

ORIGINALES

Eficacia y seguridad de bemiparina en la profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica

Efficacy and safety of bemiparin in the prophylaxis of venous thromboembolism in orthopedic surgery

FENOLLOSA, J., y SEMINARIO, P.

Grupo estudio multicéntrico bemiparina.

RESUMEN: La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) constituye una importante causa de morbi-mortalidad entre los pacientes hospitalizados y fundamentalmente entre los sometidos a cirugía. En este ámbito, el desarrollo de medidas profilácticas cómodas, pero a la vez seguras, se ha impuesto como una necesidad, pasando a jugar un papel fundamental el uso de las denominadas heparinas de bajo peso molecular (HBPM), entre cuyos últimos descubrimientos se encuentra la bemiparina, como HBPM de segunda generación.

Se planteó un estudio observacional de farmacovigilancia hospitalaria, no aleatorizado y prospectivo, con el fin de evaluar su efectividad y tolerancia en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla. Para ello, se incluyeron 347 pacientes (34% varones y 66% mujeres) procedentes de 19 centros españoles, con una media de edad de 69 años. Se administraron 3.500 UI en una única dosis diaria, comenzando 2 horas antes de la intervención y prolongándose durante el período de riesgo o hasta la movilización del enfermo, según criterio clínico.

Se presentaron durante el ingreso 5 episodios de trombosis venosa profunda, en el 1,4% de los casos, detectados por sospecha clínica y confirmados por eco Doppler. En ningún caso hubo sospecha clínica de tromboembolismo pulmonar. En cuanto a las complicaciones, en su mayoría fueron de escasa importancia, presentándose únicamente 2 casos de hemorragia mayor (0,6%). Se produjeron 5 casos de trombopenia de escasa magnitud.

En conclusión, la bemiparina es eficaz y segura para la prevención de la ETV en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla, con la ventaja práctica

que supone el poder administrarla en una única dosis diaria, de modo ambulatorio, y sin que requiera monitorización.

PALABRAS CLAVE: Trombosis. Profilaxis. Artroplastia. Cadera. Rodilla. Heparina bajo peso molecular. Bemiparina.

ABSTRACT: Venous thromboembolic disease (VTD) is a major cause of morbidity and mortality in hospitalized patients, particularly in those undergoing surgery. Convenient and safe prophylactic measures are needed in this setting. At present, this need is met by the so-called low-molecular-weight heparins (LMWH), including the recently developed bemiparin, a second-generation LMWH.

This non-randomized, prospective, observational, hospital drug surveillance study was aimed at assessing the efficacy and tolerability of bemiparin in patients undergoing hip or knee arthroplasty. The study included 347 patients (34.2% men; 65.8% women; mean age 69 years) from 19 Spanish centers. Patients received 3,500 anti-Xa IU of bemiparin subcutaneously in a single daily dose, starting 2 hours before the procedure and continuing throughout the period of risk or until the patient was mobilized, as determined by the physician.

Thromboembolic events were detected clinically and confirmed by Doppler echography in only five (1.4%) hospitalized patients. No cases of pulmonary embolism were reported. Most of the complications were minor, with only two cases of major bleeding (0.6%) and 5 cases of mild thrombopenia.

It is concluded that bemiparin is safe and efficacious for thromboembolism prophylaxis in orthopedic surgery. It has the practical advantage of administration in a single daily dose on an outpatient basis, without requiring monitoring.

KEY WORDS: Thrombosis. Prophylaxis. Arthroplasty. Hip. Knee. Low-molecular-weight heparin. Bemiparin.

Correspondencia:

Dr. JOAQUÍN FENOLLOSA GÓMEZ.
Hospital Doctor Peset.
Servicio de Traumatología.
Avda. de Gaspar Aguilar, 90.
46017 Valencia.

Recibido: Noviembre de 2000.

Aceptado: Mayo de 2001.

La ETV constituye una importante causa de morbilidad y mortalidad en los pacientes hospitalizados, ocasionando de 100.000 a 200.000 muertes por año en los Estados Unidos.¹⁴ En el caso de los individuos sometidos a cirugía, el riesgo de aparición oscila entre el 10 y el 50%, dependiendo del procedimiento realizado y de la presencia o ausencia de otros factores de riesgo.²⁴ En ese sentido la cirugía de artroplastia de cadera y la de rodilla son de las intervenciones de más alto riesgo de ETV.⁷ Además, con el envejecimiento de la población, se añade un factor de riesgo, dado que estas intervenciones se practican cada vez con más frecuencia en población anciana.⁵

Por todo ello, las medidas profilácticas han pasado a ocupar un papel fundamental en el tratamiento del paciente quirúrgico. Actualmente una de las medidas más adecuadas para prevenir la enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica es la utilización de heparinas de bajo peso molecular (HBPM).^{3,11,22} Presenta claras ventajas con respecto a la heparina no fraccionada (HNF): una vida media plasmática entre 2 y 4 veces mayor cuando se administran a dosis profilácticas y una mayor biodisponibilidad por vía subcutánea (90-98%), permitiendo su utilización en inyección única diaria.^{10,25} Después de utilizar durante más de una década las HBPM, está admitido que estos compuestos con un peso molecular medio entre 6 y 8 kdal son más eficaces que la HNF.^{12,25}

La bemiparina es una HBPM de segunda generación,^{1,17} que se obtiene mediante un nuevo método de despolimerización y fraccionamiento, con el fin de conseguir un peso molecular medio aún más bajo (3.600 daltons) que otras HBPM disponibles en el mercado (tabla 1).⁹ Presenta una actividad específica de 80 UI/mg en determinaciones anti-Xa y de 10 UI/mg en determinaciones de actividad anti-IIa. Así pues, la relación entre estas actividades para bemiparina es aproximadamente de 8, mientras que en el resto de HBPM se sitúa entre 2 y 3, lo que le confiere la capacidad de ejercer un efecto antitrombótico mantenido, reduciendo el riesgo de complicaciones de sangrado. Además, su actividad farmacocinética

prolongada permite la administración en una única dosis diaria. Hasta el momento se ha mostrado como un buen agente en la profilaxis antitrombótica de pacientes sometidos a cirugía abdominal¹⁸ y en artroplastia de cadera.¹³ En este último caso, en pacientes con alto riesgo, a dosis de 3.500 UI/día resultó ser más eficaz e igual de segura que HNF (5.000 UI/12 h).

Sin embargo, y como varios autores han indicado,^{7,15} es necesario ampliar la experiencia clínica y llevar a cabo más estudios que permitan conocer la relación beneficio/riesgo de cada una de las HBPM disponibles actualmente en el mercado. Con el fin de evaluar la efectividad y tolerancia de la bemiparina como tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica, se llevó a cabo un estudio observacional de farmacovigilancia hospitalaria, no aleatorizado, prospectivo y multicéntrico, en pacientes sometidos a artroplastia total o parcial de cadera o rodilla. Los objetivos del estudio fueron: a) analizar la tolerancia de la HBPM en función de la presencia de manifestaciones hemorrágicas, equimosis en el punto de inyección, manifestaciones alérgicas cutáneas o generales y/o trombopenia y b) describir la incidencia de trombosis venosa profunda, y tromboembolismo pulmonar en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de miembros inferiores a los que se practica profilaxis tromboembólica con la HBPM de estudio.

Material y Método

Pacientes

Se incluyeron un total de 347 pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla en 19 centros hospitalarios españoles durante un período de 6 meses (tabla 2). Se excluyeron todos los pacientes con sensibilidad previa conocida a las HBPM: a) mujeres embarazadas, b) endocarditis bacteriana aguda, c) procesos ulcerosos activos; d) trastornos hemorrágicos conocidos (trombofilia, hipo o displaminogemia, disfibrinogenemia, alteraciones de la fibrinólisis, presencia de anticoagulante lúpico y/o anticuerpos antifosfolípicos); e) trombocitopenia previa, tanto asociada a heparina como en pacientes que presentaran un recuento de plaquetas pretratamiento inferior a 100.000/mm³.

La media de edad fue de 69 años (mínimo: 29 y máximo 93 años). En cuanto a la distribución por sexos, un 34% de los pacientes eran varones y un 66% mujeres. Los pacientes presentaron un peso medio de 74,1 kg (mínimo: 34 y máximo 114 kg) y una talla media de 161,6 cm (mínimo: 137 y máximo: 187 cm) con un índice de masa corporal (IMC) de 28,4

Tabla 1. Peso medio, actividad farmacológica de distintas heparinas de bajo peso molecular

	Pm (d)	Anti-Xa	Anti-IIa	Relación
Nadroparina	4.500	90-100	25-30	3:1
Enoxaparina	4.500	100-110	25-30	3-4:1
Dalteparina	5.000	140-160	50-60	2-3:1
Tinzaparina	4.500	90	50	1.5-2.5:1
Bemiparina	3.600	80-110	5-10	8:1

Tabla 2. Grupo de estudio multicéntrico con bemiparina: centros e investigadores principales

Clínica Sta. María de la Asunción (Guipúzcoa): J. Corcuera, J. M. Caminos
Hospital San Eloy (Vizcaya): J. A. Echebarría
Hospital de Bidasoa (Guipúzcoa): J. J. Azcoaga, I. Guisasola
Fundación Jiménez Díaz (Madrid): J. C. Vallejo, I. Arribas
Hospital Clínico San Carlos (Madrid): L. López Durán, J. C. Rodríguez
Mutua de Terrassa (Barcelona): H. Ferrer, A. Matampla
Hospital del Bierzo (León): F. Rodríguez Abella
Hospital Clínico de Tenerife (Tenerife): G. De la Barrera López
Hospital Doctor Peset (Valencia): J. Fenollosa, P. Seminario
Hospital 12 de Octubre (Madrid): L. F. Llanos, C. Resines, F. M. García Navas y F. J. García Lázaro
Hospital de Barbastro (Huesca): J. A. Molina Guerrero
Hospital de Galdakao (Vizcaya): A. Álvarez González
Hospital Virgen de la Concha (Zamora): A. Fernández Prieto, V. Hernández Sánchez
Hospital Ntra. Sra. de Gracia (Zaragoza): J. M. Gómez Beltrán, E. Gómez Barrena
Hospital de Calatayud (Zaragoza): F. Lope Dieste
Obra Hospitalaria (León): A. Rodríguez González
Hospital de Miranda (Burgos): A. Sáenz León
Hospital de Vinaroz (Castellón): M. A. Valero, A. Bru Pomer

kg/m² (tabla 3). En cuanto a los antecedentes médicos, 138 pacientes (40%) presentaban HTA, 23 (7%) úlcera péptica y 8 (2%) enfermedad cerebrovascular. El 56% de la población de estudio no refirió antecedentes médicos de interés (tabla 4).

Se realizó artroplastia de cadera en el 51% de los pacientes y de rodilla en el 49%. La prótesis fue total en el 95% y parcial en el resto, siendo cementada en el 64% de los casos. Sólo en el 8,8% se trataba de recambio de prótesis y el 2% de reintervenciones. En el 61% de los casos la intervención se realizó con anestesia epidural, mientras que en el 39% se empleó anestesia general. Otros factores de riesgo de ETV recogidos en el estudio fueron: a) el antecedente de ETV previa (3,2%) y b) el tiempo de encamamiento, con una media de encamamiento de 4 días; 0,7 ± 3 días en el preoperatorio y de 3,3 ± 2 días en el postoperatorio.

Tabla 3. Características de los pacientes del estudio (ETV: Enfermedad Tromboembólica Venosa)

Edad media: años ± DE	69 ± 8,5
Sexo femenino	65,8%
Peso kg media ± DE	74,1 ± 11
IMC media ± DE	28,36 ± 4
Antecedentes personales	
HTA	39,8%
Úlcera péptica	36,6%
Enf. cerebrovascular	2,3%
Antecedentes de ETV	3,2%

Medicación

Todos los enfermos recibieron 40 mg de bemiparina (RO-11), es decir 3.500 UI anti-Xa, por vía subcutánea en la pared abdominal 2 horas antes de la cirugía. Esta misma dosis se repitió cada 24 horas durante una media de 13 ± 7 días. Se complementó con: a) medidas físicas en 74 pacientes que se mantuvieron durante una media de 14,35 ± 10 días y b) antiagregantes en el 0,9% de los pacientes y otros anticoagulantes en el 1,2%.

En cuanto a la otra medicación, 37 de ellos recibieron AINE previos a la cirugía administrada a los pacientes (18,6 ± 18 días) y tras la misma cirugía se administraron a 118 (6,4 ± 6 días); otros medicamentos administrados fueron analgésicos antipiréticos (47 pacientes) y antagonistas H2 (8 pacientes).

Criterios de valoración de los objetivos

1. Complicaciones asociadas con la zona quirúrgica: hemorragia, hematoma y otros efectos locales secundarios.

2. Complicaciones hemorrágicas mayores sistémicas: hemorragia gastrointestinal, hematoma retroperitoneal, hemorragia intraocular, ACV hemorrágico y hematuria.

3. Reacciones alérgicas cutáneas o generales.

4. Trombopenia.

5. Test hematológicos y de coagulación (INR, TPPA y plaquetas), al ingreso, a los 3 días de la cirugía y al alta.

6. Incidencia de ETV, diagnosticada por sospecha clínica y confirmándose la TVP por ecografía Doppler y el TEP mediante gammagrafía, arteriografía o necropsia (en el caso de fallecimiento del paciente).

Análisis estadístico

Para todas las variables del estudio se realizó un análisis descriptivo que consistió en la obtención de medidas de tendencia central y de dispersión para variables cuantitativas, y distribución de frecuencias

Tabla 4. Características de la intervención quirúrgica

Tipo de intervención	
Artroplastia de cadera	50,4%
Artroplastia de rodilla	49,3%
Tipo de prótesis	
Total	95%
Cementada	64,1%
Recambio de prótesis	8,8%
Tipo de anestesia	
General	38,9%
Epidural	61,1%

absolutas y relativas para variables cualitativas. Para el estudio de la analítica sanguínea (al ingreso, a los 3 días y al alta), se utilizó la *t* de Student para datos pareados. Todos los análisis estadísticos mencionados se efectuaron utilizando el paquete de análisis estadístico SPSS 7.5.

Resultados

Análisis de eficacia

Se presentaron complicaciones tromboembólicas postquirúrgicas en 5 casos (1,4%), correspondientes a TVP distal diagnosticadas mediante eco Doppler. En ningún caso hubo sospecha clínica de TVP proximal ni de embolismo pulmonar. La intervención realizada en estos pacientes fue en 3 casos una prótesis total de cadera y en 2 una prótesis total de rodilla, sin encontrar diferencias en la edad ni tiempo de encamamiento con el resto de casos.

Análisis de seguridad

En el acto quirúrgico las pérdidas medias fueron de 481 mm³ (mínimo: 20 y máximo: 3.000 cc). Durante el acto quirúrgico se precisaron una media de 1,2 unidades de plasma en 5 pacientes; mientras que transfusión de hematíes fue necesaria en 165 pacientes (47,6%) que recibieron una media de 2 unidades. Sólo 3 pacientes (0,9%) precisaron transfusión de plaquetas con una media de 2 unidades.

Se observaron complicaciones hemorrágicas durante las primeras 48 horas, en 17 pacientes (5,2%), recogiendo una media de 593 mm³ de pérdidas en los drenajes. Se localizaron complicaciones menores a) en la herida quirúrgica en forma de hemorragia (1,7%) o hematoma (13,8%) y b) reacciones locales en forma de equimosis en el punto de inyección en 127 pacientes (36,6%), menor de 2 cm en 95 pacientes y mayor de 5 cm en 2 (tabla 5). Se presentaron

complicaciones hemorrágicas mayores en 2 de los sujetos analizados (0,6%), describiéndose una hemorragia gastrointestinal y un pseudoaneurisma de arteria poplítea.

Sólo se evidenciaron 3 casos (0,9%) de hipersensibilidad a la HBPM del estudio.

Respecto al tratamiento de las complicaciones referidas, en 130 sujetos fue necesaria una transfusión de hematíes con una media de 2 unidades. Fue preciso realizar una transfusión de plasma en 2 pacientes y no se practicó transfusión de plaquetas a ningún paciente. Se administró tratamiento farmacológico a 9 pacientes (4,0%) y fue necesario reintervenir a 1.

Al analizar los controles analíticos (al ingreso, a los 3 días de la intervención y al alta), se registró un descenso significativo en el hematocrito al comparar los valores medios previos al ingreso (40,79%) y al alta (33,21%) de los pacientes. El nivel medio de plaquetas al ingreso (228.200/mm³) mostró un aumento significativo al alta (262.700/mm³). En 5 pacientes se refiere trombopenia, si bien ninguno de estos casos precisó para su recuperación trasfusión de plaquetas o plasma, presentando al alta cifras de plaquetas superiores a 100.000/mm³. No se encontraron modificaciones significativas en el resto de los parámetros analíticos (APTT, INR) (tabla 6).

De los 191 pacientes de los que se dispone de información, el 62% no presentó ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) y el 37% estuvo sólo 1 día. La duración media de la estancia en planta fue de 13,51 ± 7 días, tras los cuales el 88% de los pacientes fue enviado a su domicilio sin complicaciones de interés. Sólo 14 pacientes (4,0%) necesitaron prolongar su estancia en un centro de cuidados mínimos, y los previamente mencionados, con trastornos tromboembólicos u otras complicaciones, fueron finalmente dados de alta.

Tabla 5. Relación de las complicaciones referidas

Complicaciones	n	%
Complicaciones hemorrágicas	17	5,2
Complicaciones hemorrágicas mayores	2	0,6
Reacciones alérgicas	3	0,9
Reacciones locales en el punto de inyección:		
equimosis	127	36,6
otras	2	0,6
Complicaciones asociadas con la herida quirúrgica:		
hemorragia	6	1,7
hematoma	48	13,8
otras	6	1,7

Tabla 6. Evaluación de los parámetros analíticos desde el ingreso al alta hospitalaria

	Al ingreso	A los 3 días	Al alta	p
Hematocrito (%) n = 301	41 ± 5	30,5 ± 5	33 ± 4	< 0,001
Plaquetas (× 10 ⁵ mm ³) n = 291	228,2 ± 55	183,8 ± 53	262,7 ± 97	< 0,001
INR n = 177	1,14 ± 0,61	1,13 ± 0,44	1,13 ± 0,48	n.s.
TTPA(s) n = 231	29,6 ± 9	29,8 ± 8	29,4 ± 7	n.s.

Seguimiento tras el alta

Tras el alta hospitalaria, se mantuvo profilaxis ambulatoria con bemiparina en 237 pacientes (73%). De éstos, el 97% recibió una dosis diaria de 3.500 UI y al resto se le administraron 2.500 UI/día. La duración real del tratamiento profiláctico fue de una media de $23,8 \pm 8$ días. Se realizó un control ambulatorio a los 30 días del alta. Durante este período sólo se registró un caso de TVP distal y en 17 pacientes se registraron complicaciones derivadas de la profilaxis con bemiparina, destacando 8 casos de equimosis en el punto de inyección y 5 hematomas en la herida quirúrgica. 10 pacientes precisaron reingresar en el centro hospitalario, si bien sólo 2 de ellos por trastorno asociado a la profilaxis tromboembólica con bemiparina y ninguno por motivos relacionados con patología trombótica. Sólo se notificó un fallecimiento, ocurrido tras el alta hospitalaria, debido a insuficiencia cardíaca.

Discusión

En los últimos años, se han publicado múltiples ensayos realizados con el fin de determinar la incidencia de fenómenos tromboembólicos en pacientes quirúrgicos y valorar el perfil de seguridad de la heparina y, más concretamente, de las distintas HBPM, en su profilaxis. Al revisar la literatura se observa que la mayor parte de estos estudios, hacen referencia mayoritariamente a la cirugía ortopédica (artroplastia de cadera, de rodilla...).^{16,19,20} Si bien y como recientemente han indicado varios autores, es necesario poner en marcha nuevos estudios que amplíen la experiencia clínica y manejo de las HBPM disponibles en el mercado y que evalúen la eficacia y seguridad de cada una de ellas.^{7,15} Con este fin se presentan aquí los resultados de pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla y en tratamiento profiláctico con una nueva HBPM, bemiparina.

Este estudio, sin embargo, presenta las características propias de un estudio observacional y por tanto, ciertas limitaciones como la ausencia de placebo o fármaco con propiedades similares al del estudio que permita su comparación. Así mismo, presenta el sesgo propio del observador dado que no se trata de un estudio ciego. Aún así los resultados que se presentan aquí se han obtenido en las circunstancias de empleo habituales en la práctica clínica, a diferencia de los ensayos clínicos que suelen abarcar pocos pacientes, generalmente de poblaciones muy seleccionadas en función de estrictos criterios de inclusión y de exclusión y que no permiten detectar reacciones adversas que se presentan con baja frecuencia.

Como se indica en una serie de pacientes sometidos a artroplastia de cadera, la incidencia de TVP fue del 10% con el uso de riviparina y del 9% con enoxaparina;²¹ en otro estudio realizado en pacientes sometidos a artroplastia de cadera o rodilla y en profilaxis con enoxaparina, el 4,1% presentó TVP e incluso 3 pacientes fallecieron por embolismo pulmonar.¹⁶ En nuestro estudio demostramos que una HBPM de segunda generación (bemiparina) es capaz de mejorar aún más los resultados obtenidos, al emplearla profilácticamente en los pacientes quirúrgicos sometidos a artroplastia de cadera o rodilla: en nuestra serie sólo el 1,4% de los sujetos presentó TVP, no registrándose ningún caso de embolismo pulmonar.

En nuestro estudio la eficacia ha sido valorada por la sospecha clínica de ETV, que luego se confirmaba mediante pruebas radiológicas. Siguiendo esta misma pauta podemos comparar, de forma favorable, nuestros resultados con el trabajo de Colwel,⁴ en el que encuentra una prevalencia de ETV del 3,6% en una serie de 1.516 pacientes intervenidos de artroplastias de cadera y utilizando enoxaparina como profilaxis antitrombótica. De igual modo, hemos podido apreciar una buena tolerancia al tratamiento, en relación con otras series, y con el uso de HNF. El número de complicaciones hemorrágicas presentadas durante el acto quirúrgico no fue elevado (sólo un 5,2% de los pacientes, considerándose como complicaciones hemorrágicas mayores un 0,6%, frente al 4,7%² e incluso el 8,3%¹² descrito en la literatura).

Hay que destacar que sólo se ha comunicado un caso de hemorragia gastrointestinal, a pesar de que muchos de los pacientes se encontraban en tratamiento con AINE que hubieran podido facilitar su aparición y un caso de pseudoaneurisma de la arteria poplítea, en el que tras el alta hospitalaria fue necesario el reingreso del paciente. No se registraron hematomas retroperitoneales, hemorragias intraoculares, ACV hemorrágicos, hematuria ni hematomas en relación con la anestesia epidural (aun siendo el procedimiento empleado en el 61% de los casos), como se han descrito últimamente en algunos casos de cirugía ambulatoria.²³

En cuanto a las complicaciones de la zona quirúrgica en el postoperatorio no se han observado diferencias relevantes con respecto a las halladas por otros autores.²¹ Asimismo, en lo concerniente a las manifestaciones locales en el punto de inyección, sólo un 1,6% de los pacientes tratados mostraron equimosis mayores de 5 cm, sin que en ningún caso haya sido necesaria la suspensión del tratamiento por este motivo. Es de reseñar que sólo se produjeron 3 casos de hipersensibilidad a bemiparina.

Por último, debemos destacar que los parámetros analíticos recogidos a lo largo del tratamiento (hema-

tocrito, INR, TTPA...), han sufrido variaciones mínimas con respecto a los existentes previamente al ingreso. Sólo se han descrito 5 episodios de trombopenia (1,5%) asociados al empleo de bemiparina, frente a una incidencia del 2% al 3,3% de algunas series tratadas con HNF, y algo menor en el caso de la HBPM.^{6,8}

En conclusión, la bemiparina se presenta como una HBPM de segunda generación, que se puede uti-

lizar de forma segura y efectiva para el tratamiento profiláctico de la enfermedad tromboembólica en pacientes sometidos a cirugía ortopédica de cadera o rodilla y con riesgo elevado de padecerla, añadiendo a su facilidad de administración (una única dosis diaria), una baja tasa de complicaciones, tanto hemorrágicas como de otra índole.

Bibliografía

1. **Bemiparin Scientific Monograf:** Adis International. Madrid. 1997.
2. **Bergqvist, D; Burmark, US; Flordal, PA; Frisell, J; Hallbook, T; Hedberg, M; Horn, A; Kelty, E; Kvitting, P; Lindhagen, A,** y cols.: Low molecular weight heparin started before surgery as prophylaxis against deep vein thrombosis: 2500 vs. 5000 anti Xa units in 2070 patients. *Br J Surg*, 82: 496-501, 1995.
3. **Clagett, GL; Anderson, FA Jr; Geerts, W; Heit, JA; Knudson, M; Lieberman, JR,** y cols.: Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 114 (5 Suppl): 531S-560S, 1998.
4. **Colwell, CW; Collins, DK; Paulson, R; McCutchen, JW; Bigler, GT; Lutz, S, y Hardwick, ME:** Comparison of enoxaparin and warfarin for the prevention of venous thromboembolic disease after total hip arthroplasty. Evaluation during hospitalization and three months after discharge. *J Bone Joint Surg Am*, 81: 932-940, 1999.
5. **Eikelboom, JW, y Ginsberg, JS:** Preventing thromboembolic complications in older orthopaedic surgery patients: interventions and outcomes. *Drugs Sging*, 15: 297-306, 1999.
6. **Fabris, F; Luzzatto, G; Stefani, PM; Girolami, B; Cella, G, y Girolami, A:** Heparin-induced thrombocytopenia. *Haematologica*, 85: 72-81, 2000.
7. **Gallus, AS:** Applying risk assessment models in orthopaedic surgery: overview of our clinical experience. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 10 (Suppl 2): S53-61, 1999.
8. **Ganzer, D; Gutezeit, A, y Mayer, G:** Potentials risks in drug prevention of thrombosis— low-molecular-weight heparin versus standard heparin. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 137: 457-461, 1999.
9. **García Frade, LJ, y Peñarubia, M.ªJ:** Relación estructura química-actividad de las heparinas de bajo peso molecular ¿hacia una segunda generación de heparinas de bajo peso molecular? *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*, 13: 7-13, 2000.
10. **Gross, M; Anderson, DR; Nagpal, S, y O'Brien, B:** Venous thromboembolism after total hip or knee arthroplasty: a survey of Canadian orthopedic surgeons. *Can J Surg*, 42: 457-461, 1999.
11. **Hirsh, J, y Levine, MN:** Low molecular weight heparin. *Blood*, 79: 1-17, 1992.
12. **Kakkar, VV; Boeckl, O; Boneu, B; Bordenave, L; Brehm, OA; Brucke, P; Coccheri, S; Cohen, AT; Galland, F; Haas, S; Jarrige, J; Koppenhagen, K; LeQuerrec, A; Parraguette, E; Prandoni, P; Roder, JD; Roos, M; Ruschemeyer, C; Siewert, JR; Vinazzar, H, y Wenzel, E:** 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*, 21: 2-8; discussion 8-9, 1997.
13. **Kakkar, VV; Howes, J; Sharma, V, y Kadziola, Z:** Comparative, Double-blind, Randomised Trial of a New Second Generation LMWH (Bemiparin) and UFH in the Prevention of Post-operative Venous Thromboembolism in Patients Undergoing Hip arthroplasty. *Thromb Haemost*, 83: 523-529, 2000.
14. **Kumar, R; McKinney, WP, y Raj, G:** Perioperative prophylaxis of venous thromboembolism. *Am J Med Sci*, 306: 336-344, 1993.
15. **Lassen, MR; Backs, S; Borris, LC; Kalfott-Sorensen, M; Coff-Ganes, H, y Jepsen, E:** Deep-vein thrombosis prophylaxis in orthopedic surgery: hip surgery. *Semin Thromb Hemost*, 25 (Suppl 3): 79-82, 1999.
16. **Leclerc, JR; Gent, M; Hirsh, J; Geerts, WH, y Ginsberg, JS:** The incidence of symptomatic venous thromboembolism during and after prophylaxis with enoxaparin: a multiinstitutional cohort study of patients who underwent hip or knee arthroplasty. Canadian Collaborative Group. *Arch Intern Med*, 158: 873-878, 1998.
17. **Martínez Brotons, F:** ¿La eficacia y seguridad de las heparinas de bajo peso molecular dependen de la actividad anti-Fxa y anti-FIIa? Otras actividades antitrombóticas de las HBPM. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasia*, 13: 63-68, 2000.
18. **Moreno González, E; Fontcuberta, J; De la Llama, F, y EMRO (Grupo Estudio Multicéntrico RO-11):** Prophylaxis of thromboembolic disease with RO-11 (ROVI), during abdominal surgery. *Hepato-Gastroenterology*, 43: 744-747, 1996.
19. **Nurmohamed, MT; Rosendaal, F; Büller, HR; Dekker, E; Hommes, DW; Vanderbroucke, JP,** y cols.: Low —molecular-weight heparin versus standard heparin in general orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet*, 340: 152-156, 1992.
20. **Planes, A; Samama, MM; Lensing, AW; Büller, HR; Barre, J; Vochelle, N, y Beau B:** Prevention of deep vein thrombosis after hip replacement—comparison between two low-molecular heparins, tinzaparin and enoxaparin. *Thromb Haemost*, 82: 22-25, 1999.
21. **Planes, A; Vochelle, N; Fagola, M, y 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*, 9: 499-505, 1998.
22. **Prevention of Venous Thromboembolism International Consensus Statement (Guidelines according to scientific evidence).** *Int Angiol*, 16: 3-38, 1997.
23. **Porterfield, WR, y Wu, CL:** Epidural hematoma in an ambulatory surgical patient. *J Clin Anesth*, 9: 74-77, 1997.
24. **Samama, MM:** Applying risk assessment models in general surgery: effective risk stratification. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 10 (Suppl 2): S79-84, 1999.
25. **Weitz, J:** Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med*, 4: 688-698, 1997.