



Nuevas posibilidades de prevención y tratamiento de la enfermedad tromboembólica venosa

C. Maínez Saiz, M. S. Moya Mir

SERVICIO DE URGENCIAS. HOSPITAL UNIVERSITARIO PUERTA DE HIERRO.
DEPARTAMENTO DE MEDICINA DE LA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE MADRID.

RESUMEN

Fondaparinux es el primero de una nueva clase de antitrombóticos, los pentasacáridos sintéticos. Actúa inhibiendo el factor X activado. Ha demostrado ser superior a las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) tras cirugía ortopédica mayor, cirugía oncológica y enfermos médicos hospitalizados. Es tan eficaz y seguro como las HBPM en el tratamiento inicial de la trombosis venosa profunda y que la heparina no fraccionada en el tratamiento agudo de la embolia pulmonar sin inestabilidad hemodinámica. Puede sustituir a las HBPM en la profilaxis de ETEV y en el tratamiento de la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar y de la embolia pulmonar, hemodinámicamente estable, con o sin trombosis venosa.

Palabras clave: Fondaparinux. Enfermedad tromboembólica venosa.

ABSTRACT

New prevention and therapy possibilities for thromboembolic venous disease

Fondaparinux is the leading molecule among a new class of antithrombotic drugs, the "synthetic pentasaccharides". It acts by inhibiting activated Factor X. It has shown itself to be superior to low-molecular-weight heparins (LMWH) in the prevention of thromboembolic venous disease (TVD) after major orthopaedic surgery, oncologic surgery, and in hospitalised medical patients. It is as safe and effective as LMWH on the initial management of deep venous thrombosis, and as effective as non-fractionated heparin in the acute management of pulmonary embolism without haemodynamic instability. It may well replace LMWH in TVD prophylaxis and in the therapeutic management of deep venous thrombosis with or without pulmonary embolism and of haemodynamically stable pulmonary embolism with or without venous thrombosis.

Key Words: Fondaparinux. Thromboembolic venous disease.

INTRODUCCIÓN

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) incluye la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia de pulmón (EP) desde que en 1990 Moser¹ propuso este concepto unitario para dos afecciones hasta entonces consideradas independientes. Es un proceso grave y potencialmente mortal cuyo manejo corresponde a casi todas las especialidades, especialmente a Medicina de Urgencias. La incidencia no es bien conocida pero se ha evaluado en 160 casos por 100.000 habitantes² y año lo que, para 44 millones de españoles, supone que en España habrá 70.400 casos al año de los que 26.400 ten-

drán una embolia pulmonar. En un estudio realizado por la SEMES³ hemos encontrado en los servicios de urgencia hospitalarios 30 casos de ETEV por 100.000 habitantes al año lo que supone un caso por cada 818 urgencias atendidas. El 35% de estos enfermos con ETEV atendidos en urgencias presentaban una embolia pulmonar.

El desafío principal que la ETEV representa para el médico de urgencias es el diagnóstico y tratamiento, pero ello no debe hacernos olvidar otro aspecto fundamental que es la profilaxis la cual debe indicarse desde urgencias en múltiples ocasiones en las que iniciamos un tratamiento en que se incluye algún grado de inmovilización en personas de riesgo.

Correspondencia: C. Maínez Saiz.
Servicio de Urgencias.
Hospital Universitario Puerta de Hierro.
San Martín de Porres, 4.
28035 Madrid

Fecha de recepción: 4-9-2006
Fecha de aceptación: 18-9-2006

Los anticoagulantes constituyen la base del tratamiento y profilaxis de la ETEV. La aparición de la heparina de bajo peso molecular (HBPM), constituyó un avance importante respecto la heparina no fraccionada⁴ (HNF), pero aún está lejos de ser el anticoagulante ideal.

Las limitaciones de los anticoagulantes existentes condujo al desarrollo de nuevos fármacos⁵⁻⁹ como son los inhibidores selectivos del factor Xa (fondaparinux e idraparinux) e inhibidores directos de la trombina como ximelagatran.

Fondaparinux está a nuestra disposición desde hace relativamente poco tiempo y constituye una alternativa en el manejo de la ETEV que el médico de urgencias debe conocer y ésta es la finalidad con la que hacemos esta revisión.

MECANISMO DE ACCIÓN

Fondaparinux sódico es el primero de una clase de anticoagulantes pentasacáridos sintéticos, inhibidores indirectos del factor Xa, que se unen selectivamente a la antitrombina III (AT) catalizando la inhibición del factor Xa. Fondaparinux e idraparinux, son análogos sintéticos de la secuencia de pentasacáridos presente en la HNF y HBPM, que tiene la propiedad de catalizar la inhibición del factor Xa por AT¹⁰.

Para una mejor comprensión conviene recordar la estructura y mecanismo de la heparina que es un glucosaminoglicano, compuesto por D-glucosamina y un ácido urónico, alternando (una vez ácido glucurónico y otra idurónico). Hay una zona compuesta por cinco monosacáridos con una alta afinidad por la AT. Este pentasacárido es el responsable de la mayor parte de la actividad anticoagulante de la heparina y unido a la AT, inhibe al factor X activado. Cuando la molécula de heparina es mayor, como ocurre con la HNF y parte de las HBPM, el complejo heparina-AT se une a la trombina (IIa) para lo que es necesario que la molécula de heparina tenga 18 o más monosacáridos (Figura 1)¹¹⁻¹³. Los pentasacáridos sintéticos ejercen su acción anticoagulante actuando exclusivamente por inhibición del factor Xa sin ningún efecto sobre la trombina.

FARMACOCINÉTICA

Fondaparinux no interactúa con proteínas del plasma diferentes a la AT. Esto hace que tenga una biodisponibilidad completa tras su administración subcutánea, con una vida media en plasma de 17 horas¹⁴ por lo que se administra una vez al día. Su eliminación es exclusivamente renal y ello hace que sea necesario ajustar la dosis en insuficiencia renal¹⁵ usando fondaparinux 1,5 mg con aclaramiento de creatinina entre 20

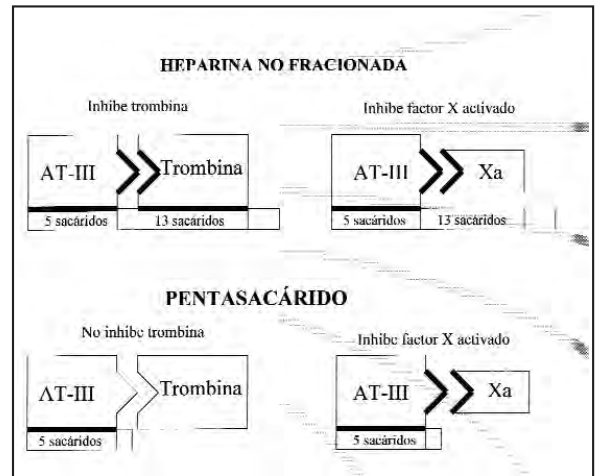


Figura 1.

y 30 ml/minuto y se recomienda no utilizarlo con aclaramiento de creatinina inferior a 20 ml/minuto. Debido a esta eliminación renal se puede utilizar, sin modificar la dosis, en caso de insuficiencia hepática, aunque en esta situación debe utilizarse con precaución por el aumento del riesgo hemorrágico que tienen los enfermos con hepatopatía crónica.

Idraparinux es un derivado hipermetilado del fondaparinux, tiene más carga negativa y se une a la AT con mayor afinidad por lo que tiene una vida media plasmática de hasta 80 horas¹⁶. Por lo que se administra una vez a la semana. Ambos producen, a dosis fijas subcutáneas, una respuesta anticoagulante predecible, sin necesidad de monitorización.

Fondaparinux ha sido desarrollado para reemplazar la HNF y HBPM en el tratamiento y prevención de la ETEV. Tiene propiedades que le distinguen de la HBPM (Tabla 1)⁵. La biodisponibilidad del fondaparinux cercana al 100% es debido a que son preparaciones homogéneas de pentasacáridos que se unen exclusivamente a AT, mientras que las HBPM son fragmentos con diferentes pesos moleculares, donde sólo un 15-20% de estos poseen la secuencia de pentasacáridos requerida para su unión exclusiva a AT y se unen a células endoteliales y proteínas plasmáticas, explicando la variabilidad en la respuesta anticoagulante entre pacientes^{5,15} cuando se administran estas heparinas.

El riesgo de trombocitopenia inducida por heparina es menor con HBPM que con HNF y no hay casos registrados con fondaparinux e idraparinux ya que no se unen a plaquetas ni al factor plaquetario⁴. El riesgo de osteoporosis es menor debido al menor tamaño de las cadenas de los pentasacáridos sintéticos⁵.

El inconveniente mayor del uso de estos pentasacáridos es que no pueden revertirse con protamina⁵. Ninguno interaccio-



TABLA 1. Comparación entre fondaparinux, idraparinux y heparinas de bajo peso molecular (HBPM)

| | Fondaparinux | Idraparinux | HBPM |
|---------------------------------------|--------------|-------------|--|
| Lugar de acción | Factor Xa | Factor Xa | Factor Xa y menos sobre trombina |
| Vía de administración | Subcutánea | Subcutánea | Subcutánea |
| Vida media (horas) | 17 | 80 | 4 |
| Unión a células endoteliales | No | No | Algo |
| Unión a proteínas | No | No | Algo |
| Trombocitopenia inducida por heparina | No | No | Rara |
| Eliminación | Renal | Renal | Renal |
| Antídoto | No hay | No hay | Sulfato de protamina neutraliza parcialmente |

na con el sulfato de protamina¹⁷. Algunos procoagulantes, incluyendo el factor recombinante VIIa, puede revertir el efecto anticoagulante de fondaparinux. La falta de antídoto, unido a una larga vida media es el principal limitante del futuro uso de idraparinux.

USO CLÍNICO

Fondaparinux ha sido evaluado para la prevención y el tratamiento de la ETEV y para el tratamiento de la trombosis arterial (Tabla 2)⁶.

Prevención de la ETEV

La eficacia del fondaparinux se ha demostrado en cuatro estudios en fase III comparando este anticoagulante con enoxaparina para profilaxis de ETEV en cirugía de fractura de cadera o artroplastia de cadera o rodilla. En un metaanálisis de estos estudios con 7.300 pacientes, fondaparinux a dosis de 2,5 mg redujo el riesgo de ETEV en un 55% comparado con

enoxaparina¹⁸⁻²³. La incidencia de sangrado mayor, entendido como hemorragia en órganos críticos o hemorragia que condujera a la muerte o reintervención, fue similar con los dos fármacos²⁰. El riesgo de sangrado se redujo y el porcentaje de sangrado mayor fue similar en ambos grupos cuando fondaparinux se comenzaba 6-8 horas tras la cirugía²⁴.

En un estudio en fase III de 656 pacientes donde fondaparinux se mantuvo entre 1 a 4 semanas tras cirugía de fractura de cadera, las TVP asintomáticas detectadas por flebografía y la ETEV sintomática disminuyeron desde un 35% hasta 1,4% ($p < 0,001$)²⁵.

Fondaparinux es una opción dominante frente a enoxaparina siendo a la vez más eficaz y más barata, para el Sistema Sanitario, en la profilaxis de la Cirugía Ortopédica Mayor²⁶.

Fondaparinux ha sido aprobado por la FDA y por la EMEA para profilaxis de ETEV en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera o artroplastia de cadera o rodilla a dosis de 2,5 mg subcutáneos una vez al día, comenzando 6-8 horas tras la cirugía. También ha sido aprobado recientemente para profilaxis mantenida (4 semanas) tras la cirugía de cade-

TABLA 2. Estudios de evaluación de fondaparinux en fase III en enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)

| Indicación | Grupo de estudio | Ref | Grupo de población | Resultados |
|--|------------------|-----|---------------------------|--|
| Profilaxis de ETEV | PENTAMKS | 18 | Prótesis de rodilla | Fondaparinux es más efectivo de enoxaparina |
| | EPHESUS | 19 | Prótesis de cadera | |
| | PENTATHLON | 20 | Prótesis de cadera | |
| | PENTHIFRA | 21 | Fractura de cadera | |
| | ARTEMIS | 29 | Pacientes médicos | |
| | PEGASUS | 30 | Cirugía abdominal mayor | |
| Prolongación de profilaxis de ETEV | PENTHIFRA-PLUS | 25 | Fractura de cadera | Fondaparinux reduce el riesgo de ETEV Fondaparinux no es inferior a dalteparina para prevenir ETEV Es más efectiva que placebo |
| Tratamiento de trombosis venosa profunda | MATISSE-DTV | 31 | Trombosis venosa profunda | Fondaparinux no es inferior a enoxaparina |
| Tratamiento de embolia pulmonar | MATISSE-PE | 32 | Embolia pulmonar | Fondaparinux no es inferior a heparina iv |

ra^{25,27}.

También se ha evaluado fondaparinux en pacientes hospitalizados con enfermedades médicas. En estos pacientes se estima que la incidencia de ETEV es del 2% para pacientes de moderado y alto riesgo y < 1% para pacientes de bajo riesgo²⁸. En un estudio randomizado doble-ciego de 849 pacientes de más de 65 años hospitalizados con enfermedades médicas (*Arixtra for ThromboEmbolic prevention in a Medical Indications Study trial, ARTEMIS*) en el que el objetivo principal a valorar era TVP sintomática diagnosticada por flebografía y EP fatal y no fatal en el día 15, ocurrieron estos objetivos en el 5,6% en el grupo de fondaparinux frente al 10,5% en el grupo del placebo ($p=0,029$). Las complicaciones hemorrágicas fueron infrecuentes²⁹.

Por último se ha estudiado la eficacia de la profilaxis en enfermos con cirugía abdominal. En el *Pentasaccharide in General Surgery Study (PEGASUS)* se evaluó la eficacia y seguridad de fondaparinux en la cirugía abdominal mayor, estudiando 2.297 enfermos que fueron randomizados y recibieron fondaparinux 2,5 mg al día comenzado 6 horas tras la cirugía o dalteparina (2.500 unidades 2 horas antes de la cirugía y 12 horas después, continuando con 5.000 unidades/día). El objetivo primario a evaluar (diagnóstico de TVP por flebografía el día 10 y TVP sintomática o EP el día 30 del postoperatorio) ocurrió en 4,6% vs 6,1% ($p=0,144$) en el grupo de fondaparinux y dalteparina respectivamente³⁰. En el subgrupo de pacientes sometidos a cirugía abdominal oncológica la incidencia fue del 7,7% en el grupo de dalteparina frente al 4,7% en el grupo de fondaparinux con una reducción relativa del riesgo del 38,6% (0,95 i.c. 6,7%-59,6%)³⁰.

Tratamiento de la trombosis venosa profunda y embolia pulmonar

Fondaparinux ha sido aprobado recientemente por la FDA y la EMEA para el tratamiento inicial de la TVP y EP. En un estudio (MATISSE) que incluyó 2.205 pacientes con TVP sintomática, se randomizaron para recibir fondaparinux 7,5 mg subcutáneos una vez al día o enoxaparina 1 mg/Kg dos veces al día durante 5 días, continuando después con dicumarínicos. En el 3,9% del grupo tratado con fondaparinux hubo ETEV recurrente frente al 4,1% del tratado con enoxaparina (95% CI -1,8-1,5). Ocurrió sangrado mayor en 1,1% vs 1,2% y la mortalidad fue 3,8% y 3% respectivamente³¹.

En otro estudio que incluyó 2.213 pacientes con EP sintomática se comparó fondaparinux *versus* HNF en el tratamiento inicial (MATISSE-EP). En el 3,8% del grupo tratado con fondaparinux se objetivó recurrencia de ETEV frente al 5% con HNF (95% CI -3-0,5). Ocurrieron complicaciones hemorrágicas en el 1,3% vs 1,1% respectivamente. La mortalidad

global a los tres meses fue similar en ambos grupos³².

Datos recientes indican que fondaparinux es una alternativa eficaz y segura al tratamiento anticoagulante habitual, en pacientes con síndromes coronarios agudos^{33,34}.

Idraparinux ha sido evaluado en un estudio fase II incluyendo 659 pacientes con TVP proximal, randomizados para dar warfarina diaria o idraparinux una vez a la semana tras tratamiento inicial con enoxaparina durante 5-7 días. No hubo diferencias entre ambos grupos en el resultado de la ecografía ni perfusión pulmonar en el control. Aquellos pacientes que recibieron 2,5 mg de idraparinux presentaron menos complicaciones hemorrágicas que el grupo de warfarina ($p=0,029$)³⁵. Este planteamiento es menos interesante para el médico de urgencias ya que, en caso de comercializarse, no es un fármaco para iniciar su administración en Urgencias.

Utilización en urgencias

Fondaparinux es una alternativa de tratamiento en la trombosis venosa profunda con o sin embolia pulmonar y en la embolia pulmonar con estabilidad hemodinámica, con o sin trombosis venosa. No hay estudios de utilización en la embolia pulmonar con inestabilidad hemodinámica ya que estos enfermos son excluidos de los estudios, como ocurrió cuando los estudios se hicieron con las HBPM.

Por tanto fondaparinux tienen todas las indicaciones de tratamiento que tienen las HBPM con la ventaja de que hay estudios demostrando que son, al menos, tan eficaces como la HNF en la embolia pulmonar con o sin trombosis venosas, mientras que con algunas HBPM no se han realizado estudios de este tipo, incluyendo solo enfermos con trombosis venosa con o sin embolia pulmonar.

Al mismo tiempo que se inicia el tratamiento con fondaparinux hay que iniciar la administración de acenocumarol para conseguir lo antes posible un INR entre 2 y 3 y entonces suspender fondaparinux, que no suele mantenerse más de siete días en el tratamiento de la ETEV.

Por otro lado las dificultades que la ETEV ofrece para el diagnóstico y tratamiento obliga al médico de urgencias a tener siempre presente esta afección para prevenir su aparición en todo enfermo con factores de riesgo que ingresa en el hospital con enfermedades médicas como son el infarto agudo de miocardio, ictus, shock séptico, insuficiencia cardíaca y cuando se indica una inmovilización prolongada como ocurre en traumatismo, especialmente de extremidades, lumbociática o cirugía abdominal mayor urgente.

Para la prevención de la ETEV en estas situaciones puede utilizarse fondaparinux que es al menos tan eficaz como la



HBPM para esta función, como hemos revisado anteriormente. Esta profilaxis debe hacerse tanto en el enfermo que ingresa en el hospital, como el que se envía a su domicilio o residencia de ancianos y puede prolongarse cuando sea necesario, como se ha comprobado tras la cirugía de fractura de cadera²⁵.

Dosis y forma de administración

Fondaparinux se presenta en solución inyectable para administración exclusivamente por vía subcutánea profunda en jeringas precargadas con 2,5 mg (0,5 ml), 5 mg (0,4 ml), 7,5 mg (0,6 ml) y 10 mg (0,8 ml). La dosis habitual para tratamiento de la ETEV es de 7,5 mg en inyección única diaria para las personas que pesan entre 50 y 100 kg. Con peso inferior a 50 kg la dosis debe ser 5 mg y con peso superior a 100 kg se administrarán 10 mg al día.

Para la profilaxis de ETEV, la dosis es de 2,5 mg en una administración única cada día.

La inyección debe administrarse sin eliminar la burbuja de aire que tiene la jeringa y se debe hacer colocando la jeringa perpendicular a la piel, inyectando la solución profundamente, subcutánea.

CONCLUSIONES

Fondaparinux es el primero de una nueva clase de anti-trombóticos, los pentasacáridos sintéticos. Ha demostrado ser superior a las HBPM en la prevención de ETEV tras cirugía ortopédica mayor, cirugía abdominal oncológica y enfermos médicos. Es tan eficaz y seguro como HBPM en el tratamiento inicial de TVP y que HNF en el tratamiento agudo de la EP.

BIBLIOGRAFÍA

- 1- Moser KM. Venous thromboembolism: state of the art. *Am Rev Respir Dis* 1990;141:235-49.
- 2- European Consensus Statement. Windsor (UK). 1-5 Nov 1991. Prevention of venous thromboembolism. *International Angiol* 1992;11:151-9.
- 3- Estudio ETEVU. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. 2002.
- 4- Papel de las heparinas de bajo peso molecular en la enfermedad tromboembólica venosa. *Emergencias* 2002;14(supl 2):S35-S68.
- 5- Weitz JI. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Circulation* 2004;110:119-126.
- 6- Bates SM, Weitz JI. The status of new anticoagulants. *Br J Haematol* 2006;134:1136-41.
- 7- Agnelli G. Current issues in anticoagulation. *Pathophysiol Haemost Thromb* 2005;34(Suppl 1):2-9.
- 8- Anderson J, O'Donnell M. Clinical trials of new anticoagulants. *Vnitř Lek* 2006;52(Suppl 1):123-6.
- 9- Bauer KA. New anticoagulants: anti IIa vs anti Xa—is one better? *J Thromb Thrombol* 2006;21:67-72.
- 10- Bauer KA. New pentasaccharides for prophylaxis of deep vein thrombosis: pharmacology. *Chest* 2003;124:364S-370S.
- 11- Hirsh J, Fuster V. Guide to anticoagulant therapy. Part 1: Heparin. *Circulation* 1994;89:1449-68.
- 12- Hirsh J, Warkentin TE, Raschke R, Granger C, Olman EM, Dalen JE. Heparin and low-molecular-weight heparin. Mechanism of action, pharmacokinetics, dosing considerations, monitoring, efficacy, and safety. *Chest* 1998;114:489S-510S.
- 13- Moya Mir MS, Calabrese Sánchez S. Enfermedad tromboembólica en urgencias. *Emergencias* 1999;11:118-31.
- 14- Donat F, Duret JP, Santoni A, Cariu R, Necciari J, Mafnanai H et al. The pharmacokinetics of fondaparinux sodium in healthy volunteers. *Clin Pharmacokinet* 2002; 42(suppl 2):1-9.
- 15- Samama MM, Gerotziafas GT. Evaluation of the pharmacological properties and clinical results of the synthetic pentasaccharide. *Thromb Res* 2003;109:1-11.
- 16- Herbert JM, Héraux JP, Bernat A, van Amsterdam RG, Lormeau JC, Petitou M et al. Biochemical and pharmacological properties of SANOTG 340006, a potent and long-acting synthetic pentasaccharide. *Blood* 1998; 91:4167-205.
- 17- Wallenga JM, Jeske WP, Samama MM, Frapaise FX, Bick RL. Fondaparinux a synthetic heparin pentasaccharide as a new antithrombotic agent. *Exp Opin Invest Drugs* 2002;11:397-404.
- 18- Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Turpie AGG, Steering Committee of the Pentasaccharide in Major Knee Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after major elective knee surgery. *N Eng J Med* 2001;345:1305-10.
- 19- Lassen MR, Bauer KA, Eriksson BI, Turpie AGG, European Pentasaccharide Hip Elective Surgery Study (EPHESUS) Steering Committee. Postoperative fondaparinux versus preoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism in elective hip-replacement in elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind comparison. *Lancet* 2002;359:1715-20.
- 20- Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Pentathlon 2000 Study Steering Committee. Postoperative enoxaparin for prevention of venous thromboembolism after elective hip-replacement surgery: a randomised double-blind trial. *Lancet* 2002;359:1721-6.
- 21- Eriksson BI, Bauer KA, Lassen MR, Turpie AGG, Steering Committee of the Pentasaccharide in Hip Fracture Surgery Study. Fondaparinux compared with enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism after hip-fracture surgery. *N Eng J Med* 2001;354:1340-2.
- 22- Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR, Steering Committees of the Pentasaccharide Orthopedic. Fondaparinux vs enoxaparin for the prevention of venous thromboembolism in major orthopaedic surgery. A meta-analysis of 4 randomized double-blind studies. *Arch Intern Med* 2002; 162:1833-40.
- 23- Reynolds NA, Perry CM, Scott LJ. Fondaparinux sódico. Revisión de su utilización e la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa después de cirugía ortopédica mayor. *Drugs* 2004;64:1575-96.
- 24- Turpie AGG, Bauer KA, Eriksson BI, Lassen MR. Committee of the Pentasaccharide Orthopaedic Prophylaxis Studies. Efficacy and safety of fondaparinux in major orthopaedic surgery according to the timing of its administration. *Thromb Haemost* 2003;90:360-4.
- 25- Eriksson BI, Lassen MR. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with fondaparinux after hip fracture surgery. A multicentre randomized, placebo-controlled, double-blind study. *Arch Intern Med* 2003; 163:1733-42.
- 26- Slof J, Badía X. Evaluación clínica y económica de la profilaxis con fondaparinux en comparación con enoxaparina en cirugía ortopédica mayor. *Pharmacoeconomics* 2006;3:75-88.
- 27- Turpie AGG. Fondaparinux: a Factor Xa inhibitor for antithrombotic therapy. *Expert Opin Pharmacotherap* 2004;5:1373-84.
- 28- Dunn AS, Brenner A, Halm EA. The magnitude of an iatrogenic disorder: a systematic review of the incidence of venous thromboembolism for general medical inpatients. *Thromb Haemost* 2006;95:758-62.
- 29- Cohen AT, Davidson BL, Gallus AS, ARTEMIS investigators. Efficacy

and safety of fondaparinux for the prevention of venous thromboembolism in older acute medical patients: randomised placebo controlled trial. *Br Med J* 2006;332:325-9.

30- Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, PEGASUS investigators. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux vs peroperative dalteparin for prevention of venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. *Br J Surg* 2003;92:1212-20.

31- Buller HR, Davidson BL, Decousus H, Gallus A, Gent M, Piovella F et al. Fondaparinux or Enoxaparina for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis. *Ann Intern Med* 2004;140:867-73.

32- MATISSE Investigators. Subcutaneous fondaparinux versus intravenous

unfractionated heparin in the initial treatment of pulmonary embolism. *N Eng J Med* 2003;349:695-1702.

33- OASIS-6 trial Group. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. The OASIS-6 randomized trial. *JAMA* 2006;295:1579-80.

34- Fifth Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes Investigators. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 2006;354:1464-76.

35- PERSIST Investigators. A novel long-acting synthetic factor Xa inhibitor (SanOrg34006) to replace warfarin for secondary prevention in deep vein thrombosis. A phase II evaluation. *J Thromb Haemost* 2004;2:47-53.