

posibles ventajas de su uso: facilidad de administración con una única dosis bolo prediálisis, vida media más larga, menor riesgo de trombocitopenia y osteoporosis, y la ausencia de la necesidad de un control estricto. Los complejos HBPM-trombina no se depuran de la sangre durante la diálisis ⁽¹⁵⁾.

Fondaparinux puede ser administrada intravenosa o subcutánea y supervisado por el uso de pruebas antiXa. Con una vida media prolongada puede administrarse en días alternos. Como Fondaparinux es eliminado por vía renal se acumula en la insuficiencia renal. Se elimina en cierta medida por hemodiálisis de alto flujo o hemodiafiltración ⁽¹⁶⁾.

CONCLUSIONES

A la luz de las evidencias actuales debería de preferirse HNF vía intravenosa en vez de HBPM subcutánea en pacientes inestables, que esperan cirugías de emergencia o que presentan un alto riesgo de sangrado, sabiendo que esta heparina puede antagonizarse con éxito, puede interrumpirse su administración y su vida media es más corta.

Debería monitorizarse el uso de HBPM en los pacientes con insuficiencia renal severa con pico de antifactor Xa ajustando la dosis al rango objetivo y disminuir la dosis recomendada para anticoagulación y/o profilaxis en 50%. Se ha aconsejado, dado que las diferentes HBPM tienen un perfil farmacocinético propio que cada hospital debería utilizar un solo tipo de HBPM en pacientes con ERC.

BIBLIOGRAFÍA

- Vega S Jerge, Martínez R Gonzalo, Goecke S Helmuth. *Heparinas de bajo peso molecular en pacientes con enfermedad renal crónica ¿Es seguro su uso?* Rev Méd Chile 2010; 138(4): 487-495.
- Bermúdez A, F, Bermúdez P, V, Cano P, C et al. *Heparinas de Bajo Peso Molecular en la Cardiopatía Isquémica Metabólica. Bases Moleculares: Experiencia Clínica y Resultados*. AVFT, 2000;19(2):82-97.
- Michota F, Merli G. *Anticoagulation in special patient populations: are special dosing considerations required?* Cleve Clin J Med. 2005; 72(suppl 1):S37-S42.
- Hirsh Jack; Bauer Kenneth A, Donati Maria B et al. *Parenteral Anticoagulants* American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition) 2008.
- Becker RC, Spencer FA, Gibson M, Rush JE, Sanderink G, Murphy SA, et al. *Influence of patient characteristics and renal function on factor Xa inhibition pharmacokinetics and pharmacodynamics after enoxaparin administration in non-ST segment elevation in acute coronary syndromes*. Am Heart J 2002; 143: 753-759.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. *Metaanalysis: low molecular weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency*. Ann Intern Med 2006; 144:673-684.
- Nagge J, Crowther M, Hirsh J. *Is impaired renal function a contraindication to the use of low molecular weight heparin?* Arch Intern Med 2002; 162:2605-2609.
- Barras Michael, Duffull Stephen B., Atherton John J, Green Bruce. *Modelling the occurrence and severity of enoxaparin induced bleeding and bruising events*. Journal compilation 2009 The British Pharmacological Society -68:5 / 700-711.
- Lim W, Dentali F, Eikelboom JW, Crowther MA. *Meta-analysis: low-molecular-weight heparin and bleeding in patients with severe renal insufficiency*. Ann Intern Med 2006; 144: 673-684
- Schmid P, Fischer AG, Wuillemin WA. *Low-molecular-weight heparin in patients with renal insufficiency*. Swiss Med Wkly 2009;139: 438-452.
- Ng H, Koh L, Lee L. *Successful control of postsurgical bleeding by recombinant factor VIIa in a renal failure patient given low molecular weight heparin and aspirin*. Ann Hematol 2003; 82:257-258.

- Schwedt, Emma; Solá, Laura; Ríos, Pablo; Mazzuchi, Nelson. *Guía clínica para identificación, evaluación y manejo del paciente con enfermedad renal crónica en el primer nivel de atención*. Programa de Salud Renal. Publicación Técnica N° 2. Montevideo: Fondo Nacional de Recursos, 2006.
- Using low molecular weight heparin: incorporating advice from All Wales Medicines Strategy Group*. Welsh medicines resource centre, University Hospital Llandough. February 2011.
- Lim W, Cook DJ, Crowther MA. *Safety and efficacy of low molecular weight heparins for hemodialysis patients with end-stage renal failure: Meta-analysis of randomized trials*. J Am Soc Nephrol 2004; 15: 3192-206.
- Sonawane S, Kasbekar N, Berns JS: *The safety of heparins in end-stage renal disease*. Semin Dial 2006;19: 305-310.
- Suranyi, M. and Chow, J.S. *Review: anticoagulation for haemodialysis*. Nephrology (Carlton) 2010;15: 386-392.

Nuevas drogas antitrombóticas en tromboprofilaxis

Dr. Franco Peverelli

Asistente de Clínica Médica "3".
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dr. Gustavo Bruno

Residente de Clínica Médica "3".
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Karina Guaragna

Residente de Clínica Médica "3".
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Nadia Reyes

Residente de Clínica Médica "1".
Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

Dra. Cecilia Carrizo

Profesora Adjunta de Clínica Médica. Hematóloga
Clínica Médica "3" Facultad de Medicina. UdelaR. Montevideo.

¿POR QUÉ NECESITAMOS NUEVAS DROGAS ANTITROMBÓTICAS?

Durante décadas, los fármacos anticoagulantes clásicos (warfarina, heparinas) han sido la base de los tratamientos antitrombóticos, pero la utilización de estos medicamentos resulta problemática. Ya conocemos los problemas en el manejo de la warfarina, debido fundamentalmente a las variaciones en su efecto, las heparinas de bajo peso molecular o incluso el fondaparinux que tienen una farmacocinética predecible, pero por su uso por vía parenteral o por su larga vida media distan de ser los anticoagulantes ideales. Un paso adelante supuso el ximelagrán, fármaco prometedor, inhibidor directo de la trombina, pero la aparición de efectos adversos ocasionó su retirada.

Estos problemas, en combinación con la subestimación del grado de riesgo de padecer algún evento tromboembólico en determinados pacientes, han dado lugar a una considerable infrautilización de la profilaxis antitrombótica con la consiguiente morbilidad por esta patología potencialmente prevenible. Estudios observacionales revelan que menos de la mitad de los pacientes con riesgo alto de enfermedad tromboembólica reciben tromboprofilaxis ^(1,2).

Estas consideraciones ponen en evidencia que son ne-

cesarias nuevas drogas antitrombóticas que, independientemente del mecanismo de acción, eviten las desventajas de los clásicos anticoagulantes y se aproximen al anticoagulante ideal.

¿CÓMO DEBE SER EL ANTICOAGULANTE IDEAL?

La búsqueda del anticoagulante ideal es uno de los campos de investigación más activos en los últimos años el cual podría mejorar la calidad de la asistencia en diferentes situaciones clínicas. Este avance también podría ayudar a eliminar las diferencias entre las recomendaciones de tratamiento basadas en la evidencia y la práctica clínica. Los investigadores están explorando nuevas dianas anticoagulantes en un esfuerzo por desarrollar fármacos con las propiedades del anticoagulante ideal:

- De administración oral
- Altamente eficaz en la reducción de eventos tromboembólicos
- Cinética y dosis-respuesta predecibles
- Baja tasa de eventos hemorrágicos
- Sin necesidad de monitorizaciones rutinarias de la coagulación
- Sin necesidad de ajuste de dosis
- Con poca interacción con alimentos u otros medicamentos
- Inhibición de los factores de coagulación libres y unidos al coágulo

NUEVAS DROGAS

Con estos objetivos se han desarrollado inhibidores más específicos de algunos factores de la coagulación como el factor X activo (FXa) o la trombina. Los inhibidores del FXa pueden actuar de forma indirecta (a través de la antitrombina), como el fondaparinux, o de forma directa como el apixabán o el rivaroxabán. Por otra parte el dabigatrán inhibe la trombina de forma directa y reversible (Figura 1).

En cuanto al mecanismo de acción los inhibidores del FXa impiden la formación de trombina, mientras que los inhibidores directos de la trombina bloquean su actividad e inhiben la transformación de fibrinógeno en fibrina. El resultado de ambos mecanismos es la disminución de la actividad de

la trombina y de la formación de fibrina que resulta en un bloqueo de la coagulación. La inhibición de la trombina es un efecto clave dado que es el factor causante de la producción de fibrina y activador plaquetario, además amplifica su propia generación y activa al factor XIII responsable de estabilizar el coágulo de fibrina.⁴

¿FACTOR Xa O TROMBINA? ¿CUÁL ES EL MEJOR TARGET?

Con los primeros resultados de los estudios en fase clínica hay un debate sobre si uno de los factores de coagulación es un mejor objetivo para inhibir que otros por eficacia y seguridad. Se destacan algunas de las ventajas teóricas de la inhibición de FXa en comparación con la inhibición de la trombina y esta posición es respaldada por los resultados procedentes de los primeros ensayos clínicos.

La idea de que la coagulación ocurre en forma amplificada fue desarrollada hace más de 40 años. El Factor X ocupa una coyuntura crítica en la cascada de la coagulación y controla la generación de trombina. La activación de una molécula de FX provoca la generación de 1.000 moléculas de FIIa. Sobre una base molar, el FX activado es más trombogénico que la trombina. Las pequeñas moléculas de los inhibidores directos de FXa y IIa pueden neutralizar sus respectivos objetivos estén ellos unidos al coágulo o a la protrombinasa o no, una clara ventaja sobre los inhibidores indirectos que requieren de antitrombina para mediar su efecto. En comparación con la trombina, el FX activado tiene funciones limitadas, aparte de servir como el principal mediador de la generación de trombina desde la protrombina a través del complejo de la protrombinasa. El factor Xa exhibe actividades proinflamatorias y proliferativas, pero la trombina tiene un número mucho mayor de actividades importantes dentro y fuera del sistema hemostático, cuya inhibición podría influir en la eficacia y seguridad de los inhibidores específicos de la trombina. Quizás de mayor importancia en este sentido es el papel protrombótico de la trombina en la activación plaquetaria, el feedback positivo de la trombina en los factores de coagulación de forma temprana en el esquema de la coagulación y la función antitrombótica de la trombina en la activación de la proteína C y en el inhibidor de la fibrinólisis activado por trombina. La trombina es el principal activador de las plaquetas en los sitios de la lesión a través de su interacción con los receptores activados por proteasas PAR 1 y 4 plaquetarios, mientras que el FX activado no tiene ningún efecto sobre la activación de las plaquetas, por lo que su inhibición permitiría mantener la hemostasia primaria. La trombina desempeña un papel positivo en la activación de la retroalimentación de FV, VIII y XI, además de aumentar la amplificación y propagación de la coagulación, es un componente clave en la vía de regulación de la proteína C. Los inhibidores selectivos de FXa en comparación con los inhibidores directos de la trombina han mostrado disminuir el potencial endógeno de la trombina y prolongar la fase de latencia de una manera dosis dependiente.

INHIBICIÓN DIRECTA DE LA TROMBINA: DABIGATRÁN

El dabigatrán es Inhibidor directo de la trombina de administración oral. Se administra como profármaco (dabigatrán exilato), convirtiéndose rápidamente en su metabolito activo en el tracto intestinal. Actúa inhibiendo directamente de forma competitiva, potente y reversible a la trombina, bloqueando su actividad e impidiendo el paso de fibrinógeno en fibrina. Por otro lado, previene la activación secundaria de los factores de la coagulación V, VIII, y XI y la agregación plaquetaria. También activa el factor XIII que estabiliza el coágulo

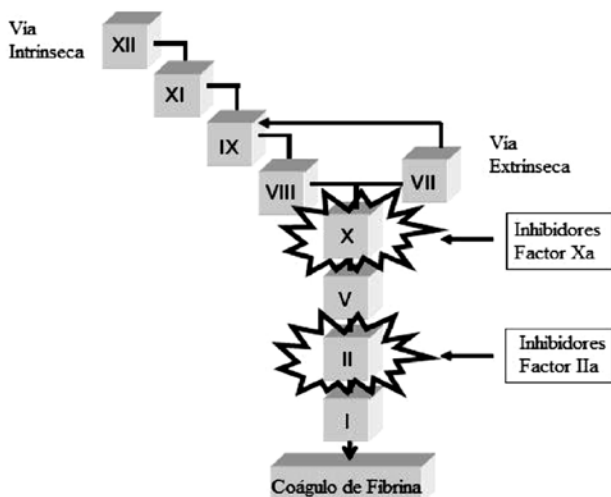


Fig. 1. Versión esquemática de la cascada de la anticoagulación. Se destaca el sitio de acción de los nuevos anticoagulantes orales. Tomado y modificado de: Ansell J. Factor Xa o trombin: Is factor Xa a better target? J Thromb Haemost 2007;5 (suppl.1): 60-4.

de fibrina. Ochenta por ciento del fármaco se elimina por vía renal, 20% restante se excreta por el sistema biliar. Su metabolismo no depende del sistema citocromo P450, por lo tanto el riesgo de interacciones farmacológicas es bajo. Su biodisponibilidad es de 7%. El pico plasmático se alcanza a las 2 hs. de administrado, siendo su vida media de aproximadamente 12 hs.

El dabigatrán prolonga el tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA) y el tiempo de coagulación de ecarina, este último en forma dependiente de la dosis. Está contraindicado en insuficiencia renal severa (clearance de creatinina < 30 ml/min), insuficiencia hepato-cítica, sangrado activo, tratamiento con quinidina, embarazo, lactancia y niños. No se recomienda su uso concomitante con clopidogrel ni antagonistas de los receptores GPIIb y GPIIa. Destacándose como interacciones medicamentosas con inhibidores de la glicoproteína: amiodarona (medicamento de uso frecuente) que aumenta la vida media de dabigatrán, aconsejándose disminuir su dosis, así como con verapamilo, claritromicina precaución y con quinina contraindicado.

Se recomienda ajustar la dosis en pacientes ancianos (> 75 años) y/o en pacientes insuficientes renales con valores de clearance de creatinina entre 30 y 50 ml/min, reduciéndola a 150 mg por día, sabiendo que se ha demostrado seguridad y eficacia para dicha dosis. No existe antídoto específico, sabiendo que, en casos de hemorragia mayor, se puede considerar el uso de factor VII activado y la hemodiálisis.

Experiencia clínica

Dabigatrán ha sido evaluado para la tromboprofilaxis en pacientes a quienes se les realiza cirugía de reemplazo de cadera o artroplastia de rodilla. En el ensayo clínico RE-MODEL⁽⁵⁾. Se estudiaron 2.076 pacientes sometidos a prótesis total de rodilla. Se comparó dabigatrán a dosis de 150 mg y 220 mg una vez al día, con enoxaheparina 40 mg sc/día. El resultado primario de eficacia ocurrió en 37,7% de los pacientes tratados con enoxaheparina y en 36,4 y 40,5% de los tratados con 220 y 150 mg de dabigatrán respectivamente. La incidencia de hemorragia mayor fue similar en los tres grupos. Esto determinó que el dabigatrán fue por lo menos igual de efectivo y con una seguridad similar a la enoxaheparina en estos pacientes. En el ensayo clínico RE-NOVATE⁽⁶⁾ se estudiaron 3.494 pacientes, a los que se realizó artroplastia de cadera, comparando dabigatrán y enoxaheparina con igual pauta que en el estudio RE-MODEL, durante una media de 33 días. Al final del tratamiento, el resultado primario de eficacia ocurrió en 6,7% de los pacientes tratados con enoxaheparina y en 6 y 8,6% de los tratados con 220/150 mg de dabigatrán respectivamente. La incidencia de hemorragia mayor fue similar en los tres grupos. No hubo diferencias en la incidencia de elevación de las enzimas hepáticas en ninguno de los grupos. Se concluye que: dabigatrán ha demostrado una eficacia y una seguridad al menos no inferior a la de enoxaheparina para tromboprofilaxis luego de cirugía protésica de cadera y artroplastia de rodilla, con similar seguridad. En el ensayo clínico RE-MOBILIZE se estudiaron 1.896 pacientes a los que se les realizó artroplastia de rodilla, comparando dabigatrán en dosis de 150 y 220 mg una vez al día, comenzando con la mitad de la dosis de 6 a 12 hs. tras la cirugía, con enoxaheparina a dosis de 30 mg sc cada 12 hs., comenzando de 12 a 24 hs. tras la cirugía durante 12-15 días. Los tres tratamientos fueron bien tolerados y no causaron hepatotoxicidad. La incidencia de hemorragia mayor fue similar en los tres grupos. El resultado de dicho ensayo demostró que dabigatrán mostraba menor eficacia que el tratamiento con enoxaheparina a dosis de 30 mg sc cada 12hs.

Fue aprobado para la profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes con prótesis electiva de cadera y rodilla por la EMEA.

INHIBICIÓN DIRECTA DEL FXA: RIVAROXABÁN, APIXABÁN

El rivaroxabán inhibe de forma directa y selectiva el factor Xa. Presenta una absorción rápida con concentraciones máximas en 2 a 4 hs., con una biodisponibilidad de 80%. Esta no es alterada por la ingesta de alimentos⁽⁴⁾. Su unión a proteínas plasmáticas es elevada, entre 92 y 95%. De la dosis total, 1/3 se elimina por vía renal sin cambios. Los 2/3 restantes se metabolizan en el hígado y la droga es eliminada por vía renal y biliar. Presenta una vida media de 5 a 9 hrs en jóvenes y hasta 13 hs. en ancianos⁽⁴⁾. El efecto es dosis dependiente. El tiempo de protrombina y el tiempo de tromboplastina parcial activado es alterado en una relación estrecha y dependiente de la dosis, aunque la inhibición del FXa es la mejor prueba de laboratorio para monitorizar su actividad. No se observó ninguna interacción relevante con los alimentos. No se deben asociar a fármacos inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp. como los antimicóticos azólicos o inhibidores de la proteasa del VIH. Esto determina un aumento relevante del rivaroxabán, determinando un mayor riesgo de hemorragia. Debe administrarse con cuidado con AINES, inhibidores de la agregación plaquetaria o antitrombóticos. Inductores de la CYP3A4 (rifampicina, fenitoina, fenobarbital, carbamazepina) pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán. La concentración en plasma del rivaroxabán se encuentra aumentada de forma proporcional en función del aclaramiento renal. Se recomienda su uso con precaución en pacientes con clearance de creatinina menor a 30 ml/min. No se recomiendan en CI menor de 15 ml/min. Dada la elevada unión a proteínas plasmáticas, el rivaroxabán no es dializable. En la insuficiencia hepato-cítica está contraindicado si existe coagulopatía. En hepatopatías leves (child A) se vieron cambios menores, por lo que se puede utilizar en forma segura. En hepatopatías moderadas (child B) se recomienda su uso con precaución. No es necesario el ajuste de dosis en personas mayores de 65 años o en función del peso corporal. En niños no hay evidencia que avale su uso. Está contraindicado durante el embarazo y lactancia. En animales se evidenció toxicidad reproductiva, además el fármaco atraviesa la placenta. Se evidenció que el fármaco se excreta por la leche, lo que lo contraindica durante la lactancia. No se dispone de un antídoto específico.

Experiencia clínica

En cuatro ensayos clínicos fase III se evaluó la eficacia de rivaroxabán (10 mg una vez al día) frente a enoxaheparina para la prevención de enfermedad tromboembólica venosa en cirugía ortopédica. Dos estudios se realizaron en pacientes sometidos a artroplastia de cadera (RECORD1⁽⁷⁾, RECORD2⁽⁸⁾) y otros dos sometidos a artroplastia de la rodilla (RECORD3⁽⁹⁾, RECORD4⁽¹⁰⁾), el tratamiento con rivaroxabán se asoció con una menor incidencia de TVP, aunque no se constataron diferencias significativas en la mortalidad ni en la incidencia de TEP. En cuanto a efectos adversos, la hemorragia grave se presentó en 0,3-0,6% en el grupo de rivaroxabán contra un 0,1-0,5% en el grupo tratado con enoxaheparina. La hemorragia considerada menos grave también fue más frecuente en el grupo tratado con rivaroxabán. Estas diferencias no fueron significativas. En estos estudios se registró un aumento de la creatinina en los pacientes tratados con rivaroxabán (8,5%), frente a los tratados con enoxahe-

parina (6,6%). La incidencia de otros efectos adversos fue similar. Con los resultados de estos ensayos ya publicados podemos concluir que el rivaroxabán presenta una eficacia superior, con una seguridad comparable a la enoxaheparina. Se está realizando un estudio multinacional que compara la eficacia y seguridad del rivaroxabán frente a enoxaheparina en pacientes hospitalizados debido a enfermedades médicas no quirúrgicas que se encuentran en riesgo de sufrir eventos tromboembólicos (Megellan⁽¹¹⁾).

Recientemente (el primero de julio de 2011) la FDA aprobó el rivaroxabán a dosis de 10 mg una vez al día durante 12 días luego de prótesis de rodilla, y durante 35 días luego de prótesis de cadera.

El apixabán es un inhibidor directo, reversible y selectivo del FXa, inhibe la enzima libre y la presente en el complejo protrombinasa; tiene una biodisponibilidad de 50%, con una vida media de 9 a 14 horas. Prolonga el INR y el KPTT dependiente de la dosis, pero para monitorizar su actividad se debe valorar la inhibición del FXa. El apixabán también ha demostrado resultados prometedores en ensayos clínicos (ADVANCE 1, 2 y 3) en tromboprofilaxis.

Tabla I. Propiedades farmacológicas de los nuevos anticoagulantes orales.

Propiedad	Dabigatrán	Rivaroxabán	Apixabán
Diana	Trombina	Factor Xa	Factor Xa
Administración	Oral	Oral	Oral
Biodisponibilidad	65%	80%	50%
Vida Media (Hrs)	8	5-9	9-14
Frecuencia de Administración	1 vez al día	1 vez al día	2 veces al día
Excreción Renal %	80	66	25
Diálisis	Si	No	No
Antídoto	No	No	No

Tomado y modificado de: JI Arcelus et al; Med Clin (Barc) 2009;133(13)508-512.

CONCLUSIONES

Los nuevos anticoagulantes Dabigatrán y Rivaroxabán han demostrado una eficacia similar a las heparinas de bajo peso molecular en la prevención de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes sometidos a cirugía de elección de cadera o rodilla. Aún no hay datos concluyentes que los comparen en pacientes médicos no quirúrgicos. Presentan la ventaja de administrarse por vía oral. Se les atribuye la propiedad de no requerir monitoreo por ser su respuesta predecible y no inducen trombocitopenia. Entre las principales desventajas está la falta de antídoto en caso de hemorragia grave y algunas contraindicaciones, como la insuficiencia renal severa.

No hay trabajos comparativos entre estas nuevas drogas a efectos de poder responder cuál es mejor target: inhibir la trombina o el FXa.

Debemos saber que el verdadero desafío lo constituye el tratamiento a largo plazo por tiempo prolongado con estas nuevas drogas que parecen ser prometedoras, pero de las cuales aún desconocemos todas sus facetas.

En los próximos años seguramente tendremos nuevos

resultados, indicaciones y aplicaciones que están cambiando el mundo de la anticoagulación.

BIBLIOGRAFÍA

- Cohen AT, Tapson VF, Bergmann JF, et al; ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008;371(9610):387-394.
- Spencer FA, Emery C, Lessard D, et al. The Worcester Venous Thromboembolism study: a population-based study of the clinical epidemiology of venous thromboembolism. *J Gen Intern Med*. 2006;21(7):722-727.
- Bosch M, Lalueza P. Nuevos anticoagulantes en la prevención de enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc)*. 2010;134(6):279-281.
- Ji Arcelus et al; nuevos anticoagulantes orales, una visión multidisciplinaria. *Med Clin (Barc)* 2009;133(13)508-512.
- Eriksson BI, et al. oral dabigatrán etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee replacement: the RE-MODEL randomized trial. *J Thromb Haemost*. 2007;5:2178-85.
- Eriksson et al. for the RE-NOVATE Study Group. Dabigatrán etexilate vs subcutaneous enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip replacement. *J Thromb Haemost*. 2007;370:949-56.
- Eriksson BI, et al. for the RECORD1 Study Group. Rivaroxaban vs Enoxaparin for thromboprophylaxis after hip arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2765-75.
- Kakkar AK, et al; for the RECORD2 Investigators. Extended duration Rivaroxaban versus short term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total hip arthroplasty. *Lancet* 2008;372:31-9.
- Lassen MR, et al. For the RECORD3 Investigators. Rivaroxaban vs Enoxaparin for thromboprophylaxis after total knee arthroplasty. *N Engl J Med*. 2008;358:2776-86.
- Turpie AGG et al. for the RECORD4 Investigators. Extended duration Rivaroxaban versus short term enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after total knee arthroplasty. *Lancet* 2009;373:1673-80.
- Magellan - Multicenter, randomized, Parallel Group Efficacy and Safety for the Prevention of VTE in Hospitalized Medically ill Patients Comparing rivaroxaban With Enoxaparin. Available at: <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00571649>.

Medidas no farmacológicas en la tromboprofilaxis

Zapata Silvera, C

Licenciada en Enfermería del Servicio de Medicina, cuidados moderados del Hospital Maciel, MSP, Montevideo, Uruguay.

Berti Ramos, D

Licenciada en Enfermería del Servicio de Cirugía Vascular, Tórax y Otorrinolaringología, cuidados moderados del Hospital Maciel, MSP, Montevideo, Uruguay.

Perera Hernández, V

Licenciada en Enfermería del Servicio de Medicina y Cirugía, cuidados moderados del Hospital Maciel, MSP, Montevideo, Uruguay.

INTRODUCCIÓN

La alta incidencia de la Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETE) en pacientes ingresados en hospitales de agudos, obliga a la creación de estrategias de prevención para