

Evolución histórica de la interrupción quirúrgica de la vena cava. Experiencia de los autores

Guillermo A Rojas,* Jorge Cervantes,* Alejandra Decanini,** Betsabe Hernández*

RESUMEN

En una revisión histórica a partir de 1784 cuando John Hunter practicó la primera ligadura de la vena femoral por tromboflebitis supurativa a la fecha. Han pasado 220 años, durante los cuales ha habido numerosos cambios en las técnicas interruptivas de la vena cava, desde la ligadura hasta el empleo actual de filtros temporales o removibles. Los autores presentan su experiencia, a lo largo de 34 años, en la interrupción quirúrgica de la vena cava como tratamiento o profilaxis del tromboembolismo pulmonar; inicialmente de 1969 a 1988 con el clip de Adams-DeWeese en 103 pacientes y después, de 1987 a 2003, con las tres generaciones del filtro de Greenfield en 198 pacientes.

Palabras clave: Interrupción vena cava, filtros cavales, trombosis venosa profunda, tromboembolia pulmonar.

ABSTRACT

In a historical review since 1784 when John Hunter performed the first ligature of the femoral vein for suppurative thrombophlebitis, up to date; have been 220 years, during which numerous changes in the techniques of vein cava interruption have occurred, from the ligature, till today with the development of temporal or removable filters. The authors present their experience of 34 years with the surgical interruption of the vein cava for the treatment or prophylaxis of pulmonary embolism. Initially from 1969 to 1988 with the Adams-DeWeese clip in 103 patients and later from 1987 to 2003 with the three generations of the Greenfield filter in 198 patients.

Key words: Vein cava interruption, caval filters, deep vein thrombosis, pulmonary embolism.

INTRODUCCIÓN

La tromboembolia pulmonar (TEP) desafortunadamente persiste como una de las principales causas de mortalidad intrahospitalaria.^{1,2} En los Estados Unidos de Norteamérica se reportan anualmente más de 600,000 casos de TEP sintomática, con una mortalidad del 10-12% a un año; y de los que sobreviven al evento inicial, el 25% fallecerá por TEP recurrente.

En los pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar, la terapia anticoagulante (heparina no fraccionada-heparinas de bajo

peso molecular-warfarina) es aún una de las piedras angulares;³⁻⁵ pero algunos enfermos, ya sea por contraindicación o complicaciones de la anticoagulación o por tromboembolismo pulmonar repetitivo a pesar de anticoagulantes, requieren de la interrupción quirúrgica de la vena cava.⁶

Históricamente, en 1784, John Hunter practicó la primera ligadura de la vena femoral por tromboflebitis supurativa. En 1868, Trousseau sugirió la ligadura de la vena cava inferior (VCI) como tratamiento de la tromboembolia pulmonar, practicada por primera vez por Bottini en 1893 y popularizada en 1943 por Ochsner y Homans en el manejo de los pacientes con TEP.⁷

En 1955, Adams y DeWeese mostraron tanto la evaluación experimental como clínica de la interrupción parcial de la vena cava inferior con un clip de plástico para tratar de disminuir las secuelas post-trombóticas de la ligadura, modificando su diseño en 1966 a su versión actual.⁸ Nuestra experiencia con

* Departamento de Cirugía, Centro Médico ABC.

** Médico Enseñanza, Centro Médico ABC.

Recibido para publicación: 18/12/03. Aceptado para publicación: 23/12/03.

Dirección para correspondencia: Dr. Guillermo A. Rojas, FACS

Centro Médico ABC, Torre de Consultorios - Consultorio 508

Sur 136 núm. 201, Col. Américas, 01120 México, D. F.

Tel. (52) 5272-3410. Fax: (52) 5516-9970. E-mail: mdrrojas@hotmail.com

este dispositivo, de 1969 a 1988, ha sido de 103 clips con mínima morbilidad y 3% de mortalidad operatoria. Hoy en día, tanto la ligadura de la VCI como la aplicación del clip de Adams-DeWeese son procedimientos que tienen poco uso, ya que han sido desplazados por dispositivos intraluminales, los cuales son colocados con técnicas endovasculares percutáneas, bajo anestesia local, con mínima morbimortalidad.

En la década de los 60, se inició la era de la interrupción endoluminal de la vena cava cuando Eichelster y Schenk⁹ diseñaron una coladera caval transvenosa. Posteriormente, Mobin-Uddin¹⁰ introdujo su "sombrilla" para la interrupción endovascular de la cava; lamentablemente este dispositivo tenía una alta frecuencia de migración, embolización y ocasionaba trombosis caval hasta en el 63% de los casos. Por esta razón, en 1972, el doctor Lazar J. Greenfield¹¹ en asociación con Garman Kimmel, un ingeniero petrolero, diseñaron un filtro cónico de acero inoxidable con introductor 24Fr. (FGAI) para la interrupción endovascular de la VCI, modelo que fue modificado con titanio (FGT) en 1987 y en acero inoxidable con introductor 12Fr. y endoguía (FGAIP) a mediados de los 90, ambos para colocación percutánea.¹²

Como producto del avance tecnológico y de la competitividad comercial, surgieron una gran variedad de dispositivos intracavales tales como: el Vena-Tech (FVT), Amplatz (FA), Gunther (FG), nido de pájaro (FNP), el Simon-Nitinol (FSN) y el filtro trapecio (FT), de los cuales sólo siete han sido aprobados por la *Food and Drug Administration* (FDA): FGAIP, FGT, FGAIP, FVT, FNP, FSN y FT.^{13,14} Comparando el comportamiento de cada uno de éstos, observamos que el filtro de Greenfield es el dispositivo ideal, ya que tiene 30 años de experiencia clínica, una frecuencia de embolismo pulmonar recurrente menor del 4%, su colocación tiene una mortalidad operatoria menor al 1% y mantiene permeabilidad de la vena cava hasta en el 98% de los casos, lo que permite su colocación tanto en posición suprarrenal como en la vena cava superior.¹⁵⁻¹⁸

EXPERIENCIA DE LOS AUTORES

En el Centro Médico ABC, de agosto de 1987 a diciembre del 2003, 198 pacientes requirieron la interrupción quirúrgica de la vena cava por medio de la

colocación de 202 filtros de Greenfield. De éstos, 103 pacientes (52.04%) fueron del sexo masculino y 95 (47.97%) del femenino con edad promedio de 62.17 años (rango: 21-89 años). Las indicaciones para la interrupción de la vena cava fueron: contraindicación para anticoagulación en 85 pacientes (42.92%), tromboembolismo pulmonar recurrente a pesar de anticoagulación en 46 (23.23%), complicaciones de la anticoagulación en 15 (7.57%), pacientes con cáncer, trombosis venosa profunda (TVP) y/o TEP en 14 (7.07%), profilaxis en politraumatizados con fracturas de pelvis y/o huesos largos en 14 (7.07%), pacientes con TVP+TEP con disquinesia ventricular derecha que requirieron manejo trombolítico sistémico (rTPA 100 mg I.V) en 10 (5.05%), TVP iliofemoral con coágulo flotante en ocho (4.04%), profilaxis en enfermos sometidos a artroplastía de cadera con baja reserva cardiopulmonar en cinco (2.52%) y postrombolectomía pulmonar en un caso (0.50%).

De los 202 filtros de Greenfield, 31 (15.34%) fueron de acero inoxidable con introductor 24Fr., 104 (51.48%) de titanio y 67 (33.16%) de acero inoxidable con endoguía de alambre e introductor 12Fr. Todos fueron colocados con anestesia local y sedación intravenosa bajo la vigilancia de un anestesiólogo. En cada uno de los casos se practicó cavografía y estricto control fluoroscópico, con técnica de venodisección en 30 pacientes (15.15%) y percutánea en 168 (84.84%); se utilizó como acceso venoso la yugular interna derecha en 153 (77.27%), la femoral derecha en 44 (22.22%) y la subclavia izquierda en uno (0.50%).

De estos 202 filtros, 180 (89.10%) fueron colocados en posición infrarrenal, 19 (9.40%) en posición suprarrenal, tres (1.48%) en la vena cava superior y dos (0.99%) tuvieron colocación anómala, uno en la vena renal derecha y el otro en una vena lumbar.

La mortalidad relacionada al procedimiento afectó a un enfermo (0.50%).

Se registró morbilidad en 10 pacientes (5.05%); en uno ocurrió neumotórax al intentar la venopunción de la yugular interna derecha, requiriendo colocación de sonda pleural a sello de agua por 24-48 horas, sin mayores complicaciones; en dos casos se observó un posible cuadro de embolismo aéreo sin mayores repercusiones hemodinámicas (en uno du-

rante la canulación de la yugular interna por venodisección y en el otro al intentar un recambio de guía directamente por el catéter introductor y no a través del dilatador); en otro enfermo se laceró la vena yugular interna, siendo necesaria su reparación quirúrgica; un paciente en el que se fracturó la endoguía de alambre y un caso en el que un catéter de Swan-Ganz quedó atrapado en el filtro. Cuatro enfermos (2.02%) requirieron la colocación de dos filtros cada uno: en dos casos, el primer filtro que se disparó en posición infrarrenal no abrió por trombosis caval inadvertida, necesitando la colocación de un segundo filtro en posición suprarrenal; en el tercer paciente, el primer dispositivo quedó mal colocado en la vena renal derecha, por lo que se colocó un segundo filtro en posición infrarrenal y en el último caso el primer filtro se colocó en una vena lumbar, requiriendo un segundo filtro en posición suprarrenal.

De los 198 pacientes a los que se les practicó interrupción de la vena cava, sólo dos (1.01%) han tenido datos clínicos y gammagráficos de tromboembolismo pulmonar recurrente.

DISCUSIÓN

La baja frecuencia de trombosis del filtro de Greenfield se debe al diseño cónico que, aun cuando el 70% de su vertical esté ocupada por coágulos, permite hasta un 49% del área de sección transversa con flujo libre, lo que garantiza su permeabilidad a largo plazo.¹⁹

Una de las principales controversias sobre la colocación suprarrenal de este dispositivo es su oclusión con la consecuente trombosis de las venas renales y suprahepáticas.²⁰ En relación a esto, estudios clínicos y de laboratorio han demostrado, a 16 años, 4% de embolismo pulmonar recurrente y 100% de permeabilidad documentado por ultrasonido y tomografía computada. Esta elevada permeabilidad no sólo se debe al diseño cónico del filtro, sino al elevado flujo venoso renal que facilita la lisis de los coágulos atrapados.²¹⁻²³

Al igual que en la literatura y como la presente serie claramente lo ilustra, sólo se requiere la interrupción suprarrenal de la VCI en un 6-10% de los casos, principalmente en pacientes con trombosis de la vena infrarrenal, en enfermas embarazadas para evi-

tar el contacto del filtro con el útero grávido, lo que ocasionaría su posible compresión, angulación, migración y hasta fractura del mismo y como prevención o tratamiento de embolizaciones tumorales sobre todo en casos de adenocarcinoma renal.²⁴⁻²⁶

Dados los excelentes resultados de la gran mayoría de los filtros intracavales, se han propuesto indicaciones ampliadas para su colocación, tales como:

1. Pacientes con trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar, con baja reserva cardiopulmonar, en los que un nuevo episodio embólico sería catastrófico.^{27,28}
2. Enfermos con TVP iliofemoral con coágulo flotante, ya que en éstos, a pesar de anticoagulación, el riesgo descrito de TEP es hasta de 26% en los casos de TVP unilateral y de 42.8% si es bilateral.⁽²⁹⁾
3. Pacientes oncológicos con TVP y/o TEP, en los cuales la terapia anticoagulante ocasiona hemorragias mayores hasta en el 35% de los casos y, a pesar de ésta, existe una frecuencia de TVP y TEP recurrente del 42% y del 13-20%, respectivamente.³⁰⁻³²
4. Indicaciones profilácticas:
 - a) Pacientes candidatos a artroplastía de rodilla o cadera con baja reserva cardiopulmonar, ya que su riesgo tromboembólico es del 28 al 50%.³³⁻³⁵
 - b) Enfermos politraumatizados principalmente con fracturas de pelvis y/o huesos largos o trauma craneoencefálico y raquimedular, ya que en éstos la incidencia de eventos tromboembólicos es del 20-60% y, por lo general, presentan contraindicación para anticoagulación.³⁶⁻³⁹

En relación a las indicaciones ampliadas, Alexander cuestiona si el empleo de filtros profilácticos está justificado, al observar un desproporcionado incremento anual en la colocación de estos dispositivos a partir de 1989, sobre todo con la aparición de sistemas y dispositivos percutáneos colocados por no cirujanos (radiólogos, cardiólogos y hemodinamistas).⁴⁰ Interesantemente observamos en nuestra serie

que, a partir de 1997, con la introducción de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM),^{41,42} tanto en la profilaxis como en el tratamiento de los pacientes con TVP y/o TEP una disminución en la colocación de filtros en un 47.64%.

Una de las líneas más activas de investigación es actualmente el diseño de filtros cavales temporales o removibles, con la finalidad de proteger al paciente durante el periodo de mayor riesgo de TEP, para después ser retirados.¹⁴

Filtro temporal: Una vez colocado, éste queda anclado con un catéter que va desde el ápice del filtro hasta exteriorizarse por el sitio de venopunción y quedar fijo en la piel, para ser retirado posteriormente con este mismo catéter.

Filtro removible: Éste se coloca en la vena cava igual que un filtro permanente, pero en su diseño consta de un mecanismo de enganche que le permite ser retirado en un segundo procedimiento con un dispositivo especial.

Aunque la idea del empleo de estos sistemas interruptivos cavales temporales es muy atractiva principalmente para indicaciones profilácticas, como en casos de trauma y cirugía ortopédica, éstos no han alcanzado gran aceptación debido a una diversidad de complicaciones tales como:⁴³

- A) Un problema significativo con ambos filtros es la rápida endotelialización de sus patas que están en contacto con la cava, por lo que, al intentar su retiro, ésta se podría lesionar o desgarrar. Para evitar esta complicación, los filtros requieren removerse antes de 15 días, pero dado que, tanto en los pacientes politraumatizados como en los de cirugía ortopédica, el periodo de riesgo tromboembólico es hasta de cuatro a seis semanas, se necesitarían tres recambios de filtros, lo que no sería costo-beneficio.
- B) Algunos problemas muy particulares de los filtros temporales son: riesgo de migración, trombosis inducida por el catéter tanto caval como en el sitio de acceso e infección.
- C) Los filtros removibles requieren de un sistema complejo para su retiro y cierto grado de habilidad del operador. También se ha advertido que hasta un 85.54% de estos dispositivos se

quedan permanentemente, ya que en la cavografía pre-retiro se observa la presencia de trombos atrapados en el filtro, los cuales podrían ser embolizados durante las maniobras de recuperación.

- D) Finalmente, otra de las dificultades que se ha encontrado con ambos filtros es que, una vez retirados, el daño endotelial causado en las paredes de la cava puede ocasionar trombosis extensa de la misma y tromboembolismo pulmonar.

CONCLUSIONES

1. El estándar de oro, en el tratamiento de la TVP y/o TEP, continúa siendo la anticoagulación con heparina, warfarina y actualmente con heparinas de bajo peso molecular.⁴⁴⁻⁴⁷
2. Las únicas indicaciones formales para la interrupción de la vena cava son las categóricas: contraindicación o complicaciones de la anticoagulación, tromboembolismo pulmonar repetitivo a pesar de anticoagulantes y posttromboembolotomía pulmonar.
3. Con base en nuestra experiencia acumulada en 16 años, en caso de requerirse la interrupción caval, el filtro de Greenfield es el dispositivo ideal.
4. En relación a las indicaciones ampliadas, para la interrupción de la vena cava, esta decisión requiere de un adecuado juicio clínico-quirúrgico; y tanto ésta como la colocación del filtro deben ser realizadas idealmente por un cirujano vascular.
5. Dada la disminución de los procedimientos interruptivos de la vena cava en casi un 50% con la introducción de las HBPM a partir de 1997, podemos inferir que éstas son más confiables y efectivas que la heparina no fraccionada, tanto en la profilaxis como en el tratamiento de los pacientes con TVP y/o TEP.
6. Aunque el concepto de la interrupción caval temporal es muy atractivo, el dispositivo idóneo aún no ha sido diseñado, por lo que en el momento actual, si un paciente requiere de un filtro, la mejor opción es colocar alguno de los modelos permanentes aprobados por la FDA.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sigler L, Romero T, Meillon LA, Gutiérrez L, Aguirre GI, Esparza C. Tromboembolia pulmonar en autopsias en un periodo de 10 años. *Rev Med IMSS (Mex)* 1996; 34: 7-11.
2. Lindblad B, Eriksson A, Bergqvist D. Autopsy-verified pulmonary embolism in a surgical department: Analysis of the period from 1951 to 1988. *Br J Surg* 1991; 78: 849-852.
3. Hull RD, Raskob GE, Rosenbloom D, Lemaire J, Pineo GF et al. Optimal therapeutic level of heparin therapy in patients with venous thrombosis. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1589-1595.
4. Levine M, Gent M, Hirsh J, Leclerc J et al. A comparison of low molecular weight heparin administered primarily at home with unfractionated heparin administered in the hospital for proximal deep vein thrombosis. *N Engl J Med* 1996; 334: 677-687.
5. Simonneau G, Sors H, Charbonnier B, Page Y, Laaban JP et al. A comparison of low molecular weight heparin with unfractionated heparin for acute pulmonary embolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 663-669.
6. Greenfield LJ, Proctor MC. Current indications for caval interruption: Should they be liberalized in view of improving technology. *Semin Vasc Surg* 1996; 9: 50-58.
7. Whitehill TA. Caval interruption methods: Comparison of options. *Semin Vasc Surg* 1996; 9: 59-69.
8. Adams JT, DeWeese JA. Partial interruption of the inferior vein cava with a new plastic clip. *Surg Gynecol Obstet* 1966; Nov: 1087-1088.
9. Eichelster P, Schenk W. Prophylaxis of pulmonary embolism. A new experimental approach with initial results. *Arch Surg* 1968; 97: 348.
10. Mobin-Uddin K, Smith PE, Martinez LD. A vein cava filter for the prevention of pulmonary embolism. *Surg Forum* 1967; 18: 209-211.
11. Greenfield LJ, McCurdy Jr, Brown PP, Elkins RC. A new intracaval filter permitting continued flow and resolution of emboli. *Surgery* 1973; 73: 599-606.
12. Rojas G, Enriquez E, Garmilla J, Gerson R, Varela M. Un nuevo filtro de Greenfield de titanio para la interrupción endovascular percutánea de la vena cava inferior. *An Med Asoc Med Hosp ABC* 1992; 37: 75-78.
13. Greenfield LJ, Proctor M.C. Endovascular methods for caval interruption. *Semin Vasc Surg* 1997; 10: 310-314.
14. Whitehill TA. Current vein cava filter devices and results. *Semin Vasc Surg* 2000; 13: 204-212.
15. Greenfield LJ, Proctor MC. Twenty-year clinical experience with the Greenfield filter. *Cardiovasc Surg* 1995; 3: 199-205.
16. Gutiérrez CR, Sánchez FC, Ramírez MJ, Sauma RS, Morales MC et al. Interrupción del flujo en la vena cava inferior por embolia pulmonar. *Rev Mex Angiol* 1995; 23: 38-42.
17. Rojas G, Cervantes J, Arcos L, Ponte R, Galicia JA. Empleo del filtro de Greenfield en posición suprarrenal. *Cir Ciruj* 1996; 64: 102-107.
18. Rojas G, Ponte R, Gerson R, Cervantes J, Florez C. Filtro de Greenfield en vena cava superior. Informe del primer caso reportado en la literatura nacional. *Rev Mex Angiol* 1997; 25: 93-97.
19. Rojas G, Cervantes J, Alvarez AC, Enriquez E, Ponte R et al. Cinco años de experiencia clínica con el filtro de Greenfield. *Cir Ibero Amer (Madrid)* 1994; 2: 94-99.
20. Stewart JR, Peyton JW, Crute SL, Greenfield LJ. Clinical results of suprarenal placement of the Greenfield vena cava filter. *Surgery* 1992; 92: 1-4.
21. Greenfield LJ, Chok J, Proctor MC, Sobel M, Shap S, Wingo J. Late results of suprarenal Greenfield vena cava filter placement. *Arch Surg* 1992; 127: 969-973.
22. Peyton JW, Stewart JR, Greenfield LJ, Crute SL. Hemodynamics and renal function following experimental suprarenal vena caval occlusion. *Surg Gynecol Obstet* 1992; 155: 37-42.
23. Tagliabue M, Merati I, Crivellaro M. Computerized tomography in the follow up of inferior vena cava filters. *Radiol Med* 1991; 82: 315-321.
24. Brenner DW, Brenner CJ, Scott J, Wehberg K, Granger JP, Schellhammer PF. Suprarenal Greenfield filter placement to prevent pulmonary embolus in patients with vena caval tumor thrombi. *J Urol* 1992; 147: 19-23.
25. Teodorescu V, Schonzer H. Management of thrombophlebitis in the prepartum period. A case report. *J Cardiovasc Surg* 1992; 33: 448-450.
26. Henke P, Varma M, Proctor M, Greenfield LJ. Suprarenal Greenfield vena caval filter placement. The Ann Arbor Experience. In: ST Yao J, Pearce WH. *Modern vascular surgery*. New York, NY: McGraw Hill, 2000.
27. Pomper SR, Lutchman G. The role of intracaval filters in patients with COPD and DVT. *Angiology* 1991; 42: 85-89.
28. Rohrer MJ, Scheidler MG, Wheeler B, Cutler BS. Extended indications for placement of an inferior vena cava filter. *J Vasc Surg* 1989; 10: 44-50.
29. Berry R, George J, Shaver W. Free-floating deep venous thrombosis. *Ann Surg* 1990; 211: 719-723.
30. Cohen J, Tenenbaum M, Citron M. Greenfield filter as primary therapy for deep venous thrombosis and/or pulmonary embolism in patients with cancer. *Surgery* 1991; 109: 12-15.
31. Chan A, Woodruff RK. Complications and failure of anticoagulation therapy in the treatment of venous thromboembolism in patients with disseminated malignancy. *Aust NZ J Med* 1992; 22: 119-122.
32. Rojas G, Gerson R, Cervantes J, Arcos L, Villalobos A, Ponte R. Trombosis venosa profunda y/o tromboembolismo pulmonar en el paciente oncológico. *Rev Inst Nal Cancerol (Mex)* 1996; 42: 92-96.
33. Ascani A, Radicchia S, Paraise P. Distribution and occlusiveness of thrombi in patients with surveillance detected deep vein thrombosis after hip surgery. *Thromb Haemost* 1996; 75: 239-241.
34. Vaughn B, Knezevich S, Lombardi A, Mallory T. Use of the Greenfield filter to prevent fatal pulmonary embolism associated with total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1989; 71: 1542-1548.
35. Collins DN, Barnes CL, McCowan TC, Nelson CL, Carver DK et al. Vein cava filter use in orthopaedic trauma patients with recognized preoperative venous thromboembolic disease. *J Orthop Trauma* 1992; 6: 135-138.
36. Rogers FB, Shackford SR, Ricci MA. Routine prophylactic vena cava filter insertion in severely injured trauma patients decreases the incidence of pulmonary embolism. *J Am Coll Surg* 1995; 180: 641-647.
37. Khansarinia S, Dennis JW, Veldenz HC. Prophylactic Greenfield filter placement in selected high-risk trauma patients. *J Vasc Surg* 1995; 22: 231-236.

38. Leach TA, Pastena JA, Swan KG, Tikellis JI, Blackwood JM, Odom JW. Surgical prophylaxis for pulmonary embolism. *Ann Surg* 1994; 60: 292-295.
39. Winchell RJ, Hoyt DB, Walsh JC, Simons RK, Eastman AB. Risk factors associated with pulmonary embolism despite routine prophylaxis: Implications for improved protection. *J Trauma* 1994; 37: 600-606.
40. Alexander JJ, Yuhás JP, Piotrowski JJ. Is the increasing use of prophylactic percutaneous IVC filters justified? *Am J Surg* 1994; 168: 102-106.
41. Wakefield TW, Proctor M. Current Status of pulmonary embolism and venous thrombosis prophylaxis. *Semin Vasc Surg* 2000; 13: 171-181.
42. Ageno W, Turpie AG. Low molecular weight heparin in the treatment of pulmonary embolism. *Semin Vasc Surg* 2000; 13: 189-193.
43. Vogelzang RL. Removable nonpermanent vena cava filters. Current concepts and status. In: ST Yao J, Pearce WH. *Modern vascular surgery*. New York, NY: McGraw-Hill, 2000.
44. Decousus H, Leizorovicz AL, Parent F, Page Y, Tardy B et al. A clinical trial of vena cava filters in the prevention of pulmonary embolism in patients with proximal deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 1998; 338: 409-415.
45. The Columbus Investigators. Low molecular-weight heparin in the treatment of patients with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 1997; 337: 657-662.
46. Koopman MMV, for the Tasman Study Group. Treatment of venous thrombosis with intravenous unfractionated heparin administered in the hospital as compared with subcutaneous low-molecular weight heparin administered at home. *N Engl J Med* 1996; 334: 682-687.
47. Hirsh J, Siragusa S, Cosmi B. Low molecular weight heparins (LMWH) in the treatment of patients with acute venous thromboembolism. *Thromb Haemost* 1995; 74: 360-363.

Premio Nobel de Medicina 1967

Ragnar Arthur Granit
Haldan Keffer Hartline
George Wald

Haldan Keffer Hartline (1903-1983). Nació en Bloomsburg, Pennsylvania, EUA, en 1903. Inició sus estudios en el *Lafayette College* de Pennsylvania graduándose en Ciencias en 1923, posteriormente inicia investigaciones sobre la visión en el Departamento de Fisiología del Johns Hopkins, de donde se gradúa como médico en 1927 para profundizar sus estudios en matemáticas y física como herramientas para sus investigaciones biofísicas. En 1931, acepta un puesto en la Universidad de Pennsylvania en Philadelphia en la Fundación Eldridge Reeves Johnson para Física Médica en donde estudió la actividad de las fibras del nervio óptico del cangrejo herradura, posteriormente de la rana, hasta que en 1940 investigó los problemas en la visión nocturna en humanos. En 1949, es nombrado jefe del Departamento de Biofísica de la Universidad Johns Hopkins y en 1963 como profesor de la Universidad Rockefeller. Fue galardonado con el Premio Nobel en Fisiología y Medicina en 1967 por sus descubrimientos acerca de los procesos fisiológicos y químicos de la visión en los ojos. Falleció en 1983.
