



II Consenso Venezolano sobre Enfermedad Tromboembólica (II): Patología Venosa

Correspondencia: Instituto de Medicina Tropical - Facultad de Medicina -
Universidad Central de Venezuela.

Consignado el 03 de Agosto del 2006 a la Revista Vitae Academia Biomédica
Digital.

RESUMEN

Con base en estudios sobre perfiles de disolución, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, las presentes recomendaciones están basadas en evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con drogas originales.

PALABRAS CLAVE: Enfermedad tromboembólica, consenso, terapia anticoagulante, ETE, patología venosa

INTRODUCCIÓN

En la práctica clínica es frecuente observar pacientes con Enfermedad Tromboembólica (ETE) tratados en forma no adecuada, tanto durante la fase aguda como en los casos en los que, recibiendo Anticoagulantes Orales (AO), presentan procesos intercurrentes subsidiarios de exploraciones cruentas o intervenciones quirúrgicas que precisan ser tratados con heparinas.

En estos casos pueden presentarse cuadros trombóticos o hemorrágicos importantes, que podrían haberse evitado si se hubieran prescrito las terapias adecuadas, basadas en las pautas terapéuticas para cada circunstancia clínica, las cuales pueden estar relacionadas tanto con los

factores de co-morbilidad para sangrar, como con los factores genéticos de riesgo protrombótico o marcadores adquiridos de hipercoagulabilidad, que pueden hacer conveniente modificar las dosis de heparina a administrar.

El porcentaje de errores médicos en ETE oscila entre 5 % y 10 % lo cual es muy lamentable, cuando al menos la mitad podría ser evitada. Algunos de estos errores están ligados a una mala utilización de los fármacos, lo que suele ser debido a un inadecuado conocimiento de las características farmacológicas de los mismos.¹

Por otro lado, en ocasiones, es mucha la presión que los clínicos reciben por parte de las firmas farmacéuticas, lo que indudablemente puede afectar su quehacer médico.²

El tratamiento anticoagulante debe ser utilizado por facultativos adecuadamente preparados para el manejo de los procesos de ETE.

Con base en estudios sobre perfiles de disolución, bioequivalencia y equivalencia terapéutica, las presentes recomendaciones están basadas en evidencias obtenidas a partir de estudios realizados con drogas originales.³⁻⁴⁻⁵

Referencias

1 Alberti KGMM. Medical errors: a common problem. It is time to get serious about them. BMJ. 2001;322:501-502.

2 Florida FCh: Doctors say they are not influenced by drug companies promotion. BMJ. 2001;322:1081.

3 Fareed J, Leong WL, Hoppensteadt DA, Jeske WP, et al. Generis low-molecular-weight Heparins: Some Practical Considerations. Semen Thromb Hemost. 1999; 25(suppl 3): 5-16.

4 Gomez Y, Adams E, Hoodgmartens J. Análisis of Purity in 19 drug product tablets containing clopidogrel: 18 copies versus the original brand. J Pharm Biomed Anal. 2002;28:431-438.

5 Hermentin P., Cuesta-Linker T., Weisse J., Schmidt K.H. et al. Comparative analysis of the activity and content of different Streptokinase preparations. Eur Heart J 2005;26:933-940.

PROFILAXIS

En los pacientes hospitalizados o encamados, en riesgo de ETV, están indicados los cuidados generales, tales como, deambulacion precoz, hidratación adecuada, compresión de los gemelares y evitar la inmovilidad realizando cambios de posición frecuentes (cada 2 - 3 horas). (R: I; NE: B)1-2

La profilaxis de la ETV se basa en dos pilares fundamentales: las medidas mecánicas y las farmacológicas.

1.1.- Métodos mecánicos

La base fisiopatológica de estos métodos es el aumento del flujo y la minimización del estasis venoso de los miembros inferiores. Los instrumentos útiles son medias de compresión graduada y dispositivos de compresión neumática intermitente, los cuales disminuyen la frecuencia de

TVP, aunque no del EP. (R: I; NE: A). En comparación con las medidas farmacológicas, no producen mejores resultados.³⁻⁴⁻⁵⁻⁶⁻⁷⁻⁸⁻⁹

Deben aplicarse medidas mecánicas a pacientes en quienes la anticoagulación esté contraindicada. (R: I; NE: C)

Es útil la profilaxis con métodos mecánicos en pacientes críticos con alto riesgo de sangrado, la cual debe mantenerse hasta que disminuya este riesgo. (R: I; NE: C) ⁵⁻⁹⁻¹⁰⁻¹¹⁻¹²

1.2.-Métodos Farmacológicos

En profilaxis venosa se utilizan anticoagulantes, los cuales inhiben la formación de fibrina en la cascada de coagulación. La disponibilidad de fármacos es grande, pero en este documento se mencionan aquellos que han demostrado utilidad en la patología venosa y están disponibles en el país. Estos son:

- Heparina no fraccionada (HNF) ¹³
- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM): enoxaparina, fraxiparina, dalteparina y nadroparina ¹⁴⁻¹⁵⁻¹⁶⁻¹⁷⁻¹⁸
- Antagonistas de la vitamina K: warfarina ¹⁹
- Pentasacáridos sintéticos: fondaparinux ²⁰
- Inhibidores directos de la trombina: ximelagatran ²¹

Las medidas farmacológicas serán analizadas según los factores de riesgo, considerando que la mayoría de los pacientes hospitalizados cursa con más de un factor; especialmente, aquellos con patología médica crónica, quienes además pueden ser sometidos a procedimientos quirúrgicos que aumenten su riesgo.

En nuestro país, la larga estancia hospitalaria, en especial en pacientes con patología quirúrgica, ortopédica y oncológica, debe considerarse un agravante que requiere minimizarse, pues incrementa el riesgo de TVP innecesariamente.

Una mención especial merecen los individuos que realizan viajes de más de 6 horas. Según recomienda la Organización Mundial de la Salud (OMS) estos deben evitar ropa que comprima la cintura y los miembros inferiores, deben movilizarse con frecuencia (caminar cada hora), comprimir periódicamente los músculos gemelares, aumentar el consumo de líquido y evitar el consumo de café y alcohol. (R: I; NE: C). En pacientes con riesgo conocido de TVP podría considerarse el uso de medias antiembólicas (R: IIb; NE: B) y/o la utilización de HNF o HBPM en dosis únicas previas al viaje. (R: IIa; NE: C) ²⁵⁻²⁶⁻²⁷

PACIENTE MÉDICO

La estimación del riesgo en el paciente con patología médica es difícil y en el capítulo sobre factores de riesgo se describen extensamente.²⁸ La estratificación de riesgo de un paciente debe considerar la asociación entre las características individuales y la causa de hospitalización, las cuales son riesgos sumatorios.

La profilaxis farmacológica de ETV debe realizarse en pacientes con patología médica, mayores de 40 años de edad, inmovilizados por más de 3 días y con uno o más factores de riesgo (Ver Estratificación en factores de riesgo). (R: I; NE: A) ²⁹⁻³⁰⁻³²

En cualquier caso de riesgo se debe administrar profilaxis con HBPM (R:I;NE:A)31-33-34-35-36-37-38, dada la facilidad de administración y menor numero de complicaciones.

Es razonable la administración de heparina no fraccionada (HNF) en pacientes con patología médica con factores de riesgo. (R: IIa; NE: A)29-39-40

La dosis de HNF es de 5.000 UI cada 8 horas por vía subcutánea. De las heparinas de bajo peso molecular (HBPM), se recomiendan 40 mg/día de enoxaparina por vía subcutánea o 5.000 UI/día de dalteparina o de nadroparina según el peso corporal. (1mL = 9.500 UI anti Xa)

Peso (kg)	Nadroparina
< 50	0,4 mL
50-59	0,5 mL
60-69	0,6 mL
70-79	0,7 mL
80-89	0,8 mL
90	0,9 mL

La obesidad es un factor de riesgo para TVP, sin embargo no hay suficiente evidencia disponible para realizar recomendaciones específicas en cuanto a la dosificación de heparinas. Por tanto, la profilaxis debe ser individualizada según la clínica de cada paciente.⁴¹

Puede considerarse el uso de fondaparinux en dosis de 2,5 mg S/C OD. (R: IIb; NE: C)20

En pacientes críticamente enfermos, deben evaluarse los factores de riesgo previos a la condición crítica, el riesgo de sangrado al momento del ingreso y la condición crítica propiamente dicha. En estos pacientes se deben indicar medidas farmacológicas desde el ingreso, siempre y cuando no exista riesgo de sangramiento (R: I; NE: A)31-32-40-42. En caso de existir riesgo de sangramiento, deben indicarse medidas mecánicas hasta minimizar la probabilidad de hemorragia. (R: I; NE: C)3-5-9

En el paciente médico no está bien definido el tiempo estimado de profilaxis con heparina. Es razonable mantenerla entre 7 y 14 días, mientras el paciente se encuentre inmovilizado y/o con factores de riesgo. (R: IIa; NE: B)1-43-44

Es razonable suspender la profilaxis antes del tiempo sugerido, en casos de deambulaci3n temprana y ausencia de factores de riesgo, así como mantenerla por más de 14 días, si el paciente no se reincorpora, mantiene factores de riesgo y su enfermedad de base activa. (R: IIa; NE: C)44-45-46-47

No se recomienda el uso profiláctico de aspirina en trombosis venosa. (R: III; NE: B)48-49-50

PACIENTE QUIRÚRGICO

Consultar clasificación del riesgo en el capítulo de Factores de Riesgo.

3.1.- Cirugía general

a.- Pacientes de bajo riesgo: Se deben aplicar sólo medidas generales y profilaxis mecánica. (R: I; NE: C)51-52-53-54-55-56

b.-Pacientes de riesgo moderado: Es efectivo aplicar medidas generales y profilaxis mecánica, acompañadas de heparinas: (R: I; NE: A)51-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72

HNF	5.000 UI c/12h
Enoxaparina	20 mg s.c. c/24h
Dalteparina	2500 u.s.c. c/24h
Nadroparina	7500 u.s.c. c/24h

c.- Pacientes de alto riesgo: Se deben administrar medidas generales, medias de compresión graduadas y/o bombas de compresión neumática intermitente. (R: I; NE: A) 51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72

HNF	5000 UI c/8 h s.c
Enoxaparina	40mg s.c. c/24h
Dalteparina	5000 u.s.c. c/24h
Nadroparina	7500 u.s.c. c/12h

En pacientes con riesgo de hemorragia o contraindicación de uso de heparinas, se recomiendan medidas generales más medias de compresión graduada y/o bombas de compresión neumática intermitente. (R: I; NE: A)51-52-53-54-55-56

En pacientes sin riesgo de hemorragia, con contraindicación de uso de heparinas, podría ser útil la administración de fondaparinux. (R: IIb; NE: B)20

d.- Pacientes de muy alto riesgo: Están indicadas las medidas generales aunadas a medias de compresión graduadas y/o bombas de compresión neumática intermitente, en conjunto con HBPM -enoxaparina, dalteparina o nadroparina-, a las mismas dosis de alto riesgo. (R: I; NE: A)51-52-53-54-55-56-57-58-59-60-61-62-63-64-65-66-67-68-69-70-71-72

3.2.- Cirugía urológica

En cirugía transuretral se recomiendan las medidas generales como única medida de profilaxis. (R: I; NE: B)73-74-75-76-77-78

En cirugía mayor con indicación de tromboprofilaxis y alto riesgo de sangrado (prostatectomía suprapúbica y radical), se recomienda el uso de profilaxis mecánica con medias de compresión graduada y bombas de compresión intermitente. (R: I; NE: B)73-74-75-78-79-80-81-82-83-84-85

En pacientes con múltiples factores de riesgo (cáncer urológico, edad avanzada, antecedentes de enfermedad tromboembólica), pueden ser beneficiosas las medidas de profilaxis mecánicas pre operatorias, seguidas de HNF o HBPM en el post operatorio cuando el riesgo de sangramiento haya disminuido. (R: IIa; NE: B)74-86-87-88

3.3.- Cirugía ginecológica

En cirugía de corta duración para enfermedad benigna (menos de 30 minutos), sin factores de riesgo, se recomiendan medidas generales y profilaxis mecánica. (R: I; NE: B)3-51-89-90-91-92-93

En cirugía mayor o compleja, benigna, sin factores de riesgo adicionales, están indicadas las medidas para grupos de riesgo moderado. (R: I; NE: B) 92-94-95-96-97

En pacientes con enfermedad maligna se recomienda aplicar las medidas descritas para grupos de alto riesgo. (R: I; NE: A)91-98-99-100-101-102-103-104-105

3.4.- Cirugía oncológica

En vista de que los pacientes con cáncer son considerados de alto o muy alto riesgo, se deben aplicar las medidas sugeridas para este grupo. (R: I; NE: A)62-63-106-107-108-109-110-111

3.5.- Cirugía laparoscópica

El riesgo de desarrollar TVP en una cirugía laparoscópica es mayor durante la intervención quirúrgica, debido al incremento de presión intraabdominal inherente a este procedimiento.

Para tromboprofilaxis en cirugía laparoscópica, sólo están indicadas las medidas generales. (R: I; NE: B)51-52-112-113-114

En pacientes con factores de riesgo individuales, que se sometan a cirugía laparoscópica, están indicadas las medidas profilácticas según el grupo de riesgo. (R: I; NE: B)51-112-115-116-117-118

En pacientes que requieran posición ginecológica y/o posición de Fowler, puede ser beneficioso el uso de medias de compresión graduada durante la intervención y/o bombas de compresión neumática intermitente. (R: IIa; NE: C) 51-119-120

3.6.- Cirugía bariátrica

El paciente obeso que va a ser sometido a cirugía bariátrica, por su condición de sobrepeso, presenta un alto o muy alto riesgo de TVP.

En el paciente obeso el volumen intravascular no guarda relación lineal con el peso corporal total, por lo que el uso de HBPM, basado en el peso corporal total, podría llevar a sobredosificación.

Mientras que, la administración de dosis fijas de heparinas puede causar subestimación de la dosis profiláctica ideal. En esta condición -en los centros donde sea posible- es razonable la medición del factor anti Xa, 4 horas luego de la primera administración. (R: IIa; NE: C)11-51-71-121 El rango terapéutico conservador es de 0.6 a 1.0 UI/mL.

En estudios prospectivos con pacientes sometidos a cirugía bariátrica, dosis de 30 ó 40 mg de enoxaparina cada 12 horas han demostrado una disminución significativa de la incidencia de TVP posoperatoria. En pacientes con esta condición puede ser beneficiosa la administración de 40 mg de enoxaparina dos veces al día. (R: IIa; NE: B) 71-121-122-123

3.7.- Paciente quemado

Puede ser efectiva la administración de trombopprofilaxis en el paciente con quemaduras severas con importante compromiso del área corporal. (R: IIa; NE: B)124-125-126-127

3.8.- ¿Cuándo iniciar la trombopprofilaxis?

La efectividad de la trombopprofilaxis es mayor cuando se inicia en un tiempo cercano al período operatorio.

Los estudios no demuestran mejores resultados si las HBPM se inician en el pre o en el post-operatorio, por lo que es razonable su administración 2 horas o menos antes de iniciarse la cirugía o hasta 6 horas después de realizada la intervención. (R: IIa; NE: B)51-128-129-130

3.9.- Duración de la trombopprofilaxis

Dependiendo del nivel de riesgo del paciente y de su posibilidad de TVP luego del egreso de la institución, puede ser útil seguir las indicaciones propuestas: (R: IIa; NE: C)51-130

a.-Riesgo moderado: hasta el egreso del paciente.

b.-Riesgo alto: durante 7 a 10 días.

c.-Riesgo muy alto: de 3 a 4 semanas. En este caso se pueden utilizar anticoagulantes orales (warfarina).

En profilaxis de cirugía general se dispone de una nueva droga, denominada fondaparinux, la cual ha reportado una disminución del riesgo del 55% aproximadamente. Podría considerarse su administración en dosis de 2,5 mg subcutáneo, una vez al día, por 7 días. (R: IIb; NE: C)20-51-131-132

4.- Cirugía traumatológica

Existen claras evidencias de que la trombopprofilaxis está plenamente justificada en cirugía traumatológica mayor y cada caso debe ser analizado e individualizado, en función de sus factores de riesgo.

No se recomienda utilizar medidas mecánicas como método único de prevención de la TVP. (R: III; NE: A)5-6-9-133-134-135-136-137-138-139-140-141

4.1.- Reemplazo electivo de cadera

Se debe administrar trombopprofilaxis farmacológica a todo paciente sometido a reemplazo total de cadera, pues se considera de alto riesgo para TVP y EP. (R: I; NE: A)142-143-144-145-146-147

Se recomienda el uso de HBPM, 12 horas antes de la cirugía o entre 12 y 24 horas luego de la misma. En pacientes sin factores de riesgo, suspender la HBPM a los 10 días. En casos de muy alto riesgo mantener la HBPM por 28 a 35 días. (R: I; NE: A)142-143-144-145-146-147

Las dosis de las HBPM son:

- Enoxaparina 40 mg/s.c.c./24h.
- Dalteparina 5000 UI s.c c/24h.
- Nadroparina 7500 UI s.c c/12h

La HNF puede ser beneficiosa en la prevención de TVP en estos pacientes. (R: IIa; NE: B)148-149-150-151

En la profilaxis post-operatoria pueden ser útiles los anticoagulantes orales antagonistas de la vitamina K como warfarina. Debe monitorizarse el nivel de anticoagulación y mantener al paciente en un rango adecuado de anticoagulación (INR entre 2,0 y 3,0, con un valor ideal de 25). (R: IIa; NE: B)152-153

Fondaparinux está indicado en prevención de la ETV, aunque no es ampliamente utilizado en Venezuela.(R: I; NE: A)154-155

Ximelagatran es efectivo en la prevención de la ETV, pero la experiencia nacional es escasa. (R: I; NE: A)156-157-158-159-160

En reemplazo de cadera, pueden ser útiles los medios físicos, siempre en combinación con trombopprofilaxis farmacológica. (R: IIa; NE: C)

4.2.- Reemplazo electivo de rodilla

La incidencia de TVP es mucho más alta en el reemplazo total de rodilla que en el reemplazo total de cadera. En reemplazo bilateral de rodilla el riesgo de TVP aumenta exponencialmente.⁵¹

Es razonable el uso de la compresión neumática intermitente como profilaxis del miembro no sometido a intervención quirúrgica, en conjunto con medidas farmacológicas, en casos de reemplazo total de rodilla. (R: IIa; NE: A)5-9

La trombopprofilaxis farmacológica está indicada en reemplazo de rodilla, ya porque estos casos son considerados de alto riesgo para TVP. (R: I; NE: A)3-161-162-163

Se recomienda el uso de HBPM en pacientes que vayan a ser sometidos a reemplazo total de rodilla. (R: I; NE: A) 3-161-162-163. La dosis debe ser la indicada para casos de alto riesgo, iniciando e iniciarse 12 horas antes de la cirugía o 12 a 24 horas luego de la misma.

En pacientes sin factores de riesgo, el tiempo estimado de tratamiento con la HBPM es de 10 días; en casos con muy alto riesgo, debe mantenerse por 28 a 35 días o mientras persistan los factores de riesgo modificables.

Puede ser útil el uso de warfarina para prevenir TVP en estos casos, con un control de anticoagulación similar al de cirugía de cadera. (R: IIa; N: A)164-165-166

Se recomienda el uso de fondaparinux fondaparinux (R: I; NE: A)167-168 o ximelagatrán ximelagatrán (R: I; NE: A)156-157-158-159, mientras que la HNF puede ser efectiva. (R: IIa; NE: A)169-170-171

4.3.- Artroscopia de rodilla

En pacientes sin factores de riesgo no hay indicación formal de trombopprofilaxis (R: III; NE: C)120-172-173-174-175. Es beneficioso el uso de medidas mecánicas. (R: I; NE: A)5-9

En cirugía reconstructiva del ligamento por vía artroscópica, puede ser beneficiosa la trombopprofilaxis, aun sin factores de riesgo predisponentes, ya porque hay prolongación del tiempo quirúrgico y mayor daño vascular al realizar la apertura de túneles intra óseos para la fijación de los ligamentos. (R: IIa; NE: C)175

4.4.- Cirugía por fractura de cadera

La fractura de cadera es la patología de mayor incidencia de TVP en cirugía ortopédica, por tanto la intervención quirúrgica debe realizarse lo más pronto posible.

Esta lesión es frecuente en pacientes ancianos con factores de riesgo asociados.

No hay suficientes evidencias sobre la seguridad y efectividad del uso de anticoagulantes orales en estos casos.

Es razonable el uso de HBPM 176-177-178-179-180 o HNF 9-176-177 (R: IIa; NE: A), pudiendo y puede ser beneficiosa su administración antes de la cirugía.

Si se retarda la cirugía, se recomienda trombopprofilaxis con HBPM o HNF. (R: I; NE: C)181-182

En la profilaxis post-operatoria, pueden ser considerados los anticoagulantes orales como warfarina. (R: IIb; NE: C)183-184-185

El tiempo estimado de trombopprofilaxis posoperatoria, luego del egreso, debe mantenerse por 28 a 35 días o mientras persistan los factores de riesgo modificables.

4.5. Cirugía de columna

No hay suficientes estudios que avalen el uso rutinario de trombopprofilaxis farmacológica en pacientes que se someterán a una cirugía de columna.

Algunos estudios demuestran un aparente menor riesgo de TVP en estos pacientes, en comparación a los que ameritan cirugía de reemplazo articulares o cirugía ortopédica de miembros inferiores.

El riesgo de TVP en cirugía de columna está asociado con la vía de abordaje. No se ha demostrado que la posición decúbito ventral sea un factor de riesgo para la TVP. Es más riesgoso el abordaje anterior relacionado con la manipulación de las venas ilíacas y de la vena cava inferior.

Otros factores que aumentan el riesgo de TVP son: enfermedades malignas, déficit neurológico, edad avanzada, antecedentes de trombosis venosa, la prolongación del tiempo quirúrgico y la reducción de la movilidad del paciente tanto pre como posoperatoria.

No se recomienda trombotoprofilaxis de rutina. (R: III; NE: C)186-187-188-189

En presencia de los factores que aumentan el riesgo de TVP, puede considerarse el uso de heparinas. (R: IIb; NE: C)186-187-188-189

Puede ser beneficiosa la movilización temprana del paciente y el empleo de medios mecánicos. (R: IIa; NE: B)186-187-190-191-192-193-194-195-196-197-198

PACIENTE TRAUMATIZADO

Los pacientes politraumatizados presentan muy alto riesgo de desarrollar TVP. Sin profilaxia el riesgo excede el 50%. El EP es la tercera causa de muerte en aquellos pacientes que sobreviven el primer día.

Se recomiendan medidas mecánicas en pacientes politraumatizados, durante el tiempo mínimo de observación (48 horas). (R: I; NE: C)199-200-201-202-203-204-205 Una vez descartado el riesgo de sangrado activo, se recomienda administrar heparinas a dosis profilácticas. (R: I; NE: A)211-212-213-214

El uso de HBPM es el método más eficaz y simple en pacientes con riesgo moderado y alto riesgo.

Contraindicaciones para el inicio con HBPM:

- Sangrado intracraneal
- Hemorragia reciente y no controlada
- Coagulopatía mayor no corregida
- Trauma raquímedular incompleto, asociado con hematoma epidural probado o sospechado.

Si no hay riesgo de sangrado activo, se debe iniciar la administración de HBPM, en una ventana de 36 a 48 horas luego del trauma. (R: I; NE: B)200-202-203-206-210-211-212-213-214-215-216-217

Puede ser efectivo colocar medias de compresión graduada y compresión neumática intermitente lo más pronto posible, según las condiciones del paciente y si no hay fracturas ni otras lesiones en miembros inferiores. (R: IIa; NE: B)200-202-203-206-210-211-212-213-214-215-216-217 Se deben mantener hasta que se pueda usar las HBPM.

Es razonable administrar HBPM o HNF. (R: IIa; NE: B)214-215-218-219-220-221

No se recomienda el uso del filtro vena cava inferior como trombotoprofilaxia. (R: III; NE: B)212-222-223-224-225-226-227

En la mayoría de los politraumatismos, la trombotoprofilaxis se mantiene hasta que el paciente egrese del hospital. En el caso de las fracturas de pelvis, la trombotoprofilaxis se realiza hasta que el paciente tenga una movilidad activa y los factores de riesgo hayan desaparecido.

No se recomienda el uso de warfarina como trombopprofilaxis, debido a su lento inicio de acción, a su elevado riesgo de sangrado, requiere monitoreo continuo de laboratorio y es difícil revertir sus efectos en procedimientos quirúrgicos. (R: III; NE: C)228

En trauma raquimedular agudo puede ser beneficiosa la trombopprofilaxis con HBPM o HNF, una vez revisada la hemostasia. (R: IIa; NE: B)206-214-215-229-230-231-232-233-234

(R: I; NE: A). El TTPa debe medirse 6 horas posterior a la primera dosis administrada y deben utilizarse los nomogramas para el ajuste de la dosis ideal de administración intravenosa sucesiva.235-236-241-242

TRATAMIENTO DE TVP Y EP

6.1.- Trombosis venosa profunda (TVP)

Se debe administrar anticoagulación farmacológica, a la brevedad, en TVP con diagnóstico demostrado. (R: I; NE: A)2-235-236-237-238-239

Se recomienda anticoagulación en casos de alta sospecha diagnóstica de TVP sin demostración definitiva. (R: I; NE: C)2-235-236-237-238-239-240

a.-HNF más warfarina:

Se debe iniciar la HNF en bolus de 10.000 UI, vía intravenosa (R: I; NE: A). El TTPa debe medirse 6 horas posterior a la primera dosis administrada y deben utilizarse los nomogramas para el ajuste de la dosis ideal de administración intravenosa sucesiva.235-236-241-242

Nomograma de dosificación para heparina no fraccionada

TTPa	BOLUS (U)	Mantenimiento (min)	Tasa de cambio (mL/h)	Repetir TTPa
<50	5000	0	+3	6h
50 -59	0	0	+3	6h
60-85	0	0	0	24h
86-95	0	0	-2	24h
96-120	0	30	-2	6h
>120	0	60	-4	6h

Infusión de heparina basada en 20000 UFH en 500 mL, de tal forma que 1 mL/h corresponde a 40 UI/h. La infusión se inicia a 32 mL/h luego de iniciar un bolus de 5000 UI.

Se recomienda seguir con una infusión continua de HNF con bomba de infusión, hasta lograr mantener un nivel adecuado de anticoagulación, es decir, mantener un TTPa entre 1,5 y 2,5, según normograma. (R: I; NE: A)235-236-241-242

La administración de HNF debe realizarse por infusión continua y el requisito mínimo es contar con una bomba de infusión. (R: I; NE: A)235-236-241-242

La HNF debe mantenerse por 5 días consecutivos y no suspenderse hasta documentar 2 medidas de INR en rango terapéutico. (R: I; NE: A)235-236-241-242

En pacientes con insuficiencia renal crónica, con clearance de creatinina <30 mL/min e indicación de tratamiento de ETV, es razonable el uso de HNF y se prefiere a las HBPM. (R: IIa; NE: C)15-243

La resistencia a la HNF se define como la necesidad de más de 35.000 UI para alcanzar un aPTT adecuado y se describe en el 25 % de los pacientes. Los casos de resistencia a la HNF deben ser evaluado en conjunto con un hematólogo.

El riesgo de sagrado al usar HNF depende de la cantidad total de heparina administrada.

Debe iniciarse con warfarina en conjunto con la HNF, en dosis de 5 mg/día vía oral por 3 días. (R: I; NE: A)237-238-244-245-246-247-248-249 A partir de este momento, iniciar ajustes según los valores de INR, los cuales deben mantenerse en un rango terapéutico entre 2 y 3.

No se documentó evidencia alguna que justifique utilizar niveles mayores de anticoagulación en grupos especiales, para mejorar su pronóstico en cuanto a complicaciones propias de los fenómenos trombóticos o a la aparición de fenómenos trombóticos futuros.

b.- Heparinas de bajo peso molecular (HBPM) más warfarina:

Se debe administrar HBPM en pacientes hospitalizados (R: I; NE: A) y en pacientes ambulatorios. (R: I; NE: C) En la práctica clínica se ha demostrado el beneficio de las HBPM, respecto a no requerir la evaluación de los niveles de anticoagulación.249-250-251-252-253-254-255

La administración de una HBPM debe iniciarse en conjunto con warfarina, y seguir las pautas descritas para la HNF. (R: I; NE: A)237-238-244-245-246-247-248-249

c.- Pentasacáridos sintéticos:

Puede ser considerada la administración de fondaparinux en el tratamiento de TVP, el único pentasacárido sintético inhibidor selectivo del factor Xa, disponible en Venezuela. (R: IIb; NE: C)256-257

d- Inhibidores directos de la trombina:

El único inhibidor directo de la trombina disponible en Venezuela es ximelagatran. Su efectividad en prevención secundaria de la TVP no está bien establecida. (R: IIb; NE: C)21-258

Ximelagatran no requiere de monitorización de los niveles de anticoagulación, por lo que promete ser más sencillo de administrar que la warfarina.

e.- Fibrinolíticos.

No está indicado el uso rutinario de fibrinolíticos por vía sistémica ni a través del catéter. (R: III; NE: C)259-260-261

Puede ser razonable la administración de fibrinolíticos en pacientes con TVP masiva iliofemoral y riesgo de gangrena. (R: IIb; NE:C)259-260-261

f.- Trombectomía

No se recomienda la trombectomía. (R: III; NE: C) Podría ser útil en pacientes con trombosis iliofemoral masiva con riesgo de gangrena. (R: IIb; NE: C)262-263-264

g.- Filtros de vena cava

En general, no deben utilizarse filtros de vena cava. (R: III; NE: A) Puede ser útil su administración en EP a repetición, falla de la anticoagulación y para prevenir EP en caso de contraindicación de anticoagulación. (R: IIa; NE: B)265-266

La TVP en miembros inferiores requiere tratamiento a largo plazo, y depende de la estratificación del riesgo:

a.-Sin riesgo o riesgo mínimo detectable: debe mantenerse 3 meses. (R: I; NE: A)247-248-267

b.-TVP Idiopática. Se debe mantener entre 6 a 12 meses (R: I; NE: A). En pacientes con un primer episodio puede considerarse terapia de por vida. (R: IIb; NE: A)244-246-247-268-269-270-271

c.-Paciente con cáncer: debe ser indefinido o hasta que el cáncer sea resuelto. (R: I; NE: C) Es razonable la administración de Dalteparina entre 3 y 6 meses. (R: IIa; NE: A)241-272-273

d.- Primer episodio de síndrome antifosfolípido en combinación con trombofilia: se recomienda tratamiento por 12 meses (R: I; NE: C) y puede ser beneficioso mantenerlo de por vida.270-274-275-276-277-278-279-280

Debe mantenerse la anticoagulación con warfarina, (R: I; NE: A) con controles periódicos de INR y educación al paciente respecto a la importancia de cumplir su tratamiento, así como evitar la automedicación, ingesta de productos naturales y alimentos que puedan alterar el nivel de anticoagulación. (Ver tabla en Apéndice)

6.2.- Embolismo pulmonar

La sospecha de embolismo pulmonar (EP) requiere de medidas diagnósticas y terapéuticas inmediatas, debido a los riesgos inherentes.

En EP se debe administrar HNF o HBPM:

- EP confirmado (R: I; NE: A)281-282-283-284
- EP no confirmado (R: I; NE: C)284-285

Los esquemas terapéuticos de la TVP y el EP son iguales. Es preferible la administración de HBPM por su facilidad de administración y pocas complicaciones. La necesidad de monitoreo con HBPM es excepcional.

En pacientes con IRC (Depuración <30 mL/min) se prefiere HNF.

Debe iniciarse con warfarina y heparina en forma simultánea. (R: I; NE: A) La heparina debe suspenderse sólo cuando el INR esté por encima de 2. (R: I; NE: A)281-286-287

No se recomienda realizar trombolisis sistémica ni local vía catéter. (R: III; NE: C)288-289-290-291-292-293-294

Puede ser razonable utilizar fibrinolíticos vía sistémica en pacientes seleccionados y hemodinámicamente inestables. (R: IIb; NE: B), para lo cual se recomiendan períodos cortos de estreptokinasas, en dosis de carga de 250.000 UI, seguidas de dosis de infusión de 100.000 UI/hora. También se puede administrar un bolus de 4.400 UI/Kg de urokinasa, seguido de 2200 UI por 12 horas, o 100 mg de t-PA en 2 horas. (R: IIb; NE: B) 293-295

Con estreptokinasas y urokinasa no debe administrarse heparina, mientras que con t-PA es opcional dar la heparina posteriormente.293-296

Puede ser efectivo administrar heparina si el tiempo de trombina baja de 30 seg, entre las 6 y 12 horas luego de suministrado el fibrinolítico. (R: IIa; NE: C) En caso de no contar con el tiempo de trombina (TT), se deben evaluar los niveles de fibrinógeno, antes de iniciar con las heparinas. (R: I; NE: C) Se debe considerar que niveles de fibrinógeno menores de 150 mg/dL con productos de degradación mayores de 400 µg/mL, se relacionan con un riesgo aumentado de sangramiento en 2.5 a 5 veces.297

La heparina se administra en conjunto con warfarina, con criterios de largo plazo.

No están indicadas la trombectomía, embolectomía ni dispositivos mecánicos. (R: III; NE: C)298-299-300

El fondaparinux ha sido ensayado en el EP, con menor extensión que las drogas mencionadas previamente, su uso debe ser individualizado y razonado mientras no exista mayor evidencia. (R: IIb; NE: C)257

6.3.- Trombosis de miembro superior

Esta situación merece atención especial, pues es poco sospechada y, por ende, menos diagnosticada. Sus más importantes factores de riesgo son: ejercicio físico predominante de miembros superiores (enfermedad del esquiador), uso de catéteres y situaciones clínicas predisponentes como trombofilias, cáncer y síndrome antifosfolipídico. Es efectivo el tratamiento con HNF o con HBPM. (R: I; NE: C)301-302

La trombolisis puede ser beneficiosa en casos de bajo riesgo de sangrado y si se presume reciente instalación de la trombosis. (R: IIa; NE: C)301

6.4.-Tromboflebitis superficial aislada o espontánea

a.- De segmento corto (< 20 cm): se diagnostica por Doppler y es infrecuente. Puede tener una enfermedad de base relacionada con fenómenos trombóticos, por lo cual hay que investigar las potenciales etiologías implicadas.

b.- Asociada o no a várices: posee menos complicaciones. Puede ser beneficioso el tratamiento local con antiinflamatorios locales o sistémicos. (R: IIa; NE: C)303 En caso de que la tromboflebitis no esté asociada a várices, se requiere descartar la presencia de trombofilia y malignidad.

c.- Con extensión a safena: es la que más frecuentemente se asocia con TVP -hasta en un 24 % de los casos-, por lo que debe estudiarse y tratarse como una TVP, en caso de ser demostrada.

Las evidencias respecto al tratamiento de la tromboflebitis superficial aislada no son concluyentes. Si es de segmento corto o con extensión a safena, la terapia puede ser con HBPM o HNF, durante 10 días a 4 semanas. (R: IIa; NE: B)304-305-306-307 No existen niveles de recomendación ni de evidencia respecto a las dosis.

El síndrome postflebítico debe considerarse como un riesgo, ya que es una consecuencia frecuente de la insuficiencia venosa crónica y/o de TVP previa. Puede indicarse el uso de medias elásticas con presión entre 30 - 40 mmHg en el tobillo, durante 2 años, para la prevención de su aparición. (R: IIa; NE: B)308

SITUACIONES ESPECIALES

7.1.- Gestación y puerperio

El embarazo y el puerperio son considerados como períodos de alto riesgo protrombótico.

No se ha establecido un régimen óptimo de anticoagulación durante el embarazo.

La HNF y las HBPM no atraviesan la barrera placentaria en ningún momento de la gestación.309-310-311 No han reportado efectos teratogénicos ni mutagénicos.312-313-314-315

Las HBPM poseen las ventajas de mejor biodisponibilidad, menor riesgo de osteoporosis y menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina.312-313-314-315

Recientemente, se ha sugerido que la farmacodinamia de enoxaparina puede variar en la mujer embarazada, ya que se ha encontrado una disminución en la actividad anti-Xa durante las primeras y últimas etapas del embarazo, en comparación con el período posparto, posiblemente relacionado con una mayor depuración renal. Este hecho podría tener implicaciones de ajustes en la dosis.316

La warfarina cruza la barrera placentaria y es teratogénica, especialmente si es administrada durante el primer trimestre del embarazo, por lo que está contraindicada. (R: III; NE: B)313-314-317

En pacientes que reciben AO y quedan embarazadas, está indicado reemplazar el AO por HNF o HBPM tan pronto como se confirme el embarazo. (R: I; NE: A)313-314-315

En situaciones de riesgo* en las cuales se ha determinado que la anticoagulación puede ser eficaz y segura, se recomienda la administración de HBPM o HNF, pues no cruzan la barrera placentaria. (R: I; NE: A)309-310-311-315-316-318-319-320-321

Durante la lactancia está indicada la administración de todos los agentes mencionados. (R: I; NE: B)315

Hay pacientes embarazadas que requieren consideraciones especiales:

a.- Si la paciente ha presentado un solo episodio previo de ETV y factores transitorios de riesgo, puede ser razonable la administración de warfarina en el puerperio, hasta 6 semanas. (R: IIb; NE: C)315-322-323-324-325

b.- Si la embarazada tiene un factor de riesgo adicional* puede considerarse la administración de HBPM durante la gestación. (R: IIb; NE: B)315-322-323-324-325 Es razonable la utilización de warfarina durante las primeras 6 semanas del puerperio. (R: IIa; NE: C)315-322-323-324-325

c.- Las pacientes con trombofilias deben ser individualizadas, según el tipo de mutación. De todas las trombofilias, el déficit de antitrombina, homocigoto para factor V de Leiden y defectos combinados, han reportado un mayor riesgo de ETV. Por lo tanto, aún en ausencia de eventos previos, deben recibir profilaxis e indicarles warfarina durante las primeras 6 semanas del puerperio. (R: I; NE: B)326-327-328-329-330-331

En casos de otras trombofilias sin historia de ETV o que no estén recibiendo AO, puede ser útil la administración de HBPM. (R: IIa; NE: B)320-324-325-332-333-334 Es efectivo el uso de warfarina, durante las primeras 6 semanas del puerperio. (R: I; NE: C)320-324-325-332-333-334

Si la paciente es homocigoto para la variedad termolábil (C677T) de la 5-metil-tetrahidrofolato-reductasa, debe administrarse suplementos de ácido fólico cuanto antes y durante el embarazo. (R: I; NE: A)335-336-337-338-339-340

d.- En la mujer embarazada con riesgo aumentado de pérdida fetal, asociado a síndrome antifosfolipídico, restricción de crecimiento intrauterino o trastornos hipertensivos del embarazo, se recomienda la administración de HBPM o de dosis profiláctica de HNF, acompañada de 80-100 mg/día de aspirina durante el segundo y tercer trimestre del embarazo. (R: I; NE: C)341-342-343

e.- Si la paciente ha presentado varios episodios de ETV y está recibiendo AO, debe cambiarse a dosis ajustadas o profilácticas de HNF o HBPM. En el puerperio debe reiniciarse el AO a largo plazo. (R: I; NE: C)324-344-345-346

f.- Si la paciente tiene implantada una válvula cardíaca mecánica es razonable administrar HBPM o HNF s.c. c/12 h, durante todo el embarazo, a dosis suficientes para mantener el aPTT al doble del tiempo control. (R:IIa; NE: C)347-348-349-350-351

Es beneficioso usar HBPM durante todo el embarazo, a dosis suficientes para alcanzar un nivel de anti-Xa de 1.0 UI/mL 4 horas post-inyección. (R: IIa; NE: C)352-353 Debe reiniciarse la warfarina en el puerperio.

g.- En pacientes con ETV aguda se recomienda HPBM a dosis ajustadas para el embarazo o HNF endovenosa en bolus, seguido por una infusión continua para mantener un PTT en rango terapéutico, al menos durante 5 días, seguida por dosis ajustadas de HNF o HPBM por el resto del embarazo. (R: I; NE: A)18-251-319-320-321-354 La warfarina está indicada durante las primeras 6 semanas del puerperio. (R: I; NE: C) 315-322-323-324-325

h.- En mujeres que reciben HBPM a dosis ajustadas o HNF, se recomienda discontinuar la heparina 24 horas antes de la inducción electiva del parto. (R: I; NE: C)323-355

En casos de trombosis proximal reciente está indicado pasar de heparinas por vía subcutánea a HNF endovenosa y suspenderla 4-6 horas antes de la inducción del parto. (R: I; NE: C) 323-355

Los casos en que no sea posible administrar heparinas durante todo el embarazo, puede ser considerado el siguiente esquema terapéutico: (R: IIb; NE: B)315

- HNF o HBPM a las dosis mencionadas hasta la semana 13.
- Cambiar a AO hasta la mitad del tercer trimestre.
- Reiniciar heparinas hasta el parto.
- Reiniciar warfarina en el puerperio y mantenerla según los factores de riesgo de cada paciente individual.

PACIENTE PEDIÁTRICO

El manejo de las ETV en niños difiere significativamente de los adultos. No hay estudios formales para soportar una recomendación, por lo cual sugerimos que, en lo posible, los pacientes pediátricos sean tratados por un hematólogo pediatra que tenga experiencia en su manejo. Cuando esto no sea posible, una combinación de neonatólogo/pediatra y un hematólogo con experiencia en hematología pediátrica puede brindar un manejo razonable.

La ETV en la infancia ha adquirido mayor importancia en vista del aumento de su frecuencia, probablemente debido a una mejora en el diagnóstico y a un incremento en el empleo de técnicas diagnósticas y terapéutica invasiva (catéteres centrales, medidas de soporte vital, cirugía de alto riesgo).356-357-358

Dada la morbilidad observada en niños afectados por ETV, hay sobradas justificaciones para tomar una actitud activa que intente controlar el proceso, y procurar que el beneficio esperado sea siempre superior al riesgo inherente al tratamiento.

Hasta hace poco no se disponía de recomendaciones específicas para el tratamiento de la ETV del niño; en la actualidad, se cuenta con esquemas terapéuticos desarrollados con base en la experiencia con adultos, adaptada a la edad pediátrica, a partir de la casuística infantil publicada y los registros pediátricos.357-359-360

Las recomendaciones de la terapia antitrombótica en la edad pediátrica, deben planificarse tomando en cuenta una serie de variables fisiológicas propias de este grupo de pacientes:357

a.- La epidemiología de ETV en pacientes pediátricos es diferente a la del adulto. 360-361-362

b.- El sistema hemostático es una entidad dinámica, cuyas características dependerán de la edad del paciente y su inmadurez. Afecta la frecuencia y la historia natural de la ETV en los niños, así como las respuestas a los agentes terapéuticos.

c.- La distribución, transporte, almacenamiento y eliminación de las drogas son edad-dependiente.

d.- La frecuencia, el tipo de enfermedades intercurrentes y medicamentos asociados varían con la edad.

e.- Hay razones fisiológicas, patológicas y prácticas por las que la simple extrapolación de estrategias para el diagnóstico utilizadas en adultos es insuficiente o inapropiado en los niños. En muchos casos es necesaria la sedación para realizar estudios diagnósticos de confirmación y seguimiento de ETV en pacientes pediátricos.

f.- El acceso vascular es una de las mayores causas de ETV en los pacientes pediátricos e implica dificultades significativas en el tratamiento de ETV.

g.- No hay presentaciones pediátricas de las drogas antitrombóticas, lo que dificulta las dosis ajustadas al peso. No se dispone de warfarina en presentaciones de suspensión o líquido, mientras que las HBPM sólo están disponibles en jeringas prellenadas.

h.- Las diferencias dietéticas hacen difícil el uso de warfarina, especialmente en los neonatos que reciben lactancia materna o fórmulas infantiles que tienen diferentes niveles de vitamina K.

i.- No se deben subestimar los aspectos sociales, éticos y legales para proveer el "mejor" tratamiento para los pacientes en forma individual, por lo tanto hay que considerar que: los niños pequeños no pueden entender la necesidad del tratamiento; los adolescentes, quienes intelectualmente pueden comprenderlo, emocionalmente son incapaces de cooperar; niños provenientes de familias disfuncionales también representan un reto para la terapéutica.

7.2.1.- Observaciones sobre el uso de las heparinas en los pacientes pediátricos:

La actividad anticoagulante de la heparina es mediada por su afinidad a la antitrombina III (ATIII) potenciando su acción inhibitoria sobre varios factores de la coagulación, por lo que conviene comprobar los niveles de este inhibidor, previo a la heparinización, a fin de garantizar una tasa adecuada de anticoagulación. También es conveniente disponer de un estudio previo a la anticoagulación, dirigido a una valoración general (TP, TTPa, TT fibrinógeno y conteo plaquetario).

Al nacer, la concentración plasmática de ATIII es fisiológicamente baja (aproximadamente 0,50 U/mL) y alcanza los valores del adulto a los 3 meses de edad. Un neonato prematuro enfermo frecuentemente tiene niveles plasmáticos de ATIII < 0,30 U/mL.³⁶¹⁻³⁶³⁻³⁶⁴⁻³⁶⁵⁻³⁶⁶⁻³⁶⁷⁻³⁶⁸⁻³⁶⁹

Las heparinas ejercen su actividad antitrombótica, gracias a la capacidad de la ATIII de inactivar factores específicos de la coagulación, en particular la trombina y el factor Xa. La capacidad plasmática de generar trombina en los neonatos está retardada y disminuida en comparación con la de los adultos. En los niños mayores, incrementa la capacidad de generar trombina, pero durante la infancia permanece aproximadamente 25 % menos que en los adultos.³⁵⁷⁻³⁶⁸⁻³⁷⁰

Aunque no se haya demostrado su eficacia, tanto en tratamiento como en profilaxis, las HBPM son preferidas como agentes anticoagulantes para la mayoría de los pacientes pediátricos, debido a sus ventajas:

a.- Necesidad de un monitoreo mínimo: importante por los difíciles o inexistentes accesos venosos.

b.- No interfieren con otras drogas o dieta: la warfarina tiene interferencias.

c.-Riesgo reducido de trombocitopenia inducida por la heparina (TIH).

d.- Menor riesgo de osteoporosis, en casos de uso prolongado, comparado con las HNF.³⁵⁹⁻³⁶³⁻³⁶⁵⁻³⁶⁶ Sin embargo, la predicción del efecto anticoagulante ajustando la dosis al peso corporal, parece estar disminuido al comparar con los adultos, y se presume sea debido al transporte plasmático.³⁶¹

Las dosis terapéuticas para las HBPM provienen de la extrapolación de las dosis recomendadas para los adultos y están basadas en los niveles de anti Xa.

La pauta terapéutica establecida es tener un nivel de anti Xa de 0,50 a 1,0 U/ml en una muestra tomada 4 a 6 horas posterior a la inyección subcutánea. El significado clínico no ha sido establecido.³⁵⁶⁻³⁵⁷⁻³⁵⁸⁻³⁶⁴⁻³⁷¹

HBPM	Dosis inicial de tratamiento	Dosis inicial profiláctica
Enoxaparina		
Dosis dependiente de la edad mg/kg c/12 h		
< 2 meses	1,5	0,75
> 2 meses	1,0	0,50
Dalteparina		
Dosis pediátrica para todas las edades U/kg C/24 h	129 ± 43	92 ± 52

7.2.2.Criterios para elegir la terapia antitrombótica en niños ³⁵⁷

Población	Patología	Tratamiento	Evidencia
Neonatos (prematuros o niños < 28 d)	ETE aguda (catéter venoso central: CVC)	HNF o HBPM o avK	II b C
Niños > 28 d -16 años	ETE aguda (CVC)	HNF o HBPM o avK	II b C
Neonatos (prematuros o niños < 28 d) hasta los 16 años	Profilaxis en el uso de CVC	avK (RIN 2-2,5) los primeros 31 meses	I B
Neonatos (prematuros o niños < 28 d)	Trombosis de la vena renal uni o bilateral con o sin vena cava inferior	Trombolisis vs anticoagulación vs no tratamiento	II b C y no
Neonatos (prematuros o niños < 28 d) hasta los 16 años	Trombosis de catéter venoso o arterial	Infusión local con HNF (1-2 U/ml) intermitente Trombolisis HNF sistémico HBPM profilático	I A
Neonatos (prematuros o niños < 28 d)	Procedimientos en cirugía Norwood estadio I	HNF o HBPM profilático	II b C
Niños > 28 d -16 años	Procedimientos en cirugía Glenn, cardiopatías Complejas	HNF o HBPM profilático	II b C
Niños > 28 d -16 años	Cirugía de fontanela	HNF/HBPM y avK, aspirina, no profilaxis primaria	II b C
Niños > 28 d -16 años	Stents endovasculares	HNF, HBPM o aspirina,	II b C
Niños > 28 d -16 años	Cardiomiopatía dilatada	avK o aspirina	II b C
Niños > 28 d -16 años	Prótesis valvulares cardíacas biológicas	avK o aspirina	I C

Niños > 28 d -16 años	Prótesis valvulares cardíacas mecánicas	No terapia, antiagregante plaquetario, HNF/avK, antiplaquetarios y avK	I C
Niños > 28 d -16 años	Cirugía	HNF o HBPM profilático	II b C
Neonatos (prematuros o niños < 28 d) hasta los 16 años	Cateterismo cardíaco	HNF o HBPM profilático	II b C
Neonatos (prematuros o niños < 28 d) hasta los 16 años	Trombosis de la arteria Femoral	Trombolisis, anticoagulación (HNF/avK o HBPM), trombectomía HNF por 5 a 7 d	I C II b C
Neonatos (prematuros o niños < 28 d) hasta los 16 años	Trombosis arterial periférica	Trombolisis vs trombectomía, trombolisis o trombectomía, anticoagulación vs no terapia	II b C
Neonatos (prematuros o niños < 28 d)	Trombosis aórtico relacionado con catéter arterial umbilical	HNF o HBPM profilático vs No profilaxis, trombolisis, anticoagulación	II A
Neonatos (prematuros o niños < 28 d)	Trombosis aórtico espontáneo	Trombolisis o anticoagulación	II b C
Niños > 28 d -16 años	Enfermedad de Kawasaki	Aspirina (altas dosis: 80-100 mg/kg/d) por 14 d, luego 3-5 mg/kg/d por 7 s., inmunoglobulina IV (2g/kg), aspirina e inmunoglobulina IV, no tratamiento	I C II A
Niños > 28 d -16 años	Enfermedad de Kawasaki con aneurisma coronario	avK, aspirina	II b C
Neonatos (prematuros o niños < 28 d) hasta los 16 años	Trombosis de senos venosos	HNF, HBPM, avK, no tratamiento	II b C
Neonatos (prematuros o niños < 28 d) hasta los 16 años	Enfermedad cerebral vascular	HNF o HBPM vs aspirina, no tratamiento	II b C

Neonatos (prematuros o niños < 28 d)	Púrpura fulminante	Proteína C, avK o HBPM	I C
---	--------------------	------------------------	-----

7.2.3.- Nomograma para monitorear dosis de enoxaparina en pacientes pediátricos.

Anti- factor XaU/ml	Ajuste de la Dosificación	Siguiente concentración de antifactor Xa.
< 0,35	Incrementar 25 %	4 h después.
0,35 ? 04,9	Incrementar 10 %	4 h después.
0,5 ? 1, s0	Ningún cambio	Semanal: 4 hora después de dosis a.m. se verifica 4 h, después siguiente d.
1,1 ? 1,5	disminuir 20 %	antes prox.dosis y 4h. después del ajuste de la dosificación
1,6 ? 2,0	disminuir 30 %	4 horas antes de la prox.dosis.
2.0 administrar anti F.Xa 0.5 U /ml.	disminuir 40 %.	antes de la siguiente dosis hasta que valor sea de 0,5 U/mL.

PACIENTES ONCOLÓGICOS

La relación entre enfermedad maligna y trombosis está bien documentada y debe ser considerada un problema médico.

Sus manifestaciones clínicas van desde el síndrome paraneoplásico hasta el tumor asociado a un fenómeno trombótico, lo cual demuestra la complejidad del problema.

Hay una fuerte evidencia de que las HNF reducen efectivamente el riesgo de ETV y EP fatal después de una cirugía por cáncer. La HBPM es al menos tan efectiva como la HNF en los pacientes quirúrgicos oncológicos, lo cual está descrito en el capítulo ?Paciente quirúrgico?. (R: I; NE: A)47-59-106-372-373-374-375-376-377-378-379-380

En estos pacientes puede ser efectiva la utilización de medidas físicas. (R: IIa; NE: C)3-4-5-6-7-8-9-10-11-12 Puede ser razonable la administración de fondaparinux. (R: IIa; NE: B)20

El tratamiento no quirúrgico del cáncer también incrementa el riesgo de ETV.384-385 Aquellos que reciben terapia citotóxica e inmunosupresiva tienen un riesgo 6 veces mayor de ETV.383 Con la terapia hormonal el riesgo de trombosis se incrementa de 2 a 5 veces.381 Recientemente, se ha reportado alta incidencia de ETV asociada con el uso de agentes antiangionémicos, como la

talidomida y los inhibidores de la vía del factor de crecimiento del endotelio vascular. Por lo tanto, puede ser razonable el uso de HNF, HBPM o minidosis de warfarina. (R: IIb; NE: C)62-106-382-383-384-385-386-387-388-389-390

En los pacientes con cáncer y ETV aguda está indicada la HBPM subcutánea, la cual ha reemplazado a la HNF endovenosa como tratamiento inicial. (R: I; NE: B)381

El uso de HBPM por tiempo prolongado es preferible a los AO y puede reducir el riesgo de ETV recurrente en los grupos de pacientes de alto riesgo, con la ventaja de poder administrar el tratamiento en el hogar, sin necesidad de monitoreo por laboratorio y menor riesgo de trombocitopenia inducida por heparina. (R: IIa; NE: B)273

Debido al aumento del riesgo relacionado con cáncer, en presencia de una enfermedad aguda concomitante, en pacientes mayores de 60 años, hospitalizados o no, está indicada la profilaxis con HNF o HBPM, porque presentan más de 2 factores de riesgo para ETV. (R: I; NE: B)373-381-391

Es beneficioso que la anticoagulación en pacientes con riesgo de ETV recurrente dure entre 3 y 6 meses con HBPM, debido a que minimiza el riesgo de sangramiento. (R: I; NE: A)273-392

Puede considerarse la administración de minidosis de warfarina en pacientes con cáncer que requieran profilaxis de ETV. (R: IIb; NE: C)382-390

En pacientes con cáncer metastásico, puede ser razonable el uso indefinido de terapia anticoagulante, a menos que haya una contraindicación. (R: IIb; NE: C)381-390-393

En pacientes con enfermedad no metastásica, puede ser razonable tratar durante 6 meses. (R: IIb; NE: C)381

No se recomienda la profilaxis de TVP en los casos de uso prolongado de catéter endovenoso. (R: III; NE: C)394-395-396-397-398-399-400 De decidirse su uso, se sugiere la administración de HBPM. (R: IIb; NE: C)401

La decisión de realizar tromboprofilaxis en el paciente con trombocitopenia debe individualizarse, pues aunque el conteo plaquetario sea mucho menor, es posible que los factores de riesgo persistan.402

7.4.- Técnicas neuroaxiales

En pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes, debe evaluarse la relación riesgo/beneficio antes de decidir el abordaje del neuroeje.

El hematoma espinal es una complicación grave que genera una lesión neurológica irreversible, posterior a una técnica peridural o subaracnoidea.

La administración de fármacos que alteren la coagulación puede aumentar la incidencia de hematoma espinal, si no se observan algunas consideraciones ya establecidas, entre las cuales es importante resaltar la evaluación clínica y neurológica constante del paciente sometido a procedimientos en el neuroeje, con el objetivo de detectar precozmente signos y síntomas que sugieran esta complicación para su resolución temprana. (R: IIb; NE: B) En pacientes sometidos a tratamiento con anticoagulantes, debe evaluarse la relación riesgo/beneficio antes de decidir la aplicación de estos procedimientos invasivos.

Para evitar la complicación del hematoma epidural, debemos tomar en cuenta algunas consideraciones:

7.4.1. Anticoagulantes orales (AO):

El AO debe suspenderse 4 ó 5 días antes del procedimiento. Realizar mediciones de la relación PT/RIN, la cual debe ser menor a 1,5 antes de llevar a cabo la técnica.⁴⁰³⁻⁴⁰⁴

En pacientes de alto riesgo de evento trombótico, al tercer día de suspender el AO, debe iniciarse tratamiento con HNF endovenosa. Se suspenderá la HNF 6 horas antes del procedimiento invasivo y siempre debe considerarse previamente la relación riesgo-beneficio.

a.- En pacientes con anticoagulación crónica, la misma debe suspenderse y medir PT e INR, antes de realizar el bloqueo en el neuroeje. Debe considerarse previamente la relación riesgo-beneficio.

b.- Debe considerarse que el uso simultáneo de medicamentos como la aspirina y otros anti-inflamatorios no esteroideos (AINES) y la heparina, junto con AO, aumenta el riesgo de complicaciones por sangrado. Es conveniente tener en cuenta este hecho cuando se está considerando el uso de un catéter en el neuroeje.

c.- A los pacientes que reciben una dosis inicial de warfarina 24 horas antes de la cirugía, o se le administra una segunda dosis, se les debe medir el TP y el RIN antes de realizar el bloqueo en el neuroeje.

d.- A los pacientes que reciben dosis bajas de warfarina durante la analgesia epidural, debe medírseles el PT y el INR diariamente, al igual que antes de la remoción del catéter, si la dosis de warfarina se administró 36 horas antes. Según algunos estudios, la asociación de analgesia epidural con dosis bajas de warfarina (no mayores de 5 mg/día) parece ser segura.

e.- Los pacientes en tratamiento con warfarina durante la analgesia epidural, deben ser objeto de evaluaciones neurológicas frecuentes (sensibilidad y función motora). Este monitoreo debe continuarse por lo menos 24 horas luego de retirar el catéter y prolongarlo por mayor tiempo, si el RIN fue de 1,5 al momento de retirar el mismo. También es recomendable que la mezcla analgésica produzca el menor grado posible de bloqueo motor y sensitivo.

f.- En los pacientes con catéteres en el neuroeje, si el RIN es mayor a 3, se les debe reducir o retirar la warfarina.

g.- El efecto anticoagulante puede persistir de 3 a 5 días después de suspender el tratamiento.

h.- En situaciones de emergencia, el efecto anticoagulante puede ser revertido con la transfusión de plasma fresco congelado y las inyecciones de vitamina K.

i.- Remoción de catéteres:

Si el paciente está recibiendo warfarina, el TP no debería ser mayor de 130 % de los valores previos. Si se está utilizando el RIN, éste debería ser de 1,5 o menos.

7.4.2.- Fármacos fibrinolíticos/trombolíticos:

- a.- Los pacientes sometidos a agentes fibrinolíticos y trombolíticos no deberían recibir anestesia espinal o epidural, excepto en circunstancias muy especiales, por el alto riesgo de sangrado.
- b.- No hay datos disponibles que permitan clarificar el tiempo de espera para realizar una punción en el neuroeje, luego de la suspensión de estos fármacos. Algunos reportes sugieren esperar 10 días luego de la punción de vasos no comprimibles.
- c.- El bloqueo en el neuroeje debe evitarse en pacientes con tratamiento trombolítico dentro de las 24 horas previas al bloqueo.
- d.- Los pacientes que por alguna razón son sometidos a bloqueo en el neuroeje, en un tiempo cercano a la administración del fármaco, deben ser evaluados neurológicamente a intervalos no mayores de 2 horas.
- e.- Remoción de catéteres: No hay una recomendación definitiva para remover catéteres neuroaxiales en pacientes que reciben terapia fibrinolítica y trombolítica. La medición del nivel de fibrinógenos pudiese ser una ayuda para tomar la decisión a cerca de remover o mantener el catéter.

7.4.3.- HNF:

- a.- Después de la inyección subcutánea o intramuscular de 5000 UI de HNF, el efecto máximo de anticoagulación se observa a los 40-50 minutos y el regreso a los valores basales ocurre a las 4-6 horas.
- b.- El uso de una minidosis subcutánea de HNF como profilaxis no contraindica el uso de técnicas en el neuroeje. El riesgo de sangrado se reduce retardando la inyección hasta después del bloqueo (1 hora). Este riesgo aumenta en personas debilitadas o con tratamiento prolongado.
- c.- La combinación de técnicas en el neuroeje con HNF durante cirugía vascular parece ser aceptable con las siguientes precauciones:
- Evitar esta técnica en pacientes con otras coagulopatías.
 - La administración de HNF debe realizarse una hora después de hacer la punción.
 - Remover el catéter una hora antes de la siguiente dosis de HNF o 2-4 horas después de la última dosis de HNF.
 - Vigilancia constante del paciente en el postoperatorio, para detectar precozmente síntomas y signos de hematoma epidural (dolor lumbar, parestesias, bloqueo motor, trastornos miccionales).
 - Usar concentraciones bajas de anestésicos locales.
 - La presencia de sangrado durante la punción o de dificultad para realizar el bloqueo en el neuroeje pudiese incrementar el riesgo de hematoma epidural.
 - Una comunicación directa con el equipo quirúrgico y la decisión de riesgo/beneficio a cerca de los procedimientos para cada caso, debe ser advertido.
- d.- La inyección intravenosa de HNF debe realizarse por lo menos una hora después de realizar la punción en el neuroeje.
- e.- El efecto anticoagulante de una dosis terapéutica de HNF desaparece a las 4-6 horas.

f.- El efecto de la HNF puede ser neutralizado con protamina.

g.- El uso concomitante de HNF con otros fármacos que afecten la coagulación como antiplaquetarios, HBPM, AO y AINES, aumentan el riesgo de sangrado.

h.- La anticoagulación terapéutica prolongada aumenta el riesgo de formación de hematoma espinal, especialmente si se combina con otros anticoagulantes o agentes trombo-líticos.

i.- Si se inicia anticoagulación terapéutica prolongada en un paciente que tiene insertado un catéter epidural, se recomienda retardar la remoción del catéter 2-4 horas después de discontinuar la HNF y habiendo evaluado previamente el estado de la coagulación.

j.- Se recomienda no realizar bloqueos epidurales en pacientes con un conteo plaquetario menor a 100/109/L.

k.- Remoción de catéteres:

- La remoción de un catéter epidural en un paciente que está recibiendo HNF intravenosa o subcutánea, debe hacerse solamente 4 a 6 horas después de suspender la infusión.
- Se recomienda retirar el catéter epidural una hora antes de la siguiente dosis de HNF o 2 a 4 horas después de la última dosis de la misma.
- La infusión de HNF no debe ser reiniciada antes de 1 hora después de haber retirado el catéter epidural.

7.4.4. HBPM:

a.- Los fármacos antiplaquetarios o AO administrados en combinación con HBPM pueden aumentar el riesgo de hematoma espinal.

b.- El monitoreo de los niveles anti-Xa no es recomendado, porque no es un valor predictivo de riesgo de sangrado y no proporciona una pauta para el manejo de pacientes bajo bloqueo neuroaxial.

c.- Medicaciones concomitantes antiplaquetarias o AO en combinación con HBPM puede incrementar el riesgo de hematoma espinal.

d.- Preoperatorio:

- Se asume que los pacientes que reciben HBPM en el preoperatorio tienen la coagulación alterada. En estos enfermos se recomienda realizar la punción, por lo menos, 10 ó 12 horas después de la dosis de HBPM.
- Los pacientes que reciben dosis mayores de HBPM (por ejemplo, enoxaparina, 1 mg/kg dos veces al día) requieren un tiempo de espera de 24 horas.
- En aquellos pacientes que han recibido una dosis de HBPM dos horas antes de la cirugía, debería evitarse realizar técnicas en el neuroeje, porque la inserción de la aguja ocurriría durante pico de la actividad anticoagulante.

e.- Posoperatorio:

- Doble dosis diaria: aquellos pacientes con trombopprofilaxis posoperatoria con HBPM que tengan insertado un catéter epidural, no deben recibir la primera dosis antes de las 24

horas del posoperatorio siempre que presenten una hemostasia adecuada. Se sugiere retirar el catéter previo al inicio de la tromboprofilaxis y comenzar ésta dos horas más tarde.

- Una sola dosis diaria: la primera dosis de HBPM posoperatoria debe ser administrada 6 a 8 horas después del procedimiento quirúrgico y la segunda no debe ser administrada antes de las 24 horas de la primera. Los catéteres deben ser removidos un mínimo de 10 a 12 horas después de la última dosis de HBPM y la administración subsecuentes de HBPM debe realizarse 2 horas después de haber removido el catéter.

f.- Cuando se decide realizar tromboprofilaxis en pacientes que tienen un catéter insertado en el neuroeje:

- Debe extremarse la vigilancia neurológica. Se sugiere el uso de mezclas analgésicas que contengan opioides y soluciones de anestésicos locales diluidos que permitan un monitoreo frecuente y continuo de la función neurológica.
- Si por alguna razón la analgesia debe continuar por más de 24 horas, se debe retardar la inyección de HBPM y utilizar otros métodos de tromboprofilaxis, por ejemplo la compresión neumática externa.
- Todas estas estrategias deben planificarse en el preoperatorio para permitir un manejo óptimo de la analgesia y de la tromboprofilaxis.

g.- Remoción de catéteres:

- La remoción de un catéter epidural en un paciente que está recibiendo HBPM debe hacerse 12 horas después de la última dosis.
- La dosis subsiguiente de HBPM debe esperar, por lo menos, 2 horas después de la remoción del catéter.

7.4.5.- Fármacos antiplaquetarios

a.- Los fármacos antiplaquetarios solos parecen no representar riesgo para el desarrollo de hematoma epidural, cuando se administran con bloqueos en el neuroeje. Sin embargo, su uso concomitante con otros fármacos que afectan los mecanismos de la coagulación, tales como anticoagulantes orales, HNF y HBPM, puede aumentar el riesgo de sangrado y las complicaciones.

b.- No existen pruebas aceptadas ampliamente, ni siquiera el tiempo de sangría, que sirvan de guía en el tratamiento antiplaquetario. Es importante una evaluación preoperatoria del paciente, que nos permita detectar alteraciones de la salud que conduzcan a sangrado relevantes.

c.- Los pacientes en tratamiento con AINES no parecen desarrollar riesgo para hematoma epidural asociado con técnicas neuroaxiales.

7.4.6.- Terapia herbaria

a.- Los pacientes que consumen medicación herbaria no presentan incremento del riesgo para desarrollar hematoma espinal asociado con bloqueo neuroaxial.

b.- Debe vigilarse la combinación de estas medicaciones con el consumo de otros AO o heparínicos.

c.- No hay pruebas de laboratorio específicas para evaluar la adecuada hemostasia en pacientes que reciben medicaciones herbarias.

7.4.7. Nuevos anticoagulantes (inhibidores directos de la trombina)

a.- Fondaparinux: el riesgo actual de hematoma espinal es desconocido.

b.- No hay suficientes estudios clínicos sobre pacientes con estas medicaciones y técnicas neuroaxiales. La realización de las mismas se hará tomando la sugerencia de riesgo/beneficio para con otras medicaciones anticoagulantes.

7.5.- Trombofilia

Se define trombofilia como la tendencia a desarrollar ETV. Se suele aplicar este término sólo a un subgrupo de pacientes con trombosis que presentan una gran expresividad clínica. Las características más frecuentes de este subgrupo de pacientes son: aparición de la trombosis en la edad joven (menor 45 años), trombosis a repetición, historia familiar positiva, localización inusual de las trombosis y severidad desproporcionada con un estímulo reconocido.

Se acepta que la ETV es una enfermedad compleja en la que interactúan múltiples genes entre sí y el ambiente y el grado de susceptibilidad de cada individuo a la trombosis. El 60 % de la predisposición a trombosis es atribuible a factores genéticos,⁴⁰⁵⁻⁴⁰⁶ y en las mujeres embarazadas se le atribuye el 50 %.⁴⁰⁷

Entre las múltiples vías biológicas que contribuyen al riesgo de desarrollar ETV están: presión arterial, fluidez sanguínea, inflamación o aterogénesis, ingesta de anticonceptivos orales, terapia hormonal sustitutiva, taba-quismo, cirugías, inmovilización, embarazo, obesidad, diabetes, viajes de larga distancia y otras.

El sistema hemostático se caracteriza por el delicado equilibrio entre la respuesta procoagulante y el control anticoagulante. Por ello, pequeños cambios funcionales que afecten las proteínas pueden tener un efecto relativamente significativo en el funcionamiento global del sistema. Por tanto, no sorprende que los polimorfismos juegan un papel (posiblemente opuesto) en el riesgo de sufrir trombosis y hemorragia.

Los genes que codifican proteínas del sistema hemostático presentan una considerable variabilidad que se manifiesta en forma de polimorfismo. Un alto porcentaje son neutros o silenciosos, pero hay una importante cantidad de genes funcionales que afectan la función de las proteínas, pudiendo estar relacionados con actividad procoagulante, anticoagulante, profibrinolítica, antifibrinolítica, proteínas plaquetarias y variabilidad en la respuesta farmacológica.⁴⁰⁸

Entre las mutaciones asociadas con el incremento de ETV están: ⁴⁰⁹

- El factor V (FV506), antiguamente llamado factor V de Leiden o resistencia a la proteína C activada (RPCa)
- El factor II o protrombina G20210A.
- Deficiencias de las proteínas S, C, antitrombina III.
- El síndrome antifosfolípidos.
- Hiperhomocisteína: MTHFR C677T

- Disfibrinogenemias
- Alteraciones del plasminógeno y de sus inhibidores.
- Aumento de los factores VIII, IX y XI
- Aumento del TAFI (inhibidor de la fibrinólisis activable por la trombina)

Riesgo relativo estimado/1000/año (RRE) para un primer episodio de ETV en individuos con trombofilia comparados con individuos sin trombofilia, según la Sociedad Americana de Hematología.⁴¹⁰

Trombofilia	RRE/1000/año	Referencias
Deficiencia de antitrombina	8-10	Martinelli I. Blood 1998; 92:2353-2358 Simioni P. Thromb Haemost 1999; 81:198-202
Deficiencia de proteína C	7-10	Martinelli I. Blood 1998; 92:2353-2358 Simioni P. Thromb Haemost. 1999; 81:198-202
Deficiencia de proteína S	8-10	Martinelli I. Blood 1998; 92:2353-2358 Simioni P. Thromb Haemost. 1999; 81:198-202
Factor V Leiden/Resistencia RPCa	3-7	Middeldorp S. Ann Int Med. 1998; 128: 15-20 Koster T. Lancet. 1993; 342:1503-1506
Mutación protrombina 20210A	3	Poort SR. Blood. 1996; 88:3698-3703
Factor VIII: c elevado (dosis dependiente)	2-11	Koster T. Lancet. 1995; 345:152-155 Kraaijenhagen RA. Thromb Haemost. 2000; 83:5-9
Factor IX: c elevado	2-3	van Hylckana Vlieg A. Blood. 2000; 95:3678-3682
Factor XI: c elevado	2	Meijers JCM. N Eng J Med. 2000; 342:696-701
Hiperhomocistinemia moderada	2,5-2,6	den Heijer M. Thromb Haemost. 1998; 80:874-877
Anticuerpos anticardiolipinas Todas Sólo títulos altos	1,6 3,2	Wahl DG. Lupus. 1998; 7:15-22
Anticoagulante lúpico	11	Wahl DG. Lupus. 1998; 7:15-22

RRE/1000/año de ETV recurrente en individuos con trombofilia comparado con individuos que han tenido un primer evento de ETV sin trombofilia, según la Sociedad Americana de Hematología.⁴¹⁰

Trombofilia	RRE/1000/año	Referencias
Deficiencia de: Antitrombina, proteína C o proteína S	2,5	De Stefano V. Thromb Haemost 1994; 72: 352-358 Van den Belt AG. Arch Int Med. 1997; 157:2227-2232 Margaglione M. Thromb Haemost. 1999; 82:1583-1587
Mutación factor V Leiden (FV506)	1,4	Lindmarker P. Thromb Haemost 1999; 81:684-689 Simioni P. N Eng J Med. 1997; 336:399-403 Ridker PM. Circulation. 1995; 92:2800-2802 Eichinger S. Arch Int Med. 2002; 162:2357-2360 Rintelen C. Thromb Haemost. 1996; 75:229-232 Baglin T. Lancet. 2003; 362:523-526 Palareti G. Circulation. 2003; 108:313-318
Mutación de protrombina 20210 A	1,4	Lindmarker P. Thromb Haemost. 1999; 81:684-689 Baglin T. Lancet. 2003; 362:523-526 Eichinger S. Thromb Haemost. 1999; 81:14-17 De Stefano V. Br J Haematol. 2001; 113:630-635 Miles JS. J Am Coll Cardiol. 2001; 37:215-218
Niveles elevados de factor VIII: c	6-11	Kraaijenhagen RA. Thromb Haemost. 2000; 83:5-9 Kyrle PA. N Eng J Med. 2000; 343:457-462 Legnani C. Br J Haematol. 2004; 124:504-510
Hiperhomocistinemia moderada	2,6-3,1	Den Heijer M. Lancet. 1995; 345:882-885 Eichinger S. Thromb Haemost. 1998; 80:566-569
Anticuerpos antifosfolípidos	2-9	Prandoni P. Thromb Haemost. 1996; 75:859 Rance A. Thromb Haemost. 1997; 77:221-222 Schulman S. Am J Med. 1998; 104:332-338

7.5.1.-Tratamiento

En pacientes con trombofilia, sin historia previa de ETV, puede ser razonable hacer profilaxis, especialmente en pacientes con mutación del factor V de Leiden. (R: IIa; NE: C). La profilaxis puede considerarse en casos con trombofilia y el G20210A, déficit de proteína C y S o antitrombina, porque su riesgo es menos preciso. (R: IIb; NE: C)

En pacientes con historia previa y ETV nuevo, se recomienda seguir las pautas del tratamiento agudo. (R: I; NE: A) Puede ser razonable administrar tratamiento por 6 meses (R: IIb; NE: B) o de por vida. (R: IIb; NE: C)

En pacientes con trombofilia que presenten su primer episodio de ETV, debe administrarse tratamiento agudo, según sus pautas. (R: I; NE: A) Puede considerarse tratamiento por 6 meses.

(R: IIa; NE: B) Sólo en casos de sospecha de factores de riesgo importantes, sería razonable el tratamiento de por vida. (R: IIb; NE: C)249

REFERENCIAS I

1. Davis P. Venous thromboembolism prevention- an update. J Orthopedic Nursing. 2004;8:50-56.
2. Tamariz L, Eng J, Segal J. Usefulness of Clinical Prediction rules for the Diagnosis of Venous Thromboembolism: A Systematic Review. Am J Med. 2004;117:676-684.
3. Geerts WH, Heit JA, Clagett GP, et al. Prevention of venous thromboembolism. Chest. 2001;119:132S-175S.
4. Freedman KB, Brookenthal KR, Fitzgerald RH, et al. A meta-analysis of thromboembolic prophylaxis following elective total hip arthroplasty. J Bone Joint Surg Am. 2000;82:929-938.
5. Amarigiri SV, Lees TA. Elastic compression stockings for prevention of deep vein thrombosis. (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
6. Hull RD, Raskob GE, Gent M, et al. Effectiveness of intermittent pneumatic leg compression for preventing deep vein thrombosis after total hip replacement. JAMA. 1990;263:2313-2317.
7. Blanchard J, Meuwly JY, Leyvraz PF, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after total knee replacement. Randomized comparison between a low-molecular-weight heparin (nadroparin) and mechanical prophylaxis with a foot-pump system. J Bone Joint Surg Br. 1999;81:654-659.
8. Comerota AJ, Katz ML, White JV. Why does prophylaxis with external pneumatic compression for deep vein thrombosis fail? Am J Surg. 1992; 164:265-268.
9. Handoll HHG, Farrar MJ, McBirnie J, Tytherleigh-Strong G et al. Heparin, low molecular weight heparin and physical methods for preventing deep vein thrombosis and pulmonary embolism following surgery for hip fractures (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
10. Prothero SR, Parkes JC, Stinchfield FE. Complications after low-back fusion in 1000 patients: a comparison of two series one decade apart. J Bone Joint Surg Am 1966; 48:57-69.
11. Heit JA, O'Fallon WM, Petterson TM, et al. Relative impact of risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based study. Arch Intern Med 2002; 162:1245-1248.
12. Cornwell EE, Chang D, Velmahos G, et al. Compliance with sequential compression device prophylaxis in at-risk trauma patients: a prospective analysis. Am Surg 2002;68:470-473.
13. Hirsh J, Canada H, Raschke R et al. Heparin: Mechanism of Action, Pharmacokinetics, Dosing Considerations, Monitoring, Efficacy, and Safety. Chest 1995;108(4):258S-275S.
14. Fareed J, Hoppensteadt D, Walenga J, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic properties of enoxaparin. Implications for clinical practice. Clin Pharmacokinet 2003; 42(12):1043-1057.
15. Johnson P, Smith M. Low molecular weight heparin use in special populations. Pharmacology update. 2004; 27(12):1245-1248.
16. Bratt G, Tornebohm E, Widlund L, et al. Low molecular weight heparin (KABI 2165, FRAGMIN): pharmacokinetics after intravenous and subcutaneous administration in human volunteers. Thromb Res 1986; 42:613-620.

17. Bara L, Samama MM. Pharmacokinetics of low molecular weight heparins. *Acta Chir Scand* 1988; 543:65-72.
18. Weitz JI. Low-molecular-weight heparins. *N Engl J Med* 1997;337:688-698.
19. Hirsh J, Canada H, Dalen J, et al. Oral Anticoagulants: Mechanism of Action, Clinical Effectiveness, and Optimal Therapeutic Range. *Chest* 1995; 108(4):231S-246S.
20. Bauer KA. Fondaparinux: a new synthetic and selective inhibitor of Factor Xa. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2004;17(1):89-104.
21. Carlsson, SC, Mattsson C, Ericsson UG, et al. A review of the effects of the oral direct thrombin inhibitor ximelagatran on coagulation assays. *Trombosis Research* 2005;115:9-18.
22. Travel by air: Health Considerations, Cap 2 en: International Travel and Health. Situations as on 1 January 2005.
23. Grupo de Expertos en Medicina del Viajero. Organizaci_n Mundial de la Salud:12-24.
24. <http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241580364.pdf>
25. Belcaro G, Geroulakos G, Nicolaidis AN, et al. Venous thromboembolism from air travel: the LONFLIT Study. *Angiology* 2001;52:369-374.
26. Gallus AS, Goghlan DC. Travel and venous thrombosis. *Curr Opin Pulm Med* 2002;8:372-378.
27. Ten Wolde M, Kraaijenhagen RA, Schiereck J, et al. Travel and the risk of symptomatic venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2003;89:499-505.
28. Alikhan R, Cohen A, Combe S, et al. Risk factor for venous thromboembolism in hospitalized patients with acute medical illness. Analysis of MEDENOX study. *Arch Intern Med* 2004; 164(10):963-968.
29. Belch JJ, Lowe GDO, Ward AG, et al. Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981;26:115-117.
30. Haas SK. Venous thromboembolic risk and its prevention in hospitalized medical patients. *Semin Thromb Haemost* 2002;28:577-583.
31. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al. A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. *N Engl J Med* 1999;341:793-800.
32. Oger E, Bressollette L, Nonent M, et al. High prevalence of asymptomatic deep vein thrombosis on admission in a medical unit among elderly patients: the TADEUS Project. *Thromb Haemost* 2002;88:592-597.
33. Leizorovicz A, Cohen AT, Turpie AGG, et al. A randomized placebo controlled trial of dalteparin for the prevention of venous thromboembolism in 3706 acutely ill medical patients: the PREVENT medical thromboprophylaxis study [abstract]. *J Thromb Haemost* 2003; 1(suppl):OC396.
34. Bergmann JF, Neuhaert E. A multicenter randomized double-blind study of enoxaparin compared with unfractionated heparin in the prevention of venous thromboembolic disease in elderly in-patients bedridden for an acute medical illness. *Thromb Haemost* 1996;76:529-534.
35. Harenberg J, Roebruck P, Heene DL, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus standard heparin and the prevention of thromboembolism in medical inpatients. *Haemostasis* 1996; 26:127-139.
36. Lechler E, Schramm W, Flosbach CW, et al. The venous thrombotic risk in non-surgical patients: epidemiological data and efficacy/safety profile of a low-molecular-weight heparin (enoxaparin). *Haemostasis* 1996; 26(suppl):49-56.

37. Kleber FX, Witt C, Vogel G, et al. Randomized comparison of enoxaparin with unfractionated heparin for the prevention of venous thromboembolism in medical patients with heart failure or severe respiratory disease. *Am Heart J* 2003;145:614-621.
38. Alikhan R, Cohen AT. A safety analysis of thromboprophylaxis in acute medical illness. *Thromb Haemost* 2003;89:590-591.
39. Gallus AS, Hirsh J, Tuttle RJ, et al. Small subcutaneous doses of heparin in prevention of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1973;288:545-551.
40. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982;10:448-450.
41. Anne JA, Wilburd K, Burton E. Effect of patient weight on the anticoagulation response to adjusted therapeutic dosage of low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism. *Haemostasis* 2001;31:42-48
42. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al. Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: a randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986;16:159-164.
43. Haas SK. Venous Thromboembolic Risk and Its Prevention in Hospitalized Medical Patients. *Semin Thromb Hemost* 2000;28(6):577-583.
44. Nicolaides AN, Breddin HK, Fareed J, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol* 2001;20:1-37.
45. Bick RL. Proficient and cost-effective approaches for the prevention and treatment of venous thrombosis and thromboembolism. *Drugs* 2000;60:575-595
46. Geerts WH, Selby R. Prevention of venous thromboembolism in the ICU. *Chest* 2003;124(suppl):357S-363S.
47. Baglin TP, White K, Charles A. Fatal pulmonary embolism in hospitalized medical patients. *J Clin Pathol* 1997;50:609-610.
48. Antiplatelet Trialists' 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. *BMJ* 1994;308:235-246.
49. Lotke PA, Palevsky H, Keenan AM, et al. Aspirin and warfarin for thromboembolic disease after total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1996; 324:251-258.
50. 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;355:1295-1302.
51. Geerts WH, Pineo GF, Heit JA, et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 2004;126: 338S-400S.
52. Consenso Venezolano de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Reunión de Margarita - Venezuela. Noviembre 2000.
53. Moser G, Krahenbuhl B, Barroussel R, et al. Mechanical versus pharmacologic prevention of deep venous thrombosis. *Surg Gynecol Obstet* 1981;152:448-450.
54. Nicolaides AN, Miles C, Hoare M, et al. Intermittent sequential pneumatic compression of the legs and thromboembolism-deterrent stockings in the prevention of postoperative deep venous thrombosis. *Surgery* 1983;94:21-25.
55. Scurr JH, Coleridge-Smith PD, Hasty JH. Regimen for improved effectiveness of intermittent pneumatic compression in deep venous thrombosis prophylaxis. *Surgery* 1987;102:816-820.

56. Butson AR. Intermittent pneumatic calf compression for prevention of deep venous thrombosis in general abdominal surgery. *Am J Surg* 1981;142:525-527
57. Cipolle MD, Wojcik R, Seislove E, et al. The role of surveillance duplex scanning in preventing venous thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 2002; 52:453-462.
58. Van Ooijen B. Subcutaneous heparin and postoperative wound hematomas: a prospective, double-blind, randomized study. *Arch Surg* 1986;121:937-940.
59. Clagett GP, Reisch JS. Prevention of venous thromboembolism in general surgical patients: results of meta-analysis. *Ann Surg* 1988;208:227-240.
60. Kakkar VV, Murray WJ. Efficacy and safety of low-molecular-weight heparin (CY216) in preventing postoperative venous thrombo-embolism: a co-operative study. *Br J Surg* 1985;72:786-791.
61. Egger B, Schmid SW, Naef M, et al. Efficacy and safety of weight-adapted nadroparin calcium vs. heparin sodium in prevention of clinically evident thromboembolic complications in 1,190 general surgical patients. *Dig Surg* 2000;17:602-609.
62. McLeod RS, Geerts WH, Sniderman KW, et al. Subcutaneous heparin versus low-molecular-weight heparin as thromboprophylaxis in patients undergoing colorectal surgery: results of the Canadian Colorectal DVT Prophylaxis Trial: a randomized, double-blind trial. *Ann Surg* 2001;233:438-444.
63. Haas S, Flosbach CW. Prevention of postoperative thromboembolism with enoxaparin in general surgery: a German multicenter trial. *Semin Thromb Haemost* 1993;19(suppl):164-173.
64. Lausen I, Jensen R, Jorgensen LN, et al. Incidence and prevention of deep venous thrombosis occurring late after general surgery: randomised controlled study of prolonged thromboprophylaxis. *Eur J Surg* 1998;164:657-663.
65. Bergqvist D, Burmark US, Frisell J, et al. Low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin twice daily: a prospective double-blind multicentre trial on prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1986;73:204-208.
66. Caen JP. A randomized double-blind study between a low molecular weight heparin Kabi 2165 and standard heparin in the prevention of deep vein thrombosis in general surgery: a French multicenter trial. *Thromb Haemost* 1988;59:216-220.
67. European Fraxiparin Study (EFS) Group. Comparison of a low molecular weight heparin and unfractionated heparin for the prevention of deep vein thrombosis in patients undergoing abdominal surgery. *Br J Surg* 1988; 75:1058-1063.
68. Samama MM, Bernard P, Bonnardot JP, et al. Low molecular weight heparin compared with unfractionated heparin in prevention of postoperative thrombosis. *Br J Surg* 1988;75:128-131.
69. Hartl P, Brucke P, Dienstl E, et al. Prophylaxis of thromboembolism in general surgery: comparison between standard heparin and Fragmin. *Thromb Res* 1990;57:577-584.
70. Liezorovicz A, Picolet H, Peyrieux JC, et al. Prevention of perioperative deep vein thrombosis in general surgery: a multicentre double blind study comparing two doses of Logiparin and standard heparin. *Br J Surg* 1991;78:412-416.
71. Boneu B. An international multicentre study: clivarin in the prevention of venous thromboembolism in patients undergoing general surgery; report of the International Clivarin Assessment Group. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1993; 4(suppl):S21-S22.
72. Gazzaniga GM, Angelini G, Pastorino G, et al. Enoxaparin in the prevention of deep venous thrombosis after major surgery: multicentric study. *Int Surg* 1993; 78:271-275.

73. Second Thromboembolic Risk Factors (THRIFT II) Consensus Group. Risk of and prophylaxis for venous thromboembolism in hospital patients. *Phlebology* 1998;13:87-97.
74. Sullivan SD, Kahn SR, Davidson BL, et al. Measuring the outcomes and pharmacoeconomic consequences of venous thromboembolism prophylaxis in major orthopaedic surgery. *Pharmacoeconomics* 2003;21:477-496.
75. Anderson FA, Wheeler HB, Goldberg RJ, et al. The prevalence of risk factors for venous thromboembolism among hospital patients. *Arch Intern Med* 1992; 152:1660-1664.
76. Rosendaal FR. Risk factors for venous thrombotic disease. *Thromb Haemost* 1999;82:610-619.
77. Hedlund PO, Blomback M. The effects of low-dose heparin treatment on patients undergoing transvesical prostatectomy. *Urol Res* 1981;9:147-152.
78. Sleight MW. The effect of prophylactic subcutaneous heparin on blood loss during and after transurethral prostatectomy. *Br J Urol* 1982;54:164-165.
79. Coe NP, Collins RE, Klein LA, et al. Prevention of deep vein thrombosis in urological patients: a controlled, randomized trial of low-dose heparin and external pneumatic compression boots. *Surgery* 1978;83:230-234.
80. Cisek LJ, Walsh PC. Thromboembolic complications following radical retropubic prostatectomy: influence of external sequential pneumatic compression devices. *Urology* 1993;42:406-408.
81. Donat R, Mancey-Jones B. Incidence of thromboembolism after transurethral resection of the prostate (TURP): a study on TED stocking prophylaxis and literature review. *Scand J Urol Nephrol* 2002;36:119-123.
82. Bergqvist D, Bergentz SE, Bornmyr S, et al. Deep vein thrombosis after renal transplantation: a prospective analysis of frequency and risk factors. *Eur Surg Res* 1985;17:69-74.
83. Allen RD, Michie CA, Murie JA, et al. Deep venous thrombosis after renal transplantation. *Surg Gynecol Obstet* 1987;164:137-142.
84. Angermeier KW, Jordan GH. Complications of the exaggerated lithotomy position: a review of 177 cases. *J Urol* 1994;151:866-868.
85. Soderdahl DW, Henderson SR, Hansberry KL. A comparison of intermittent pneumatic compression of the calf and whole leg in preventing deep venous thrombosis in urological surgery. *J Urol* 1997;157:1774-1776.
86. White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. *Thromb Haemost* 2003;90:446-455.
87. Bigg SW, Catalona WJ. Prophylactic mini-dose heparin in patients undergoing radical retropubic prostatectomy: a prospective trial. *Urology* 1992; 39:309-313.
88. Sebeseri O, Kummer H, Zingg E. Controlled prevention of post-operative thrombosis in urological diseases with depot heparin. *Eur Urol* 1975;1:229-230.
89. Schemmann H, Munger H, Brower S, et al. Methodology for guideline development for the Seventh American College of Chest Physicians conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *Chest* 2004;126:174S-178S.
90. Clarke-Pearson DL, Dodge RK, Synan L, et al. Venous thromboembolism prophylaxis: patients at high risk to fail intermittent pneumatic compression. *Obstet Gynecol*. 2003;101:157-163
91. Baykal C, Al A, Demirtas E, et al. Comparison of enoxaparin and standard heparin in gynaecologic oncologic surgery: a randomised prospective double-blind study. *Eur J*

Gynaecol Oncol 2001; 22:127-130

92. ACOG Practice Bulletin. Prevention of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. Obstet Gynecol 2000; 96(suppl):1-10
93. Maxwell GL, Synan I, Dodge R, et al. Pneumatic compression versus low molecular weight heparin in gynecologic oncology surgery: a randomized trial. Obstet Gynecol 2001;98:989-995.
94. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Dodge R, et al. A randomized trial of low-dose heparin and intermittent pneumatic calf compression for the prevention of deep venous thrombosis after gynecologic oncology surgery. Am J Obstet Gynecol 1993;168:1146-1154.
95. Urlep-Salinovic V, Jelatancev B, Gorisek B. Low doses of heparin and heparin dihydergot in post-operative thromboprophylaxis in gynaecological patients. Thromb Haemost 1994;72:16-20.
96. Ward B, Pradhan S. Comparison of low molecular weight heparin (Fragmin) with sodium heparin for prophylaxis against postoperative thrombosis in women undergoing major gynaecological surgery. Aust N Z J Obstet Gynaecol 1998; 38:91-92.
97. Dubuc-Lissoir J, Ehlen T, Heywood M, et al. Prevention and treatment of thromboembolic disease in gynaecological surgery. J Soc Obstet Gynaecol Can 1999; 21:1087-1094.
98. Heilmann L, von Tempelhoff GF, Kirkpatrick C, et al. Comparison of unfractionated versus low molecular weight heparin for deep vein thrombosis prophylaxis during breast and pelvic cancer surgery: efficacy, safety, and follow-up. Clin Appl Thromb Hemost 1998;4:268-273.
99. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Coleman RE, et al. The natural history of postoperative venous thromboemboli in gynecologic oncology: a prospective study of 382 patients. Am J Obstet Gynecol 1984;148:1051-1054.
100. Clarke-Pearson DL, Creasman WT, Coleman RE, et al. Perioperative external pneumatic calf compression as thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: report of a randomized controlled trial. Obstet Gynecol 1984;18:226-232.
101. Clarke-Pearson DL, Synan IS, Hinshaw WM, et al. Prevention of postoperative venous thromboembolism by external pneumatic calf compression in patients with gynecologic malignancy. Obstet Gynecol 1984; 63:92-98.
102. Clarke-Pearson DL, Coleman RE, Synan IS, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in gynecologic oncology: a prospective, controlled trial of low-dose heparin. Am J Obstet Gynecol 1983;145:606-613.
103. Clarke-Pearson DL, DeLong E, Synan IS, et al. A controlled trial of two low-dose heparin regimens for the prevention of postoperative deep vein thrombosis. Obstet Gynecol 1990;75:684-689.
104. Fricker JP, Vergnes Y, Schach R, et al. Low dose heparin versus low molecular weight heparin (Kabi 2165, Fragmin) in the prophylaxis of thromboembolic complications of abdominal oncological surgery. Eur J Clin Invest 1988;18:561-567.
105. Haas S, Flosbach CW. Antithromboembolic efficacy and safety of enoxaparin in general surgery. Eur J Surg 1994; 571(suppl):37-43.
106. ENOXACAN Study Group. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep vein thrombosis in elective cancer surgery: a double-blind randomized multicentre trial with venographic assessment. Br J Surg 1997;84:1099-1103.
107. Kakkar VV, Boeckl O, Boneu B, 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.
108. Haas SK, Wolf H, Encke A, et al. Prevention of fatal postoperative pulmonary embolism by low molecular weight heparin: a double blind comparison of certoparin and unfractionated heparin [abstract]. *Thromb Haemost* 1999; 82(suppl):491.
 109. Bounameaux H, Huber O, Khabiri E, et al. Unexpectedly high rate of phlebographic deep venous thrombosis following elective general abdominal surgery among patients given prophylaxis with low-molecular-weight heparin. *Arch Surg* 1993;128:326-328.
 110. Kakkar VV, Kakkar S, Sanderson RM, et al. Efficacy and safety of two regimens of low molecular weight heparin fragment (Fragmin) in preventing postoperative venous thrombolism. *Haemostasis* 1986;16(suppl):19-24.
 111. Bjerkeset O, Larsen S, Reiertsen O. Evaluation of enoxaparin given before and after operation to prevent venous thromboembolism during digestive surgery: play-the-winner designed study. *World J Surg* 1997;21:584-588.
 112. Bounameaux H, Didier D, Polat O, et al. Antithrombotic prophylaxis in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Thromb Res* 1997;86:271-273.
 113. Patel MI, Hardman DT, Nicholls D, et al. The incidence of deep venous thrombosis after laparoscopic cholecystectomy. *Med J Aust* 1996;164:652-656.
 114. Lord RV, Ling JJ, Hugh TB, et al. Incidence of deep vein thrombosis after laparoscopic vs minilaparotomy cholecystectomy. *Arch Surg* 1998;133:967-973.
 115. Zacharoulis D, Kakkar AK. Venous thromboembolism in laparoscopic surgery. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:356-361.
 116. Tvedskov TF, Rasmussen MS, Willie-Jorgensen P. Survey of the use of thromboprophylaxis in laparoscopic surgery in Denmark. *Br J Surg* 2001; 88:1413-1416.
 117. Blake AM, Toker SI, Dunn E. Deep venous thrombosis prophylaxis is not indicated for laparoscopic cholecystectomy. *J Soc Laparosc Surg* 2001; 5:215-219.
 118. Catheline JM, Turner R, Gaillard JL, et al. Thromboembolism in laparoscopic surgery: risk factors and preventive measures. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 1999;9:135-139.
 119. Lindberg F, Rasmussen I, Siegbahn A, et al. Coagulation activation after laparoscopic cholecystectomy in spite of thromboembolism prophylaxis. *Surg Endosc* 2000;14:858-861.
 120. Bergqvist D, Lowe G. Venous thromboembolism in patients undergoing laparoscopic and arthroscopic surgery and in leg casts. *Arch Intern Med* 2002; 162:2173-2176.
 121. Scholten DJ, Hoedema RM, Scholten S.E. A comparison of two different prophylactic dose regimens of low molecular weight heparin in bariatric surgery. *Obes Surg* 2002;12:19-24.
 122. Koppenhagen K, Adolf J, Matthes M, et al. Low molecular weight heparin and prevention of postoperative thrombosis in abdominal surgery. *Thromb Haemost* 1992;67:627-630.
 123. Sanderink GJ, Le Liboux A, Jariwala N, Harding N, Ozoux ML, Shu... U, Montay G, Boutouyrie B, Miro A. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of enoxaparin.... obese volunteers. *Clin Pharmacol* 2002;72(3):308-318.
 124. Wait M, Hunt JL, Purdue GF. Duplex scanning of central vascular access sites in burn patients. *Ann Surg* 1990;211:499-503.
 125. Gnoyski JM, Keen ME, Gamelli RL, et al. Deep venous thrombosis and the association with burns involving the lower extremities [abstract]. *Arch Phys Med Rehabil* 1994;75:1045-1029.
 126. Harrington DT, Burke B, Bird P, et al. Thermally injured patients are at significant risk of thromboembolic complications [abstract]. *J Burn Care Rehabil* 1999;20:S178.
 127. Wahl WL, Brandt MM, Ahrns KS, et al. Venous thrombosis incidence in burn patients preliminary results of a prospective study. *J Burn Care Rehabil* 2002;23:97-102.

128. Raskob GE, Hirsh J. Controversies in timing of the first dose of anticoagulant prophylaxis against venous thromboembolism after major orthopedic surgery. *Chest* 2003;124(suppl):379S-385S.
129. Hull RD, Pineo GF, Stein PD, et al. Timing of initial administration of low-molecular-weight heparin prophylaxis against deep vein thrombosis in patients following elective hip arthroplasty: a systematic review. *Arch Intern Med* 2001;161:1952-1960.
130. Kearon C. Duration of venous thromboembolism prophylaxis after surgery. *Chest* 2003;124(suppl):386S-392S.
131. Eriksson BI, Lassen MR. The PENTasaccharide in Hip-FRActure Surgery Plus (PENTHIFRA Plus) Investigators. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery: a multicenter, randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1337-1342.
132. Agnelli G, Bergqvist D, Cohen A, et al. Randomized double-blind study to compare the efficacy and safety of postoperative fondaparinux (Arixtra) and preoperative dalteparin in the prevention of venous thromboembolism after high-risk abdominal surgery: the PEGASUS Study [abstract]. *Blood* 2003; 102:15a.
133. Lassen MR, Borris LC, Christiansen HM, et al. Prevention of thromboembolism in 190 hip arthroplasties: comparison of LMW heparin and placebo. *Acta Orthop Scand* 1991; 62:33-38
134. Warwick D, Bannister GC, Glew D, et al. Perioperative low-molecular-weight heparin: is it effective and safe? *J Bone Joint Surg Br* 1995;77:715-719.
135. Barnes RW, Brand RA, Clarke W, et al. Efficacy of Graded compression antiembolism stockings in patients undergoing total hip arthroplasty. *Clin Orthop* 1978;132:61-67.
136. Gallus A, Raman K, Darby T. Venous thrombosis after elective hip replacement-the influence of preventive intermittent calf compression and of surgical technique. *Br J Surg* 1983;70:17-19.
137. Paiement G, Wessinger SJ, Waltman AC, et al. Low-dose warfarin versus external pneumatic compression for prophylaxis against venous thromboembolism following total hip replacement. *J Arthroplasty* 1987;2:23-26.
138. Bailey JP, Kruger MP, Solano FX, et al. Prospective randomized trial of sequential compression devices vs low-dose warfarin for deep venous thrombosis prophylaxis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1991; 6(suppl):S29-S35.
139. Kaempffe FA, Lifeso RM, Meinking C. Intermittent pneumatic compression versus Coumadin: prevention of deep vein thrombosis in low-extremity total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 1991;269:89-97.
140. Francis CW, Pellegrini VD, Marder VJ, et al. Comparison of warfarin and external pneumatic compression in prevention of venous thrombosis after total hip replacement. *JAMA* 1992;267:2911-2915.
141. Norgren L, Austrell C, Brummer R, et al. Low incidence of deep vein thrombosis after total hip replacement: an interim analysis of patients on low molecular weight heparin vs sequential gradient compression prophylaxis. *Int Angiol* 1996;15(suppl):11-14.
142. Mesko JW, Brand RA, Iorio RA, et al. Venous thromboembolic disease management patterns in total hip arthroplasty and total knee arthroplasty patients: a survey of the AAHKS membership. *J Arthroplasty* 2001; 16:679-688
143. RD Heparin Arthroplasty Group. RD heparin compared with warfarin for prevention of venous thromboembolic disease following total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1174-1185.

144. Caprini JA, Arcelus JI, Motykie G, et al. The influence of oral anticoagulation therapy on deep vein thrombosis rates four weeks after total hip replacement. *J Vasc Surg* 1999;30:813-820.
145. German Hip Arthroplasty Trial Group (GHAT). Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: a randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992;111:110-120.
146. Hull R, Raskob GE, Pineo G, 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* 1993;329:1370-1376
147. Hull RD, Pineo GF, Francis C, et al. Low-molecular-weight heparin prophylaxis using dalteparin in close proximity to surgery vs warfarin in hip arthroplasty patients: a doubleblind, randomized comparison. *Arch Intern Med* 2000; 160:2199-2207.
148. Leyvraz PF, Richard J, Bachmann F, et al. Adjusted versus fixed-dose subcutaneous heparin in the prevention of deepvein thrombosis after total hip replacement. *N Engl J Med* 1983;309:954-958.
149. Planes A, Vochelle N, Mazas F, et al. Prevention of postoperative venous thrombosis: a randomized trial comparing unfractionated heparin with low molecular weight heparin in patients undergoing total hip replacement. *Thromb Haemost* 1988;60:407-410.
150. Kakkar VV, Howes J, Sharma V, et al. A comparative, double-blind, randomised trial of a new second generation LMWH (bemiparin) and UFH in the prevention of postoperative venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 2000; 83:523-529.
151. Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement: a clinical trial comparing efficacy and safety. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:3-14.
152. Amstutz HC, Friscia DA, Dorey F, et al. Warfarin prophylaxis to prevent mortality from pulmonary embolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1989; 71:321-326
153. Paiement GD, Wessinger SJ, Hughes R, et al. Routine use of adjusted low-dose warfarin to prevent venous thromboembolism after total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1993;75:893-898.
154. Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002; 359:1715-1720
155. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. Postoperative fondaparinux versus postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721-1726.
156. Eriksson BI, Arfwidsson AC, Frison L, et al. A dose ranging study of the oral direct thrombin inhibitor, ximelagatran, and its subcutaneous form, melagatran, compared with dalteparin in the prevention of thromboembolism after hip or knee replacement: METHRO I. *Thromb Haemost* 2002;87:231-237.
157. Eriksson BI, Bergqvist D, Kalebo P, et al. Ximelagatran and melagatran compared with dalteparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or knee replacement: the METHRO II randomised trial. *Lancet* 2002; 360:1441-1447.
158. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. The direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: the EXPRESS Study. *J Thromb Haemost* 2003; 1:2490-2496

159. Eriksson BI, Agnelli G, Cohen AT, et al. Direct thrombin inhibitor melagatran followed by oral ximelagatran in comparison with enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after total hip or total knee replacement: the METHRO III study. *Thromb Haemost* 2003;89:288-296.
160. Colwell CW, Berkowitz SD, Davidson BL, et al. Comparison of ximelagatran, an oral direct thrombin inhibitor, with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism following total hip replacement: a randomized, double-blind study. *J Thromb Haemost* 2003;2003:2119-2130.
161. Navarro-Quilis A, Castellet E, Rocha E, et al. Efficacy and safety of bemiparin compared with enoxaparin in the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a randomized, double-blind clinical trial. *J Thromb Haemost* 2003;1:425-432
162. Howard AW, Aaron SD. Low molecular weight heparin decreases proximal and distal deep venous thrombosis following total knee arthroplasty: a meta-analysis of randomized trials. *Thromb Haemost* 1998;79:902-906.
163. Brookenthal KR, Freedman KB, Lotke PA, et al. A metaanalysis of thromboembolic prophylaxis in total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 2001;16:293-300.
164. Heit JA, Berkowitz SD, Bona R, et al. Efficacy and safety of low molecular weight heparin (ardeparin sodium) compared to warfarin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement surgery: a double-blind, doseranging study. *Thromb Haemost* 1997;77:32-38.
165. Leclerc JR, Geerts WH, Desjardins L, et al. Prevention of venous thromboembolism after knee arthroplasty: a randomized, double-blind trial comparing enoxaparin with warfarin. *Ann Intern Med* 1996;124:619-626.
166. Fitzgerald RH, Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Prevention of venous thromboembolic disease following primary total knee arthroplasty: a randomized, multicenter, open-label, parallel-group comparison of enoxaparin and warfarin. *J Bone Joint Surg Am* 2001;83:900-906.
167. Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, et al. 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.
168. Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after elective major knee surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1305-1310.
169. Rader CP, Kramer C, Konig A, et al. Low-molecular-weight heparin and partial thromboplastin time-adjusted unfractionated heparin in thromboprophylaxis after total knee and total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1998;13:180-185.
170. Colwell CW, Spiro TE, Trowbridge AA, et al. Efficacy and safety of enoxaparin versus unfractionated heparin for prevention of deep venous thrombosis after elective knee arthroplasty. *Clin Orthop* 1995;321:19-27.
171. Fauno P, Suomalainen O, Rehnberg V, et al. Prophylaxis for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty: a comparison between unfractionated and lowmolecular-weight heparin. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:1814-1818.
172. Hoppener MR, Ettema HB, Kraaijenhagen RA, et al. Day-care or short-stay surgery and venous thromboembolism. *J Thromb Haemost* 2003;1:863-865.
173. Small NC. Complications in arthroscopic surgery performed by experienced arthroscopists. *Arthroscopy* 1988;4:215-221.

174. Bamford DJ, Paul AS, Noble J, et al. Avoidable complications of arthroscopic surgery. *J R Coll Surg Edinb* 1993;38:92-95.
175. Demers C, Marcoux S, Ginsberg JS, et al. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* 1998; 158:47-50.
176. Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, et al. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Engl J Med* 2001;345:1298-1304.
177. Jorgensen PS, Strandberg C, Willie-Jorgensen P, et al. Early preoperative thromboprophylaxis with Klexane in hip fracture surgery: a placebo-controlled study. *Clin Appl Thromb Hemost* 1998;4:140-142.
178. Monreal M, Lafoz E, Navarro A, et al. A prospective double-blind trial of a low molecular weight heparin once daily compared with conventional low-dose heparin three times daily to prevent pulmonary embolism and venous thrombosis in patients with hip fracture. *J Trauma* 1989;29:873-875.
179. Barsotti J, Gruel Y, Rosset P, et al. Comparative doubleblind study of two dosage regimens low-molecular weight heparin in elderly patients with a fracture of the neck of the femur. *J Orthop Trauma* 1990;4:371-375.
180. TIFDED Study Group. Thromboprophylaxis in hip fracture surgery: a pilot study comparing danaparoid, enoxaparin and dalteparin. *Haemostasis* 1999; 29:310-317.
181. Hefley WF, Nelson CL, Puskarich-May CL. Effect of delayed admission to the hospital on the preoperative prevalence of deep-vein thrombosis associated with fractures about the hip. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:581-583.
182. Zahn HR, Skinner JA, Porteous MJ. The preoperative prevalence of deep vein thrombosis in patients with femoral neck fractures and delayed operation. *Injury* 1999;30:605-607.
183. Powers PJ, Gent M, Jay RM, et al. A randomized trial of less intense postoperative warfarin or aspirin therapy in the prevention of venous thromboembolism after surgery for fractured hip. *Arch Intern Med* 1989; 149:771-774.
184. Borgstrom S, Greitz T, van der Linden W, et al. Anticoagulant prophylaxis of venous thrombosis in patients with fractured neck of the femur: a controlled clinical trial using venous phlebography. *Acta Chir Scand* 1965;129:500-508.
185. Hamilton HW, Crawford JS, Gardiner JH, et al. Venous thrombosis in patients with fracture of the upper end of the femur: a phlebographic study of the effect of prophylactic anticoagulation. *J Bone Joint Surg Br* 1970;52:268-289
186. Smith MD, Bressler EL, Lonstein JE, et al. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism after major reconstructive operations on the spine. *J Bone Joint Surg Am* 1994;76:980-985.
187. Dearborn JT, Hu SS, Tribus CB, et al. Thromboembolic complications after major thoracolumbar spine surgery. *Spine* 1999;24:1471-1476.
188. Chang JY, Kostuik J, Sieber A. Complications of spinal fusion in treatment of adult spinal deformity [abstract]. *Spine J* 2002;2:55S.
189. Catre MG. Anticoagulation in spinal surgery: a critical review of the literature. *Can J Surg* 1997;40:413-419.
190. West JL, Anderson LD. Incidence of deep vein thrombosis in major adult spinal surgery. *Spine* 1992;17:S254-S257.
191. Flinn WR, Sandager GP, Cerullo LJ, et al. Duplex venous scanning for the prospective surveillance of perioperative venous thrombosis. *Arch Surg* 1989; 124:901-905.

192. Ferree BA, Stern PJ, Jolson RS, et al. Deep venous thrombosis after spinal surgery. *Spine* 1993;18:315-319.
193. Ferree BA, Wright AM. Deep venous thrombosis following posterior lumbar spinal surgery. *Spine* 1993;18:1079-1082.
194. Ferree BA. Deep venous thrombosis following lumbar laminotomy and laminectomy. *Orthopedics* 1994;17:35-38.
195. Flinn WR, Sandager GP, Silva MB, et al. Prospective surveillance for perioperative venous thrombosis: experience in 2643 patients. *Arch Surg* 1996; 131:472-480.
196. Nelson LD, Montgomery SP, Dameron TB, et al. Deep vein thrombosis in lumbar spinal fusion: a prospective study of antiembolic and pneumatic compression stockings. *J South Orthop Assoc* 1996;5:181-184.
197. Rokito SE, Schwartz MC, Neuwirth MG. Deep vein thrombosis after major reconstructive spinal surgery. *Spine* 1996;21:853-859.
198. Wood KB, Kos PB, Abnet JK, et al. Prevention of deep-vein thrombosis after major spinal surgery a comparison study of external devices. *J Spinal Disord* 1997;10:209-214.
199. Geerts WH, Code KI, Jay RM, et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994;331:1601-1606.
200. Meissner MH. Deep venous thrombosis in the trauma patient. *Semin Vasc Surg* 1998;11:274-282.
201. Rogers FB. Venous thromboembolism in trauma patients: a review. *Surgery* 2001;130:1-12.
202. Rogers FB, Cipolle MD, Velmahos G, et al. Practice management guidelines for the prevention of venous thromboembolism in trauma patients: the EAST Practice Management Guidelines Work Group. *J Trauma* 2002; 53:142-164.
203. O'Malley KF, Ross SE. Pulmonary embolism in major trauma patients. *J Trauma* 1990;30:748-750.
204. Elliott CG, Dudney TM, Egger M, et al. Calf-thigh sequential pneumatic compression compared with plantar venous pneumatic compression to prevent deep-vein thrombosis after non-lower extremity trauma. *J Trauma* 1999;47:25-32.
205. Huk M, Lynsky D, O'Callaghan T, et al. Compliance of sequential compression device for deep vein thrombosis prophylaxis in the adult trauma patient: surgical intensive care unit vs. intermediate care [abstract]. *Crit Care Med* 1998;26(suppl):A47.
206. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al. A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996;335:701-707.
207. Knudson MM, Morabito D, Paiement GD, et al. Use of low molecular weight heparin in preventing thromboembolism in trauma patients. *J Trauma* 1996;41:446-459.
208. Cohn SM, Moller BA, Feinstein AJ, et al. Prospective trial of low-molecular-weight heparin versus unfractionated heparin in moderately injured patients. *Vasc Surg* 1999;33:219-223.
209. Upchurch GR, Demling RH, Davies J, et al. Efficacy of subcutaneous heparin in prevention of venous thromboembolic events in trauma patients. *Am Surg* 1995;61:749-755.
210. Acosta JA, Yang JC, Winchell RJ, et al. Lethal injuries and time to death in a level I trauma center. *J Am Coll Surg* 1998;186:528-533.
211. Meissner MH, Chandler WL, Elliott JS. Venous thromboembolism in trauma: a local manifestation of systemic hypercoagulability? *J Trauma* 2003; 54:224-231.
212. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report: Part II. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena

- caval filters. *J Trauma* 2000;49:140-144.
213. Velmahos GC, Kern J, Chan LS, et al. Prevention of venous thromboembolism after injury: an evidence-based report: Part I. Analysis of risk factors and evaluation of the role of vena caval filters. *J Trauma* 2000;49:132-139.
214. Devlin JW, Pettita A, Shepard AD, et al. Cost-effectiveness of enoxaparin versus low-dose heparin for prophylaxis against venous thrombosis after major trauma. *Pharmacotherapy* 1998;18:1335-1342.
215. Shorr AF, Ramage AS. Enoxaparin for thromboprophylaxis after major trauma: potential cost implications. *Crit Care Med* 2001;29:1659-1665.
216. Stover MD, Morgan SJ, Boisse MJ, et al. Prospective comparison of contrast-enhanced computed tomography versus magnetic resonance venography in the detection of occult deep pelvic vein thrombosis in patients with pelvic and acetabular fractures. *J Orthop Trauma* 2002;16:613-621.
217. Khansarinia S, Dennis JW, Veldenz HC, et al. Prophylactic Greenfield filter placement in selected high-risk trauma patients. *J Vasc Surg* 1995;22:231-236.
218. Wade WE, Chisholm MA. Deep venous thrombosis prophylaxis in trauma: cost analysis. *Blood Coag Fibrinolysis* 2000;11:101-106.
219. Selby R, Geerts WH. Venous thromboembolism prophylaxis after trauma: dollars and sense. *Crit Care Med* 2001;29:1839-1840.
220. Burns GA, Cohn SM, Frumento RJ, et al. Prospective ultrasound evaluation of venous thrombosis in high-risk trauma patients. *J Trauma* 1993; 35:405-408.
221. Brasel KJ, Borgstrom DC, Weigelt JA. Cost-effective prevention of pulmonary embolus in high-risk trauma patients. *J Trauma* 1997;42:456-462.
222. Rogers FB, Shackford SR, Wilson J, et al. Prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients: indications and preliminary results. *J Trauma* 1993;35:637-641.
223. Sing RF, Cicci CK, Smith CH, et al. Bedside insertion of inferior vena cava filters in the intensive care unit. *J Trauma* 1999;47:1104-1107.
224. Carlin AM, Tyburski JG, Wilson RF, et al. Prophylactic and therapeutic inferior vena cava filters to prevent pulmonary emboli in trauma patients. *Arch Surg* 2002;137:521-527.
225. McMurty AL, Owings JT, Anderson JT, et al. Increased use of prophylactic vena cava filters in trauma patients failed to decrease overall incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1999;189:314-320.
226. Spain DA, Richardson JD, Polk HC, et al. Venous thromboembolism in the high risk trauma patient: do risks justify aggressive screening and prophylaxis? *J Trauma* 1997;42:463-469.
227. Pasquale M, Fabian TC. Development atEAHCoPMG: practice management guidelines for trauma from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *J Trauma* 1998;44:941-957.
228. Fernández-Pavón A, Martínez F, Cabañas L y col. Profilaxis en la Enfermedad trombótica venosa en el paciente politraumatizado. *Rev Iberoamer Trombo Hemostasia* 1999;12(2):77-81.
229. Gunduz S, Ogur E, Mohur H, et al. Deep vein thrombosis in spinal cord injured patients. *Paraplegia* 1993;31:606-610.
230. Deep K, Jigajinni MV, McLean AN, et al. Prophylaxis of thromboembolism in spinal injuries: results of enoxaparin used in 276 patients. *Spinal Cord* 2001; 39:88-91.
231. Spinal Cord Injury Thromboprophylaxis Investigators. Prevention of venous thromboembolism in the rehabilitation phase after spinal cord injury: prophylaxis with low-dose heparin or enoxaparin. *J Trauma* 2003;54:1111-1115.

232. Chen D, Apple DF, Hudson LM, et al. Medical complications during acute rehabilitation following spinal cord injury: current experience of the Model Systems. *Arch Phys Med Rehabil* 1999;80:1397-1401.
233. Hull RD. Venous thromboembolism in spinal cord injury patients. *Chest* 1992;102(suppl):658S-663S.
234. Ball PA. Critical care of spinal cord injury. *Spine* 2001;26(suppl):S27-S30.
235. Kanis JA. Heparin in the treatment of pulmonary thromboembolism. *Thromb Diath Haemorrh* 1974;32: 519-527.
236. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, et al. Heparin for 5 days as compared with 10 days in the initial treatment of proximal venous thrombosis. *N Engl J Med* 1990;322:1260-1264.
237. Harrison L, Johnston M, Massicotte MP, et al. Comparison of 5-mg and 10-mg loading doses in initiation of warfarin therapy. *Ann Intern Med* 1997; 126:133-136
238. Crowther MA, Ginsberg JB, Kearon C, et al. A randomized trial comparing 5-mg and 10-mg warfarin loading doses. *Arch Intern Med* 1999;159:46-48.
239. Kovacs MJ, Rodger M, Anderson DR, et al. Comparison of 10-mg and 5-mg warfarin initiation nomograms together with low-molecular-weight heparin for outpatient treatment of acute venous thromboembolism: a randomized, double-blind, controlled trial. *Ann Intern Med* 2003;138:714-719.
240. MacRae S, Ginsberg J. Initial treatment of venous thromboembolism *Circulation* 2004;110(suppl I):3-9.
241. Gallus A, Jackaman J, Tillett J, et al. Safety and efficacy of warfarin started early after submassive venous thrombosis or pulmonary embolism. *Lancet* 1986; 2:1293-1296
242. Hull RD, Raskob GE, Hirsh J, et al. Continuous intravenous heparin compared with intermittent subcutaneous heparin in the initial treatment of proximal vein thrombosis. *N Engl J Med* 1986;315:1109-1114.
243. Spinler SA, Inverso SM, Cohen M, et al. Safety and efficacy of unfractionated heparin versus enoxaparin in patients who are obese and patients with severe renal impairment: analysis from ESSENCE and TIMI 11b studies. *Am Heart J* 2003;146:33-41.
244. Hull R, Delmore T, Genton E, et al. Warfarin sodium versus low-dose heparin in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1979; 301:855-858.
245. Research Committee of the British Thoracic Society. Optimum duration of anticoagulation for deep-vein thrombosis and pulmonary embolism. *Lancet* 1992;340:873-876.
246. Schulman S, Rhedin AS, Lindmarker P, et al. A comparison of six weeks with six months of oral anticoagulant therapy after a first episode of venous thromboembolism: Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1995;332:1661-1665.
247. Levine MN, Hirsh J, Gent M, et al. Optimal duration of oral anticoagulant therapy: a randomized trial comparing four weeks with three months of warfarin in patients with proximal deep vein thrombosis. *Thromb Haemost* 1995;74:606-611.
248. Hull R, Delmore T, Carter C, et al. Adjusted subcutaneous heparin versus warfarin sodium in the long-term treatment of venous thrombosis. *N Engl J Med* 1982;306:189-194.
249. Kearon C. Long term management of patients after thromboembolism. *Circulation* 2004;110(suppl I):10-18.
250. Lensing AW, Prins MH, Davidson BL, et al. Treatment of deep venous thrombosis with low-molecular-weight heparins: a meta-analysis. *Arch Intern Med* 1995;155:601-607.
251. Dolovich LR, Ginsberg JS, Douketis JD, et al. A metaanalysis comparing low-molecular-weight heparins with unfractionated heparin in the treatment of venous

- thromboembolism: examining some unanswered questions regarding location of treatment, product type, and dosing frequency. *Arch Intern Med* 2000;160:181-188.
252. The Columbus Investigators. Low-molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337:657-662.
253. Koopman MM, Prandoni P, Piovella F, et al. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular-weight heparin administered at home: the Tasman Study Group. *N Engl J Med* 1996;334:682-687.
254. Harrison L, McGinnis J, Crowther M, et al. Assessment of outpatient treatment of deep-vein thrombosis with lowmolecular-weight heparin. *Arch Intern Med* 1998;158:2001-2003.
255. Merli G, Spiro TE, Olsson CG, et al. Subcutaneous enoxaparin once or twice daily compared with intravenous unfractionated heparin for treatment of venous thromboembolic disease. *Ann Intern Med* 2001;134:191-202.
256. The Rembrandt investigators: Treatment of proximal deep vein trombosis with a novel syntetic compound (SR901071/ORG31540) with pure antifactor Xa activity. A phase II evaluation. *Circulation* 2000;102:2726 - 2731.
257. The Mattisse investigators: Subcutaneous fondaparinux versus intravenous unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2003;349:1695-1702.
258. Schulman S, Wahlander K, Lundstrom T, et al. Secondary prevention of venous thromboembolism with oral direct thrombin inhibitor ximelagatran. *N Eng J Med* 2003;349:1713-1722.
259. Goldhaber SZ, Meyerovitz MF, Green D, et al. Randomized controlled trial of tissue plasminogen activator in proximal deep venous thrombosis. *Am J Med* 1990; 88:235-240.
260. Lensing AW, Hirsh J. Rationale and results of thrombolytic therapy for deep vein thrombosis. In: Bernstein EF, ed. *Vascular diagnosis*. 4th ed. St. Louis, MO: Mosby, 1994;875-879.
261. Ouriel K, Gray B, Clair DG, et al. Complications associated with the use of urokinase and recombinant tissue plasminogen activator for catheter-directed peripheral arterial and venous thrombolysis. *J Vasc Interv Radiol* 2000;11:295-298.
262. Winter C, Weber H, Loeprecht H. Surgical treatment of iliofemoral vein thrombosis technical aspects: possible secondary interventions. *Int Angiol* 1989; 8:188-193.
263. Lansing AM, Davis WM. Five-year follow-up study of iliofemoral venous thrombectomy. *Ann Surg* 1968;168:620-628.
264. Bush R, Lin P, Bates J, et al. Pharmacomechanical thrombectomy for treatment of syntomatic lower extremity deep venous thrombosis: Safety and feasibility study. *J Vasc Surgery* 2004;40(5):965-970.
265. Decousus H, Leizorovicz A, Parent F, et al. A clinical trial of vena caval filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998;338:409-416.
266. Hann C, Streiff M. The role of vena caval filters in management of venous thromboembolism. *Blood reviews* 2004.
267. Hull R, Hirsh J, Jay R, et al. Different intensities of oral anticoagulant therapy in the treatment of proximal-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1982; 307:1676-1681.
268. Schulman S, Granqvist S, Holmstrom M, et al. The duration of oral anticoagulant therapy after a second episode of venous thromboembolism: The Duration of Anticoagulation Trial Study Group. *N Engl J Med* 1997;336:393-398.

269. Kearon C, Gent M, Hirsh J, et al. A comparison of three months of anticoagulation with extended anticoagulation for a first episode of idiopathic venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1999;340:901-907.
270. Agnelli G, Prandoni P, Santamaria MG, et al. Three months versus one year of oral anticoagulant therapy for idiopathic deep venous thrombosis. *N Engl J Med* 2001;345:165-169.
271. Ridker PM, Goldhaber SZ, Danielson E, et al. Long-term, low-intensity warfarin therapy for the prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2003;348:1425-1434.
272. Alpert JS, Smith R, Carlson J, et al. Mortality in patients treated for pulmonary embolism. *JAMA* 1976;236:1477-1480.
273. Hull R, Pineo GF, Mah A, et al. A randomised trial evaluating long-term low-molecular-weight heparin therapy for three months vs. intravenous heparin followed by warfarin sodium in patients with current cancer [abstract]. *Thromb Haemost* 2003;(suppl):P137a.
274. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, 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;349:631-639.
275. Van Den Belt AG, Sanson BJ, Simioni P, et al. Recurrence of venous thromboembolism in patients with familial thrombophilia. *Arch Intern Med* 1997; 157:2227-2232.
276. Crowther MA, Kelton JG. Congenital thrombophilic states associated with venous thrombosis: a qualitative overview and proposed classification system. *Ann Intern Med* 2003;138:128-134.
277. Simioni P, Prandoni P, Lensing AW, et al. The risk of recurrent venous thromboembolism in patients with an Arg506→Gln mutation in the gene for factor V (factor V Leiden). *N Engl J Med* 1997;336:399-403.
278. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High plasma levels of factor VIII and the risk of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:457-462.
279. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, et al. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332:993-997.
280. Crowthwaite M, Wisloff F. Evidence based treatment of the antiphospholipid syndrome. II Optimal anticoagulant therapy for thrombosis. *Thrombosis research* 2005;115:3-8.
281. Douketis JD, Kearon C, Bates S, et al. Risk of fatal pulmonary embolism in patients with treated venous thromboembolism. *JAMA* 1998;279:458-462.
282. Hull RD, Raskob GE, Brant RF, et al. Low-molecular weight heparin vs heparin in the treatment of patients with pulmonary embolism: American-Canadian Thrombosis Study Group. *Arch Intern Med* 2000;160:229-236.
283. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, et al. A comparison of low-molecular-weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997;337:663-669.
284. Anderson DR, Levine MN. Thrombolytic therapy for the treatment of acute pulmonary embolism. *Can Med Assoc J* 1992;146:1317-1324.
285. Meyer G, Brenot F, Pacouret G, et al. Subcutaneous low-molecular-weight heparin versus intravenous unfractionated heparin in the treatment of acute non massive pulmonary embolism: an open randomized pilot study. *Thromb Haemost* 1995;74:1432-1435.
286. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Predictors of survival after deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based, cohort study. *Arch Intern Med* 1999;159:445-453.

287. Agnelli G, Prandoni P, Becattini C, et al. Extended oral anticoagulant therapy after a first episode of pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 2003;139:19-25.
288. Urokinase pulmonary embolism trial: phase 1 results; a cooperative study. *JAMA* 1970; 214:2163-2172.
289. Urokinase-streptokinase embolism trial: phase 2 results; a cooperative study. *JAMA* 1974;229:1606-1613.
290. Marder VJ. The use of thrombolytic agents: choice of patient, drug administration, laboratory monitoring. *Ann Intern Med* 1979;90:802-808.
291. Goldhaber SZ, Kessler CM, Heit J, et al. Randomised controlled trial of recombinant tissue plasminogen activator versus urokinase in the treatment of acute pulmonary embolism. *Lancet* 1988;2:293-298.
292. Goldhaber SZ, Haire WD, Feldstein ML, et al. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomized trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *Lancet* 1993;341:507-511.
293. Meneveau N, Schiele F, Vuilleminot A, et al. Streptokinase vs alteplase in massive pulmonary embolism: a randomized trial assessing right heart haemodynamics and pulmonary vascular obstruction. *Eur Heart J* 1997;18:1141-1148.
294. Tebbe U, Graf A, Kamke W, et al. Hemodynamic effects of double bolus reteplase versus alteplase infusion in massive pulmonary embolism. *Am Heart J* 1999;138:39-44.
295. Sharma GV, Burleson VA, Sasahara AA. Effect of thrombolytic therapy on pulmonary-capillary blood volume in patients with pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1980;303:842-845.
296. Cella G, Palla A, Sasahara AA. Controversies of different regimens of thrombolytic therapy in acute pulmonary embolism. *Semin Thromb Haemost* 1987;13:163-170.
297. Lopez Borrascas A, Arocha-Pichango CL, Campo Guerra C, et al. *Enciclopedia Iberoamericana de Hematología* 1992; Vol III:709-712.
298. Gray HH, Morgan JM, Paneth M, et al. Pulmonary embolectomy for acute massive pulmonary embolism: an analysis of 71 cases. *Br Heart J* 1988;60:196-200.
299. Clarke DB, Abrams LD. Pulmonary embolectomy: a 25 year experience. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1986;92:442-445.

REFERENCIAS II

1. Ullmann M, Hemmer W, Hannekum A. The urgent pulmonary embolectomy: mechanical resuscitation in the operating theatre determines the outcome. *Thorac Cardiovasc Surg* 1999;47:5-8.
2. Ellis M, Manor Y, Witz M. Risk factor and management of patient with upper limb deep thrombosis. *Chest* 2000;117:43-46.
3. Martinelli I, Cattaneo M, Panzeri D et al. Risk factors for deep vein thrombosis of the upper extremities *Ann Intern Med* 1977;126:707-711.
4. León L, Giannoukas A, Dodd D, et al. Clinical Significance of Superficial Vein Thrombosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2005;29:10-17.
5. Marchiori A, Verlato F, Sabbion P, et al. High versus low doses of unfractionated heparin for the treatment of superficial thrombophlebitis of the leg: a prospective, controlled, randomized study. *Haematologica* 2002;87:523-527.

6. Burihan E, de Figueiredo LF, Francisco JJ, et al. Upperextremity deep venous thrombosis: analysis of 52 cases. *Cardiovasc Surg* 1993;1:19-22.
7. Titon JP, Auger D, Grange P, et al. Therapeutic management of superficial venous thrombosis with calcium nadroparin: dosage testing and comparison with a non-steroidal anti-inflammatory agent. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 1994; 43:160-166.
8. Superficial Thrombophlebitis Treated by Enoxaparin Study Group. A pilot randomized double-blind comparison of a low-molecular-weight heparin, a nonsteroidal anti-inflammatory agent, and placebo in the treatment of superficial vein thrombosis. *Arch Intern Med* 2003;163:1657-1663.
9. Ginsberg JS, Hirsh J, Julian J, et al. Prevention and treatment of postphlebotic syndrome: results of a 3-part study. *Arch Intern Med* 2001; 161:2105-2109.
10. Flessa HC, Klapstrom AB, Glueck MJ, et al. Placental transport of heparin. *Am J Obstet Gynecol* 1965;93:570-573.
11. Forestier F, Daffos F, Capella-Pavlovsky M. Low molecular weight heparin (PK 10169) does not cross the placenta during the second trimester of pregnancy: study by direct fetal blood sampling under ultrasound. *Thromb Res* 1984;34:557-560.
12. Forestier F, Daffos F, Rainaut M, et al. Low molecular weight heparin (CY 216) does not cross the placenta during the third trimester of pregnancy [letter]. *Thromb Haemost* 1987;57:234.
13. Blomback M, Bremme K, Hellgren M, et al. A pharmacokinetic study of dalteparin during late pregnancy. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1998;9:343-350.
14. Ginsberg JS, Hirsh J, Turner CD, et al. Risks to the fetus of anticoagulant therapy during pregnancy. *Thromb Haemost* 1989;61:197-203.
15. Hall JAG, Paul RM, Wilson KM. Maternal and fetal sequelae of anticoagulation during pregnancy *Am J Med* 1980;68:22-140.
16. De Swiet M. Anticoagulants. *Charperter 4: prescribing in pregnancy*. Third edition, edited by Peter Rubin of *British Medical Journal*; 2000:47-64.
17. Casele HL, Laifer SA, Woelkers DA, et al. Changes in the pharmacokinetics of the low molecular weight heparin enoxaparin sodium during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1999;181:1113-1117.
18. Wesseling J, van Driel D, Heymans HAS, et al. Coumarins during pregnancy: long term effects on growth and development in school age children. *Thromb Haemost* 2001;85:609-613.
19. Brennand JE, Walker ID, Greer IA. Anti-activated factor X profiles in pregnant women receiving antenatal thromboprophylaxis with enoxaparin. *Acta Haematol* 1999;101:53-55.
20. Ellison J, Walker ID, Greer IA. Antifactor Xa profiles in pregnant women receiving antenatal thromboprophylaxis with enoxaparin for prevention and treatment of thromboembolism in pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107: 1116-1121.
21. Lepercq J, Conard J, Borel-Derlon A, et al. Venous thromboembolism during pregnancy: a retrospective study of enoxaparin safety in 624 pregnancies. *Br J Obstet Gynaecol* 2001; 108:1134-1140
22. Gould MK, Dembitzer AD, Doyle RL, et al. Lowmolecular- weight heparins compared with unfractionated heparin for treatment of acute deep venous thrombosis: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 1999;130:800-809.
23. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et all. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. *Chest* 2004;126:627S-644S.

24. Ginsberg JS, Greer IA, Hirsh J. Use of antithrombotic agents during pregnancy. *Chest* 2001;119:1225-1315.
25. Tengborn L. Recurrent thromboembolism in pregnancy and puerperium: is there a need for thromboprophylaxis? *Am J Obstet Gynecol* 1989;160:90-94.
26. Brill-Edwards P, Ginsberg JS, for the Recurrence Of Clot In This Pregnancy (ROCIT) Study Group. Safety of withholding antepartum heparin in women with a previous episode of venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000;343:1439-1444.
27. Greer IA. Thrombosis in pregnancy: maternal and fetal issues. *Lancet* 1999;353:1258-1265.
28. McColl M, Ramsay JE, Tait RC, et al. Risk factors for pregnancy associated venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1997;8:1183-1188.
29. Middeldorp S, Van der Meer J, Hamulyak K, et al. Counselling women with factor V Leiden homozygosity: use absolute instead of relative risks. *Thromb Haemost* 2001;87:360-361.
30. Middeldorp S, Libourel EJ, Hamulyak K, et al. The risk of pregnancy-related venous thromboembolism in women who are homozygous for factor V Leiden. *Br J Haematol* 2001;113:553-555.
31. Pabinger I, Nemes L, Rintelen C, et al. Pregnancy associated risk for venous thromboembolism and pregnancy outcome in women homozygous for factor V Leiden. *Hematol J* 2000;1:37-41.
32. Martinelli I, Legnani C, Bucciarelli P, et al. Risk of pregnancy-related venous thrombosis in carriers of severe inherited thrombophilia. *Thromb Haemost* 2001;86:800-803.
33. Hunt BJ, Doughty HA, Majumdar G, et al. Thromboprophylaxis with low molecular weight heparin (Fragmin) in high risk pregnancies. *Thromb Haemost* 1997;77:39-43.
34. Pettila V, Kaaja R, Leinonen P, et al. Thromboprophylaxis with low-molecular-weight heparin ?dalteparin? in pregnancy. *Thromb Res* 1999;96:275-282.
35. Gerhardt A, Scharf RE, Beckman MW, et al. Prothrombin and factor V mutations in women with thrombosis during pregnancy and the puerperium. *N Engl J Med* 2000;342:374-380.
36. McColl MD, Ellison J, Reid F, et al. Prothrombin 20210GA, MTHFR C677T mutations in women with venous thromboembolism associated with pregnancy. *Br J Obstet Gynaecol* 2000;107:567-569.
37. Martinelli I, de Stefano V, Taioli E, et al. Inherited thrombophilia and first venous thromboembolism during pregnancy and puerperium. *Thromb Haemost* 2002;87:791-795.
38. Den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, et al. Hyperhomocysteinemia Hyperhomocysteinemia as a risk for deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1995;334:759-762.
39. Grandone E, Margaglione M, Colaizzo D, et al. Genetic susceptibility to pregnancy-related venous thromboembolism: roles of factor V Leiden, prothrombin G20210A, and methylenetetrahydrofolate reductase C677T mutations. *Am J Obstet Gynecol* 1998;179:1324-1328.
40. Alferovic Z, Roberts D, Martlew V. How strong is the association between maternal thrombophilia and adverse pregnancy outcome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2002;101:6-14.
41. Morrison ER, Miedzybrodzka ZH, Campbell D, et al. Prothrombotic genotypes are not associated with preeclampsia and gestational hypertension: results from a large population-based study and systematic review. *Thromb Haemost* 2002;87:779-785.
42. Imperiale TF, Petrusis AS. A meta-analysis of low-dose aspirin for prevention of pregnancy-induced hypertensive disease. *JAMA* 1991;266:260-264.

43. CLASP Collaborative Group. CLASP: a randomized trial of low dose aspirin for the prevention and treatment of pre-eclampsia among 9,364 pregnant women. *Lancet* 1994;343:619-629.
44. Levine J. The antiphospholipid syndrome. *N Eng J Med* 2002;340:752-763.
45. De Swiet M, Floyd E, Letsky E. Low risk of recurrent thromboembolism in pregnancy [letter]. *Br J Hosp Med* 1987;38:264.
46. Howell R, Fidler J, Letsky E, et al. The risk of antenatal subcutaneous heparin prophylaxis: a controlled trial. *Br J Obstet Gynecol* 1983;90:1124-1128.
47. Badaracco MA, Vessey M. Recurrent venous thromboembolic disease and use of oral contraceptives. *BMJ* 1974;1:215-217.
48. Rowan JA, McCowan LM, Raudkivi PJ, et al. Enoxaparin treatment in women with mechanical heart valves during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2001;185:633-637.
49. Roberts N, Ross D, Flint SK, et al. Thromboembolism in pregnant women with mechanical prosthetic heart valves anticoagulated with low molecular weight heparin. *Br J Obstet Gynaecol* 2001;108:327-329.
50. Leyh RG, Fischer S, Ruhparwar A, et al. Anticoagulation for prosthetic heart valves during pregnancy: is low-molecular-weight heparin an alternative. *Eur J Cardiothorac Surg* 2002;21:577-579.
51. Mahesh B, Evans S, Bryan AJ. Failure of low molecular-weight heparin in the prevention of prosthetic mitral valve thrombosis during pregnancy: case report and review of options for anticoagulation. *J Heart Valve Dis* 2002;11:745-750.
52. Lev-Ran O, Kramer A, Gurevitch J, et al. Low-molecular-weight heparin for prosthetic heart valves: treatment failure. *Ann Thorac Surg* 2000;69:264-265.
53. Rodie VA, Thomson AJ, Stewart FM, et al. Low molecular weight heparin for the treatment of venous thromboembolism in pregnancy: case series. *Br J Obstet Gynaecol* 2002;109:1020-1024.
54. Thomson AJ, Greer, IA. Thromboembolic disease in pregnancy and the puerperium: acute management. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists, London. Guideline No 20, 2001. Available at: http://www.rcog.org.uk/guidelines.asp?PageID_106&GuidelineID_20. Accessed July 2003.
55. de Valek HW, Banga JD, Wester JWJ, et al. Comparing subcutaneous danaparoid with intravenous unfractionated heparin for the treatment of venous thromboembolism: a randomized controlled trial. *Ann Intern Med* 1995;123:1-9.
56. Fernández-Pavón A, Fontcuberta J, Nabarro JL y col. Mesa redonda Terapéutica Anticoagulante. Temas en controversia. *Rev Iberoamer Tromb Hemostasi* 1996;9:155-159.
57. de Veber G, Andrew M. Cerebral sinovenous thrombosis in Children's. *Engl J Med* 2001;345:417-423.
58. Monagle P, Chan A, Chalmers E, et al. Antithrombotic Therapy in Children. *Chest* 2004;126:645-687.
59. Guideline. The investigation and Management of neonatal haemostasis and Thrombosis. *British Journal of Haematology* 2002;119:295-309.
60. Hirsh J, Dalen J, Anderson D, et al. Oral anticoagulants: mechanism of action, clinical effectiveness, and optimal therapeutic range. *Chest* 2001;119:8-21.
61. Rick M, Walsh C, Key N. Congenital Bleeding Disorders. *Hematology* 2003:559-574.
62. Sutor AH, Severing T. Heparin induced thrombocytopenia in pediatrics. *Semin Tromb Hemost* 2001;27:293-299.

63. Andres M, Michelson AD, Bowill T, et al. The prevention and treatment of thromboembolic disease in children: a need for thrombophilia programs. *Pediatric Hematol Oncol* 1997;19:7-22.
64. Massicotte P, Adams M, Marzinotto V, Brooker L. Low Molecular weight heparin in pediatric patient's with thrombotic disease: a dose finding study. *Journal of Paediatrics* 1996;128:313-318.
65. Sutor AH, Massicotte P, Leaker M, Andrew M. Heparin Therapy in Pediatric Patients. *Seminars in Thrombosis and haemostasis* 1997;23:303-319.
66. Ginsberg J, Crowther M, White R. Anticoagulation Therapy. *Hematology* 2001:339-354.
67. Severing T, Sutor AH. Heparin-induced thrombocytopenia in pediatrics. *Semin Thromb Hemost* 2001;27:293-299.
68. Sackler JP, Liu L. Heparin-induced osteoporosis. *Br J Radiol* 1973; 46:548-550.
69. Schmugge M, Risch L, Huber A, et al. Heparin induced thrombocytopenia associated thrombosis in pediatric intensive care patients. *Pediatrics* 2002; 109:110.
70. Kuhle S, Massicotte MP, Andrew M, et al. A dose-finding study of tinzaparin in pediatric patients. *Blood* 2002;100:279.
71. Israels SJ, Cheang T, McMillan-Ward EM, et al. Evaluation of primary hemostasis in neonates with a new in vitro platelet function analyzer. *J Pediatr* 2001;138:116-119.
72. Ansell J, Weitz J, Comerota A. Advances in therapy and management of Antithrombotic drugs for venous thromboembolism. *Hematology* 2000:266-279.
73. Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. *Lancet* 1999; 353:1167-1173.
74. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: analysis of the period from 1951 to 1968. *Br J Surg* 1991;78:849-852.
75. Huber O, Bounameaux H, Borst F, et al. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge: an underestimated risk. *Arch Surg* 1992; 127:310-313.
76. Gallus AS. Prevention of post-operative deep leg vein thrombosis in patients with cancer. *Thromb Haemost* 1997;78:126-132.
77. Kakkar AK, Williamson RCN. Prevention of venous thromboembolism in cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999;25:239-243.
78. Wille-Jorgensen P, Rasmussen MS, Andersen BR, et al. Heparins and mechanical methods for thromboprophylaxis in colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev* (database online). Issue 1,2003.
79. Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. *N Engl J Med* 2002;346:975-980.
80. Rasmussen MS. Preventing thromboembolic complications in cancer patients after surgery: a role for prolonged thromboprophylaxis. *Cancer Treat Rev* 2002;28:141-144.
81. Leizorovicz A, Haugh MC, Chapuis FR, et al. Low molecular weight heparin in prevention of perioperative thrombosis. *BMJ* 1992;305:913-920.
82. Lee AYY, Levine MN. Venous thromboembolism and cancer: risks and outcomes. *Circulation* 2003;107(1):17-21. 409.
83. Levine M, Hirsh J, Gent M, et al. Double-blind randomized trial of very-low-dose warfarin for prevention of thromboembolism in stage IV breast cancer. *Lancet* 1994;343:886-889.
84. Heit JA, Silverstein MD, Mohr DN, et al. Risk factors for deep vein thrombosis and pulmonary embolism: a population-based case-control study. *Arch Intern Med* 2000;160:809-815.
85. Donati MB. Cancer and thrombosis. *Haemostasis* 1994;24:128-131.

86. Arkel YS. Thrombosis and cancer. *Semin Oncol* 2000;27:362-374.
87. Levitan N, Dowlati A, Remick SC, et al. Rates of initial and recurrent thromboembolic disease among patients with malignancy versus those without malignancy: risk analysis using Medicare claims data. *Medicine* 1999;78:285-291.
88. Sallah S, Wan JY, Nguyen NP. Venous thrombosis in patients with solid tumors: determination of frequency and characteristics. *Thromb Haemost* 2002; 87:575-579.
89. Thodiyil PA, Kakkar AK. Variation in relative risk of venous thromboembolism in different cancers. *Thromb Haemost* 2002;87:1076-1077.
90. Kakkar AK, Haas S, Walsh D, et al. Prevention of perioperative venous thromboembolism: outcome after cancer and non-cancer surgery [abstract]. *Thromb Haemost* 2001;86(suppl):OC1732.
91. Rajan R, Gafni A, Levine M, et al. Very low-dose warfarin prophylaxis to prevent thromboembolism in women with metastatic breast cancer receiving chemotherapy: an economic evaluation. *J Clin Oncol* 1995;13:42-46.
92. Bergqvist D. Venous thromboembolism and cancer: prevention of VTE. *Thromb Res* 2001;102(V):209-213.
93. Lee AY, Levine MN, Baker RI, et al. Low-molecular-weight heparin versus a coumarin for the prevention of recurrent venous thromboembolism in patients with cancer. *N Engl J Med* 2003;349:146-153.
94. Becker J, Borgstrom S, Saltzman GF. Occurrence and course of thrombosis following prostatectomy: a phlebographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 1970;10:513-533.
95. Bona RD. Thrombotic complications of central venous catheters in cancer patients. *Semin Thromb Haemost* 1999;25:147-155.
96. Randolph AG, Cook DJ, Gonzales CA, et al. Benefit of heparin in central venous and pulmonary artery catheters: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 1998;113:165-171.
97. Bern MM, Lokich JJ, Wallach SR, et al. Very low doses of warfarin can prevent thrombosis in central venous catheters: a randomized prospective trial. *Ann Intern Med* 1990;112:423-428.
98. Couban S, Goodyear M, Burnell M, et al. A randomized double-blind placebo-controlled study of low dose warfarin for the prevention of symptomatic central venous catheter-associated thrombosis in patients with cancer [abstract]. *Blood* 2002;100(suppl):703a.
99. Heaton DC, Han DY, Inder A. Minidose (1 mg) warfarin as prophylaxis for central vein catheter thrombosis. *Intern Med* 2002;32:84-88.
100. Monreal M, Alastrue A, Rull M, et al. Upper extremity deep venous thrombosis in cancer patients with venous access devices: prophylaxis with a low molecular weight heparin (Fragmin). *Thromb Haemost* 1996;75:251-253.
101. Reichardt P, Kretzschmar A, Biakhov M, et al. A phase III double-blind, placebo-controlled study evaluating the efficacy and safety of daily low-molecular-weight heparin (dalteparin sodium, Fragmin) in preventing catheter-related complications in cancer patients with central venous catheters [abstract]. *Clin Oncol* 2002;21:abstract 1474.
102. Lopez J, Kearon C, Lee A. Deep Venous Thrombosis in Hematology 2004 of American Society of Hematology Education Program Book. San Diego; 2004: 439-456.
103. Kakkar AK, Levine MN, Prandoni P, Lee AY, et al. What is the role for antithrombotics in cancer care?: Interactive session with panel discussion. *Cancer Treatments Reviews* 2002;28:157-159.

104. Horlocker T.T, Wedel DJ, Benzon H, et al. Defining the Risks (The Second ASRA Consensus Conference on Neuraxial Anesthesia and Anticoagulation) Reg Anesth Pain Med 2003;28:172-197.
105. Horlocker T.T, Wedel DJ, Benzon H, et al. Regional Anesthesia in the Anticoagulated Patient: Defining the Risks. Reg Anesth Pain Med 2004;29:1-11.
106. Mateo J, Oliver A, Borrell M, et al. Increased risk of venous thrombosis in carriers of natural anticoagulant deficiencies. Results of the family studies of the Spanish Multicenter Study of Thrombophilia (EMET Study). Blood Coag Fibrinol 1998;9:71-78.
107. Souto JC, Almasy L, Borrell M, et al. Genetic susceptibility to thrombosis and its relationship to physiological risk factors: the GAIT Study. Am J Hum Genet 2000;67:1452-1459.
108. Bates SM, Greer IA, Hirsh J, et al. Use of Antithrombotic Agents During Pregnancy. Chest 2004;126:627S-644S.
109. Corral J, González-Conejero R y Vicente V. Variabilidad polimórfica en el sistema hemostático: efecto en trombosis, hemorragia y farmacogenética. Haematologica 2002;87(1):307-312.
110. Kupferminc M, Eldor A, Steinman N, et al. Increased frequency of Genetic Thrombophilia in Women with complications of pregnancy. N Engl J Med 1999;340:9-13.
111. Weitz JI, Middeldorp S, and Heit JA. Thrombophilia and New Anticoagulant Drugs. American Society of Hematology Education Program Book December, 2004:425-426.