

Tromboprofilaxis en cirugía ¿cuándo y por qué?

Outomuro D, Actis AM, Paglilla PR

Departamento de Medicina. Facultad de Medicina. Universidad de Buenos Aires

El tromboembolismo venoso (TEV) es la causa de muerte prevenible más común en los pacientes quirúrgicos. La prevención mediante la tromboprofilaxis, ya sea mecánica o con fármacos específicos, debiera ser la práctica instalada en el accionar del equipo médico quirúrgico para reducir la morbimortalidad de estos pacientes¹. A pesar de los datos que justifican la aplicación de medidas tromboprofilácticas, esta práctica es subestimada por la creencia generalizada de algunos cirujanos, que consideran que el riesgo de TEV no es lo suficientemente elevado como para justificar el uso de agentes antitrombóticos.

Nuestro propósito es concienciar sobre la importancia de la tromboprofilaxis en cirugía para los médicos generales, sobre quienes podrá recaer la responsabilidad de tratar las consecuencias de la falta de dicha profilaxis. Nuestros objetivos son:

- Diferenciar entre tromboprofilaxis y anticoagulación.
- Describir brevemente la fisiología de la hemostasia.
- Revisar la farmacología de la hemostasia.
- Establecer recomendaciones tromboprofilácticas según el riesgo de TEV.

TROMBOEMBOLISMO VENOSO: LA COMPLICACIÓN OLVIDADA

Normalmente el riesgo de TEV se determina por las características de cada paciente y por el tipo de cirugía a la que será sometido. Entre las características propias de cada paciente se encuentran la gravedad de la enfermedad prevalente, la obesidad, los antecedentes de TEV, la presencia de cáncer, la edad superior a 60 años, la inmovilización prolongada, la parálisis de los miembros inferiores, el uso de terapia hormonal y condiciones de comorbilidad, como infarto o fallo cardiaco congestivo. Algunos marcadores bioquímicos deben también tenerse en cuenta: deficiencia de antitrombina, síndrome antifosfolípido, desórdenes

mieloproliferativos, trombocitopenias y hemoglobiuria paroxística nocturna. Entre los tipos de cirugía con mayor riesgo se encuentran las intervenciones ortopédicas de miembros inferiores (particularmente los reemplazos de cadera, fractura de cadera y las artroplastias de rodilla), las intervenciones oncológicas, las intervenciones neuroquirúrgicas, las intervenciones de médula espinal, las intervenciones de politraumatismos y las intervenciones de cirugía general mayor². Se considera cirugía general mayor la intraabdominal o intratorácica que se prolongue por más de 30 minutos, incluyendo la urológica mayor, la gineco-oncológica y la cardíaca³.

Tras la combinación de ambos factores (paciente y cirugía) algunos autores han propuesto una estratificación del riesgo de TEV en pacientes quirúrgicos. Proponen que los de bajo riesgo no requieren una terapia específica más allá de la rápida movilización, en tanto que aquellos con moderado a grave riesgo deben recibir profilaxis farmacológica. Dicho riesgo admite las siguientes categorías:

- Riesgo bajo: cirugías menores en pacientes menores de 40 años sin otros factores de riesgo.
- Riesgo moderado: cirugías menores en pacientes con otros factores de riesgo; cirugías menores en pacientes entre 40 y 59 años sin otros factores de riesgo; cirugías mayores en pacientes menores de 40 años o con otros factores de riesgo.
- Riesgo alto: cirugías menores en pacientes mayores de 60 años, cirugías mayores en pacientes mayores de 40 años o con otros factores de riesgo.
- Riesgo muy alto: cirugías mayores en pacientes mayores de 60 años, cirugías mayores ortopédicas, cirugías de médula espinal y cirugías de politraumatismos.

En pacientes sin profilaxis la incidencia de TEV en pacientes ginecológicas es de 14 %, 22 % en neurocirugía, 26 % en cirugía abdominal y 45-60 % en pacientes de cirugía ortopédica, cifras que se incrementan en forma importante si además se trata de pacientes portadores de cáncer⁴.

El objetivo de la profilaxis no sólo es prevenir el

tromboembolismo pulmonar (TEP) fatal, sino también la trombosis venosa profunda y el TEP no fatal, ya que a largo plazo presentan secuelas con relevancia clínica y económica^{5,6}.

TROMBOPROFILAXIS FRENTE A ANTICOAGULACIÓN

Se entiende por trombopprofilaxis la prevención de la trombosis, es decir, la aplicación de métodos que pueden ser mecánicos o farmacológicos, tendientes a evitar la formación de coágulos. Se utiliza en casos en que, dadas las características del paciente y su condición médica, pueda estimarse un riesgo de mayor posibilidad en la formación de trombos y de su complicación más frecuente: la embolia^{3,7}. Por su parte, la anticoagulación consiste en el uso de agentes farmacológicos que previenen la coagulación en el caso del diagnóstico de desordenes trombóticos.

Básicamente la diferencia radica en la trombopprofilaxis se practica para reducir el riesgo posible de trombosis debido al establecimiento de condiciones específicas que se sabe pueden incrementar la formación de coágulos; es momentánea, mientras dure la condición que incrementa dicho riesgo, y puede ser mecánica o farmacológica. La anticoagulación se realiza en caso de situaciones establecidas de forma permanente con el objetivo de evitar la formación de coágulos, tales como la trombofilia, fallo cardíaco congestivo, infarto y uso de prótesis cardiovasculares, entre otros; el tratamiento en general es de por vida y siempre mediante el uso de agentes farmacológicos que bloquean alguna parte de la cascada de activación de la coagulación o de agentes que estimulan la fibrinólisis⁸.

HEMOSTASIA

La hemostasia es el mecanismo fundamental para impedir la pérdida de sangre después de la lesión de un vaso. La fisiológica es el resultado de un proceso finamente regulado que consigue mantener la sangre en estado líquido dentro del sistema vascular, a la vez que permite la formación inmediata de un coágulo hemostático en el lugar de una lesión. El equivalente patológico es la trombosis, que implica la formación de trombos en vasos no lesionados. La activación del proceso hemostático fisiológico depende de múltiples factores, entre los que destacan el tipo de flujo sanguíneo, los

componentes de la pared vascular, las plaquetas y ciertas proteínas plasmáticas y tisulares. La correcta activación lleva a la formación de un tapón plaquetario y posteriormente al coágulo sanguíneo gracias a la formación de una malla insoluble de fibrina capaz de retener a todos los elementos formes de la sangre. La formación de fibrina se debe a la actividad enzimática de una proteína fundamental: la trombina. Una vez finalizada la tarea de evitar la pérdida de sangre, el circuito debe activar la vía fibrinolítica para evitar la formación indefinida de trombos. La fibrinólisis está a cargo de otra proteína enzimática: la plasmina⁹.

Es importante resaltar que la formación del tapón plaquetario, la coagulación y la fibrinólisis no son procesos independientes, sino que se hallan interconectados por distintos factores, lo que significa que la activación/inhibición de uno de estos procesos puede afectar el funcionamiento de los otros dos.

ACTIVACIÓN DEL ENDOTELIO

Las células endoteliales son elementos clave en la regulación de la hemostasia. Tras una lesión se produce un corto periodo de vasoconstricción arteriolar mediada por mecanismos neurogénicos reflejos y potenciada por la liberación de endotelina, potente vasoconstrictor liberado por células endoteliales. La lesión endotelial expone la matriz extracelular subendotelial, con alto poder trombogénico, que facilitará la adherencia y activación plaquetarias. En condiciones normales las células endoteliales muestran propiedades antiagregantes, anticoagulantes y fibrinolíticas; sin embargo, tras la lesión las células endoteliales desarrollan actividades procoagulantes. En resumen, el mantenimiento de una hemostasia fisiológica y la correcta activación de la coagulación cuando hay una lesión dependen de un fino y delicado balance, entre otras cosas, de las propiedades antitrombóticas y protrombóticas que posee en el endotelio capilar.

Entre las propiedades antitrombóticas se encuentran los efectos antiagregantes del endotelio intacto, al impedir que las plaquetas se unan a la matriz extracelular subendotelial, además de la producción de prostaciclina y óxido nítrico, que evitan la adhesión plaquetaria, además de ser potentes vasodilatadores. También producen adenosina-difosfatasa que degrada el ADP con la consecuente

inhibición de la agregación plaquetaria. También se observan efectos anticoagulantes, mediados por moléculas parecidas a la heparina asociadas a la membrana endotelial, las cuales indirectamente fomentan la inactivación de la trombina. Por otro lado, las células liberan trombomodulina, que se une a la trombina y la convierte a una forma anticoagulante; y producen proteína S, un cofactor para la proteína C, que inhibe la vía del factor tisular. Finalmente, las células endoteliales presentan efectos fibrinolíticos, ya que se encargan de fabricar el activador del plasminógeno de tipo tisular, una proteasa que degrada el plasminógeno en plasmina, que a su vez degrada los trombos¹⁰.

Por otro lado, las células endoteliales ejercen propiedades protrombóticas al sufrir traumatismos o procesos inflamatorios, que afectan a la actividad plaquetaria, a la cascada de la coagulación y al sistema fibrinolítico. Si bien las lesiones interrumpen la barrera física que mantiene separadas a las plaquetas de la matriz extracelular, la adherencia se potencia por la presencia del factor de Von Willebrand fabricado por las células endoteliales. La activación de la cascada de la coagulación se produce por la producción del factor tisular, principal activador de la vía extrínseca. Por último, las células endoteliales producen el inhibidor del activador del plasminógeno, que limita la fibrinólisis y potencia la trombosis.

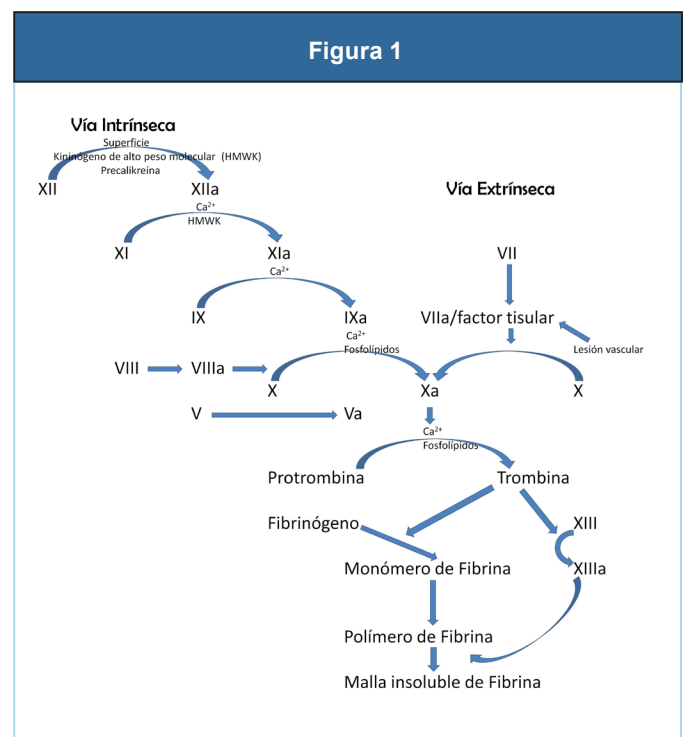
ACTIVACIÓN PLAQUETARIA

La iniciación del proceso hemostático ocurre con la agregación plaquetaria; para ello se deben producir los siguientes fenómenos: adhesión de las plaquetas a la superficie dañada, agregación entre las plaquetas, liberación de sustancias y por último, iniciación de la activación de la trombina. Entre los factores plaquetarios más destacados se encuentra el tromboxano A₂, que se forma a partir del ácido araquidónico por la acción de la ciclooxigenasa y la tromboxano-sintetasa. La agregación plaquetaria requiere además de activación del complejo receptor glucoproteína IIb/IIIa específico de plaquetas. Este complejo se mantiene oculto mientras la plaqueta está inactiva y se expone en las membranas plaquetarias por acción de varios factores, entre ellos el ADP, el tromboxano A₂ y la trombina. Finalmente, la actividad plaquetaria puede regularse mediante los mecanismos de acción controlados por AMPc y GMPc, en particular los niveles de calcio intracelulares de las

plaquetas, importantes en la degranulación plaquetaria y consecuente liberación de los factores protrombóticos^{9,11}.

CASCADA DE LA COAGULACIÓN

En la figura 1 se presenta un resumen de los factores que participan de la cascada de la coagulación. Básicamente consiste en una cascada de reacciones proteolíticas que terminan formando trombina que convierte el fibrinógeno soluble en una malla insoluble de fibrina. La iniciación de la cascada requiere un factor desencadenante, que puede tan variado como la lesión de un vaso o el contacto con algo extraño. Ello puede provocar la activación de factores como la calicreína y el factor XII, entre otros. Muchos de los factores de esta cascada requieren de la vitamina K para su activación y la vía es absolutamente dependiente de calcio^{9,11}.



Por otro lado, es importante que la actividad de la trombina se mantenga restringida al área del problema, y esto se logra mediante varios mecanismos: uno de ellos es la existencia de inhibidores naturales de la trombina, como la antitrombina III, cuya actividad se ve potenciada por la presencia de heparina; otro mecanismo es la unión de la trombina a la trombomodulina para inhibir la activación de ciertos factores de la cascada; y por último, la presencia del inhibidor del factor tisular^{9,11}.

SISTEMA FIBRINOLÍTICO

Este es un sistema complementario a la cascada de la coagulación, que permite equilibrar la formación de fibrina. En la figura 2 se observa que la degradación de la fibrina se da por acción de la plasmina. Esta constituye la forma activa de su precursor, el plasminógeno, que se convierte en plasmina por la acción de sustancias activadoras del plasminógeno. El sistema fibrinolítico está regulado de modo que se eliminan trombos de fibrina no deseados, en tanto que en heridas la fibrina persiste para conservar la hemostasia. Entre las sustancias activadoras del plasminógeno se encuentra el activador plasmático (que es estimulado por el factor XII de la cascada de la coagulación), la precalicreína y el kininógeno de alto peso molecular; por otro lado se encuentra el activador tisular del plasminógeno (t-PA) liberado específicamente por las células endoteliales^{9,10}. El t-PA tiene gran afinidad por la fibrina; su actividad enzimática se incrementa enormemente al tomar contacto con la fibrina. De esta activación enzimática deriva la conversión del plasminógeno en plasmina con la consecuente degradación de la fibrina {in situ}. Además del t-PA, el plasminógeno puede activarse también por acción de la uroquinasa, una proteasa aislada inicialmente en la orina humana, que circula en forma de zimógeno y se convierte en su forma activa por acción de la plasmina. Su actividad es independiente de la fibrina, ya que puede activar tanto al plasminógeno circulante como al unido a la fibrina¹⁰.

FARMACOLOGÍA DE LA HEMOSTASIA

FÁRMACOS ANTIPLAQUETARIOS

- Interferencia en la vía del ácido araquidónico:

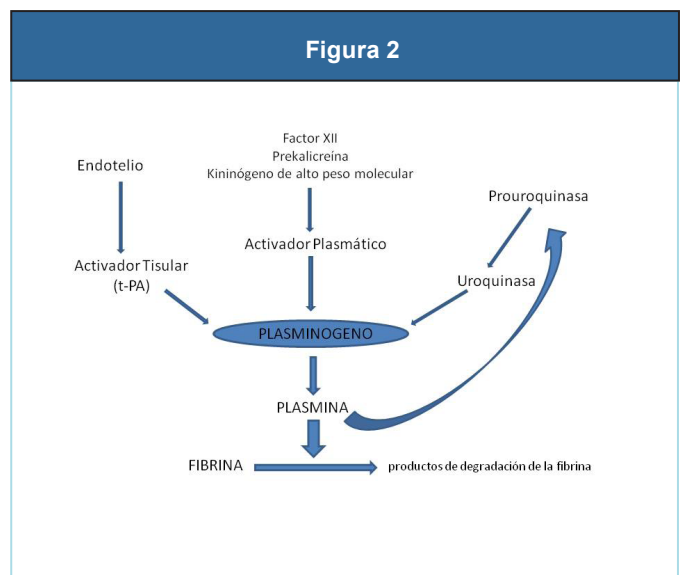
- Por inhibición de la ciclooxigenasa: ácido acetilsalicílico^{12,13}, sulfpirazona, triflusal, flurbiprofeno e indobufeno. En las plaquetas el principal producto de la ciclooxigenasa es el tromboxano A₂, débil inductor de la agregación plaquetaria y potente vasoconstrictor. La inhibición de la ciclooxigenasa produce una disminución importante del tromboxano A₂.

- Por inhibición de la tromboxano-sintetasa^{12,14} se consiguen los mismos efectos que en el caso anterior, pero sin suprimir la síntesis de prostaglandinas por parte del endotelio vascular y con actividad antitrombótica.

- Por bloqueo de receptores de PGH₂/TXA₂: vapi-prost e ifetroban^{12,15}. En este caso el resultado es similar al anterior, al evitar la unión de los respectivos eicosanoides a sus correspondientes receptores.

- Por mecanismos duales: ridogrel y picotamida¹⁶.

- Interferencia de la función del complejo GPIIb/IIIa^{12,17}:



- Por inhibición de mecanismos ADP-dependientes: ticlopidina y clopidogrel. Estos fármacos interactúan con la glicoproteína GPIIb/IIIa e inhiben la unión del fibrinógeno a las plaquetas activadas; de esta manera se impide la agregación plaquetaria y la retracción del coágulo.

- Antagonistas del complejo: anticuerpos monoclonales, péptidos naturales, péptidos sintéticos. Todos ellos actualmente en ensayos clínicos.

- Modulación de mecanismos relacionados con el AMPc y el GMPc¹⁸:

- Modulación de las ciclasas: prostaciclina y derivados.

- Inhibición de fosfodiesterasas: dipiridamol. Aumenta la concentración de AMPc, que interfiere la función plaquetaria al disminuir la concentración de calcio intracelular.

FÁRMACOS ANTICOAGULANTES

- Heparinas^{12,19}:

- No fraccionadas: se obtienen a partir de la mucosa intestinal de cerdos o de los pulmones de

bovinos; si bien pueden contener otros glucosaminoglicanos, sus actividades biológicas son similares. La heparina aumenta considerablemente la unión entre la trombina y la antitrombina. Así la antitrombina inhibe la actividad de la trombina e impide que el fibrinógeno se convierta en fibrina.

- De bajo peso molecular: dalteparina, enoxaparina. Se aíslan a partir de la heparina no fraccionada mediante cromatografía por filtración en gel o por precipitación diferencial con etanol. Difieren en su mecanismo de acción de la no fraccionada, ya que su bajo peso molecular les impide catalizar la inhibición de la trombina y el efecto anticoagulante se da principalmente por medio de la inhibición del factor Xa por la antitrombina.

- Anticoagulantes orales^{12,20,21}:

- Derivados de la 4-hidroxycumarina: dicumarol, acenocumarol warfarina, fenprocumón y bismacacetato. Se trata de sustancias que antagonizan a la vitamina K. Se sabe que los factores de coagulación II, VII, IX y X, así como las proteínas anticoagulantes C y S, se sintetizan principalmente en el hígado y no tienen actividad biológica a menos que 9 a 12 residuos de ácido glutámico aminoterminal estén carboxilados. La carboxilación de los residuos de glutámico confiere propiedades quelantes de calcio a dichas proteínas, situación imprescindible para la actividad catalítica de las mismas. Esta carboxilación es mediada por la vitamina K activada. Los anticoagulantes orales antagonizan la actividad de la vitamina K.

- Derivados de indán-1,3-diona: fenindiona, difenadiona. Su mecanismo de acción es semejante al del grupo anterior. Se desaconseja su uso debido a los casos de hipersensibilidad e intoxicación graves.

- Nuevos fármacos antitrombóticos^{22,23}:

- Antitrombinas: hirudina, hirulog. Se trata de polipéptidos producidos por la sanguijuela, que se unen fuertemente al sitio activo de la trombina y bloquean su acción.

- Heparinoides: danaparoid, sulodéxido. Es un heparinoide de bajo peso molecular obtenido de mucosas de animales.

- Inhibidores del factor Xa: péptidos de origen animal que se fijan al factor Xa e impiden que este pueda activar a la trombina; también existe un pentasacárido sintético que se une a la antitrombina III e inhibe al factor Xa.

FÁRMACOS TROMBOLÍTICOS^{12,24}

- Estreptoquinasa y anistreplasa. La estreptoquinasa es una proteína obtenida de cultivos de estreptococos beta-hemolíticos de tipo C; se une al plasminógeno y lo activa. La anistreplasa es un complejo formado por estreptoquinasa y plasminógeno; permite su empleo por vía intravenosa.

- Uroquinasa y derivados: proteínas aisladas inicialmente en la orina humana, activan directamente al plasminógeno; actualmente se obtienen derivados por tecnología de ADN recombinante.

- Activador tisular del plasminógeno o alteplasa: obtenido por ADN recombinante, presenta el mismo efecto que el producido por las células endoteliales

FÁRMACOS USADOS EN LA TROMBOPROFILAXIS

De todos los fármacos mencionados, los que se utilizan en tromboprofilaxis son:

- Heparinas no fraccionadas. Reducen la incidencia tromboembólica a la mitad respecto de los no tratados. A través de una cadena de pentasacáridos se unen a la antitrombina, proteasa inhibitoria, con la que forman un complejo que inhibe al factor Xa y bloquea así las vías extrínsecas e intrínsecas de la cascada. Presenta una importante interacción con proteínas plasmáticas y tiene una farmacocinética bastante variables entre pacientes. Su biodisponibilidad es de alrededor de 30 % y su vida media entre 1,5 horas por vía intravenosa y 3 horas por vía subcutánea^{4,25}.

- Heparinas de bajo peso molecular. Son más efectivas que las no fraccionadas y con las de elección para la tromboprofilaxis. Se trata de fragmentos de heparina no fraccionada con una cadena más corta de polisacáridos, que les confiere una acción más selectiva sobre el factor Xa. Su biodisponibilidad alcanza el 90 %, tienen baja interacción con proteínas plasmáticas y su farmacocinética es más reproducible entre pacientes. Su vida media es de 12 horas por vía subcutánea^{4,25}.

- Otros fármacos. Si bien los anticoagulantes orales presentan buena eficacia, sobre todo para intervenciones de cadera, se desaconseja su empleo por su estrecho control biológico y el incremento de complicaciones hemorrágicas; por otro

lado, los antiagregantes plaquetarios son poco eficaces⁴.

RECOMENDACIONES TROMBOPROFILÁCTICAS SEGÚN EL RIESGO

- Riesgo bajo: movilización rápida y temprana¹.
- Riesgo moderado: heparinas de bajo peso molecular, como dalteparina o enoxaparina (en dosis menores a 3400 U diarias) ó heparinas no fraccionadas (en dosis de 5000 unidades cada 12 horas)⁴.
- Riesgo alto: heparinas de bajo peso molecular (dalteparina o enoxaparina) en dosis superiores a 3400 U diarias, o heparinas no fraccionadas en dosis de 5000 unidades cada 8 horas; de ser necesarios pueden sumarse métodos mecánicos, como uso de medias de compresión graduada, la compresión neumática intermitente y la bomba venosa plantar⁴.

Riesgo muy alto: dependerá de cada caso en particular; se cuenta con las siguientes opciones terapéuticas: heparinas de bajo peso molecular en dosis superiores a 3400 U diarias, o heparinas no fraccionadas en dosis de 5000 unidades diarias, o fondaparinux en dosis de 2,5 mg/día, o antagonistas de la vitamina K manteniendo con un INR entre 2 y 3, más el agregado de métodos mecánicos según gravedad⁴.

Actualmente no existe un consenso claro sobre el momento más adecuado para iniciar la profilaxis. Se sugiere no postergar el inicio más allá de las 8-12 horas tras la intervención, aunque algunos autores proponen iniciarla a las 4-6 horas tras la intervención con la mitad de la dosis recomendada^{4,6}.

En las intervenciones de riesgo muy alto la recomendación es prolongarla más allá del alta y hasta 6 semanas después, dependiendo del caso. Para el resto de ellas, cuando se haya empleado trombopprofilaxis farmacológica, se sugiere al menos 7 a 10 días tras la intervención, lo que parece garantiza una buena evolución^{4,6}.

CONSIDERACIONES FINALES

Es sabido que con cualquier intervención quirúrgica existen pacientes con distinto tipo de riesgo, lo que se correlaciona con el tipo de de intervención al que serán sometidos. No es posible predecir cuál

de ellos sufrirá un episodio de TEV, razón por la cual el consenso general indica que se debe hacer uso de la prevención, a partir de las recomendaciones vigentes, que se actualizan periódicamente^{2,4,6}.

Algunos estudios demuestran que el clínico jefe de servicio debe ser el promotor del cambio para instaurar en futuras generaciones el empleo de la trombopprofilaxis como práctica de rutina según las recomendaciones internacionales. Esta actitud favorece la relación médico-paciente, porque aporta al cuidado por la calidad de vida del paciente²⁶.

Dado el riesgo que implica el TEV en pacientes que van a ser sometidos a intervención, es altamente recomendable que tanto clínicos como cirujanos y anestesiólogos estén al día de las recomendaciones internacionales que periódicamente se actualizan^{2,6}, así como también es de interés promover la elaboración de recomendaciones locales para instituciones y/o servicios que se sabe, tienen mayor probabilidad de ocurrencia de este tipo de complicaciones prevenibles⁴.

BIBLIOGRAFÍA

1. O'Donnell M, Weitz JI. Thromboprophylaxis in surgical patients. *Can J Surg* 2003;46:129–35.
2. Geerts W, Heit JA, Clagett GP, Pineo GF, Colwell CW, Anderson FA Jr, et al. Prevention of venous thromboembolism. *Chest* 2001;119:132S–175S.
3. Bombelli T, Spahn D. Update in perioperative coagulation: physiology and management of thromboembolism and haemorrhage. *Br J Anaesth* 2004;93:275–87.
4. Espinoza Ugarte AM. Tromboprofilaxis en el paciente quirúrgico. *Rev Chil Anestesia* 2008;37:9–20.
5. Motsch J, Walther A, Bock M. Update in the prevention and treatment of deep vein thrombosis and pulmonary embolism. *Current Opinion in Anesthesiology* 2006;19:52–8.
6. Geerts WH, Bergqvist D, Pineo GF, Heit JA, Samama CM, Lassen MR, Colwell CW. Prevention of Venous Thromboembolism: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines 8th Edition. *Chest* 2008;133:381–453.
7. Roderick P, Ferris G, Wilson K, et al. Towards evidence based guidelines for the prevention of venous thromboembolism: systematic reviews of mechanical methods, oral anticoagulation, dextran and regional anaesthesia as thromboprophylaxis. *Health Technol Assess* 2005;9:1–78.
8. Giner Díaz J, González Corchón A, Ordóñez Soblechero V, Martín-Granizo R, Berguer A. Actualización de la cirugía oral en el paciente anticoagulado. *Rev Esp Cirug Oral y Maxilofac* 2003;25:294–303.
9. Furie B, Furie BC. Molecular and cellular biology of blood coagulation. *NEJM* 1992; 326:800–6.
10. Kumar V, Abbas A, Fausto N. Robbins y Cotran Patología Estructural y Funcional. 7ª edición. Elsevier. Madrid 2005; pág 121–46.
11. Mann KG, Butenas S, Brummel K. The dynamics of thrombin formation. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 2003;23:17–25.
12. Hardman JG, Limbird LE, Molinoff PB, Ruddon RW, Goodman Gilman A. Goodman & Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 9ª edición. McGraw-Hill Interamericana. México DF 1999; pág 1423–42.
13. Paez Espinosa EV, Murad JP, Khasawneh FT. Aspirin: Pharmacology and clinical applications. *Thrombosis* 2012;173124. doi:10.1155/2012/173124.
14. Abu-Hajir M, Mazzeo AJ. The pharmacology of antithrombotic and antiplatelet agents. *Anesthesiology Clinics of North America* 1999;17:749–86.
15. Matsuno H, Kozawa O, Nagashima S, Kanamaru M, Uematsu T. Comparative antiplatelet effects of aspirin, vapirost and GR144053, a GPIIb/IIIa antagonist, with a special reference to the role of platelet microaggregates. *British Journal of Pharmacology* 1999;127:1129–34.
16. Wilson TW, Quest DW. Ridogrel: an antiplatelet agent with antihypertensive properties. *Cardiovascular Drug Reviews* 2006;18:221–31.
17. Badimon L, Vilahur G. Enfermedad aterosclerótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Revista Española de Cardiología* 2008;61:501–13.

18. Diener HC. Stroke prevention: antiplatelet and antithrombotic therapy. *Neurologic Clinics* 2000;18:343–55.
19. Hoppensteadt D, Walenga JM, Fareed J, Bick RL. Heparin, low-molecular-weight heparins, and heparin pentasaccharide: basic and clinical differentiation. *Hematology/Oncology Clinics of North America* 2003;17:313–41.
20. Ryan F, Byrne S, O'Shea S. Managing oral anticoagulation therapy: improving clinical outcomes. A review. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics* 2008;33:581–90.
21. Perka C. Preoperative versus postoperative initiation of thromboprophylaxis following major orthopedic surgery: safety and efficacy of postoperative administration supported by recent trials of new oral anticoagulants. *Thrombosis Journal* 2011;9:17–23.
22. Shammas NW. An overview of antithrombins in peripheral vascular interventions. *The Journal of Invasive Cardiology* 2004;16:440–3.
23. Eikelboom JW, Hankey GJ. Low molecular weight heparins and heparinoids. *The Medical Journal of Australia* 2002;177:379–83.
24. Collen D, Lijnen HR. Thrombolytic agents. *Thrombosis and haemostasis* 2005;93:627–30.
25. Stinnett JM, Pendleton R, Skordos L, et al. Venous thromboembolism prophylaxis in medically ill patients and the development of strategies to improve prophylaxis rates. *Am J Hematol* 2005;78:167–72.
26. Chapman NH, Lazar SP, Fry M, Lassere MN, Chong BH. Clinicians adopting evidence based guidelines: a case study with thromboprophylaxis. *BMC Health Services Research* 2011