialist. Collaboration overview of randomized trials of antiplatelet therapy-III. Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J* 1994; 308:235-246.
66. Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial Collaborative Group. Prevention of pulmonary embolism and deep vein thrombosis with low dose aspirin: Pulmonary Embolism Prevention (PEP) Trial. *Lancet* 2000; 355: 1295-302.
67. Hirsh J, Weitz JI. Thrombosis: New antithrombotic agents. *Lancet* 1999; 353: 1431-36.
68. Ito MK, Smith Ar, Lee ML. Ticlopidine: a new platelet aggregation inhibitor. *Clin Pharm* 1992; 11: 603-17.
69. Gent M, Blakely JA, Easton JD, Ellis DJ, Hachinski VC, Harbison JW, et al. The Canadian American Ticlopidine Study (CATS) in thromboembolic stroke. *Lancet* 1989 ;1(8649):1215-20.
70. Hass WK, Easton JD, Adams HP Jr, Pryse-Phillips W, Molony BA, Anderson S, et al. A randomized trial comparing ticlopidine hydrochloride with aspirin for the prevention of stroke in high-risk patients. *N Engl J Med* 1989 ;321(8):501-7.
71. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348: 1329-39.
72. Amstutz HC, Friscia DA, Dorey F, Carney BT. Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1989 ;71(3):321-6.
73. Eskeland G, Slolheim K, Skhorten F. Anticoagulant prophylaxis, thromboembolism and mortality in elderly patient with hip fractures. A controlled clinical trial. *Acta Chir Escand* 1986; 131: 16-19.
74. Field E S, Nicolaidis A N, Kakkar VV, Crellin R Q. Deep vein thrombosis in patients with fractures of the femoral neck. *Br J Surg* 1972; 59: 377-9.
75. Clagget GP, Anderson FA Jr, Levine MN, Salzman EW, Wheeler HB. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 1992; 102: 391-407.
76. Nicolaidis AN, Field ES, Kakkar VV, Yates Boll AJ, Taylor S, Clarke MB. Prostatectomy and deep vein thrombosis. *Br J Surg* 1979; 59: 487-488.
77. Mayo ME, Halil T, Browse NL. The incidence of deep thrombosis after prostatectomy. *Br J Urol* 1971; 43: 738-42.
78. Mebust WK, Hollgrive HI, Cockell ATK, Peter PC. Transurethral prostatectomy; immediate and post operative complications: a cooperative study of 13 participating institutions evaluating 3,885 patients *J Urol* 1989; 141: 243-7.
79. Landefeld CS, Goldman L. Major bleeding in outpatients treated with warfarin. Incidence and prediction by factors known at the start of outpatient therapy. *Am J Med* 1989; 87: 144 - 52.
80. International Multicenter Trial. Prevention of postoperative pulmonary embolism by low doses of heparin. *Lancet* 1972; 2: 45-51.
81. Collins R, Scrimgeour A, Yusuf S, Peto R. Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin: overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urology surgery. *N Engl J Med* 1988; 318:1162-73.
82. Sharnoff JG, de Blasic G. Prevention of fatal postoperative thromboembolism by heparin prophylaxis. *Lancet* 1972; 2: 1006-1010.
83. Leyvras PF, Richard J, Bachman F. Adjusted versus fixed dose subcutaneous heparin in the prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983; 309: 954-958.
84. Hirsh J, Levine MN. Low molecular weight heparin. *Blood* 1992; 79: 1-17.
85. Anderson DR, O'Brien B, Levine MN, Robert R, Wells PS, Hirsh J. Efficacy and cost of low weight heparin with standard heparin for the prevention of deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. *Ann Intern Med* 1993; 119: 1105-12.
86. O'Brien BJ, Anderson DR, Goore R. Cost-Effectiveness of Enoxaparin versus warfarin prophylaxis against deep vein

- thrombosis after total hip replacement. *Can Med Assoc J* 1994; 150: 1083-1090.
87. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, Bordenave L, Brehm OA, Brucke P, et al. Efficacy and safety of a low molecular weight heparin and standard unfractionated heparin for prophylaxis of postoperative venous thromboembolism: European multicenter trial. *World J Surg* 1997; 21:2-8.
88. Koch A, Bouges S, Ziegler S, Dinkel H, Daures JP, Victor N. Low molecular weight heparin and unfractionated heparin in thrombosis prophylaxis after major surgical intervention: update of previous meta-analyses. *Br J Surg* 1997; 84: 750-59.
89. Eikelboom JW, Quinlan EJ, Douketis JD. Extended-duration prophylaxis against venous thromboembolism after total hip or knee replacement: a meta-analysis of the randomised trials. *Lancet* 2001; 358: 9-15
90. Ortel TL, Chong BH. New treatment options for heparin-induced thrombocytopenia. *Semin Hematol* 1998; 35: 26-34.
91. Eriksson BI, Wille-Jorgensen P, Kalebo P, Mouret P, Rosencher N, Bosch P, et al. A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med* 1997 ;337(19):1329-35.
92. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AG; European Pentasaccharide Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002 ;359(9319):1715-20.
93. Turpie AG, Gallus AS, Hoek JA; Pentasaccharide Investigators. A synthetic pentasaccharide for the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 2001 ;344(9):619-25.
94. Planes A, Vochelle N, Darmon JY, Fagola M, Bellaud M, Huet Y. 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: 224-28.
95. Planes A, Samama MM, Lensing AW, Buller HR, Barre J, Vochelle N, et al. Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement: comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost.* 1999 ;81(1):22-5.
96. Planes A, Vochelle N, Fagola M, Bellaud M. Comparison of two low-molecular-weight heparins for the prevention of postoperative venous thromboembolism after elective hip surgery. *Reviparin Study Group. Blood Coagul Fibrinolysis* 1998 ;9(6):499-505.
97. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip-Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001 ;345(18):1298-304.
98. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AG; Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001 ;345(18):1305-10.
99. Turpie AG. The PENTATHLON 2000 Study. Comparison of the first synthetic factor Xa inhibitor with low molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism (VTE) after elective hip replacement surgery. *Lancet* 2002; 359: 1721-26.
100. Turpie AG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopedic surgery: a meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162: 1833-1840.
101. Shapiro SS. Treating Thrombosis in the 21st Century. *N Engl J Med* 2003; 349: 1762-1764.
102. Gordo A, Posnett J, Borris L, Bossuyt P, Jonsson B, Levy E, De Pouvourville G. The cost-effectiveness of fondaparinux compared with enoxaparin as prophylaxis against thromboembolism following major orthopedic surgery. *J Thromb Haemost* 2003 ; 1(10): 2167-2174.
103. Eriksson UG, Bergqvist D, Kälebo P, Dahl OE, Lindbratt S, Bylock A. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360: 1441-47.
104. Eriksson UG, Johansson L, Frison L, Bredberg U, Gustafsson D. Single and repeated oral dosing of H 376/95, a prodrug of the direct thrombin inhibitor melagatran, to young healthy male subjects. *Blood* 1999; 94 (suppl): 26<sup>a</sup>.
105. Gustafsson D, Nystrom J, Carlsson S, Bredberg U, Eriksson U, Gyzander E, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran and its oral prodrug H 376/95: intestinal absorption properties, biochemical and pharmacodynamic effects. *Thromb Res* 2001 ;101(3):171-81.
106. Eriksson UG, Johansson L, Taure K, Frison L, Bredberg U, Gustafsson D. Pharmacokinetics and pharmacodyna-



- mics of melagatran, the active form of the oral direct thrombin inhibitor H 376/95 in healthy male subjects. *Haemostasis* 2000; 30 (suppl): 164.
107. Johansson LC, Eriksson UG, Frison L, Fager G. Pharmacokinetics of H 376/95 in young and elderly healthy subjects. *Blood* 2000; 96: 57a.
108. Eriksson BI, Arfwidsson A-C, Frison L. A dose-ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran (pINN, formerly H 376/95), and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prophylaxis of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: METHRO I. *Thromb Haemost* 2002; 87: 231-37.
109. Eriksson BI, Ekman S, Kalebo P, Zachrisson B, Bach D, Close P. Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement: direct thrombin inhibition with recombinant hirudin, CGP 39393. *Lancet* 1996; 347: 635-39.
110. Lindbratt S, Eriksson BI, Ekman S, Ahnfeld L, Close P. Less influence on liver enzymes with recombinant hirudin, CGP 39 393, (<sup>a</sup>Revasc-Ciba), compared to unfractionated heparin, in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1995; 73 (suppl): 1452.
111. Heit JA, Colwell CW, Francis CW, Ginsberg JS, Berkowitz SD, Whipple J, Peters G; AstraZeneca Arthroplasty Study Group. Comparison of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran with enoxaparin as prophylaxis against venous thromboembolism after total knee replacement: a phase 2 dose-finding study. *Arch Intern Med* 2001 ;161 (18):2215-21.
112. Francis CW, Berkowitz SD, Comp PC, Lieberman JR, Ginsberg JS, Paiement G, et al. EXULT A Study Group. Comparison of Ximelagatran with Warfarin for the Prevention of Venous Thromboembolism after Total Knee Replacement . *N Engl J Med* 2003 ;349(18):1703-12.