

TEMAS DE ACTUALIZACIÓN

Profilaxis de la enfermedad tromboembólica en la cirugía de cadera y rodilla

Prophylaxis of thromboembolic disease in hip and knee surgery

GIL GARAY, E.

Departamento de COT. Hospital «La Paz». Departamento de Cirugía. Universidad Autónoma. Madrid.

RESUMEN: Se realiza una revisión bibliográfica sobre la incidencia de la enfermedad tromboembólica en la cirugía, tanto electiva como urgente de cadera y rodilla, abordándose a continuación aspectos como la necesidad de la profilaxis, los diferentes métodos para la misma y la duración de ésta. Finalmente se comentan algunos aspectos sobre las implicaciones de la profilaxis de esta enfermedad y la anestesia intra o peri-raquídea.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad tromboembólica venosa (ETEV). Profilaxis de la ETEV. Artroplastia de cadera. Artroplastia de rodilla. Fracturas de la extremidad inferior. Anestesia intra o peri-raquídea.

ABSTRACT: A literature review was made of the incidence of thromboembolic complications during scheduled or emergency hip and knee surgery. The need for, methods, and duration of prophylaxis are discussed. Finally, the implications of thromboembolic prophylaxis for hip and knee surgery and spinal and perispinal anesthesia are commented.

KEY WORDS: Thromboembolic venous disease (TEVD), TEVD prophylaxis. Hip arthroplasty. Knee arthroplasty. Lower limb fractures. Spinal.

La publicación de trabajos sobre diferentes aspectos de la enfermedad tromboembólica venosa (ETV) en el contexto de la Cirugía Ortopédica y Traumatología, ha registrado un progresivo incremento en las revistas y reuniones científicas de la especialidad a partir de los últimos años del decenio de los 70 y mucho más, recientemente, siendo incluso el tema seleccionado para iniciar la serie de monografías de la Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y

Traumatología (SECOT).³⁰ Sin embargo, algunos aspectos siguen sin aclararse completamente; incluso algunos autores han planteado si la profilaxis proporciona una reducción del riesgo de fallecimiento por embolismo pulmonar, si es necesario prolongar la profilaxis y cuánto tiempo, cuál es el mejor método de profilaxis, el papel de nuevos agentes farmacológicos, la relación coste-eficacia de los diferentes métodos, la incidencia de complicaciones hemorrágicas en anestias regionales con administración coincidente de heparinas de bajo peso molecular (HBPM), etc. En este trabajo se pretende abordar esos temas controvertidos a la luz de la literatura revisada.

Incidencia de la ETEV en la cirugía de cadera y rodilla

La incidencia de ETEV en Cirugía Ortopédica y Traumatología es alta en términos generales, ya que coinciden habitualmente los tres factores que definen la llamada triada de Virchow de la enfermedad tromboembólica: a) lesión del endotelio vascular, por el traumatismo o la cirugía; b) estasis o enlentecimiento del flujo sanguíneo, por el encamamiento y/o la inmovilización, y c) alteraciones de la coagulabilidad, situación constante durante una agresión traumática o quirúrgica. A consecuencia de ello en muchos trabajos se toman algunas de las situaciones clínicas frecuentes en nuestra especialidad como modelo para la evaluación de la eficacia de los métodos terapéuticos. En cirugía protésica de cadera, sin profilaxis, la incidencia de TVP llega al 80% en algunas series,^{6,13} aunque la incidencia media, tomando como base el grupo control o el grupo placebo de series comparativas, es del 51%,¹² siendo más de la mitad de dichas TVP proximales. La incidencia de embolismos pulmonares oscila entre el 0,7 y el 30%, con una mortalidad entre el 0,34 y el 6%.¹² Sin embargo, en las fracturas del extremo proximal del fémur, mientras que la incidencia de TVP es similar a la existente en artroplastias electivas de cadera (36-60%), con aproximadamente la mitad de ellas proxi-

Correspondencia:

Dr. E. GIL GARAY.
HRT La Paz, planta 1ª.
Paseo Castellana, 261.
28046 Madrid.

Recibido: Enero de 2000.

Aceptado: Febrero de 2001.

males,¹² los embolismos pulmonares son mucho más frecuentes, entre el 4,3 y el 24%, siendo fatales entre el 3,6 y el 12,9%.^{12,31,36}

En cirugía de rodilla, la incidencia de TVP tras artroplastias oscila entre el 40 y el 84%,^{14,72} de las que son proximales únicamente entre el 9 y el 20%, con episodios de embolismo pulmonar del 1,8 al 7%, siendo fatales del 0,2 al 0,7%.^{2,12,42,71} En otros procedimientos de menor agresión y/o duración, como la cirugía artroscópica de rodilla, la incidencia de TVP oscila entre el 3,5 y el 8%, y las de embolismo pulmonar, del 8% en el asintomático y del 1% en el sintomático.^{67,84} En casos de traumatismos de la rodilla y distales a ésta, tratados con inmovilización y/o descarga, la incidencia oscila entre el 4,3 y el 16,5%.^{43,69}

Finalmente, en politraumatizados con afectación de MM.II., aunque difícil de evaluar, la incidencia de complicaciones tromboembólicas llega hasta el 67% de los casos.^{29,51}

¿Es necesaria la profilaxis?

A la vista de los datos expresados y aunque se pueden encontrar opiniones discordantes que sostienen que la profilaxis farmacológica no parece disminuir el riesgo de fallecimiento tras la artroplastia de cadera,^{54,80} trabajos exhaustivos de revisión de la literatura y las conferencias de consenso de expertos se recomienda la profilaxis de la enfermedad tromboembólica tras cirugía del miembro inferior, asociando a los métodos físicos los farmacológicos.^{12,55} La profilaxis no sólo es necesaria para reducir la mortalidad derivada de un tromboembolismo pulmonar, sino también para disminuir la posibilidad de retrombosis (con una incidencia acumulativa del 17,5% a los dos años y del 30,3% a los 8 años)⁶¹ y de aparición de un síndrome posttrombótico (que oscila entre el 29 y el 41% a medio plazo,^{40,61} si bien su incidencia probablemente sea menor en los casos secundarios a cirugía electiva del miembro inferior en los que no concurren otros factores de riesgo).^{63,79}

Analizando el problema desde una perspectiva económica, la aparición de un episodio tromboembólico pone en peligro la vida del paciente, por sí mismo y por las medidas terapéuticas a emplear; además, alarga la estancia hospitalaria o es causa de reingreso, consumiendo muchos más recursos. Igualmente, la aparición de secuelas derivadas de un síndrome posttrombótico es motivo de bajas laborales y de repetidos tratamientos médicos. Diversos trabajos han demostrado que la relación coste/beneficio de la profilaxis es claramente mejor que la ausencia de ésta. Teniendo en cuenta las estancias hospitalarias, los fármacos utilizados en el tratamiento y su administra-

ción, los controles de laboratorio necesarios, las medidas de diagnóstico y, eventualmente, las indemnizaciones, la profilaxis resulta claramente beneficiosa en términos de ahorro frente a la no aplicación de la misma.^{2,4,57,58} Otro aspecto que se abordará más adelante, cual es el de la prolongación de la profilaxis tras el alta hospitalaria, también representa un ahorro en función de los casos de tromboembolismo evitados.²¹

¿Cuál es el método óptimo?

La primera opción entre las estrategias ante la enfermedad tromboembólica sería la de realizar un despijaje de la enfermedad, con medios tanto clínicos como complementarios, de forma sistemática, tratando sólo aquellos casos en los que se detecte la enfermedad. Esta orientación frente al problema tiene el gran inconveniente de no prevenir la enfermedad, manteniéndose por tanto el riesgo de fallecimiento por embolismo pulmonar, y sin que ni siquiera demuestre resultar más barata.⁵⁷ La otra opción sería la profilaxis primaria, ya sea con medidas físicas o farmacológicas o mediante la combinación de ambas.

Medidas físicas

Su uso está dirigido a prevenir la estasis venosa. En este sentido, se han propuesto medidas tan simples como la elevación de los pies de la cama en los encamados; la aplicación de vendajes o de medias elásticas hasta la raíz del muslo y de compresión decreciente, ya que las medias distales a la rodilla parecen ser contraproducentes⁹ como la movilización activa precoz, levantando al paciente lo antes posible y estimulando en todo momento la realización de contracciones musculares isométricas. Con ello se ha conseguido disminuir la frecuencia de ETV,¹ si bien no existen estudios bien diseñados que permitan comparar la eficacia de las medidas físicas mencionadas aplicadas de forma aislada con pacientes sin tratamiento alguno, por lo que suelen asociarse a profilaxis farmacológica.

La compresión neumática intermitente de la pantorrilla es un método ampliamente difundido que, además de exprimir las venas de la pierna, parece tener un efecto estimulador de la fibrinólisis. En pacientes sometidos a artroplastia de rodilla parece disminuir hasta en un 90% el riesgo de padecer una ETV postoperatoria. En cualquier caso, demora la aparición de la trombosis y ha demostrado ser eficaz para reducir la TVP proximal tanto de forma aislada como asociada a aspirina o a dosis bajas de dicumarínicos (warfarina) en pacientes de artroplastia total de cadera.^{5,27,28,32,34,81,85} La estimulación eléctrica de la pantorrilla ha dejado de utilizarse por ser un método mal tolerado por los pacientes tras el periodo anesté-

sico y no estar exento de complicaciones.^{26,64} Otro método mecánico de aparición más reciente es la aplicación de presión intermitente a través de una cámara de aire adaptada a la planta del pie, lo que mejora el retorno venoso al producir un aplanamiento del arco similar al que se produce con el apoyo y la marcha. El mecanismo de actuación parece ser la liberación de un factor de relajación derivado del endotelio (EDRF), identificado como óxido nítrico. Su utilización como método de profilaxis tromboembólica en cirugía ortopédica parece reducir la incidencia de TVP en un 25% en cirugía de cadera,^{11,26,66,70} siendo menos eficaz en la artroplastia de rodilla.^{10,83} La movilización pasiva continua postoperatoria no ha demostrado tener repercusión alguna sobre la incidencia de TVP tras artroplastia de rodilla.⁵⁰

Métodos farmacológicos

Se han utilizado diferentes agentes farmacológicos para la prevención de la ETV en cirugía ortopédica. Revisaremos sólo algunos de ellos.

a) Antiagregantes plaquetarios

Aunque algunos estudios no aleatorizados atribuyen a la aspirina un efecto reductor en las tasas de embolismo pulmonar sintomático, otros estudios no demuestran efecto protector alguno frente a la ETV. La reducción del riesgo de TVP en pacientes tanto con traumatismos como con cirugía electiva es del 31 y del 49%, respectivamente, y del riesgo de EP en ambos supuestos es del 60 y del 51%, inferior al conseguido con otros métodos, como la heparina no fraccionada a dosis fijas.^{3,17,82}

b) Los dicumarínicos

En concreto la warfarina, es muy utilizada en los Estados Unidos. Se administra en dosis de 5 a 10 mg la noche anterior o la siguiente a la cirugía, ajustándose la dosis según el INR, que debe mantenerse entre 2 y 3 para su efecto profiláctico. Aunque si se mantiene a estos niveles las complicaciones hemorrágicas son poco frecuentes, precisa de un control estrecho del INR; tiene como ventajas su administración oral y su bajo coste.^{24,48} En comparación con la heparina de bajo peso molecular, su efecto de reducción de riesgo de ETV parece menor en los primeros días, siendo similar al cabo de tres meses en la artroplastia de cadera¹⁶ e inferior en la artroplastia de rodilla.⁴⁵ Como inconveniente mayor, debe destacarse que en nuestro país no existe mucha experiencia de profilaxis antitrombótica quirúrgica con dicumarínicos. El más empleado es la acenocumarina, de efecto más rápido que el de la warfarina, pero con riesgo de sangrado muy alto. Por

otra parte, la warfarina sólo se comercializa en España en comprimidos de 10 mg, dosis quizá excesiva para profilaxis quirúrgica generalizada.

c) La heparina no fraccionada (HNF)

Se ha utilizado durante décadas en la profilaxis de la ETV. Tras una fase en que se utilizó en dosis fija, ha demostrado mayor eficacia cuando se administra en dosis ajustada al peso, y mayor cuando se ajusta la dosis al tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa), que debe ser entre uno y cinco segundos mayor que el control, lo que requiere varias inyecciones y control analítico diarios, sin estar exenta de complicaciones.^{47,73}

d) Heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

La aparición de estos agentes antitrombóticos ha supuesto la casi total desaparición de la HNF en la profilaxis de la ETV en cirugía ortopédica, ya que han demostrado mucha mayor eficacia en la reducción del riesgo tromboembólico, requieren escasos controles analíticos y pueden administrarse con menor frecuencia diaria, aunque su vía sigue siendo parenteral.^{12,15,29,39,46,55,56,76} Algunos estudios comparativos de una HBPM (enoxaparina) con la warfarina han informado de mayores complicaciones hemorrágicas,^{37,45,62} si bien no se registran en todas las series.¹⁶ La causa parece ser la pauta aprobada en los Estados Unidos, donde se administra cada 12 horas,⁷⁷ ya que esas complicaciones no se observan cuando se administra cada 24 horas, pauta aprobada en Europa.⁶⁵ Un nuevo tipo de HBPM (la bemiparina), llamada de segunda generación, con menor peso molecular que las previamente comercializadas, parece, en cualquier caso, reducir el riesgo hemorrágico que se ha descrito en las primeras HBPM y referido en el párrafo anterior, al tener una relación anti-Xa/anti-IIa más favorable (8-9:1),⁸ mostrándose igualmente eficaz en la reducción del riesgo tromboembólico cuando se comparó con la heparina no fraccionada, tanto en cirugía abdominal⁵³ como en artroplastia total de cadera.⁴¹ Estas observaciones deberán corroborarse en estudios comparativos con otras HBPM en situaciones de alto riesgo, como las artroplastias de cadera y rodilla, pero los resultados iniciales son muy prometedores.

e) Otros agentes

Una hirudina recombinante (desirudina) recientemente introducida en el mercado parece proporcionar mayor eficacia profiláctica que la HNF²² e incluso que la HBPM (enoxaparina)²³ en artroplastia total de cadera, si bien la diferencia no parece tan decisiva como para suponer una mejora sustancial en la relación coste-eficacia. Quizá su lugar en relación con la

profilaxis en cirugía ortopédica se encuentre en el tratamiento de un grupo de pacientes denominados de muy alto riesgo, valorando su utilidad junto con otras medidas, como los filtros de vena cava.¹²

Otros productos, como el danaparoides, el dermatan sulfato y otros inhibidores de la trombina, además de la hirudina, están siendo ensayados pero, por el momento, no parecen mejorar los perfiles de seguridad y eficacia de las HBPM.⁸

Tras revisar los datos expuestos hasta este momento y las recomendaciones de la literatura, actualmente puede concluirse que la profilaxis de la ETV en cirugía ortopédica del miembro inferior está indicada siempre, debiendo asociarse medidas mecánicas y farmacológicas y siendo las HBPM los agentes más recomendables en nuestro medio.

Duración de la profilaxis

Tradicionalmente se ha venido recomendando mantener la profilaxis tromboembólica «hasta la movilización activa completa» del paciente, es decir, hasta que desaparezcan los factores desencadenantes del riesgo tromboembólico. Esto significaría que mientras el paciente no realice una carga completa y sea capaz de caminar con escasas limitaciones, debería mantenerse la profilaxis. Sin embargo, esta situación puede prolongarse durante mucho tiempo, y aunque se han descrito apariciones tardías de complicaciones tromboembólicas, no se conoce con precisión la incidencia de éstas y hasta cuándo debería prolongarse por tanto la profilaxis. Es bien conocido que la ETV postoperatoria tiene una curva de presentación bimodal, con un segundo pico hacia el decimotercer día de postoperatorio.⁶⁸ Estos hallazgos y la demostración de que la circulación venosa del miembro inferior no se normaliza hasta pasados varios meses de una artroplastia de cadera,⁵² así como casos de ingreso por ETV tras artroplastia de cadera,⁷⁵ demostrarían que la profilaxis únicamente intrahospitalaria es insuficiente, más aún si se tiene en cuenta que los pacientes son dados de alta cada vez de forma más precoz. Diversos estudios han venido a corroborar esta opinión, observándose una significativa disminución del riesgo tromboembólico cuando la profilaxis se mantiene hasta 21 días tras el alta hospitalaria o hasta 5 semanas después de la intervención.^{5,18,44,59} Igualmente, esta prolongación de la profilaxis ha demostrado ser rentable en términos económicos.²¹

En cualquier caso, la prolongación de la profilaxis deberá ajustarse a situaciones concretas de disponibilidad y a la existencia de otros factores de riesgo, como edad avanzada, antecedentes tromboembólicos, enfermedades infecciosas o neoplásicas, etc.

Riesgos de la anestesia peri o intradural en pacientes tratados con HBPM

Diversos trabajos demuestran que la anestesia regional epi o intradural parece proporcionar una reducción del riesgo tromboembólico en cirugía mayor de las extremidades inferiores, probablemente por el incremento del flujo sanguíneo de las mismas secundario al bloqueo simpático y a un cierto efecto antiagregante plaquetario.^{20,33,60,74} Sin embargo, algunas publicaciones recientes llaman la atención sobre el riesgo de complicaciones hemorrágicas de las punciones intra o peridurales en pacientes a quienes se administran heparinas de bajo peso molecular.^{35,49} Las complicaciones neurológicas de la anestesia intradural se estiman en 0,5 por cien mil procedimientos, mientras que las de la epidural se estiman en 0,7 por cien mil.¹⁹ La experiencia de uso de HBPM y anestesia intra o epidural refleja que el riesgo de complicaciones neurológicas por hemorragia es muy bajo, con un solo caso publicado y una estimación de un millón de procedimientos de este tipo, de los cuales no menos de diez mil lo eran en estudios controlados, sin que aparecieran complicaciones en ellos.⁷ La mayor frecuencia de complicaciones publicada en los Estados Unidos podría deberse, como indicábamos antes, a una pauta de administración diferente, cada 12 horas, lo que también podría justificar una mayor frecuencia de complicaciones hemorrágicas de la cirugía.⁷⁸ En cualquier caso, cuando se utilicen HBPM de primera generación, es recomendable no realizar el procedimiento anestésico hasta unas 12 horas después de la administración de la HBPM, o bien retirar los catéteres epidurales una o dos horas antes de la siguiente dosis de HBPM en el post-operatorio.^{12,78} Las características bioquímicas y farmacocinéticas de la bemparina, HBPM de segunda generación, con menor incidencia de complicaciones hemorrágicas y un efecto antitrombótico más rápido como consecuencia de su acción sobre el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI), parecen hacerla recomendable en situaciones como las mencionadas.^{25,41}

Para evitar esas situaciones, algunos autores recomiendan iniciar la profilaxis en el postoperatorio de la cirugía electiva del miembro inferior.⁷⁷ En un metaanálisis reciente,³⁸ los datos apuntan a que la protección óptima se asociaría con el inicio preoperatorio, pero estos hallazgos no son considerados concluyentes por proceder de estudios diferentes, y no de comparaciones directas. Por ello, se resalta la importancia de la recomendación del *International Consensus Statement* sobre la necesidad de realizar una comparación aleatoria entre ambas pautas, pre y postoperatoria. Un ensayo así resolvería la divergencia actual entre las prácticas europeas y norteamericanas.

En conclusión, la profilaxis farmacológica, combinada con medidas físicas, está sobradamente respaldada, siendo las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) el método más utilizado y con mejores resultados de eficacia y seguridad en el ámbito europeo, superando a la heparina no fraccionada (HNF) en tasas de eficacia y seguridad así como de comodidad para el paciente. La bemiparina, HBPM de segunda generación, parece proporcionar una eficacia semejante, con mayor seguridad por sus menores complicaciones hemorrágicas, si bien se precisan estudios comparativos con otras HBPM que respalden de forma clara estos beneficios. El inicio postopera-

torio de la profilaxis tromboembólica con HBPM no parece justificado ni desde el punto de vista del procedimiento anestésico ni por la incidencia de complicaciones hemorrágicas, siempre y cuando se sigan las recomendaciones mencionadas (procedimiento anestésico intra o peridural 12 horas después de su administración, o dos horas en el caso de la bemiparina, y retirada de catéteres epidurales una o dos horas antes de la dosis siguiente en el postoperatorio, cuando se administren cada 24 horas). No obstante, habrá que esperar a las conclusiones de los ensayos clínicos actualmente en marcha para recomendar pautas definitivas de actuación.

Bibliografía

1. **Amstutz, HC; Friscia, DA; Dorey, F, y Carney, BT:** Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*, 71-A: 321-326, 1989.
2. **Ansari, S; Warwick, D, y Ackroyd, CT:** Incidence in fatal pulmonary embolism after 1390 knee arthroplasties without routine prophylactic anticoagulation, except in high-risk cases. *J Arthroplasty*, 12: 599-602, 1997.
3. **Antiplatelet Trialist Collaboration:** Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy, III: Reduction in venous thrombosis and pulmonary embolism by antiplatelet prophylaxis among surgical and medical patients. *Br Med J*, 308: 235-246, 1994.
4. **Aristides, M, y Drummond MF:** The economics of low molecular weight heparin. Resource savings from the reduced need for heparin injections. Health Services Management Centre, University of Birmingham, UK, 1990.
5. **Berqvist, D; Benoni, G; Björgell, O; Fredin, H; Hedlunch, U; Nicolas, S; Nilsson, P, y Nylander, G:** Low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) as prophylaxis against venous thromboembolism after total hip replacement. *N Engl J Med*, 335: 696-700, 1996.
6. **Berqvist, D; Mätzsch, T; Jendteg, S; Lindgren, B, y Persson, U:** The cost-effectiveness of prevention of post-operative thromboembolism. *Acta Chir Scand*, 556 suppl: 36-41, 1990.
7. **Berqvist, D; Lindblad, B, y Mätzsch:** Low molecular weight heparin for thromboprophylaxis and epidural/spinal anaesthesia: Is there a risk? *Acta Anaesthesiol Scand*, 36: 605-609, 1992.
8. **Berqvist, D:** New approaches to prevention of deep vein thrombosis. *Thromb Haemost*, 78: 684-688, 1997.
9. **Best, A; Williams, S, y Gregg, PJ, et al:** Graded compression stockings in lower limb arthroplasty. (Comunicación Congreso EFORT 1999, Bruselas). *J Bone Joint Surg Br*, 81-B(suppl II): 210, 1999.
10. **Blanchard, J; Meuwly, J-Y; Leyvraz, P-F; Miron, MJ; Bounameaux, H; Hoffmeyer, P; Didier, D, y Schneider, PA:** Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomised comparison between a low-molecular-weight heparin (Nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. *J Bone Joint Surg Br*, 81-B: 654-659, 1999.
11. **Bradley, JG; Krugener, GH, y Jager, HJ:** The effectiveness of intermittent plantar venous compression in prevention of deep venous thrombosis after total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 8: 57-61, 1993.
12. **Clagett, GP; Anderson, FA, Jr; Geerts, W; Heit, JA; Knudson, M; Lieberman, JR; Merli, GJ, y Wheeler, HB:** Prevention of venous thromboembolism. *Chest*, 114(suppl): 531S-560S, 1998.
13. **Clarke, MT; Green, JS; Harper, WM, y Gregg, PJ:** Screening for deep-vein thrombosis after hip and knee replacement without prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br*, 79-B: 787-791, 1997.
14. **Cohen, SH; Ehrlich, GE; Kauffman, MS, y Cope, C:** Thrombophlebitis after knee surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 55-A: 106-112, 1973.
15. **Colwell, CW, Jr; Spiro, TE; Trowbridge, AA; Morris, BA; Kwaan, HC; Blaha, JD; Comerota, AJ, y Skoutakis, VA:** Enoxaparin clinical trial group: Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am*, 76-A: 3-14, 1994.
16. **Colwell, CW; Collis, 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-A: 932-940, 1999.
17. **Collins, R; Scrimgeour, A; Yusuf, S, y Peto, R:** Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomised trials in General, Orthopaedic and Urologic Surgery. *N Eng J Med*, 318: 1162-1173, 1988.
18. **Dahl, OE; Andreassen, G; Aspelin, T; Muller, C; Mathiesen, P; Nyhus, S; Abdelnoor, M; Solhaug, JH, y Arnesen, H:** Prolonged thromboprophylaxis following hip replacement surgery. Results of a double-blind, prospective, randomised, placebo-controlled study with Dalteparin (Fragmin). *Thromb Haemost*, 77: 26-31, 1997.
19. **Dahlgren, N, y Thörnebrandt, K:** Neurological complications after anaesthesia. A follow-up of 18.000 spinal or epidural anaesthetics performed over three years. *Acta Anaesthesiol Scand*, 39: 872-880, 1995.
20. **Davis, FM; Laurensen, VG; Gillespie, WJ; Wells, JE; Foate, J, y Newman, E:** Deep-vein thrombosis after total hip replacement. A comparison between spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br*, 71-B: 181-185, 1989.
21. **Detournay, B; Planes, A; Vochelle, N, y Fagnani, F:** Coste-efectividad de una heparina de bajo peso molecular en la profilaxis prolongada de la trombosis venosa profunda tras la artroplastía de cadera. *Pharmacoeconomics*, 13: 81-89. (Traducción española). 1998.

22. **Eriksson, BI; Ekman, S; Lindbratt, S; Baur, M; Bach, D; Torholm, C; Kalebo, P, y Close, P:** Prevention of thromboembolism with use of recombinant Hirudin. Results of a double-blind, multicenter trial comparing the efficacy of Desirudin (Revasc) with that of unfractionated heparin in patients having a total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am*, 79-A: 326-333, 1997.
23. **Eriksson, BI; Wille-Jørgensen, P; Kålebo, P; Mouret, P; Rosencher, N; Bosch, P; Baur, M; Ekman, S; Bach, D; Lindbratt, S, y Close, P:** A comparison of recombinant hirudin with a low-molecular-weight heparin to prevent thromboembolic complications after total hip replacement. *N Engl J Med*, 337: 1329-1335, 1997.
24. **Evarts CM:** Prevention of venous thromboembolism. *Clin Orthop*, 222: 98-104, 1987.
25. **Falkon, L; Garí, M; Barbanoj, M; Amiral, J, y Fontcuberta, J:** Tissue factor pathway inhibitor and anti-FXa kinetic profiles of a new low-molecular-mass heparin, Bemiparin, at therapeutic subcutaneous doses. *Blood Coag Fibrinol*, 9: 137-141, 1998.
26. **Fordyce, MJF, y Ling, RSM:** A venous foot pump reduces thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*, 74-B: 45-49, 1992.
27. **Francis, CW; Pallegriani, VD; Marder, VJ; Totterman, S; Harris, CM; Gabriel, KR; Azodo, MV, y Leibert, KM:** Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA*, 267: 2911-2915, 1992.
28. **Gallus, A; Raman, K, y Darby, T:** Venous thrombosis after elective hip replacement. The influence of preventive intermittent calf compression and of surgical technique. *Br J Surg*, 70: 17-19, 1983.
29. **Geerts, WH; Jay, RM; Code, KI; Chen, E; Szalai, JP; Saibil, EA, y Hamilton, PA:** A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med*, 335: 701-707, 1996.
30. **Granero Xiberta, J:** Enfermedad tromboembólica en cirugía ortopédica y traumatología. Sociedad Española de Cirugía Ortopédica y Traumatología, Monografías SECOT Vol. 1, Masson, Barcelona 1999.
31. **Haake, DA, y Berkman SA:** Venous thromboembolic disease after hip surgery. Risk factors, prophylaxis and diagnosis. *Clin Orthop*, 242: 212-231, 1989.
32. **Hartman, JT; Pugh, JL; Smith, RD; Robertson, WW Jr; Yost, RP, y Janssen, HF:** Cyclic sequential compression of the lower limb in prevention of deep venous thrombosis. *J Bone Joint Surg Am*, 64-A: 1059-1062, 1982.
33. **Henny, CP; Odoom, JA; Cate, H; ten Cate, JW; Dostrhoff, RJ; Dabhoiwala, NF, y Sih IL:** Effects of extradural Bupivacaine on the haemostatic system. *Br J Anaesth*, 58: 301-305, 1986.
34. **Hooker, JA; Lachiewicz, PF, y Kelley, SS:** Efficacy of prophylaxis against thromboembolism with intermittent pneumatic compression after primary and revision total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 81-A: 690-696, 1999.
35. **Horlocker, TT, y Heit, JA:** Low molecular weight heparin: Biochemistry, Pharmacology, perioperative prophylaxis regimens, and guidelines for regional anesthetic management. *Anesth Analg*, 85: 874-885, 1997.
36. **Hull, RD, y Raskob, GE:** Prophylaxis of venous thromboembolic disease following hip and knee surgery. *J Bone Joint Surg Am*, 68-A: 146-150, 1986.
37. **Hull, R; Raskob, G; Pineo, G; Rosenbloom, D; Evans, W; Mallory, T; Anquist, K; Smith, F; Hughes, G, y Green, D, et al:** A comparison of subcutaneous low-molecular-weight heparin with warfarin sodium for prophylaxis against deep-vein thrombosis after hip or knee implantation. *N Engl J Med*, 329: 1370-1376, 1993.
38. **Hull, RD; Brant, TF; Pineo, GE; Stein, PD; Raskob, GE, y Valentine, KA:** Preoperative versus postoperative initiation of low molecular weight heparin prophylaxis against thromboembolism in patients undergoing elective hip replacement. *Arch Intern Med*, 159: 137-141, 1999.
39. **Imperiale, TF, y Speroff, T:** A meta-analysis of methods to prevent venous thromboembolism following total hip replacement. *JAMA*, 271: 1780-1785, 1994.
40. **Johnson, BF; Manzo, RA; Bergelin, RO, y Strandness, DE, Jr:** Relationship between changes in the deep venous system and the development of the postthrombotic syndrome after an acute episode of lower limb deep vein thrombosis: a one to six-year follow-up. *J Vasc Surg*, 21: 307-313, 1995.
41. **Kakkar, VV; Howes, J; Sharma, V, y Kadziola, Z:** A 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 2000* (en prensa).
42. **Khaw, FM; Moran, CG; Pinder, IM, y Smith, SR:** The incidence of fatal pulmonary embolism after knee replacement with no prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg Br*, 75-B: 940-941, 1993.
43. **Kock, HJ; Schmidt-Neuerburg, KP; Hanke, J; Rudofsky, G, y Hirche, H:** Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin in outpatients with plaster-cast immobilisation of the leg. *Lancet*, 346: 459-461, 1995.
44. **Lassen, MR; Borris, LC; Anderson, BS; Jensen, HP; Skejo, Bro, HP, y Andersen, G, et al:** Efficacy and safety of prolonged thromboprophylaxis with a low molecular weight heparin (Dalteparin) after total hip arthroplasty. The Danish prolonged prophylaxis (DaPP) study. *Thromb Res*, 89: 281-287, 1998.
45. **Leclerc, JR; Geerts, WH; Desjardins, L; Laflamme, GE; L'Esperance, B; Demers, C; Kassis, J; Cruickshank, M; Whitman, L, y Delorme, F:** Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty. A randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med*, 124: 619-626, 1996.
46. **Leizorovicz, A; Haugh, MC; Chapuis, FR; Samama, MM, y Boissel, JP:** Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *Br Med J*, 305: 913-920, 1992.
47. **Leyvraz, PF; Richard, J; Bachmann, F; Van Melle, G; Treyvaud, JM; Livio, JJ, y Candardjis, G:** Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deep-vein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med*, 309: 954-958, 1983.
48. **Lieberman, JR; Wollaeger, J; Dorey, F; Thomas, BJ; Kilgus, DJ; Grecula, MJ; Fiherman, GA, y Amstutz, HC:** The efficacy of prophylaxis with low-dose warfarin for prevention of pulmonary embolism following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 79-A: 319-325, 1997.
49. **Lumpkin, MM:** FDA Public Health advisory. *Anesthesiology*, 88: 27A-28, 1998.
50. **Lynch, AF; Bourne, RB; Rorabeck, CH; Rankin, RN, y Donald A:** Deep-vein thrombosis and continuous passive motion after total knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 70-A: 11-14, 1988.

51. McNally, MA; y Mollan, RAB: Venous thromboembolism and orthopaedic surgery (Editorial). *J Bone Joint Surg Br*, 75-B: 517-519, 1993.
52. McNally, MA; y Mollan, RAB: Total hip replacement, lower limb blood flow and venous thrombogenesis. *J Bone Joint Surg Br*, 75-B: 640-644, 1993.
53. Moreno González, E; Fontcuberta, J, y de la Llama, F, EMRO1: Prophylaxis of thromboembolic disease with O-11 (Rovi), during abdominal surgery. *Hepato-Gastroenterol*, 43: 744-747, 1996.
54. Murray, DW; Britton, AR, y Bulstrode, CJK: Thromboprophylaxis and death after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*, 78-B: 863-870, 1996.
55. Nicolaides, AN; Berqvist, D, y Hull, R, et al: Prevention of venous thromboembolism (Consensus Statement). *Int Angiol*, 16: 3-38, 1997.
56. Nurmohamed, MT; Rosendal, FR; Büller, HR; Dekker, E; Hommes, DW; Vandenbroucke, JP, y Briet, E: Low-molecular-weight heparin versus standard heparin in general and orthopaedic surgery: a meta-analysis. *Lancet*, 340: 152-156, 1992.
57. Paiement, GD; Wessinger, SJ, y Harris, WH: Cost-effectiveness of prophylaxis in total hip replacement. *Am J Surg*, 161: 519-524, 1991.
58. Palès Argullós, A, y Torras Barba, J: La profilaxis tromboembólica en Traumatología. Ed Consulta, SA, Barcelona 1992.
59. Planes, A; Vochelle, N; Darmon, J-Y; Fagola, M; Bellaud, M, y 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*, 348: 224-228, 1996.
60. Planès, A; Vochelle, N; Fagola, M; Feret, J, y Bellaud, M: Prevention of deep vein thrombosis after total hip replacement. The effect of low molecular weight heparin with spinal and general anaesthesia. *J Bone Joint Surg Br*, 73-B: 418-422, 1991.
61. Prandoni, P; Lensing, AWA; Cogo, A; Cuppini, S; Villalta, S; Carta, M; Cattelan, AM; Polistena, P; Bernardi, E, y Prins, MH: The long-term clinical course of acute deep-venous thrombosis. *Ann Intern Med*, 125: 1-7, 1996.
62. RD Heparin Arthroplasty Group: RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolism disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*, 76-A: 1174-1185, 1994.
63. Rutherford, RB: Pathogenesis and pathophysiology of the post-thrombotic syndrome: Clinical implications. *Sem Vasc Surg*, 9: 21-25, 1996.
64. Salzman, EW, y Harris, WH: Prevention of venous thromboembolism in orthopaedic patients. *J Bone Joint Surg Am*, 58-A: 903-913, 1976.
65. Samama, MM: Low molecular weight heparins: mode of action and dosage. En: Prevention of venous thromboembolism, Berqvist D, Comerota AJ, Nicolaides AN y Scurr JH, ed. *Med-Orion publishing Co*, London, 1994, 143-148.
66. Santori, FS; Vitullo, A; Stopponi, M; Santori, N, y Ghera, S: Prophylaxis against deep-vein thrombosis in total hip replacement. Comparison of heparin and foot-impulse pump. *J Bone Joint Surg Br*, 76-B: 579-583, 1994.
67. Schippinger, G; Wirnsberger, GH; Obernosterer, A, y Babinski, K: Thromboembolic complications after arthroscopic knee surgery. Incidence and risk factors in 101 patients. *Acta Orthop Scand*, 69: 144-146, 1998.
68. Sikorski, JM; Hampson, WG, y Staddon, GE: The natural history and aetiology of deep vein thrombosis after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br*, 63-B: 171-177, 1981.
69. Spannagel, U, y Kujath, P: Low molecular weight heparin for the prevention of thromboembolism in outpatients immobilized by plaster cast. *Semin Thromb Hemost*, 19 (suppl 1): 131-141, 1993.
70. Stranks, GJ; McKenzie, NA; Grover, ML, y Fail, T: The A-V impulse system reduces deep-vein thrombosis and swelling after hemiarthroplasty for hip fracture. *J Bone Joint Surg Br*, 74-B: 775-778, 1992.
71. Stringer, MD; Steadman, CA; Hedges, AR; Thomas, EM; Morley, TR, y Kakkar, VV: Deep vein thrombosis after elective knee surgery. An incidence study in 312 patients. *J Bone Joint Surg Br*, 71-B: 492-497, 1989.
72. Stulberg, BN; Insall, JN; Williams, GW, y Ghelman, B: Deep-vein thrombosis following total knee replacement. *J Bone Joint Surg Am*, 66-A: 194-201, 1984.
73. Taberner, DA; Poller, L; Thomson, JM; Lemon, G, y Weighill, FJ: Randomized study of adjusted versus fixed low dose heparin prophylaxis of deep vein thrombosis in hip surgery. *Br J Surg*, 76: 933-935, 1989.
74. Thorburn, J; Loudon, JR, y Vallance, R: Spinal and general anaesthesia in total hip replacement: frequency of deep vein thrombosis. *Br J Anaesth*, 52: 1117-1121, 1980.
75. Trowbridge, A; Boese, CK; Woodruff, B; Brindley, HH, Sr; Lowry, WE, y Spiro, TE: Incidence of posthospitalization proximal deep vein thrombosis after total hip arthroplasty. A pilot study. *Clin Orthop*, 299: 203-208, 1994.
76. Turpie AG: Low-molecular-weight heparin: from the bench to the orthopaedic patient. *Orthopedics*, 20 (suppl): 10-13, 1997.
77. Turpie, AGG; Levine, MN; Hirsh, J; Caster, CJ; Jay, RM; Powers, PJ; Andrew, M; Hull, RD, y Gent, M: A randomized controlled trial of a low-molecular-weight heparin (Enoxaparin) to prevent deep-vein thrombosis in patients undergoing elective hip surgery. *N Engl J Med*, 315: 925-929, 1986.
78. Vandermeulen, EP; Van Aken, H, y Vermeylen, J: Anticoagulants and spinal-epidural anesthesia. *Anesth Analg*, 79: 1165-1177, 1994.
79. Warwick, D; Pérez, J; Vickery, C, y Bannister, G: Does total hip arthroplasty predispose to chronic venous insufficiency? *J Arthroplasty*, 11: 529-533, 1996.
80. Warwick, D; Williams, MH, y Bannister, GC: Death and thromboembolic disease after total hip replacement. A series of 1162 cases with no routine chemical prophylaxis. *J Bone Joint Surg Br*, 77-B: 6-10, 1995.
81. Weitz, J; Michelsen, J; Gold, K; Owen, J, y Carpenter, D: Effects of intermittent pneumatic calf compression on postoperative thrombosis and plasmin activity. *Thromb Haemost*, 56: 198-201, 1986.
82. Westrich, GH, y Sculco TP: Prophylaxis against deep venous thrombosis after total knee arthroplasty: Pneumatic plantar compression and aspirin compared with aspirin alone. *J Bone Joint Surg Am*, 78-A: 826-834, 1996.
83. Wilson, NV; Das, SK; Kakkar, VV; Maurice, HD; Smibert, JG; Thomas, EM, y Nixon, JE: Thromboembolic prophylaxis in total knee replacement. Evaluation of the A-V impulse system. *J Bone Joint Surg Br*, 74-B: 50-52, 1992.
84. Williams, JS, Jr; Hulstyn, MJ; Fadale, PD; Lindy, PB; Ehrlich, MG; Cronan, J, y Dorfman, G: Incidence of deep vein thrombosis after arthroscopic knee surgery: a prospective study. *Arthroscopy*, 11: 701-705, 1995.
85. Woolson, ST, y 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 Am*, 73-A: 507-512, 1991.