

Anestesia locorregional, trombotoprofilaxis y su relación con el desarrollo de hematoma espinal



Juan V. Llau Pitarch, Raquel Ferrandis Comes y Marisa García Pérez

Servicio de Anestesiología-Reanimación y Terapia del Dolor. Hospital Clínic Universitari. Valencia. España.

El hematoma espinal es una complicación infrecuente pero importante de la anestesia neuroaxial, ya sea epidural o subaracnoidea. Su incidencia se estima en un caso por cada 150.000 anestésicos epidurales y menos de un caso por cada 220.000 anestésicos subaracnoideos¹.

Aunque la frecuencia real de hematoma espinal en los pacientes a los que se realiza una anestesia neuroaxial y que concomitantemente reciben una heparina de bajo peso molecular (HBPM) como trombotoprofilaxis en el perioperatorio es difícil de determinar, se calcula que en EE.UU. dicha incidencia puede llegar a ser de un caso por cada 3.000 anestésicos epidurales y un caso de cada 40.000 anestésicos subaracnoideos². Dicha incidencia, de 5 a 50 veces superior a la clásicamente asociada con la anestesia neuroaxial *per se*¹, puede estar relacionada tanto con el uso indiscriminado de las HBPM en el momento de realizar el acto quirúrgico y la técnica anestésica, sin guardar intervalo de seguridad alguno, como con la mayor tasa de notificación de reacciones adversas.

En EE.UU., desde el año 1993 hasta abril de 1998 se habían comunicado 40 casos de hematoma espinal asociados a HBPM³. En este contexto, es de destacar que a la mayoría de los pacientes se les colocó un catéter para administración de analgesia en el postoperatorio o recibían algún fármaco adicional que alteraba también la hemostasia.

En Europa existen datos limitados sobre la incidencia de hematoma espinal asociado a trombotoprofilaxis con HBPM. Hasta el año 1998, se había notificado un total de 12 casos de hematoma epidural o espinal: 6 casos en los países escandinavos, tres en Francia, dos en Alemania y uno en Italia⁴.

El objetivo de la presente revisión es analizar los casos de hematoma epidural o espinal ocurridos en España con el uso de anestesia epidural o subaracnoidea y su posible asociación con el empleo de las HBPM como trombotoprofilaxis. Se hace especial hincapié en las circunstancias de administración de los fármacos en relación con las recomendaciones recientemente publicadas para incrementar la seguridad de la práctica de las anestésicos neuroaxiales en cuanto a intervalo de seguridad entre la administración de la HBPM y la realización de la técnica anestésica o la retirada del catéter epidural si se hubiera implantado, la administración

preoperatoria de la HBPM, su dosificación, la asociación con la administración de otros fármacos que alteren la hemostasia, etcétera.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica de artículos publicados entre los años 1998 y 2002, a través de MEDLINE y de diversos buscadores de Internet en español. Las palabras clave utilizadas para la búsqueda fueron: hematoma epidural/espinal, *epidural/spinal hematoma*; anestesia epidural/espinal, *epidural/spinal anesthesia*; heparina, *heparin*; heparina de bajo peso molecular, *low-molecular-weight heparin*, y casos clínicos, *case reports*. Adicionalmente, se realizó una búsqueda manual de revistas españolas y libros de comunicaciones a congresos del ámbito de la cirugía y la anestesiología-reanimación publicados en España en el mismo período.

Resultados

Se encontraron 8 publicaciones o resúmenes presentados en congresos que incluían 8 casos de hematoma espinal asociados a anestesia epidural, subaracnoidea o combinada epidural/general⁵⁻¹². Los detalles clínicos y referentes a anestesia y HBPM están recogidos en las tablas 1 y 2, respectivamente.

Los pacientes eran en su mayoría varones, en proporción de 3 a 1 con respecto a las mujeres. La media de edad de los pacientes fue de 72 años (límites, 61-82) (tabla 1).

En los 8 casos se utilizó una HBPM como trombotoprofilaxis: enoxaparina en tres casos^{6,7,12}, nadroparina en dos casos^{9,10}, dalteparina en un caso⁵ y en los otros dos casos no se especificó el tipo de HBPM^{8,11}. El tipo de anestesia utilizada fue epidural en 6 casos^{5,7-10,12}, subaracnoidea en un caso⁶ y combinada epidural y general en otro caso¹¹ (tabla 2).

La indicación para la utilización de la heparina de bajo peso molecular fue la trombotoprofilaxis en el perioperatorio en todos los casos.

Las dosis utilizadas para las HBPM correspondieron a las de profilaxis de alto riesgo en 7 ocasiones^{5-10,11} y riesgo moderado en una ocasión¹¹ (tabla 2). En uno de los casos de enoxaparina, se administraron dos dosis de alto riesgo (40 mg) con un intervalo de 4 h junto con un fármaco antiinflamatorio no esteroideo en el período preoperatorio⁶, mientras que en los dos casos de nadroparina se administró una dosis de alto riesgo cada 12 h^{9,10} en lugar del intervalo autorizado cada 24 h¹³.

Con respecto al intervalo de tiempo entre la dosis de HBPM y la inserción o retirada del catéter, transcurrieron menos de 12 h en 6 de los 8 casos (límites, 1-8,5 h)^{5,7-11}, aunque en uno de ellos la retirada fue accidental debido a movilización del paciente⁷. El intervalo entre la inserción del catéter y la siguiente dosis de HBPM fue inferior a 4 h en un caso⁸. Finalmente, en dos casos se respetaron los intervalos de seguridad^{6,12}, aunque en uno de ellos se utilizó el doble de la dosis diaria recomendada de HBPM⁶ (tabla 2).

Este artículo ha sido presentado en parte como póster al 4th Annual NATA Symposium, celebrado en Londres entre el 14 y 15 de abril de 2003, y se recoge en el libro de resúmenes como: «P-43.-JV Llau, R. Ferrandis, P Caro, JL Jover, FJ Belda. Cases of Spinal Hematoma Associated With Low-Molecular-Weight Heparins and Neuraxial Anesthesia: Spanish Experience».

Correspondencia: Dr. J.V. Llau Pitarch.
Servicio de Anestesiología-Reanimación y Terapia del Dolor.
Hospital Clínic Universitari. Valencia. España.
Correo electrónico: juanvllau@terra.es

Recibido el 5-5-2003; aceptado para su publicación el 22-5-2003.

TABLA 1

Datos clínicos de los casos de hematoma espinal asociado a anestesia neuroaxial y heparinas de bajo peso molecular

Autor, año	Edad/sexo	Historia clínica	Síndrome	Hematoma	Tiempo hasta tratamiento (h)	Tratamiento	Desenlace
Blasi et al ⁵ , 1998	61/V	Cáncer de pulmón. Bilobectomía derecha	SIMC	D6-D8	–	Suspensión HBPM	Recuperación sin secuelas
Sistac et al ⁶ , 2001	62/V	HTA. Cirugía fractura de tibia	SMC	D7-L4	–	Corticoides	Recuperación sin secuelas
Ferré et al ⁷ , 2001	77/V	EPOC. Artrosis. Cirugía de rodillas	SMI	L3	–	Corticoides	Recuperación con secuelas (discreta paraparesia)
Rodríguez-Arias et al ⁸ , 2001	81/V	Obesidad. HTA. Artroscopia de rodilla	Dolor	D12-L4	8	Laminectomía	Recuperación sin secuelas
Aragón et al ⁹ , 2002	69/M	HTA. Arteriopatía. Bypass arteria femoral	SMI	L2-L4	–	Laminectomía	Recuperación con secuelas (paraparesia, vejiga espástica)
Miró et al ¹⁰ , 2002	82/V	FA. EP. EPOC. Cáncer rectal. Laparotomía	SMI	D5-D11	–	Laminectomía	Muerte por insuficiencia respiratoria y arritmias
Cabrera et al ¹¹ , 2002	69/V	Cáncer rectal. Resección anterior rectal	SMI	D6-D12	31	Laminectomía	Recuperación sin secuelas
Del Cojo et al ¹² , 2002	72/M	Cirugía no especificada	–	D12-L3	–	Laminectomía	Recuperación motora total. Parestesias glúteo izquierdo

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; V: varón; M: mujer; SIMC: sensitivo incompleto, motor completo; HTA: hipertensión arterial; SMC: sensitivomotor completo; EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; SMI: sensitivomotor incompleto; FA: fibrilación auricular; EP: embolia pulmonar.

TABLA 2

Detalles sobre la técnica anestésica, heparinas de bajo peso molecular e intervalos de seguridad

Autor	Técnica	Punción traumática	Terapia anticoagulante HBPM y otros	Tiempo entre HBPM e inserción de catéter (h)	Tiempo entre inserción de catéter y HBPM (h)	Tiempo entre HBPM y retirada de catéter (h)	¿Intervalo seguridad? ^a	¿Dosis correcta? ^b
Blasi et al ⁵	Epidural	No	Dalteparina (5.000 UI/24 h)	–	–	5	No	Sí
Sistac et al ⁶	Raquidea	–	Enoxaparina (4.000 UI), 2 dosis en 4 h	12	–	–	Sí ^c	No
Ferré et al ⁷	Epidural	No	Enoxaparina (4.000 UI/24 h)	–	–	8,5 ^d	No	Sí
Rodríguez-Arias et al ⁸	Epidural	No	HBPM (5.000 UI/24 h)	–	3	4	No	Sí
Aragón et al ⁹	Epidural	No	Nadroparina (3.800 UI/12 h)	–	7	2	No	No
Miró et al ¹⁰	Epidural	No	Nadroparina (3.800 UI pre y 5.700 UI/12 h post)	6	–	1	No	No
Cabrera et al ¹¹	Epidural + general	No	HBPM (2.500 UI/24 h)	–	–	8	No	Sí
Del Cojo et al ¹²	Epidural	No	Enoxaparina (4.000 UI/24 h)	–	12	Hematoma con catéter <i>in situ</i>	Sí	Sí

HBPM: heparinas de bajo peso molecular; Raquídea: subaracnoidea; pre: dosis preoperatoria; post: dosis postoperatoria.

^aSegún recomendaciones vigentes¹⁴⁻¹⁹; ^bsegún Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2002¹³; ^cno se siguieron las recomendaciones de seguridad en cuanto a la dosificación de la HBPM como tromboprofilaxis; ^dretirada accidental.

El cuadro clínico consistió en: síndrome sensitivomotor incompleto (4 casos), sensitivomotor completo (un caso), sensitivo incompleto y motor completo (un caso) y dolor (un caso) (tabla 1).

El método diagnóstico confirmatorio fue la resonancia magnética en todos los casos. La localización del hematoma en la resonancia magnética fue dorsal en tres casos, dorsolumbar en otros tres casos y lumbar en dos casos (tabla 1).

Se realizó tratamiento quirúrgico (laminectomía) en 5 de los 8 pacientes. En 4 casos los pacientes se recuperaron sin secuelas, en dos la recuperación fue casi completa, en uno persistieron secuelas importantes⁹ y en el caso restante el paciente falleció por insuficiencia respiratoria y arritmias cardíacas¹⁰ (tabla 1).

Discusión

En la mayoría de los casos españoles analizados de hematoma espinal asociados a anestesia neuroaxial y tromboprofilaxis, no se respetaron los intervalos de seguridad recomendados entre la inserción o retirada del catéter y la administración de la HBPM¹⁴⁻¹⁹, y en tres casos la dosis diaria de HBPM fue más alta de la recomendada¹³. En un alto porcentaje de casos, el hematoma se desencadenó tras la retirada del catéter, lo cual está en consonancia con lo descrito en la bibliografía²⁰⁻²².

Hoy día es indiscutible la necesidad de realizar tromboprofilaxis en pacientes quirúrgicos^{23,24}, ocupando un lugar predominante las HBPM por su buena relación riesgo/beneficio, la administración de una única dosis diaria y el hecho de no necesitar monitorización²⁵. Asimismo, la anestesia neuroaxial, en determinadas indicaciones y circunstancias clínicas, puede presentar beneficios con respecto a la anestesia general en cuanto a reducción de mortalidad^{26,27} y otras complicaciones perioperatorias graves^{27,28}. Ambos hechos han contribuido al uso creciente y concomitante de tromboprofilaxis quirúrgica y anestesia neuroaxial, utilizadas en nuestro medio de manera conjunta entre el 61 y el 94% de las intervenciones de cirugía ortopédica de miembros inferiores^{29,30} y hasta el 62% de intervenciones en cirugía general³¹. La práctica de anestesia neuroaxial y tromboprofilaxis con HBPM es, por tanto, una combinación ampliamente utilizada y, a la vez, eficaz y segura. No obstante, deben respetarse unas precauciones básicas de seguridad.

Las recomendaciones de seguridad en pacientes sometidos a anestesia neuroaxial que reciben una HBPM como tromboprofilaxis se han recogido en diversas directrices de consenso de sociedades científicas¹⁴⁻¹⁶ y documentos oficiales de autoridades reguladoras¹⁷⁻¹⁹. No obstante, es necesario mencionar que las medidas de obligado cumplimiento en nuestro país, aunque no difieren sustancialmente de las

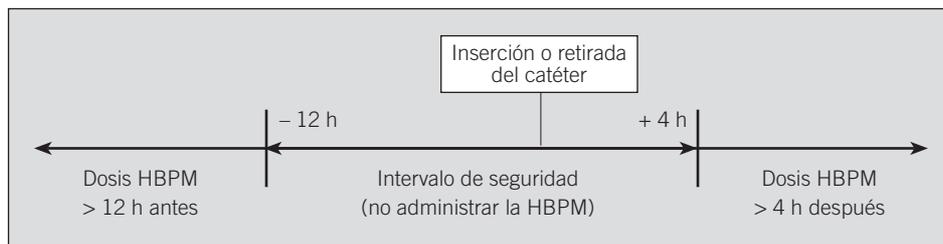


Fig. 1. Intervalo de seguridad recomendado entre la administración de una heparina de bajo peso molecular (HBPM) y la aplicación de anestesia neuroaxial.

proporcionadas por las directrices de consenso, son las detalladas en la circular 10/2001, de 11 de octubre, de la Agencia Española del Medicamento, publicada en el BOE con fecha 5 de noviembre de 2001²². Dicha circular está en consonancia con lo recomendado por las citadas publicaciones y marca el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la administración de heparina en dosis profilácticas y la inserción o retirada de un catéter subaracnoideo o epidural; este intervalo es de al menos 12 h para las HBPM y de 4 h para las heparinas no fraccionadas. Asimismo, el intervalo de tiempo que debe transcurrir entre la inserción o retirada del catéter y la administración de una dosis de HBPM es de al menos 4 h (fig. 1).

Otro aspecto importante de la mencionada circular²² es que establece la contraindicación para la utilización de anestesia regional en los pacientes que reciban heparina con fines de tratamiento y no de profilaxis. Finalmente, se subraya la necesidad de extremar la vigilancia postoperatoria para la detección temprana del hematoma espinal. La afección neurológica tiende a ser reversible cuando se realiza una laminectomía en las primeras 8 h desde el inicio de los síntomas¹⁴.

Por otra parte, el buen empleo de los medicamentos, siguiendo la posología y pauta de administración autorizadas, es también indispensable a la hora de prevenir reacciones adversas. Las HBPM poseen propiedades diferenciales clínicas y farmacológicas, por lo que no son intercambiables³², debiéndose respetar la dosificación y el modo de administración de cada una de ellas¹³ (tabla 3). A la hora de respetar los intervalos de seguridad recomendados y minimizar el riesgo de hematoma espinal, puede ser de gran utilidad la práctica de profilaxis de inicio en el postoperatorio, aunque en la actualidad dicha pauta solamente está aprobada en España para la bempiparina³⁰.

En resumen y como conclusión, en la mayoría de los casos españoles revisados de hematoma espinal asociado a anestesia neuroaxial y administración de una HBPM como trombopprofilaxis no se respetaron los intervalos de seguridad recomendados, y el momento de la retirada del catéter fue crítico para el desencadenamiento del hematoma. Es por tanto muy importante hacer hincapié en que se debe respetar el intervalo de tiempo de al menos 12 h entre la adminis-

tración de la HBPM y la inserción o retirada del catéter. Una vez retirado, la siguiente dosis de HBPM no se debe administrar hasta al menos 4 h después. A fin de minimizar el riesgo de hematoma espinal puede ser de gran utilidad la práctica de profilaxis de inicio en el postoperatorio.

Agradecimiento

Los autores agradecen al Dr. Antonio Gómez Outes, del Departamento Médico de Laboratorios Farmacéuticos Rovi S.A., su colaboración en la reducción del artículo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tryba M. Epidural regional anesthesia and low molecular weight heparin. *Pro Anesthesiol Intensivmed Noffallmed Schmerzther* 1993;28:179-81.
2. Schroeder DR. Statistics. detecting a rare adverse drug reaction using spontaneous reports. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23:183-9.
3. Horlocker TT. Low molecular weight heparin and neuraxial anesthesia. *Thromb Res* 2001;101:V141-54.
4. Tryba M. European practice guidelines: thromboembolism prophylaxis and regional anesthesia. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(Suppl 2):178-82.
5. Blasi A, Fita G, Gomar C, Adalia R, Jiménez MJ. Hematoma epidural tras la retirada de un catéter epidural. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 1998;45: 2945-7.
6. Sistac JM, Serrano V, García N, Vilá J, Guerrero F, Martínez T. Hematoma subdural tras raquianestesia y administración de heparina profiláctica. Comunicación presentada al «XXV Congreso de la SEDAR», Tenerife, junio 2001. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001;48(Supl 1):90.
7. Ferré MA, Moreno I, Mateu F, Napal T, Través N, Pelegrín F. Hematoma epidural tras retirada accidental de catéter. Comunicación presentada al «XXV Congreso de la SEDAR», Tenerife, junio 2001. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2001;48(Supl 1):102.
8. Rodríguez-Arias CA, Martínez R, Mac-Veigh I, Taboada M. Hematoma epidural lumbar, anestesia epidural y heparinas de bajo peso molecular. *Neurocirugía* 2001;12:509-12.
9. Aragón F, Pérez-Bustamante F, Aragón MC, Martínez E, Otero J, Velázquez A, et al. Hematoma epidural tras la retirada del catéter de epidural lumbar. Comunicación presentada al «VIII ESRA Local Meeting, Barcelona, 29 mayo-1 junio 2002. Libro de comunicaciones orales libres. 101.
10. Miró P, Sala X, Gomar C. Hematoma peridural tras anestesia epidural torácica en un paciente tratado con nadroparina. Comunicación presentada al VIII ESRA Local Meeting, Barcelona, 29 mayo-1 junio 2002. Libro de comunicaciones orales libres: 102.
11. Cabrera A, Ormaque I, López Obarrio L, Quintanilla M, Gabarrós A, Fuentes J, et al. Hematoma epidural tras la retirada de un catéter a un paciente sin trastornos de la coagulación. *Rev Esp Anestesiol Reanim* 2002;49:272-5.
12. Del Cojo E, Macías JP, Torrado MD, Alfonso F, Martín ML. Hematoma epidural en anestesia combinada neuroaxial. Comunicación presentada a la XLVII Reunión Anual de la AAEARTD. Libro de comunicaciones libres: 96.

TABLA 3

Pautas posológicas para la trombopprofilaxis quirúrgica con heparinas de bajo peso molecular autorizadas en España^a

Tipo de HBPM	Posología en cirugía general (riesgo moderado) Inicio autorizado de profilaxis	Posología en cirugía ortopédica (algo riesgo) Inicio autorizado de profilaxis
Bempiparina	2.500 UI/24 h. Inicio 2 h antes o 6 h después de la cirugía	3.500 UI/24 h. Inicio 2 h antes o 6 h después de cirugía
Dalteparina	2.500 UI/24 h. Inicio de 2 a 4 h antes de la cirugía	5.000 UI/24 h. Inicio de 2 a 4 h antes de la cirugía
Enoxaparina	2.000 UI/24 h (20 mg). Inicio 2 h antes de la cirugía	4.000 UI/24 h (40 mg). Inicio 12 h antes de la cirugía
Nadroparina	2.850 UI/24 h (0,3 ml). Inicio de 2 a 4 h antes de la cirugía	2.850-5.700 UI/24 h (0,3-0,6 ml) ^b . Inicio 12 h antes de la cirugía
Tinzaparina	3.500 UI/24 h. Inicio 2 h antes de la cirugía	4.500 UI/24 h ^c o 50 UI/kg/día ^d . Inicio 12 ^e o 2 h ^d antes de la cirugía

HBPM: heparina de bajo peso molecular. ^aFuente: Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2002¹³; ^bdosis ajustada al peso corporal: < 70 kg: desde el preoperatorio hasta el tercer día, 2.850 UI anti-Sz (0,3 ml) y a partir del cuarto día, 3.800 UI anti-Xa (0,4 ml); > 70 kg: desde el preoperatorio hasta el tercer día, 3.800 UI anti-Xa (0,4 ml) y a partir del cuarto día, 5.700 anti-Xa (0,6 ml); ^cpacientes con peso corporal entre 60 y 90 kg; ^dpacientes con peso corporal < 60 kg o > 90 kg.

13. Catálogo de Especialidades Farmacéuticas, 2002. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2002; p. 534-8.
14. Llau JV, De Andrés J, Gomar C, Gómar-Luque A, Hidalgo F, Sahagún J, et al. Fármacos que alteran la hemostasia y técnicas regionales anestésicas y analgésicas: recomendaciones de seguridad (foro de consenso). *Rev Soc Esp Dolor* 2001;8:337-48.
15. Gogarten W, Van Aken H, Wulf H, Klose R, Vandermeulen E, Harenberg J. Regional anaesthesia and thromboembolism prophylaxis/anticoagulation. *Anaesthesiol Intensivmed* 1997;12:623-8.
16. Horlocker TT, Wedel DJ. Neuroaxial block and low-molecular-weight heparin: balancing perioperative analgesia and thromboprophylaxis. *Reg Anesth Pain Med* 1998;23(6 Suppl 2):164-77.
17. Lumpkin MM. FDA public health advisory. *Anesthesiology* 1998;88:27A-8A.
18. The European Agency for the Evaluation of Medical Products. Committee for Proprietary Medical Products. Minimum SPC Wording for Unfractionated Heparins and Low Molecular Weight Heparins regarding the Risk of Epidural or Spinal Haematoma agreed by the PhVWP in November 2000. EMEA/CPMP/PhVWP/44452/00. Disponible en: <http://www.emea.org/emea.html>
19. Circular 10/2001, de 11 de octubre, de la Agencia Española del Medicamento, relativa a la información que debe figurar en las fichas técnicas de las especialidades farmacéuticas que contienen heparinas no fraccionadas o heparinas de bajo peso molecular, sobre el riesgo de aparición de hematomas espinales o epidurales. BOE n.º 265, 5 de noviembre 2001; p. 40133.
20. Vandermeulen EP, Van Aken H, Vermeylen J. Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg* 1994;79:1165-77.
21. Wulf H. Epidural anaesthesia and spinal haematoma. *Can J Anaesth* 1996;43:1260-71.
22. Vandermeulen E, Gogarten W, Van Aken H. Risks and complications following peridural anesthesia. *Anaesthesist* 1997;46(Suppl 3):179-86.
23. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S-75S.
24. Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001;20:1-37.
25. Llau JV, Hoyas L, Ezpeleta J, García-Polit J, Barberá M, Santes MJ. Heparinas de bajo peso molecular: implicaciones en anestesia y reanimación. *Rev Esp Anestesiol Reanin* 1997;44:70-8.
26. Parker MJ, Handoll HHG, Griffiths R. Anaesthesia for hip fracture surgery in adults (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2002. Oxford: Update Software.
27. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, Van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural or spinal anaesthesia: results form overview of randomised trials. *BMJ* 2000;321:1493-7.
28. Eriksson BI, Whille-Joergensen 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;337:1329-35.
29. Fenollosa J, Seminario P. Eficacia y seguridad de bemparina en la profilaxis del tromboembolismo venoso en cirugía ortopédica. *Rev Ortop Traumatol* 2001;6:460-5.
30. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, Paz-Jiménez J, Planès A, for the Bemparin Study Group in Knee Arthroplasty. Efficacy and safety of Bemparin compared with Enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. A randomized double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2003;1:425-32.
31. Hidalgo M, Figueroa JM. Prophylaxis of venous thromboembolism in abdominal wall surgery. *Hernia* 2000;4:242-7.
32. Hirsh J, Warkentin TE, Shaughnessy SG, Anand SS, Halperin JL, Raschke R, et al. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanisms of action, pharmacokinetics, dosing, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 2001;119:64S-95S.