

**PROCOLO DE PROFILAXIS PRIMARIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO (TEV)
EN COT Y POLITRAUMATISMO**

Unidad/Servicio: MEDICINA INTERNA

Autor: Dra. M. Morales i Dr. A. Pales

Fecha: 03/09/2001

**PROCOLO DE PROFILAXIS PRIMARIA DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO
(TEV) EN COT Y POLITRAUMATISMO.**

**Dra. M. Morales – Servicio de Medicina Interna
Dr. A. Palés – Servicio de Hematología**

INDICE:

I.Introducción

II.Factores de riesgo

III.Profilaxis antitrombotica en cirugia ortopedica y traumatologica:

·Consideraciones generales

·Categorías de riesgo en COT

·Métodos profilácticos:

·Riesgo muy alto

·Artroscopia de rodilla

·Traumatismos de los miembros inferiores con tratamiento conservador Prolongación extrahospitalaria de la profilaxis en Cirugía Ortopédica y Traumatología

·Profilaxis antitrombótica en discectomía

·Tabla I. Métodos de profilaxis primaria del TEV en Cirugía Ortopédica y Traumatología

IV.Profilaxis antitrombotica en el paciente politraumatizado

·Factores de riesgo

·Consideraciones generales

·Procesos y métodos profilácticos

V.Profilaxis antitrombotica y anestesia spinal

VI.Bibliografía

I. INTRODUCCION:

Desde principios de los años 70, múltiples trabajos de investigación han establecido la efectividad de la profilaxis para prevenir TVP y TEP en el postoperatorio; por otra parte los análisis de coste-eficacia han mostrado que el uso de profilaxis antitrombótica reduce el gasto sanitario. No obstante la complicación tromboembólica venosa en los pacientes hospitalizados continúa siendo un serio problema dada la inconsistencia con que los médicos aplican dicha profilaxis. En un estudio realizado en 1986, sólo el 32% de 2017 pacientes hospitalizados de alto riesgo recibieron una profilaxis adecuada; cuando los médicos participaron en un programa de educación continuada, el uso de la profilaxis tromboembólica aumentó al 52%. En una encuesta realizada en 1994 a 5000 cirujanos ortopédicos en EE UU, el 95% utilizó alguna forma de profilaxis en los pacientes operados de PTC y artroplastia de rodilla.

El tromboembolismo venoso es una complicación frecuente en cirugía; con una incidencia del 33% en cirugía general y en más del 65% de los pacientes sometidos a cirugía ortopédica. Sin profilaxis, aproximadamente el 50% de los pacientes a los que se les implantó una PTC y el 50-70% de las artroplastias de rodilla presentaron TVP en el postoperatorio. A pesar de la profilaxis con HBPM hay evidencia venográfica de TVP al alta hospitalaria en el 30% de los pacientes operados de PTC y en el 30% de las artroplastias de rodilla. Además el 20-40% presentan TVP una vez dados de alta en ambos tipos de cirugía cuando se realizó estudio venográfico de extremidades inferiores a las tres semanas.

Por otra parte, la incidencia de TEP mortal en PTC electiva es del 2% al 3%; y en cirugía por fractura de cadera del orden del 4% al 7%.

El motivo de realizar este nuevo protocolo ha sido la actualización y ampliación del ya vigente, para unificar la actuación en la aplicación de la profilaxis antitrombótica en los pacientes hospitalizados y en las recomendaciones al alta hospitalaria; al objeto de mejorar la asistencia, dado que está probado que se produce una disminución en la morbilidad y mortalidad en los grupos de riesgo.

II. FACTORES DE RIESGO:

En pacientes postoperatorios, estudios de screening mediante técnicas objetivas de diagnóstico de TVP, no sólo han definido la incidencia de trombosis, sino que también han identificado aquellos factores que llevan a estratificar el riesgo de presentarla en grupos de bajo, moderado y alto riesgo.

En pacientes de bajo riesgo la incidencia de TVP es inferior al 10%, y también es proporcionalmente menor la probabilidad de una extensión proximal del trombo y embolización. La incidencia de TVP en los pacientes con riesgo moderado es del 10% al 40%, y el promedio del riesgo de TEP mortal es inferior al 1%. En pacientes de alto riesgo, la incidencia de TVP es del 40% al 80% y el riesgo de trombosis proximal es del 10 al 20% y el TEP sintomático es proporcionalmente alto (igual o inferior al 10%):

Los factores de riesgo para tromboembolismo venoso puede ser dividido en:

- Factores generales asociados al paciente.
- Factores asociados con la enfermedad y/o el procedimiento quirúrgico.

Los factores generales asociados al paciente incluyen:

- Edad > 40 años.
- Obesidad.
- Varices.
- Inmovilización > a tres días.
- Paraplejía.
- Embarazo y puerperio.
- Antecedentes previos de tromboembolismo venoso.
- Trombofilias congénitas y adquiridas (deficiencia de antitrombina III, proteína C, proteína S, resistencia a la proteína C activada, síndrome de anticuerpos antifosfolípido, y anticoagulante lúpico, hiperhomocistinemia y otros).

Los factores asociados a la enfermedad y/o procedimiento quirúrgico son:

- Cirugía pélvica y abdominal.
- Neoplasia (particularmente de abdomen y pelvis y si hay metástasis).
- Síndromes mieloproliferativos.
- Infección.
- Insuficiencia cardíaca.

III. PROFILAXIS ANTITROMBOTICA EN CIRUGIA ORTOPEDICA Y TRAUMATOLOGICA:

CONSIDERACIONES GENERALES:

1. METODOS DE PROFILAXIS:

1.1. Se recomienda realizar la profilaxis farmacológica con Heparina de Bajo Peso Molecular (HBPM), ya que tiene una serie de ventajas sobre la Heparina no Fraccionada (HNF) tales como una mejor biodisponibilidad, se administra una sola vez al día, tiene una menor tendencia hemorrágica y menos trombopenia.

Se administrará, si no hay contraindicación, a todos los pacientes de muy alto, alto y moderado riesgo, y en aquellos pacientes de bajo riesgo que por el proceso traumatológico y/o el procedimiento terapéutico se crea conveniente.

1.2. En los pacientes de muy alto riesgo se recomienda además de la Heparina de Bajo Peso Molecular, la utilización de profilaxis mecánica – Compresión Neumática Intermitente (CNI) -. Este método tiene ciertas limitaciones en su uso, tales como la dificultad de colocación o tolerancia en aquellos pacientes con fracturas de extremidades inferiores; y debe ser evitado cuando haya evidencia de isquemia en extremidades inferiores aguda o crónica.

1.3. Si hay contraindicación para la utilización de heparina se recomienda la tromboprofilaxis mecánica. Hay contraindicación absoluta de utilizar heparina en procesos hemorrágicos agudos (hemorragia digestiva activa), hemorragia intracraneal, hipertensión arterial severa no controlable, aneurisma cerebral o aórtico disecante y en la amenaza de aborto.

1.4. Si ambas formas de profilaxis antitrombótica están contraindicadas; en aquellos casos de muy alto riesgo trombotico y especialmente si han de ser sometidos a cirugía y hay el antecedente de enfermedad tromboembólica venosa, se valorará de forma individualizada junto con Cirugía Vasculat la aplicación de otros métodos profilácticos.

2. INICIACION DE LA PROFILAXIS. La profilaxis se inicia, en general, unas dos horas antes del procedimiento quirúrgico; excepto en cirugía de alto riesgo hemorrágico, como puede ser la ortopédica de cadera, en la que es aconsejable administrar la primera dosis entre 10 y 12 horas antes de la intervención (dejando aparte el problema de la anestesia raquídea que se trata más adelante). Por este motivo, en la cirugía urgente de fractura de cadera, sería prudente iniciar la profilaxis en el postoperatorio.

En cuanto a la neurocirugía, creemos se debería indicar la aplicación de medios físicos, especialmente compresión neumática intermitente, en el período operatorio y en el postoperatorio inmediato (24 h), hasta que inicie la administración de Heparina de Bajo Peso Molecular.

3. DURACION DE LA PROFILAXIS. Se mantendrá en todos los casos durante el ingreso hospitalario y se aconseja prolongar la profilaxis de los pacientes sometidos a cirugía traumatológica más allá del alta hospitalaria, hasta que el paciente realice una deambulación adecuada y eficaz.

CATEGORIAS DE RIESGO EN CIRUGIA ORTOPEDICA Y TRAUMATOLOGIA (ACCP 1998).

RIESGO	PACIENTES
MUY ALTO	-Cirugía ortopédica electiva de cadera y rodilla. - Cirugía traumática de pelvis, cadera y EE II.
ALTO	- Tratamiento conservador de las fracturas de EE II en > 40 años con factores de riesgo. - Cirugía artroscópica de rodilla en > 40 años con tres o más factores de riesgo o antecedentes de tromboembolismo venoso.
MODERADO	- Tratamiento conservador de las fracturas de EE II en > 40 años sin otros factores de riesgo. - Traumatismos de EE II con lesiones de ligamentos o partes blandas en > 40 años con tres o más factores de riesgo o antecedentes de tromboembolismo venoso. - Cirugía artroscópica de rodilla en > 40 años sin otros factores de riesgo.
BAJO	- Tratamiento conservador de las fracturas de EE II en < 40 años sin otros factores de riesgo. - Traumatismos de EE II con lesiones de ligamentos en o partes blandas en < 40 años sin otros factores de riesgo. - Cirugía artroscópica de rodilla en < 40 años sin otros factores de riesgo.

METODOS PROFILACTICOS:

RIESGO MUY ALTO:

- Cirugía ortopédica electiva de cadera y rodilla.
- Cirugía traumática de pelvis, cadera y extremidades inferiores.

Se recomienda:

HPPM a dosis profilácticas altas. Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/24 horas.
- En el caso de la cirugía ortopédica de cadera se ha de administrar preoperatoriamente unas 10-12 horas antes, y la siguiente dosis unas 12 horas después de la intervención quirúrgica.

Además,

Métodos físicos mediante Compresión Neumática Intermitente.

ARTROSCOPIA DE RODILLA:

La incidencia de TVP en artroscopia de rodilla varía entre el 0,12% y el 18%. Esta variabilidad se debe a que a menudo la TVP postartroscopia es asintomática y no se

detectan clínicamente. Por otra parte no hay correlación entre TVP / TEP y los factores de riesgo trombótico individuales, pero parece que hay más tendencia hacia el desarrollo de eventos tromboembólicos venosos cuando hay un mayor número de factores de riesgo. En dos estudios en los que se realizó sistemáticamente ecodoppler venoso tras artroscopia de rodilla, la incidencia de TVP fue entre un 4,2% y el 12,8%.

Se recomienda:

En todos los pacientes sometidos a artroscopia de rodilla, realizar profilaxis antitrombótica con HBPM a dosis profilácticas altas, por un tiempo no inferior a diez días tras la artroscopia. Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/ 24 horas.

TRAUMATISMOS DE LOS MIEMBROS INFERIORES CON TRATAMIENTO CONSERVADOR:

Se aconseja la profilaxis de TEV en pacientes con lesiones de los miembros inferiores con o sin fractura ósea, que no requieren hospitalización y que son tratados de forma ambulatoria, mediante inmovilización con un vendaje compresivo o escayola, hasta que realicen una deambulación normal. En diferentes series, la tasa de TVP en los pacientes que llevan botina de yeso y sin profilaxis antitrombótica se halla entre el 4,3% al 16,5%.

En todos los casos se recomienda realizar profilaxis con HBPM a dosis profilácticas altas. Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/ 24 horas.

PROLONGACION EXTRAHOSPITALARIA DE LA PROFILAXIS EN CIRUGIA ORTOPEDICA Y TRAUMATOLOGIA:

En base a los datos disponibles, de todos los eventos sintomáticos de tromboembolismo venoso en los tres a seis primeros meses tras artroplastis de cadera (PTC) o de rodilla (PTR), el 45-80% ocurren después del alta hospitalaria y el tiempo medio de presentación es de 17 días después de realizar una PTC y de 7 días tras PTR.

El análisis de los diferentes estudios publicados muestra que en artroplastia de cadera la prevalencia acumulada de TVP a las 4-5 semanas sin profilaxis al alta del hospital es de 24% y la de TVP proximal del 13%; al administrar HBPM al alta se redujo la incidencia de TVP al 11,4% y la TVP proximal al 5,3% ; y la incidencia de TEP se halla en un 2,8%.

Hay un nivel de evidencia consistente que muestra una menor incidencia de TEV con una tromboprofilaxis prolongada, por lo que **se recomienda la prolongación de la profilaxis con HBPM en cirugía ortopédica y traumatológica más allá del alta hospitalaria** hasta 4-6 semanas después de la intervención quirúrgica.

En **cirugía artroscópica**, altamente prevalente en nuestro hospital, ha de prolongarse al alta del hospital un tiempo no inferior a diez días.

PROFILAXIS ANTITROMBOTICA EN DISCECTOMIA:

Se recomienda realizar profilaxis antitrombótica, a pesar de que la incidencia de TVP es baja (0,1 %); que debe iniciarse en el postoperatorio dentro de las primeras 24 horas con HBPM a dosis profilácticas altas.

- Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/ 24 horas

En aquellos casos en que el paciente esté recibiendo preoperatoriamente HBPM, el intervalo de tiempo que ha de transcurrir entre la última dosis de HBPM y la intervención quirúrgica ha de ser superior a 10 – 12 horas.

Tabla I. Métodos de profilaxis primaria del tromboembolismo venoso (TEV) en cirugía ortopédica y traumatología.

INDICACION	MODALIDAD PROFILÁCTICA
RIESGO MUY ALTO	
· CIRUGIA ORTOPEDICA ELECTIVA DE CADERA Y RODILLA	HBPM + CNI (a)
· CIRUGIA TRAUMATICA DE PELVIS, CADERA Y EXTREMIDADES INFERIORES (EE II)	HBPM + CNI (a)
ARTROSCOPIA DE RODILLA	HBPM
DISCECTOMIA	HBPM (e)
TRAUMATISMOS DE LAS EE II CON TRATAMIENTO CONSERVADOR	HBPM

HBPM: Heparina de Bajo Peso Molecular **CNI:** Compresión Neumática Intermitente **IQ:** Intervención quirúrgica
 (a) Se recomienda la utilización de CNI junto con HBPM y también en los casos en que está última esté contraindicada.
 (b) En cirugía programada de alto riesgo hemorrágico, el intervalo de tiempo entre la última dosis de HBPM y la intervención quirúrgica ha de ser superior a 10 – 12 horas.
 (c) En cirugía urgente con riesgo hemorrágico, como la fractura de cadera, la profilaxis con HBPM se ha de realizar.
 (d) Si se realiza Anestesia espinal el intervalo entre la dosis de HBPM y la punción espinal no ha de ser inferior a 10 horas.
 (e) Se utilizará CNI intraoperatoria y hasta el inicio de la profilaxis con HBPM si hay factores de riesgo asociados.

IV. PROFILAXIS DEL TROMBOEMBOLISMO VENOSO EN EL PACIENTE POLITRAUMATIZADO:

TEV es una complicación frecuente en el paciente politraumatizado y contribuye al aumento de la morbimortalidad. En algunas series la incidencia de TVP fue de un 50%. La incidencia de TEP varía entre un 2% a un 22%, y se considera la tercera causa de muerte pasadas las primeras 24 horas del traumatismo. El intervalo de tiempo entre el traumatismo y la muerte por TEP varía entre los 4 y 54 días, con un pico entre los 10 y 24 días.

En el caso de lesiones agudas de médula espinal, el 40% de los pacientes desarrollan TVP; con un período de mayor riesgo dentro de las dos semanas siguientes a la lesión, con síntomas de TVP y TEP del orden del 14,5% y 4,6% respectivamente.

Por tanto debe realizarse tanto una profilaxis primaria con fármacos y/o métodos físicos, y es aconsejable una profilaxis secundaria, al objeto de detectar precozmente la TVP subclínica.

FACTORES DE RIESGO:

- Severity Score (ISS) > 10.
- TCE con Glasgow Coma Scale <= 8.
- Lesión venosa directa.
- Catéter venoso central (principalmente femoral).
- Edad > 40 años.
- Necesidad de transfusión sanguínea.
- Necesidad de intervención quirúrgica.
- Fractura de extremidades inferiores (huesos largos).
- Fractura de pelvis.
- Fractura vertebral con o sin lesión de médula espinal.
- Inmovilización > 3 días.
- Estancia hospitalaria prolongada.
- Historia previa de ETEV.

(Los subrayados son factores de riesgo independientes).

CONSIDERACIONES GENERALES:

1. Se debe realizar profilaxis primaria con Heparina de Bajo Peso Molecular (Enoxaparina) en todos los pacientes politraumatizados.

Las contraindicaciones para utilizar inicialmente Heparina de Bajo Peso Molecular son las siguientes:

- Sangrado intracraneal.
- Lesión incompleta de médula espinal con hematoma periespinal.
- Sangrado incontrolado.
- Coagulopatía no corregida.

Estas condiciones se dan en un 25% de los pacientes politraumatizados.

2. Si está contraindicada la profilaxis con Heparina de Bajo Peso Molecular o debe retrasarse su administración por el riesgo de sangrado del paciente, debe utilizarse la tromboprofilaxis de tipo mecánico si es posible su aplicación.

3. En aquellos pacientes en los que se considere que las medidas de profilaxis antitrombótica puedan tener una eficacia subóptima, debe considerarse la práctica de ecodoppler venoso seriado como una medida de vigilancia de la efectividad de los medios de prevención que se están utilizando.

PROCESOS Y METODOS PROFILACTICOS:

1. POLIFRACTURADOS:

- Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/24 horas.

2. TCE GRAVE:

En función del tipo de lesión y si es o no quirúrgica:

2.1. QUIRURGICO:

- Métodos físicos (CNI) durante las primeras 24 horas y posteriormente,
- Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/24 horas.

2.2. NO QUIRURGICO Y PREDOMINA LA LESION HEMORRAGICA:

- Métodos físicos (CNI) durante cuatro días y según la evolución de las lesiones,
- Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/24 horas.

2.3. NO QUIRURGICO Y PREDOMINA EL EDEMA Y/O LESION AXONAL:

- Métodos físicos durante las primeras 24 horas y si no hay complicación hemorrágica,
- Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/24 horas.

3. LESIONES AGUDAS DE MEDULA ESPINAL:

- Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/24 horas.

4. POLITRAUMATISMO CON TRAUMATISMO ABDOMINAL:

4.1. AFECTACION VISCERAL CON TRATAMIENTO CONSERVADOR Y/O ALTERACIONES DE LA COAGULACION Y PLAQUETOPENIA Y/O HEMORRAGIA NO CONTROLADA:

- Métodos físicos (CNI) durante cuatro días o hasta que esté resuelta la alteración de la hemostasia o evolucione correctamente la lesión visceral.

Posteriormente,

- Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC / 24 horas.

4.2. PERFORACION DE VISCERA HUECA:

- Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/ 24 horas.

5. TRAUMATISMO TORACICO QUE PRECISE COLOCACION DE DRENAJE TORACICO:

5.1 Siempre que se descarte lesión hemorrágica activa importante:

- Enoxaparina 4000 UI a-Xa (40 mg) SC/ 24 horas.

V. PROFILAXIS ANTITROMBOTICA Y ANESTESIA REGIONAL

Recientemente se han publicado nuevas guías de actuación para la realización de bloqueos espinales en los pacientes que reciben tratamiento anticoagulante. En nuestro Hospital utilizamos de forma rutinaria la profilaxis antitrombótica con HBPM. En estos casos, debemos aplicar unos intervalos mínimos de seguridad entre la administración de la HBPM y la punción espinal o la retirada del catéter epidural. Dichos intervalos de seguridad no disminuyen la eficacia de la profilaxis antitrombótica.

Los intervalos de seguridad entre la administración de las HBPM y la punción espinal (intradural/epidural), para disminuir el riesgo de hematomas espinales, son:

1. Pacientes que deban ser intervenidos y que estén recibiendo HBPM:
 - La dosis previa a la anestesia debe administrarse un mínimo de diez horas antes de la punción.
 - La dosis posterior a la intervención no debe administrarse hasta pasadas cuatro horas desde la punción espinal.
2. La retirada de catéteres epidurales / intradurales deberá hacerse a las doce horas de la administración de la HBPM.

VI. BIBLIOGRAFÍA:

1. Margaret Knudson, Diane Morabito et al. Use of Low Molecular Weight Heparin in Preventing Thromboembolism in Trauma Patients. *J Trauma* 1996; 41 (3): 446-459.
2. Patrick Clagett, Frederick A. Anderson et al. Prevention of Venous Thromboembolism. *Chest* 1998; 114: 531S-560S.
3. Frits Rosendaal. Risk factor for venous thrombosis: prevalence, risk, and interaction. *Sem Hematol* 1997; 34 (3): 171-187.
4. Jack Hirsh, Theodore E. Warkentin et al. Heparin and Low Molecular Weight Heparin. Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998; 114: 489S-510S.
5. Keith Gersin, Gene A. Grindlinger et al. The efficacy of sequential compression devices in multiple trauma patients with severe head injury. *J Trauma* 1994; 37 (2): 205-208.
6. Margaret Knudson, John A. Collins et al. Thromboembolism following multiple trauma. *J Trauma* 1992; 32 (1): 2-11.
7. William H. Geerts, Karen I. Code et al. A prospective study of venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1994; 331: 1601-1606.
8. Jeffrey I. Weitz. Low-Molecular-Weight Heparins. *N Engl J Med* 1997; 337: 688-698.
9. David Green, Michael Y. Lee et al. Prevention of thromboembolism after spinal cord injury using Low-Molecular-Weight Heparin. *Ann Int Med* 1990; 113: 571-574.
10. F. Gabriel Botella, M. Labios Gómez y cols. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa: heparinas no fraccionadas y heparinas de bajo peso molecular. Análisis de estas dos opciones. *An Med Int* 1999; 16 (11): 590-600.
11. Michael T. Nurmohamed, Hugo ten Cate et al. Low Molecular Weight Heparin(oid)s. Clinical investigations and practical recommendations. *Drugs* 1997 May; 53 (5): 736-51.
12. Giancarlo Agnelli, Franco Piovella et al. Enoxaparin plus compression stockings compared with compression stockings alone in the prevention of venous thromboembolism after elective neurosurgery. *N Engl J Med* 1998; 339 (2): 80-85.
13. Vijay V. Kakkar. Low Molecular Weight Heparins: Prophylaxis of venous thromboembolism in surgical patients. *Sem Hematol* 1997; 34 (4), suppl (october): 9-19.
14. Christine Demers, Sylvie Marcoux et al. Incidence of venographically proved deep vein thrombosis after knee arthroscopy. *Arch Intern Med* (vol 158) Jan 12, 1998: 47-50.
15. F. Aguilar García, F. Leiva Fernández, E. Guerado Parra. Profilaxis del tromboembolismo venoso en pacientes con inmovilización del miembro inferior. *MEDIFAM* 2000; 10: 252-3.
16. T. Iturbe Hernández, R. de Miguel Olmeda, R. Cornudella Lacasa, M. Gutierrez Martín. Reflexiones sobre la pauta con Heparinas de Bajo Peso Molecular más idónea para la profilaxis antitrombótica en artroplastia de cadera y rodilla. *An Med Interna* (Madrid) 2001; 18: 57-58.
17. Russell D. Hull, Graham F. Pineo, Susan MacIsaac. Low-Molecular-Weight Heparin Prophylaxis: Preoperative versus postoperative initiation in patients undergoing elective hip surgery. *Thromb Res* 2001 Jan 1; 101 (1): 155-162.
18. André Planes, Nicole Vochelle, Jean-Yves Darmon, Michel Fagola, Michel Bellaud, Yann Huet. Risk of deep venous thrombosis after hospital discharge in patients

having undergone total hip replacement: Double-blind randomised comparison of enoxaparin versus placebo. *Lancet* 1996; 348: 224-228.

19 Rusell D. Hull, Graham F. Pineo. Long term outpatient prophylaxis for venous thromboembolism. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis* 1999; 25 (suppl 3): 91-95.

20 John A. Heit. Low-Molecular-Weight Heparin: The optimal duration of prophylaxis against postoperative venous thromboembolism after total hip or knee replacement. *Thromb Res* 2001 Jan 1; 101 (1): 163-173.

21 Terese T. Horlocker. Low Molecular Weight Heparin and Neuroaxial Anesthesia. *Thromb Res* 2001 Jan 1; 101 (1): 141-154.